

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

*Mesenchymal stem cell (MSC)* saat ini sering digadang sebagai salah satu terapi penting masa depan dan dalam penelitian yang ekstensif di seluruh dunia. Oleh karena itu, beberapa penelitian meneliti tentang kegunaan augmentasi terapi operatif dengan sel-sel dari *mesenchymal stem cell (MSC)* untuk membantu penyembuhan jaringan. Sebuah penelitian kohort menunjukkan peningkatan laju penyembuhan dan kualitas jaringan hingga 10 tahun setelah terapi operatif dari robekan kecil hingga sedang yang di augmentasi dengan *mesenchymal stem cell* autologous (Rothrauff *et al.*, 2017). MSC dapat bertahan dan berdiferensiasi menjadi *tenocyte* pada lingkungan tendon, meningkatkan densitas kolagen fiber, merangsang pembentukan jaringan dan mengembalikan hubungan tendon dengan tulang. (Jancuska *et al.*, 2018)

Dalam terapi berbasis sel, *human adipose-derived stromal cells* (hADSCs) sering menjadi sumber sel pilihan untuk transplantasi. Uji klinis untuk pengobatan regeneratif semakin banyak menggunakan hADSCs. Konsistensi dari fungsi biologis hADSC dapat menjadi faktor penentu popularitas serta keberhasilan terapi hADSC. Beberapa penelitian telah secara khusus melihat bagaimana hADSC memengaruhi pereda nyeri, penyembuhan luka, dan persarafan. (Laloze, Fiévet and Desmoulière, 2021)

Pilihan *scaffold* untuk augmentasi pada terapi cedera muskuloskeletal termasuk *xenografts*, *allografts*, dan matriks sintesis dapat memfasilitasi pertumbuhan seluler dan deposisi kolagen (Jancuska *et al.*, 2018). *Scaffold* komposit memiliki perbedaan *region-specific* pada parameter target, namun belum ada penelitian yang mengeksplorasi fungsi dari *scaffold* ini ketika diaplikasikan *in vivo*. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menentukan bagaimana *scaffold* komposit ini dapat digunakan. (Rothrauff *et al.*, 2017)

*Tissue engineering* (TE) ialah pengembangan substitusi biologis yang bertujuan untuk mengembalikan, menjaga atau memperbaiki fungsi jaringan dan memerlukan aplikasi dari prinsip dan metode baik secara teknis maupun sains.

*Scaffold* dikembangkan untuk menunjang sel induk selama TE, mendorong terjadinya diferensiasi dan proliferasi selama formasi jaringan menjadi jaringan baru. Oleh karena itu, desain dan seleksi dari biomaterial merupakan langkah penting dalam TE. Selama TE, penempatan sel kedalam *scaffold* merupakan langkah awal dalam menghasilkan kultur tiga dimensional, dan berperan krusial dalam menentukan formasi dari jaringan. Penyemaian sel yang berhasil pada *scaffold* tergantung dari tipe dan sumber dari sel hidup dan juga matriks ekstraseluler dari *scaffold*. (Niknejad *et al.*, 2008)

*Human amniotic membrane* merupakan lapisan paling dalam dari membran fetus. Yang mana melekat longgar di membran khorionik, atau khorion. Bersama-sama, membran fetal ini membentuk *amniotic sac*, yang mana mengandung embrio dan cairan amnion selama kehamilan. Kedua membran secara longgar terkoneksi melalui lapisan kolagen spongiosa, sehingga mudah untuk dilepaskan satu sama lain. (Arrizabalaga and Nollert, 2018)

*Human amniotic membrane* merupakan material berbentuk transparan dan avaskuler dengan ketebalan 20 hingga 50  $\mu\text{m}$ . *Human Amniotic Membrane* dapat digunakan sebagai *scaffold* setelah dipreservasi dengan metode tertentu. Umumnya, preservasi dilakukan dengan cara freeze drying, sehingga terbentuk yang disebut *Freeze-Dried Human Amniotic Membrane* (FdHAM). FdHAM terdiri dari lapisan tunggal epitel yang kontak dengan cairan amnion, membran basal, lapisan padat, lapisan fibroblas, dan kemudian lapisan kenyal yang berhubungan dengan khorion. Pada kebanyakan aplikasi *tissue engineering*, yang disebut sebagai FdHAM merupakan lapisan membran basal, terdeselulerisasi, dan terisolasi dari lapisan disekitarnya untuk membentuk biomaterial yang tipis dan homogen. FdHAM memiliki sifat anti-mikroba, anti-fibrosis, dan anti-inflamasi. Ketika diimplantasi ke tubuh manusia MSC dapat menempel ke permukaan luka dengan mudah, menurunkan resiko parut, mengurangi nyeri, merangsang penyembuhan luka dan memiliki resiko reaksi imunogenisitas yang rendah. Sifat lainnya dari FdHAM pada aplikasi *tissue engineering* adalah kemampuannya untuk membantu perlengketan sel, proliferasi, dan diferensiasi Berbagai garis keturunan sel dilaporkan dapat menempel dan berproliferasi pada *decellularized* FdHAM tanpa mempengaruhi imunofenotipe ataupun kemampuan diferensiasi. (Arrizabalaga and Nollert, 2018)

Biokompatibilitas merupakan salah satu prasyarat utama untuk memilih *scaffold*. Biokompatibilitas adalah properti yang secara biologis kompatibel dan tidak menghasilkan respon toksik, cedera, karsinogenik, atau reaksi penolakan imunologi dalam jaringan hidup. *Scaffold* tidak boleh rusak akibat reaksi inflamasi dan juga harus dapat bereaksi terhadap respon host dengan tepat. Selain itu, sifat mekaniknya harus mencakup permeabilitas, stabilitas, elastisitas, fleksibilitas, plastisitas, dan resorbabilitas pada tingkat yang sesuai dengan penggantian jaringan. (Niknejad *et al.*, 2008)

Komponen matriks ekstraseluler pada FdHAM seperti kolagen, laminin, fibronectin dan vitronectin di dalam membran basal merangsang adhesi dan pertumbuhan dari *mesenchymal stem cell*. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa FdHAM dan hADSC mempunyai interkoneksi yang tinggi dan mampu membawa dampak positif pada jaringan yang rencana ditenahi. FdHAM memiliki beberapa keuntungan dikarenakan karakteristik dari sel amnion mirip dengan *mesenchymal stem cell* dengan kemampuan berdiferensiasi multipoten. FdHAM memiliki imunogenisitas yang rendah dan mudah didapatkan. Batasan etik yang minimal dari penggunaannya. Salah satu sifat amnion membran ialah merangsang penyembuhan luka. Amnion membran merupakan material yang baik untuk digunakan pada berbagai aplikasi klinis pada terapi sel dan kedokteran regeneratif. (Hilmy, Yusof and Nather, 2017) Meski memiliki berbagai potensi baik, uji kompatibilitas dan karakteristik komposit ini belum diteliti dengan mendalam. Oleh karena itu, peneliti ingin mengetahui bagaimana karakteristik komposit ini dalam hal viabilitas sel MSC, diameter pori scaffold, morfologi komposit, ekspresi CD 105, komponen komposit, dan sitotoksitas membran amnion terhadap MSC.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Bagaimanakah karakteristik bahan penyusun dan komposit FdHAM dan hADSC?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui karakteristik bahan penyusun dan komposit *freeze dried* amnion dan *mesenchymal stem cell*

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui viabilitas dari sel hADSC sebagai bahan dari komposit FdHAM dan hADSC
2. Mengetahui diameter pori dari FdHAM sebagai bahan dari komposit FdHAM dan hADSC
3. Mengetahui morfologi komposit, evaluasi ekspresi CD 105, komponen penyusun komposit, dan sitotoksitas dari komposit FdHAM dan hADSC

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat Teoritis**

Mengetahui karakteristik dari komposit FdHAM dan hADSC beserta bahan penyusunnya sehingga dapat menjadi dasar teori untuk penelitian lain yang lebih lanjut

### **1.4.2 Manfaat Praktis**

Mengetahui apakah komposit FdHAM dan hADSC memiliki karakteristik yang baik sebagai komposit yang ideal untuk karier hADSC