

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Cedera meniskus merupakan salah satu masalah kesehatan yang sering ditemui dalam bidang ortopedi, khususnya robekan radial pada meniskus manusia di zona avaskular (zona putih-putih atau sentral) akibat traumatik dengan kapasitas penyembuhan yang buruk. Secara umum, meniskus adalah struktur penting dalam lutut yang berfungsi sebagai penstabil dan penahan guncangan (Vignes *et al.* 2022). Meniskus adalah struktur fibrokartilago yang terletak di sendi lutut antara kondilus femoralis dan tibialis. Mereka terdiri dari serat kolagen, sebagian besar tipe I, yang membentuk struktur jaringan tridimensi yang menggabungkan serat radial dan melingkar, dengan beberapa sel yang ada di dalam jaring ini. Meniskus manusia dapat menahan kekuatan tinggi selama hidup, sangat rentan dan terkena risiko terjadinya robekan/cedera karena peristiwa cedera muskuloskeletal. Ada dua jenis kemungkinan cedera: Cedera meniskus karena trauma, biasanya pasien muda dan suka berolahraga dan umumnya disebabkan oleh beban terlalu tinggi atau memutar lutut, sering mengakibatkan timbulnya nyeri (Vignes *et al.* 2022). Cedera meniskus degeneratif yang disebabkan oleh degradasi jaringan yang lambat pada pasien yang lebih tua. (Henderson *et al.*, 2022).

Di Amerika Serikat, sekitar 66 juta kunjungan ke unit gawat darurat antara tahun 1999 dan 2008 disebabkan oleh cedera lutut, yang setara dengan 229 cedera lutut per 1.000 orang. Pada tahun 2060, diperkirakan 50% populasi yang berusia 50 tahun, kemungkinan besar akan mengalami masalah pada lutut (Popper *et al.*, 2023).). Insidens kejadian robekan meniskus di RS Dr M.Djamil Padang 22 kasus tiga tahun dari 2022 sampai 2024.

Cedera meniskus yang memerlukan pembedahan sering terjadi pada populasi umum maupun pada mereka yang aktif secara fisik, dengan sekitar 1 juta operasi meniskus dilakukan setiap tahun di Amerika Serikat (Jildeh *et al.*, 2023).

Akibat dari robekan yang tidak sembuh pada zona ini akan menimbulkan masalah. Masalah ini dapat menyebabkan berbagai komplikasi, seperti menurunnya stabilitas lutut, risiko cedera pada ligamen dan tulang rawan, peningkatan risiko osteoarthritis, serta gangguan gerakan pada sendi lutut (Li *et al.*, 2021).

Namun, zona avaskular meniskus adalah area dengan pasokan darah yang terbatas sehingga kemampuan penyembuhan alami sangat rendah. Akibat dari robekan yang tidak sembuh pada zona ini akan menimbulkan masalah. Masalah ini dapat menyebabkan berbagai komplikasi, seperti menurunnya stabilitas lutut, risiko cedera pada ligamen dan tulang rawan, peningkatan risiko osteoarthritis, serta gangguan gerakan pada sendi lutut (Li *et al.*, 2021).

Sangat penting untuk mengenali gejala awal dan lanjutan dari kerusakan meniskus. Gejala awal meliputi rasa sakit di sisi atau tengah lutut, bengkak pada area yang cedera, ketidakstabilan lutut, bunyi klik, atau rasa terkunci saat bergerak. Sedangkan untuk gejala lanjutan berupa peningkatan intensitas rasa sakit, terutama saat berjalan atau berlari, risiko osteoarthritis dengan gejala tambahan seperti kekakuan, keterbatasan gerak, dan atrofi otot sekitar lutut yang akhirnya dapat menurunkan produktivitas kerja (Gotlin & Shah, 2020).

Penyembuhan robekan meniskus dapat melalui dua jalur utama: ekstrinsik dan intrinsik. Jalur ekstrinsik berkaitan dengan area meniskus yang memiliki pembuluh darah yang cukup, memungkinkan kapiler pembuluh darah menyediakan nutrisi bagi sel-sel mesenkim yang belum berdiferensiasi. Sebaliknya, jalur intrinsik menunjukkan kemampuan alami meniskus yang terdiri dari jaringan fibrokartilago untuk memperbaiki dirinya dengan bantuan cairan *synovial* (Rhim *et al.*, 2021).

Zona avaskular dari meniskus memiliki keterbatasan dalam proses penyembuhan, terutama karena zona ini bergantung pada mekanisme difusi dan pompa mekanik untuk mendapatkan nutrisi bagi sel-selnya. Zona ini lebih padat dan kurang elastis, sehingga lebih tahan terhadap cedera tertentu namun juga lebih rentan terhadap respons inflamasi. Penelitian menunjukkan bahwa robekan di zona avaskular ini memiliki prognosis yang kurang baik dibandingkan dengan zona vaskular yang kaya akan pembuluh darah, yang memiliki peluang penyembuhan yang lebih baik (Yan

et al., 2021). Cedera meniskus sering berupa robekan pada jaringan meniskus, dengan robekan radial atau transversal sebagai jenis yang paling umum. Robekan ini biasanya terjadi di daerah sentral meniskus yang kurang pembuluh darahnya, membagi meniskus menjadi bagian anterior dan posterior. Karakteristik dari zona avaskular ini membuatnya sulit untuk sembuh, karena keterbatasan dalam mendukung proses angiogenesis (Peddireddy *et al.*, 2022). Oleh karena itu, teknik penjahitan yang biasa dilakukan pada robekan di daerah lain sering kali tidak efektif pada robekan di zona ini, sehingga tindakan yang paling sering direkomendasikan adalah *meniscectomy* (Yan *et al.*, 2021).

Angiogenesis adalah proses penting dalam penyembuhan luka dan cedera, dan dapat terjadi di zona avaskular meniskus (He *et al.*, 2011; Williams & Adesida, 2018). Faktor pertumbuhan yang berperan dalam angiogenesis pada robekan meniskus zona avaskular termasuk *Connective Tissue Growth Factor* (CTGF), *Transforming Growth Factor-β3* (TGF-β3), dan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) (Tarafder *et al.*, 2018; Koch *et al.*, 2019; Tarafder *et al.*, 2019; Hosseini *et al.*, 2022).

Secara lebih mendalam, VEGF adalah molekul utama yang diproduksi oleh berbagai tipe sel yang berpartisipasi dalam penyembuhan luka, merangsang proliferasi, migrasi, dan diferensiasi sel endotelial yang penting untuk pembentukan pembuluh darah baru. Jalur sinyal VEGF dalam proses angiogenesis penyembuhan meniskus zona avaskular VEGF memiliki afinitas tinggi untuk sel-sel endotel pembuluh darah, merangsang berbagai jalur sinyal seperti jalur MAPK (*Mitogen-Activated Protein Kinase*) dan PI3K/Akt (*Phosphoinositide 3-Kinase*), yang memicu respons seluler mendukung pembentukan pembuluh darah baru (Bosch- Rué *et al.*, 2021). Dengan demikian, jalur sinyal lain VEGF dalam penyembuhan angiogenesis robekan meniskus zona avaskular melibatkan interaksi antara VEGF dan reseptor-reseptornya yang mengaktifkan jalur sinyal intraseluler PLC γ dan NRP. Jalur sinyal ini mengatur aktivitas sel-sel endotelial yang terlibat dalam pembentukan pembuluh darah baru. (Bosch- Rué *et al.*, 2021).

Sedangkan CTGF adalah protein yang disekresikan dan memiliki peran penting dalam remodeling dan fibrosis jaringan. Protein ini telah terbukti

mempengaruhi banyak jalur sinyal yang mengarah pada adhesi dan migrasi sel, angiogenesis, aktivasi miofibroblas, serta deposisi dan remodeling matriks ekstraseluler (Chen *et al.*, 2020). TGF- β 3 adalah salah satu dari tiga isoform TGF- β yang berperan dalam regulasi proses penyembuhan luka dan regenerasi jaringan. TGF- β 3 meningkatkan sintesis matriks ekstraseluler dan mengurangi peradangan, menciptakan lingkungan yang kondusif untuk angiogenesis dan penyembuhan jaringan. Secara spesifik, TGF- β 3 berinteraksi dengan reseptor spesifik pada sel-sel target, memicu jalur sinyal yang mendorong diferensiasi dan proliferasi sel (Koch *et al.*, 2019). Selain itu, TGF- β 3 juga dapat mempromosikan ekspresi faktor angiogenik lain seperti PDGF, interleukin-1, bFGF, *Tumor Necrosis Factor Alpha*, dan *Transforming Growth Factor Alpha*. CTGF, TGF- β 3, dan VEGF dapat bekerja sama untuk merangsang angiogenesis di daerah tersebut, dengan cara berikut (Chen *et al.*, 2020; Kinashi *et al.*, 2018; Lipson *et al.*, 2012; X. Liu *et al.*, 2021): CTGF dapat mengikat dan mengaktifkan reseptor TGF- β , CTGF dan TGF- β 3 dapat berinteraksi dengan matriks ekstraseluler (ECM), (Bosch- Rué *et al.*, 2021).

Terapi awal untuk cedera meniskus sering kali berupa tindakan non-operatif dengan tujuan mengendalikan peradangan dan nyeri, dengan memberikan pelindung lutut, mengistirahatkan, kompres es, elevasi tungkai, serta obat analgetik dan anti-inflamasi. Rehabilitasi juga penting, seperti latihan rentang gerak dan penguatan otot. Namun, jika gejala berlanjut atau terjadi kekakuan pada lutut, operasi mungkin diperlukan, termasuk menisektomi parsial dan total, penjahitan meniskus, atau transplantasi meniskus (Doral *et al.*, 2018).

Terapi konvensional untuk robekan meniskus ini yaitu dengan pengangkatan meniskus, tetapi terapi ini dapat berdampak jangka panjang pada kestabilan sendi. Tindakan ini sering direkomendasikan karena efektivitasnya dalam menghilangkan bagian yang rusak dan mengurangi gejala nyeri. Namun, pengangkatan meniskus dapat menyebabkan hilangnya fungsi mekanis meniskus sebagai penstabil dan penahan guncangan pada lutut. Hal ini meningkatkan risiko terjadinya kerusakan lebih lanjut pada permukaan sendi dan menjadi osteoarthritis. Selain itu, menisektomi dapat menyebabkan kecacatan yang lebih lanjut dengan menurunkan kemampuan lutut untuk

menahan beban dan melakukan gerakan normal. Kondisi ini dapat menurunkan kualitas hidup pasien secara signifikan, termasuk rasa sakit yang terus-menerus, ketidakstabilan sendi, keterbatasan mobilitas, dan peningkatan risiko osteoarthritis (Patel, 2022).

Memahami mekanisme dan kapasitas penyembuhan meniskus membantu menentukan pendekatan terbaik setiap jenis cedera dan memberikan harapan yang realistis untuk pemulihan. Daerah avaskular dari meniskus memiliki keterbatasan dalam proses penyembuhan. Sehingga diperlukan inovasi dalam pendekatan medis. Salah satu pendekatan adalah memanfaatkan potensi nanopartikel tembaga yang dikenal dapat merangsang angiogenesis. Dengan ukurannya yang sangat kecil, nanopartikel dapat menembus jaringan dengan lebih efisien dan memfasilitasi penyembuhan (Mroczek-Sosnowska *et al.*, 2015). Salah satu pendekatan yang menjanjikan untuk meningkatkan penyembuhan meniskus terutama di zona avaskular adalah stimulasi angiogenesis lokal. Misalnya, melalui injeksi nanopartikel tembaga atau penggunaan angiogenin (Mroczek-Sosnowska *et al.*, 2015; King & Vallee, 1991). Nanopartikel tembaga memiliki kemampuan angiogenesis karena dapat merangsang aktivitas sel endotelial yang merupakan sel penyusun dinding pembuluh darah. Nanopartikel tembaga dapat meningkatkan proliferasi, migrasi, dan diferensiasi sel endotelial serta menginduksi pelepasan faktor angiogenik seperti VEGF dan FGF (*Fibroblast Growth Factor*). Nanopartikel tembaga juga dapat meningkatkan ekspresi gen-gen yang terlibat dalam angiogenesis seperti MMP-2 (*Matrix Metalloproteinase-2*), MMP-9 (*Matrix Metalloproteinase-9*), eNOS (*Endothelial Nitric Oxide Synthase*), dan COX-2 (*Cyclooxygenase-2*) (Dyah *et al.* 2019).

Dalam suatu penelitian dengan menyuntikkan cairan tembaga dalam ukuran nano dengan dosis nanopartikel tembaga yang dalam percobaan adalah 300 μ L koloid/garam pada konsentrasi 50 ppm nanopartikel tembaga, setara 300 mg atau sebanyak 0,3 ml, dan diamati hari ke 15, 18 dan ke 20, kedalam model embrio *chorioallantoic* membrane ayam telah membuktikan dapat merangsang terjadinya angiogenesis. (Mroczek-Sosnowska *et al.*, 2015).

Nanopartikel tembaga dapat merangsang angiogenesis melalui beberapa mekanisme, antara lain baru (Mroczek-Sosnowska, 2015; Zhou *et al.*, 2020): (1) Stimulasi pelepasan ion tembaga: nanopartikel tembaga dapat dilepaskan dalam bentuk ion tembaga (Cu^{2+}) yang dapat berinteraksi dengan sel-sel endotelial yang membentuk dinding pembuluh darah. Ion tembaga ini dapat merangsang proliferasi dan migrasi sel endotelial, langkah awal dalam proses angiogenesis. (2). Aktivasi faktor pertumbuhan: nanopartikel tembaga dapat merangsang pelepasan atau aktivasi faktor pertumbuhan, terutama VEGF. Faktor pertumbuhan ini memicu proliferasi dan migrasi sel endotelial serta merangsang pembentukan pembuluh darah baru. (3). Aktivasi jalur sinyal: nanopartikel tembaga dapat mempengaruhi jalur sinyal yang terlibat dalam proses angiogenesis, seperti jalur MAPK dan jalur PI3K/Akt (*Phosphoinositide 3-Kinase/Akt*), yang memicu respons seluler mendukung pembentukan pembuluh darah baru (Mroczek-Sosnowska, 2015; Zhou *et al.*, 2020). Nanopartikel tembaga memiliki beberapa kelebihan yang membuatnya sangat berguna dalam berbagai aplikasi. Berikut adalah beberapa kelebihannya: (1) Aktivitas antibakteri dan antijamur: Nanopartikel tembaga memiliki sifat antimikroba yang kuat, sehingga efektif dalam membunuh bakteri dan jamur. Ini membuatnya berguna dalam aplikasi medis dan sanitasi. (Pita Rengga *et al.*, 2017). (2) Katalis yang efisien: Nanopartikel tembaga dapat digunakan sebagai katalis dalam berbagai reaksi kimia, termasuk dalam produksi bahan kimia dan energi. Efisiensi katalitiknya yang tinggi membantu meningkatkan kecepatan reaksi dan mengurangi energi yang dibutuhkan (Pita Rengga *et al.*, 2017) (3) Sifat fisik yang unik: Karena ukurannya yang sangat kecil, nanopartikel tembaga memiliki luas permukaan yang besar relatif terhadap volumenya. Ini meningkatkan reaktivitas dan kemampuan mereka untuk berinteraksi dengan molekul lain. (Martien *et al.*, 2012) (4) Penghantaran obat: Dalam bidang farmasi, nanopartikel tembaga dapat digunakan untuk penghantaran obat yang lebih efektif. Mereka dapat menembus penghalang biologis dengan lebih mudah dan dapat dikombinasikan dengan molekul lain untuk meningkatkan selektivitas penghantaran obat. (Martien *et al.*, 2012) (5) Stabilitas dan toksisitas: Meskipun stabil, nanopartikel tembaga juga memiliki sifat toksik yang dapat

dimanfaatkan untuk membunuh sel-sel patogen tanpa merusak sel-sel sehat jika digunakan dengan benar.(Pita Rengga *et al.*, 2017)

Dengan demikian, proses penyembuhan luka atau robekan di dalam tubuh melibatkan serangkaian proses histologis. Dalam konteks penyembuhan robekan meniskus, parameter kunci yang perlu diperhatikan adalah pembentukan kolagen (terutama tipe 1) dan proses angiogenesis. Kolagen tipe 1 menciptakan "jembatan" antara ujung-ujung robekan, membantu memulihkan integritas struktural jaringan yang rusak (Mathew- Steiner *et al.*, 2021).

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas dapat dibuat rumusan masalah sebagai berikut :

1. Bagaimana pengaruh pemberian nanopartikel tembaga terhadap pembuluh darah pada angiogenesis robekan radial meniskus zona avaskular kelinci pasca penjahitan.
2. Bagaimana pengaruh pemberian nanopartikel tembaga terhadap ekspresi VEGF pada angiogenesis robekan radial meniskus zona avaskular kelinci pasca penjahitan.
3. Bagaimana pengaruh pemberian nanopartikel tembaga terhadap ekspresi CTGF pada angiogenesis pada robekan radial meniskus zona avaskular kelinci pasca penjahitan.
4. Bagaimana pengaruh pemberian nanopartikel tembaga terhadap ekspresi TGF- β 3 pada angiogenesis pada robekan radial meniskus zona avaskular kelinci pasca penjahitan.
5. Bagaimana pengaruh pemberian nanopartikel tembaga terhadap ekspresi Kolagen tipe 1 pada angiogenesis robekan radial meniskus zona avaskular kelinci pasca penjahitan.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui efek angiogenesis nanopartikel tembaga terhadap robekan radial

meniskus zona avaskular.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Membuktikan ada efek nanopartikel tembaga terhadap sebaran pembuluh darah pada robekan radial meniskus zona avaskular kelinci pasca penjahitan.
2. Membuktikan ada efek nanopartikel tembaga terhadap ekspresi VEGF pada angiogenesis robekan radial meniskus zona avaskular kelinci pasca penjahitan.
3. Membuktikan ada efek nanopartikel tembaga terhadap ekspresi CTGF pada angiogenesis pada robekan radial meniskus zona avaskular kelinci pasca penjahitan.
4. Membuktikan ada efek nanopartikel tembaga terhadap ekspresi TGF- β 3 pada angiogenesis robekan radial meniskus zona avaskular kelinci pasca penjahitan.
5. Membuktikan ada efek nanopartikel tembaga terhadap ekspresi Kolagen tipe 1 pada angiogenesis robekan radial meniskus zona avaskular kelinci pasca penjahitan.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat penelitian di bidang ilmu pengetahuan

Penelitian ini dapat menambah pengetahuan tentang pengaruh pemberian nanopartikel tembaga terhadap angiogenesis pada robekan radial meniskus zona avaskular.

1.4.2 Manfaat penelitian untuk praktisi kesehatan

Penelitian ini dapat memberikan informasi kepada praktisi kesehatan lainnya bahwa pemberian nanopartikel tembaga memiliki potensi sebagai salah satu pilihan terapi pada robekan radial meniskus

1.4.3 Manfaat penelitian untuk masyarakat

Penelitian ini memberikan informasi bahwa nanopartikel tembaga dapat digunakan sebagai bahan baku dalam pengobatan robekan radial meniskus.