



REPUBLIK INDONESIA  
KEMENTERIAN HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA

## SURAT PENCATATAN CIPTAAN

Dalam rangka perlindungan ciptaan di bidang ilmu pengetahuan, seni dan sastra berdasarkan Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta, dengan ini menerangkan:

Nomor dan tanggal permohonan : EC00201826462, 6 September 2018

**Pencipta**

Nama : **Dr. Purwati, dr., Sp.PD, K-PTI, FINASIM**

Alamat : **Jl. Jemursari Utara II No. 24, Surabaya, Jawa Timur, 60237**

Kewarganegaraan : **Indonesia**

**Pemegang Hak Cipta**

Nama : **Dr. Purwati, dr., Sp.PD, K-PTI, FINASIM**

Alamat : **Jl. Jemursari Utara II No. 24, Surabaya, Jawa Timur, 60237**

Kewarganegaraan : **Indonesia**

Jenis Ciptaan : **Buku**

Judul Ciptaan : **Basic Science Jaringan Dan Bio-Engineering**

Tanggal dan tempat diumumkan untuk pertama kali di wilayah Indonesia atau di luar wilayah Indonesia : **6 September 2018, di Surabaya**

Jangka waktu perlindungan : **Berlaku selama hidup Pencipta dan terus berlangsung selama 70 (tujuh puluh) tahun setelah Pencipta meninggal dunia, terbitung mulai tanggal 1 Januari tahun berikutnya.**

Nomor pencatatan : **000116580**

adalah benar berdasarkan keterangan yang diberikan oleh Pemohon.  
Surat Pencatatan Hak Cipta atau produk Hak terkait ini sesuai dengan Pasal 72 Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta.



a.n. MENTERI HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA  
DIREKTUR JENDERAL KEKAYAAN INTELEKTUAL

Dr. Freddy Harris, S.H., LL.M., ACCS.  
NIP. 196611181994031001

# MODUL 2

## BASIC SCIENCE JARINGAN DAN BIO-ENGINEERING

PURWATI

PUSAT PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN SEL PUNCA  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA REGENERATIVE MEDICINE CENTER  
RSUD DR. SOETOMO-FK UNIVERSITAS AIRLANGGA

Editor:  
Ferdiansyah  
Dwikora N. Utomo  
Ismail HD

2018



# MODUL 2

## BASIC SCIENCE JARINGAN DAN BIO-ENGINEERING

**Pengarang:**

**Dr. Purwati, dr., Sp.PD, K-PTI, FINASIM**

Divisi Tropik Infeksi, Dep. Penyakit Dalam, RSUD Dr. Soetomo/FK; Lab. *Stem Cell, Institute of Tropical Disease (ITD); Regenerative Medicine & Stem Cell Center* RSUD Dr. Soetomo/FK Universitas Airlangga Surabaya

**Editor:**

**Dr. Ferdiansyah, dr., Sp.OT(K)**

Dep. Ortopedi dan Traumatologi, RSUD Dr. Soetomo/FK; *Regenerative Medicine & Stem Cell Center, Bank Jaringan, RSUD Dr. Soetomo/FK Universitas Airlangga Surabaya*

**Dr. Dwikora Novembri Utomo, dr., Sp.OT(K)**

Dep. Ortopedi dan Traumatologi, RSUD Dr. Soetomo/FK; *Regenerative Medicine & Stem Cell Center, Bank Jaringan, RSUD Dr. Soetomo/FK Universitas Airlangga Surabaya*

**Dr. dr. Ismail HD, Sp.OT(K)**

Komite Sel Punca Nasional, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; Dep. Medik Orthopaedi dan Traumatologi, RSCM/Universitas Indonesia Jakarta



**PUSAT PENELITIAN DAN PENGEMBANGAN SEL PUNCA  
UNIVERSITAS AIRLANGGA**

## PRAKATA

Segala puji hanyalah milik Allah SWT, Tuhan semesta alam. Puji syukur dipanjatkan karena berkat rahmat dan kemudahan-Nya sehingga Modul 2 yang diberi judul “**Basic Science Jaringan dan Bio-engineering**” ini dapat terselesaikan dengan baik. Adapun tujuan dari dibuatnya modul ini adalah untuk memberikan pengetahuan dan gambaran secara umum dan khusus tentang *stem cell* dan rekayasa jaringan, serta aplikasinya secara mendasar di bidang medis.

*Stem cell* dapat berdiferensiasi menjadi sel yang diinginkan sesuai dengan lingkungan mikro. Berdasar pada sifat dan kemampuannya, *stem cell* lebih dikenal dengan sel yang mempunyai fleksibilitas (*plasticity*) tinggi. Aplikasi *stem cell* di bidang kedokteran regeneratif saat ini berkembang pesat karena sel tersebut dapat berfungsi untuk menggantikan sel yang mati, integrasi dengan sel jaringan hospes, menghasilkan molekul efek autokrin dan parakrin, dapat dieksplorasi dari berbagai sumber, dapat dikembangkan secara in-vitro, serta dapat diaplikasikan secara *autogenous* maupun *allogenuous*. Saat ini banyak aplikasi *stem cell* dikembangkan di bidang *bio-engineering* dalam bentuk komposisi (*composite*) rekayasa jaringan yang terdiri dari *scaffold*, sel, dan faktor pertumbuhan (*growth factors*).

Pada akhirnya, kami menyadari bahwa dalam penulisan modul ini masih banyak kekurangan baik dari segi isi maupun penyajian dan masih jauh dari kesempurnaan sehingga kritik dan saran yang bersifat membangun diperlukan guna membantu perbaikan dan penyempurnaan. Diharapkan modul ini dapat memberikan sumbangan motivasi dan inovasi dalam mengembangkan ilmu pengetahuan dan teknologi khususnya di bidang kedokteran regeneratif.

Penulis

# DAFTAR ISI

	Halaman
Kontributor Modul.....	i
Prakata .....	ii
Daftar Isi .....	iii
Daftar Gambar .....	iv
Daftar Tabel.....	v
1. Definisi dan Tipe Jaringan.....	1
2. Definisi dan Contoh Rekayasa Jaringan .....	3
3. Prinsip Rekayasa Jaringan .....	5
4. Teknik Rekayasa Jaringan .....	6
5. <i>Scaffold</i> untuk Rekayasa Jaringan .....	8
5.1. Syarat Material untuk <i>Scaffold</i> .....	10
5.2. Material <i>Scaffold</i> .....	11
5.3. Sintesis <i>Scaffold</i> .....	13
5.4. Kombinasi <i>Growth Factor</i> dalam <i>Scaffold</i> .....	17
6. Kombinasi <i>Scaffold</i> dan <i>Stem Cell</i> untuk Rekayasa Jaringan.....	18
6.1. Perbaikan Jantung.....	18
6.2. Rekayasa Jaringan Pembuluh Darah .....	19
6.3. Rekayasa Jaringan untuk Perbaikan Luka .....	20
6.4. Rekayasa Jaringan Kartilago .....	20
Daftar Pustaka.....	22

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Tipe jaringan.....	1
Gambar 2. Tiga komponen penting dalam pembentukan teknik rekayasa jaringan.....	5
Gambar 3. Bioreaktor untuk pembuluh darah artifisial.....	7
Gambar 4. Sel yang ditanam pada <i>scaffold</i> .....	9
Gambar 5. <i>Tissue engineered vascular graft</i> dan <i>heart valve</i> .....	17

## DAFTAR TABEL

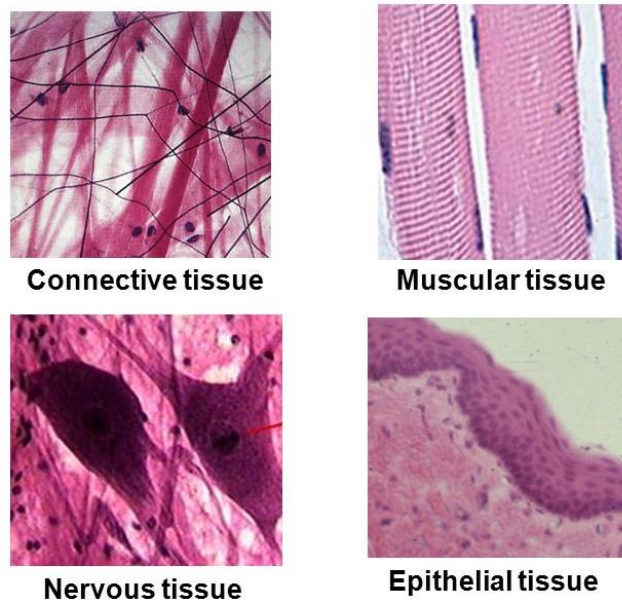
	Halaman
Tabel 1. Contoh aplikasi rekayasa jaringan di bidang medis .....	4
Tabel 2. Material <i>scaffold</i> untuk rekayasa jaringan.....	12

## MODUL 2

### BASIC SCIENCE JARINGAN DAN BIO-ENGINEERING

#### 1. Definisi dan Tipe Jaringan

Jaringan (*tissue*) terdiri dari sekelompok sel yang biasanya terlihat mirip satu sama lain dan berasal dari daerah yang sama dalam embrio yang sedang berkembang. Kelompok sel yang membentuk jaringan memiliki fungsi fisiologis yang bekerja sama dalam cara terkoordinasi untuk mendukung fungsi khusus. Fungsi khusus jaringan juga dipengaruhi oleh jenis material yang mengelilingi jaringan dan komunikasi antar sel-sel jaringan. Berbagai jenis jaringan memiliki sifat fisik yang berbeda. Ada empat jenis jaringan berdasarkan perbedaan anatomi dan fungsinya, yaitu jaringan epitel, jaringan ikat, jaringan otot, dan jaringan saraf (Tortora *et. al.*, 2000).



Gambar 1. Tipe jaringan (Tortora *et. al.*, 2000)

##### a. Jaringan Epitel (*Epithelial Tissue*)

Jaringan epitel dibentuk oleh sel-sel yang menutupi permukaan organ seperti permukaan kulit, saluran udara, saluran reproduksi, dan lapisan dalam saluran pencernaan. Sel-sel yang terdiri dari lapisan epitel dihubungkan melalui sambungan semipermeabel dan rapat. Jaringan ini menyediakan penghalang antara lingkungan eksternal dan organ yang dilapisinya. Jaringan epitel juga dikhususkan dalam fungsi sekresi, ekskresi dan penyerapan, membantu melindungi organ dari mikroorganisme,



cedera, dan kehilangan cairan. Ada banyak jenis epitel dengan nomenklatur yang bervariasi. Sebagian besar skema klasifikasi menggabungkan deskripsi bentuk sel di lapisan atas epitel dengan kata yang menunjukkan jumlah lapisan: sederhana (satu lapisan sel) atau berlapis (beberapa lapisan sel), misalnya epitel skuamosa sederhana, epitel skuamosa bertingkat, epitel transisional, epitel kolumnar *pseudostratified* (juga dikenal sebagai epitel kolumnar bersilia), epitel glandular, dan epitel kolumnar bersilia. Penyakit kulit seperti eksim dan psoriasis yang menyebabkan ruam termasuk gangguan yang melibatkan jaringan epitel. Saat kanker berkembang dari jaringan epitel, ia disebut karsinoma. Sel epitel di saluran udara juga bertanggung jawab atas asma, yang ditandai dengan pembengkakan saluran napas.

#### **b. Jaringan Ikat (*Connective Tissue*)**

Jaringan ikat adalah jaringan berserat. Jaringan ikat terdiri dari sel dan substansi dasar yang merupakan gel yang mengelilingi sel. Kebanyakan jaringan ikat, kecuali untuk getah bening dan darah, juga mengandung serat yang panjang dengan protein yang sempit. Serat bisa berbentuk kolagen, yang mengikat tulang ke jaringan; elastis, yang memungkinkan organ seperti paru-paru bergerak; atau retikuler, yang memberikan dukungan fisik terhadap sel. Jaringan ikat juga memungkinkan oksigen menyebar dari pembuluh darah ke dalam sel. Jaringan darah, tulang, tendon, ligamen, adiposa dan areolar adalah contoh jaringan ikat. Sekitar 1 dari 10 orang memiliki kelainan yang melibatkan jaringan ikat seperti sarkoma, sindrom Marfan, lupus, dan kudis, yang merupakan kekurangan vitamin C penyebab jaringan ikat rapuh.

#### **c. Jaringan Otot (*Muscle Tissue*)**

Jaringan otot terdiri dari semua otot dalam tubuh, dan sifat khusus jaringan adalah yang memungkinkan otot berkontraksi. Otot rangka dari tendon ke tulang memungkinkan tubuh bergerak. Otot jantung ditemukan di jantung dan berkontraksi untuk memompa darah. Otot halus ditemukan di usus, di mana ia membantu memindahkan makanan melalui saluran pencernaan, dan juga ditemukan di organ lain seperti pembuluh darah, rahim, dan kandung kemih. Otot skeletal dan jantung termasuk otot lurik yang mengandung *sarcomeres* (satu unit jaringan otot) yang disusun dalam pola yang seragam. Otot halus tidak memiliki sarkomer. *Duchenne muscular dystrophy*

adalah contoh dari gangguan jaringan otot yang menyebabkan otot mengalami atrofi seiring berjalannya waktu. Otot memendek, yang kemudian menyebabkan skoliosis dan sendi tidak dapat bergerak.

#### **d. Jaringan Saraf (*Nervous Tissue*)**

Sel yang terdiri dari sistem saraf pusat dan sistem saraf perifer diklasifikasikan sebagai jaringan saraf. Pada sistem saraf pusat, jaringan saraf membentuk otak dan sumsum tulang belakang, sementara pada sistem saraf perifer, jaringan saraf membentuk saraf kranial dan saraf tulang belakang, termasuk neuron motor. Jaringan saraf terdiri dari neuron, yaitu sel saraf, dan neuroglia, yang merupakan sel yang membantu impuls saraf berjalan. Jaringan saraf dikelompokkan menjadi empat jenis: materi abu-abu dan materi putih di otak, dan saraf dan ganglia di sistem saraf perifer. Perbedaan utama antara materi abu-abu dan putih yaitu akson neuron dalam materi abu-abu adalah *unmyelinated*, sedangkan materi putih adalah *myelinated*. Myelin adalah zat putih lemak yang melindungi neuron dan penting untuk fungsi sistem saraf. Gejala penyakit Alzheimer, seperti kehilangan ingatan dan perubahan suasana hati, disebabkan oleh rusaknya jaringan saraf. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* (ALS) menyebabkan jaringan saraf mengalami degenerasi dan fungsi otak menurun dari waktu ke waktu. Kelainan jaringan saraf lain termasuk *multiple sclerosis*, dimana sistem kekebalan tubuh menyerang dan menghancurkan jaringan saraf, penyakit Huntington, dimana protein abnormal menyebabkan kematian neuron, dan penyakit Parkinson, dimana bagian otak yang mengendalikan gerakan terganggu karena tidak cukup dopamin yang dihasilkan.

## **2. Definisi dan Contoh Rekayasa Jaringan**

Rekayasa biologis (*bio-engineering*) adalah penggunaan kombinasi teknik sel, rekayasa dan material serta pemanfaatan faktor biokimia dan fisiokimia untuk meningkatkan atau menggantikan fungsi biologis. Rekayasa biologis secara luas lebih banyak dieksplorasi pada pengaplikasian teknik rekayasa jaringan. Walaupun definisi rekayasa jaringan meliputi berbagai aplikasi, namun dalam praktiknya rekayasa jaringan ini lebih dekat dengan upaya perbaikan atau penggantian sebagian atau keseluruhan jaringan seperti tulang, pembuluh darah, kandung kemih, otot, dan lain-lain. Rekayasa jaringan juga meliputi upaya penciptaan fungsi biokimia khusus menggunakan sel

dalam suatu organ buatan (misalnya pankreas buatan atau hati buatan). Istilah *regenerative medicine* sering digunakan secara sinonim dengan rekayasa jaringan, walaupun yang terlibat dalam pengobatan regeneratif lebih menekankan pada penggunaan *stem cell* atau sel progenitor untuk menghasilkan jaringan (MacArthur and Oreffo, 2005). Beberapa contoh teknik rekayasa jaringan yang telah banyak diaplikasikan di bidang medis tersaji dalam tabel 1 berikut.

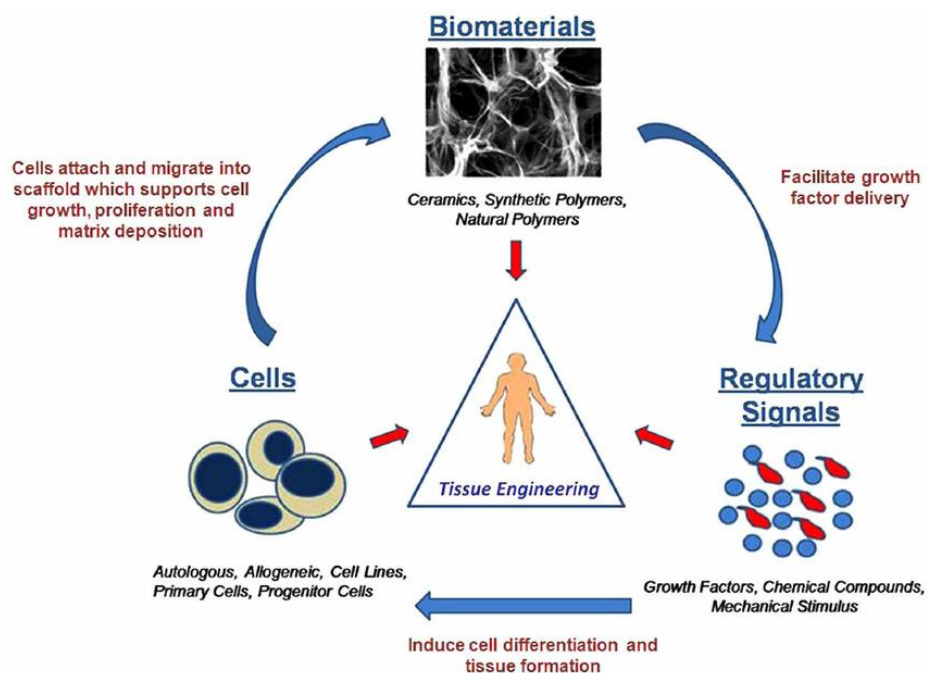
Tabel 1. Contoh aplikasi rekayasa jaringan di bidang medis

Bioartificial windpipe	the first procedure of regenerative medicine of an implantation of a "bioartificial" organ
In vitro meat	edible artificial animal muscle tissue cultured <i>in vitro</i>
Bioartificial liver device	several research efforts have produced hepatic assist devices utilizing living hepatocytes
Artificial pancreas	research involves using islet cells to produce and regulate insulin, particularly in cases of diabetes
Artificial bladders	successfully implanted artificially grown bladders into seven out of approximately 20 human test subjects as part of a long-term experiment
Cartilage	lab-grown tissue was successfully used to repair knee cartilage
Scaffold-free cartilage	cartilage generated without the use of exogenous scaffold material. In this methodology, all material in the construct is cellular or material produced directly by the cells themselves
Tissue-engineered	in airway, vessels, oral mucosa
Artificial skin	constructed from human skin cells embedded in a hydrogel, such as in the case of bioprinted constructs for battlefield burn repairs, foreskin
Artificial bone	in bone, tendon, and bone marrow

Perkembangan yang luas di bidang rekayasa jaringan telah menghasilkan rangkaian komponen penggantian dan strategi penerapan baru. Kemajuan ilmiah dalam biomaterial, *stem cell*, faktor pertumbuhan (*growth factor*) dan diferensiasi, serta lingkungan biomimetik telah menciptakan peluang unik untuk membuat jaringan di laboratorium dari kombinasi matriks ekstraselular yang direkayasa (*scaffold*), sel, dan molekul aktif secara biologis. Dimasukkannya faktor modifikasi seperti protein aktif biologis dan DNA sangat penting untuk kesuksesan. Saat ini, prosedur yang sederhana lebih berhasil dan mencakup penggunaan *chondrocytes* primer untuk penggantian tulang rawan dan sel kulit yang rusak. Beberapa rekonstruksi jaringan yang lebih besar

dan kompleks, terutama kandung kemih, juga telah berhasil dilakukan, menawarkan harapan untuk prosedur rekayasa jaringan yang lebih kompleks di masa depan (Howard *et. al.*, 2008). Di antara tantangan utama yang dihadapi dalam teknik rekayasa jaringan adalah kebutuhan akan fungsionalitas yang lebih kompleks, serta stabilitas fungsional dan biomekanis dan vaskularisasi pada jaringan yang tumbuh dengan laboratorium yang ditujukan untuk transplantasi.

### 3. Prinsip Rekayasa Jaringan



Gambar 2. Tiga komponen penting dalam pembentukan teknik rekayasa jaringan (Murphy *et. al.*, 2013)

Ada tiga komponen utama dalam teknik rekayasa jaringan:

1. *Scaffold* atau perancah yang menyediakan struktur dan substrat untuk pertumbuhan dan perkembangan jaringan.
2. Sumber sel untuk memudahkan pembentukan jaringan yang dibutuhkan.
3. *Growth factor* (faktor pertumbuhan) atau rangsangan biofisik untuk mengarahkan pertumbuhan dan diferensiasi sel dalam *scaffold*.

Terdapat dua pendekatan utama yang digunakan untuk menghasilkan jaringan rekayasa. Pertama, perancah (*scaffold*) dapat digunakan sebagai perangkat pendukung sel dimana sel diproduksi secara *in vitro*. *Scaffold* dalam hal ini berperan sebagai

matriks bagi sel untuk menghasilkan fondasi jaringan saat transplantasi. Pendekatan kedua dengan melibatkan penggunaan *scaffold* sebagai alat penyusun atau pelepasan obat (*drug delivery system*). Strategi ini melibatkan *scaffold* yang dikombinasikan dengan faktor pertumbuhan (*growth factor*), sehingga pada sel implantasi dari tubuh direkrut ke bagian *scaffold* dan membentuk jaringan di atas dan di sepanjang matriks. Kedua pendekatan ini tidak saling eksklusif dan mudah digabungkan.

Manor di mana tipe sel dan *scaffold* digabungkan harus disesuaikan dengan hati-hati untuk tujuan seperti yang telah ditunjukkan bahwa komposisi, topografi dan arsitektur *scaffold* dapat berinteraksi dan mempengaruhi perilaku sel. Sebagai contoh, material *scaffold* yang berbeda menghasilkan kadar *glycos-amino glycans* yang berbeda pada kartilago rekayasa jaringan. Sumber sel juga merupakan pilihan penting untuk *scaffold*. Berbagai jenis sel sekarang dapat dikombinasikan dengan *scaffold* untuk menghasilkan konstruksi rekayasa jaringan (Howard *et. al.*, 2008).

Produksi jaringan rekayasa *in vitro* memerlukan penggunaan sel untuk mengisi matriks dan menghasilkan matriks yang menyerupai jaringan asli. Keberhasilan utama di bidang ini berasal dari penggunaan sel primer, diambil dari pasien, dan digunakan bersamaan dengan *scaffold* untuk menghasilkan jaringan untuk re-implantasi. Namun, strategi ini memiliki keterbatasan, karena sifat invasif pengumpulan sel dan potensi sel berada dalam keadaan berpenyakit. Oleh karena itu, perhatian telah menjadi fokus pada penggunaan sel induk, termasuk *embryonic stem cells* (ES), *bone marrow mesenchymal stem cells* (BM-MSCs) dan *mesenchymal stem cells* yang diturunkan dari tali pusat atau *umbilical cord derived mesenchymal stem cells* (UC-MSCs).

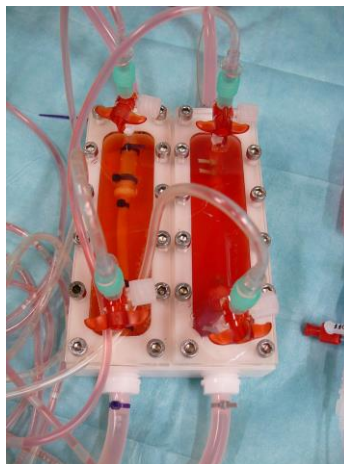
#### **4. Teknik Rekayasa Jaringan**

Dalam banyak kasus, pembentukan jaringan fungsional dan struktur biologis secara *in vitro* memerlukan pembiakan ekstensif untuk meningkatkan kelangsungan hidup, pertumbuhan dan dorongan fungsionalitas. Secara umum, persyaratan dasar sel harus dijaga dalam kultur, yang meliputi oksigen, pH, kelembaban, suhu, nutrisi dan tekanan osmotik. Sebagai contoh, sel-sel tertentu merespon perubahan tegangan oksigen sebagai bagian dari perkembangan normal mereka, seperti kondrosit yang harus beradaptasi dengan kondisi oksigen rendah atau hipoksia selama pengembangan kerangka. Yang lainnya, seperti sel endotel, merespon tegangan geser dari aliran fluida

yang ditemukan di pembuluh darah. Rangsangan mekanis, seperti pulsasi tekanan tampaknya bermanfaat bagi semua jenis jaringan kardiovaskular seperti katup jantung, pembuluh darah atau perikardium.

- **Bioreaktor**

Bioreaktor dalam rekayasa jaringan adalah alat yang digunakan untuk mensimulasikan lingkungan fisiologis guna meningkatkan pertumbuhan sel atau jaringan secara *in vitro*. Lingkungan fisiologis dapat terdiri dari banyak parameter seperti konsentrasi suhu dan oksigen atau karbon dioksida, namun dapat mencakup semua jenis rangsangan biologis, kimia atau mekanis. Oleh karena itu, ada sistem yang mungkin mencakup penerapan gaya atau tekanan pada jaringan atau bahkan arus listrik dalam *setup* dua atau tiga dimensi (Lee dan Von, 2010). Bioreaktor dikembangkan untuk mereplikasi lingkungan fisiologis spesifik dari jaringan yang sedang tumbuh (misalnya pelepasan cairan untuk pertumbuhan jaringan pada jantung). Ada berbagai bioreaktor yang dirancang untuk kultur sel 3D, dengan ruang silinder plastik kecil serta ruang kaca, dengan kelembaban internal yang diatur dan kelembaban yang dirancang khusus untuk tujuan menumbuhkan sel dalam 3D. Bioreaktor menggunakan bahan sintesis bioaktif seperti membran *polyethylene terephthalate* untuk mengelilingi sel *spheroid* di lingkungan yang mempertahankan kadar nutrisi tinggi, yang mudah dibuka dan ditutup sehingga sel *spheroid* bisa dilepas untuk pengujian, dengan mempertahankan kelembaban 100%. Kelembaban ini penting untuk mencapai pertumbuhan dan fungsi sel maksimal (Friedrich *et. al.*, 2009).



Gambar 3. Bioreaktor untuk pembuluh darah artifisial (Friedrich *et. al.*, 2009)

#### - **Organ Bio-artifisial**

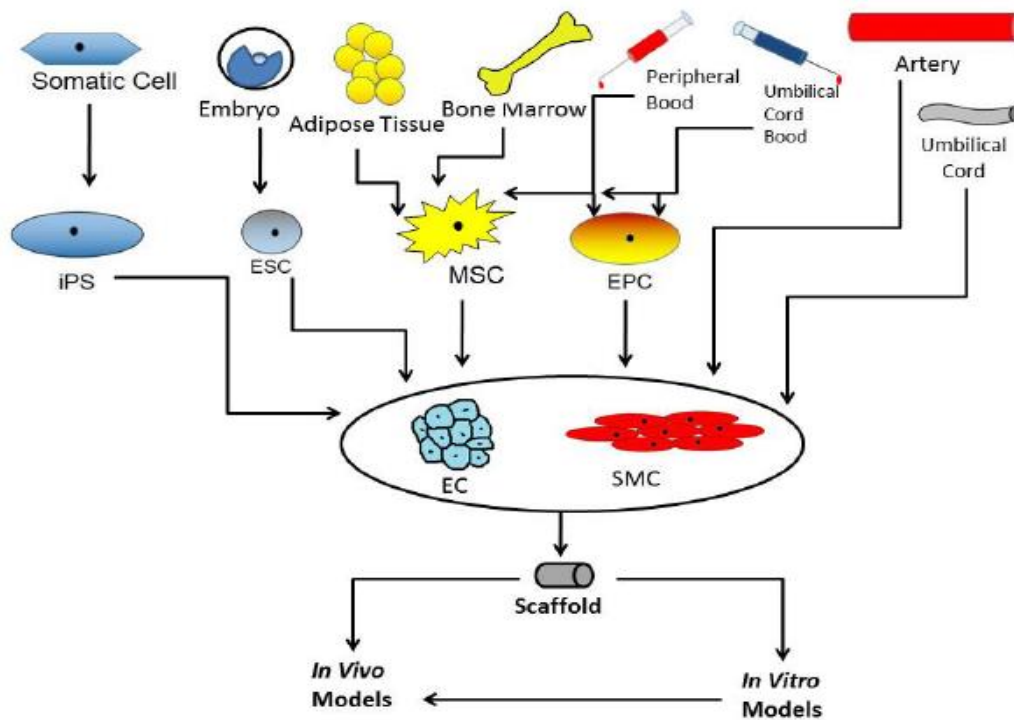
Organ buatan adalah perangkat atau jaringan yang direkayasa atau ditanamkan ke dalam antarmuka manusia dengan jaringan hidup, untuk menggantikan organ alami, menduplikasi atau menambah fungsi tertentu sehingga pasien dapat kembali ke kehidupan normal. Alasan untuk membangun organ buatan dengan proses yang sangat intensif dan mahal, yang memerlukan perawatan berkelanjutan selama bertahun-tahun, dapat mencakup: (1) memberikan dukungan hidup untuk mencegah kematian yang akan terjadi sementara menunggu transplantasi (misalnya jantung buatan); (2) secara dramatis meningkatkan kemampuan pasien untuk perawatan diri (misalnya anggota badan tiruan); (3) meningkatkan kemampuan pasien untuk berinteraksi secara sosial (misalnya implan koklea); (4) atau memperbaiki kualitas hidup pasien melalui restorasi kosmetik setelah operasi kanker atau kecelakaan. Penggunaan organ buatan apa pun oleh manusia selalu didahului oleh eksperimen ekstensif pada hewan coba (Cassidy JW, 2014).

#### 5. ***Scaffold* untuk Rekayasa Jaringan**

*Scaffold* (perancah) adalah material yang telah direkayasa untuk menghasilkan interaksi seluler yang diinginkan sehingga berkontribusi pada pembentukan jaringan fungsional baru untuk tujuan medis. Sel yang dibiakkan ke dalam struktur ini mampu mendukung pembentukan jaringan tiga dimensi. *Scaffold* meniru matriks ekstraselular jaringan asli, rekapitulasi lingkungan in vivo dan memungkinkan sel mempengaruhi lingkungan mikronya. *Scaffold* memiliki kemampuan untuk memungkinkan adanya keterikatan dan migrasi sel, mengantarkan dan mempertahankan sel dan faktor biokimia, memungkinkan difusi nutrisi sel vital dan produk yang diekspresi, memberikan pengaruh mekanis dan biologis tertentu untuk memodifikasi perilaku fase sel. Pada tahun 2009, tim interdisipliner yang dipimpin oleh ahli bedah toraks Thorsten Walles menanamkan transplantasi bioartifisial pertama yang menyediakan jaringan vaskular bawaan untuk suplai pasca transplantasi pada pasien yang menunggu rekonstruksi trakea (Mertsching *et. al.*, 2009).

Untuk mencapai tujuan rekonstruksi jaringan, *scaffold* harus memenuhi beberapa persyaratan khusus. Porositas tinggi dan ukuran pori yang memadai

diperlukan untuk memfasilitasi pembenihan sel dan difusi di seluruh struktur sel dan nutrisi. Biodegradabilitas merupakan faktor penting karena *scaffold* sebaiknya diserap oleh jaringan sekitarnya tanpa perlu dilakukan operasi pengangkatan. Tingkat dimana degradasi terjadi harus bertepatan dengan laju pembentukan jaringan. Hal ini berarti bahwa sementara sel-sel membuat struktur matriks alaminya, *scaffold* mampu memberikan integritas struktural di dalam tubuh dan pada akhirnya akan memecah meninggalkan jaringan yang baru dibentuk yang akan mengambil alih beban mekanis. Penyuntikan (*injectability*) juga penting untuk penggunaan klinis. Penelitian terbaru tentang pencetakan organ menunjukkan betapa pentingnya kontrol lingkungan 3D yang baik untuk memastikan reproduktifitas eksperimen dan hasil yang lebih baik.



Gambar 4. Sel yang ditanam pada *scaffold* (Mertsching *et. al.*, 2009)

Gambar menunjukkan perbedaan sumber sel yang digunakan. Sel endotel dan otot polos dapat diperoleh dari jaringan secara langsung. Arteri atau *umbilical cord* atau melalui *stem cell* yang berdiferensiasi. *Stem cell* tersebut dapat juga digunakan secara langsung sebagai *graft*. *Stem cell* dapat berdiferensiasi menjadi sel tertentu lalu dapat ditransplantasikan ke hewan coba.



### 5.1. Syarat Material untuk *Scaffold*

Beberapa *scaffold* yang dihasilkan dari berbagai biomaterial dan diproduksi dengan sejumlah teknik fabrikasi telah digunakan dalam untuk menumbuhkan berbagai jaringan dan organ dalam tubuh. Terlepas dari jenis jaringan, sejumlah pertimbangan utama penting saat menentukan kesesuaian *scaffold* untuk rekayasa jaringan.

(i) Biokompatibilitas (*Biocompatibility*)

Kriteria utama dari setiap *scaffold* untuk rekayasa jaringan adalah harus bersifat biokompatibel. Sel harus berfungsi normal dan dapat bermigrasi untuk pembentukan matriks baru. Setelah implantasi, *scaffold* harus menghasilkan reaksi kekebalan (imunitas) agar tidak menyebabkan respon inflamasi yang dapat mengurangi penyembuhan atau menyebabkan penolakan oleh tubuh.

(ii) Biodegradabilitas (*Biodegradability*)

Tujuan rekayasa jaringan adalah untuk memungkinkan sel tubuh, dari waktu ke waktu, pada akhirnya menggantikan fungsi implan *scaffold*. *Scaffold* tidak dimaksudkan sebagai implan permanen, sehingga harus dapat terurai secara alami dan memungkinkan sel menghasilkan matriks ekstraselularnya sendiri. Produk sampingan dari degradasi ini juga tidak boleh bersifat toksik dan mampu keluar dari tubuh tanpa mengganggu jaringan lain. Untuk memungkinkan degradasi terjadi bersamaan dengan pembentukan jaringan, respon inflamasi dikombinasikan dengan infus sel yang terkontrol seperti makrofag.

(iii) Karakteristik Mekanik (*Mechanical Properties*)

Idealnya, *scaffold* harus memiliki sifat mekanik yang sesuai dengan anatomi tempat diimplantasi, dan dari perspektif praktis, harus cukup kuat untuk memungkinkan penanganan bedah selama implantasi. *Scaffold* harus memiliki integritas mekanik yang cukup untuk berfungsi sejak saat implantasi sampai selesainya proses *remodeling*. Keseimbangan antara sifat mekanik dan arsitektur *scaffold* yang memungkinkan infiltrasi sel dan vaskularisasi adalah kunci keberhasilan setiap perancah (*scaffold*).

(iv) Arsitektur Perancah (*Scaffold Architecture*)

*Scaffold* harus memiliki struktur pori yang saling berhubungan dan porositas tinggi untuk memastikan penetrasi seluler dan difusi nutrisi yang adekuat ke sel dalam konstruksi dan matriks ekstra seluler yang dibentuk. Selanjutnya, struktur

interkoneksi berpori diperlukan untuk memungkinkan difusi produk residu keluar dari *scaffold* tanpa terganggu dengan organ dan jaringan di sekitarnya. Komponen penting lainnya adalah ukuran pori-pori rata-rata *scaffold*. Kisaran pori *scaffold* dapat bervariasi, tergantung jenis sel yang digunakan dan jaringan yang direkayasa.

(v) Teknik Produksi (*Manufacturing Technology*)

Agar *scaffold* atau rekayasa jaringan menjadi layak secara klinis dan komersial, produksi haruslah hemat biaya dan dilakukan peningkatan dari pembuatan satu per satu di laboratorium penelitian ke produksi *batch* kecil. Pengembangan proses skala laboratorium ke standar praktik manufaktur yang baik atau *good manufacturing practice* (GMP) sangat penting dalam memastikan keberhasilan strategi rekayasa jaringan. Faktor lainnya adalah menentukan bagaimana sebuah produk akan dikirim dan diberikan kepada klinisi, dan menentukan bagaimana *scaffold* akan disimpan sebelum implantasi.

## 5.2. Material Scaffold

Terdapat banyak material, baik alami maupun sintetis, atau *biodegradable* maupun permanen yang telah dipelajari. Sebagian besar material ini telah dikenal di bidang medis sebelum munculnya teknik rekayasa jaringan sebagai topik penelitian, misalnya sebagai jahitan bioresorbid. Contoh material ini adalah kolagen dan beberapa poliester. Biomaterial baru telah direkayasa untuk memiliki sifat ideal dan penyesuaian fungsional: injektabilitas, sintetis, biokompatibilitas, non-imunogenisitas, transparansi, serat skala nano, konsentrasi rendah, tingkat penyerapan, dan lain-lain. Material *scaffold* untuk teknik rekayasa jaringan dapat berasal dari material alami dan sintesis, baik yang *degradable* dan *non-degradable*, maupun digunakan secara kombinasi atau yang umum dikenal sebagai komposit (*composite*).

Material sintetis yang umum digunakan adalah PLA (*polylactic acid*). PLA adalah poliester *biodegradable* dan berperan membentuk asam laktat, zat kimia alami yang mudah dikeluarkan dari tubuh. Material serupa adalah *polyglycolic acid* (PGA) dan *polycaprolactone* (PCL). Mekanisme degradasi mereka serupa dengan PLA, namun masing-masing menunjukkan tingkat degradasi yang lebih cepat dan lebih lambat dibanding PLA. Sementara material ini memiliki kekuatan mekanik dan integritas

struktural yang baik, dan keduanya bersifat hidrofobik. Hidrofobitas ini menghambat biokompatibilitas mereka, yang membuatnya kurang efektif untuk penggunaan *in vivo* sebagai *scaffold* jaringan (Wang J *et. al.*, 2016). Untuk memperbaiki kekurangan ini, banyak penelitian dilakukan dengan menggabungkan material hidrofobik ini dengan hidrogel hidrofilik yang biokompatibel. Sementara hidrogel memiliki biokompatibilitas tinggi, mereka tidak memiliki integritas struktural PLA, PCL, dan PGA. Dengan menggabungkan dua jenis material yang berbeda, peneliti mencoba menciptakan hubungan sinergis yang menghasilkan *scaffold* jaringan yang biokompatibel.

*Scaffold* juga dapat dibangun dari bahan alami, khususnya turunan yang berbeda dari matriks ekstraselular untuk mengevaluasi kemampuan mereka mendukung pertumbuhan sel. Bahan protein, seperti kolagen atau fibrin, dan bahan polisakarida, seperti kitosan atau glikosaminoglikan (GAG), terbukti sesuai dalam hal kompatibilitas sel, namun beberapa masalah dengan potensi imunogenisitas masih ada. Diantara asam hyaluronik GAG, kemungkinan dikombinasikan dengan agen taut silang (*cross-linker*) misalnya glutaraldehid. *Scaffold* ini mungkin berguna dalam pengiriman molekul kecil seperti obat-obatan ke jaringan tertentu. Bentuk lain dari *scaffold* yang diteliti adalah ekstrak jaringan yang di-deselulerisasi dimana sisa sisa residu atau matriks ekstraselular bertindak sebagai *scaffold*. Baru-baru ini berbagai biomaterial nanokomposit dibuat dengan memasukkan nanomaterial ke dalam matriks polimer untuk merancang *scaffold* bioaktif (Bosworth *et. al.*, 2013; Gaharwar *et. al.*, 2014). Contoh material *scaffold* untuk aplikasi medis secara lengkap ditampilkan pada tabel 2 berikut.

Tabel 2. Material *scaffold* untuk rekayasa jaringan

<b>Natural Polymers</b>	
Alginate	drug delivery, wound dressing, blood vessels, bone scaffolds, cartilage, muscle, nerve conduit, pancreas, liver, dental applications
Chitosan	artificial skin, absorbable surgical sutures, wound healing, nerve conduit, bone scaffolds, duramater, blood vessels
Collagen, Gelatin	combination with alginate, synthetic polymers (almost all organs)
<b>Synthetic Polymers</b>	
Polyethylene glycol (PEG)	injectable, drug release, bone scaffolds, wound healing
Nylon	soft tissue engineering (surgical sutures, ligament, tendon, catheter, dialysis membrane, silo)
Silicones	catheter, shunts (hydrocephalus), saluran air mata, lensa, cardiac

	valve, pacemakers, joint, cement restrictors, aesthetic, tracheostomy tubes, artificial larynx, urogenital, wound healing, drug delivery
Polytetrafluoroethylene (PTFE)	vascular graft, sutures, ligament, tendon
Polyethylene (HDPE, UHMWPE)	bone, ligament, tendon, joint
Polymethyl methacrylate (PMMA)	contact lenses, artificial cornea, wound dressing, dental implant, drug release, bone
Polyvinyl alcohol (PVA)	contact lenses, nerve guide cartilage, wound dressing
Polyglycolic Acid (PGA)	bone scaffolds, cartilage, tendon, dental implant, vaginal, intestinal, lymphatic, spinal regeneration
Polyvinylpyrrolidone (PVP)	wound dressing, contact lenses, eye drops materials
<b>Biodegradable Polymers</b>	
Polylactic acid (PLA)	(generally combine PLA/PGA or PLA/alginate) fixation for fractured bone (plates, pins, screws, wires), bone scaffolds, facial fracture repair, ligament, tendon, healing dental wound, ureteral stent, drug delivery, corneal onlay devices
Poly-L-Lactic Acid/Poly Lactic-co-Glycolic Acid (PLLA/PLGA)	vascular graft, stent, ligament, tendon, heart valve, neural, sutures, duramater
Polycaprolactone (PCL)	bone scaffolds, ligament, cartilage, skin, wound healing, nerve conduit, vascular tissue

### 5.3. Sintesis Scaffold

Beberapa metode yang berbeda dilakukan untuk menghasilkan struktur berpori yang digunakan sebagai *scaffold* dalam teknik rekayasa jaringan. Masing-masing teknik memberikan kelebihan masing-masing, namun tidak ada yang bebas dari kekurangan. Beberapa metode yang banyak dilakukan diantaranya:

- ***Nanofiber self-assembly***

*Molecular self-assembly* adalah satu dari sedikit metode untuk menciptakan biomaterial dengan sifat yang serupa dalam skala dan kimia dengan matriks ekstraselular alami in vivo (ECM), sebuah langkah penting menuju rekayasa jaringan kompleks. *Scaffold* hidrogel ini telah menunjukkan keunggulan dalam toksikologi in vivo dan biokompatibilitas dibandingkan dengan makroskopis tradisional dan bahan turunan hewani (Cassidy JW, 2014).

- ***Solvent casting and particulate leaching***

*Solvent casting and particulate leaching* (SCPL) memungkinkan pembuatan struktur dengan porositas biasa, namun dengan ketebalan terbatas. Pertama, polimer dilarutkan ke dalam pelarut organik yang sesuai (misal PLA dilarutkan dengan diklorometana), kemudian larutan diletakkan ke dalam cetakan yang diisi dengan partikel porogen. Porogenus semacam ini dapat berupa garam anorganik seperti natrium klorida, kristal sakarosa, gelatin *spheres* atau bola parafin. Ukuran partikel porogen akan mempengaruhi ukuran pori-pori *scaffold*, sedangkan rasio polimer terhadap porogen berkorelasi langsung dengan jumlah porositas struktur akhir. Setelah larutan polimer dilelehkan, pelarut dibiarkan menguap sepenuhnya, maka struktur komposit dalam cetakan direndam dalam cairan yang sesuai untuk melarutkan porogen. Kelemahan dari SCPL terletak pada penggunaan pelarut organik yang harus dilepas sepenuhnya untuk menghindari kemungkinan kerusakan pada sel yang ditanam pada *scaffold*.

- ***Gas foaming***

Untuk mengatasi kebutuhan penggunaan pelarut organik dan porogen padat, teknik menggunakan gas sebagai porogen telah dikembangkan. Pertama, struktur berbentuk cakram yang terbuat dari polimer dibuat dengan pencetakan kompresi menggunakan cetakan yang dipanaskan. Cakram kemudian ditempatkan di ruangan CO<sub>2</sub> bertekanan tinggi selama beberapa hari. Tekanan di dalam ruangan secara bertahap dikembalikan ke tingkat atmosfer. Selama prosedur ini pori-pori terbentuk oleh molekul CO<sub>2</sub> yang meninggalkan polimer, menghasilkan struktur seperti spons. Masalah utama yang diakibatkan oleh teknik ini disebabkan oleh panas yang berlebihan yang digunakan selama pencetakan kompresi dan oleh fakta bahwa pori-pori tidak membentuk struktur yang saling berhubungan.

- ***Emulsification freeze-drying***

Teknik ini tidak memerlukan penggunaan porogen padat seperti SCPL. Pertama, polimer sintesis dilarutkan ke dalam pelarut yang sesuai, kemudian air ditambahkan ke larutan polimer dan kedua cairan dicampur untuk mendapatkan emulsi. Sebelum dua fase terpisah, emulsi dimasukkan ke dalam cetakan dan

dibekukan dengan cara perendaman pada nitrogen cair. Emulsi beku kemudian dibeku-keringkan (*freeze-dried*) untuk mengeluarkan air yang terdispersi dan pelarutnya, sehingga meninggalkan struktur polimer berpori yang padat. Namun, ukuran pori relatif lebih kecil dan porositas seringkali tidak beraturan. Teknik *freeze-dried* merupakan teknik yang umum digunakan untuk pembuatan *scaffold*. Misalnya untuk pembuatan spons kolagen, dimana kolagen dilarutkan ke dalam asam asetat atau asam hidroklorida kemudian dimasukkan ke dalam cetakan, dibekukan dengan nitrogen cair dan diliofilisasi.

- ***Thermally induced phase separation***

Serupa dengan teknik sebelumnya, prosedur pemisahan fase TIPS mensyaratkan penggunaan pelarut dengan titik lebur rendah yang mudah untuk disublimasi. Sebagai contoh, dioksan dapat digunakan untuk melarutkan PLA, kemudian pemisahan fasa diinduksi melalui penambahan sejumlah kecil air, fase yang kaya polimer dan fase yang sedikit polimer terbentuk. Setelah pendinginan di bawah titik lebur pelarut dan beberapa hari pengeringan vakum, *scaffold* berpori diperoleh. Metode ini memiliki kekurangan yang sama dengan *freeze-dried*.

- ***Electrospinning***

*Electrospinning* adalah teknik serbaguna yang digunakan untuk menghasilkan serat kontinyu dari submikrometer hingga diameter nanometer. Dalam setumpuk *electrospinning* yang khas, larutan diumpangkan melalui *spinneret* dan voltase tinggi diaplikasikan pada ujungnya. Penumpukan elektrostatis di dalam larutan yang dibebankan, menyebabkannya mengeluarkan aliran fibrosa tipis. Pelat atau batang kolektor yang terpasang dengan muatan berlawanan atau ground ditarik dari serat kontinyu dan membentuk jaringan berpori tinggi. Keuntungan utama dari teknik ini adalah kesederhanaan dan kemudahan variasi. Pada tingkat laboratorium, *setting electrospinning* hanya memerlukan catu daya sampai 30 kV, jarum suntik, jarum tip datar dan kolektor konduktor. Untuk alasan ini, *electrospinning* telah menjadi metode umum pembuatan *scaffold* di laboratorium. Dengan memodifikasi variabel seperti jarak ke kolektor, besarnya voltase, atau laju alir dapat secara dramatis mengubah keseluruhan arsitektur

*scaffold*. Penggunaan awal *electrospinning* untuk kultur sel dan teknik rekayasa jaringan menunjukkan bahwa berbagai jenis sel menempel dan berkembang biak pada serat polikarbonat. Sel yang tumbuh pada serat *electrospun* menunjukkan morfologi 3-dimensi yang lebih bulat yang umumnya diamati pada jaringan in vivo (Simon and Eric, 2017).

- ***CAD/CAM technologies***

Karena sebagian besar teknik di atas terbatas pada kontrol ukuran porositas dan pori, desain dengan komputer membantu pada rekayasa jaringan. Pertama, struktur 3D dirancang menggunakan perangkat lunak CAD. Porositas dapat disesuaikan dengan menggunakan algoritma dalam perangkat lunak. *Scaffold* ini kemudian diwujudkan dengan menggunakan pencetakan *ink-jet* dari bubuk polimer atau melalui pemodelan deposisi fusi dari lelehan polimer (Jennifer and Peter, 2005). Sebuah studi teknik perencanaan 3D untuk menghasilkan *scaffold* makroporos *Poly-L-Lactid* yang biokompatibel dan dapat terurai dengan dua ukuran pori yang berbeda melalui *solid free-form fabrication* (SSF) dengan desain komputer (CAD), untuk mengeksplorasi kartilago artikular terapeutik sebagai alternatif perbaikan jaringan. Studi ini menemukan bahwa ukuran pori yang lebih kecil dipasangkan dengan tekanan mekanik pada bioreaktor (untuk menginduksi kondisi seperti in vivo), semakin tinggi viabilitas sel dalam fungsi terapeutik potensial melalui penurunan waktu pemulihan dan peningkatan efektivitas transplantasi (Lee *et. al.*, 2015).

- ***Laser-assisted bioprinting***

Dalam sebuah studi yang berfokus pada apakah *Laser-assisted BioPrinting* (LaBP) dapat digunakan untuk membangun pola 3D multisel dalam matriks alami, dan apakah konstruksi yang dihasilkan berfungsi dan membentuk jaringan. LaBP mengatur jumlah kecil suspensi sel hidup dalam menetapkan pola resolusi tinggi. Penelitian berhasil dilakukan dan konstruksi jaringan yang dihasilkan dapat digunakan untuk pengujian in vivo dengan menanamkannya ke model hewan coba. Pada penelitian ini, hanya jaringan kulit manusia yang telah disintesis, namun peneliti memproyeksikan bahwa dengan mengintegrasikan

jenis sel lebih lanjut (misalnya melanosit, sel Schwann, sel folikel rambut) ke dalam sel cetak, perilaku sel-sel ini dalam 3D *in vitro*, lingkungan mikro yang serupa dengan yang alami dapat dianalisis, yang berguna untuk penelitian penemuan obat dan toksikologi (Lai *et. al.*, 2011).



Gambar 5. *Tissue engineered vascular graft* dan *heart valve* menggunakan *bioprinting* (Lai Y *et. al.*, 2011)

#### 5.4. Kombinasi *Growth Factor* dalam *Scaffold*

Selain *scaffold* yang digunakan sebagai pendukung pertumbuhan sel, juga sekaligus dapat digunakan sebagai material untuk pelepasan obat (*drug delivery*). Secara teori, *scaffold* dapat digunakan untuk mengantarkan *growth factor* atau obat ke lokasi perbaikan sehingga mempercepat proses pemulihan. Baru-baru ini, *vascular endothelial growth factor* (VEGF), faktor pertumbuhan peptida, telah dimasukkan ke dalam *scaffold* PLA untuk memberikan pelepasan terkontrol sinyal angiogenik dari *scaffold*. Pelepasan VEGF bioaktif dikonfirmasi dengan menggunakan uji *in vitro* *human umbilical vascular endothelial cell* (HUVEC) dan uji *in vivo* angiogenesis *chick allantoic membrane* (CAM). Hasil menunjukkan bahwa VEGF mempertahankan sifat angiogeniknya dan mendorong vaskularisasi *scaffold* PLA (Kanczler *et. al.*, 2007).

*Growth factor* juga dapat melekat pada permukaan *scaffold* melalui penggunaan kelompok fungsional untuk melekatkan secara kimia protein dan/atau obat-obatan. Chen *et. al.* (2006) menggunakan metode ini untuk melekatkan *basic fibroblastic growth factors* (bFGF) ke permukaan *alginate beads* melalui kelompok fungsional -NH. *Scaffold* ini menyediakan lingkungan mikro yang permisif untuk pertumbuhan dan diferensiasi sel induk neuron manusia sebelum penggunaannya dalam prosedur teknik rekayasa jaringan. Fungsi penggabungan *growth factor* dapat ditingkatkan dengan *zoning* untuk mengendalikan integrasi dan pengembangan jaringan, yang berpotensi



memungkinkan pelepasan protein secara regional untuk bertindak pada populasi sel tertentu atau memulai proses fisiologis, yaitu angiogenesis, pada tempat-tempat tertentu di seluruh *scaffold*. Sistem ini telah ditunjukkan oleh Suciati *et. al.* (2006), dimana mikropartikel PLA/PEG dimuati dengan protein seperti *horseradish peroxidase*, tripsin atau BMP-2. Partikel ini kemudian disinter membentuk lapisan yang berbeda. *Scaffold* ini dapat mempertahankan pelepasan hingga 30 hari, dengan partikel *load* BMP-2 dapat memulai diferensiasi osteogenik zonal sel C2C12 responsif secara *in vitro*.

Alternatif penggabungan *growth factor* adalah untuk mengintegrasikan plasmid DNA yang mengkodekan promoter gen dan mamalia ke dalam polimer; transfeksi dengan program DNA sel menghasilkan *growth factor*-nya sendiri. Setelah dioptimalkan, mengubah gen yang dimasukkan untuk mengubah *growth factor* yang dihasilkan akan memungkinkan berbagai faktor diproduksi. Namun, tingkat serapan dan toksisitas masih merupakan masalah utama pada teknik ini.

## **6. Kombinasi Scaffold dan Stem Cell untuk Rekayasa Jaringan**

*Mesenchymal stem cells* (MSCs) dan *adipose-derived stem cells* (ASCs) menjanjikan kandidat untuk regenerasi jaringan termasuk pembuluh darah, tulang, gigi, otot, dan sumsum tulang belakang. Sel dan matriks (*scaffold*) digunakan untuk konstruksi jaringan fungsional sebelum implantasi. Beberapa pendekatan teknik rekayasa yang berbeda untuk regenerasi jaringan dan organ dijelaskan berikut.

### **6.1. Perbaikan Jantung**

Pendekatan berbasis *stem cell* untuk perbaikan jantung setelah infark miokard menjanjikan hasil yang baik. Hasil terapi *stem cell* adalah meregenerasi otot jantung, meningkatkan angiogenesis dan memperbaiki fungsi jantung. MSCs berdiferensiasi menjadi sel endotelial ketika dikultur dengan *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan sel kardiomiogenik (CMG, *cardiomyogenic*) ketika diberi agen demetilator DNA, 5-azasitidin. Namun yang lebih penting adalah pengamatan bahwa MSCs dapat berdiferensiasi menjadi kardiomyosit dan sel endotel *in vivo* ketika dicangkokkan pada jantung setelah infark miokard atau tanpa jejas pada model babi, mencit, atau tikus. Selain itu, kemampuan MSCs untuk mengembalikan fungsionalitas dapat dipermudah dengan cangkok simultan tipe *stem cell* lainnya.

Beberapa studi model binatang telah menunjukkan bahwa terapi dengan MSCs meningkatkan fungsi miokard dan pembentukan kapiler secara signifikan. Satu keuntungan dari penggunaan sel ini dalam studi manusia adalah imunogenisitasnya yang rendah. MSCs allojenik yang diinjeksikan pada miokard yang infark dalam suatu model babi meregenerasi miokard dan mengurangi ukuran infark tanpa bukti rejeksi. Suatu uji klinis acak menanam MSCs setelah MI (*myocardial infarct*) telah mendemonstrasikan peningkatan signifikan dalam fungsi global dan ventrikel kiri regional dan uji klinis sekarang sedang dilakukan untuk meneliti aplikasi MSC allojenik dan autologus untuk MI akut dan iskemia miokard, secara berurutan.

Pendekatan lain untuk memperbaiki jantung adalah menyuntikkan sel terapeutik ECM (*extracellular matrix*). ECM seperti kolagen, fibrin, alginat, dan matrigel dapat meningkatkan neovaskularisasi di jantung infark atau menyamarkan bekas luka parut. Alasan di balik injeksi sel dengan ECM adalah bahwa ECM dapat memberikan peningkatan fungsi jantung secara terapeutik dan angiogenesis, sekaligus memberikan dukungan struktural untuk melokalisasi sel yang ditransplantasikan ke bagian infark. Sebagai contoh, injeksi MSCs sumsum tulang manusia dengan fibrin meningkat secara signifikan terhadap pembentukan neovaskuler setelah infark miokard (Li *et. al.*, 2011).

## **6.2. Rekayasa Jaringan Pembuluh Darah**

Operasi *bypass* sering digunakan untuk mengobati obstruksi koroner dan arteri perifer. Namun, *vascular graft* sintesis dengan diameter kecil (<6 mm) memiliki tingkat kegagalan yang tinggi karena sering menyumbat. Sehingga cangkok vaskular yang direkayasa jaringan adalah solusi yang menjanjikan untuk permasalahan ini. MSCs dapat berdiferensiasi menjadi SMCs (*smooth muscle cells*) dan mengeluarkan *growth factor* untuk merekrut sel endotel sehingga merupakan sumber sel potensial untuk membangun *vascular graft*. Menariknya, cangkok pembuluh darah yang ditanam dengan MSCs sumsum tulang memiliki potensi yang membaik, yang dikaitkan dengan sifat adhesi antiplatelet proteoglikan heparan sulfat pada permukaan MSCs sumsum tulang. Dengan teknik biokimia dan faktor mekanis seperti protein matriks, faktor yang mudah larut, dan regangan siklik dalam bioreaktor, proliferasi dan diferensiasi MSCs sumsum tulang dapat dikontrol dalam *vascular graft*.

### 6.3. Rekayasa Jaringan untuk Perbaikan Luka

Rekayasa jaringan kulit menggunakan MSC sumsum tulang dan ASCs menjanjikan. Dalam model penyembuhan luka pada babi, konstruksi rekayasa jaringan kulit yang terdiri dari MSCs sumsum tulang autologus yang ditanamkan dalam *scaffold* polimer kolagen-glikosaminoglikan ditransplantasikan ke luka parsial. Setelah 4 minggu, kelompok perlakuan *scaffold* yang ditanam *stem cell* mengalami pertumbuhan jaringan hingga 57%, dan dengan *stem cell* saja 51%, yang secara signifikan lebih baik daripada kelompok kontrol tanpa perlakuan yang hanya sampai 20%. Secara histologis, MSCs tetap bertahan di epidermis dan dermis hingga 4 minggu, menunjukkan bahwa sel bermigrasi dari *scaffold* ke neo-epidermis dan dermis. Dibandingkan kelompok kontrol, kelompok yang diobati dengan *scaffold* dan *stem cell* menunjukkan peningkatan kepadatan vaskular yang signifikan. Secara biologis dapat mengurangi kontraksi luka dan memperbaiki neovaskularisasi, dan mungkin berdiferensiasi menjadi garis keturunan vaskular dan epidermis.

### 6.4. Rekayasa Jaringan Kartilago

Tulang rawan artikular memainkan fungsi fisiologis yang penting antara sendi *diarthrodial* dan distribusi beban mekanis. Perbaikan kartilago saat ini meliputi abrasi subkondrial, mikro-faktur, transplantasi osteokondrial dan transplantasi kondrosit autologus. Namun pendekatan ini dilaporkan tidak memberikan hasil yang signifikan. Sehingga rekayasa jaringan dengan MSCs dan ASCs memberikan alternatif yang menjanjikan sebagai sumber sel untuk rekayasa tulang rawan karena rasio ekspansi dan kecenderungannya yang tinggi untuk membedakan garis keturunan kondrogenik.

Sejumlah penelitian telah mengevaluasi peran rekayasa jaringan tulang rawan menggunakan MSCs atau ASCs. Kondrogenik ASCs masing-masing ditanamkan ke dalam *scaffold* dari alginat, agaros dan gelatin. Dengan adanya media kondrogenik yang mengandung TGF- $\beta$ , kandungan matriks kartilago seperti hidrosiprolin dan glikosaminoglikan sulfat meningkat secara signifikan. Untuk menguji diferensiasi *in vivo*-nya, sel ASCs ditanamkan dalam *scaffold* gel alginat dan ditransplantasikan secara subkutan ke model tikus selama 20 minggu. Analisis histologis menunjukkan bahwa ASCs membentuk tulang rawan dan mempertahankan fenotipnya tanpa bukti hipertrofi. Formasi tulang rawan diverifikasi oleh pewarnaan histologi untuk matriks ekstraseluler

dengan ekspresi gen dan karakterisasi *Western blot* untuk kolagen II, SOX9, *cartilage oligomeric protein*, dan *cartilage-specific proteoglycan aggrecan*.

Selain ECM sintetis dan alami untuk perbaikan tulang rawan, kartilago ECM deaselulerisasi adalah kandidat potensial lain karena mengandung unsur struktural dan fungsional tulang rawan asli. Untuk menguji efektivitas *ECM decellularized* pada perbaikan tulang rawan, tulang rawan artikular sapi di-deaselulerisasi menjadi konstruksi *scaffold* silindris tiga dimensi berpori. MSCs sumsum tulang kelinci ditanamkan ke dalam *ECM decellularized* dan ditransplantasikan ke defek osteokondrial kelinci sampai 12 minggu. Dari pemeriksaan histologi, kelompok perlakuan MSCs-*ECM decellularized* menunjukkan hasil yang lebih baik dalam perbaikan kondrogenik dibanding kelompok kontrol.

## DAFTAR PUSTAKA

- Bancroft JD, Gamble M. 2002. *Theory and Practice of Histological Techniques*. 5th edition. Philadelphia. Churchill Livingstone Publishers, pp. 63–84.
- Birbrair, Alexander; Frenette, Paul S. 2016. *Niche Heterogeneity in the Bone Marrow*. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1370: 82–96.
- Bosworth, L. A.; Turner, L. A.; Cartmell, S. H. 2013. *State of The Art Composites Comprising Electrospun Fibres Coupled With Hydrogels: A Review*. *Nanomedicine*, 9, 322–335.
- Cassidy JW. 2014. *Nanotechnology in the regeneration of complex tissues*. *Bone and Tissue Regeneration Insights*. 5: 25–35.
- Chan JK. 2014. *The Wonderful Colors of The Hematoxylineosin Stain in Diagnostic Surgical Pathology*. *International Journal of Surgical Pathology*, Vol. 22, No. 1, pp. 12–32.
- Chen YW, Chiou SH, Wong TT, Ku HH, Lin HT, Chung CF, Yen SH, Kao CL. 2006. *Using gelatin scaffold with coated basic fibroblast growth factor as a transfer system for transplantation of human neural stem cells*. *Transplant Proc*; 38(5):1616-7.
- Cotran, Ramzi S. Kumar, Vinay; Fausto, Nelson; Nelso Fausto; Robbins, Stanley L.; Abbas, Abul K. 2005. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. St. Louis, Mo: Elsevier Saunders.
- Etzion S, Barbash IM, Feinberg MS. 2002. *Cellular Cardiomyoplasty of Cardiac Fibroblast by Adenoviral Delivery of MyoD Ex Vivo: An Unlimited Source of Cells for Myocardial Repair*. *Circulation*. 106(12 Suppl 1): I125-I130.
- Fariz Ihsan, Indra Setyawan, Suniawan Satrio, Ayunda Dewi Jayanti, Shahylananda Tito, Elizabeth Henny Herningtyas. 2016. *Ekstrak Purwaceng (Pimpinella Alpinna) sebagai Agen Kemopreventif dan Kemoterapi Kanker Paru (Kajian Antiproliferatif serta Uji Apoptosis melalui Jalur P53, Bcl-2, Rb dan Caspase- 9)*. Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada.
- Francisco-Cruz A, Aguilar-Santelises M, Ramos-Espinosa O, Mata-Espinosa D, Marquina-Castillo B, Barrios-Payan J, Hernandez-Pando R. 2014. *Granulocyte-*

- Macrophage Colony-Stimulating Factor: Not Just Another Haematopoietic Growth Factor*. *Medical Oncology*. 31 (1): 774.
- Friedrich J, Seidel C, Ebner R, Kunz-Schughart LA. 2009. *Spheroid-based drug screen: considerations and practical approach*. *Nat Protoc*. 4: 309–24. doi:10.1038/nprot.2008.226. PMID 19214182.
- Gaetano T. Montelione. 2010. *Humoral Immunity*. Medscape, CABM Structural Bioinformatics Laboratory.
- Gaharwar, AK; Peppas, NA; Khademhosseini, A. 2014. *Nanocomposite Hydrogels for Biomedical Applications*. *Biotechnology and Bioengineering*. 111 (3): 441–53.
- Ginhoux F, Jung S. 2014. *Monocytes and Macrophages: Developmental Pathways and Tissue Homeostasis*. *Nature Reviews Immunology*, Vol. 14, No. 6, pp. 392–404.
- Halim D, Harry M, Ferry S, Arief B, Tono D, Boenjamin S. 2010. *Stem Cell: Dasar Teori & Aplikasi Klinis*. Erlangga.
- Harris DT. 2013. *Umbilical Cord Tissue Mesenchymal Stem Cells: Characterization and Clinical Applications*. *Curr Stem Cell Res Ther*;8(5):394-9.
- Harris, Edward D. 2017. *Biochemical Facts Behind The Definition and Properties of Metabolites*. Biochemistry and Biophysics and Faculty of Nutrition Texas A&M University.
- Hee Jung Lee, Eo Gin Lee, Sangjin Kang, Jong-Hyuk Sung, Hyung-Min Chung, Dong Hyun Kim. 2014. *Efficacy of Microneedling Plus Human Stem Cell Conditioned Medium for Skin Rejuvenation: A Randomized, Controlled, Blinded Split-Face Study*. *Ann Dermatol* Vol. 26, No. 5, pp. 584-591.
- Helfrich RY, Sachs LD, Voorchees JJ. 2008. *Overview of Skin Aging and Photoaging*. *Dermatology Nursing*, Vol. 20, No. 3, pp. 177-83.
- Hiasa M, Abe M, Nakano A, Oda A, Amou H, Kido S, Takeuchi K, Kagawa K, Yata K, Hashimoto T, Ozaki S, Asaoka K, Tanaka E, Moriyama K, Matsumoto T. 2010. *GM-CSF and IL-4 Induce Dendritic Cell Differentiation and Disrupt Osteoclastogenesis through M-CSF Receptor Shedding by Up-Regulation of TNF-Alpha Converting Enzyme (TACE)*. Department of Medicine and Bioregulatory Sciences, University of Tokushima Graduate School of Medical Sciences.

- Howard D, Lee D. Buttery, Kevin M. Shakesheff and Scott J. Roberts. 2008. *Tissue Engineering: Strategies, Stem Cells and Scaffolds*. J. Anat. 213, pp66–72.
- Jennifer Elisseeff, Peter X. Ma. 2005. *Scaffolding In Tissue Engineering*. Boca Raton: CRC.
- Kanczler JM, Barry J, Ginty P, Howdle SM, Shakesheff KM, Oreffo RO. 2007. *Supercritical carbon dioxide generated vascular endothelial growth factor encapsulated poly(DL-lactic acid) scaffolds induce angiogenesis in vitro*. Biochem Biophys Res Commun; 352(1):135-41.
- Kim Serk W. 2009. *The Wound–Healing and Antioxidant Eff Ect of Adipose-Derived Stem Cells*. Expert Opinion on Biological Therapy, Vol. 7, pp. 879-87.
- Kraich M, Klein M, Patino E, Harrer H, Nickel J, Sebald W, Mueller TD. 2006. *A Modular Interface of IL-4 Allows for Scalable Affinity without Affecting Specificity for The IL-4 Receptor*. BMC Biology, 4:13.
- Lai Y, Asthana A, Kisaalita WS. 2011. *Biomarkers for simplifying HTS 3D cell culture platforms for drug discovery: the case for cytokines*. Drug Discov Today. 16: 293–7.
- Lechner A, Habener JF. 2003. *Stem/Progenitor Cells Derived from Adult Tissues: Potential for the Treatment of Diabetes Mellitus*. American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism;254;259-266.
- Lee, EL; von Recum, HA. 2010. *Cell culture platform with mechanical conditioning and nondamaging cellular detachment*. J Biomed Mater Res A. 93: 411–8.
- Lee Genee; Kenny Paraic A; Lee Eva H; Bissell Mina J. 2015. *Three-dimensional culture models of normal and malignant breast epithelial cells*. Nature Methods. 4: 359–365.
- Li MO, Flavell RA. 2008. *TGF-Beta: A Master of All T Cell Trades*. Cell. 134 (3): 392–404.
- MacArthur BD; Oreffo RO. 2005. *Bridging The Gap*. Nature. 433 (7021): 19.
- Martin BJ, Pittengers MF. 2006. *Bone Marrow-Derived Stem Cell for Myocardial Regeneration*. Preclinical Experience.
- Massagué J. 2012. *TGF $\beta$  Signalling in Context*. Nature Reviews Molecular Cell Biology. 13 (10): 616–30.

- Massagué J, Blain SW, Lo RS. 2000. *TGFbeta Signaling in Growth Control, Cancer, and Heritable Disorders*. Cell. 103 (2): 295–309.
- Maura Bríd Cotter, Massimo Loda. 2017. *Introduction to Histology*. Pathology and Epidemiology of Cancer. Springer International Publishing Switzerland.
- Mertsching H, Schanz J, Steger V, Schandar M, Schenk M, Hansmann J, Dally I, Friedel G, Walles T. 2009. *Generation And Transplantation of An Autologous Vascularized Bioartificial Human Tissue*. Transplantation; 88: 203-10.
- Mitalipov S, Wolf D. 2009. *Totipotency, Pluripotency and Nuclear Reprogramming*. Adv. Biochem. Eng. Biotechnol. Advances in Biochemical Engineering / Biotechnology. 114: 185–99.
- Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A. 2001. *Interleukin-10 and The Interleukin-10 Receptor*. Annual Review of Immunology, 19:683-765.
- Murphy C, Fergal J, O'Brien, David G.L, Aaron S. 2013. *Cell-Scaffold Interactions in The Bone Tissue Engineering Triad*. European Cells & Materials.
- Netter Frank H. 2006. *Atlas of Human Anatomy, Fourth Edition*. Philadelphia: Saunders ELSEVIER.
- Ng Shyh-Chang, George Q. Daley, Lewis C. Cantley. 2013. *Stem Cell Metabolism in Tissue Development and Aging*. Development. 140(12): 2535–2547.
- Paek KY, Chakrabarty D, Hahn EJ 2005. *Application of Bioreactor System for Large-Scale Production of Horticultural and Medicinal Plants*. in Hvoslef-Eide, AK & Preil W. Dordrecht (eds.), Liquid Culture Systems for In Vitro Plant Propagation, Springer, pp. 95-116.
- Park SB, Jang AK. 2008. *Adipose Derived Stem Cell and Their Secretory Factors as A Promising Therapy for Skin Aging*. J Dermatol Surg, 34: 1323-6.
- Purwati, Fedik A.R, Sony Wibisono, Anas P, Eric H, Helen S, Deya K. 2012. *Transplantasi Autologus Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Dan Allogenic Pancreatic Stem Cell Untuk Perbaikan Sel Beta Pankreas Pada Eksperimental Diabetes Melitus*. Prosiding InSINas 2012.
- Ramadani Mery. 2011. *Upaya Penundaan Proses Penuaan (Degeneratif) menggunakan Antioksidan dan Terapi Sulih Hormon*. Jurnal Kesehatan Masyarakat, Vol. 5, No. 1.



- Rantam F.A., Ferdiansyah, Nasronudin, Purwati. 2009. *Stem Cell Exploration, Isolation, and Methods*. Surabaya Airlangga University Press.
- Rantam F.A., Ferdiansyah, Purwati. 2014. *Stem Cell: Mesenchymal, Hematopoetik, dan Model Aplikasi*. Surabaya Airlangga University Press.
- Rifki Febriansah, Desy Bintang, Dwi Susilo Hardika, Dita Prabaningrum, Dzilqi Bustanul Hadi, Nur Oktafiyani. 2012. *Kajian secara In Vitro Ekstrak Etanolik Buah Morinda citrifolia L. sebagai Agen Khemopreventif Kanker Payudara yang Potensial*. Mutiara Medika Vol. 12 No. 3, pp. 155-162.
- Sallusto F, Cella M, Danieli C, Lanzavecchia A. 2010. *Dendritic Cells use Macropinocytosis and The Mannose Receptor to Concentrate Macromolecules in The Major Histocompatibility Complex Class II Compartment: Downregulation by Cytokines and Bacterial Products*. Basel Institute for Immunology, Switzerland.
- Satimin Hadiwidjaja. 2012. *Pengaruh Interleukin-1 $\beta$  (Il-1 $\beta$ ) dan Tumor Necrosis Factor-A (TNF-A) terhadap Dopamin pada Cerebral Palsy*. Bioteknologi 1 (1): 25-29.
- Schöler, Hans R. 2007. *The Potential of Stem Cells: An Inventory*. In Nikolaus Knoepffler; Dagmar Schipanski; Stefan Lorenz Sorgner. Humanbiotechnology as Social Challenge. Ashgate Publishing. p. 28. ISBN 978-0-7546-5755-2.
- Simon, Eric M. 2017. *NIH Phase I Final Report: Fibrous Substrates for Cell Culture (R3RR03544A)*. ResearchGate.
- Sri Bakti Subakir, Dewi Irawati Soeria Santosa, Arleni. 2008. *Kadar MDA dan HSP 70 pada Plasenta Penderita Preeklampsia*. Makara Kesehatan, Vol. 12, No. 2, pp. 92-94.
- Sokol, C.L., Barton, G.M., Farr, A.G. & Medzhitov, R. 2008. *A Mechanism for The Initiation of Allergen-Induced T Helper Type 2 Responses*. Nat Immunol. 9 (3): 310–318.
- Suciati T, Howard D, Barry J, Everitt NM, Shakesheff KM, Rose FR. 2006. *Zonal release of proteins within tissue engineering scaffolds*. J Mater Sci Mater Med; 17(11):1049-56.
- Swirski FK, Nahrendorf M, Etzrodt M, Wildgruber M, Cortez-Retamozo V, Panizzi P, Figueiredo J-L, Kohler RH, Chudnovskiy A, Waterman P, Aikawa E, Mempel

- TR, Libby P, Weissleder R, Pittet MJ. 2009. *Identification of Splenic Reservoir Monocytes and Their Deployment to Inflammatory Sites*. *Science*, 325: 612-616.
- Synder YE, Loring FJ. 2005. *A Role for Stem Cell Biology in The Physiological and Pathological Aspect of Aging*. *J Amer Geriatr Soc*; 53: 287-91.
- Takayama S, Akita M. 2006. *Bioengineering Aspects of Bioreactor Application in Plant Propagation*, in Gupta, SD & Ibaraki, Y, Dordrecht, Plant Tissue Culture Engineering, Springer, pp. 83-100.
- Tuch BE. 2006. *Stem Cells – A Clinical Update*. *Australian Family Physician*. 35 (9): 719–21.
- Tortora, Gerard J., and Sandra R. Grabowski. 2000. *Principles of Anatomy and Physiology*. New York: John Wiley & Sons, Inc.
- Vera Madonna, Chairiyah Tanjung, Irma D Roesyanto. 2015. *Kadar Sitokin Interleukin-17 dalam Serum Pasien Psoriasis dan Hubungannya dengan Keparahan Penyakit*. MDVI Vol. 42 No. 2, pp. 61-64.
- Viera 'Stvrtinová, Ján Jakubovský, Ivan Hulín. 2010. *Neutrophils, Central Cells in Acute Inflammation*. Faculty of Medicine, Comenius University.
- Voehringer D. 2012. *Basophil Modulation by Cytokine Instruction*. *European Journal of Immunology*. 42 (10): 2544–50.
- Wang, J; Wang, K; Gu, X; and Luo, Y. 2016. *Polymerization of Hydrogel Network on Microfiber Surface: Synthesis of Hybrid Water-Absorbing Matrices for Biomedical Applications ACS Biomater. Sci. Eng.*
- Wasilah Rochmah, Soedjono Aswin. 2001. *Tua dan Proses Menua*. *Jurnal Berkala Ilmu Kedokteran*, Vol. 33, No. 4, pp. 221-227.
- Yang JA, Chung HM. 2010. *Potential Application of Adipose-Derived Stem Cells and Their Secretory Factor to Skin: Discussion from Both Clinical and Industrial Viewpoint*. *Expert Opinion Biol Therapy*, Vol. 10, No. 4, pp. 495-503.
- Yaar M, Gilchrest BA. 2007. *Photoageing: Mechanism, Prevention and Therapy*. *Br J Dermatol*; 157: 874-87.
- Yesil-Celiktas, O Gurel A, Vardar-Sukan F. 2010. *Large Scale Cultivation of Plant Cell and Tissue Culture in Bioreactors*. *Transworld Research Network*, 37/661, no. 2, pp. 1- 54.