

## BAB I PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Gangguan sendi temporomandibula merupakan kejadian yang sering terjadi dengan, prevalensinya sekitar 20 - 30% dari populasi orang dewasa (Lee *et al.*, 2012). Defek yang terjadi pada tulang kartilago kondilus mandibula dapat disebabkan oleh trauma, penyakit tulang degeneratif atau kelainan kongenital (Cobo *et al.*, 2019; Trice *et al.*, 2010). Pada penyakit degenerasi sendi yang disebabkan oleh karena proses menua, jaringan sendi akan mengalami proses degenerasi pada jaringan sekitar sendi sehingga hanya tersisa sedikit kondrosit dan fibroblas (Lories, 2008). Terjadi penipisan pada kartilago subkondral membran sinovial, jaringan keras dan jaringan keras pada sendi yang mengalami degenerasi. (Jiao *et al.*, 2011).

Etiologi penyakit degenerasi sendi rahang yang paling umum adalah karena faktor mekanis pada sistem stomatognati yaitu akibat keadaan sendi rahang yang tidak stabil. Faktor usia, tingkat populasi, faktor trauma dan faktor metabolisme tubuh akan mempengaruhi biaya perawatan, yang dapat semakin tinggi pada suatu perawatan penyakit degenerasi sendi rahang (Felson, 2009).

Modalitas terapi yang masih banyak di gunakan untuk penyakit akibat gangguan sendi temporo mandibula seperti pada kasus kerusakan permukaan sendi akibat arthritis adalah dengan intervensi pembedahan. Dilaporkan bahwa metode penggantian sendi dengan material *alloplastic* banyak diindikasikan untuk kasus-kasus seperti *osteoarthritis*, *rheumatoid arthritis*, artitis pasca trauma, ankilosis

sendi, deformitas sendi hingga kasus neoplasia (Quinn dan Granquist, 2015). Terapi bedah diberikan apabila diperlukan koreksi pada deformitas sendi yang mengganggu aktivitas sehari-hari. Macam terapi pembedahan diantaranya adalah osteotomi, pengangkatan sendi, penghilangan osteofit, artroplasti parsial atau total serta *joint infusion* atau *arthrocentesis* yang diindikasikan untuk kasus gangguan sendi parah yang tidak memberikan respon terhadap terapi konservatif (Soeroso, 2006).

Modalitas terapi pembedahan mempunyai komplikasi yang serius (Dolwick *et al.*, 2019). Komplikasi yang mungkin terjadi diantaranya dapat disebabkan karena faktor teknis dari pembedahan (Barbuto *et al.*, 2014). Metode yang minimal invasif seperti *arthrocentesis* dilaporkan adalah yang paling rendah tingkat komplikasinya yaitu antara 2 hingga 10% (Tvrđy *et al.*, 2015). Komplikasi pada intervensi bedah relatif lebih tinggi dibandingkan dengan komplikasi pada metode konservatif. (Cuéllar *et al.*, 2018). Aplikasi penggantian sendi juga membutuhkan biaya, ketersediaan produk, dapat bertahan lama, fungsional dan dapat diterima secara estetis dan secara psikososial (Cummings, 1996).

Fenomena yang muncul hingga saat ini adalah masih adanya komplikasi pasca tindakan invasif sendi temporo mandibula yang tidak dapat dihindari. Meskipun demikian metode pengobatan yang ideal untuk merawat gangguan sendi temporo mandibula belum mempunyai standar yang pasti. Prosedur regenerasi sendi temporo mandibula terkait dengan dengan anatomis, struktural dan fungsional masih merupakan tantangan. Tantangannya adalah sifat avaskularitas dari kartilago fibrosa mengakibatkan lambatnya proses metabolisme pada tulang rawan dewasa

dan juga perlambatan dan penghambatan respons terhadap kerusakan atau cedera (de Crombrughe *et al.*, 2001).

Perkembangan terkini pada bidang Ilmu Kedokteran Regeneratif dapat menyediakan solusi untuk proses regenerasi pada *Temporo Mandibular Joint (TMJ)* atau sendi temporo mandibula. *MSCs* memiliki potensi diferensiasi *multilineage*, termasuk diferensiasi kondrogenik dan osteogenik. *MSCs* bila dikombinasikan dengan *scaffold* yang sesuai, dapat membentuk kompartemen kartilago atau tulang untuk memperbaiki jaringan yang rusak dan gangguan fungsi sendi temporo mandibula (Cui *et al.*, 2017). Metode pengobatan menggunakan ilmu kedokteran regeneratif mempunyai tantangan tersendiri yaitu tentang bagaimana mendapatkan jaringan fibrokartilago yang terpisah dari struktur tulang tanpa komplikasi ankilosis atau perlengketan fibrosa yang berat untuk menjamin fungsi penting stomatognati pada pasien. Maka dari itu terapi dengan metode rekayasa jaringan telah menarik banyak perhatian sebagai pendekatan alternatif yang menjanjikan untuk perbaikan dan regenerasi jaringan, terutama kartilago artikularis (Cui *et al.*, 2017; Nirmal *et al.*, 2013).

*Human umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells (hUCMSC)*, salah satu kandidat dengan potensi tinggi yang merupakan sumber sel punca dari fetus. Tali pusat mengandung sejumlah besar sel punca epitelial (*EpSC*) dan mesenkimal (*MSC*) yang telah menunjukkan potensi yang luas dalam membantu memperbaiki jaringan atau organ yang cedera dan mengobati berbagai macam penyakit. *EpSC* membentuk jaringan lunak yang menghubungkan, menyokong atau mengelilingi struktur atau organ lainnya dari tubuh termasuk kornea, kulit dan hati (Marino *et al.*, 2019). *MSC* adalah bahan pembentuk struktur jaringan dari tubuh

kita seperti tulang, tulang rawan, otot, jaringan fibrosa dan lemak. Sedangkan *Wharton's jelly* atau *substantia gelatinae funiculi umbilicalis* merupakan substansi berbentuk gelatin yang terdapat pada *umbilical cord* atau tali pusat, terbentuk dari mucopolysaccharides (hyaluronic acid and Kondroitin Sulfat). Bekerja sebagai jaringan ikat mucus yang berisi beberapa fibroblas dan makrofag, dan berasal dari jaringan extra-embriionik mesoderm (Ansari *et al.*, 2018). Biasanya tali pusat dibuang setelah bayi lahir.

Dibandingkan dengan sel punca mesenkimal sumsum tulang (*BMSCs*), memiliki kelebihan pasokan berlimpah, pengumpulannya tanpa rasa sakit, tidak ada morbiditas *donor site*, dan *self-renewal* yang lebih cepat dan lebih lama secara *in vitro* (Wang *et al.*, 2009). *Human umbilical cord blood stem cell* dapat berdiferensiasi menjadi tiga lapisan, yaitu *adipogenic*, *chondrogenic*, dan *osteogenic* (Amiri *et al.*, 2014; Cui *et al.*, 2017). Pada suatu *scaffold* polyglycolic acid (*PGA*) yang dilakukan *seeding* dengan *human umbilical cord matrix stem cells* dan dibiakan selama 4 minggu pada *growth* medium yang berisi faktor *chondrogenic*, menunjukkan kemampuannya menghasilkan komponen matriks ekstraseluler, seperti *GAG*, kolagen tipe I dan II, serta terdapat kolonisasi sel pada *scaffold* tersebut (Bellinghen *et al.*, 2018; Mehrotra, 2013).

*Mesenchymal stem cell (MSC)* merupakan salah satu sumber sel punca alternatif yang menjanjikan dalam bidang klinis yang mendukung terapi berbasis sel. Sumsum tulang adalah sumber pertama yang dilaporkan mengandung *MSC*. Tetapi, untuk penggunaan klinis, sumsum tulang dapat merugikan karena melibatkan prosedur pengambilan donor yang sangat invasif dan seiring bertambahnya usia donor, jumlah serta kemampuan *MSC* mengalami penurunan.

Saat ini *MSC* tidak hanya diambil dari sumsum tulang belakang, tetapi telah dikembangkan isolasi *MSC* dari tali pusat karena proses isolasinya lebih tidak invasif dan tanpa membahayakan ibu maupun bayinya. Dengan demikian, tali pusat merupakan sumber alternatif untuk mendapatkan *MSC* (de Girolamo *et al.*, 2013).

*Platelet-rich fibrin (PRF)* merupakan konsentrat platelet generasi kedua yang dihasilkan dari darah autologus karena tidak diperlukan pemberian antikoagulan dan dapat diperoleh langsung dari sentrifugasi untuk memperoleh *PRF*. *Platelet-rich fibrin* dapat digunakan sebagai biomaterial fibrin yang mengandung konsentrasi tinggi dari *growth factor*. *Scaffold PRF* berperan sebagai reservoir *growth factor* dan sitokin. Molekul-molekul penting untuk perbaikan *osteocondral*, seperti *TGF- $\beta$* , *PDGF*, dan *IGF-1*, fungsional dan kaya pada *scaffold PRF*. Molekul bioaktif ini meningkatkan pertumbuhan dan proliferasi sel, meningkatkan produksi matriks kartilago, dan meningkatkan ekspresi gen kondrogenik yang berlangsung pada *scaffold PRF* (Wong *et al.*, 2017).

Kemajuan dalam bidang terapi sel terutama sel punca menarik peneliti untuk melakukan penelitian dengan menggunakan sel punca untuk mendapatkan regenerasi defek pada kartilago kondilus mandibula. Seiring dengan perkembangan terapi sel, sel punca memberi harapan sebagai sumber sel yang tidak terbatas.

Berdasarkan penelitian Marino *et al* (2019) *Warthon's jelly MSC* yang memiliki kemampuan diferensiasi yang tinggi dan memiliki kemampuan *immuno-privileged* yaitu dapat bertahan dalam waktu yang cukup lama tanpa danya risiko penolakan. *Warthon's jelly MSC* mudah untuk didapatkan dan tidak menimbulkan masalah hukum. *MSC* yang bersal dari *Umbilical Cord* memiliki kemampuan untuk

dilakukan kultur lebih baik dan diperbanyak lebih cepat dibandingkan dengan *MSC* yang berasal jaringan perinatal amnion dan korion (Kwon *et al.*, 2016).

*Tissue Engeneering (TE)* atau Rekayasa Jaringan adalah suatu ilmu yang berhubungan dengan aplikasi biologi kimia dan proses rekayasa yang berhubungan dengan perbaikan, pemulihan dan regenerasi jaringan menggunakan sel, faktor pertumbuhan dan bio material atau kombinasi ketiganya (Kumbar *et al.*, 2014). Tiga komponen utama yang diperlukan dalam proses *TE* yaitu sel punca yang dapat membentuk matriks fungsional, kesesuaian *scaffold* yang mendukung media tranplantasi dan media pertumbuhan sel, molekul bioaktif yang terdiri dari sitokin dan faktor pertumbuhan yang mampu mengatur pertumbuhan (Jenkins, 2007).

*Platelet-rich fibrin (PRF)* yang terbuat dari konsentrat platelet, memiliki bentuk seperti gel yang menyerupai *scaffold*. *PRF* merupakan faktor pertumbuhan yang kaya akan fibrin. Material ini mengandung Growth Factor *PRF* seperti *PDGF-β*, *TGF β-1*, *VEGF*, *IGF-I*, leukosit; sitokin seperti *IL-1 β*, *IL-6*, *IL-4* dan *TNFα* serta *circulating SC*. *PRF* terdiri dari konsentrasi trombin yang rendah sehingga mampu membentuk suatu jaringan fibrin yang mulus dan fleksibel sehingga dapat digunakan sebagai media *scaffold* untuk memfasilitasi sel punca (Matsuki *et al.*, 2016 ; Baek *et al.*, 2012)

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Sumarta *et al.*, (2016), *MSC* yang dibiakan bersama *PRF* memiliki kapasitas untuk mengalami diferensiasi kondrogenik dan menghasilkan matriks kartilago ekstraseluler, tetapi ekspresi gen pada kolagen tipe I, kolagen tipe II, dan kondroitin sulfat masih belum diketahui.

Sebelum penerapan strategi rekayasa jaringan ini diterapkan pada manusia, diperlukan studi penelitian menggunakan hewan coba untuk mengetahui pola

perbaikan pada defek fibrokartilago. Maka dari itu pada penelitian ini dilakukan secara *in vitro* untuk melihat ekspresi gen pada kolagen tipe I, kolagen tipe II, dan perbandingannya serta kondroitin sulfat yang diaplikasikan *hUCMSC* dan *PRF* dengan pemeriksaan Imunohistokimia.

Dalam menjalankan fungsi normal maupun abnormal sendi tetap bekerja menahan beban. Keadaan ini dapat menyebabkan struktur kartilago mengalami deformitas. Kartilago adalah suatu jaringan ikat yang bersifat kaku tetapi fleksibel. Ketika beban mengenai permukaan kartilago, gaya akan didistribusikan ke seluruh area permukaan kartilago, menghasilkan tekanan dan mengakibatkan deformitas pada jaringan (Ateshian *et al.*,1994).

Pemahaman mengenai sifat-sifat ini penting karena beberapa alasan :

1. Pertama sifat-sifat ini menentukan peran kartilago sebagai struktur yang mendistribusikan tegangan dan struktur yang melakukan absorpsi terhadap beban.
2. Kedua, tekanan dan regangan mekanis mempengaruhi sintesis matriks ekstraseluler pada kartilago, yang berakibat terjadinya kekakuan akibat proses adaptasi.
3. Ketiga, sifat mekanik struktur kartilago dan perubahan yang terjadi karena pembebanan pada sendi akan mempengaruhi tekanan dan regangan yang terjadi pada lapisan subkondral, dimana lapisan ini bertanggung jawab terhadap terjadinya kerusakan jangka pendek dan remodeling tulang dalam jangka panjang.
4. Keempat, informasi yang tepat tentang sifat biomekanik kartilago artikularis diperlukan untuk mengembangkan model simulasi sendi yang sesuai, di mana

dengan model ini distribusi tegangan dan regangan pada struktur sendi dapat diperkirakan. Hal ini memungkinkan prediksi efek manipulasi mekanik sendi dalam proses pencegahan atau perawatan gangguan sendi. Informasi mengenai sifat biomekanik tulang rawan sendi sangat diperlukan untuk pengembangan rekayasa jaringan sebagai pengganti komponen sendi temporo mandibula yang rusak (Kuroda, 2009).

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang tersebut di atas maka timbul permasalahan yaitu: Bagaimana kondrogenesis yang terjadi pada defek kartilago mandibula pasca implantasi *hUCMSC* dan *PRF*, melalui analisis ekspresi kolagen tipe I, kolagen tipe II, dan Kondroitin Sulfat.

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Melakukan evaluasi kondrogenesis pada defek kartilago mandibula pasca implantasi *hUCMSC* dan *PRF* melalui analisis ekspresi kolagen tipe I, kolagen tipe II dan Kondroitin Sulfat

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Menganalisis ekspresi kolagen tipe I, kolagen tipe II dan Kondroitin Sulfat pada defek kartilago kondilus mandibula pasca implantasi *PRF*
2. Menganalisis ekspresi kolagen tipe I, kolagen tipe II dan Kondroitin Sulfat pada defek kartilago kondilus mandibula pasca implantasi *hUCMSC*

3. Menganalisis ekspresi kolagen tipe I, kolagen tipe II dan Kondroitin Sulfat pada defek kartilago kondilus mandibula pasca implantasi kombinasi *PRF – hUCMSC*

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

##### **1.4.1 Manfaat Akademik**

Memberikan informasi ilmiah tentang ekspresi kolagen tipe I, kolagen tipe II dan Kondroitin Sulfat pada diferensiasi fibrokondrogenik *hUCMSC* dengan *scaffold PRF*.

##### **1.4.2 Manfaat Praktis**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan untuk pengembangan terapi defek kartilago mandibula melalui implantasi *stem cell* atau sel punca dari tali pusar dan menjadi dasar pada uji klinis selanjutnya untuk pengembangan terapi defek fibrokartilago pada manusia.