

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tulang dan sendi merupakan bagian penting pada susunan anggota gerak tubuh manusia. Tulang dan sendi berfungsi sebagai komponen gerak pada tungkai, lengan, dan beberapa bagian tubuh yang membutuhkan pergerakan. Dalam perjalanan hidup manusia, terdapat beberapa penyakit degeneratif yang dapat menyerang tulang dan sendi, salah satunya adalah osteoarthritis. Osteoarthritis (OA) merupakan salah satu masalah bagi individu maupun bagi masyarakat. Prevalensi OA terus mengalami peningkatan seiring dengan bertambahnya angka harapan hidup dan diperparah oleh faktor resiko seperti obesitas. Sampai saat ini, belum ada terapi definitif untuk menghambat perkembangan penyakit ini.

Osteoarthritis dapat memengaruhi setiap sendi. Sendi lutut merupakan sendi yang paling sering mengalami OA, diikuti dengan sendi pinggul dan sendi tangan (Reginster, 2014). OA dapat terjadi dengan etiologi yang berbeda-beda, tetapi mengakibatkan kelainan biologis, morfologis dan klinis yang sama. Berdasarkan penyebabnya, OA terdiri dari dua kelompok, yaitu OA primer dan OA sekunder. OA primer disebabkan oleh faktor genetik, sedangkan OA sekunder disebabkan oleh kelainan endokrin, inflamasi, metabolik, traumatik, immobilitas yang lama, dan lain sebagainya (*Indonesian Rheumatology Association*, 2014).

Saat ini, OA tidak lagi dianggap sebagai penyakit degeneratif. Akan tetapi, usia tetap menjadi salah satu faktor risiko utama OA. Pada usia di atas 65 tahun, sekitar 50% akan memberikan gambaran radiologis dengan indikasi yang sesuai dengan OA, 10% pria dan 18% wanita diantaranya memperlihatkan gejala klinis OA, dan 10% mengalami disabilitas karena penyakit tersebut. Menurut *World*

Health Organization (WHO), pada tahun 2025, populasi usia lanjut di Indonesia akan meningkat sebesar 414% dibandingkan pada tahun 1990. Hal ini terjadi karena meningkatnya pengetahuan dan kesadaran masyarakat akan gaya hidup sehat sehingga terjadi peningkatan usia harapan hidup masyarakat yang berakibat pada penambahan jumlah penduduk berusia lanjut. Di Indonesia, prevalensi OA sendi lutut yang tampak secara radiologis mencapai 15,5% pada pria dan 12,4% pada wanita dengan rentang usia 40-60 tahun (*Indonesian Rheumatology Association., 2014*). Berdasarkan data Dinas Kesehatan Provinsi Sumatera Barat (2010), penyakit OA termasuk ke dalam sepuluh besar penyakit terbanyak dengan jumlah penderita mencapai 7,5% dari 4.555.810 jiwa penduduk pada tahun 2008. Prevalensi penyakit sendi ini mengalami peningkatan mencapai 21,8% di Provinsi Sumatera Barat (Balitbang Kemenkes, 2013).

Gejala utama yang dirasakan penderita OA adalah nyeri dan kekakuan sendi terutama ketika sendi mengalami pergerakan atau menerima beban berat badan. Hal tersebut dapat membatasi seseorang dalam bergerak dan melakukan aktivitas. Kerusakan dan kehilangan tulang rawan sendi secara bertahap merupakan tanda OA. Kerusakan yang terjadi pada OA stadium lanjut melibatkan keseluruhan jaringan sendi. Pada pemeriksaan ditemukan adanya *disorder articular cartilage*, ketidaknormalan konduksi stress beban, degradasi tulang rawan yang progresif, sehingga memicu penipisan tulang rawan, fibrilasi, erosi (pengikisan), fissura, ulserasi dan hilangnya permukaan sendi. Perubahan ini disebabkan ketidakseimbangan antara sitokin pro inflamatori dengan sitokin anti inflamatori pada pasien OA, dan berefek pada meningkatnya aktivitas katabolik serta menyebabkan progresivitas OA turut meningkat. Aktivitas kondrosit memiliki

keterkaitan dengan ketidakseimbangan antara faktor yang menginduksi dan faktor yang mencegah meningkatnya progresivitas OA. Adanya peningkatan sitokin proinflamatori yang bertugas mendegradasi matriks disertai dengan penurunan sitokin anti inflamatori dan *growth factor* berfungsi untuk mencegah molekul katabolik dalam progresivitas OA. *Matriks Metalloproteinase* (MMP) berperan penting dalam degradasi matriks pada OA. Kolagenase seperti MMP-1, MMP-8, dan MMP-13 dapat mendegradasi domain heliks dari kolagen tipe-2. Enzim MMP-13 merupakan mediator utama pembentukan celah dan degradasi kolagen tipe-2. Kompleksnya patofisiologi dan mediator inflamasi yang terlibat dalam proses progresivitas OA, menyebabkan tidak ada satupun pengobatan yang dapat menekan proses OA (Ashkavand *et al.*, 2013; Freitag *et al.*, 2016; Ishiguro *et al.*, 2002).

Berbagai upaya dilakukan untuk dapat meregenerasi tulang rawan sendi yang mengalami kerusakan, baik dengan cara non operatif maupun operatif. Namun, sampai saat ini belum ada satu metode pun yang dapat mengatasi gejala OA. Hal ini disebabkan karena proses OA yang kompleks dapat menyebabkan kerusakan. Jika upaya terapi dan tindakan tersebut belum juga berhasil menangani OA lutut, khususnya kondisi defek tulang rawan, maka dilakukan penggantian lutut total atau *Total Knee Replacement* (TKR). Tindakan TKR merupakan prosedur operasi untuk mengganti permukaan bantalan sendi lutut dengan komponen logam dan plastik untuk mengurangi rasa sakit dan memperbaiki fungsi sendi. Tindakan TKR bermula sejak tahun 1970. Saat ini, tindakan TKR menjadi standar pada kasus OA derajat terminal. Pada tahun 2008, rumah sakit di Amerika Serikat melakukan sebanyak 650.000 prosedur TKR, dan sekitar 77.500 prosedur TKR di *United Kingdom* pada tahun 2009 (Van Manen *et al.*, 2012). Walaupun tindakan TKR

merupakan operasi dengan tingkat keberhasilan yang cukup tinggi, tetapi pada paska operasi pasien tetap mengalami keterbatasan dalam beraktivitas (Usiskin *et al.*, 2016).

Saat ini, sudah banyak peneliti yang melakukan penelitian dengan tujuan untuk mempertahankan sendi. Terdapat beberapa alternatif tindakan untuk mempertahankan sendi seperti, injeksi *hyaluronic acid* (HA), *platelet-rich plasma*, dan terapi sel. Pelaksanaan terapi sel saat ini terdiri dari terapi menggunakan sel kondrosit dan *mesenchymal stem cell*. Terapi menggunakan sel kondrosit terdiri dari *Autologus Chondrocyte Implantation* (ACI) dan *Matrix-Induced Autologus Chondrocyte Implantation* (MACI). Akan tetapi, metode ini memiliki banyak kelemahan, diantaranya keterbatasan persediaan tulang rawan sendi sehat, kesulitan dalam isolasi, ekspansi kondrosit, dan dediferensiasi kondrosit yang diisolasi dalam kultur. Kelemahan-kelemahan ini mengakibatkan terapi OA berbasis sel berganti pada penggunaan sel punca mesenkimal (SPM) atau *mesenchymal stem cell* (MSC) yang dapat menjadi sumber sel yang potensial untuk perbaikan tulang rawan (Demoor *et al.*, 2014).

Sel punca merupakan sel biologis yang belum berdiferensiasi, kemudian dapat berdiferensiasi menjadi sel tertentu dan bisa membelah (melalui mitosis) untuk menghasilkan lebih banyak sel. Nama sel punca banyak menarik perhatian publik dan peneliti karena kemampuannya yang sangat menjanjikan dalam mengobati kerusakan jaringan. Penelitian dan pengembangan sel punca di Indonesia telah didukung oleh pemerintah yang tertulis dalam Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No. 32 tahun 2018 yang mengatur penyelenggaraan pengolahan sel punca untuk aplikasi klinis. Dari berbagai jenis dan sumbernya, sel

punca dewasa merupakan jenis yang paling aman dari isu etis (Halim *et al.*, 2010). Selain itu, pengisolasian sel punca dewasa relatif mudah dan sel ini memiliki sifat *multipotent* atau dapat berdiferensiasi menjadi banyak sel (Kolf *et al.*, 2007). Sel punca mesenkimal banyak ditemukan pada sumsum tulang, jaringan adiposa, darah tali pusat, dan cairan/membran sinovial (Baksh *et al.*, 2004).

Pada prinsipnya, sel punca lokal merupakan sumber terbaik untuk meregenerasi kerusakan di sekitarnya. Membran sinovial merupakan jaringan mesenkimal yang melapisi permukaan sendi diartrodial, bursa, dan pembungkus tendon. Membran sinovial terdiri dari dua lapisan, yaitu lapisan intima dalam dan lapisan luar subintima. Lapisan intima dalam terdiri dari dua lapisan makrofag atau *fibroblast-like synoviocytes*, sedangkan lapisan luar subintima terdiri dari tiga lapisan sinoviosit di atas lapisan jaringan longgar yang kaya akan fibroblas, kolagen, dan matriks ekstraselular lainnya (de Sousa *et al.*, 2014).

Membran sinovial mempunyai kemampuan dalam beregenerasi yang terlihat setelah dilakukan tindakan operasi sinovektomi, terjadi perbaikan dan pertumbuhan jaringan sinovial kembali. Hal ini memberikan gambaran bahwa jaringan sinovial mempunyai kemampuan yang baik dalam meregenerasi kerusakan yang terjadi di sekitar sendi lutut, sebagai petunjuk banyak kandungan sel punca di dalamnya (de Sousa *et al.*, 2014).

Penelitian-penelitian terdahulu membuktikan adanya sel punca pada jaringan sinovial dan menguji potensi sel punca dalam meregenerasi tulang rawan sendi. Koga *et al.* (2007) meneliti penggunaan sel punca membran sinovial terhadap defek tulang rawan sendi pada kelinci. Hasil penelitian menunjukkan adanya regenerasi tulang rawan yang lebih baik dibandingkan kontrol. Sekiya *et al.*, (2015)

meneliti transplantasi sel punca membran sinovial menggunakan artroskopi pada sendi lutut babi yang mengalami defek tulang rawan. Penelitian tersebut dapat membuktikan bahwa sel punca membran sinovial efektif dalam perbaikan defek tulang rawan berdasarkan penilaian skor MRI, histologi kuantitatif, dan skor *Lysholm*.

Beberapa peneliti berusaha membandingkan potensi berbagai sumber sel punca mesenkimal. Barry dan Murphy (2013) melakukan isolasi berbagai sumber sel punca mesenkimal yang berasal dari berbagai jaringan di sekitar sendi lutut. Hasil penelitian menunjukkan bahwa sel punca mesenkimal yang berasal dari jaringan membran sinovial mempunyai kemampuan proliferasi yang tinggi, mempunyai potensial kondrogenik, dan pada proses karakterisasi menunjukkan hasil positif CD 90, 105, CD 207, dan CD44. Hal ini sesuai dengan kriteria SPM menurut *The International Society of Cellular Therapy*, yaitu sel akan menempel pada permukaan cawan bila dikultur dalam sebuah cawan kultur plastik, memiliki molekul protein permukaan (*cluster of differentiation, CD*): CD73, CD90, dan CD105, serta mampu berdiferensiasi osteogenik, kondrogenik, dan adipogenik (Halim et al., 2010).

Penelitian Sasaki *et al.*, (2018) pada anjing didapatkan bahwa sel punca yang berasal dari jaringan sinovial mempunyai potensi kondrogenesis lebih baik dibandingkan dengan sumsum tulang dan adiposa. Berbeda dengan hasil penelitian Li *et al.*, (2011) yang mendapatkan bahwa sel punca dari sumsum tulang mempunyai potensi kondrogenesis lebih baik dibandingkan periosteum dan synovial. Turrubiarte (2019), membandingkan fenotip dan potensi sel punca mesenkimal yang berasal dari sumsum tulang, cairan sinovial, dan jaringan adiposa

kuda. Penelitian ini menunjukkan bahwa ketiganya merupakan sumber sel punca mesenkimal yang baik, tetapi memiliki fungsi yang berbeda. Sel punca yang berasal dari sumsum tulang mempunyai kemampuan migrasi yang cepat dan penyembuhan luka lebih baik, sedangkan sel punca yang berasal dari sinovial mempunyai kemampuan tumbuh yang lebih tinggi (Arévalo-Turrubiarte *et al.*, 2019).

Proses regenerasi tulang rawan merupakan tujuan utama pemberian sel punca pada sendi yang mengalami OA. Tulang rawan sendi yang dibentuk oleh kolagen tipe 2 merupakan bentuk susunan tulang rawan terbaik. Ekspresi gen COL-2 merupakan salah satu indikator terbentuknya tulang rawan sendi yang mengandung kolagen tipe 2 (Ashraf *et al.*, 2016).

Jaringan sinovial sebagai sumber sel punca di sekitar sendi lutut mempunyai jumlah yang sangat terbatas. Sel punca jaringan sinovial belum digunakan secara luas karena sulit untuk didapatkan dan adanya keterbatasan sumber sel punca mesenkimal membran sinovial (SPM-MS). Pada proses tindakan operasi TKR pasien OA sendi lutut derajat IV, dilakukan pembuangan jaringan sinovial dengan tujuan memudahkan proses pemasangan *implant* TKR. Membran sinovial yang dibuang menjadi limbah medis yang tidak digunakan. Limbah jaringan sinovial ini diharapkan bisa menjadi sumber SPM-MS yang dapat digunakan untuk meregenerasi tulang rawan sendi lain yang juga mengalami proses degeneratif. Mengingat sebagian besar pasien OA sendi lutut berusia lanjut dan telah mengalami proses degeneratif, perlu dilakukan penelitian untuk membuktikan apakah SPM-MS pasien OA sendi lutut masih mempunyai potensi dalam meregenerasi tulang rawan sendi, sehingga nantinya dapat menjadi sumber sel punca yang dapat digunakan untuk meregenerasi tulang rawan sendi.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah, maka rumusan masalah penelitian sebagai berikut:

1. Apakah sel punca mesenkimal membran sinovial pasien OA sendi lutut derajat IV memiliki karakterisasi sebagai sel punca mesenkimal?
2. Apakah sel punca mesenkimal membran sinovial pasien OA sendi lutut derajat IV dapat meregenerasi tulang rawan sendi lutut tikus model OA pada peninjauan secara radiologis yang lebih baik dibandingkan kontrol positif?
3. Apakah sel punca mesenkimal membran sinovial pasien OA sendi lutut derajat IV dapat meregenerasi tulang rawan sendi lutut tikus model OA pada peninjauan secara histopatologis yang lebih baik dibandingkan kontrol positif?
4. Apakah sel punca mesenkimal membran sinovial pasien OA sendi lutut derajat IV dapat meregenerasi tulang rawan sendi lutut tikus model OA pada peninjauan dari ekspresi gen COL-2 yang lebih tinggi dibandingkan kontrol positif?
5. Apakah sel punca mesenkimal membran sinovial pasien OA sendi lutut derajat IV dapat meregenerasi tulang rawan sendi lutut tikus model OA pada peninjauan dari kadar enzim MMP-13 yang lebih rendah dibandingkan kontrol positif?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Melihat pengaruh pemberian sel punca mesenkimal dari membran sinovial pasien osteoarthritis sendi lutut derajat IV terhadap perbaikan tulang rawan sendi lutut tikus model osteoarthritis.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakterisasi sel punca mesenkimal membran sinovial pasien OA sendi lutut derajat IV.
2. Mengetahui pengaruh pemberian sel punca mesenkimal dari membran sinovial pasien osteoarthritis sendi lutut derajat IV terhadap perbaikan tulang rawan sendi lutut tikus model osteoarthritis secara radiologis.
3. Mengetahui pengaruh pemberian sel punca mesenkimal dari membran sinovial pasien osteoarthritis sendi lutut derajat IV terhadap perbaikan tulang rawan sendi lutut tikus model osteoarthritis secara histopatologis.
4. Mengetahui pengaruh pemberian sel punca mesenkimal dari membran sinovial pasien osteoarthritis sendi lutut derajat IV terhadap perbaikan tulang rawan sendi lutut tikus model osteoarthritis terhadap ekspresi gen COL-2.
5. Mengetahui pengaruh pemberian sel punca mesenkimal dari membran sinovial pasien osteoarthritis sendi lutut derajat IV terhadap perbaikan tulang rawan sendi lutut tikus model osteoarthritis terhadap kadar enzim MMP-13.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Untuk Ilmu Pengetahuan

Bila penelitian ini berhasil, maka hasil penelitian ini diharapkan dapat membuktikan secara ilmiah bahwa membran sinovial pasien OA sendi lutut derajat IV masih mengandung sel punca mesenkimal yang masih mempunyai potensi untuk meregenerasi tulang rawan sendi akibat OA.

1.4.2. Untuk Terapan

Pengelola kesehatan dapat menggunakan sel punca mesenkimal membran sinovial pasien OA sendi lutut derajat IV pada terapi OA sendi lutut.