

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Osteoarthritis (OA) adalah gangguan sendi kronis yang biasanya menyerang sendi pinggul, lutut, tangan, dan kaki. Lutut adalah bagian yang paling sering terkena OA. Prevalensi penyakit OA lutut di Indonesia mencapai 15,5% pada pria dan 12,7% pada wanita yang berumur 40-60 tahun dari total populasi penduduk Indonesia yang berjumlah 255 juta orang (1). Penyakit ini menyebabkan gangguan yang bersifat progresif pada jaringan sendi seperti kartilago, sinovium, dan tulang subkondral yang pada akhirnya kartilago sendi mengalami degenerasi sehingga permukaan sendi mengalami fisura, ulserasi, dan menjadi tipis (2).

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan oleh Marlina (2017) terhadap pasien OA derajat IV terjadi ketidakseimbangan antara sitokin pro-inflamasi dan sitokin anti-inflamasi yang dapat memicu terjadinya kerusakan kartilago, mengerasnya sinovium, dan fibrosis. Pada kondisi fibrosis, sitokin tersebut akan memicu terbentuknya jaringan fibrin dan menghambat pergerakan sendi (3).

Peradangan pada OA terjadi karena induksi berbagai mediator internal seperti sitokin dan protease, serta mekanisme seluler internal yang berdampak pada peningkatan produksi mediator inflamasi. TNF- α dan IL-1 β merupakan sitokin yang menjadi mediator utama terjadinya peradangan dan peningkatan degradasi matriks kartilago dalam perkembangan penyakit OA (4).

Pengobatan yang dilakukan pada pasien OA sebagian besar hanya untuk mengurangi nyeri. Terapi farmakologis yang diberikan meliputi asetaminofen, aspirin, dan obat *Non Steroid Anti Inflammation Drug* (NSAID), dan pilihan lainnya seperti capsaicin, duloxetine, dan injeksi kortikosteroid intra-artikular juga digunakan. Namun terapi obat-obatan dalam jangka waktu yang lama memiliki

efek samping terhadap organ lainnya di tubuh. *OA Research Society International* (OARSI) menyarankan pasien untuk mempertimbangkan intervensi bedah jika nyeri bertahan selama berbulan-bulan dan manajemen konservatif telah gagal (5). *Total Knee Replacement* (TKR) atau penggantian sendi lutut total adalah prosedur operasi untuk mengganti permukaan bantalan sendi lutut dengan komponen sintetik untuk memperbaiki fungsi sendi (6).

Selain prosedur operasi, pengobatan lainnya yang saat ini banyak diteliti untuk terapi OA adalah terapi sel punca (*stem cell*). Sel punca adalah sel biologis yang belum berdiferensiasi, dan memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi dan berproliferasi menjadi sel khusus, dapat membelah untuk menghasilkan lebih banyak sel lainnya (7). Sel punca telah banyak menarik perhatian para dokter, peneliti, pasien, dan masyarakat umum karena kemampuannya dalam mengobati kelainan genetik dan memperbaiki kerusakan sel untuk digunakan dalam genomika farmasi dan pengobatan penyakit degeneratif (8).

Mesenchymal Stem Cells (MSCs) atau biasa disebut dengan sel punca mesenkimal adalah sel punca multipoten yang berpotensi untuk memperbaharui diri dan berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel khusus seperti osteoblas, kondrosit, adiposit, dan neuron. MSCs awalnya hanya diisolasi dari sumsum tulang, namun saat ini juga dapat diisolasi dari berbagai jenis jaringan mesenkim dewasa, seperti sinovium, otot rangka, dan jaringan adiposa (9).

Sel punca mesenkimal berperan dalam proliferasi dan diferensiasi sel, serta regenerasi jaringan baik secara lokal atau lebih luas melalui sekresi faktor trofik. Sel punca mesenkimal mengurangi kerusakan jaringan, menghambat terjadinya fibrosis dan apoptosis, serta mempromosikan angiogenesis (10).

Jaringan sinovium atau biasa disebut membran sinovial merupakan jaringan mesenkimal khusus yang terletak pada ruang sendi diartrodial, bursae, dan tendon (11). Bagi pasien OA, jaringan sinovium merupakan salah satu sumber sel punca terbaik terutama sel punca mesenkimal atau *Mesenchymal Stem Cells* (MSCs) karena dekat dengan target terapi yaitu bagian sendi dan tersusun atas dua atau

tiga lapisan sinoviosit pada jaringan ikat yang kaya akan fibroblas, kolagen dan matriks protein ekstraseluler lainnya (12).

Aplikasi sel punca mesenkimal telah dipelajari secara intensif dalam ratusan uji klinis untuk terapi sel dan rekayasa jaringan. Efek terapi dari sel punca mesenkimal umumnya dimediasi oleh berbagai sitokin yang disekresikan sel, faktor pertumbuhan, protein matriks ekstraseluler dan faktor yang terlibat dalam remodeling matriks serta berbagai jenis vesikel ekstraseluler (10).

Heterogenitas sel punca mesenkimal yang berlebihan dapat menghambat karakterisasi sel dalam terapi. Beberapa risiko keamanan terkait transplantasi sel ini yang telah diteliti seperti potensi reaksi imunitas dan memicu perkembangan sel kanker. Selanjutnya, proses engraftment yang buruk dan viabilitas sel pada saat transplantasi yang tidak memadai membatasi efikasi dalam terapi sel ini (13).

Medium terkondisi dari sel punca mesenkimal atau *Conditioned Medium Mesenchymal Stem Cell* (CM-MSCs) mengandung sitokin, faktor pertumbuhan, dan protein matriks ekstraseluler yang disekresikan oleh sel. CM-MSCs telah menunjukkan manfaat terapi untuk penyakit kronis seperti osteoarthritis (13). CM-MSCs dapat digunakan langsung pada lokasi cedera lokal, tanpa perlu dilakukan transplantasi sel (14). Selain itu, CM-MSCs dapat diproduksi, dibekukan, dikeringkan, dikemas, serta dapat diangkut dengan lebih mudah sehingga penggunaannya untuk terapi lebih efisien (15).

IGF-1 adalah faktor pertumbuhan utama pada kartilago articular yang berperan dalam homeostasis tulang rawan, menyeimbangkan sintesis proteoglikan dan penguraian oleh kondrosit (16). Selain itu, IGF-1 juga melindungi matriks ekstraseluler dari interleukin-1 (IL-1) dan degradasi yang diperantarai oleh *tumor necrosis factor- Alpha* (TNF- α) selama cedera tulang rawan (17).

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan oleh Zhang (2017) pemberian IGF-1 dengan dosis yang berbeda pada tulang rawan menunjukkan efek yang berbeda. IGF-1 dosis tinggi lebih bermanfaat untuk pembentukan dan

integrasi kartilago artikular, sementara dosis rendah berefek pada pembentukan tulang subchondral (18).

Berdasarkan penjelasan diatas, dapat diketahui bahwasanya medium terkondisi sel punca mesenkimal memiliki potensi yang besar dalam terapi osteoarthritis. Efek ini diharapkan lebih terlihat jika diinduksikan dengan IGF-1 sebagai pendegradasi faktor inflamasi pada OA. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai kandungan medium terkondisi yang tepat untuk digunakan sebagai pengobatan OA.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dijabarkan, terdapat beberapa rumusan masalah dari penelitian ini, yaitu :

1. Bagaimana pengaruh pemberian IGF-1 pada CM-SMMSCs terhadap sitokin pro-inflamasi TNF- α dan IL-1 β ?
2. Bagaimana perbedaan konsentrasi dari TNF- α dan IL-1 β pada CM-SMMSCs yang diinduksi IGF-1 dengan konsentrasi berbeda ?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan pada rumusan masalah diatas maka tujuan dari penelitian ini yaitu :

1. Mengetahui pengaruh penambahan IGF-1 terhadap sitokin pro-inflamasi TNF- α dan IL-1 β pada CM-SMMSCs
2. Mengetahui perbedaan konsentrasi dari TNF- α dan IL-1 β pada CM-SMMSCs yang diinduksi IGF-1 dengan konsentrasi berbeda

1.4 Hipotesa Penelitian

Pada penelitian ini, Ho menunjukkan bahwa IGF-1 tidak memiliki pengaruh terhadap penurunan konsentrasi TNF- α dan IL-1 β pada CM-SMMSCs. H₁ menunjukkan sebaliknya bahwa IGF-1 memiliki pengaruh terhadap penurunan konsentrasi TNF- α dan IL-1 β pada CM-SMMSCs.