

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kartilago merupakan jaringan pembentuk antar permukaan sendi yang melakukan fungsi biomekanikanya sampai terjadi proses degeneratif yakni sekitar ± 80 tahun kehidupan manusia atau ketika terjadi trauma pada kartilago tersebut sehingga terjadi suatu kerusakan. Sampai saat ini belum ada material buatan manusia apapun yang memberikan hasil sebaik kartilago asli yang sebelumnya rusak tersebut. Kartilago memiliki fungsi sebagai pemberi lubrikasi yang mengurangi gesekan atau friksi saat sedang melaksanakan suatu gerakan. Sedangkan beban yang timbul pada saat gerakan diabsorpsi dan didistribusikan pada tulang subkondral (Mankin *et al.*, 2000). Kartilago hialin merupakan salah satu dari tiga kartilago yang ada di dalam tubuh manusia, dan merupakan kartilago yang terletak pada permukaan sendi dan bersifat anisotropik, tidak memiliki pembuluh darah, serta tidak memiliki sistem limfatik (Fritz *et al.*, 2008; Chubinskaya, Malfait & Wimmer, 2013).

Sifat kartilago sendi yang tidak memiliki pembuluh darah atau avaskular dari kartilago sendi ini menyebabkan adanya masalah pada proses penyembuhan kartilago yang rusak. Faktor lain yang menyebabkan masalah ini adalah tidak didapatkan adanya sel yang *undifferentiated* dalam kartilago yang berperan dalam proses perbaikan dari kartilago tersebut. Faktor-faktor seperti yang sudah tersebut sebelumnya menyebabkan proses penyembuhan dari kartilago yang rusak tidak dapat menjadi suatu jaringan kartilago seperti semula, sehingga memiliki sifat biomekanik yang berbeda (Mankin *et al.*, 2000). Akan tetapi, trauma pada tulang rawan di sendi dimana termasuk didalamnya adalah tulang subkondral akan menstimulasi terbentuknya suatu *blood clot*. *Blood clot*

ini akan menstimulasi terbuatnya jaringan ikat yang memiliki dimana sifat biomekaniknya menjadi jauh berbeda dengan tulang rawan hialin pada sendi (Fritz *et al.*, 2008; Schmitz *et al.*, 2016). Komposisi pada jaringan reparasi ini tidak menyerupai kartilago hialin normal, sehingga akan mengalami degenerasi menjadi matriks fibrokartilago (ditandai dengan kolagen tipe I > kolagen tipe II). Degenerasi terhadap jaringan reparasi ini akan terjadi, sel menyerupai kondrosit akan mati, dan akhirnya setelah 12 bulan, sel-sel menjadi fibroblast yang dikelilingi matriks yang dipenuhi kolagen tipe II (Ulrich-Vinther *et al.*, 2003). Bila sifat serta kondisi biomekanika kartilago sendi yang kurang baik, maka akan dapat menjadi penyebab timbul kerusakan kartilago yang lebih berat dan juga performa pasien sendiri akan menurun (Cicutini *et al.*, 2005; Michael, Schluter-Brust & Eysel, 2010).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Widuchowski, *et al.* di Polandia pada tahun 2007, didapatkan adanya lesi kondral pada 60% pasien dari 25,124 pasien pada tahun 1989-2004, didapatkan 67% berupa lesi kondral fokal, 29% osteoarthritis, 2% osteokondritis disekans, dan 1% tipe lain. Mekanisme cedera terbanyak adalah karena trauma non-kontak sebanyak 58%, diikuti cedera olahraga, terutama sepak bola dan ski sebanyak 46%, dan cedera pada aktivitas sehari-hari sebanyak 45%. Disebutkan juga data lain pada penelitian ini yakni kelompok usia terbanyak adalah 21-30 tahun (34%), jenis kelamin yang paling banyak adalah laki-laki (66%) (Widuchowski, Widuchowski & Trzaska, 2007). Pada lesi kondral yang kecil sekalipun (<1cm), angka kejadian kerusakan kartilago pada subregio lain pada sendi lutut yang sama akan meningkat. Berdasarkan adanya perluasan kerusakan pada subregio lain pada sendi lutut tersebut, disimpulkan bahwa *cartilage defect* merupakan suatu faktor predisposisi timbulnya *osteoarthritis* (OA). Keluhan nyeri pada pasien dengan OA dapat menurunkan kualitas

hidup serta produktivitas dari pasien (Michael, Schluter-Brust & Eysel, 2010; Roemer *et al.*, 2013; Niemeyer *et al.*, 2016; Guermazi *et al.*, 2017).

Cell-Based Therapies seperti *Autologous Chondrocyte Implantation* (ACI) serta pengembangannya dan *Bone Marrow Stimulation* (BMS) seperti *Microfracture* adalah jenis dari tindakan operatif pada kartilago hialin sendi yang bertujuan untuk mencapai penyembuhan dari kartilago hialin sehingga dapat didapatkan struktur yang paling mendekati aslinya dan juga biomekanika yang kuat seperti asalnya. Akan tetapi, *cost-effectiveness* dari ACI dibandingkan dengan metode lain masih belum dapat ditentukan (Clar *et al.*, 2005; Knutsen *et al.*, 2007; Bedi, Feeley & Williams, 2010; Niemeyer *et al.*, 2016). Pada lesi dengan ukuran lebih dari 4cm² teknik yang berdasarkan ACI dan beberapa generasi pengembangan dari ACI, yaitu *Matrix Assisted-ACI*, *ACI-C* (*patch* kolagen) yang dijahitkan di atas ACI untuk memfiksasi, serta *ACI-P* (*periosteum patch*) memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan *microfracture*. *Microfracture* ini digunakan untuk lesi yang lebih kecil. Namun pada penelitian lain dikatakan bahwa hasil jangka panjang dari kedua teknik rekayasa jaringan tersebut tidak banyak berbeda. Lalu pada penelitian jangka panjang ditemukan bahwa *microfracture* memberikan hasil yang bervariasi (Mankin, Mow & Buckwalter, 2000; Oussedik, Tsitskaris & Parker, 2015).

Regenerasi jaringan penyembuhan pada lesi kartilago diharapkan tujuan agar dapat berupa suatu kartilago *hyaline-like* seperti yang didapatkan yang cukup dilakukan satu kali operasi saja dengan cara pemberian *Scaffold* yang diberi perlakuan *seeding* dengan *stem cell*. Penelitian yang dilakukan oleh Ito, *et al.* pada 2005 sebelumnya, melakukan rekayasa jaringan dengan kondrosit autolog yang di-*seeding* pada *scaffold* memakai atelocollagen dan *poly-L-lactic acid* (PLLA) yang

mendapatkan hasil pada evaluasi minggu ke-12 berupa jaringan kartilago *hyaline-like*.(Ito *et al.*, 2005)

Pada studi yang dilakukan oleh di Surabaya tahun 2017 menunjukkan perkembangan dari penggunaan stem cell, yakni pemberian *seeding* pada *Freeze-Dried Bovine Cartilage* (FDBC) sebagai *scaffold* dimana *seeding* tersebut berasal dari *Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells* (BMSCs) sebagai sumber sel , dan pada evaluasi minggu ke 12 didapatkan hasil yang baik.(Utomo *et al.*, 2017) Melalui penelitian tersebut, dibentuklah FDBC ini menjadi bentuk *sponge* yang disebut sebagai Dwikora–Ferdiansyah–Lesmono–Purwati (DFLP) *Scaffold*. DFLP-*Scaffold* ini adalah merupakan jenis dari *Decellularized Cartilage Bovine Scaffold* (DCBS). Uji biokompatibilitas pada *scaffold* ini menunjukkan hasil bahwa DCBS ini layak sebagai biomaterial. Lalu, pada kondisi hipoksia *seeding* dengan *Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells* (BMSCs) menunjukkan hasil yang lebih baik daripada kondisi normoksia, akan tetapi pada *scaffold* yang bersifat 3 dimensi karena porositasnya terjadi perbedaan gradien oksigen (Fachrizal, 2017; Mahyudin *et al.*, 2018).

Pada penelitian ini, peneliti memberi perlakuan *seeding* menggunakan ASCs pada DFLP-*Scaffold* yang akan diinsersikan pada kartilago lutut dari *New Zealand White Rabbit* yang mengalami defek. Selanjutnya dilakukan evaluasi untuk menilai kandungan dari kolagen tipe I dan tipe II pasca implantasi. Penilaian kolagen tipe I dan tipe II ini bertujuan untuk melihat apakah kandungan dari jaringan baru yang terbentuk lebih menyerupai kartilago hialin daripada fibrokartilago. Hasil yang diharapkan adalah bahwa jaringan regenerasinya dapat menyerupai jaringan kartilago hialin (Ulrich-Vinther *et al.*, 2003).

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimanakah pengaruh pemberian DFLP-*Scaffold* dan *ASCs* atau sekretom terhadap ekspresi Kolagen Tipe I dan II pada regenerasi kartilago artikular in-vivo?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Menganalisis ekspresi Kolagen Tipe I dan II pada regenerasi kartilago artikular dengan menggunakan DFLP-*Scaffold* dan *ASCs* atau sekretom secara in-vivo pada model cedera kartilago

1.3.2 Tujuan khusus

1. Menganalisis pengaruh pemberian DFLP-*Scaffold* terhadap ekspresi kolagen tipe 1 pada model cedera kartilago.
2. Menganalisis pengaruh pemberian DFLP-*Scaffold* terhadap ekspresi kolagen tipe2 pada model cedera kartilago.
3. Menganalisis pengaruh pemberian DFLP-*Scaffold* + *ASCs* terhadap ekspresi kolagen tipe 1 pada model cedera kartilago
4. Menganalisis pengaruh pemberian DFLP-*Scaffold* + *ASCs* terhadap ekspresi kolagen tipe 2 pada model cedera kartilago
5. Menganalisis pengaruh pemberian DFLP-*Scaffold* + Sekretom terhadap ekspresi kolagen tipe 1 pada model cedera kartilago
6. Menganalisis pengaruh pemberian DFLP-*Scaffold* + Sekretom terhadap ekspresi kolagen tipe 2 pada model cedera kartilago

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Mengetahui efek dari pengaplikasian DFLP-*Scaffold* dengan ASCs atau Sekretom terhadap regenerasi kartilago melalui evaluasi kolagen tipe I dan tipe II pada model cedera kartilago.

1.4.2 Manfaat praktis

Memberikan wawasan mengenai penggunaan DFLP *scaffold* dengan ASCs atau Sekretom terhadap regenerasi kartilago utamanya pada evaluasi kolagen tipe I dan tipe II pada model cedera kartilago sehingga dapat menjadi acuan dan pertimbangan dalam melakukan terapi pada pasien dengan cedera kartilago.