

# BAB I

## PENDAHULUAN

Osteoarthritis (OA) adalah penyakit degeneratif yang disebabkan oleh hilangnya tulang rawan secara bertahap dan mengakibatkan perkembangan taji tulang dan kista pada pinggiran persendian. OA dapat menimbulkan gangguan berupa nyeri, keterbatasan lingkup gerak sendi dan penurunan kekuatan otot (1).

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan oleh Marlina (2017) pada pasien OA derajat IV terdapat ketidakseimbangan antara sitokin pro-inflamasi dan sitokin anti-inflamasi (2). Salah satu mediator pro-inflamasi yang berperan penting adalah *interleukin-1* (IL-1) yang mampu menginduksi kondrosit untuk mensintesis *Matrix metalloproteinase* (MMP). Peningkatan produksi MMP ini mampu meningkatkan sintesis matriks protein yang menyebabkan apoptosis kondrosit sehingga memicu terjadinya kerusakan kartilago, mengerasnya sinovium, dan fibrosis (3–5).

Terapi OA selama ini umumnya tidak dimaksudkan untuk regenerasi kartilago artikular, hanya ditujukan untuk mengurangi rasa nyeri, dan meningkatkan fungsi gerak sendi. Adapun terapi farmakologi yang dianjurkan untuk digunakan adalah paracetamol sebagai lini pertama, dan diikuti oleh *non-steroidal anti-inflammatory drugs* (NSAIDs). Untuk terapi non farmakologis yang bisa dilakukan meliputi *arthroscopy*, *total joint replacement* dan *Autologous Chondrocytes Implantation* (ACI) (6). ACI merupakan salah satu pengobatan berbasis sel yang saat ini banyak digunakan untuk pasien OA. Namun, terapi ini memiliki beberapa kelemahan karena membutuhkan waktu lebih lama untuk terapi, serta kemungkinan perdarahan dan kerusakan tulang rawan (6,7). Oleh karena itu, pendekatan lain diperlukan untuk regenerasi tulang rawan pada pasien OA yaitu terapi *stem cell*. *Stem cell* adalah sel yang menjadi awal mula dari pertumbuhan sel lain yang menyusun keseluruhan tubuh organisme, termasuk manusia (8).

Berdasarkan tingkat maturasi tubuh yang menjadi sumber keberadaannya, *stem cell* dibagi menjadi dua jenis, yaitu *embryonic stem cell* dan *adult stem cell*. Salah satu jenis *adult stem cell* adalah *mesenchymal stem cell* (MSC) (8). Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan oleh para peneliti sebelumnya, MSC dapat diperoleh dari sumsum tulang, jaringan adiposa, tendon, membran synovial (9) dan *wharton jelly* (zat yang terdapat dalam tali pusar) (10).

*Synovial membrane mesenchymal stem cell* (SMMSC) mudah diperoleh karena dapat diambil dari hasil operasi *Total Knee Replacement* (TKR) yang merupakan limbah medis (11). Peneliti sebelumnya telah melakukan isolasi serta uji diferensiasi sel punca mesenkimal dari jaringan sinovial pasien osteoarthritis derajat IV yang melakukan operasi TKR. Hasilnya didapatkan sel punca mesenkimal pada *passage 1* dengan rata-rata  $0,58 \times 10^5$  sel/ml dengan viabilitas 39,67% dan mampu berdiferensiasi menjadi sel kondrosit, osteosit, dan adiposit yang merupakan karakteristik dari MSC (5,12). SMMSC diketahui memiliki potensi proliferasi dan kondrogenesis yang lebih besar sehingga sangat sesuai untuk terapi regenerasi kartilago (13,14).

Sebelumnya Chen (2018) telah melakukan penelitian tentang kemampuan anti-inflamasi MSC dengan menggunakan *conditioned medium* (CM), yang menunjukkan hasil bahwa *conditioned medium*-MSC (CM-MSC) mampu menurunkan regulasi peradangan kondrosit termasuk peningkatan efek anti-inflamasi dan peningkatan jumlah kondrosit (9). *Conditioned medium* merupakan media yang mengandung faktor sekresi turunan sel punca yang mampu memperbaiki jaringan (15). Dari hasil penelitian yang telah dilakukan oleh Sanchooli (2017) menunjukkan bahwa CM-MSC dari jaringan adiposa memiliki potensi tinggi untuk penyembuhan tulang. Pengaruh terapi dari CM-MSC ini disebabkan karena adanya faktor pertumbuhan dan sitokin di dalamnya yang mampu menghambat apoptosis dan meningkatkan proliferasi sel bahkan mampu menstimulasi mobilisasi dan penempatan sel punca menuju lokasi cedera (16). Selain itu, penggunaan CM untuk terapi lebih baik dibandingkan penggunaan sel

punca secara langsung, dikarenakan CM menurunkan risiko penolakan imun sehingga tidak diperlukan pencocokan antara pendonor dan penerima (15).

Penggunaan faktor pertumbuhan merupakan alternatif lain untuk meningkatkan diferensiasi kondrogenik seperti *Insulin-like Growth Factor-1* (IGF-1). IGF-1 memegang peranan penting dalam menjaga keseimbangan antara proses katabolik dan anabolik dalam metabolisme tulang rawan selama pengembangan OA (17). IGF-1 juga mengatur pertumbuhan tulang longitudinal melalui metabolisme di kondrosit (18). Berdasarkan penelitian Widowati (2018) terlihat bahwa penambahan IGF-1 pada *warton jelly mesenchymal stem Cells* (WJMSC) dapat meningkatkan ekspresi kolagen tipe II dan Sox9 serta menurunkan ekspresi MMP (10). Selain itu efek terapi CM-MSC telah dievaluasi pada model arthritis *in vivo*. Hasilnya menunjukkan bahwa aplikasi CM-MSC menurunkan destruksi tulang rawan dan menekan respon imun dengan memberi keseimbangan antara sitokin pro-inflamasi dan anti-inflamasi (19).

Berdasarkan jbaran diatas terlihat bahwa penggunaan *conditioned medium-SMMSC* (CM-SMMSC) sangat memungkinkan sebagai terapi untuk pasien OA. Oleh karena itu peneliti tertarik untuk mengamati ekspresi gen kartilago sebagai model *in vitro* OA yang diinduksi CM-SMMSC dengan atau tanpa IGF-1. Adapun tujuan dari penelitian ini adalah untuk melihat pengaruh CM dengan konsentrasi 15% dan 30% yang tidak diinduksi IGF-1 dengan CM konsentrasi 15% dan 30% yang diinduksi IGF-1 terhadap model sel OA.