

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Usia Harapan Hidup (UHH), di seluruh dunia mengalami kenaikan dari usia 67 tahun pada tahun 2009 menjadi 71 tahun pada tahun 2013. Indonesia diprediksi akan mengalami peningkatan populasi orang tua pada tahun 2025 sebanyak 301% dari populasi orang tua pada tahun 1985 (WHO, 2015). Dengan bertambahnya populasi orang tua dapat dipastikan bahwa penyakit degeneratif akibat penuaan akan meningkat. Salah satu sistem organ tubuh yang terkena adalah sistem *musculoskeletal*. Kolomna vertebralis merupakan salah satu yang terkena akibat penyakit degeneratif tulang belakang.

Kelainan pada tulang belakang pada saat ini merupakan masalah yang sering terjadi dengan insiden meningkat dari tahun ke tahun. Sekitar 65% dari seluruh populasi mengalami nyeri pinggang. Keadaan ini akan menyebabkan kualitas hidup menurun dan pengeluaran yang banyak sekali. Bagian yang sering terkena adalah pada tulang leher dan pinggang. Patologi dasar dari nyeri dapat berupa kelainan di dalam ataupun di luar tulang belakang. Tiap tahun 16,6% populasi dewasa mengeluh rasa tidak enak di leher, bahkan 0,6% berlanjut menjadi nyeri leher yang berat. Insiden nyeri leher meningkat dengan bertambahnya usia. Lebih sering mengenai pria daripada wanita dengan perbandingan 1,67:1 (Eberaold MJ, 2005).

Tulang belakang merupakan struktur vital yang menyangga tubuh manusia yang merupakan integrasi dari tulang, ligamen, otot, saraf, dan pembuluh darah. Tulang-tulang ini tersusun sedemikian rupa dengan celah-celah yang merupakan tempat lewatnya saraf tulang belakang. Berbagai hal dapat menyebabkan celah ini menyempit (*stenosis*) sehingga menimbulkan jepitan bahkan cedera saraf sehingga

menimbulkan morbiditas dan disabilitas dari kesemutan, baal, kelemahan otot, kelumpuhan sampai gangguan fungsi miksi dan defekasi (Martini, 2006).

Stenosis spinal ini merupakan kasus terbanyak dalam proses degeneratif di tulang belakang seiring dengan bertambahnya usia. Stenosis dapat terjadi pada daerah central, lateral reses, ataupun di foramen tempat keluarnya radiks dari medula spinalis (Martini, 2006). Berbagai upaya untuk membebaskan jepitan saraf telah banyak dilakukan dengan dekompresi, baik dengan pendekatan anterior maupun posterior. Pada stenosis yang multipel di daerah servikal, teknik dekompresi dengan laminektomi saja tidak cukup bahkan sering menimbulkan kifosis karena berkurangnya kekuatan otot untuk memegang tulang-tulang servikal dan berkurangnya pergerakan leher akibat fusi. Namun dengan teknik laminoplasti, dekompresi dapat dicapai dengan tetap mempertahankan pergerakan leher (Fateh, 2013).

Laminoplasti merupakan teknik pembedahan untuk dekompresi medula spinalis dan neuroforamen dengan melakukan rekonstruksi arkus lamina melalui sisi posterior vertebra. Berbagai jenis teknik laminoplasti telah dilakukan. Pada teknik *Hirabayasi*, dilakukan rekonstruksi untuk membuat engsel dimana lamina diangkat tapi tidak dilepaskan. Teknik rekonstruksi lamina atau laminoplasti dengan mengangkat lamina pada satu sisi bertujuan untuk melepaskan penekanan pada medula spinalis (dekompresi) (Hirabayashi, 1998). Teknik laminoplasti *Kurokawa* merupakan teknik rekonstruksi yang lebih simetris dimana celah yang dibuat berada di tengah-tengah dengan membelah prosesus spinosus dan membuat dua hinge di hemilamina kiri dan kanan (dua-pintu) (Kurokawa, 2015).

Pada perkembangannya, beberapa teknik telah diusulkan untuk mengisi celah yang terbentuk dan melindungi medula spinalis, diantaranya dengan *autograft*

prosesus spinosus yang difiksasi dengan kawat, *autograft* dari krista iliaka atau *costae*. *Autograft* menjadi standar emas dalam hal merangsang tercapainya osteogenesis, osteoinduktif, dan juga sebagai osteokonduktif. Namun dalam penggunaan *autograft* juga membawa morbiditas yang juga sangat mengganggu pada pasien. Kecukupan *graft* yang akan diambil terbatas juga pada tempat pengambilan *graft* dan resiko terjadinya infeksi, sehingga ini pulalah yang menyebabkan keputusan beralih ke pilihan lain. Selanjutnya, *allograft* telah digunakan namun efek osteoinduktif sangat minimal, ketersediaan terbatas, dan dalam perkembangan terakhir mulai memikirkan dalam bentuk yang lain yaitu biomaterial seperti hidroksiapatit atau keramik. Ada yang fiksasi dengan benang, kawat, dan juga ada dengan pemakaian mini implant pada lamina yang dilakukan laminoplasti (Ahlmann E, 2002).

Rekonstruksi dari tulang dan tulang rawan tidak dapat dilepaskan dari penggunaan bahan-bahan biomaterial, *autograft* atau *allograft* yang merupakan komponen dari rekayasa jaringan. Rekayasa jaringan tulang dan tulang rawan seperti halnya rekayasa jaringan lainnya mengupayakan pertumbuhan jaringan tubuh, mempertahankan atau meningkatkan fungsi jaringan dengan berbagai macam pendekatan. Prinsip dari pendekatan tersebut adalah dengan regenerasi jaringan in situ, implantasi sel yang telah dikultur atau *freshly isolated*, dan implantasi jaringan yang mirip tulang atau mirip tulang rawan yang disiapkan secara in vitro dari sel dan *scaffold* (Wang, 2007).

Biomaterial menurut Park dan Bronzio adalah material sintetis yang digunakan untuk mengganti bagian sistem atau fungsi tubuh yang dihubungkan langsung dengan sel hidup. Pada saat ini yang banyak digunakan adalah *scaffold*. Penggunaan *scaffold* atau wadah tiga dimensi sebagai biomaterial memberikan

struktur pendukung untuk proliferasi dan diferensiasi sel. Rasionalisasi penggunaannya sendiri adalah untuk mengurangi potensi penolakan jaringan atau transmisi penyakit seperti pada penggunaan *allograft* serta mengurangi morbiditas yang ditimbulkan akibat pengambilan donor jaringan dari tempat lain di tubuh pasien (*autograft*). Beberapa jenis material *scaffold* telah banyak diteliti seperti hidroksiapatit (HA), polimer, keramik, komposit polimer, dan keramik serta polimer natural seperti kolagen dan kitin.

Penelitian pendahuluan dengan uji biokompatibilitas baik secara langsung maupun tidak langsung, didapatkan bahwa *scaffold* yang berasal dari polimer lebih baik dari *scaffold* yang berasal dari keramik nano ataupun polimer nano. *Scaffold* dirancang untuk bersifat biokompatibel, biodegradasi, dapat direproduksi, mempunyai porositas tinggi dengan celah yang saling terhubung, dan properti mekanik yang mirip dengan jaringan inang serta tidak berpotensi menimbulkan reaksi imunologis dan reaksi penolakan yang serius. Selain itu, *scaffold* juga diharapkan dapat memediasi proliferasi dan diferensiasi sel, sekresi matriks ekstraseluler serta membawa sinyal biomolekuler untuk komunikasi sel. Penggunaan *scaffold* diharapkan dapat memediasi penyembuhan tulang.

Tindakan laminoplasti dan penanaman *scaffold* akan menimbulkan respon inflamasi. Respon inflamasi akut yang meningkat akan menyebabkan peningkatan pelepasan mediator kimia sitokin seperti Interleukin 1 (IL-1), *Tumor Necrosis Factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) yang diinisiasi oleh makrofag yang terbentuk sebagai respon inflamasi (Enoch, 2004). Disamping pelepasan sitokin, inflamasi juga akan meningkatkan enzim proteolitik, seperti *alkaline phosphatase* dan *matrix metalloproteinase-8* (MMP-8) yang berkontribusi terhadap kerusakan jaringan (Tester, 2007).



*Matrix metalloproteinase-8* berpotensi merusak jaringan dengan cara merusak kolagen tipe 1 (Apajalahti, 2004), sehingga terjadi degradasi matriks ekstra seluler. Kusuma (2014) dalam penelitiannya mendapatkan bahwa terdapat hubungan antara kadar MMP-8 dengan penyakit periodontitis, sehingga berkontribusi menimbulkan kerusakan jaringan pada periodontal gigi.

Beberapa molekul pembawa sinyal seperti *Bone Morphogenetic Protein* (BMP), *Transforming Growth Factor- $\beta$*  (TGF- $\beta$ ), dan *Insulin-like Growth Factor-1* (IGF-1) terlibat pada migrasi, proliferasi, dan diferensiasi sel punca mesenkimal (SPM) di tempat yang membutuhkan pembentukan tulang baru. *Bone Morphogenetic Protein* (BMP) yang terbukti bersifat osteoinduktif dengan menginduksi diferensiasi SPM yang pluripoten menjadi berbagai sel dari keturunan osteoblasik melalui stimulasi *Alkaline Phosphatase* (ALP) dengan aktivasi reseptor BMP, *Sma and Mad related proteins* (SMAD), dan ekspresi *Runt-related transcription factor 2* (Runx-2/Cbfa1) (Jahan, 2015).

Proses penyembuhan tulang merupakan suatu pengulangan dari proses yang terjadi pada masa embrionik yakni pembentukan tulang secara endokondral. Proses tersebut secara histologis dapat dibagi menjadi dua yakni penyembuhan primer dan sekunder. Penyembuhan primer jarang terjadi dan dimungkinkan hanya bila tidak ada jarak antara fragmen (kontak absolut) atau dengan jarak minimal. Sedangkan penyembuhan tulang secara sekunder terjadi pada sebagian besar disrupsi tulang yang terdiri dari osifikasi baik intramembran maupun endokondral serta pembentukan kalus dan melibatkan aktivasi dari SPM yang berada baik di periosteum maupun endosteum.

Hampir semua jaringan dapat menjadi sumber SPM. Pada penyembuhan tulang, sel ini dapat berasal dari periosteum, jaringan lunak sekitar tulang, sumsum

tulang, dan endosteum. Sel punca mesenkimal mempunyai kemampuan untuk memperbaharui dirinya sendiri untuk waktu lama tanpa merubah strukturnya secara signifikan dan dapat distimulasi untuk berdiferensiasi menjadi bermacam-macam tipe sel yang dikehendaki, membentuk jaringan tertentu untuk kepentingan terapi dengan struktur dan properti mekanik yang sesuai dengan kondisi fisiologis, serta dapat berintegrasi sempurna dengan jaringan sekitarnya. Oleh karena karakteristiknya tersebut, SPM terbukti efektif sebagai terapi pada cedera jaringan (Haddad, 2011).

Saat ini teknik laminoplasti yang dikerjakan di Indonesia khususnya di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) menggunakan *allograft* yang berupa tandur tulang sintetik berbahan dasar hidroksiapatit (HA) yang di *import* dari luar negri. Pemakaian *allograft import* ini tentunya menambah beban biaya operasi secara signifikan terhadap prosedur laminoplasti sendiri yang menghabiskan biaya yang banyak. Di RS M. Djamil juga telah banyak kasus laminoplasti dengan menggunakan *autograft* dari prosesus spinosus.

Seiring dengan meningkatnya prevalensi stenosis kanalis spinalis yang mempunyai morbiditas tinggi dan mempengaruhi kualitas serta produktifitas hidup pasien yang tentu saja jumlah kasus yang dilakukan laminoplasti juga bertambah. Dengan memproduksi sendiri *spacer* untuk laminoplasti, diharapkan bentuk dapat lebih disesuaikan dengan ukuran pasien di Indonesia, mempercepat proses penyembuhan dengan menambahkan sel punca mesenkimal yang bersifat osteoinduktif. Sel punca mesenkimal yang berasal dari sumsum tulang memiliki potensi untuk berdiferensiasi menjadi sel keturunan yang berbeda, termasuk osteoblas, kondrosit, adiposit, dan tenosit.

Disamping itu, SPM juga akan meningkatkan sitokin anti inflamasi *Transforming Growth Factor* (TGF- $\beta$ ) dengan menghambat sintesis sitokin pro inflamasi seperti TNF- $\alpha$ , IL-1, dan IL-6. Penurunan sitokin pro inflamasi ini akan menghambat prostaglandin sehingga pembentukan MMP-8 juga dihambat (Haddad, 2011).

Beberapa penelitian telah meneliti berbagai macam bahan *scaffold* begitu pula dengan SPM sebagai zat osteoinduktif, namun belum banyak literatur yang membandingkan bahan *scaffold* yang digunakan sebagai *spacer* pada prosedur laminoplasti.

Berdasarkan hal-hal tersebut diatas dan penelitian pendahuluan mengenai materi *scaffold* maka penelitian ini dilakukan untuk membuktikan pengaruh *scaffold* dengan SPM terhadap regenerasi tulang belakang.

Penelitian ini penting dilakukan untuk melihat bagaimana *scaffold* yang ditanami sel punca mesenkimal bisa menjadi penyangga yang kuat dan terjadi fusi yang baik pada level yang dilakukan laminoplasti sehingga akan menurunkan angka kesakitan dan memperbaiki kualitas hidup penderita.

## 1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah diatas, maka dapat dirumuskan masalahnya sebagai berikut:

1. Apakah ada pengaruh *scaffold* dengan sel punca mesenkimal yang dipasang pada laminoplasti terhadap kadar MMP-8 ?

2. Apakah ada pengaruh *scaffold* dengan sel punca mesenkimal yang dipasang pada laminoplasti terhadap kadar TGF- $\beta$  ?
3. Apakah ada pengaruh *scaffold* dengan sel punca mesenkimal yang dipasang pada laminoplasti terhadap terjadinya fusi di tulang belakang ?

### 1.3. Tujuan Penelitian

#### 1.3.1. Tujuan Umum

Menganalisa pengaruh pemasangan *scaffold* dengan SPM, terhadap kadar MMP-8, TGF- $\beta$ , dan fusi pada tulang belakang yang dilakukan laminoplasti.

#### 1.3.2. Tujuan Khusus

1. Membuktikan pengaruh *scaffold* dengan SPM yang dipasang pada laminoplasti terhadap kadar MMP-8.
2. Membuktikan pengaruh *scaffold* dengan SPM yang dipasang pada laminoplasti terhadap kadar TGF- $\beta$ .
3. Membuktikan pengaruh *scaffold* dengan SPM yang dipasang pada laminoplasti terhadap terjadinya fusi di tulang belakang.

### 1.4. Manfaat Penelitian

Bila penelitian ini berhasil dapat memberi manfaat pada :

1. Pengembangan ilmu
  - a. Memberikan penjelasan secara ilmiah mengenai penyembuhan tulang dengan memakai *scaffold* ditambah SPM dapat mempercepat fusi pada laminoplasti yang dilakukan.



- b. Berkontribusi dalam pengembangan *advanced technology* dalam tindakan laminoplasti di tulang belakang.

## 2. Terapan

Pada kasus spinal stenosis yang akan dilakukan laminoplasti, *scaffold* yang dibuat menjadi alternatif yang baik sehingga penggunaannya menjadi pilihan oleh setiap ahli tulang belakang.

## 3. Masyarakat

Sangat berguna sekali karena dengan adanya pemakaian *scaffold* dengan SPM ini dapat menghemat biaya operasi yang tinggi dan dapat meningkatkan kualitas hidup.

