

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Indonesia saat ini sedang berada di masa transisi demografi. Transisi demografi ditandai dengan perubahan jumlah, struktur dan komposisi penduduk. Penurunan angka kelahiran dan kematian sehingga angka harapan hidup meningkat adalah ciri khas dari transisi demografi.<sup>1</sup> Penduduk Indonesia diperkirakan berjumlah 305,6 juta jiwa di tahun 2035 mendatang. Persentase lansia yang berusia lebih dari 65 tahun meningkat menjadi 10,6% di tahun yang sama.<sup>2</sup> Kondisi ini menyebabkan semakin banyak lansia di Indonesia setiap tahunnya. Semakin banyak populasi lansia, maka penyakit yang berhubungan dengan penuaan juga akan semakin meningkat, salah satunya adalah osteoartritis.<sup>3</sup>

Diperkirakan 10-15% orang dewasa yang berusia lebih dari 60 tahun di seluruh dunia menderita osteoartritis.<sup>4</sup> Data dari *World Health Organization* (WHO) menyebutkan bahwa 8,1% dari total penduduk di Indonesia terkena osteoartritis.<sup>3</sup> Penderita osteoartritis di Indonesia sebanyak 5% pada usia <40 tahun, 30% pada usia 40 – 60 tahun dan 65% pada usia >60 tahun.<sup>5</sup> Prevalensi osteoartritis lutut radiologis didapatkan sebanyak 15,5% pada pria dan 12,7% pada wanita, satu hingga dua juta lansia di Indonesia diantaranya menderita cacat karena osteoartritis.<sup>6</sup> Faktor-faktor risiko yang dapat menimbulkan penyakit ini adalah penambahan usia, jenis kelamin wanita, obesitas, trauma pada lutut, aktivitas sendi yang berlebihan, serta kelemahan pada sendi dan otot.<sup>7</sup>

Pada umumnya, osteoartritis mengenai sendi-sendi penopang berat badan di tubuh, yakni sendi lutut, panggul, lumbal dan servikal. Namun, predileksi tersering dari osteoartritis adalah sendi lutut. Jika mengenai sendi ini, maka rasa sakit dan ketidakmampuan yang dialami oleh pasien akan lebih berat dibandingkan osteoartritis pada sendi lain.<sup>3</sup>

Osteoarthritis merupakan penyakit kronik progresif yang menimbulkan berbagai dampak yang merugikan. Organisasi kesehatan dunia atau WHO menempatkan osteoarthritis di peringkat ke lima sebagai penyakit yang menyebabkan kerugian akibat disabilitas terbanyak di negara maju. Sementara itu, di negara berkembang, penyakit ini berada di peringkat ke sembilan.<sup>8</sup> Dampak ekonomi yang ditimbulkan penyakit ini cukup tinggi, meliputi biaya pengobatan serta beban yang harus ditanggung oleh keluarga pasien akibat hilangnya produktifitas penderita.<sup>7</sup> Tidak hanya itu, osteoarthritis juga merupakan salah satu penyakit muskuloskeletal yang memperburuk kondisi hidup penderitanya. Pada masyarakat negara berkembang yang telah berusia lebih dari 45 tahun, osteoarthritis merupakan penyebab utama morbiditas, terbatasnya aktivitas, serta penggunaan fasilitas kesehatan yang berlebihan. Tidak hanya menyebabkan nyeri dan terbatasnya aktivitas fisik, osteoarthritis juga dihubungkan dengan peningkatan mortalitas penderitanya. Gangguan berjalan disertai komorbid yang dimiliki pasien seperti diabetes, dan penyakit kardiovaskular mengakibatkan tingginya mortalitas akibat penyakit ini.<sup>9</sup> Jadi, tidak hanya menyebabkan nyeri dan disfungsi dalam melakukan aktivitas sehari-hari, osteoarthritis juga dapat menyebabkan kematian.

Patogenesis osteoarthritis dipengaruhi oleh faktor genetik dan lingkungan yang mengaktifkan jalur molekuler dan mengakibatkan kerusakan sendi yang progresif. Perubahan pada sel serta matriks ekstraseluler pada sendi akan mengakibatkan terbentuknya ulkus, fibrilasi, hilangnya tulang rawan sendi, inflamasi pada sinovium, sklerosis pada subkondral serta terbentuknya osteofit dan kista di subkondral. Selain itu, penelitian terbaru juga menyebutkan bahwa stress oksidatif dan *reactive oxygen species* (ROS) berperan dalam patogenesis osteoarthritis.<sup>10</sup>

Stress oksidatif didefinisikan sebagai kelainan yang terjadi akibat ketidakseimbangan antara antioksidan dan *reactive oxygen species* (ROS). ROS merupakan radikal bebas yang mengandung molekul oksigen seperti *hydroxyl radical* (OH<sup>•</sup>), *hydrogen peroxide* (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), *superoxide anion* (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), *nitric oxide* (NO) dan *hypochlorite anion* (OCl<sup>-</sup>). Normalnya, ROS terbentuk pada metabolisme seluler

normal di mitokondria. Namun, apabila jumlahnya berlebih dan tidak bisa dinetralisir oleh antioksidan maka akan menjadi stress oksidatif.<sup>10</sup>

Pasien osteoarthritis mengalami peningkatan ROS di dalam kondrositnya. Bukti terlibatnya ROS di dalam patogenesis osteoarthritis yakni ditemukannya produk peroksidasi lipid seperti *oxidized low density lipoprotein* (ox-LDL), nitrit dan lain-lain di dalam cairan sendi pasien osteoarthritis. Dalam jumlah normal, ROS yang terbentuk di dalam sendi berfungsi untuk mempertahankan keseimbangan di rawan sendi dengan cara menginduksi apoptosis rawan sendi serta menjaga keseimbangan antara produksi dan pemecahan matriks ekstra sel.<sup>10</sup> Namun, jika produksi ROS yang meningkat dan tidak diimbangi oleh antioksidan, maka komponen sendi seperti kolagen, hyaluronan dan proteoglikan akan mengalami kerusakan.<sup>11</sup>

Radikal bebas yang terbentuk akan dinetralisir oleh antioksidan yang berada di eritrosit seperti *catalase* (CAT), *superoxide dismutase* (SODs), *glutathion peroksidase* (GPX), *glutathion S-transferase* (GST) dan *glutathion* (GSH).<sup>12</sup> Katalase merupakan salah satu enzim antioksidan yang memiliki peran penting dalam menetralkan radikal bebas. Katalase juga berfungsi melawan berbagai penyakit yang berkaitan dengan stress oksidatif. Enzim ini akan memecah hidrogen peroksida yang dihasilkan oleh ROS dan menjaga keseimbangan homeostasis sel.<sup>13</sup> Namun, katalase yang akan menetralkan ROS jumlahnya berkurang secara signifikan pada pasien yang mengalami osteoarthritis.<sup>11</sup>

Tatalaksana osteoarthritis berfokus pada mengontrol rasa nyeri dan meningkatkan kualitas hidup pasien.<sup>4</sup> Pilihan tatalaksana konservatif seperti fisioterapi, rehabilitasi, penghilang rasa nyeri dengan pemberian asetaminofen maupun OAINS hingga injeksi intra artikular dengan asam hialurinat hanya membantu untuk mengurangi rasa nyeri yang dialami pasien, sementara progresifitas penyakit tetap berlanjut. Jika sudah mencapai tahap lanjut, maka dibutuhkan operasi seperti *total knee replacement* maupun *total hip replacement*. Namun, prosedur operasi tetap memiliki risiko, seperti

terjadinya infeksi pasca prosedur operasi. Akibat terapi konservatif yang tidak adekuat, serta mahalnya biaya operasi dan besarnya dampak dari operasi penggantian sendi, mendorong peneliti untuk melakukan penelitian dengan menggunakan *stem cell* untuk memperbaiki kerusakan kartilago sendi secara menyeluruh.<sup>14</sup>

*Mesenchymal stem cell* dapat berdiferensiasi menjadi berbagai jenis jaringan, diantaranya jaringan tulang, tulang rawan, kulit, lemak, otot bahkan saraf.<sup>15</sup> *Mesenchymal stem cell* dapat mencapai tempat terjadinya kerusakan jaringan atau homing, menimbulkan efek imunomodulator dan efek anti inflamasi dengan cara menghambat proliferasi sel T dan pematangan monosit. *Stem cell* juga menghasilkan sitokin-sitokin penting seperti *Transforming Growth Factor beta* (TGF $\beta$ ), *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), *Epidermal Growth Factor* (EGF) dan berbagai molekul lain yang berfungsi untuk memperbaiki kerusakan jaringan.<sup>16</sup> Selain itu, *mesenchymal stem cell Wharton's Jelly* memiliki morfologi menyerupai fibroblast dan memiliki sifat *plastic adherent* sehingga *stem cell* ini tumbuh menjadi sekumpulan koloni sel yang disebut *colony-forming fibroblast unit* yang memiliki sifat elastis untuk merekatkan jaringan sekitarnya. Sifat elastis ini menjadikan *mesenchymal stem cell* sebagai kandidat dalam tatalaksana osteoarthritis.<sup>14</sup> *Mesenchymal stem cell* dapat diperoleh dari sumsum tulang, kulit, sinovium sendi dan *Wharton's Jelly* pada plasenta.<sup>15</sup>

*Mesenchymal stem cell* dapat meningkatkan antioksidan. Dalam sebuah penelitian induksi osteogenesis secara *in vitro* dengan menggunakan *mesenchymal stem cell*, didapatkan hasil bahwa selama diferensiasi osteogenik menggunakan *mesenchymal stem cell*, DNA mitokondria, laju konsumsi oksigen, dan enzim katalase serta enzim antioksidan lainnya mengalami peningkatan, sementara ROS mengalami penurunan.<sup>17</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Patrizia Burra dan kawan-kawan mengenai dampak pemberian *Wharton's Jelly* pada tikus yang mengalami *acute liver injury* setelah diinduksi dengan CCl<sub>4</sub>, menyebutkan bahwa induksi CCl<sub>4</sub> pada tikus akan menurunkan



kadar enzim katalase di hepar. Sementara itu, pemberian *Wharton's Jelly* akan menginduksi peningkatan kadar enzim katalase pada hepar tikus.<sup>18</sup>

*Wharton's Jelly* merupakan jenis *stem cell* yang akan digunakan pada penelitian ini. *Wharton's Jelly* berasal dari jaringan ikat mukoid yang mengelilingi pembuluh darah arteri dan vena pada plasenta.<sup>19</sup> Alasan *Wharton's Jelly* dipilih karena jaringan ini mengandung prekursor *mesenchymal stem cell* dalam konsentrasi tinggi sehingga kemampuannya dalam berproliferasi dan berdiferensiasi lebih baik dibandingkan *stem cell* yang terdapat pada orang dewasa.<sup>20</sup> Selain itu, *Wharton's Jelly* dapat diisolasi dengan mudah tanpa melibatkan prosedur yang invasif, harganya yang lebih murah dibandingkan *stem cell* jenis lain, serta tidak ada permasalahan etik dalam penggunaannya.<sup>15</sup>

Berdasarkan uraian di atas, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai pengaruh pemberian *mesenchymal stem cell Wharton's jelly* terhadap aktivitas enzim katalase pada tikus model osteoarthritis.

## 1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh pemberian *mesenchymal stem cell Wharton's Jelly* terhadap aktivitas enzim katalase pada tikus model osteoarthritis?

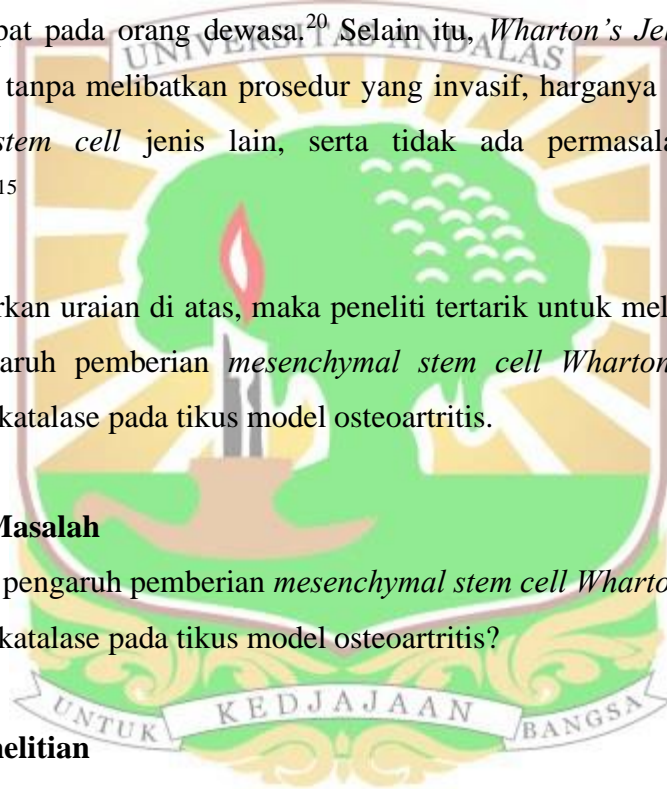
## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan penelitian ini adalah mengetahui pengaruh pemberian *mesenchymal stem cell Wharton's Jelly* terhadap aktivitas enzim katalase pada tikus model osteoarthritis.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui rerata aktivitas enzim katalase serum tikus putih galur wistar yang hanya diinduksi monosodium iodoasetat.



2. Mengetahui pengaruh pemberian *mesenchymal stem cell Wharton's Jelly* terhadap kenaikan aktivitas enzim katalase tikus putih galur wistar yang diinduksi monosodium iodoasetat.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Bagi Peneliti**

Bagi peneliti, penelitian ini sebagai wujud pengaplikasian disiplin ilmu yang telah dipelajari sehingga dapat mengembangkan wawasan keilmuan peneliti. Selain itu, penelitian ini juga menjadi sarana untuk melatih pola berpikir kritis terhadap pemahaman akan ilmu pengetahuan.

### **1.4.2 Bagi Ilmu Pengetahuan**

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi bagi ilmu pengetahuan mengenai efek pemberian *mesenchymal stem cell Wharton's Jelly* terhadap peningkatan aktivitas enzim katalase pada tikus osteoarthritis.
2. Menjadi dasar bagi penelitian selanjutnya mengenai manfaat *stem cell* sebagai terapi osteoarthritis.

### **1.4.3 Bagi Masyarakat**

Memberikan informasi kepada masyarakat mengenai manfaat pemberian *mesenchymal stem cell Wharton's Jelly* terhadap peningkatan aktivitas enzim katalase pada tikus osteoarthritis.