

BAB I

PENDAHULUAN

a. Latar Belakang

Tendon adalah jaringan ikat lunak yang terdiri dari serat kolagen paralel yang tertanam dalam matriks ekstraseluler. Struktur terorganisir ini memungkinkan tendon menahan dan mengirimkan kekuatan besar antara otot dan tulang. Namun, karena tendon mengalami gerakan berulang dan degenerasi dari waktu ke waktu, tendon rentan terhadap cedera akut dan kronis. (Lin et al., 2004) Achilles tendon merupakan gabungan antara gastrocnemius dan otot soleus, yang merupakan tendon terbesar dan terkuat dalam tubuh manusia. (Maffulli et al., 2003). Tendon Achilles memiliki kapasitas terbesar untuk menahan gaya tarik yang diciptakan oleh gerakan tubuh manusia. (Järvinen et al., 2005).

Penyakit dan cedera tendon dan ligamen adalah beberapa masalah muskuloskeletal yang paling sering didiagnosis secara klinis. (James et al., 2008) (Clayton & Court-Brown, 2008; James et al., 2008). Tingkat kejadian total cedera tendon atau ligamen adalah sekitar 1/1.000 per tahun. Hingga 46% cedera muskuloskeletal dilaporkan sebagai cedera tendon, termasuk tendinopati. (Bavin et al., 2015) Di Amerika Serikat, 33 juta cedera muskuloskeletal dilaporkan setiap tahun, dengan hampir setengahnya ini melibatkan tendon dan ligamen. (James et al., 2008). Jumlah dan kejadian cedera tendon, secara umum, telah meningkat secara substansial selama beberapa dekade terakhir. (Maffulli et al., 2003) (Jozsa & Kannus, 1997; Maffulli, 1999; Paavola et al., 2002; Maffulli & Kader, 2002; Kvist, 1994) . Diperkirakan cedera tendon mencapai 30% hingga 50% dari semua cedera yang terkait dengan olahraga. Meningkatnya masalah tendon didominasi oleh masalah tendon Achilles, yang umum terjadi pada atlet dan masyarakat umum. (Järvinen et al., 2005)



ur tendon Achilles merupakan ruptur tendon yang paling sering ada ekstremitas bawah. Cedera paling sering terjadi pada orang

dewasa dalam dekade ketiga hingga kelima kehidupan. (Shamrock & Varacallo, 2023). Meskipun sebagian besar cedera tersebut tidak fatal, namun dapat sangat melemahkan, mengakibatkan penurunan yang signifikan dalam kualitas hidup pasien, hilangnya produktivitas, dan biaya yang cukup besar untuk sistem perawatan kesehatan. (Liu et al., 2008; Mock & Cherian, 2008; Riley, 2008; Vitale et al., 2007). Tendon dan ligament sembuh dengan buruk sering mengakibatkan kecacatan selama berbulan-bulan dan tendon yang lebih lemah yang lebih rentan terhadap masa depan cedera. (Lipman et al., 2018; Riley, 2008). Dalam penelitian terpublikasi lainnya menyatakan kurangnya sel dan faktor pertumbuhan yang cukup, penyembuhan tendon menjadi lambat dan kualitasnya tidak memuaskan. (Molloy et al., 2003; Hsu & Chang, 2004) Selain itu setelah cedera, proses penyembuhan pada tendon menghasilkan pembentukan bekas luka fibrotik. Sifat struktural, organisasi, dan mekanis dari jaringan yang disembuhkan ini lebih rendah daripada tendon normal (Frank et al (1992), Frank et al (1983)) Meskipun sifat ini meningkat dari waktu ke waktu, mereka tidak kembali ke tingkat normal, bahkan setelah waktu yang lama (Frank et al., 1997).

Berdasarkan data – data inilah yang mendasari kami untuk meneliti hal tersebut dimana achilles tendon merupakan tendon terkuat pada tubuh baik secara anatomi dan biomekanismenya dan secara statistik merupakan tendon dengan tingkat cedera tertinggi pada ekstremitas bawah. Sebagai pembandingan dari penelitian sebelumnya dilakukan pada *rotator cuff* (ekstremitas atas) tikus yang menjadi pembeda pada penelitian ini, kemudian pada proses penyembuhannya sendiri berdasarkan data, dimana pada proses penyembuhannya juga tidak akan mencapai bentuk anatomis dan fungsi fisiologis secara maksimal. Sehingga inilah yang menjadi landasan yang kuat untuk diteliti kemudian. Selanjutnya pada cedera tendon ada hal yang menjadi fokus perhatian kami, dengan tidak hanya mengacu pada jurnal melainkan juga mengkombinasikan dengan data klinis, yaitu banyaknya kasus yang datang terlambat atau



kronik baik atau dengan tanpa penanganan (*Neglect*). Terdapat perbedaan yang signifikan baik secara anatomis dan fisiologis pada cedera tendon yang akut dan kronik seperti dalam beberapa referensi seperti; Cedera tendon akut dapat menyebabkan perlengketan/adhesi, diferensiasi jaringan yang buruk, kekakuan sendi) dengan hasil negatif yang dapat timbul dari beban yang terlalu banyak (re-rupture).(Beredjikian, 2003; Strickland, 2000; Zhang & Chang, 2003). Cedera tendon kronis membutuhkan perawatan lebih lanjut untuk mengembalikan fungsi keadaan secara penuh dan bebas rasa sakit, Hal ini lah yang menjadi tantangan dalam pemulihan cedera tendon kronik. (Childress & Beutler, 2013) Pendarahan dan peradangan memainkan peran integral dalam respon akut terhadap cedera jaringan lunak, tetapi tidak terdapat pada cedera tendon kronis. (Childress & Beutler, 2013) Cedera tendon kronis secara klasik terjadi pada jaringan dengan suplai darah yang buruk dan memberikan gambaran pemisahan kolagen dan degenerasi kolagen daripada respons seluler dan protein khas yang terkait dengan kaskade inflamasi klasik. (Childress & Beutler, 2013) Besarnya tantangan akan penyembuhan cedera tendon kronik, Sehingga inilah yang mendasari kami memilih kasus kronik sebagai fokus utama penelitian ini.

Saat ini tentunya sudah banyak terapi ataupun tatalaksana cedera tendon baik yang sudah ditetapkan dalam protocol pengobatan itu sendiri namun belum ada satupun yang menunjukkan hasil yang efektif apalagi pada kasus cedera tendon kronik, hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya seperti; Meskipun pemahaman kami tentang biologi tendon dan tendon mekanisme perbaikan meningkat, kami belum mengembangkan strategi pengobatan yang efektif, dan hasil bedah seringkali buruk (James et al., 2008) (Coghlan et al., 2008; James et al., 2008; Kukkonen et al., 2014; Liu et al., 2008; Vitale et al., 2007). Namun saat ini ada terdapat metode pengobatan yang menarik banyak perhatian

nya peneliti namun juga klinisi akan hasilnya, yaitu terapi berbasis ig banyak digunakan yaitu stem cell, dalam banyak referensi



menunjukkan bahwa memiliki hasil yang sangat menjanjikan. Hal ini tentunya juga menarik perhatian kami untuk menelitinya apalagi dalam kasus cedera tendon kronik yang sejauh ini kami baca belum banyak/bahkan belum ada penelitian terpublikasi mengenai hal ini. Tentunya hal ini ditunjang dalam beberapa publikasi seperti; Terapi berbasis stem cell telah menjanjikan sebagai pengobatan tambahan karena sifat pembaruan diri, potensi diferensiasi, dan aktivitas imunomodulator. Dari berbagai macam stem cell, mesenchymal stem cell (MSC) sangat berguna untuk penyembuhan tendon dan ligament. Efek utama stem cell kemungkinan dimediasi oleh mekanisme parakrin, yang dikenal sebagai stem cells conditioned medium (CM) atau secretome. (Phinney & Prockop, 2007; Rhatomy et al., 2020). Secretome dari sel otot secara mekanis telah terbukti mengandung peningkatan kadar faktor pertumbuhan, seperti faktor pertumbuhan fibroblast (FGF), yang berpotensi mengikat reseptor yang diekspresikan oleh sel tendon untuk meningkatkan proses penyembuhan. (Zhou et al., 2021) pada penelitian lain dikemukakan bahwa Kemurnian populasi sel tendon sangat bisa diperdebatkan, tetapi sel-sel ini diyakini memiliki potensi untuk memperbaiki mekanisme perbaikan tendon. (Costa-Almeida et al., 2019) Terdapat kemungkinan kontribusi populasi stem cell tendon terhadap pembentukan jaringan yang menyerupai tendon pada kasus cedera, tetapi mekanismenya masih harus diteliti lebih lanjut. (Costa-Almeida et al., 2019) BM-MSC (Bone marrow derived MSC) telah sering digunakan sebagai pembanding dalam studi karakterisasi tendon stem cell dan diketahui mengekspresikan beberapa penanda terkait tendon, termasuk scleraxis, tenomodulin, kolagen tipe I, II dan III, decorin, biglycan, meskipun pada tingkat yang lebih rendah dari TSPC. (Bi et al., 2007) ASC (Adipose tissue-derived MSCs) mungkin memiliki efek yang menguntungkan untuk mengubah perbaikan lingkungan mikro. ASC tidak hanya mampu mendukung sel-sel tendon, tetapi mereka juga secara lebih memanjang dalam sistem co-kultur. (Costa-Almeida, a, et al., 2018; Costa-Almeida, Calejo, et al., 2018) Nuno seivas



dkk melaporkan bahwa sekresi hMSC secara efektif mengurangi degenerasi lemak dan atrofi rotator otot manset. (Sevivas et al., 2017)

Selanjutnya untuk membuktikan hasil penelitian ini berhasil atau tidak, maka diperlukan marker yang akan digunakan yaitu PINP dan PIIINP serta Histopatologi yang akan membuktikan penelitian ini baik secara imunoserologi namun juga memberikan gambaran jaringan serta kekuatan biomekaniknya, terdapat dua marker metabolisme kolagen, procollagen type III N-terminal propeptide (PIIINP) dan procollagen type I N-terminal propeptide (PINP) telah digunakan untuk menilai metabolisme kolagen pada tendon Achilles yang terpapar latihan dan stimulasi growth factors. (Vestergaard et al., 2012) PINP dan PIIINP merupakan penanda penting untuk pembentukan kalus tendon. Kedua penanda metabolisme kolagen ini telah digunakan dalam jaringan tulang untuk prediksi awal keberhasilan intervensi. (Alim, 2019) Baru-baru ini, sebuah metode untuk menilai perkembangan penyembuhan ruptur tendon achilles dikembangkan dengan menggunakan teknik mikrodialisis diikuti dengan kuantifikasi biomarker perbaikan jaringan. Peningkatan struktur tendon, yang ditandai dengan peningkatan kolagen tipe-I yang dinormalisasi (n-PINP) dan tipe- III (n-PIIINP), dikaitkan dengan peningkatan hasil klinis yang dilaporkan dua belas bulan setelah rupture tendon achilles. (Flodin et al., 2019) Sedangkan untuk menilai histologi penyembuhan tendon menggunakan Grande Histological Biomechanical Correlation Score (GHBCS) yang dicetuskan oleh Rosenbaum et al., digunakan untuk menyamakan skor biomekanik spesifik dengan tingkat histologis. Skor ini akan dapat membantu untuk mengevaluasi dan membandingkan hasil studi penyembuhan tendon. (Rosenbaum et al., 2010)

Terapi berbasis stem cell telah menjanjikan sebagai pengobatan tambahan karena sifat pembaruan diri, potensi diferensiasi, dan aktivitas imunomodulator. Dari berbagai macam stem cell, mesenchymal stem cell

adalah sangat berguna untuk penyembuhan tendon dan ligamen. Studi lain telah menunjukkan efek terapeutik stem cell pada banyak jenis



cedera jaringan; namun, kemampuan bertahan hidup MSC terlalu pendek untuk memiliki dampak yang efektif dan jangka panjang. Efek utama stem cell kemungkinan dimediasi oleh mekanisme parakrin, yang dikenal sebagai stem cells conditioned medium (CM) atau secretome. (Phinney & Prockop, 2007; Rhatomy et al., 2020). CM atau secretome adalah media di mana stem cell dikultur dan terdiri dari soluble protein, lipid, asam nukleat, dan extracellular vesicles (EV) atau mikrovesikel (MV). Vesikel tersebut selanjutnya dikategorikan ke dalam eksosom dan shedding vesicles. Beberapa studi pada EV dan eksosom juga telah menunjukkan potensi efek regeneratif, termasuk efek anti-inflamasi dan penyembuhan tendon. Ada beberapa manfaat klinis dari penggunaan CM (secretome). Manfaat ini dapat memberikan pertimbangan keamanan yang terkait dengan transplantasi stem cell, seperti tumorigenisitas, penularan infeksi, dan ketidakcocokan kekebalan. CM (sekretome) dapat diproduksi dalam jumlah besar dan disimpan untuk jangka waktu yang lama tanpa kehilangan potensi produk dan tanpa agen toxic cryo-preservative. Secretome ini juga dapat dimodifikasi untuk efek yang diinginkan dan dapat mengurangi biaya dan waktu untuk produksi dan pemeliharaan cell-based therapy. (Rhatomy et al., 2020)

Berdasarkan penjelasan serta data - data diatas dapat diperhatikan bahwa belum ada penelitian terpublikasi mengenai peran *Mesenchymal Stem Cell Secretome* terhadap Cedera Tendon Achilles terutama Pada Kasus Kronik dengan menggunakan Parameter Imunoserologi dan Histopatologi, sehingga peneliti tertarik untuk meneliti tentang maka penulis tertarik untuk melakukan penelitian tentang **“Efektivitas *Mesenchymal Stem Cell Secretome* Terhadap Penyembuhan Cedera Tendon Achilles Kronik; Analisis Kadar *Procollagen Type I N-Terminal Peptide* (PINP) Dan *Procollagen Type III N-Terminal Peptide* (PIIINP) Serta Histopatologi Pada Tendon Achilles Tikus (*Rattus Norvegicus*)”**



peneliti memilih ***Procollagen Type I N-Terminal Peptide* (PINP)**
***rocollagen Type III N-Terminal Peptide* (PIIINP)** serta

Histopatologi untuk penelitian ini, karena biomarker tersebut belum pernah diteliti serta keterkaitan langsung atau hubungan antar keduanya terutama pada penyembuhan cedera tendon kronik dengan segala tantangan yang telah dipaparkan. Sedangkan untuk ***Mesenchimal Stem Cell Secretome*** dipilih sebagai salah satu bentuk intervensi terbaru dalam tatalaksana cedera tendon achilles, sehingga dibutuhkan suatu penelitian untuk membuktikan efektivitas sekretome dalam menginduksi penyembuhan tendon. Hal ini diperlukan untuk mencegah berbagai tantangan serta komplikasi pada cedera tendon kronik dengan menggunakan biomarker penyembuhan tendon yakni PINP dan PIIINP serta dengan pengamatan struktur histologi (mikroskopis) secara langsung dari tendon itu sendiri.

b. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian yang terdapat pada latar belakang dan kajian masalah sebelumnya, maka penulis menganggap bahwa penting untuk diteliti dan merumuskan permasalahan pokok dalam penelitian ini adalah **“Bagaimana Efektivitas *Mesenchimal Stem Cell Secretome* Terhadap Penyembuhan Cedera Tendon Achilles Kronik; Analisis Kadar *Procollagen Type I N-Terminal Peptide* (PINP) Dan *Procollagen Type III N-Terminal Peptide* (PIIINP) Serta Histopatologi Pada Tendon Achilles Tikus (*Rattus Norvegicus*)”?**

c. Tujuan Penelitian

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui “Apakah sekretome memiliki efektifitas dalam penyembuhan tendon achilles kronik dengan mengukur kadar PINP dan PNIIP serta histopatologi pada tendon tikus (*Rattus Norvegicus*), adapun tujuan khusus dari penelitian ini yaitu:

1. Mengukur kadar PINP dan PIIINP serta histopatologi tikus (*Rattus Norvegicus*) yang telah diberikan sekretome pada kelompok perlakuan



2. Mengukur kadar PINP dan PIIINP serta histopatologi tikus (*Rattus Norvegicus*) pada kelompok kontrol
3. Membandingkan kadar PINP dan PIIINP serta histopatologi tikus (*Rattus Norvegicus*) pada kelompok perlakuan dan control
4. Menganalisis efektivitas secretome dalam penyembuhan tendon achilles dengan mengukur kadar PINP dan PNIIP serta histopatologi tikus (*Rattus Norvegicus*) pada kelompok perlakuan
5. Menganalisis penyembuhan tendon kronik dengan mengukur kadar PINP dan PNIIP serta histopatologi tikus (*Rattus Norvegicus*) pada kelompok kontrol

d. Manfaat Penelitian

Manfaat pelaksanaan penelitian ini adalah :

- Manfaat Pengembangan Ilmu

Penelitian ini memberikan kontribusi dalam menyediakan informasi ilmiah yang pertama tentang pengaruh pemberian secretome terhadap proses penyembuhan tendon achilles. Sehingga menjadi landasan pertama untuk dilakukannya penelitian lebih lanjut yang dapat dilakukan pada manusia ke depannya.

- Manfaat aplikasi klinis dan praktis

Hasil penelitian ini dapat menjadi referensi valid yang menjadi landasan penggunaan secretome sebagai suplemen terhadap pasien yang mengalami ruptur tendon achilles kronik untuk mempercepat proses penyembuhan.

- Manfaat kebijakan

Hasil penelitian ini diharapkan menjadi bahan pertimbangan bagi seluruh stakeholder dalam mengambil kebijakan untuk menentukan aturan terapi cedera tendok achilles kronik



BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

a. Anatomi Tendon

Tendon adalah struktur anatomi yang menghubungkan otot ke tulang yang menghasilkan transmisi kekuatan, sehingga menghasilkan gerakan sendi. Perlekatan tendon dan ligamen ke tulang disebut *enthesis*, sedangkan perlekatan tendon ke otot disebut *myotendinous junction*. (Parmar, 2018; Wu et al., 2017) Terdapat dua jenis entesis; fibrosa dan fibrokartilago. Dalam entesis fibrosa, tendon atau ligamen menempel langsung ke tulang (seperti perlekatan tendon deltoid ke humerus); dalam entesis fibrokartilaginosa, terdapat zona transisi – fibrokartilago yang tidak terkalsifikasi, fibrokartilago yang terkalsifikasi dan tulang (seperti pada tendon Achilles). Entesis menghilangkan stres pada *junction* antara tendon yang relatif lunak dan tulang, dengan demikian mengurangi tegangan puncak. *Myotendinous junction* adalah daerah yang sangat khusus di mana fibril kolagen masuk ke dalam resesus yang dibentuk oleh miosit. Susunan ini memungkinkan transmisi gaya tegangan melintasi tendon dan otot. (Wu et al., 2017)

Tendon terdiri dari air dan kolagen tipe 1 (85%), tersusun dalam susunan yang kompleks. Jenis kolagen lain terdapat pada entesis dan juga di sekitar pembuluh darah. Di sekitar bundel tendon utama, serta di sekitar seluruh tendon itu sendiri, terdapat jaringan ikat retikuler tipis yang disebut epitenon. Ini mentransmisikan limfatik dan pembuluh darah serta serabut saraf. *Tendon sheaths* dapat ditemukan di area tendon yang menekuk tajam di sekitar tulang (seperti tibialis posterior di sekitar maleolus medial). *Sheaths* tersebut berisi cairan sinovial untuk membantu gerakan dan mengurangi gesekan. Tendon Achilles dan patela memiliki "*false sheaths*" yang disebut paratenon, yang merupakan kondensasi jaringan ikat di sekitarnya.

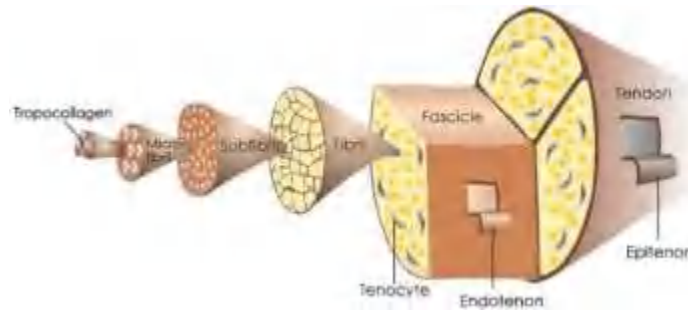
ya adalah untuk vaskularisasi epitenon, mengurangi gesekan dan litasi gerakan bebas. (Benjamin et al., 2008)



Tendon memiliki berbagai bentuk dan ukuran. Tendon terbesar adalah tendon Achilles. Pada umumnya, tendon ekstensor lebih datar daripada tendon fleksor, yang cenderung bulat atau oval. Tendon ekstensor, dengan bentuk lebih datar dan memiliki interkoneksi fibrosa, dapat mengurangi risiko subluksasi saat melewati struktur yang konveks seperti sendi metacarpophalangeal dan interphalangeal saat melenturkan jari. Tendon terpanjang terapat pada tangan dan kaki, selain memiliki efek pada gerakan, tendon ini memiliki sifat biomekanik yang terkait dengan panjang dan arahnya. Penempatan tendon yang strategis berarti mereka bertindak sebagai katrol yang efektif - contohnya tendon Achilles menggunakan tuberositas superior kalkaneus sebagai katrol untuk memaksimalkan perubahan pada tendon saat kaki bergerak dari dorsofleksi dan fleksi plantar. (Parmar, 2018)

Extracellular matrix (ECM) mengelilingi sel kolagen dan tendon. Ini terdiri dari campuran proteoglikan, glikoprotein, elastin dan berbagai molekul anorganik lainnya (seperti kalsium, tembaga dan mangan). ECM mengikat bersama fibril dari serat kolagen dalam keselarasan paralel untuk memungkinkan fibril untuk bergerak dan difusi molekul yang larut dalam air. (Parmar, 2018; Wu et al., 2017) Jenis sel utama dalam tendon adalah tenosit. Ini adalah fibroblast khusus, diatur secara longitudinal di sekitar fibril kolagen dan bertanggung jawab untuk sekresi ECM. Tendon dan sel tendon merespons beban mekanis. Tenosit meningkatkan sintesis kolagen ketika mengalami gaya tensi; ini terjadi melalui sistem komunikasi yang kompleks yang melibatkan *gap junction* dan sel-sel disekitarnya. (Benjamin et al., 2008)





Gambar 1. Gambar struktur tendon. Gambar diambil dari Hoffman et al., (Hoffmann & Gross, 2007)

Tendon memiliki suplai vaskular yang secara kuantitatif jauh lebih sedikit daripada otot (yang memberikan karakteristik warna putih). Suplai darah berasal dari tiga tempat yang berbeda: *myotendinous junction*; *osteotendinous junction*, dan *tendon sheath*. Suplai utama berasal dari *tendon sheath*, yang di mana jaringan yang kaya akan vaskular menembus ke dalam tendon. Otot menyuplai tendon dengan cabang vaskular di bagian proksimalnya. *Osteotendinous junction* menyumbang suplai darah yang terbatas. Pembuluhnya kecil dan berdinding tipis; aliran darah bervariasi tergantung pada *exercise levels* dan dapat dilihat pada ultrasound Doppler. Tendon dapat memiliki area vaskularisasi yang buruk. Dapat terlihat terutama di mana tendon bersilangan dengan tulang (misalnya di peroneus longus dan tendon tibialis posterior). Angiogenesis tampaknya tertahan di tempat-tempat ini karena faktor penghambat yang disekresikan dari sel (seperti endostatin – suatu penghambat angiogenesis). (Benjamin et al., 2008; Wu et al., 2017)

Suplai nervus ke tendon bersifat sensorik. Cabang-cabang nervus berasal dari saraf cutaneous, otot dan peritendinous, yang berakhir di paratenon/tendon *sheath*. Beberapa serabut saraf memasuki tendon itu sendiri dan mengikuti jaringan vaskular ke dalam badan tendon. Saraf ini bertindak sebagai organ Golgi-type, yang terletak di *myotendinous junction*. Mereka mendeteksi perubahan tekanan dan rasa sakit (dengan transmisi terkait glutamat, asetilkolin dan substansi P). Saraf dapat



tumbuh menjadi tendon yang rusak atau pecah yang berhubungan dengan pembuluh darah; hal ini cenderung berkorelasi dengan area nyeri tendon. Terdapat tingkat plastisitas neuron di mana tendon dapat menyebabkan involusi pertumbuhan awal saraf ke dalam tendon yang rusak. (Benjamin et al., 2008; Wu et al., 2017)

Tendon dapat *recoil* secara elastis setelah gaya regangan dihilangkan. Ini secara fungsional terkait dengan 'kerutan' di dalam fibril tendon. Saat diregangkan, tendon mengurangi jumlah zona kerutan; *recoil* dari fibril tendon kemudian terjadi saat melepas regangan, sehingga menghasilkan gaya. (Benjamin et al., 2008) Ada berbagai zona khusus anatomi dalam kaitannya dengan tendon. Di sekitar kapsul sendi, tendon cenderung menempel di luar sendi dan dapat menyatu dengan kapsul sendi, menghasilkan perlekatan yang sama (misalnya seperti yang terlihat pada manset rotator bahu). Koneksi fasial tendon juga terlihat, terutama di sekitar tulang. Bursa berkaitan erat dengan tendon pada titik masuknya bursa misalnya, bursa retrokalkanealis. *Fat pads* terletak dekat dengan tendon. *Fat pads* besar terlihat berdekatan dengan Achilles dan tendon patela. Mereka kaya akan vaskularisasi dan saraf. *Fat pads* infrapatellar (*fat pads* Hoffa) memiliki ekstensi seperti jari dari lemak yang menonjol ke dalam tendon patela sementara *fat pads* Kager bergerak masuk dan keluar bursa retrocalcaneal dengan plantar pergelangan kaki dan dorsofleksi. (Parmar, 2018)

b. Cedera Tendon

Cedera tendon adalah kerusakan integritas struktural tendon dengan gangguan serat kolagen (Nourissat et al., 2015). Cedera tendon akut menunjukkan diskontinuitas makroskopis, mulai dari ruptur tendon parsial hingga lengkap. Dalam kondisi kronis (atau tendinopati), gejalanya meliputi perubahan fungsi lokomotor dan sensorik tendon. (Nourissat et al., 2015; al., 2020)



Gangguan tendon sering terjadi dan menyebabkan defek yang signifikan, rasa sakit, tingginya biaya perawatan kesehatan, dan hilangnya produktivitas. Berbagai macam mekanisme cedera ada yang mengarah ke tendinopati atau ruptur tendon. Robekan dapat terjadi pada tendon sehat yang kelebihan beban secara akut (misalnya saat kecepatan tinggi atau peristiwa benturan tinggi) atau terkoyak (misalnya cedera pisau). Tendinitis atau tendinosis dapat terjadi pada tendon yang terpapar pada kondisi penggunaan berlebihan atau degenerasi jaringan intrinsik (misalnya degenerasi terkait usia). Potensi penyembuhan robekan tendon atau patologis bervariasi tergantung pada lokasi anatomi (misalnya, Achilles vs rotator cuff) dan lingkungan lokal (misalnya, intrasynovial vs extrasynovial). Meskipun penyembuhan terjadi dalam berbagai derajat, secara umum penyembuhan tendon yang diperbaiki mengikuti proses penyembuhan luka yang khas, termasuk fase inflamasi awal, diikuti oleh fase proliferasi dan remodeling. Banyak pendekatan terapi telah dicoba untuk meningkatkan penyembuhan tendon, termasuk terapi berbasis *growth factor* dan sel serta protokol rehabilitasi. (Thomopoulos et al., 2015)

Cedera tendon akut mengacu pada ruptur sebagian atau seluruhnya, yang mengganggu kontinuitas tendon dan pada akhirnya dapat menyebabkan hilangnya gerak. Ruptur tendon diikuti oleh proses penyembuhan alami, meskipun penyembuhan ini kurang efisien dibandingkan komponen sistem muskuloskeletal lainnya. (Moshiri, 2013; Nourissat et al., 2015) Cedera tendon kronis, atau tendinopati, mengacu pada gejala klinis termasuk nyeri, nyeri tendon fokal, penurunan kekuatan dan pergerakan pada tendon yang cedera. Berbeda dengan ruptur tendon sebagian atau seluruhnya, tendinopati terjadi tanpa robekan makroskopis tendon. Tendinopati dapat diidentifikasi dengan karakteristik histologis berikut: disorganisasi fibril kolagen, peningkatan kandungan proteoglikan dan glikosaminoglikan dan peningkatan ECM nonkolagen, hiperselularitas, vaskularisasi. Perubahan seluler dan molekuler ini mengubah sifat tendon dan menyebabkan rasa sakit. Karena patogenesis



tendinopati tidak sepenuhnya dipahami, hipotesis yang berbeda telah diajukan, termasuk degenerasi dan kegagalan dalam pemulihan tendon. (Moshiri, 2013; Nourissat et al., 2015)

Meskipun banyak penulis melaporkan cedera akut dan kronis, istilah sebenarnya jarang didefinisikan secara eksplisit. Dalam upaya untuk membawa kejelasan dan spesifisitas literatur ortopedi, berikut ketetapan kerangka waktu standar berdasarkan konsensus untuk 6 cedera olahraga ortopedi umum. (Flint et al., 2014)

	Cedera Akut (minggu)	Cedera Kronik (minggu)
Ruptur tendon Achilles	<1	>4
Ruptur tendon biceps distal	<6	>12
Ruptur tendon pectoralis major	<6	>6
Robekan anterior cruciate ligament	<6	>27
Instabilitas bahu anterior	<2	>27
Dislokasi joint acromioclavicular	<3	>6

Tabel 1. Tabel definisi cedera tendon akut dan kronik. (Flint et al., 2014)

- Epidemiologi dan Etiologi

Cedera tendon fleksor paling sering terjadi karena laserasi, dengan insiden tertinggi pada orang berusia 20-29 tahun, dan lebih sering terjadi pada pria daripada wanita. Cedera terkait pekerjaan mencapai ~25% dari cedera tendon fleksor traumatik akut, paling sering pada pekerja konstruksi dan ekstraksi (44%), penyaji makanan (14%), serta pekerjaan transportasi dan pemindahan material (12%). Tendon Achilles, tendon terbesar dan terkuat di tubuh manusia, terlibat dalam setengah dari semua cedera yang berhubungan dengan olahraga. Sebagian besar (~75%) ruptur tendon Achilles terjadi pada pria berusia 30-49 tahun, dan berpartisipasi dalam aktivitas olahraga. Biopsi yang diambil pada pembedahan telah menunjukkan perubahan degeneratif pada sebagian besar tendon Achilles yang ruptur, menunjukkan bahwa ruptur tendon Achilles dapat dicirikan

trauma akut tendon yang mengalami degenerasi kronis. Gangguan *ator cuff* adalah penyebab paling umum dari kecacatan bahu dan



sangat umum terjadi pada populasi lansia. Robekan *rotator cuff* dengan ketebalan penuh terjadi pada sekitar 13% individu berusia 50-an, 25% individu berusia 60-an, dan 50% individu berusia 80-an. Etiologi robekan *rotator cuff* bersifat multifaktorial dan kemungkinan merupakan kombinasi dari perubahan degeneratif terkait usia dan mikro/makrotrauma. Selain usia, merokok, hiperkolesterolemia, dan riwayat keluarga telah terbukti mempengaruhi individu untuk kasus robekan *rotator cuff*. Harus dipahami bahwa cedera pada tendon fleksor dan *rotator cuff* bersifat intra-sinovial dan tidak mengalami penyembuhan spontan, sedangkan cedera pada tendon Achilles bersifat ekstra-sinovial di mana pembentukan jaringan fibrosa dapat dan memang terjadi setelah cedera. (Thomopoulos et al., 2015)

- Tatalaksana

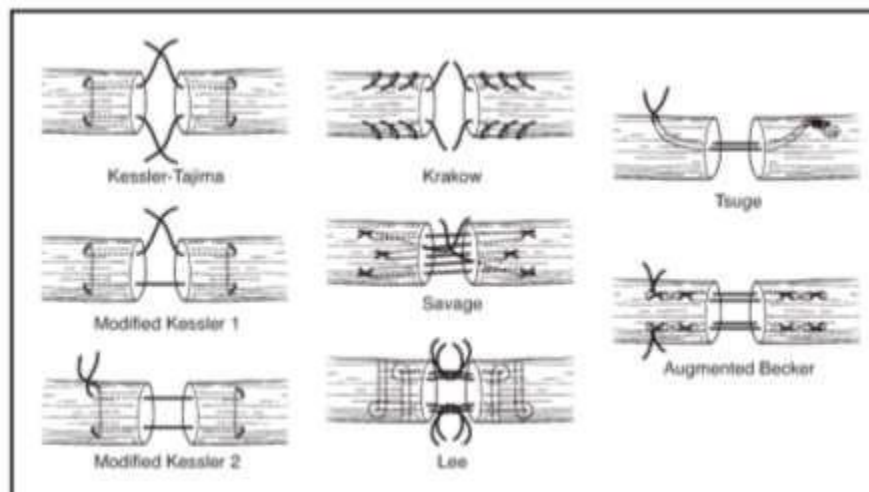
Pilihan terapi lini pertama berbeda untuk cedera tendon kronis dan akut. Tujuan utama dalam terapi tendinopati adalah untuk mengurangi rasa sakit, terutama melalui penggunaan obat antiinflamasi topikal atau sistemik, sedangkan teknik pembedahan bertujuan untuk memperbaiki ruptur tendon. Hasil dari pembedahan rekonstruktif dapat berbeda tergantung pada jenis dan lokasi cedera. Terlepas dari prosedur pembedahan atau manajemen cedera tendon non-bedah, ruptur yang berulang sering terjadi karena jaringan parut menyebabkan jaringan tendon melemah. Untuk cedera tendon kronis dan akut, rehabilitasi berbasis olahraga juga diberikan. Terapi latihan eksentrik (melibatkan pemanjangan aktif otot dan tendon) telah menjadi terapi pilihan dan dianggap paling efisien untuk tendinopati. *Mechanical loading* juga diintegrasikan ke dalam protokol rehabilitasi pasca operasi klinis. Gerakan aktif bermanfaat untuk penyembuhan tendon fleksor. Penggunaan *autologous growth factors* adalah pendekatan terapeutik lain yang semakin populer untuk terapi tendon. (Li et al., 2021; Nourissat et al., 2015)



Platelet rich plasma (PRP) adalah turunan darah yang mengandung faktor pertumbuhan tingkat tinggi, yang dikenal untuk mempromosikan penyembuhan jaringan. Karena PRP sudah tersedia dan terapi PRP autologous dianggap aman, PRP telah diperkenalkan ke dalam terapi klinis untuk tendinopati dan cedera tendon akut. Namun, manfaat injeksi PRP untuk pemulihan tendon masih kontroversial. (Li et al., 2021; Nourissat et al., 2015)

Extracorporeal shock-wave therapy telah menunjukkan beberapa keberhasilan dalam terapi, tetapi hanya pada tendinitis kalsifikasi pada bahu; prosedur yang kurang konvensional, seperti fonoforesis, ultrasonografi terapeutik, atau terapi laser tingkat rendah, merupakan pilihan lain untuk terapi cedera tendon. Terapi berbasis *stem cell* juga merupakan pilihan yang menarik, yang dapat tersedia di masa mendatang. (Li et al., 2021; Nourissat et al., 2015)

Pembedahan, terapi berbasis olahraga spesifik, dan injeksi *autologous growth factors* adalah pengobatan utama saat ini untuk cedera tendon. Selain cukup efektif atau kontroversial, mekanisme yang mendasari perawatan ini tidak sepenuhnya dipahami. Potensi penyembuhan tendon setelah cedera perlu dijelaskan lebih lanjut. (Li et al., 2021; Nourissat et al., 2015)



Gambar 2. Variasi teknik perbaikan tendon. Gambar diambil dari (Ryan, 2010)



Pada teknik pembedahan pada cedera tendon baik untuk prosedur laserasi atau pemanjangan tendon, teknik perbaikan jahitan inti “*Core Suture*” dapat digunakan. Terdapat beberapa variasi perbaikan tendon, termasuk yang dijelaskan oleh Kessler, Savage, Lee, Becker, Tajima, Tsuge, dan Krakow (Gambar 2.2). Variasi teknik perbaikan tendon lainnya telah dijelaskan dan terdapat modifikasi untuk beberapa prosedur ini. (Ryan, 2010) Menurut Boyer et al., kekuatan perbaikan tendon sebanding dengan jumlah jahitan yang melintasi lokasi perbaikan dan bahwa teknik perbaikan awal memerlukan dua kali kekuatan awal seperti yang diperlukan untuk fleksi aktif (Boyer et al., 2001). Teknik perbaikan klasik, termasuk teknik Kessler dan Tajima, hanya memiliki 2 lengan jahitan yang menjangkau lokasi perbaikan dan mewakili konstruksi perbaikan yang lebih lemah. Namun, terdapat kelemahan dari perbaikan *multi-strand*, yang mencakup perbaikan massal dan tidak merata karena beberapa lintasan tendon yang kompleks. Pada umumnya direkomendasikan 4 sampai 6 jahitan melewati tempat perbaikan, selain jahitan epitenon. (Howard et al., 1997; Ryan, 2010)

Berlawanan dengan rekomendasi di atas, telah ditunjukkan bahwa konstruksi perbaikan yang paling sederhana dan paling tidak traumatis, memungkinkan penyembuhan tendon yang lebih cepat. Oleh karena itu, ahli bedah harus siap untuk memodifikasi teknik perbaikan untuk keadaan pasien tertentu. Selain itu, peningkatan lintasan tendon, seperti yang terlihat pada perbaikan Bunnell, telah terbukti menyebabkan penurunan mikrosirkulasi tendon. Jenis perbaikan jahitan ini telah terbukti menyebabkan insiden pembentukan *gap* dan tendomalacia yang lebih tinggi. Jenis kegagalan yang paling umum termasuk *gliding resistance* dan pembentukan *gap*. Tendon dengan celah 3 mm atau lebih besar telah terbukti memiliki peningkatan risiko pecah jika dibandingkan dengan yang diperbaiki dengan celah kurang dari 1 mm. (Ditsios et al., 2002; Ryan, 2010)

nis jahitan untuk perbaikan tendon secara tradisional terdiri dari *non-absorbable braided synthetic polyester* seperti jahitan ethibond.



Deskripsi perbaikan tendon yang lebih baru telah menggunakan bahan *non-absorbable monofilament* sebagai pilihan benang jahitan. Misalnya, jahitan prolene telah terbukti menghasilkan gesekan yang lebih sedikit dan menyebabkan deformasi tendon yang lebih sedikit daripada jahitan yang dikepang. Dalam teknik pembedahan tertentu, kekuatan tambahan dari jahitan yang dikepang dan gaya gesekan yang meningkat mungkin merupakan atribut positif untuk perbaikan tendon. (Ryan, 2010)

Penempatan jahitan juga harus dipertimbangkan untuk kebutuhan individu pasien. Penempatan jahitan volar atau plantar telah terbukti meminimalkan gangguan aliran darah. Namun, penempatan jahitan dorsal menciptakan kekuatan tarikan keluar, yang 50% lebih kuat daripada penempatan jahitan volar. (Ryan, 2010)

- Terapi terbaru

Dalam menangani kasus dengan penyakit tendon memiliki tantangan tersendiri secara klinis dikarenakan patofisiologi penyakit tendon yang masih belum jelas dan pengobatan untuk penyakit tendon tidak konsisten dan sangat bervariasi. Oleh karena itu, sebagian besar program pengobatan umumnya tidak menghasilkan tingkat keberhasilan yang sangat tinggi. (Ho et al., 2014) Ada banyak strategi terapi yang diusulkan untuk pengobatan penyakit tendon yang dapat diklasifikasikan menjadi bedah dan nonbedah. Perawatan bedah lebih mungkin dianjurkan untuk cedera atau ruptur tendon akut di mana tendon yang rusak dijahit bersama dengan atau tanpa penggunaan autograft, allograft, atau perangkat prostetik untuk menutup lokasi ruptur. Untuk tendinopathies kronis, pembedahan seringkali hanya digunakan sebagai pilihan terakhir setelah semua pilihan terapi lainnya tidak dapat dilakukan. Jika manajemen konservatif diindikasikan pada cedera tendon akut, tendon yang terkena akan dipasang gips dan proses perbaikan akan sepenuhnya bergantung kemampuan penyembuhan alami tubuh. (Ho et al., 2014)



Beberapa terapi non-bedah juga telah dianjurkan, seperti penggunaan obat antiinflamasi steroid dan nonsteroid dalam pengobatan tendinopati jangka pendek. Fisioterapi aktif melalui latihan eksentrik terbukti efektif dalam mendukung rehabilitasi. Ada juga beberapa modalitas perawatan komersial di pasaran seperti ultrasound terapeutik, inotoforesis, fonoforesis, dan laser tingkat rendah. Semua pilihan pengobatan kecuali ultrasound, telah terbukti memiliki efek positif dalam pengobatan epikondilitis lateral, akan tetapi tidak memiliki bukti kuat untuk mendukung penggunaannya secara klinis. Diperlukan lebih banyak penelitian tentang manfaat terapeutiknya. Terapi alternatif lain yang tersedia meliputi gliseril trinitrit topikal, hipertermia terapeutik, injeksi untuk pengobatan sklerosis, dan *extracorporeal shock wave therapy*. Beberapa telah menunjukkan efek yang menjanjikan pada pengobatan tendinopati, tetapi mirip dengan terapi lain yang diusulkan di atas, saat ini hanya ada sedikit bukti dalam literatur yang mendukung penerapannya. Merinci semua terapi klinis ini akan melampaui cakupan artikel ini. Satu hal yang jelas; ada kebutuhan untuk uji coba kontrol acak yang dirancang lebih baik untuk secara akurat membuktikan keefektifan klinisnya. Terlepas dari semua pilihan perawatan yang tersedia ini, tendon yang cedera masih belum sepenuhnya pulih ke kondisi aslinya. Akibatnya, penelitian saat ini telah memusatkan sebagian besar upayanya untuk meregenerasi tendon sedekat mungkin dengan struktur dan fungsi aslinya melalui terapi berbasis sel. (Ho et al., 2014)

- **Rasionalitas**

Selama proses penyembuhan alami tendon, sel fibroblastik telah diamati di tempat perbaikan dan diketahui berperan dalam regenerasi tendon dengan mensintesis kolagen. Sel-sel ini muncul dari MSC yang tidak berdiferensiasi. Namun, sumber MSC ini masih belum diketahui secara jelas apakah berasal dari jaringan sekitarnya atau melalui suplai darah dari sumsum tulang. Pertanyaan kritisnya adalah apakah terdapat sel cukup untuk direkrut ke tempat perbaikan yang dapat menghasilkan penyembuhan. Ketidakpastian ini telah menyebabkan penelitian



seputar penerapan sel eksogen untuk memfasilitasi penyembuhan tendon. Hal ini merupakan prinsip dasar terapi sel. (Ho et al., 2014)

- Tipe-tipe terapi sel

Hingga saat ini, ada berbagai teknik yang termasuk dalam beberapa tipe terapi sel, yaitu: (Ho et al., 2014)

- *Cell replacement therapy* – di mana sel yang ada dengan atau tanpa cacat atau mutasi gen digantikan oleh sel donor yang sehat melalui infiltrasi stem cell lokal ke tempat cedera;
- *Tissue engineering technique* menggunakan *scaffold* tiga dimensi yang digabungkan dengan sel untuk menggantikan jaringan tendon secara in vivo;
- Penggunaan *stem cell* sebagai pemompa sitokin dan *growth factor* untuk merangsang pertumbuhan dan perbaikan tendon

c. Stem Cell Therapy

Stem cell adalah bahan mentah dari badan sel yang dimana semua sel lain dengan fungsi khusus dihasilkan. Di bawah kondisi yang tepat di dalam tubuh atau laboratorium, *stem cell* membelah untuk membentuk lebih banyak sel yang disebut sel anak. Sel anak ini menjadi sel induk baru atau sel khusus (diferensiasi) dengan fungsi yang lebih spesifik, seperti sel darah, sel otak, sel otot, atau sel tulang. Tidak ada sel lain dalam tubuh yang memiliki kemampuan alami untuk menghasilkan jenis sel baru. (Rhatomy et al., 2020)

- Secretome

Terapi berbasis *stem cell* telah menjanjikan sebagai terapi tambahan karena sifat pembaruan diri, potensi diferensiasi, dan aktivitas imunomodulator. Dari berbagai macam *stem cell*, *mesenchymal stem cell* (MSC) sangat berguna untuk penyembuhan tendon dan ligamen. Studi ekstensif telah menunjukkan efek terapeutik *stem cell* pada banyak jenis

aringan; namun, kemampuan bertahan hidup MSC terlalu pendek memiliki dampak yang efektif dan jangka panjang. Efek utama *stem*



cell kemungkinan dimediasi oleh mekanisme parakrin, yang dikenal sebagai *stem cells conditioned medium* (CM) atau secretome. (Phinney & Prockop, 2007; Quintero et al., 2023; Rhatomy et al., 2020)

Secretome dari sel otot secara mekanis telah terbukti mengandung peningkatan kadar faktor pertumbuhan, seperti faktor pertumbuhan fibroblast (FGF), yang berpotensi mengikat reseptor yang diekspresikan oleh sel tendon untuk meningkatkan proses penyembuhan. (Zhou et al., 2021)

CM atau secretome adalah media di mana *stem cell* dikultur dan terdiri dari *soluble protein*, lipid, asam nukleat, dan *extracellular vesicles* (EV) atau mikrovesikel (MV). Vesikel tersebut selanjutnya dikategorikan ke dalam eksosom dan *shedding vesicles*. Beberapa studi pada EV dan eksosom juga telah menunjukkan potensi efek regeneratif, termasuk efek anti-inflamasi dan penyembuhan tendon. Ada beberapa manfaat klinis dari penggunaan CM (secretome). Manfaat ini dapat memberikan pertimbangan keamanan yang terkait dengan transplantasi *stem cell*, seperti tumorigenitas, penularan infeksi, dan ketidakcocokan kekebalan. CM (sekretome) dapat diproduksi dalam jumlah besar dan disimpan untuk jangka waktu yang lama tanpa kehilangan potensi produk dan tanpa agen toxic cryo-preservative. Ini juga dapat dimodifikasi untuk efek yang diinginkan dan dapat mengurangi biaya dan waktu untuk produksi dan pemeliharaan *cell-based therapy*. (Rhatomy et al., 2020)

- Mekanisme Aksi Secretome

MSC secretome adalah campuran kompleks dari faktor bioaktif dan telah terbukti memiliki efek positif yang signifikan dalam pengobatan inflamasi sistem saraf, kardiovaskular, pernapasan dan muskuloskeletal. Meskipun diyakini bahwa efek anti-inflamasi sel bergantung pada interaksi sel-sel langsung, beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa interaksi antara MSC dan sel imun dapat dikaitkan dengan sitokin yang disekresikan (hangar et al., 2020)



Karakteristik biologis dan efek MSC disebabkan oleh faktor parakrin yang dilepaskan dari sekretom, yang dapat memicu mekanisme regeneratif dan meningkatkan kemampuan untuk mengendalikan inflamasi. Sekretom MSC mengatur fungsi seluler seperti proliferasi, diferensiasi, komunikasi, dan migrasi. Selain itu, pengurangan apoptosis, efek anti-inflamasi, angiogenesis, dan efek imunomodulator yang mengendalikan proliferasi limfosit diusulkan sebagai mekanisme aksi sekretom MSC. Pada akhirnya, faktor trofik yang dihasilkan oleh *stem cell* telah terbukti memiliki efek reparatif pada cedera jaringan yang berbeda, seperti infark miokard, gagal hati, iskemia tungkai kronis, fibrosis paru, dan cedera tendon spontan. (Sevivas et al., 2017)

- **MSC pada Terapi Regeneratif Tendon**

Tendon stem cell

Tendon stem cell sering diperoleh sebagai populasi stem cell dan progenitor yang heterogen. Kemurnian populasi sel tendon sangat bisa diperdebatkan, tetapi sel-sel ini diyakini memiliki potensi untuk memperbaiki mekanisme perbaikan tendon. (Costa-Almeida et al., 2019)

Sel induk tendon mewakili 1–4% dari jumlah total sel berinti dalam jaringan tendon dan telah dilaporkan berdiferensiasi menjadi tenosit, serta sepanjang garis turunan chondrogenic, osteogenik, dan adipogenik pada induksi *in vitro*. TDSC telah menunjukkan kemampuan penyembuhan yang kuat setelah injeksi sel ke dalam model tikus dengan cedera tendon achilles. Hasil ini menunjukkan kemungkinan kontribusi populasi stem cell tendon terhadap pembentukan jaringan yang menyerupai tendon pada kasus cedera, tetapi mekanismenya masih harus diteliti lebih lanjut. (Costa-Almeida et al., 2019)

MSC dari jaringan non-tendon

MSC yang berasal dari sumsum tulang adalah sumber stem cell yang paling sering dieksplorasi dalam pendekatan rekayasa dan erasi jaringan tendon. Meskipun demikian, sel induk yang berasal aringan adiposa juga semakin dieksplorasi untuk meningkatkan



perbaikan tendon karena aksesibilitas yang lebih mudah untuk pengambilan jaringan dan kapasitas proliferaatif yang lebih tinggi, yang nantinya menghasilkan peningkatan jumlah sel untuk aplikasi klinis. Meskipun studi dengan MSC telah menargetkan diferensiasi tenogenik dari sumber sel ini, kemungkinan besar efek terapeutik akan diberikan oleh kapasitas pemberdayaan stem cell pada populasi sel tendon. (Costa-Almeida et al., 2019)

BM-*MSC (Bone marrow derived MSC)* umumnya dipanen melalui prosedur aspirasi invasif minimal dari krista iliaka dan kemudian diisolasi dari fraksi sel mononuklear melalui sentrifugasi densitas. BM-*MSCs* telah sering digunakan sebagai pembanding dalam studi karakterisasi tendon stem cell dan diketahui mengekspresikan beberapa penanda terkait tendon, termasuk scleraxis, tenomodulin, kolagen tipe I, II dan III, decorin, biglycan, meskipun pada tingkat yang lebih rendah dari TSPC. (Bi et al., 2007)

ASC (*Adipose tissue-derived MSCs*) merupakan sumber sel yang dapat berguna untuk rekayasa jaringan dan aplikasi pengobatan regeneratif. Sel-sel ini dapat diisolasi dari jaringan adiposa subkutan. Serupa dengan BM-*MSC*, mekanisme di balik efek terapeutik semacam itu sejauh ini masih belum jelas. Aktivitas kolagenolitik matriks metalloproteinase (MMPs) meningkat dalam kultur yang menunjukkan remodeling ECM yang diikat. Hal ini diteliti lebih lanjut dalam sistem co-culture dengan kontak langsung menggunakan ASC dan sel yang berasal dari tendon manusia yang menunjukkan pengendapan komponen ECM yang dipercepat, terutama kolagen tipe I, dan peningkatan rasio COL1/COL3 (kolagen tipe I ke kolagen tipe III). Sehubungan dengan peran kolagen tipe III dalam penyembuhan fibrotik dan pembentukan jaringan parut, hasil ini menunjukkan bahwa ASC mungkin memiliki efek yang menguntungkan untuk mengubah perbaikan

ngan mikro. ASC tidak hanya mampu mendukung sel-sel tendon, mereka juga secara spontan lebih memanjang dalam sistem co-



kultur. (Costa-Almeida, Berdecka, et al., 2018; Costa-Almeida, Calejo, et al., 2018) Pada tahun 2016 Nuno sevivas dkk melaporkan bahwa sekresi hMSC secara efektif mengurangi degenerasi lemak dan atrofi rotator otot manset. (Sevivas et al., 2017)

d. Penyembuhan Tendon

Tendon memiliki kemampuan untuk sembuh dengan proses pemulihan yang dikendalikan oleh sel tendon dan ECM di sekitarnya. Setelah cedera tendon, pembentukan jaringan parut dan perbaikan jaringan dimulai. Proses ini mengandung tiga tahap yang saling tumpang tindih: (1) inflamasi jaringan; (2) proliferasi sel; dan (3) remodelling ECM. (Wu et al., 2017)

- Biologi dan patologi pemulihan tendon

Proses pemulihan tendon diatur ke dalam tahap yang berbeda. Setelah trauma, darah terkumpul dan menggumpal di tempat cedera, menyebabkan tahap hemoragik pemulihan tendon. Biasanya, trombosit mengalami degranulasi dan melepaskan sejumlah besar sitokin dan *growth factors*. Selanjutnya neutrophil dan makrofag menyerang hematoma dan mulai dengan fagositosis jaringan nekrotik dan potongan matriks ekstraseluler. Tahap ini dapat berlangsung antara 3 dan 7 hari setelah cedera tendon. Sel ekstrinsik dari jaringan lunak peritendinous seperti *tendon sheath*, fascia, periosteum, dan jaringan subkutan tetapi juga sel intrinsik dari epitenon dan endotenon bermigrasi dan berproliferasi di area cedera tendon. Mereka membentuk jaringan granulasi bersamaan yang disebut tahap proliferasi. Jaringan imatur ini mensintesis kolagen tipe III terutama dari hari kelima pemulihan tendon dan seterusnya. (Boyer et al., 2003; Müller et al., 2015)

Serat kolagen tahap awal belum berorientasi paralel tetapi sudah berkontribusi pada kekuatan biomekanik. Hingga minggu kelima, jumlah kolagen terus meningkat dan perbaikan kalus mencapai ukurannya. Pada minggu keempat, fibroblas intrinsik terutama dari tendon mulai berproliferasi semakin meningkat. Setelah sekitar 40 hari,



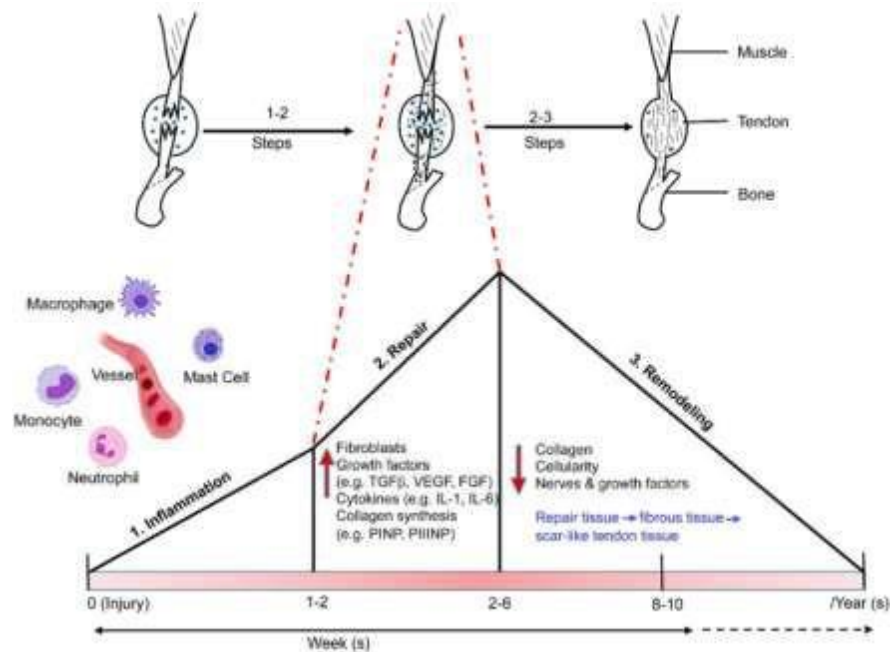
fibroblas intrinsik ini memainkan peran paling aktif dalam penyembuhan tendon, menyerap kolagen secara aktif, dan memproduksi kolagen baru pada saat yang bersamaan. Jaringan tendon menjadi matur dan serat-serat diorientasikan lebih memanjang sesuai dengan gaya tegangan. Fase formatif ini berlangsung selama kurang lebih 2 bulan. (Oliva et al., 2011)

Kekuatan biomekanik maksimal dicapai pada fase remodeling, ketika beban fisiologis dibawa kembali ke tendon. Serabut kolagen menjadi lebih teratur dalam aksis longitudinal dan *cross-linked*. Selain itu, kolagen tipe III yang diproduksi selama fase formatif digantikan oleh kolagen tipe I yang lebih resisten secara mekanis. Ketika sifat mekanik jaringan meningkat, area transversal kalus secara bertahap berkurang. Namun, tendon yang telah direnovasi selama beberapa bulan berikutnya tetap hiperseluler, jumlah kolagen tipe III lebih tinggi dengan potensi yang lebih kecil untuk mengikat silang serat seperti tipe I, dan fibril kolagen lebih tipis, yang mengarah ke kualitas biomekanik yang lebih rendah dibandingkan dengan tendon yang tidak terluka. (Oliva et al., 2011)

	Inflammatory	Reparative (proliferation)	Remodeling (consolidation & maturation)
Cells & Matrix Changes	Platelets Neutrophils Monocytes Erythrocytes Circulation-derived mesenchymal stem cells	Cellularity and matrix production Collagen type III Activation of local tendon stem/progenitor cells	Cellularity and matrix production Collagen type III Collagen type I
Molecular Changes	Interleukin-6, -1 β bFGF IGF-1 PDGF TGFB VEGF	bFGF GDF-5, -6, and -7 IGF-1 PDGF TGFB VEGF	GDF-5, -6, and -7 IGF-1 TGFB

Gambar 3. Perubahan molekuler, seluler, dan matriks utama yang terjadi selama tiga fase utama pemulihan tendon. Gambar diambil dari D. Docheva, et al., (Docheva et al., 2015)





Gambar 4. Fase pemulihan tendon. Gambar diambil dari Alim et al. (Alim et al., 2020)

Secara umum, penyembuhan tendon terdiri dari dua mekanisme yang saling tumpang tindih: pemulihan ekstrinsik dan intrinsik. Pemulihan ekstrinsik dimulai pertama dan menyiratkan invasi sel inflamasi dari perifer ke lokasi cedera, yang pada akhirnya mensintesis matriks kolagen dan mempromosikan proses perbaikan. Pemulihan intrinsik berkontribusi pada proses perbaikan dengan perekrutan dan sel induk/progenitor lokal. Tendon yang sembuh biasanya tidak mendapatkan kembali sifat mekanik dari jaringan yang tidak terluka. Berkurangnya kekuatan jaringan parut dibandingkan dengan tendon asli disebabkan oleh berkurangnya integrasi serat kolagen dengan rasio kolagen tipe III yang lebih tinggi (diameter lebih kecil) terhadap kolagen tipe I. Akibatnya, tendon menebal dan menegang untuk mengatasi kekuatan mekanik yang lebih rendah dan, akibatnya, kualitas tendon dan aktivitas fungsionalnya menurun. (Wu et al., 2017)

- Modulasi sitokin penyembuhan tendon



proses pemulihan didukung oleh sekresi sitokin inflamasi tertentu, interleukin-6 dan interleukin-1 β . Sel tendon mensintesis komponen

ECM serta enzim seperti metalloproteinase yang mampu mendegradasi sebagian besar matriks tendon dan telah terlibat dalam proses remodeling tendon. Remodeling matriks adalah proses yang lambat dan berkelanjutan yang terdiri dari degradasi dan pengendapan protein ECM. Hal ini termasuk proteoglikan dan kolagen. (Wu et al., 2017) Berbagai MMP, ADAM, dan ADAMTS berpartisipasi dalam proses perbaikan tendon. Misalnya, kolagenase, seperti MMP-1, -2, -8, -13 dan -14, mampu membelah fibril kolagen asli yang menghasilkan kolagen terdenaturasi, yang selanjutnya didegradasi lebih lanjut oleh gelatinase seperti MMP-2 dan -9. Pemeliharaan homeostasis jaringan dijamin oleh keseimbangan MMPs, ADAMs, ADAMTSs dan antagonis endogen TIMPs mereka. (Kong et al., 2005; Nagase, H., Brew, K., 2003)

Selama pemulihan tendon, terdapat berbagai *growth factors* yang dilepaskan oleh sel-sel yang terletak di lokasi cedera. Ketika *growth factors* ini mengikat reseptor permukaan sel spesifiknya, sinyal kaskade dimulai, yang mengarah ke transkripsi gen pengatur dan pengaturan respons seluler. TGF- β , IGF-1, PDGF, bFGF, VEGF dan protein morfogenetik tulang (BMP) diketahui terlibat dalam berbagai fase proses penyembuhan dengan efek molekuler yang beragam. (James et al., 2008) Chang et al., menemukan mRNA bFGF yang diregulasi pada tenosit matur dan dalam fibroblas serta sel-sel inflamasi di sekitar tempat penyembuhan di selubung tendon. Pada awal proses penyembuhan bFGF diposisikan dengan baik untuk mempromosikan proses penyembuhan tendon tahap awal. (Chang et al., 1998; Docheva et al., 2015)

BMP-12, -13, dan -14, masing-masing juga dikenal sebagai GDF-7, -6, dan -5, merangsang mitogenesis, dan membentuk faktor tenogenik dengan potensi mendorong diferensiasi MSC in vitro dan in vivo. BMP meningkat secara bertahap pada awal proses penyembuhan tendon, kemudian menurun setelah proses penyembuhan selesai. (Heisterbach et

2) CTGF menunjukkan peningkatan ekspresi gen yang bertahan 21 hari selama penyembuhan pada tendon fleksor ayam. Dalam



model cedera supraspinatus tikus dari Würgler-Hauri et al., CTGF diekspresikan secara moderat di area penyisipan dan midsubstance di sepanjang waktu proses penyembuhan. (Chen et al., 2008; Würgler-Hauri et al., 2007) IGF-1 menginduksi migrasi tenosit dan meningkatkan sintesis ECM, termasuk kolagen. Peningkatan IGF-1mRNA dan level ekspresi protein ditemukan pada penyembuhan ligamen kelinci 3 minggu setelah cedera dan pada penyembuhan tendon kuda setelah 4 hingga 8 minggu. IGF-1 tampaknya sangat penting selama tahap penyembuhan pembentukan dan renovasi. (Dahlgren et al., 2005; Sciore et al., 1998) Kadar PDGF berperan dalam penyembuhan tendon. Peningkatan ekspresi PDGF reseptor β ditemukan oleh Chan et al., bertahan selama lebih dari 6 bulan setelah cedera tendon, hal ini berpotensi untuk menunjukkan peran penting PDGF selama seluruh periode perbaikan tendon. (Chan et al., 2006)

TGF- β terdiri dari tiga isoform, TGF- β 1, TGF- β 2 dan TGF- β 3, yang diekspresikan di hampir setiap jaringan dalam tubuh manusia dan berperan dalam berbagai peristiwa seperti regulasi siklus sel, embriogenesis, stimulasi migrasi dan proliferasi sel serta penyembuhan luka. (Wu et al., 2017) VEGF mendorong angiogenesis dalam penyembuhan tendon, dan aktivitasnya meningkat setelah fase inflamasi, terutama selama fase proliferaatif dan remodeling. Dalam model transeksi tendon yang dilakukan anjing, mRNA VEGF memuncak 10 hari setelah operasi. (Farhat et al., 2015; Petersen et al., 2003)

- Tantangan Cedera Tendon Kronik

Cedera tendon kronis sering dijumpai terutama pada fasilitas layanan kesehatan primer dan memiliki dampak yang signifikan terhadap kemampuan pasien untuk bekerja, berolahraga, dan melakukan aktivitas rutin sehari-hari. Karena sebagian besar kondisi ini disebabkan oleh beban yang berlebihan, pasien dapat membaik dengan istirahat, latihan yang tepat, dan modifikasi aktivitas. Namun, pasien dengan



gejala kronis (berlangsung lebih dari enam minggu) seringkali membutuhkan perawatan lebih lanjut untuk kembali ke keadaan awal secara penuh dan bebas rasa sakit. Meskipun pendekatan umum dapat membantu, lokasi dan diagnosis anatomi yang tepat menentukan penatalaksanaan spesifik cedera tendon kronis. (Childress & Beutler, 2013)

Pendarahan dan peradangan selanjutnya memainkan peran integral dalam respon akut terhadap cedera jaringan lunak, tetapi tidak terdapat pada cedera tendon kronis. Cedera tendon yang berlebihan atau kronis secara klasik terjadi pada jaringan dengan suplai darah yang buruk dan memberikan gambaran pemisahan kolagen dan degenerasi kolagen daripada respons seluler dan protein khas yang terkait dengan kaskade inflamasi klasik. Neovaskularitas terlihat secara konsisten pada bagian simptomatik dari struktur tendon. Nyeri kronik pada tendon dan jaringan sekitarnya tampaknya dimediasi oleh glutamat dan jalur non-prostaglandin lainnya. Perubahan jaringan dan jalur pembentukan nyeri ini tidak dijelaskan dengan baik oleh istilah klinis tradisional seperti "tendonitis" dan "epikondilitis". Lebih penting lagi, istilah-istilah ini dapat menyebabkan kesalahpahaman mendasar tentang patologi yang mendasari cedera tendon kronis. Kondisi ini lebih tepat disebut sebagai "tendinosis" atau "tendinopati". (Childress & Beutler, 2013)

Tendinitis adalah inflamasi pada tendon yang diakibatkan oleh robekan mikro yang terjadi saat muskulotendinous mengalami beban berlebih secara akut dengan gaya tarik yang terlalu berat dan/atau tiba-tiba. Tendinitis masih merupakan diagnosis yang sangat umum, meskipun penelitian semakin mendokumentasikan bahwa apa yang dianggap sebagai tendinitis biasanya adalah tendinosis. (Bass, LMT, 2012) Tendinosis adalah degenerasi kolagen tendon sebagai respons terhadap penggunaan berlebihan yang kronis, atau dengan kata lain ketika penggunaan berlebihan dilanjutkan tanpa memberikan waktu pada tendon untuk sembuh dan istirahat, seperti dengan cedera berulang. Gerakan kecil



sekali pun dapat menyebabkan tendinitis jika dilakukan berulang kali. (Bass, LMT, 2012)

Alasan paling penting untuk membedakan antara tendinitis dan tendinitis adalah tujuan terapi dan durasi terapi. Tujuan terapi yang paling utama untuk tendinitis adalah mengurangi inflamasi, yang merupakan suatu kondisi yang tidak ada pada tendinitis. Faktanya, beberapa terapi untuk mengurangi peradangan dikontraindikasikan dengan tendinitis. Ibuprofen, antiinflamasi nonsteroid, dikaitkan dengan terhambatnya perbaikan kolagen. Suntikan kortikosteroid menghambat perbaikan kolagen dalam satu penelitian, dan ditemukan sebagai prediktor robekan tendon di kemudian hari. (Bass, LMT, 2012) Meskipun digunakan secara luas, tidak banyak bukti yang mendukung penggunaan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) untuk mengobati cedera tendon kronis. Banyak pasien tidak menyadari risiko penggunaan NSAID jangka panjang, termasuk toksisitas gastrointestinal, kerusakan ginjal, dan peningkatan risiko kardiovaskular. Jangka waktu yang lama dari cedera tendon kronis dapat mengakibatkan tingkat efek samping yang lebih tinggi dari NSAID. (Mehallo et al., 2006; Rossignol et al., 2009; Wilcox et al., 2005)

Untuk cedera tendon degeneratif noninflamasi seperti tendinopati rotator cuff dan tendinopati ekstensor pergelangan tangan pada elbow (epikondilitis lateral), suntikan kortikosteroid dapat meredakan nyeri jangka pendek. Namun, tidak ada bukti yang konsisten untuk meredakan nyeri jangka panjang yang dihasilkan dari suntikan steroid. Selain itu, laporan kasus menunjukkan bahwa suntikan steroid dapat mempengaruhi ruptur tendon, terutama pada tendon bagian tangan dan sendi yang berfungsi dalam menahan beban seperti tendon patela dan tendon Achilles. Oleh karena itu, dalam kasus tendinopati kronis noninflamasi, steroid harus digunakan dengan hati-hati dan terutama dalam pemberian penghilang rasa sakit jangka pendek untuk memungkinkan pasien terapi rehabilitatif

Childress & Beutler, 2013) pada tahun 2010 LeAnn dkk melaporkan robekan tendon supraspinatus, area dan persen relaksasi meningkat



pada semua titik waktu sementara modulus dan kekakuan serupa dengan kontrol pada 4 dan 8 minggu. Disorganisasi kolagen meningkat pada titik waktu akhir sementara selularitas meningkat dan bentuk sel lebih bulat. Pada robekan tendon infraspinatus, area dan persen relaksasi juga meningkat pada titik waktu lanjut. Namun, nilai modulus awalnya menurun diikuti dengan peningkatan modulus dan kekakuan pada 16 minggu dibandingkan dengan kontrol. Pada robekan infraspinatus, kami juga mengamati penurunan organisasi kolagen di semua titik waktu dan peningkatan seluler dan bentuk sel yang lebih bulat. (Dourte et al., 2010)

Ruptur Tendon Akut	Ruptur Tendon Kronik
Onset <2 minggu	Onset >6 minggu
Usia muda	Usia tua
Faktor resiko → trauma	Faktor resiko → diabetes mellitus
Nyeri akut Penurunan fungsional Inflamasi Pembengkakan pada daerah yang cedera	Nyeri kronik Ruptur tendon akut yang tidak ditangani segera Ruptur tendon parsial yang memburuk secara progresif Penurunan fungsional

Tabel 2 Tabel perbedaan ruptur tendon akut dan kronik. (Flint et al., 2014; Harkin et al., 2017)

e. Indikator Pemeriksaan

Procollagen Type I N-Terminal Peptide (PINP) dan *Procollagen Type I N-Terminal Peptide (PIIINP)* adalah biomarker yang merupakan penanda penting untuk pembentukan kalus tendon. Kedua penanda metabolisme kolagen ini telah digunakan dalam jaringan tulang untuk memprediksi awal keberhasilan suatu intervensi terhadap penyembuhan tendon.

- ***Procollagen Type I N-Terminal Peptide (PINP)* dan *Procollagen Type I N-Terminal Peptide (PIIINP)***

Terdapat dua *marker* metabolisme kolagen, procollagen type III N-propeptide (PIIINP) dan procollagen type I N-terminal propeptide. Keduanya telah digunakan dalam tendon dan jaringan tulang



sebagai penanda prediksi awal penyembuhan. Procollagen tipe I dan III adalah faktor penting di semua jenis jaringan ikat, dan penanda PINP dan PIIINP telah digunakan untuk menilai metabolisme kolagen pada intak tendon Achilles yang terpapar latihan dan stimulasi *growth factors*. Tendon juga mengandung berbagai protein non-kolagen, yang dalam jumlah rendah, tetapi memiliki fungsi penting. (Vestergaard et al., 2012)

Kolagen tipe I merupakan kolagen utama dalam tendon yang bertanggung jawab atas karakteristik mekanis tendon. Fibril kolagen tipe III yang lebih tipis membangun jaringan dengan kolagen tipe I, dan keberadaanya dikaitkan dengan sifat mekanik dengan ketegangan yang lebih rendah. (Buckley et al., 2013) Selama proses penyembuhan pada tendon, jaringan awal yang sebagian besar berorientasi acak dari kolagen tipe III terbentuk di lokasi luka. Seiring waktu, jaringan granulasi ini digantikan oleh jaringan kolagen tipe I yang lebih kuat dan selaras. Dengan demikian, kolagen tipe III umumnya dikaitkan dengan jaringan parut dan cedera. Selanjutnya, rasio kolagen tipe III/tipe I pada tendon telah terbukti meningkat seiring dengan penuaan dan peningkatan patologi. (Buckley et al., 2013; Quintero et al., 2023)

PINP terutama berasal dari tulang, sejumlah kecil kolagen tipe I, dan karenanya PINP, disumbangkan dari jaringan lain seperti kulit, tendon, dentin, ligamen, tulang rawan, dan jaringan interstitial. PINP dipecah dari pro-kolagen tipe I selama pemrosesan ekstraselulernya ketika dirangkai menjadi fibril. Kolagen tipe I dapat disintesis di jaringan ikat lain, terutama kulit. Maka dari itu, karena metabolisme jaringan ini lebih lambat daripada metabolisme tulang, sebagian besar serum PINP yang terdeteksi berasal dari tulang. Namun, dalam pertumbuhan yang cepat (misalnya pada masa kanak-kanak) dan proses fibrotik patologis, kontribusi PINP dari jaringan non-tulang mungkin lebih tinggi. Jumlah PINP yang dihasilkan setara dengan jumlah kolagen yang dihasilkan yang dimasukkan ke dalam matriks

kolagen tipe I dan molekul matriks ekstraseluler terkait diproduksi tendon (tenosit), yang merupakan sel mirip fibroblast yang terletak



di dalam serat kolagen dan di sekitar endotenon. Serum PINP dihasilkan selama sintesis kolagen tipe I dan merupakan protein tulang yang paling banyak (90% dari matriks). Kolagen tipe I adalah komponen matriks ekstraseluler yang paling melimpah tidak hanya di tendon, tetapi di semua jaringan lunak. Struktur spesifik tendon tidak ditentukan oleh ekspresi kolagen tipe I, tetapi hanya oleh organisasi paralel spesifik dari fibril kolagen tipe I. (Civitelli et al., 2009; Koivisto et al., 2007; Krege et al., 2014; Nourissat et al., 2015; Quintero et al., 2023; Szulc et al., 2017)

Procollagen type III N-terminal peptide (PIIINP) dilepaskan ke sirkulasi sebagai hasil biosintesis kolagen (Stone, 2000; Zuo et al., 2018), dan merupakan biomarker fibrosis aktif di beberapa jaringan seperti jantung (Agarwal et al., 2014; Mansour et al., 2016), paru-paru (Gonzalez-Lopez et al., 2015; Madahar et al., 2018; Su et al., 2017) dan liver (Hu, 2014; Valva et al., 2011; Zheng, 2002), yang dapat menyebabkan penurunan fungsi fisik dengan penuaan. PIIINP juga meningkat selama periode perbaikan/pertumbuhan otot rangka (Crofton et al., 1997) dan telah terbukti meningkat setelah inisiasi aktivitas fisik terstruktur (Fragala et al., 2014) dan dengan terapi *growth hormone* dan testosteron (Bhasin et al., 2009). Namun, sebagian besar orang dewasa tidak menggunakan agen anabolik atau melakukan aktivitas fisik yang terstruktur. Sebaliknya, massa otot berkurang seiring bertambahnya usia dan tingkat PIIINP yang lebih tinggi dapat mencerminkan penggantian otot dengan jaringan fibrotik yang lebih banyak (Curcio et al., 2016; Goodpaster et al., 2006). Kolagen tipe III dalam jaringan ikat lunak, seperti otot dan kulit, disintesis dari molekul prokolagen III yang lebih besar yang membawa ekstensi peptida pada ujung terminal N dan C. Ekstensi terminal N dan C dari prokolagen III dihilangkan oleh proteinase spesifik selama tahap akhir sintesis kolagen dan dilepaskan ke sirkulasi dalam *stoichiometric amounts*. PIIINP, produk dari pembelahan proteolitik ini selama sintesis kolagen dalam jaringan ikat, dapat diukur serum manusia. (Bhasin et al., 2009)



- Histologi

Ada empat tahap histologis penyembuhan yaitu: (Rosenbaum et al., 2010; Voleti et al., 2012)

- Tahap I – Fase hemoragik

Selama beberapa jam pertama setelah gangguan tendon, terjadi fase hemoragik. Gumpalan darah mengisi celah tersebut, melepaskan sitokin yang menarik leukosit dan limfosit polimorfonuklear.

- Tahap II – Fase inflamasi

Fase inflamasi terjadi pada 24-48 jam, ditandai dengan datangnya makrofag. Sel-sel ini memfagositosis jaringan nekrotik dan mengeluarkan faktor pertumbuhan, menginduksi neovaskularisasi dan pembentukan jaringan granulasi.

- Tahap III – Fase proliferasi

Pada fase ini, yang terjadi dalam minggu pertama, fibroblas tiba dan mulai memproduksi protein kolagen dan matriks.

- Tahap IV – Fase remodelling dan maturasi

Selama fase akhir, remodelling dan maturasi terjadi. Ada penurunan bertahap dalam seluleritas jaringan yang disembuhkan, dan matriks menjadi lebih padat dan berorientasi longitudinal. Selama tahap ini pergantian kolagen, kadar air, dan rasio kolagen tipe I sampai III mulai mendekati tingkat normal, dengan kolagen tipe I mendominasi. Proses maturasi berlanjut selama berbulan-bulan, dengan kembalinya konsentrasi kolagen normal pada 12 sampai 14 minggu.

Untuk penilaiannya sampel diambil dari tikus yang di *sacrificed* pada minggu 2 dan 4 pasca operasi. Bagian histologis diperoleh dari tungkai kiri dari masing-masing kelompok. Setiap sampel menghasilkan sepuluh slide dengan tiga spesimen per slide dan diwarnai dengan Hematoxylin dan Eosin (H&E). Kemudian dievaluasi menggunakan *Grande Histological Biomechanical Correlation Score (GHBCS)* yang dicetuskan oleh

rum et al., digunakan untuk menyamakan skor biomekanik spesifik tingkat histologis. Skor ini akan dapat membantu untuk

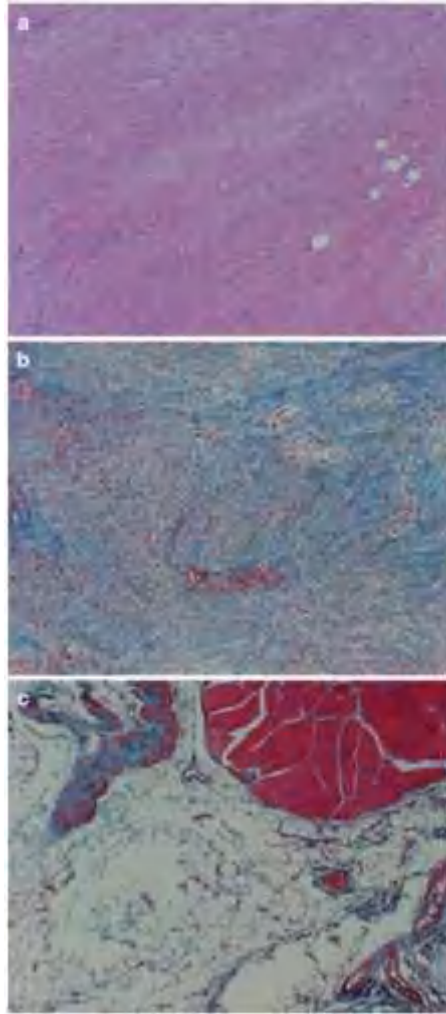


mengevaluasi dan membandingkan hasil studi penyembuhan tendon. (Rosenbaum et al., 2010) Skoring dilakukan dengan menggunakan sistem penilaian histologis dengan mengevaluasi tiga komponen: kadar kolagen, derajat angiogenesis, dan induksi kartilago. Orientasi kolagen dan induksi tulang rawan dinilai pada skala 0–3, dan angiogenesis dinilai pada skala 0–2, dengan skor yang lebih rendah berkorelasi dengan hasil histologis yang lebih baik. Penggambaran skor adalah sebagai berikut: (Rosenbaum et al., 2010)

- Tingkat kolagen
 - 0 – kolagen normal berorientasi tangensial
 - 1 – perubahan ringan dengan serat kolagen yang tidak teratur kurang dari 25%
 - 2 – perubahan moderat dengan serat kolagen yang tidak teratur antara 25% dan 50%
 - 3 – perubahan yang ditandai dengan kolagen yang tidak teratur lebih dari 50%
- Derajat angiogenesis
 - 0 – infiltrasi moderat jaringan dengan arteriol
 - 1 – adanya kapiler
 - 2 – tidak ada infiltrasi pembuluh darah
- Pembentukan kartilago
 - 0 – tidak ada pembentukan kartilago
 - 1 – nodul kartilago hialin terisolasi
 - 2 – pembentukan kartilago sedang 25% sampai 50%
 - 3 – pembentukan kartilago yang luas, lebih dari 50% yang terlibat

Interpretasi dimana skor total berkisar dari 0 hingga 8, dengan skor yang lebih rendah menunjukkan kekuatan tarik akhir yang optimal. Skor ini digunakan karena untuk menyamakan skor biomekanik spesifik dengan histologis. Skor ini akan dapat membantu untuk mengevaluasi dan membandingkan hasil studi penyembuhan tendon. (Rosenbaum et al.,

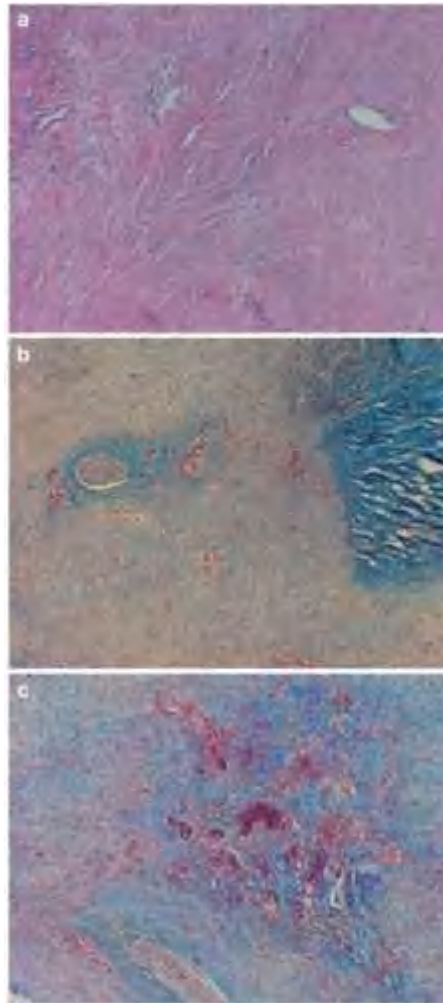




Gambar 5. Mikrograf cahaya dari tingkat kolagen. Gambar diambil dari (Rosenbaum et al., 2010)

(A) tendon yang diperbaiki secara eksperimental dengan kadar kolagen 0–0,5. Ini memiliki bundel kolagen paralel yang selaras. Lubang jahitan ada di bagian kanan bawah. H&E, perbesaran asli $\times 200$. (B) Mikrograf ringan dari tendon yang hanya diperbaiki dengan jahitan kontrol yang menerima nilai 2.0. Perhatikan lingkaran bundel kolagen yang relatif tidak teratur dalam susunan yang tidak paralel. Trikrom Masson, pembesaran asli $\times 200$. (C) Mikrograf yang mengilustrasikan skor kolagen 3. perhatikan kurangnya tendon bridging dan degenerasi lemak. Trikrom Masson, pembesaran asli $\times 100$.

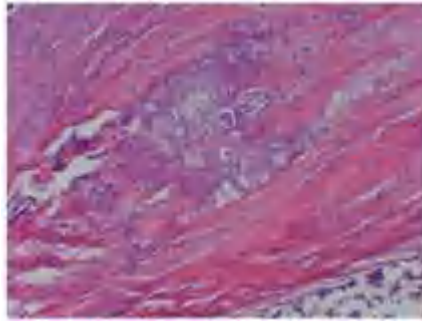




Gambar 6. Panel mikroskop cahaya ini mengilustrasikan kisaran penilaian untuk kriteria angiogenesis. Gambar diambil dari (Rosenbaum et al., 2010)

(A) Spesimen ini mendapat skor antara 0 dan 0,5, menunjukkan peningkatan suplai vaskular normal hingga ringan. H&E, pembesaran asli $\times 100$. (B) Spesimen dengan peningkatan angiogenesis menyeluruh, mendapat skor 1. Banyak pembuluh darah dapat dilihat pada jaringan perbaikan antara tendon potongan asli (sisi kanan lapangan). Trikrom Masson, pembesaran asli $\times 100$. (C) Spesimen dengan invasi vaskular yang sangat meningkat dan mencetak trikrom 2. Mass on, pembesaran asli $\times 100$.





Gambar 7. Induksi kartilago. Gambar diambil dari (Rosenbaum et al., 2010)

Kondrosit terletak di dalam lakuna basofilik. Spesimen ini menerima skor 1. Induksi kartilago yang lebih ekstensif umum terjadi pada dosis GDF-5 yang lebih tinggi tetapi juga terdapat pada spesimen jahitan saja. H&E, pembesaran asli $\times 400$.



f. Matriks penelitian

No.	Penulis	Judul Penelitian	Variabel Penelitian	Tujuan Penelitian	Kesimpulan
1.	Chong et al., (2007)	Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells Influence Early Tendon-Healing in a Rabbit Achilles Tendon Model	Kelinci betina dikelompokkan menjadi 2 kelompok. Kelinci memiliki umur rata-rata (dan standar deviasi) $7,5 \pm 1,2$ bulan dan berat rata-rata $2,5 \pm 0,5$ kg. Kelompok pertama (7 kelinci) yang tidak menjalani operasi menjadi control nilai normal. Kelompok kedua terdiri dari 57 kelinci digunakan untuk percobaan yang melibatkan pengujian biomekanik pada tiga minggu (12 kelinci), enam minggu (16 kelinci), dan dua belas minggu (5 kelinci) serta penelusuran sel, analisis histologis, dan analisis morfometri pada satu minggu (4 kelinci), tiga minggu (8 kelinci), enam minggu (7 kelinci), dan dua belas minggu (5 kelinci). Untuk ekstremitas eksperimental, persiapan <i>mesenchymal stem cell</i> yang berasal dari sumsum tulang (4 juta sel per perbaikan) dan dicampur dengan fibrin sealant untuk implantasi. Sealant fibrin dibuat dari sealant dua komponen sesuai dengan protokol pabrikan. Sealant fibrin disuntikkan secara intratendon di lokasi perbaikan serta secara eksternal di sekitar lokasi perbaikan.	Untuk meneliti efek terapi berbasis sel pada tingkat dan tingkat penyembuhan tendon setelah perbaikan primer pada model kelinci.	Terapi sel intratendinous dengan <i>mesenchymal stem cell</i> yang berasal dari sumsum tulang yang diberikan setelah perbaikan tendon primer dapat meningkatkan parameter histologis dan biomekanik pada tahap awal penyembuhan tendon.



2.	Buckley et al., (2013)	Distributions of types I, II and III collagen by region in the human supraspinatus tendon	Sebanyak 101 persegi panjang (3-4 mm), sampel dengan <i>full-thickness</i> dipotong dari enam area SST dari 27 bahu cadaver. Sampel <i>full-thickness</i> dipotong untuk menghasilkan spesimen dari anterior-bursal (AB, n = 20), anterior-joint (AJ, n = 16), posterior-bursal (PB, n = 19), daerah sendi posterior (PJ, n = 15), bursal medial (MB, n = 17), dan sendi medial (MJ, n = 14).	Untuk menentukan konsentrasi kolagen tipe I, II dan III di enam area supraspinatus tendon (SST) yang berbeda dan membandingkan perubahan konsentrasi kolagen di seluruh area dengan perubahan sifat mekanik lokal.	Kandungan kolagen tipe I dan III serupa di semua regio tendon, sedangkan kolagen tipe II terkonsentrasi di regio dekat insersi yang diduga mengalami gaya tekan in vivo yang besar. Selanjutnya, kandungan kolagen tipe III berkorelasi terbalik dengan <i>tensile module</i> dan <i>collagen alignment</i> , memberikan hubungan struktur-fungsi langsung untuk SST. Temuan ini membantu menetapkan sifat komposisi dasar dari SST yang sehat dan memberikan pedoman untuk memahami dan menilai perubahan patologis.
3.	Docheva et al., (2014)	Biologics for tendon repair	19 artikel ditinjau dalam hal perbaikan tendon dengan <i>bone marrow derived MSC</i>	Untuk memberikan informasi latar belakang tentang relevansi klinis tendon dan untuk meninjau tentang proses perbaikan tendon. Untuk memperkenalkan jaringan dasar dan organisasi seluler tendon dan molekul spesifik tendon utamanya. Untuk meringkas hasil studi berdasarkan empat pendekatan utama - faktor	Perbaikan cedera tendon adalah proses panjang yang sering menghasilkan kualitas struktural, mekanik, dan fungsional yang buruk dari jaringan yang disembuhkan. Saat ini, pilihan klinis untuk mengobati cedera tendon seringkali tidak memuaskan, terutama pada populasi lanjut usia. Oleh karena itu, beberapa strategi alternatif sedang dieksplorasi. Konsep terapi biologis dapat dijadikan alternatif karena memanfaatkan potensi intrinsik tubuh untuk memperbaiki dan menyembuhkan jaringan yang



				pertumbuhan, stem cell, biomaterial alami, dan terapi gen.	rusak. Ketika regenerasi jaringan dilakukan dengan cara ini, hasilnya diharapkan alami dan bertahan lama. Seperti dicatat dalam ulasan ini, data eksperimen yang menjanjikan mendukung konsep penggunaan protein, gen, dan sel, seringkali bersamaan dengan <i>scaffold</i> biologis, sebagai agen perbaikan biologis tendon. Namun, strategi ini masih dalam tahap pengembangan dan optimalisasi pra-klinis.
4.	Sevivas et al., (2016)	Mesenchymal Stem Cell Secretome A Potential Tool for the Prevention of Muscle Degenerative Changes Associated with Chronic Rotator Cuff Tears	Bagian 2-tendon bilateral (supraspinatus dan infraspinatus) dilakukan untuk membuat MRCT (<i>massive rotator cuff tears</i> dalam model tikus. Empat puluh empat tikus Wistar-Han secara acak ditugaskan ke 6 kelompok: kelompok kontrol (<i>sham surgery</i>), kelompok kontrol lesi (<i>massive rotator cuff tears</i>) dan 4 kelompok lesi yang dirawat sesuai dengan situs dan periodisitas injeksi sekretom hMSC: injeksi lokal tunggal, injeksi lokal multipel, injeksi sistemik tunggal, dan injeksi sistemik multipel.	Untuk mempelajari efek sekresi hMSC pada perubahan degeneratif otot dan fungsi bahu pada model MRCT (<i>massive rotator cuff tears</i>) tikus.	hMSC secretome secara efektif mengurangi degenerasi lemak dan atrofi otot rotator cuff.
	Sevivas et al., (2017)	Mesenchymal Stem Cell Secretome Improves Tendon Cell	Human TCs (hTCs) yang dikultur dengan secretome MSCs (hMSCs) manusia (sebagai <i>conditioned media</i> [CM]) digabungkan dengan <i>scaffold</i> elektrospun keratin dan selanjutnya ditanamkan dalam model tikus MRCT kronis.	Untuk mempelajari efek sekresi <i>mesenchymal stem cell</i> (MSC) pada sel tendon (TC) diikuti oleh kombinasi TC yang diaktifkan ini dengan	Hasil ini menunjukkan bahwa hMSCs-CM meningkatkan viabilitas dan kepadatan hTC secara in vitro. Manfaat yang jelas juga diamati ketika sel-sel prima ini diintegrasikan ke



		Viability In Vitro and Tendon-Bone Healing In Vivo When a Tissue Engineering Strategy Is Used in a Rat Model of Chronic Massive Rotator Cuff Tear	Tikus Wistar-Han (N = 15) secara acak dibagi ke 1 dari 3 kelompok: lesi yang tidak diberikan terapi (grup MRCT, n = 5), lesi yang diterapi dengan <i>scaffold</i> (kelompok <i>scaffold</i> n = 5), dan lesi yang diterapi dengan <i>scaffold seeded</i> + hTC + hMSCs-CM (grup STC_hMSC_CM, n = 5).	scaffold berbasis keratin elektrospon untuk mengembangkan strategi rekayasa jaringan untuk meningkatkan <i>tendon-bone interface</i> (TBI) penyembuhan dalam model tikus MRCT kronis.	dalam strategi rekayasa jaringan dengan <i>scaffold</i> keratin elektrospon, sebagaimana dibuktikan dengan peningkatan sifat histologis dan biomekanik untuk kelompok STC_hMSC_CM dibandingkan dengan kelompok MRCT.
6.	Szulc et al., (2017)	Use of CTX-I and PINP as bone turnover markers: National Bone Health Alliance recommendations to standardize sample handling and patient preparation to reduce pre-analytical variability	Data dikumpulkan melalui tinjauan pustaka tentang PINP dan CTX-I yang dilakukan di PubMed, referensi publikasi yang tersedia, dan sisipan kit diagnostik. Data yang dipublikasikan telah ditinjau untuk memberikan dasar rekomendasi untuk penanganan sampel standar, dengan mempertimbangkan variabilitas pra-analitik untuk mengurangi variabilitas pengukuran CTX dan PINP sehingga dapat meningkatkan reabilitas dan interpretasinya.	Untuk memberikan dasar rekomendasi penanganan sampel standar, dengan mempertimbangkan variabilitas pra-analitik untuk mengurangi variabilitas pengukuran CTX dan PINP sehingga dapat meningkatkan reabilitas dan interpretasinya.	N-terminal propeptide of type I procollagen (PINP) dan C-terminal telopeptide of type I collagen (CTX-I) dalam darah menjadi standar referensi internasional untuk penanda pergantian tulang untuk prediksi risiko patah tulang dan pemantauan terapi osteoporosis.



7.	Rhatomy et al., (2020)	Prospect of stem cells conditioned medium (secretome) in ligament and tendon healing: A systematic review	Pencarian literatur sistematis dilakukan di PubMed (MEDLINE), OVID, EMBASE, the Cochrane Library, Scopus, Web of Science, dan Science Direct dengan istilah <i>conditioned media</i> atau <i>conditioned medium</i> atau secretome atau microvesicle atau extracellular vesicle atau exosome, dan tendon atau ligamen sebagai kata kunci pencarian. Lima artikel diidentifikasi relevan untuk <i>systematic review</i>.	Review ini berfokus pada penggunaan CM stem cell sebagai terapi untuk robekan tendon atau ligamen.	Tinjauan ini memberikan bukti perbaikan dalam proses penyembuhan tendon dan ligamen dengan terapi CM stem cell dalam studi praklinis.
8.	Quintero et al., (2023)	The Roles and Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem/Stromal Cells and Their Extracellular Vesicles in Tendinopathies	33 artikel ditinjau mengenai tindakan imunomodulator dan reparatif MSC dalam model tendinopati praklinis. 6 artikel ditinjau mengenai studi klinis menggunakan terapi berbasis MSC untuk tendinopati. 8 artikel ditinjau mengenai tindakan imunomodulator dan reparatif MSC EVs (<i>extracellular vesicles</i>) dalam model tendinopati praklinis.	Untuk meninjau penelitian terbaru dalam terapi berbasis MSC dan turunan MSC untuk tendinopathies. Studi praklinis dan klinis disertakan dengan komentar tentang arah masa depan dari modalitas terapi yang berkembang pesat ini, termasuk pentingnya memahami pemuatan jaringan dan hubungannya dengan seluruh rejimen terapi.	Produk berbasis MSC dan turunan MSC (sekretome dan vesikel ekstraseluler) menjanjikan sebagai pendekatan pengobatan alternatif untuk patologi tendon. Secara khusus, studi praklinis dan beberapa studi klinis telah menunjukkan bahwa ketidakseimbangan katabolik/anabolik yang dipicu oleh stres oksidatif, peradangan lokal, dan degenerasi jaringan dapat dikembalikan ke keadaan katabolik/anabolik melalui tindakan antiinflamasi/analgesik/reparatif MSC. Atas dasar ini, adaptasi metode yang dapat direproduksi sesuai peraturan untuk MSC dan produksi sekresi MSC, dan evaluasi komparatifnya terhadap



					perawatan konvensional saat ini dalam studi praklinis dan klinis akan berkontribusi pada penetapannya sebagai terapi yang aman dan efektif untuk patologi tendon.
--	--	--	--	--	---

Tabel 3. Matriks penelitian

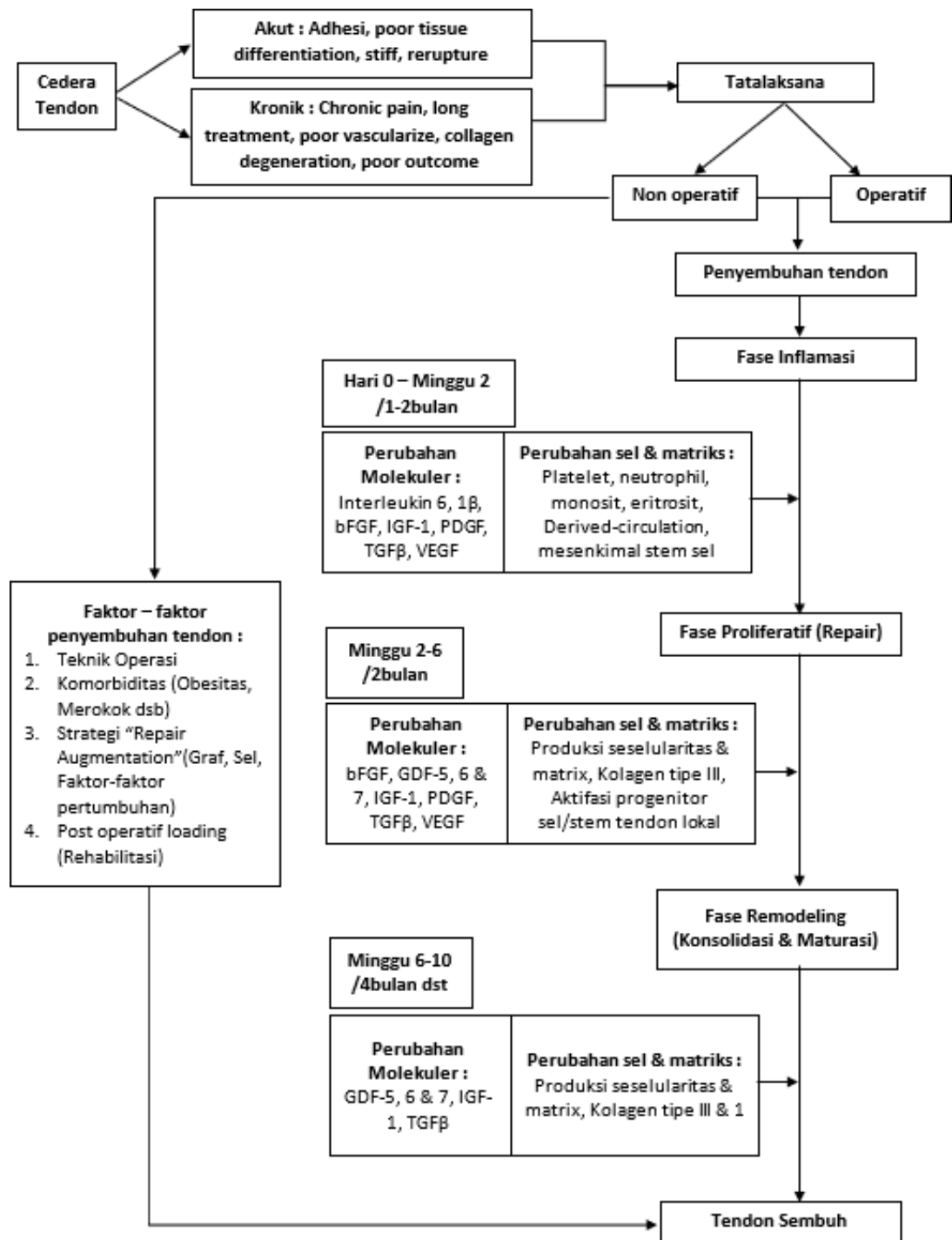


g. Perbedaan dengan penelitian terdahulu

Cedera tendon kronik dipilih menjadi kasus pada subjek penelitian dikarenakan memiliki tantangan dalam proses penyembuhan tendon itu sendiri nyeri kronik, membutuhkan perawatan yang cukup lama, vaskularisasi yang tidak adekuat, terjadi degenerasi kolagen serta keluaran penyembuhan yang tidak memuaskan berbeda halnya pada proses penyembuhan tendon pada kasus akut. Selanjutnya peneliti memilih ***Procollagen Type I N-Terminal Peptide (PINP) Dan Procollagen Type I N-Terminal Peptide (PIIINP)*** adalah biomarker yang merupakan penanda penting untuk pembentukan kalus tendon yaitu penanda metabolisme kolagen untuk memprediksi awal keberhasilan suatu intervensi terhadap penyembuhan tendon. Histopatologi sendiri merupakan pemeriksaan jaringan secara mikroskopik pada hasil biopsi jaringan yang bertujuan untuk melihat perubahan morfologi jaringan yang nantinya menggunakan *Grande Histological Biomechanical Correlation Score (GHBCS)* yang pada penelitian sebelumnya belum pernah digunakan terutama pada penyembuhan cedera tendon kronik dengan segala tantangan yang telah dipaparkan. Sedangkan untuk ***Mesenchymal Stem Cell Secretome*** dipilih sebagai salah satu bentuk intervensi terbaru dalam tatalaksana cedera tendon, sehingga dibutuhkan suatu penelitian untuk membuktikan efektivitas sekretome dalam menginduksi penyembuhan tendon. Hal ini diperlukan untuk mencegah berbagai tantangan serta komplikasi pada cedera tendon kronik dengan menggunakan biomarker penyembuhan tendon yakni PINP dan PIIINP serta dengan pengamatan struktur histologi (mikroskopis) secara langsung dari tendon itu sendiri.



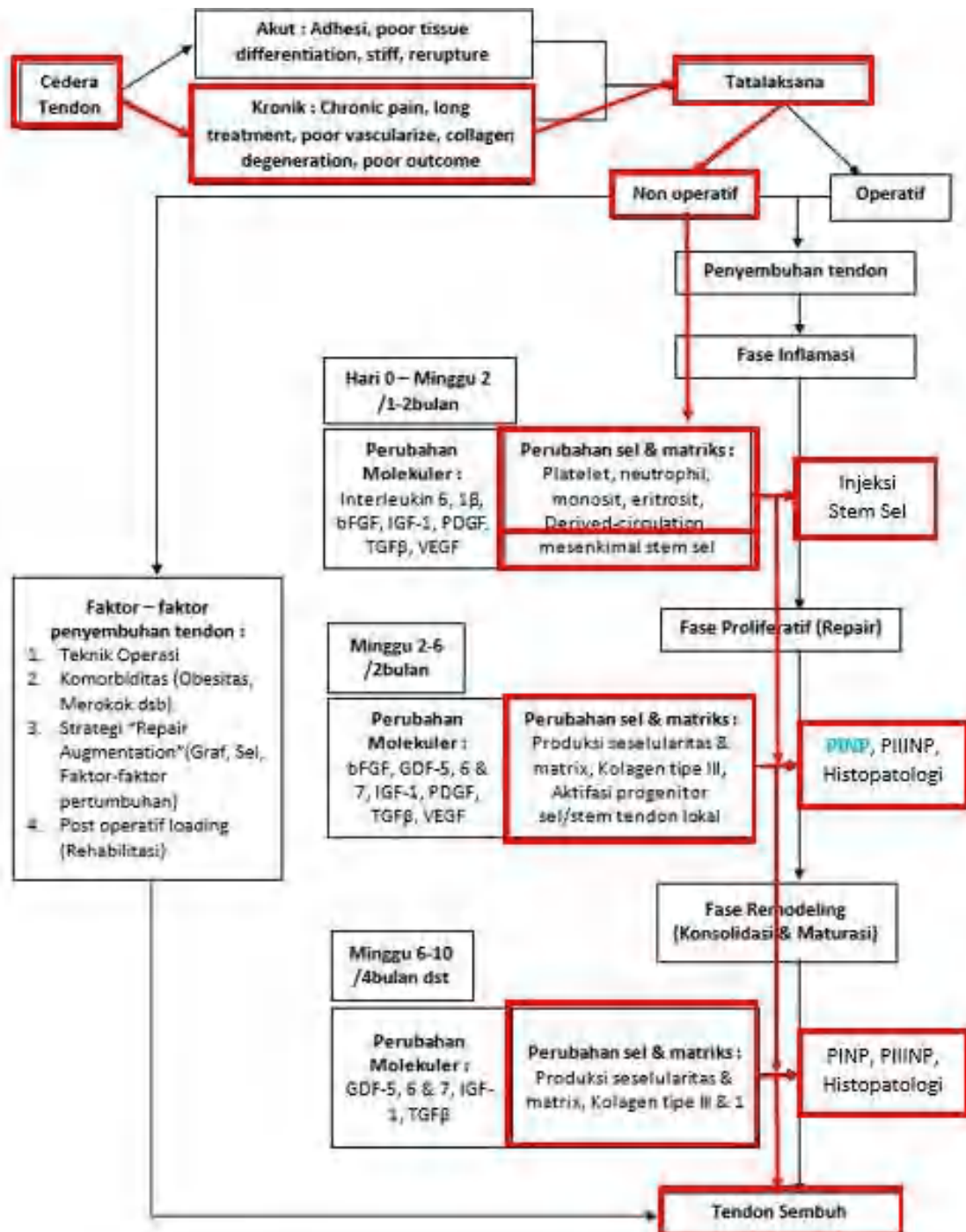
h. Kerangka Teori



Gambar 8. Kerangka teori penelitian



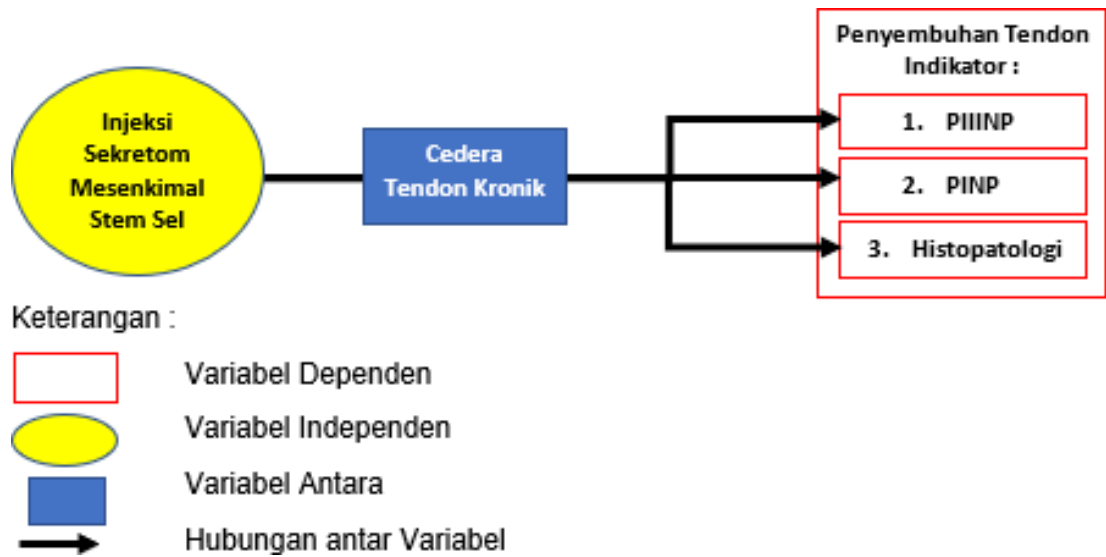
i. Mapping Teori



Gambar 9. Mapping teori penelitian



j. Kerangka Konsep



Gambar 10. Kerangka konsep penelitian

k. Hipotesis

1. H0: Sekretom memiliki efektifitas terhadap penyembuhan cedera tendon kronik : Analisis kadar PINP dan PIIINP serta histopatologi pada tikus (*Rattus Norvegicus*)
H1: Sekretom tidak memiliki efektifitas terhadap penyembuhan cedera tendon kronik : Analisis kadar PINP dan PIIINP serta histopatologi pada tikus (*Rattus Norvegicus*)
2. H0: Sekretom memiliki efektifitas terhadap penyembuhan cedera tendon kronik dibandingkan pada kelompok kontrol : Analisis kadar PINP dan PIIINP serta histopatologi pada tikus (*Rattus Norvegicus*)
H1: Sekretom tidak memiliki efektifitas terhadap penyembuhan cedera tendon kronik dibandingkan pada kelompok kontrol : Analisis kadar PINP dan PIIINP serta histopatologi pada tikus (*Rattus Norvegicus*)



I. Definisi operasional dan Kriteria Objektif

- Cedera Tendon Achilles Kronik

Cedera tendon achilles kronik adalah kerusakan integritas struktural tendon dengan gangguan serat kolagen yang menunjukkan diskontinuitas makroskopis mulai dari ruptur tendon parsial hingga total pada tendon achilles tikus. Adapun kriteria objektif pada cedera kronik tendon achilles tikus adalah diskontinuitas total jaringan tendon yang dibuat dengan (*Total-width incision*) dengan prosedur operasi tanpa dilakukan terapi lanjutan hingga 4 minggu pasca operasi.

- *Mesenchimal Stem Cell Secretome*

Mesenchimal Stem Cell Secretome adalah bahan mentah dari badan sel yang dimana semua sel lain dengan fungsi khusus dihasilkan dengan efek utama yang dimediasi oleh mekanisme parakrin, atau dikenal sebagai *stem cells conditioned medium* (CM). MSC dapat diterapkan baik secara autologus atau alogenik dan dapat diperoleh dari jaringan tendon atau non-tendon. Adapun kriteria objektif untuk MSCs yang digunakan adalah :

a. Tendon Stem Cell derived Secretome (TDSC-Sec)

Secretome tenogenic dari Kultur tendon tikus, Scaffold berupa Fibrin glue dari tikus, normoxia (CO₂ 5%)

b. Mesenchymal Stem Cells from Non-Tendon Tissues Secretome

Secretome MSC yang diturunkan dari jaringan adiposa / Adipose tissue stem cell derived secretome (ASC-Sec) dari Kultur lemak tikus. Scaffold berupa Fibrin glue dari tikus, normoxia (CO₂ 5%)

- *Procollagen Type I N-Terminal Peptide (PINP) dan Procollagen Type I N-Terminal Peptide (PIIINP)*

Procollagen Type I N-Terminal Peptide (PINP) dan *Procollagen Type I N-Terminal Peptide* (PIIINP) adalah biomarker yang merupakan penanda untuk pembentukan kalus tendon yaitu penanda metabolisme



kolagen untuk memprediksi awal keberhasilan suatu intervensi terhadap penyembuhan tendon. PINP dan PIIINP diukur pada minggu ke 2 dan ke 4 post operasi dianalisis menggunakan *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (Elisa) dari serum darah tikus (*Rattus Norvegicus* L). Adapun kriteria objektif pada hasil pemeriksaan PINP dan PIIINP dinyatakan dalam satuan nanogram per mililiter (ng/ml)

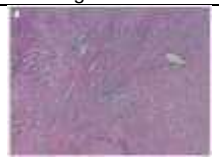
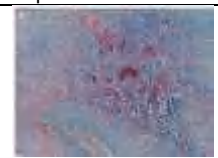
- Histopatologi

Merupakan pemeriksaan jaringan secara mikroskopik pada hasil biopsi pada tendon achilles tikus (*Rattus Norvegicus* L) dengan pewarnaan Hematoxylin dan Eosin (H&E) yang bertujuan untuk melihat perubahan morfologi jaringan pada minggu ke 2 dan ke 4 post operasi. Pada pemeriksaan histologi penyembuhan tendon adalah *Grande Histological Biomechanical Correlation Score (GHBCS)* mengevaluasi tiga komponen: kadar kolagen, derajat angiogenesis, dan induksi kartilago yaitu:

• Tingkat kolagen

0-kolagen normal berorientasi tangensial	1-perubahan ringan dengan serat kolagen yang tidak teratur kurang dari 25% 2 – perubahan moderat dengan serat kolagen yang tidak teratur antara 25% dan 50%	3-perubahan yang ditandai dengan kolagen yang tidak teratur lebih dari 50%
		

• Derajat angiogenesis

0-infiltrasi moderat jaringan dengan arteriol	1-adanya kapiler	2-tidak ada infiltrasi pembuluh darah
		



Pembentukan kartilago

0-tidak ada pembentukan kartilago	1-nodul kartilago hialin terisolasi	2-pembentukan kartilago sedang 25% sampai 50%
		3-pembentukan kartilago yang luas, lebih dari 50% yang terlibat 

Adapun kriteria objektifnya dimana skor total berkisar dari 0 hingga 8, dengan skor yang lebih rendah menunjukkan kekuatan tarik akhir yang optimal.

