

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 LATAR BELAKANG

Kanker telah menjadi penyebab utama kematian di seluruh dunia, melampaui penyakit lain dalam hal jumlah korban jiwa yang ditimbulkan [1]. Menurut *World Health Organization* (WHO), kanker menyebabkan 10 juta kematian pada tahun 2020 dengan 19,3 juta kasus baru terdeteksi pada tahun yang sama [2]. Kanker tulang, sebagai salah satu jenis kanker, menyumbang sebagian dari masalah kesehatan global ini dan membawa beban klinis serta ekonomi yang besar yang terus meningkat. Kanker tulang merupakan salah satu jenis kanker yang meskipun relatif jarang terjadi dibandingkan jenis kanker lainnya, namun memiliki dampak yang signifikan terhadap kualitas hidup pasien. Di Indonesia, kanker tulang mengalami prevalensi sekitar 5% dari semua jenis kanker yang terjadi, sementara secara global, hanya 1% dari semua jenis kanker adalah kanker tulang. Karena insiden kanker tulang yang rendah, diagnosis dan pengobatannya sering tertunda, mengakibatkan tingkat kematian yang tinggi. Dari 700.000 kasus, lebih dari 220.000 pasien meninggal, sehingga tingkat kelangsungan hidup global sekitar 68% [3].

Salah satu strategi utama dalam pengobatan kanker tulang yaitu reseksi tumor, yang diikuti oleh kemoterapi dan radioterapi, atau kombinasi keduanya. Namun, metode ini sering menimbulkan keterbatasan seperti perlunya operasi berulang dan risiko kambuhnya sel kanker akibat pengangkatan yang tidak sempurna. Selain itu, efek samping yang signifikan, seperti kerontokan rambut, diare, anemia, infeksi, biaya yang tinggi, dan durasi pengobatan yang relatif lama juga menjadi masalah [2]. Salah satu pendekatan menarik untuk mengatasi keterbatasan ini, dengan tujuan utama meningkatkan proses penyembuhan tulang, mencegah kekambuhan sel kanker, dan meningkatkan kualitas hidup pasien, adalah penggunaan implan klinis berbasis *scaffolds* yang telah diteliti untuk pengobatan kanker tulang dan rehabilitasi pasca perawatan. *Scaffolds* memainkan peran penting dalam regenerasi tulang dengan berfungsi sebagai substrat fisik untuk mengisi area yang rusak, merekrut sel, serta mendorong proliferasi dan diferensiasi sel [4]. Selain

itu, *scaffolds* terbukti mampu menghambat viabilitas sel osteosarkoma manusia hingga 93% [2]. Ini menunjukkan potensi *scaffolds* dalam pengobatan kanker tulang dan sebagai strategi untuk mempercepat waktu pemulihan dan mencegah kekambuhan tanpa memerlukan operasi kedua. Namun, bahan implan *scaffolds* konvensional sering kali tidak mampu memenuhi semua persyaratan biologis dan mekanis yang dibutuhkan untuk pemulihan yang optimal.

Kitosan, yang merupakan turunan dari kitin, memiliki sejumlah sifat unggul, termasuk biokompatibilitas, biodegradabilitas, sifat antimikroba, kemampuan merangsang aktivitas makrofag, serta mendorong proses osteogenesis, sehingga menjadikannya salah satu bahan utama yang potensial untuk pembuatan *scaffold* [5]. Sementara itu, gelatin, yang merupakan jenis protein yang dihasilkan dari hidrolisis kolagen asal hewan seperti tulang dan jaringan ikat, juga sering digunakan dalam pembuatan *scaffolds* untuk regenerasi tulang. Seperti halnya kitosan, gelatin juga memiliki keunggulan biokompatibilitas, biodegradabilitas, serta tidak bersifat toksik [6]. Studi sebelumnya menunjukkan bahwa kombinasi kitosan dan gelatin dalam pembuatan *scaffolds* memberikan peningkatan respons biologis dibandingkan dengan kitosan murni [7]. Hal ini menjadikan kombinasi tersebut sangat menjanjikan untuk optimasi *scaffolds* sebagai kandidat implan bagi pasien kanker tulang.

Inflamasi merupakan salah satu tantangan utama yang perlu diperhatikan pasca pemasangan implan klinis berbasis *scaffolds* pasca-operasi [8]. Proses resorpsi gelatin oleh tubuh dapat memicu perubahan pH dan konsentrasi ion lokal, yang berpotensi mengganggu proses penyembuhan [9]. Selain itu, gelatin dapat menjadi substrat bagi pertumbuhan bakteri seperti *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus*, sehingga meningkatkan risiko terjadinya inflamasi dan infeksi [10]. Meskipun kitosan memiliki sifat antimikroba dan antiinflamasi, efektivitas *scaffolds* berbasis kitosan-gelatin masih memerlukan peningkatan. Penambahan senyawa bioaktif yang memiliki kemampuan antiinflamasi dan antimikroba dapat menjadi solusi untuk mengurangi risiko peradangan dan infeksi pasca-operasi.

Ekstrak daun sirih (*Piper betle L.*) diketahui mengandung kadar antioksidan yang tinggi, terutama senyawa fenol dan flavonoid, yang berpotensi mencegah

terjadinya inflamasi pascaoperasi [11]. Fenol merupakan senyawa antioksidan yang mampu menangkal radikal bebas, sehingga dapat melindungi sel dari kerusakan oksidatif dan mencegah inflamasi. Sementara itu, flavonoid dikenal memiliki sifat multifungsi, seperti antiinflamasi, antimikroba, dan stimulasi regenerasi sel [11], [12]. Secara khusus, flavonoid dalam ekstrak ini berperan dalam stimulasi pertumbuhan sel *osteoblasts*, yang berkontribusi pada proses penyembuhan luka dan regenerasi jaringan tulang [11], [12]. Ekstrak daun sirih (*Piper betle* L.) dipilih dalam penelitian ini karena memiliki kandungan fenol dan flavonoid yang lebih tinggi dibandingkan senyawa bioaktif lainnya seperti  $\alpha$ -Mangostin, Usnic acid, dan *Daemonorops Draco* [11]. Selain itu, beberapa studi juga menunjukkan bahwa ekstrak *Piper betle* L. memiliki aktivitas antitumor dan antikarsinogenik [13].

Kitosan-gelatin sebagai bahan utama *scaffolds* akan berfungsi sebagai matriks struktural yang memberikan dukungan fisik dan bertindak sebagai kerangka untuk pertumbuhan dan proliferasi sel-sel tulang [7]. Sementara itu, ekstrak daun sirih (*Piper betle* L.) akan diintegrasikan ke dalam matriks *scaffolds* dengan tujuan memperkaya struktur *scaffolds* menggunakan senyawa-senyawa bioaktif yang terkandung dalam daun sirih. Senyawa-senyawa seperti flavonoid dan fenolik, diharapkan dapat mendukung proses regenerasi jaringan, sekaligus memberikan sifat tambahan berupa efek antiinflamasi dan antimikroba [12]. Variasi konsentrasi kitosan dalam *scaffolds* kitosan-gelatin memainkan peran penting dalam menentukan sifat mekanis, porositas, laju degradasi, kapasitas penyerapan air, serta aktivitas antibakteri *scaffolds* [14]. Pengoptimalan konsentrasi kitosan dalam *scaffolds* sangat penting untuk memastikan bahwa *scaffolds* tidak hanya memenuhi kebutuhan mekanis tetapi juga mendukung pertumbuhan dan diferensiasi sel tulang [5]. Penelitian ini bertujuan untuk mengoptimalkan *scaffolds* kitosan-gelatin dengan penambahan ekstrak bioaktif *Piper betle* L. melalui variasi konsentrasi kitosan. Tujuannya adalah untuk menemukan formulasi *scaffolds* yang ideal yang dapat digunakan sebagai implan untuk pasien kanker tulang, yang mampu mendukung regenerasi tulang, memiliki aktivitas antitumor dan anti-inflamasi yang dapat mengurangi peradangan pasca-operasi.

## 1.2 RUMUSAN MASALAH

Adapun rumusan masalah dari penelitian ini adalah:

- 1) Bagaimana pengaruh variasi konsentrasi kitosan terhadap sifat fisik, kimia, dan biologis *scaffolds* kitosan-gelatin dengan penambahan ekstrak *Piper betle* L.?
- 2) Bagaimana efektivitas antibakteri dan sifat anti-inflamasi dari *scaffolds* kitosan-gelatin dan penambahan ekstrak *Piper betle* L. dengan variasi konsentrasi kitosan sebagai kandidat implan tulang pada pasien kanker tulang?

## 1.3 BATASAN MASALAH

Penelitian ini akan membatasi variasi konsentrasi kitosan dalam rentang 2% w/v, 4% w/v, 6% w/v, dan 8% w/v guna mengevaluasi pengaruhnya terhadap sifat fisik, kimia, dan biologis *scaffolds*. Komposisi gelatin dan ekstrak *Piper betle* L. akan dijaga konstan, masing-masing dengan konsentrasi 2% w/v untuk gelatin dan 9% w/v untuk ekstrak *Piper betle* L. *Scaffolds* yang akan dianalisis merupakan kombinasi dari kitosan, gelatin, dan ekstrak *Piper betle* L.

## 1.4 TUJUAN

Tujuan dari Penelitian ini adalah:

- 1) Menganalisis pengaruh variasi konsentrasi kitosan terhadap sifat fisik, kimia, dan biologis *scaffolds* kitosan-gelatin yang ditambahkan ekstrak bioaktif *Piper betle* L.
- 2) Menentukan efektivitas regenerasi tulang dan mencegah terjadinya infeksi pada *scaffolds* kitosan-gelatin dengan penambahan ekstrak bioaktif *Piper betle* L. pada berbagai konsentrasi kitosan.

## 1.5 MANFAAT

Penelitian ini bertujuan mengoptimalkan *scaffolds* kitosan-gelatin dengan penambahan ekstrak bioaktif *Piper betle* L. melalui variasi konsentrasi kitosan untuk menghasilkan implan tulang yang efektif dalam mempercepat pemulihan pasien kanker tulang. *Scaffolds* yang dihasilkan diharapkan memiliki sifat antibakteri dan anti-inflamasi, sehingga dapat mengurangi risiko infeksi dan

peradangan pasca-operasi. Selain itu, penelitian ini memberikan alternatif bahan baku potensial untuk pengembangan produk implan medis dengan efektivitas tinggi, serta biokompatibilitas dan biodegradabilitas yang baik.

## **1.6 SISTEMATIKA PENULISAN**

Penelitian ini dibagi menjadi beberapa bagian. Bab 1 berisi penjelasan mengenai latar belakang penelitian, rumusan masalah, batasan masalah, tujuan penelitian, manfaat penelitian, serta sistematika penulisan yang digunakan dalam penelitian ini. Pada bab 2 dibahas literatur dan penelitian sebelumnya yang relevan dengan topik penelitian ini. Tinjauan ini mencakup kajian mengenai *scaffolds*, kitosan, gelatin, dan ekstrak *Piper betle* L., serta aplikasinya dalam bidang biokomposit dan implan tulang. Bab 3 menyajikan rincian jalur penelitian, meliputi prosedur penelitian yang digunakan, bahan dan alat yang diperlukan, serta metode yang diterapkan. Uji karakterisasi meliputi uji fenol dan flavonoid, FTIR, degradasi, *swelling*, dan uji antibakteri, dijelaskan secara terperinci. Bab 4, disajikan hasil dari sintesis dan karakterisasi *scaffolds* kitosan-gelatin dengan penambahan ekstrak *Piper betle* L. Analisis hasil pengujian mencakup sifat fisik, kimia, dan biologis dari *scaffolds*, serta pembahasan mengenai pengaruh variasi konsentrasi kitosan terhadap sifat-sifat tersebut. Terakhir, pada bab 5 berisi kesimpulan dari hasil penelitian yang telah dilakukan serta saran untuk penelitian selanjutnya. Kesimpulan mencakup hasil karakterisasi *scaffolds* sebagai kandidat implan tulang dan potensi penggunaannya di masa depan.