

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Sendi temporomandibula atau *temporomandibular joint* (TMJ) merupakan artikulasi yang dilapisi oleh fibrokartilago padat yang terbentuk di antara kondilus mandibula dan tulang temporalis (Bellinghen *et al.*, 2018). Sendi temporomandibula sangat penting bagi fungsi mulut yang normal, dan berperan penting dalam mengunyah, menelan, berbicara, kesehatan mulut dan nutrisi (Kitsoulis *et al.*, 2011).

Seperti sendi *synovial* lainnya, TMJ mendapatkan beban secara mekanik selama berfungsi. Permukaan artikulasi kondilus mandibula yang tertutup oleh kartilago serta tersusun oleh serat kolagen dan proteoglikan menyebabkan adanya respons viskoelastik terhadap *loading* dan memungkinkan kartilago mandibula berperan sebagai *stress absorber* selama TMJ berfungsi (Kuroda, 2009). Komponen proteoglikan yang memiliki hidrasi tinggi bertanggung jawab terhadap *compressive stiffness* kartilago (Soleimani *et al.*, 2014).

Cedera atau hilangnya kartilago artikularis dapat terjadi sebagai akibat dari cedera trauma atau mekanik, menyebabkan defek fokal atau melalui degenerasi progresif dan kronis (Fuentes-Mera *et al.*, 2017; Lubis dan Lubis, 2012). Berbeda dengan kartilago hyalin murni seperti pada artikulasi lainnya, fibrokartilago kondilus mandibula terpisah dengan baik dari tulang di bawahnya tanpa osifikasi atau adhesi fibrosa. Hal ini penting untuk fungsi oral pasien yang penting (Bellinghen *et al.*, 2018). Kartilago memiliki kapasitas perbaikan intrinsik yang

terbatas, dan bahkan lesi atau cedera minor dapat menyebabkan kerusakan progresif, sehingga menyulitkan pendekatan terapi (Fuentes-Mera *et al.*, 2017; Naujoks *et al.*, 2008). Pada akhirnya, defek kartilago akan menyebabkan nyeri yang berhubungan dengan aktivitas, pembengkakan, penurunan mobilitas dan sering akan berkembang menjadi *osteoarthritis* (Toh *et al.*, 2014; Tsumaki *et al.*, 2015). Penyakit dan defek pada TMJ, yang merusak lapisan kartilago kondilus, menimbulkan tantangan untuk perawatan yang signifikan (Naujoks *et al.*, 2008).

Belum ada „*gold standard*“ untuk manajemen gangguan temporomandibula. Tetapi, prosedur terapi konservatif dianggap sebagai pilihan pertama untuk perawatan gangguan temporomandibula dan berperan untuk meningkatkan fungsi sistem mastikasi (Vrbanović dan Alajbeg, 2017). Perawatan untuk defek kartilago artikularis untuk saat ini adalah dengan meringankan gejala, yang hanya menunda terjadinya degenerasi kartilago (Raftery *et al.*, 2020). Hal ini didasarkan pada perawatan terhadap adanya rasa nyeri, keterbatasan fungsi rahang bawah dan tanda-tanda *degenerative joint disease* (Vrbanović dan Alajbeg, 2017). Sedangkan modalitas pembedahan merupakan upaya terakhir setelah dilakukannya metode konservatif (Sudhakar *et al.*, 2018). Keterbatasan terapi gangguan TMJ ini menyebabkan pendekatan yang berorientasi biologis telah mendapatkan minat khusus dalam terapi kartilago (Bellinghen *et al.*, 2018; Naujoks *et al.*, 2008). Untuk mencegah degenerasi berkelanjutan, banyak perawatan yang telah dikembangkan untuk merangsang penyembuhan kartilago dengan aplikasi sel atau jaringan (Wong *et al.*, 2017). Regenerasi kartilago berbasis sel disarankan untuk meningkatkan perbaikan kartilago atau terapi rekonstruksi (Naujoks *et al.*, 2008).

Perkembangan terkini pada bidang *regenerative medicine* dapat menyediakan solusi untuk regenerasi TMJ. Tetapi regenerasi TMJ secara anatomis, struktural dan fungsional merupakan tantangannya. Banyak penelitian yang menarik berfokus pada kesesuaian sel, *scaffold* atau molekul aktif untuk regenerasi TMJ (Bellinghen *et al.*, 2018). *Scaffold* tiga dimensi dalam rekayasa jaringan berfungsi sebagai *platform* untuk interaksi kompleks sel-sel dan sel-matriks dan meniru sifat matriks ekstraseluler aslinya (Mehrotra, 2013; Nirmal *et al.*, 2013). Aspek lain yang dapat dipertimbangkan adalah porositas dan ukuran pori serta arsitektur pada *scaffold*. Kekuatan, elastisitas, *tension*, dan *compression* merupakan faktor yang diuji dalam desain *scaffold* (Corrales *et al.*, 2014). Sifat ideal *scaffold* untuk regenerasi kartilago yaitu biokompabilitas, inflamasi minimal, dan biodegradabilitas terkontrol dengan produk degradatif yang tidak beracun (Soleimani *et al.*, 2014). Dengan pendekatan yang diinginkan adalah *scaffold* unik yang menginduksi gradien molekul *osteocondral* yang mengandung populasi stem sel tunggal yang dapat mengalami diferensiasi osteogenik dan kondrogenik (Bellinghen *et al.*, 2018).

Dalam beberapa tahun ini, terapi dengan metode stem sel 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). *Mesenchymal Stem Cells* (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 TMJ (Cui *et al.*, 2017).

Human umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells, salah satu kandidat dengan potensi tinggi, merupakan sumber stem sel dari fetus, berasal dari jaringan yang dibuang (*Wharton's jelly*) setelah lahir. Dibandingkan dengan *human bone marrow-derived mesenchymal stem cells* (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 sel dapat berdiferensiasi menjadi tiga lapisan, yaitu *adipogenic*, *chondrogenic*, dan *osteogenic* (Cui *et al.*, 2017; Soleimani *et al.*, 2014). Pada beberapa penelitian menggunakan *scaffold* yang dilakukan *seeding* dengan *human umbilical cord matrix stem cells* 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).

Platelet-rich fibrin (PRF) merupakan konsentrat platelet generasi kedua yang dihasilkan dari darah autologus karena tidak diperlukan suplemen antikoagulan dan sentrifugasi langsung untuk aktivasi 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- β , PDGF, dan IGF-1, fungsional dan kaya pada *scaffold* PRF. Dengan molekul bioaktif ini, peningkatan pertumbuhan dan proliferasi sel, peningkatan produksi matriks kartilago, dan peningkatan ekspresi gen kondrogenik berlangsung pada *scaffold* PRF (Wong *et al.*, 2017).

Kolagen II dan *aggrecan* merupakan komponen utama yang penting untuk kondrogenesis. Pengembangan kondrosit dengan PRF berkonsentrasi tinggi akan meningkatkan ekspresi kolagen II dan *aggrecan*, hal ini yang mengkonfirmasi PRF membantu dalam perbaikan kartilago (Wong *et al.*, 2017). Kolagen II ini membentuk kartilago, menyediakan stabilisasi dan *tensile strength* (Soleimani *et al.*, 2014).

Karakteristik biomekanik dari jaringan asli adalah parameter desain penting untuk membuat penggantian rekayasa jaringan yang fungsional, terutama lingkungan mekanik ini penting untuk kualitas dan kuantitas jaringan *neocartilage* (Cheng *et al.*, 2019; Singh dan Detamore, 2009). Diketahui bahwa lingkungan biomekanik kartilago artikularis, yang terdiri dari gaya-gaya pada rentang gerakan yang besar, dapat merugikan *neocartilage* yang tidak memiliki sifat biomekanika yang memadai. Karena stem sel memiliki sensitivitas mekanik yang lebih besar daripada sel dewasa, sinyal biomekanik berperan penting dalam mengatur diferensiasi fenotip stem sel. Bahkan, untuk memperbaiki defek kartilago artikularis, transplantasi kartilago rekayasa jaringan sebaiknya harus memenuhi fungsi struktur *load-bearing* (Cheng *et al.*, 2019).

Sifat fungsional jaringan rekayasa sayangnya tidak dikonfirmasi oleh tes mekanik, tetapi ada bukti histologis dan imunohistokimia baik untuk kartilago dan tulang. Secara umum, rekayasa kondilus dapat diperlukan untuk menghasilkan jaringan baik kartilago dan tulang, dan penelitian yang mencoba untuk melakukannya harus mencirikan sifat mekanik tiap-tiap komponen (Aryaei *et al.*, 2016). Berdasarkan alasan di atas, penelitian ini dilakukan untuk melakukan evaluasi biomekanika *shear strength* dan modulus elastisitas pada defek kartilago

mandibula *New Zealand White Rabbit* pasca implantasi dengan *human umbilical cord mesenchymal stem cell* (hUCMSC) dan *platelet rich fibrin* (PRF) *scaffold*.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, dapat dirumuskan permasalahan yang mendasari penelitian ini adalah:

1. Apakah implantasi PRF *scaffold* dapat meningkatkan biomekanika *shear strength* dan modulus elastisitas pada defek kartilago mandibula *New Zealand White Rabbit*?
2. Apakah implantasi hUCMSC dapat meningkatkan biomekanika *shear strength* dan modulus elastisitas pada defek kartilago mandibula *New Zealand White Rabbit*?
3. Apakah implantasi hUCMSC dan PRF *scaffold* dapat meningkatkan biomekanika *shear strength* dan modulus elastisitas pada defek kartilago mandibula *New Zealand White Rabbit*?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Melakukan evaluasi biomekanika *shear strength* dan modulus elastisitas pada defek kartilago mandibula *New Zealand White Rabbit* pasca implantasi dengan hUCMSC dan PRF *scaffold*.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Membuktikan implantasi PRF *scaffold* dapat meningkatkan biomekanika *shear strength* dan modulus elastisitas pada defek kartilago mandibula *New Zealand White Rabbit*
2. Membuktikan implantasi hUCMSC dapat meningkatkan biomekanika *shear strength* dan modulus elastisitas pada defek kartilago mandibula *New Zealand White Rabbit*
3. Membuktikan implantasi hUCMSC dan PRF *scaffold* dapat lebih meningkatkan biomekanika *shear strength* dan modulus elastisitas pada defek kartilago mandibula *New Zealand White Rabbit*

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Untuk memberikan informasi mengenai biomekanika *shear strength* dan modulus elastisitas pada defek kartilago mandibula pasca implantasi dengan hUCMSC dan PRF *scaffold*.

1.4.2 Manfaat Praktis

- a. Memberikan tambahan pengetahuan terhadap perkembangan ilmu dan teknologi kedokteran khususnya mengenai rekayasa jaringan pada sendi temporomandibula.
- b. Mengetahui efek perawatan jangka panjang dan pendek dari rekayasa jaringan pada defek kartilago mandibula pasca implantasi dengan hUCMSC dan PRF *scaffold* sebagai pertimbangan terapi alternatif pada defek kartilago sendi temporomandibula.

- c. Menjadi dasar pada uji klinis selanjutnya untuk pengembangan terapi alternatif pada defek kartilago mandibula.