

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Nyeri punggung bawah seringkali menjadi manifestasi dari DDI. Nyeri punggung bawah (*low back pain*, LBP) sangat banyak ditemukan saat ini dan merupakan salah satu penyebab utama kecacatan. Jumlah orang dengan masalah punggung atau leher meningkat dari 20,7% menjadi 24,7% dari populasi AS dari 1997 hingga 2005, dan LBP menduduki peringkat nomor satu pada 2010. Total pengeluaran medis terkait dengan masalah tulang belakang meningkat sebesar 65% (d disesuaikan dengan inflasi) dari keseluruhan pengeluaran kesehatan. Beban rasa sakit, cacat dan biaya sosial yang disebabkan oleh LBP masih terus meningkat terutama di negara-negara berkembang lainnya (Choi *et al.*, 2019).

Degenerasi diskus intervertebralis (DDI) adalah salah satu kondisi medis yang paling melemahkan dan dianggap sebagai penyebab utama nyeri punggung bawah. Diskus intervertebralis (DI) adalah jaringan fibrokartilagenous yang berada di antara tulang belakang. Penyakit DI disebabkan oleh berbagai penyebab seperti penuaan, postur tubuh yang salah, trauma fisik, atau faktor genetik. Perubahan struktural dan degenerasi DI mengarah ke berbagai rasa sakit dan gejala lainnya. Dengan bertambahnya usia, insiden terjadinya penyakit DI meningkat. Hal ini terjadi pada 10% populasi pada usia 50 tahun hingga 50% pada usia 70 tahun. Dalam beberapa laporan, penyakit degeneratif pada diskus intervertebralis dapat ditemukan pada 90% orang; dan banyak dari mereka yang tidak memiliki gejala penyakit. (Teraguchi *et al.* 2014).

Degenerasi diskus secara makroskopis dapat dinilai dari perubahan yang kompleks dengan manifestasi perubahan dari seluler matriks, endplate dan komponen neurovaskular pada diskus intervertebralis (Daly *et al.*, 2016). Penilaian perubahan makroskopis tersebut dapat dinilai langsung secara morfologi dengan cara inspeksi langsung maupun dengan foto. Penilaian makroskopis dengan radiografi dengan menilai Disc Height Index (DHI), penilaian MRI (struktur, perbedaan NP dan AF, intensitas dan tinggi IVD) (Lee *et al.*, 2021).

Secara histologis degenerasi diskus oleh perubahan pada tingkat seluler. Misalnya, terjadinya peningkatan proliferasi sel, pembentukan kluster sel serta peningkatan kematian sel. Perubahan molekuler juga terlihat, seperti peningkatan produksi sitokin dan enzim pendegradasi matriks (misalnya, matriks metaloproteinase [MMPs]). Berbagai jenis molekul matriks struktural dapat diproduksi, seperti kolagen tipe-I, III, VI, dan X, elastin, fibronectin, dan amiloid, atau distribusinya dapat diubah. Glikosaminoglikan berkurang pada degenerasi diskus (dan juga pada proses penuaan) sehingga pewarnaan dengan pewarnaan metakromatik (misalnya, toluidin atau biru alcian) berkurang.

Hilangnya sel di dalam nukleus pulposus (NP), mengakibatkan ketidakseimbangan antara sintesis dan degradasi matriks ekstraselular (*matrix extracellular*, ECM) terutama proteoglikan yang memainkan peran penting dalam menjaga hidrasi DI, dan dianggap sebagai salah satu penyebab utama DDI. Ekspresi *growth factor* yang tidak normal (misalnya, TGF β dan IGF) dan sitokin proinflamasi (misalnya, IL-1 dan TNF α) juga terkait dengan proses degeneratif. Perubahan-perubahan ini pada akhirnya membahayakan sifat anatomi dan mekanik DI mengakibatkan hilangnya ketebalan diskus, deformasi diskus, dan deformitas tulang belakang akibat beban (Kushchayev *et al.* 2018).

Terapi pembedahan, seperti kombinasi *discectomy* dan fusi, serta artroplasti diskus adalah pilihan terakhir untuk mengobati DDI apabila gagal dalam terapi konservatif. *Discectomy* dan fusi dilakukan pemotongan diskus dan memberikan graft pada defek yang terbentuk. Arthroplasti dilakukan apabila sebagian besar diskus tidak dapat dipertahankan dilakukan penggantian diskus artifisial (Verhagen *et al.*, 2013). Akan tetapi *discectomy* dan fusi spinal membutuhkan waktu pemulihan yang lama dan dapat menyebabkan degenerasi pada tulang belakang yang berada di atas dan di bawahnya. Begitu juga dengan arthroplasty, meskipun memberikan hasil yang lebih baik daripada *discectomy* dan fusi, tetap memberikan waktu pemulihan yang cukup lama (Verhagen *et al.*, 2013). Oleh karena itu, pendekatan biologis baru bertujuan untuk mengendalikan perkembangan degenerasi diskus dan mempertahankan kinematika tulang belakang dengan cara minimal invasif (Tendulkar *et al.* 2019). Pendekatan-pendekatan ini sering disebut

sebagai kedokteran regeneratif, termasuk terapi *growth factor*, gen, dan terapi berbasis sel dan telah terbukti menginduksi perbaikan DI, terutama melalui regenerasi NP, dalam berbagai studi in vitro dan studi praklinis. Kemanjuran beberapa pendekatan ini dalam pengaturan klinis telah ditunjukkan, oleh karena itu menawarkan harapan untuk pasien LBP (Sun *et al*, 2019; (Tendulkar *et al*. 2019); Wei *et al.*, 2014).

Platelet merupakan salah satu penyusun dari sel darah yang memiliki sifat *potent regenerative cell*. Hal ini dikarenakan sifatnya yang kaya akan *growth factor* (Langer and Gawaz, 2008). Telah diketahui bahwa *growth factor* dapat memicu produksi kolagen, mitosis sel, angiogenesis, osteogenesis, diferensiasi sel, dan merangsang sel punca bergerak menuju *injury site* agar mempercepat terjadinya regenerasi sel. Platelet ini diproses melalui mesin sentrifuse sehingga menjadi *platelet rich plasma* (PRP) yang saat ini banyak digunakan sebagai sumber alami *growth factor* dalam regenerasi sel dan *soft tissue healing*. Oleh karena itu, penelitian ini ingin mengamati efektivitas pemberian PRP terhadap perbaikan degenerasi diskus intervertebralis pada hewan coba.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimanakah perbedaan pengaruh pemberian *autologous platelet rich plasma* (PRP) dosis tinggi, PRP dosis rendah, dan *Phosphate Buffer Saline* (PBS), selaku kontrol, terhadap kadar MMP3 dan kolagen tipe 2 pada kasus degenerasi diskus intervertebralis?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Menjelaskan perbedaan pengaruh pemberian PRP dosis tinggi, dosis rendah, dan PBS terhadap kadar MMP3 dan kolagen tipe 2 pada kasus degenerasi diskus intervertebralis.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Menganalisis pengaruh pemberian PRP dosis tinggi terhadap kadar MMP3 pada kasus degenerasi diskus intervertebralis.

2. Menganalisis pengaruh pemberian PRP dosis rendah terhadap kadar MMP3 pada kasus degenerasi diskus intervertebralis.
3. Menganalisis pengaruh pemberian PRP dosis tinggi terhadap kadar kolagen tipe 2 pada kasus degenerasi diskus intervertebralis.
4. Menganalisis pengaruh pemberian PRP dosis rendah terhadap kadar kolagen tipe 2 pada kasus degenerasi diskus intervertebralis
5. Menganalisis perbedaan pengaruh pemberian PRP dosis tinggi dan PRP dosis rendah terhadap kadar MMP3 pada kasus degenerasi diskus intervertebralis.
6. Menganalisis perbedaan pengaruh pemberian PRP dosis tinggi dan PRP dosis rendah terhadap kadar kolagen tipe 2 pada kasus degenerasi diskus intervertebralis.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Menganalisis perbedaan pengaruh pemberian PRP dosis tinggi, PRP dosis rendah, dan PBS terhadap proses regenerasi diskus intervertebralis sebagaimana digambarkan berdasar perubahan kadar MMP 3 dan kolagen tipe 2 sehingga dapat menjadi dasar pengetahuan untuk penelitian berikutnya.

1.4.2 Manfaat praktis

Memberikan wawasan bagi para klinisi tentang dosis PRP yang tepat untuk menginduksi regenerasi diskus intervertebralis pada kasus degenerasi diskus intervertebralis sehingga dapat diaplikasikan secara klinis pada pasien.