

## BAB I. PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Osteoarthritis (OA) merupakan keadaan nyeri sendi dikarenakan adanya inflamasi yang berasal dari gesekan pada ujung-ujung tulang. Kondisi ini terdiri dari osteoarthritis primer atau arthritis degeneratif sendi dan Osteoarthritis sekunder yang disebabkan oleh trauma tropisme atau cedera. OA umumnya diderita oleh pasien berusia lanjut pada bagian sendi-sendi yang menopang berat badan. (Brdan, Vignon, Piperno, Graverdan, Mazzuca, Mathieu, Favret, Vignon, Vincent, dan Conrozier, 2003).

Faktor penyebab meningkatnya prevalensi OA ialah usia, kegemukan, faktor genetik dan jenis kelamin. Penderita OA dominan tinggi pada Wanita dibandingkan pria. Pria penderita penyakit OA pada usia dibawah 55 tahun lebih sedikit dari pada wanita. Menurut Smeltzer (2002) faktor obesitas berhubungan erat dengan OA sendi lutut yang menyebabkan meningkatnya tingkat stres mekanik dan peningkatan masa tulang subkondrium sehingga mengakibatkan kekakuan akibat beban yang ditransmisikan lebih besar dikartilago artikuler. Kerusakan pada kartilago sendi, bersifat progresif yang menyebabkan timbulnya nyeri dan kaku secara intermitten dan persistensi.

Penelitian yang telah dilakukan oleh (Marlina, Khairunnisa, Zalmi, Ali dan Rahmadian, 2017) menerangkan bahwa pasien OA derajat IV memiliki ketidakseimbangan antara sitokin pro-inflamsi dan sitokin anti-inflamasi yang dapat memicu terjadinya kerusakan kartilago, mengerasnya sinovium, dan fibrosis. Pada kondisi fibrosis, sitokin dapat memicu terbentuknya jaringan fibrin dan menghambat pergerakan sendi. Pada kondisi fibrosis ini belum ada pengobatan intervensi untuk fibrosis tersebut dan tindakan terakhir yaitu prosedur operasi, baik itu operasi sendi lutut maupun penggantian sendi lutut total (Abdul, Dixom, Walker, Horabin, Smith dan Weir, 2015).

Pengobatan yang biasa dilakukan pada OA ini adalah dengan menggunakan *nonsteroidal antiinflammatory drugs* (NSAIDs) atau dengan operasi pergantian total sendi (Gabriel, 2001). Penggunaan NSAIDs dalam jangka waktu yang lama dapat menyebabkan efek samping pada gangguan ginjal, alat

pencernaan dan penyakit kardiovaskuler (Kou dan Ikegawa, 2004 ) dan juga menimbulkan traumatik pasca operasi untuk pasien yang melakukan operasi total pergantian sendi (*total knee replacement*). Oleh karena itu, sel punca hadir sebagai terapi untuk meregenerasi kartilago. Sel punca merupakan sel induk yang belum berdiferensiasi dan mempunyai potensi yang sangat tinggi untuk berkembang menjadi sel yang di butuhkan oleh tubuh. Sel punca ini juga berfungsi sebagai sistem perbaikan untuk menggantikan sel tubuh yang rusak.

Sel punca yang dibutuhkan dalam penelitian ini adalah sel punca mesenkimal yang dapat berdiferensiasi menjadi tiga jalur pembentuk osteogenesis, kondrogenesis dan adipogenesis. Pada OA terjadi kehilangan komponen matriks ekstraseluler yang berdampak pada degradasi tulang rawan sendi (kartilago) (Brasher, 2008). Matriks ekstraseluler tulang rawan sendi tersusun atas kompleks proteoglikan, hyarulonat dan fibril heterotipik. Penyusun dari fibril heterotipik tersebut ialah kolagen tipe-2, kolagen tipe-10 dan kolagen tipe-11. Kolagen bertanggung jawab untuk ketahanan kartilago dan kemampuannya dalam menahan beban (Erggelet, Niemeyer, Pestka, Kreuz, Schmal, Suedkamp dan Steinwalchs, 2008).

Kolagen merupakan suatu protein didalam jaringan ikat pada tubuh manusia. Sebagai komponen utama jaringan ikat, serat ini merupakan yang paling melimpah pada mamalia yakni 25% sampai 35% dari kdanungan protein tubuh. Berdasarkan tingkat mineralisasinya, jaringan kolagen dapat keras (tulang), dapat mengendur (tendon), atau antara keduanya (kartilago). Kolagen kebanyakan ditemukan di jaringan fibrosa seperti tendon, ligamen, dan kulit. Kolagen juga banyak ditemukan di kornea, kartilago, tulang, pembuluh darah, usus, dan dentin pada gigi. Kolagen mengisi satu sampai dua persen jaringan otot dan mengisi 6% massa otot. Kolagen biasanya di sintesis oleh sel fibroblas, secara garis besar pembentukan kolagen melalui intraseluler membutuhkan faktor transkripsi.

Berbagai faktor transkripsi dapat mengendalikan differensiasi kondrogenik pada kolagen, salah satunya adalah *SOX9* (*SRY*) *sex determine region Y-related high-mobility group* (*HMG*) *box 9*) (Leung, Gao, Leung, Melhado, Wynn, Au, Dung, Lau, Mak, Chan dan Cheah, 2011 ). *SOX9* adalah protein yang merupakan pendana awal dari dari sebuah proses kondrogenesis dan diekspresikan pada

seluruh kondro progenitor dan kondrosit (Jong-min, 2012). Fenotip dari kondrosit artikular dicirikan dengan adanya ekspresi molekul gen spesifik kartilago pada matriks ekstraseluler seperti kolagen tipe-2 (*COL2*), *SOX9*, dan *agrekan* yang secara keseluruhan bertanggung jawab pada perubahan anabolisme dari kartilago (Bertrdan, 2010). Dari uraian di atas perlu kiranya mengkaji peranan dan kemampuan dari gen *SOX9* dan *COL2* dari mesenkimal sel punca yang diinduksi dengan IGF-1 (*Insulin Like Growth Factor 1*).

IGF-1 dianggap sebagai salah satu pertumbuhan paling kritis faktor dalam pengembangan tulang rawan dan homeostasis. IGF-1 telah dilaporkan meningkat dalam kartilago untuk perbaikan tulang rawan (Bonnievie, Puetzer, dan Bonassar, 2014). Tingginya ekspresi gen *COL2* dan *SOX9* ini sesuai dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Longobardi (2006) bahwa IGF-1 menentukan peningkatan ekspresi kolagen tipe II. Tingginya ekspresi gen *COL2* dikarenakan adanya vinculin yang mengaktifkan Sinyal dari ECM (ekstra seluler matrix) itu sendiri dan tampak saling mempengaruhi untuk mengatur kondrogenesis.

Menurut Gibco (2015) sel punca yang dapat digunakan yaitu sel punca yang berasal dari membrane synovial. Pada penelitian ini sel punca yang digunakan berasal dari pasien OA Grade IV di Rumah Sakit Dr. M. Jamil Padang yang diisolasi di Laboratorium Aretha Medika, Bdanung. *Passage* adalah fase hidup suatu sel pada tempat kulturnya, yang berguna untuk mempertahankan viabilitas sel. Semenjak awal isolasi hingga sebelum dipindahkan ke tempat kultur baru merupakan *passage 0*, dan berlanjut setiap kali pemindahan ke tempat kultur baru menjadi *passage 1*, *2*, dan seterusnya. *Passage 0* merupakan sel kultur primer, sedangkan *passage 1* dan seterusnya merupakan *cell line*. *Cell line* merupakan keturunan sel primer yang memiliki keterbatasan rentang/lama hidup (viabilitas). Semakin sering dilakukan *passage*, semakin besar kemungkinan terjadi perubahan sifat asli dan penurunan viabilitas sel tersebut. Selanjutnya menurut Tan (2015) penggunaan *passage 4* didasarkan karena mempunyai potensi yang tinggi dalam kondrogenik. Dalam penelitian ini sel punca diisolasi dari membran sinovial. Menurut Futami, Ishijima, Kaneko, Tsuji, Tomikawa, Sadatsuki, Muneta, Hirasawa, Sekiya, dan Kaneko (2012) membran sinovial diyakini memiliki kemampuan beregenerasi yang tinggi dan memainkan peranan

yang penting pada proses perbaikan jaringan di sekitar sendi. Pada penyakit osteoarthritis grade IV ini diketahui masih terdapat sel punca, namun dengan jumlah yang relative sedikit.

Berdasarkan latar belakang tersebut perlu dilakukan penelitian dengan judul “**Induksi Ekspresi Gen *SOX9* dan *COL2* Membran Sinovial Sel Punca Mesenkimal dengan IGF-1 dari Pasien Osteoarthritis**”. Melalui penelitian ini diharapkan adanya peningkatan ekspresi gen *SOX9* dan *COL2* (kolagen type-2), jika diinduksi dengan IGF-1 (*insulin like growth factor 1*).

## **B. Rumusan Masalah**

Rumusan masalah pada penelitian ini yakni apakah ada peningkatan ekspresi gen *SOX9* dan *COL2* (kolagen type-2), jika diinduksi dengan IGF-1 (*insulin like growth factor 1*) (750,1500, dan 3000 ng/ml).

## **C. Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis ekspresi gen *SOX9* dan *COL2* (kolagen tipe-2) dari mesenkimal sel punca setelah diinduksi dengan beberapa konsentrasi IGF-1 (*Insulin Like Growth Factor 1*) (750,1500, dan 3000 ng/ml).

## **D. Hipotesis Penelitian**

Terjadi peningkatan ekspresi gen *SOX9* (*SRY sex determine region Y-related high-mobility group (HMG) box 9*) dan *COL2* (kolagen type-2) setelah diinduksi dengan IGF-1 (*insulin like growth factor*) dengan konsentrasi (750,1500, dan 3000 ng/ml).

## **E. Manfaat Penelitian**

Penelitian ini bermanfaat memberikan informasi baru mengenai terapi sel punca yang dapat mempengaruhi kualitas hidup pada pasien osteoarthritis, serta memberikan kontribusi dalam perkembangan ilmu pengetahuan di bidang kedokteran, terutama dalam bidang osteoarthritis.