

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Osteoarthritis (OA) adalah salah satu penyakit degeneratif pada sendi yang menyebabkan rasa sakit dan ketidakmampuan untuk bergerak secara bebas. OA adalah salah satu penyebab disabilitas dan beban sosial pada populasi lanjut usia (lansia) (1). OA dikarakterisasikan sebagai kerusakan yang bersifat progresif pada tulang rawan di sekitar sendi lutut yang ditandai dengan hilangnya kondrosit pada tulang rawan persendian lutut. OA menyerang sekitar 30 juta orang dari penjuru dunia dan penyakit ini tidak memiliki terapi yang mumpuni dalam memodifikasi penyakitnya. Salah satu faktor yang membuat penyakit ini sulit diobati adalah penyampaian obat yang tidak sempurna pada kondrosit target (1).

Saat ini, metode pengobatan untuk OA sangat terbatas, ada beberapa terapi konvensional untuk OA, yaitu : fisioerapi, *non-steroidal anti-inflammatory drugs* (NSAID), analgetik, asam hyarulonat, atau injeksi kortikosteroid secara intra-artikular. Semua metode yang disebutkan diatas hanya bersifat mengurangi rasa sakit, namun tidak bisa memperbaiki bagian kartilago yang rusak. Pada saat OA semakin parah maka dibutuhkan *arthroplasty* total pada bagian lutut (2).

Prevalensi global dari OA sendiri adalah 16,0% pada kelompok individu berusia >15 tahun dan 22,9% pada individu berusia >40 tahun. Ada sekitar 654,1 juta individu yang berusia lebih dari 40 tahun yang menderita OA pada tahun 2020. Jumlah individu yang berusia 20-40 tahun yang menderita OA sendiri adalah sekitar 86,7 juta jiwa. Rasio penderita pria dibanding wanita secara global adalah 1,39 : 1,69. Dengan umur yang paling banyak menderita OA adalah pada rentang usia 70-79 tahun (3).

Di negara Indonesia sendiri, prevalensi dari OA adalah sebesar 5% pada usia <40 tahun, 30% pada usia 40-60 tahun, dan 65% pada usia >61 tahun. Menurut Riset Kesehatan Nasional (RISKESDAS), prevalensi penyakit sendi berdasarkan gejala tertinggi pada daerah NTT yaitu sebesar 33,1%, diikuti dengan Jawa Barat sebesar 32,1%, Bali 30%, dan Jakarta 21,8%. Prevalensi tertinggi terdapat pada kelompok usia >75 tahun (54,8%). Dimana prevalensi pria lebih rendah (21,8%) dibanding wanita (27,5%) (4).

Para dokter membedakan antara *arthritis* dengan *osteoarthritis* dengan cara melihat ada tidaknya jumlah relatif leukosit pada cairan sinovial. Pada OA ditemukan monosit sedangkan pada *arthritis* ditemukannya neutrofil. Pasien dengan keluhan OA biasanya mengeluh terjadinya kekakuan otot pada pagi hari yang berlangsung kurang dari 30 menit. Beberapa penelitian yang bertujuan untuk menangani aspek yang berbeda dalam inflamasi telah dilakukan akhir-akhir ini. Salah satunya adalah kortikosteroid yang diberikan melalui intra-artikular, kortikosteroid jenis ini banyak digunakan dalam penanganan pasien OA. Pemberian obat ini yang dikombinasikan dengan lidokain memberikan perbaikan pada keparahan OA hingga 12 minggu setelah diinjeksikan dengan kortikosteroid dibandingkan dengan hanya diberikan lidokain (5).

Mesenchyma stem cell (MSC) atau sel stromal yang berada di dalam sumsum tulang atau yang terdapat pada jaringan adiposa memiliki sifat pembaharuan diri sendiri dan dikarakterisasikan berdasarkan kemampuan sel untuk berdiferensiasi menuju tiga jenis turunan yaitu : kondrosit, osteoblas, dan adiposit (6). Disamping kemampuan dalam berdiferensiasi, MSC juga memiliki kemampuan untuk memproduksi hasil sekresi seperti sitokin, kemokin, atau faktor pertumbuhan, yang dapat melakukan berbagai macam fungsi. Penggunaan MSC dalam *cell-based therapy* dalam pengobatan OA bergantung pada dua mekanisme kerja : MSC berdiferensiasi menjadi kondrosit, atau pencegahan degenerasi dari kartilago melalui sekresi dari faktor bioaktif. Kemungkinan bahwa MSC dapat mencegah degradasi kartilago atau

menstimulasi formasi kartilago dapat menjadi hal yang menarik untuk diteliti dalam usaha pengobatan OA (7).

Menurut *International Society for Cellular Therapy*, ada tiga kriteria dasar dari sel agar dapat dikarakterisasikan sebagai MSC yaitu : 1) memiliki kemampuan diferensiasi menjadi tiga jenis sel yang berbeda yaitu osteosit, adiposit, dan kondrosit, 2) sel menempel di permukaan medium tumbuh untuk perkembangannya, 3) mengekspresikan beberapa *cluster of differentiation* (CD) seperti CD44, CD73, CD90, dan CD105 (6).

Sejak dekade terakhir, riset mengenai MSC telah mengalami perkembangan yang sangat pesat, dan terapi menggunakan MSC memiliki potensi yang sangat bagus dalam penggunaan sebagai obat yang bersifat regeneratif. Walaupun mekanisme fundamental dari efek terapeutik dari MSC masih tidak diketahui secara keseluruhan, efek dari parakrin dan penekanan sistem imun dari MSC dapat bermanfaat bagi penyakit OA dalam kondisi patofisiologis. Akhir-akhir ini, MSC telah digunakan dalam beberapa penelitian klinis yang melibatkan *knee osteoarthritis* (KOA) dan telah dilaporkan memiliki hasil yang menjanjikan. Namun terapi MSC masih belum direkomendasikan untuk mengobati KOA karena adanya keterbatasan bukti dalam penelitian klinis, maka dari itu penelitian harus dimulai dari mengevaluasi hewan terlebih dahulu, yang dapat membantu untuk mengukur dan memperkirakan efek yang akan terjadi dan menjadi bukti untuk penelitian kedepannya (8).

Penggunaan model hewan seringkali dilakukan untuk menguji efektivitas dari intervensi yang dilakukan sebelum dilanjutkan ke uji klinis. Alasan utama dalam penggunaan model hewan adalah dapat membuat peneliti fokus dalam proses patologi yang tertentu tanpa efek atau faktor yang dapat mengubah hasil intervensi. Namun, hubungan antara eksperimen menggunakan hewan dan studi klinis tidak bersifat langsung. Terdapat beberapa ketidaktepatan dari hasil studi hewan percobaan dapat mengakibatkan terdapat hasil yang tidak diinginkan dalam studi klinis. Pengujian yang menggunakan hewan uji jika dilakukan secara sistematis dapat menjadi tolak ukur yang bersifat objektif, menilai kemudahan dalam pengujian klinis, meningkatkan presisi, dan

mengurangi kemungkinan studi klinis yang cenderung terdapat kesalahan baik pada prosedur maupun interpretasi hasil (9).

Banyak model hewan yang meniru aspek dari OA yang diderita manusia yang telah dikembangkan untuk mempelajari patofisiologi dari penyakit OA dan untuk mengevaluasi terapi yang digunakan. Injeksi menggunakan *monoiodoacetate* (MIA) pada sendi lutut adalah salah satu model OA yang paling banyak diterapkan pada hewan uji. MIA menghambat gliseraldehid-3-fosfat dehidrogenasi di kondrosit yang mengakibatkan terganggunya aktivitas glikolisis dan menyebabkan kematian sel. Kehilangan kondrosit menandakan perubahan histologi dan morfologi pada sendi lutut (10). Penggunaan MIA dalam menginduksi osteoarthritis pada hewan uji tikus memberikan hasil pada tikus yang diinduksikan memiliki pori-pori yang lebih banyak pada tulang *subchondral* dibandingkan dengan lutut pada tikus yang tidak diberikan perlakuan, tikus juga menunjukkan distribusi berat badan yang tidak merata pada lututnya terutama pada lutut yang diberikan induksi osteoarthritis (11).

