

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Defek duramater merupakan masalah yang sering dihadapi oleh dokter bedah saraf. Defek ini dapat terjadi akibat proses tindakan pembedahan maupun karena proses patologis. Prosedur penutupan duramater disebut sebagai duraplasti. Metode duraplasti secara primer dengan tehnik penjahitan merupakan metode ideal yang perlu dilakukan untuk mencegah terjadinya kebocoran cairan serebrospinal (CSS) (Protasoni *et al.*, 2011), namun trauma struktur anatomi normal disertai hilangnya jaringan duramater membuat hal ini tidak selalu memungkinkan untuk dikerjakan. Pembengkakan serebrum atau serebelum dan penyusutan batas duramater selama operasi bedah saraf berkepanjangan menyebabkan penutupan primer tidak memungkinkan untuk dilakukan. Dokter bedah pada kondisi tersebut perlu menutup defek dengan *graft* yang berasal dari jaringan lain. Biomaterial pengganti duramater yang baik harus memenuhi kriteria berikut; materi harus dapat diterima oleh jaringan tubuh (biokompatibel), tidak menimbulkan reaksi inflamasi, mampu mencegah kebocoran cairan serebrospinal dan terjadinya perlekatan jaringan permukaan otak (Danish, 2006).

Biomaterial yang dapat digunakan sebagai penutup defek dapat dikelompokkan menjadi; bahan *autologous* (Kosnik, 2009; Lam & Casper, 2012; Thammavaram, 1990), *allograft* (Warren *et al.*, 20014), *xenograft* (Bejjani & Zabramski, 20017; Knopp *et al.*, 2005; Filippi *et al.*, 2001) maupun bahan buatan atau sintetik (Bathia

et al, 1995; Verheggen *et al*, 1997; Kurpinski & Patel, 2011). Bahan *autologous* antara lain; ligamentum nuchae, *fasia latta*, perikranium, dan fasia dari otot temporalis. Bahan *autologous* memiliki keunggulan berupa rendahnya penolakan jaringan dan resiko terjadinya penularan infeksi (Parizek *et al*, 1997), namun prosedur ini seringkali memerlukan insisi atau pembedahan tambahan. Alternatif bahan *allograft* berupa duramater yang diambil dari cadaver (*lyophilized cadaveric human dura mater*), namun tidak digunakan lagi karena diduga dapat menjadi media penyebaran penyakit seperti penyakit Creutzfeld-Jacob (Hoshi *et al*, 2000). Bahan *xenograft* yang terbuat dari bahan pericardium atau kolagen sapi memiliki risiko menyebarkan *bovine spongiform encephalopathy* (Messing-Junger *et al*, 2006).

Prosedur duraplasti dengan menggunakan *graft* tetap berisiko mengalami kebocoran cairan serebrospinal, infeksi luka, pseudomeningoel asintomatik, hematoma, perlengketan, herniasi otak, hipertensi pneumosefalus, epilepsi, meningitis bakteri atau kimia, yang keseluruhannya mengakibatkan masa rawat inap paska operasi lebih lama. Perbaikan defek dura fossa posterior menggunakan jahitan kedap air menunjukkan rata-rata cairan kebocoran serebrospinal 7,7%, tingkat infeksi 7,5%, dan pseudomeningoel asintomatik yang terdiagnosis menggunakan MRI dan atau CT scan sebesar 11,8% (Narotam *et al*, 2009). Sade melakukan telaah literatur berbagai metode duraplasti dalam operasi meningioma, serta insiden komplikasi kebocoran cairan serebrospinal. Hasil penelitian menunjukkan bahwa walaupun dokter bedah menggunakan bahan yang sama, insiden kebocoran cairan serebrospinal menunjukkan angka yang bervariasi, tergantung dokter pengguna. Penutupan defek menggunakan dermis manusia

aseluler menunjukkan angka rata-rata 2 sampai 2,2%, penggunaan duramater kadaver alogenik sebesar 15%, penggunaan perikardium *xenogenic* alogenik memiliki tingkat rata-rata 3%, penggunaan fascia *autologous* memiliki tingkat rata-rata 10%, penggunaan *vicryl mesh* memiliki tingkat rata-rata 7%, *polytetrafluoroethylene* memiliki tingkat rata-rata 3%, dan politetrafluoroetilen memiliki tingkat rata-rata 20,3% (Sade *et al.*, 2011). Data lain tentang kebocoran cairan serebrospinal pasca operasi pada 128 pasien yang menjalani operasi fossa posterior dengan menggunakan berbagai jenis bahan duraplasti menunjukkan kebocoran CSS sebesar 25% dengan menggunakan kolagen sapi suturabel, 12% dengan formulasi sapi kolagen, dan 8% dengan dermis manusia aselular (Moskowitz *et al.*, 2009). Penggunaan matriks kolagen berpori menunjukkan kebocoran cairan serebrospinal 5,2% dan fistula cairan serebrospinal 2,6% (Stendel *et al.*, 2008). serta tingkat pseudomeningokel asimtomatik rata-rata 3,8% (Narotam *et al.*, 2009).

Reaksi radang dan inflamasi dapat muncul dalam rentang waktu 1-6 bulan setelah operasi. Salah satu komplikasi reaksi inflamasi adalah meningitis kimiawi dengan insiden sebesar 2,3% (Parizek *et al.*, 1997), yang pada umumnya lebih sering terjadi pada operasi fossa posterior (Forgacs *et al.*, 2001). Insiden reaksi inflamasi ditemukan lebih tinggi setelah operasi fossa posterior (5,2%) dibandingkan dengan lokasi supratentorial (2%) (Sade *et al.*, 2011.). Masalah lain terkait rekonstruksi dura adalah meningitis bakteri, suatu komplikasi serius paska operasi yang dapat terjadi setelah implantasi bahan asing. Terdapat perbedaan kejadian infeksi paska operasi dalam berbagai penelitian, tergantung bahan *graft* duramater yang digunakan (Sade *et al.*, 2011.); 1,5-2,2% pada penggunaan dermis

manusia aselular, 0,6% pada penggunaan alogenik dan xenogenik fascia lata, perikardium dan dura mater, 3,6 sampai 6,7% dengan menggunakan matriks kolagen serta 9,6% dengan politetrafluoroetilen. Penggunaan matriks kolagen berpori untuk menutup defek dura pada operasi infratentorial menunjukkan tingkat infeksi rata-rata 1,9% (Narotam *et al.*, 2009), sedangkan penggunaan pada operasi supratentorial menunjukkan angka infeksi sebesar 2,6% sampai 4,5% (Gnanalingham *et al.*, 2002; Stendel *et al.*, 2008).

Bahan buatan / sintetik tidak banyak digunakan karena berisiko menimbulkan reaksi jaringan berlebihan sehingga dapat menimbulkan iritasi pada jaringan otak dibawahnya, pembentukan jaringan parut yang berlebihan, meningitis dan perdarahan (Danish, 2006; Messing-Junger *et al.*, 2006). Penggunaan bahan sintetik biomaterial tidak diserap yang terbuat dari bahan serat halus *non-woven* poliester berpori mikro menunjukkan potensi dapat terjadi transmigrasi fibrino-purulen dan sel-sel ganas ke dalam transplantasi duramater pada penutupan defek. Peradangan lokal dapat menciptakan immunosupresi lokal; Selain itu, implantasi *graft* merangsang IL-10 dan atau TGF- β , meningkatkan immunosupresi dan sel-sel ganas infiltrasi dari *graft* (El Majdoub *et al.*, 2008).

Salah satu bahan yang kini dikaji penggunaannya sebagai bahan penambal defek duramater adalah bahan biomaterial terbuat dari membran amnion manusia. Beberapa penelitian menunjukkan bahan ini merupakan bahan ideal karena dapat diserap dan akan terbentuk membran yang berasal dari jaringan normal (Tomita *et al.*, 2012). Belum ada penelitian yang mengkaji keamanan penggunaan membran amnion terhadap jaringan otak disekitarnya. Membran amnion dipertimbangkan sebagai jaringan yang tepat untuk digunakan sebagai *graft* pada penutupan defek

dura. Terdapat beberapa karakteristik yang menguntungkan, yakni efek anti inflamasi dan imunogenisitasnya yang rendah. Membran amnion yang telah melalui proses preservasi secara beku kering (*freeze dried*) akan berfungsi sebagai *scaffold* pada proses penutupan defek duramater.

Membran amnion yang telah diproses secara beku kering terdiri dari lapisan epitel dan stroma. Kedua lapisan tersebut mengandung faktor pertumbuhan *epidermal growth factor* (EGF), *hepatocyte growth factor* (HGF), *fibroblast growth factor* (FGF), *keratinocyte growth factor* (KGF), *nerve growth factor* (NGF), dan *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang akan mempengaruhi lingkungan mikro yang berperan dalam proses penyembuhan luka. Kedua lapisan ini juga mengandung sitokin antiinflamasi (IL-10 dan TGF- β). Stroma membran amnion akan berperan sebagai *scaffold* (jembatan jaringan) dalam proses penutupan defek duramater dan berpotensi menimbulkan reaksi benda asing. Adanya sitokin antiinflamasi pada lapisan stroma dan epitel akan menghambat reaksi benda asing. Hal ini tercermin pada rendahnya ekspresi sitokin proinflamasi yang berperan dalam proses reaksi benda asing (TNF- α , IL-1 β , IL-6, dan IL-8). Sitokin proinflamasi yang rendah mengakibatkan aktivasi jalur prostaglandin dan jalur nitrit oksida (NO) yang rendah, hal ini akan tercermin dari kadar COX-2 dan iNOS yang rendah. Rendahnya kedua mediator inflamasi yang poten menunjukkan reaksi inflamasi pada korteks minimal. Sel fibroblas yang aktif sangat berpengaruh terhadap pembentukan jaringan parut, termasuk proses gliosis pada jaringan otak.

Bank Jaringan RSUD Dr. Soetomo Surabaya telah mampu membuat biomaterial membran amnion beku kering, namun belum pernah dilakukan penelitian yang mendalam mengenai keamanan penggunaannya untuk menambal

defek duramater. Penelitian ini bertujuan mengkaji biokompatibilitas penggunaan membran amnion beku kering untuk menutup defek duramater terhadap jaringan otak di sekitarnya

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah paparan membran amnion mempengaruhi viabilitas kultur sel otak?
2. Apakah paparan membran amnion mempengaruhi proliferasi kultur sel otak?
3. Apakah paparan membran amnion mempengaruhi apoptosis kultur sel otak?
4. Apakah terdapat perbedaan ekspresi sitokin IL-1 β , IL – 6, dan TNF- α pada jaringan otak setelah dipapar dengan membran amnion
5. Apakah terdapat perbedaan ekspresi COX-2 pada jaringan otak setelah defek dura dipapar dengan membran amnion?
6. Apakah terdapat perbedaan ekspresi iNOS pada jaringan otak setelah defek dura dipapar dengan membran amnion?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan umum

Menguji biokompatibilitas penggunaan membran amnion beku kering untuk menambal defek duramater terhadap jaringan otak di sekitarnya.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis viabilitas kultur sel otak setelah terpapar dengan membran amnion
2. Menganalisis proliferasi kultur sel otak setelah terpapar dengan membran amnion

3. Menganalisis apoptosis kultur sel otak setelah terpapar dengan membran amnion
4. Menganalisis ekspresi sitokin IL-1 β , IL-6, dan TNF- α pada jaringan otak setelah dipapar dengan membran amnion
5. Menganalisis ekspresi COX-2 pada jaringan otak setelah dipapar dengan membran amnion
6. Menganalisis ekspresi iNOS pada jaringan otak setelah dipapar dengan membran amnion

1.4 Manfaat penelitian

1. Manfaat teoritis
 1. Menambah khasanah ilmu pengetahuan tentang keamanan penggunaan membran amnion kering sebagai pengganti duramater pada rekonstruksi defek duramater
 2. Setelah terlaksananya penelitian ini maka dapat menjelaskan pengaruh paparan membran amnion terhadap viabilitas, proliferasi dan apoptosis kultur sel otak.
 3. Setelah terlaksananya penelitian ini maka dapat menjelaskan pengaruh paparan membran amnion terhadap ekspresi sitokin proinflamasi IL-1 β , IL-6, dan TNF- α pada jaringan otak
 4. Setelah terlaksananya penelitian ini maka dapat menjelaskan pengaruh paparan membran amnion terhadap ekspresi COX-2 dan iNOS pada jaringan otak

2. Manfaat praktis

Menemukan bahan biomaterial yang dapat digunakan secara aman untuk menutup defek duramater sebagai dasar pengembangan metode rekonstruksi defek duramater