

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Osteoarthritis adalah suatu penyakit degeneratif yang merupakan proses deteriorasi secara lokal pada sendi yang menimbulkan gangguan fungsi dan bentuk sendi, terjadi secara natural akibat proses *wear and tear* sebagai hasil dari proses penuaan (Price dan Wilson, 2013). Penyakit pada sendi lutut ini ditandai dengan adanya proses degradasi, reparasi dan inflamasi yang terjadi pada jaringan ikat, lapisan rawan sendi, sinovium, tulang subkondral, abrasi rawan sendi dan adanya pembentukan tulang baru yang ireguler (osteofit) pada permukaan sendi, disertai timbulnya rasa nyeri yang merupakan gejala khas pada sendi yang mengalami osteoarthritis (Hoebeg *et al*, 2012). Menurut *Arthritis Research UK* (2013) osteoarthritis dapat mempengaruhi setiap sendi dan sendi lutut merupakan sendi yang paling sering mengalami osteoarthritis, diikuti dengan pinggul kemudian sendi tangan.

Osteoarthritis merupakan penyakit radang sendi yang paling banyak ditemukan di dunia. Osteoarthritis adalah penyebab disabilitas pada jutaan pasien, meliputi sekitar 60-70 % orang yang berusia di atas 60 tahun (Jerriss *et al*, 2014). Seiring dengan berjalannya waktu, tantangan dalam pengobatan yang tepat untuk osteoarthritis akan semakin besar karena semakin bertambahnya populasi penduduk berusia lanjut, oleh karena itu pada penanganan masalah osteoarthritis diperlukan berbagai macam terapi.

Penatalaksanaan osteoarthritis terutama ditujukan untuk menghilangkan rasa nyeri, memperbaiki gerak dan fungsi sendi serta meningkatkan kualitas hidup pasien. Penatalaksanaan OA panggul, lutut atau OA pada tempat lainnya meliputi penatalaksanaan terapi kombinasi, baik secara non farmakologi dan farmakologi. Terapi

farmakologi pada penatalaksanaan OA banyak menimbulkan masalah gangguan kesehatan baru akibat efek samping yang ditimbulkan dari pemakaian obat-obat jangka panjang, seperti halnya penggunaan *Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs* (NSAID's) akan mengakibatkan tukak lambung dan gangguan fungsi ginjal. Terapi non farmakologi berupa operasi pengganti sendi dilakukan untuk penderita dengan OA yang berat (Miller *et al*, 2013).

Menurut *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2018, diperkirakan 9,6% pria dan 18% wanita berusia di atas 60 tahun menderita OA. Menurut *Global Burden of Disease* tahun 2014, OA lutut dan panggul menempati urutan ke-11 sebagai penyebab kecacatan terbanyak secara global (Buttgereit *et al*, 2014). Pada tahun 2010, Zang, *et al* melaporkan bahwa prevalensi osteoarthritis di AS diperkirakan sekitar 10% pada pria dan 13% pada wanita yang berusia 60 tahun. Prevalensi osteoarthritis di Eropa dan Amerika Serikat lebih besar daripada prevalensi di negara lain.

Data dari *World Health Organization* di Indonesia tercatat 8,1% penduduk mengalami gangguan OA dari total jumlah penduduk. Diperkirakan 1 sampai 2 juta orang lanjut usia di Indonesia menderita cacat karena osteoarthritis dan diketahui prevalensi penyakit osteoarthritis lutut pada pasien wanita berumur 75 tahun ke atas dapat mencapai 35% dari jumlah kasus yang ada (Soeroso, 2006). Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013 menyatakan prevalensi penyakit sendi di Indonesia sebesar 11,9%, sedangkan di Sumatera Barat mencapai 12,7%. Pasien osteoarthritis mempunyai keterbatasan gerak dalam berbagai derajat, dari ringan sampai berat yang mengakibatkan berkurangnya kualitas hidup pasien osteoarthritis. Oleh karena sifatnya yang kronik progresif, maka osteoarthritis mempunyai dampak sosio ekonomi yang cukup besar, baik di negara maju maupun di negara berkembang (Soeroso, 2006). Jumlah kasus osteoarthritis semakin bertambah seiring dengan meningkatnya populasi lansia dan

banyaknya cidera akibat trauma kecelakaan ataupun akibat cidera olahraga pada usia muda sehingga terjadilah kerusakan sendi. Kerusakan progresif pada kartilago artikular merupakan tanda paling umum dari osteoarthritis, yang mengakibatkan terganggunya fungsi kondrosit (Vogelgesang, 2002).

Pada kondisi normal kondrosit bertugas menjaga keseimbangan yang dinamis antara proses sintesis dan degradasi komponen matriks ekstraseluler, termasuk kolagen tipe II dan proteoglikan. Pada osteoarthritis terdapat gangguan keseimbangan matriks ekstraseluler yang menyebabkan terjadinya proses degenerasi pada kartilago. Seiring dengan meningkatnya progresifitas penyakit osteoarthritis, juga akan terjadi peningkatan degradasi molekul matriks ekstraseluler dalam sendi oleh aktivitas katabolisme dan menurunnya sintesis molekul penyusun matriks ekstraseluler dalam sendi oleh aktivitas anabolisme. Selain kondrosit, sinoviosit juga berperan pada patogenesis OA, terutama setelah terjadinya proses inflamasi yang menyebabkan rasa nyeri dan rasa tidak nyaman. Terjadinya radang pada membran sinovial (sinovitis) pada OA akan melibatkan infiltrasi pada proses aktivasi sel B dan limfosit T serta *over* ekspresi pada mediator-mediator proinflamasi yang terjadi pada fase awal OA. Inflamasi sinoviosit merupakan faktor yang berperan penting terhadap disregulasi fungsi kondrosit, mengakibatkan ketidakseimbangan antara aktivitas anabolik dan katabolik pada *Extracellular Matrix* kartilago. Sel sinoviosit yang mengalami peradangan akan dipecahkan ke rongga sendi dan merusak matriks rawan sendi serta mengaktifkan kondrosit untuk mengganti rawan sendi yang rusak (Lee, 2013).

Pada tingkat molekuler, ketidakseimbangan antara aktivitas katabolik dan anabolik pada tulang rawan sendi mengakibatkan terjadinya osteoarthritis (Ahmed *et al*, 2005; Burnet *et al*, 2006). Faktor katabolik utama diperankan oleh Interleukin-1 (IL-1) dan *Tumor Necrosis Factor* , sedangkan faktor anabolik diperankan oleh *Transforming*

Growth Factor (TGF- β) dan *Insulin-Like Growth Factor-1* (IGF-1). Adanya sitokin seperti interleukin-1 (IL-1) dan *Tumor Necrosis Factor* (TNF- α) berpengaruh pada peningkatan ekspresi beberapa gen yang berperan sebagai mediator inflamatori dan aktivitas beberapa enzim proteolitik seperti matriks metalloproteinase (MMPs) dan *aggrecanase* yang berperan dalam mendegradasi tulang rawan sendi (Burnett *et al*, 2006). Ekspresi dari beberapa gen yang terlibat dalam respon inflamasi dan degradasi kartilago, seperti IL-1 dan TNF- α diatur secara dominan oleh *Nuclear Factor Kappa Beta* (NF- κ B) termasuk NF- κ B sub unit p65 atau dikenal juga dengan gen RELA. Proses transkripsi NF- κ B distimulasi oleh sitokin pro inflamasi dan kemokin. Aktivasi NF- κ B akan memicu ekspresi dari gen-gen yang menginduksi kerusakan artikular sendi yang mengakibatkan terjadinya osteoarthritis. NF- κ B menstimulasi sitokin TNF- α dan IL-1 yang berkontribusi terhadap proses inflamasi pada osteoarthritis. NF- κ B juga diperlukan pada proses transkripsi MMP-13 (Roman dan Jimenez, 2006).

Matrix Metalloproteinase (MMPs) diproduksi oleh kondrosit, kemudian diaktifkan melalui kaskade yang melibatkan protein serin. MMP-13 mempunyai kemampuan degradasi seluler secara lengkap, sehingga keberadaannya dikontrol secara ketat oleh inhibitorynya. MMP-13 adalah enzim utama yang menyebabkan degradasi kartilago. Jika dibandingkan dengan MMPs lainnya, ekspresi gen MMP-13 lebih merusak sambungan pada jaringan. Target MMP-13 tidak hanya pada kolagen tipe II tetapi juga merusak proteoglikan, kolagen tipe IV dan IX dan osteonectin dalam kartilago (Vincenti MP dan Brinckerhoff, 2002; Shiomi *et al*, 2010). Hal ini didukung juga oleh uji klinik pada pasien dengan kerusakan kartilago ditemukan pada pasien dengan ekspresi gen MMP-13 yang tinggi (Roach *et al*, 2005). Studi lain juga menunjukkan bahwa *over* ekspresi gen MMP-13 pada mencit transgenik secara spontan akan menyebabkan kerusakan kartilago (Little *et al*, 2009).

Farmakoterapi dengan menggunakan analgetik dan *Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs* (NSAIDs) merupakan salah satu terapi untuk OA. NSAIDs merupakan obat yang digunakan untuk mengurangi rasa sakit pada OA dan diharapkan dapat meningkatkan mobilitas pasien OA (Mobasheri, 2013), akan tetapi konsumsi obat-obat NSAIDs dalam jangka waktu yang lama dapat menimbulkan berbagai macam efek samping, antara lain iritasi dan pengikisan pada mukosa lambung, kerusakan hati dan ginjal. Selain NSAIDs ada pula golongan obat *Disease Modifying Osteoarthritis Drugs* (DMOADs) yang dapat memperlambat progresifitas kerusakan kartilago. Salah satu agen DMOADs yang populer adalah asam hialuronat yang merupakan suatu glikosaminoglikan dengan berat molekul tinggi, terdiri dari rantai molekul berulang dari asam glukuronat dan N-asetil-glukosamin dan ditemukan hampir di setiap jaringan ikat tubuh. Pada persendian, asam hialuronat yang membungkus tulang rawan sendi dan berperan sebagai pelumasan dan penyerap guncangan. Penggunaan DMOADs sampai saat ini belum menunjukkan efektivitas yang signifikan, disebabkan karena banyaknya faktor molekuler dan genetik yang terlibat dalam patofisiologi OA (Hart dan Miller, 2007).

Saat ini dikembangkan obat yang dapat memodifikasi perjalanan penyakit bahkan jika mungkin mencegah terjadinya OA dengan pemberian *Disease Modifying Drugs* untuk OA (DMOADs). Hasil terbaik dapat tercapai bila dilakukan pendekatan multidisiplin dan tatalaksana terapi yang bersifat menyeluruh. Pemahaman yang lebih baik mengenai patogenesis OA diperoleh berkat meningkatnya pengetahuan mengenai biokimia dan biologi molekuler tulang rawan sendi, yang diharapkan mampu mengelola pasien OA dengan lebih tepat dan lebih aman (Hochberg *et al*, 2012).

Tidak ada obat ataupun perawatan yang dapat memulihkan kembali tulang rawan yang rusak selain dengan operasi penggantian tulang sendi (*arthroplasty*). Salah satu tindakan *arthroplasty* adalah *Total Knee Replacement* (TKR). Operasi TKR dilakukan

pada pasien OA tingkat lanjut (*stage IV*) yang telah terjadi deformitas atau perubahan bentuk lutut menjadi tidak normal. Usaha lain untuk mempertahankan sendi dilakukan dengan beberapa cara yaitu, injeksi dengan asam hialuronat, *platelet-rich plasma* dan terapi berbasis sel (Hocberg *et al*, 2012).

Ada 2 jenis terapi berbasis sel, yaitu berbasis sel kondrosit dan berbasis *Mesenchymal Stem Cells*. Terapi berbasis sel kondrosit yaitu sel yang berasal dari jaringan tulang rawan yang terdiri dari 2 macam diantaranya *Autologous Chondrocyte Implantation* (ACI) dan *Matrix-Induced Autologous Chondrocyte Implantation* (MACI). Adanya keterbatasan dalam hal ketersediaan tulang rawan sendi, kesulitan dalam isolasi, ekspansi kondrosit dan diferensiasi kondrosit yang diisolasi dalam kultur menjadikan terapi OA berbasis sel kondrosit berganti pada penggunaan *Mesenchymal Stem Cells* (MSC) yang dapat menjadi sumber sel yang potensial untuk perbaikan tulang rawan (Demoor *et al*, 2015). *Mesenchymal Stem Cells* (MSC) telah dipertimbangkan sebagai alternatif sumber sel yang menjanjikan untuk perbaikan tulang rawan. *Mesenchymal Stem Cells* merupakan salah satu jenis *Adult Stem Cell* multipotem (Demoor *et al*, 2015).

Perkembangan pesat ilmu pengetahuan tentang *stem cell* telah memperluas gambaran potensi *stem cell* dalam dunia riset maupun dunia medis, sejumlah karakteristik yang terbukti dimiliki *stem cell* telah menimbulkan harapan besar akan kesembuhan banyak orang yang menderita penyakit-penyakit yang sudah tidak mungkin lagi diobati lagi secara konservatif maupun operatif, khususnya penyakit degeneratif maupun adanya kelainan seperti trauma, keganasan dan sebagainya yang juga meningkat secara drastis (Halim *et al*, 2010).

Beberapa penelitian terkait *Mesenchymal Stem Cells* telah banyak dilakukan, antara lain adalah penelitian Vega *et a.*, 2015 pada 15 pasien osteoarthritis lutut yang



diberikan *allogenic bone marrow MSC* secara injeksi intraartikular menunjukkan perbaikan kualitas kartilago yang signifikan dibandingkan dengan pasien yang diberikan asam hialuronat. Penelitian yang dilakukan oleh Tanthaisong *et al*, 2017 secara *in vitro* diketahui bahwa pemberian *Human Umbilical Cord Wharton Jelly derived MSC* dapat meningkatkan kondrogenik (pembentukan sel-sel kondrosit). Penelitian lain yang dilakukan oleh Ibrahim *et al* pada tahun 2015 pemberian *Human Umbilical Cord Blood MSC* dapat meningkatkan ekspresi gen agregan dan kolagen tipe II. Penelitian yang dilakukan oleh Koh *et al*, 2015 menunjukkan bahwa pemberian *Adipose Derived MSC* efektif memperbaiki jaringan kartilago yang rusak, menekan nyeri dan meningkatkan fungsi kartilago pada 30 orang pasien OA grade 2 dan 3 yang berusia di atas 65 tahun.

Banyak penelitian yang telah dilakukan tentang *Mesenchymal Stem Cells* untuk terapi osteoartritis dengan menggunakan sumber stem sel mesenkimal yang berasal dari sumsum tulang, jaringan adiposa dan darah tali pusat. Masih sedikit penelitian sel punca mesenkimal dari *Wharton Jelly* dengan berbagai *bioactive marker*, namun belum ditemukan penelitian dengan *Wharton Jelly* dengan NF- κ B dan MMP-13 sebagai *bioactive marker* (Golberg *et al*, 2017).

Berdasarkan uraian di atas, penggunaan sel punca dapat dijadikan alternatif untuk terapi osteoartritis, maka penulis tertarik untuk melakukan penelitian secara *in vitro* sel punca mesenkimal yang berasal dari *Wharton Jelly* terhadap sel-sel yang diisolasi langsung dari jaringan dan cairan sinovial pasien OA dimana pada jaringan dan cairan sinovial tersebut mengandung faktor-faktor pro dan anti inflamasi, sehingga *co-culture* sel-sel OA dengan sel punca mesenkimal akan menurunkan faktor-faktor pro inflamasi dan menaikkan faktor-faktor anti inflamasi yang pada gilirannya akan menunjukkan adanya perbaikan yang dilakukan oleh sel-sel punca terhadap sel-sel osteoartritis.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah di atas, maka peneliti merumuskan masalah sebagai berikut:

1. Apakah ada pengaruh pemberian *Mesenchymal Stem Cells Wharton Jelly* terhadap ekspresi gen MMP-13 pada sel sinoviosit osteoarthritis ?
2. Apakah ada pengaruh pemberian *Mesenchymal Stem Cells Wharton Jelly* terhadap ekspresi gen RELA pada sel sinoviosit osteoarthritis ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis adanya pengaruh penggunaan sel punca *Mesenchymal Stem Cells Wharton's Jelly* terhadap ekspresi faktor inflamasi pada jaringan sinovial pasien osteoarthritis sendi lutut.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Membuktikan adanya pengaruh pemberian *Mesenchymal Stem Cells Wharton's Jelly* terhadap ekspresi gen MMP-13 pada sel sinoviosit osteoarthritis
2. Membuktikan adanya pengaruh pemberian *Mesenchymal Stem Cells Wharton's Jelly* terhadap ekspresi gen RELA sel sinoviosit osteoarthritis.



1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Ilmu pengetahuan

Diharapkan penelitian ini dapat berkontribusi pada perkembangan ilmu pengetahuan khususnya tentang potensi *Mesenchymal Stem Cells Wharton's Jelly* pada sel-sel primer untuk pengobatan osteoarthritis lutut.

1.4.2 Praktisi

Dengan diketahuinya karakteristik ekspresi gen sitokin proinflamasi yang terlibat dalam osteoarthritis lutut, tidak menutup kemungkinan untuk pengembangan suatu terapi sel punca mesenkimal baru bagi para klinisi untuk penderita osteoarthritis.

