

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tulang dan sendi merupakan bagian yang penting dalam susunan anggota gerak tubuh manusia terutama saat melakukan aktivitas pergerakan. Peran yang sangat penting dari tulang dan sendi sebagai komponen gerak aktif pada ekstremitas bagian atas dan bawah tubuh seperti lengan, tungkai, serta bagian tubuh lain yang membentuk fungsi persendian akan membuat penggunaannya sangat tinggi selama kehidupan (Saladin, 2018). Seiring dengan waktu, dalam perjalanan hidupnya maka bagian tubuh manusia mengalami penuaan dan penurunan bentuk serta fungsinya. Keadaan dan proses degeneratif ini tidak terkecuali dialami juga oleh tulang dan sendi pada tubuh manusia. Keadaan degeneratif pada tulang dan sendi ini sering disebut penyakit Osteoarthritis (OA). OA akan menjadi masalah bagi individu maupun lingkungan masyarakat dimana produktivitas individu tersebut akan menjadi menurun bahkan pada derajat OA yang lebih berat maka individu tersebut akan menjadi beban bagi lingkungan masyarakat sekitarnya. Seiring dengan meningkatnya angka harapan hidup manusia maka meningkat pula angka kejadian penyakit OA ditambah dengan faktor resiko seperti obesitas yang menambah angka prevalensi OA. Hingga saat ini belum ada pengobatan ataupun penatalaksanaan definitif dalam mencegah atau menghambat penyakit ini (Hunter dan Bierma-Zeinstra, 2019).

Osteoarthritis dapat terjadi pada seluruh persendian. Lokasi sendi pada tubuh manusia yang umumnya terjadi OA adalah sendi lutut dan sendi panggul, OA pada sendi lutut terutama terjadi pada kompartemen anteromedial. Adapun OA dapat terjadi oleh karena etiologi yang berbeda-beda, dimana meningkatnya usia manusia adalah faktor penyebab yang dominan, namun terdapat perbedaan distribusi dan prevalensinya pada laki-laki dan perempuan. OA disebabkan oleh bukan hanya satu penyebab, namun akibat dari kombinasi dari berbagai faktor resiko. Keadaan OA adalah hasil dari campuran faktor sistemik dan biomekanik yang mempengaruhi lokasi dan derajat kerusakan pada sendi. Pada beberapa literatur bahkan dikatakan OA disebut sebagai suatu kegagalan sendi (*joint failure*), akibat dari kondisi yang sangat heterogen dan pada akhirnya menghasilkan kerusakan biokimia dan mekanik yang melampaui kemampuan sendi untuk memperbaiki diri. Ditinjau dari penyebabnya OA dibedakan menjadi dua kelompok, yakni OA primer dan OA sekunder. Adapun OA primer disebabkan karena faktor genetik, sedangkan OA sekunder disebabkan karena kelainan endokrin, inflamasi, metabolic, traumatic, imobilisasi yang lama, dan lain sebagainya (*Indonesian Rheumatology Association*, 2014).

Dari data mengenai prevalensi OA yang diperoleh di negara-negara barat, ditemukannya kasus OA lebih banyak berdasarkan temuan dan definisi secara radiologis dibandingkan kondisi klinis atau patologisnya, dimana persendian yang paling sering terkena OA adalah lutut, panggul, kaki, dan tulang belakang. OA mengenai area fokal dalam sendi, yang sebelumnya diawali kerusakan pada hanya area yang terlokalisir yang selanjutnya mengenai keseluruhan area sendi.

Persendian pada tubuh manusia yang paling umum terkena OA adalah lutut, panggul, kaki dan tulang belakang. Sisi yang paling sering terkena pada lutut adalah kompartemen anteromedial dari sendi tibiofemoral dan faset lateral dari sendi patellofemoral. Sedangkan pada sendi panggul aspek superolateral adalah bagian yang paling sering mengalami kerusakan, selanjutnya pada tangan dan kaki, persendian distal interphalang jari adalah yang paling sering terlibat.

Terdapat beberapa faktor resiko terjadinya OA, namun faktor yang paling kuat mempengaruhi adalah meningkatnya usia. Pada usia manusia di atas 65 tahun, sekitar 50% nya akan memberikan gambaran radiologis sesuai dengan OA, 10% pria dan 18% wanita diantaranya memperlihatkan gejala klinis OA, dan 10% diantaranya mengalami disabilitas. Populasi usia lanjut di Indonesia menurut *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2025 akan mengalami peningkatan sebesar 414% dibandingkan tahun 1990. Prevalensi OA sendi lutut di Indonesia yang tampak secara radiologis mencapai 15,5% pada pria dan 12,4% pada Wanita yang berusia antara 40-60 tahun (*Indonesian Rheumatology Association*, 2014).

Faktor risiko lain yang mempengaruhi terjadinya OA adalah jenis kelamin, ras/etnis, kepadatan tulang, perubahan estrogen pasca menopause, faktor genetik, dan faktor nutrisi. Selain itu terdapat biomekanik termasuk obesitas, kelemahan otot quadriceps, cedera sendi, trauma sendi, dan malformasi. OA pada pasien yang lebih muda biasanya merupakan konsekuensi dari trauma, malformasi, atau faktor keturunan (Ashford and Williard, 2014).

OA merupakan salah satu kondisi kesehatan kronis yang paling umum, yang tidak hanya berdampak

pada rasa sakit dan fungsi secara fisik, tetapi juga banyak dampak lainnya termasuk kesehatan mental, kesulitan tidur, partisipasi kerja, dan bahkan kematian. Hal ini dikarenakan terdapat perubahan anatomi dan fisiologi dari cairan sendi, degradasi kartilago, serta pembentukan osteofit. Hal ini menyebabkan munculnya manifestasi klinis berupa nyeri, kekakuan, pembengkakan, serta keterbatasan sendi (Allen *et al.*, 2022). Keluhan tersebut akan membatasi pasien dalam melakukan aktivitas dan pergerakan. Selanjutnya akan terjadi kerusakan dan kehilangan tulang rawan sendi secara bertahap. Apabila kerusakan terjadi pada OA derajat yang berat atau lanjut maka kerusakan akan melibatkan keseluruhan bagian sendi.

Bila dilakukan pemeriksaan pada sendi yang mengalami OA maka akan ditemukan kerusakan tulang rawan sendi, konduksi stress beban yang tidak normal, degradasi tulang rawan yang semakin progresif yang memicu terjadinya penipisan tulang rawan, fibrilasi, erosi fissura, ulserasi dan hilangnya permukaan sendi. Perubahan ini secara garis besar disebabkan oleh adanya ketidakseimbangan antara sitokin proinflamatori dan sitokin anti inflamasi pada pasien OA. Hal ini akan berakibat pada meningkatnya aktivitas katabolik yang semakin memperburuk progresivitas OA. Adanya peningkatan sitokin proinflamatori yang mendegradasi matriks diikuti dengan penurunan sitokin anti inflamasi dan *growth factor* yang berfungsi mencegah proses katabolik dalam perjalanan penyakit OA. Peran dari *Matriks Metalloproteinase* (MMP) sangat penting dalam mendegradasi matriks pada OA. Enzim Kolagenase seperti MMP-1, MMP-8, dan MMP-13 bisa mendegradasi domain heliks kolagen tipe-2. Enzim MMP-13 merupakan mediator utama pembentukan celah dan degradasi kolagen tipe-2. Patofisiologi dan mediator inflamasi yang kompleks yang terlibat dalam progresivitas OA menyebabkan tidak ada satupun pengobatan yang dapat menekan proses OA (Ashkavand *et al.*, 2013; Freitag *et al.*, 2016; Ishiguro *et al.*, 2002).

Terdapat banyak hipotesis yang berbeda mengenai proses terjadinya OA, dimana yang mendominasi adalah proses yang hanya terjadi pada tulang rawan sendi saja dibandingkan dengan isu lainnya, meskipun belakangan ini lebih cenderung melihat proses OA ini sebagai suatu proses yang terjadi pada keseluruhan sendi sinovial. Adanya aktivasi sitokin lokal dan enzim proteolitik dalam sendi, serta jalur sinyal sel yang menghubungkan perubahan aktivitas kondrosit pada tulang subkondral, synovium dan kapsul. Kebanyakan dari studi yang dilakukan tentang OA berusaha untuk memahami bagaimana sel yang terdistribusi dalam jumlah sedikit pada tulang rawan sendi mampu mempertahankan integritas permukaannya sebagai sendi normal, dan proses anabolik dan katabolik yang terjadi dalam OA. Perubahan awal pada tulang rawan sendi tampak sebagai hasil dari enzim kolagenase yang merusak integritas dari matriks kolagen tipe II yang menghambat sifat hidrofilik proteoglikans, mengakibatkan terjadinya bengkak dan pelunakan. Selanjutnya terjadi proteolisis dan kerusakan pada proteoglikan yang menyebabkan terjadi fisura dan kehilangan volume. Pada tulang subkondral terjadi peningkatan kalsifikasi dan proses angiogenesis dimulai, mulai tampak penebalan trabekula, yang menghasilkan mikrofraktur subkondral dari trabekula (Dieppe and Blom, 2017).

Saat ini berbagai upaya telah dilakukan dalam rangka melakukan regenerasi tulang rawan sendi yang rusak, baik secara non operatif atau secara operatif. Tetapi belum ada satupun metode tersebut yang dapat mengatasinya baik secara klinis maupun penunjang. Hal ini diakibatkan oleh karena kompleksitas proses yang terjadi pada proses OA yang menyebabkan kerusakan sendi. Apabila berbagai upaya tersebut tidak juga bisa mengatasi OA pada lutut dan derajat kerusakan sendi semakin berat maka pilihan penanganan selanjutnya adalah prosedur penggantian sendi lutut atau *Total Knee Replacement* (TKR). Prosedur TKR ini adalah suatu tindakan operasi mengganti permukaan sendi lutut dan bantalannya dengan komponen logam dan campuran plastik untuk mengurangi rasa sakit dan memperbaiki fungsi pergerakan sendi. Tindakan TKR ini adalah suatu prosedur yang rumit dan beresiko yang saat ini telah menjadi standar penatalaksanaan pada kasus OA derajat berat. Namun ada banyak pasien OA yang masih ragu dan takut untuk menjalani prosedur operasi ini. Walaupun tingkat keberhasilan operasi TKR cukup tinggi, tetapi pada pasca operasi pasien tetap mengalami keterbatasan dalam beraktivitas (Usiskin *et al.*, 2016).

Terdapat beberapa tindakan alternatif dalam rangka mempertahankan sendi seperti, injeksi intra articular *hyaluronic acid* (HA), *Platelet Rich Plasma* (PRP), dan terapi sel. Pelaksanaan terapi sel saat ini yang umumnya dilakukan adalah berupa penggunaan sel kondrosit dan *mesenchymal stem cell*. Metode terapi dengan penggunaan sel kondrosit terdiri dari *Autologous Chondrocyte Implantation* (ACI) dan *Matrix-Induced Autologous Chondrocyte Implantation* (MACI). Namun penggunaan metode ini memiliki banyak kelemahan, yaitu adanya keterbatasan dalam persediaan tulang rawan sendi yang sehat, kesulitan dalam proses isolasi, ekspansi kondrosit, dan dediferensiasi kondrosit dalam kultur (Poliwoda *et al.*, 2022; Li *et al.*, 2024).

Pilihan terapi sel dalam penanganan OA selanjutnya adalah penggunaan sel punca mesenkimal (SPM)

atau *mesenchymal stem cell* (MSC) yang dapat menjadi sumber sel yang potensial untuk perbaikan tulang rawan (Demoor *et al.*, 2014). Sel punca merupakan sel biologis yang belum berdiferensiasi, sel ini selanjutnya memiliki kemampuan diferensiasi menjadi sel tertentu dan juga mampu membelah melalui proses mitosis untuk menjadikan lebih banyak lagi sel. Penelitian dan pengembangan sel punca untuk aplikasi klinis terus berkembang termasuk di Indonesia. Sel punca mesenkimal banyak ditemukan pada sumsum tulang, jaringan adiposa, darah tali pusat, dan cairan/membran sinovial (Baksh *et al.*, 2004).

Penggunaan terapi berbasis MSC dalam bidang orthopaedi telah menjadi populer pada beberapa tahun belakangan ini. Oleh karena MSC dapat berdiferensiasi menjadi sel tulang rawan/kondrosit dan secara efektif mampu menekan sel-sel inflamasi, sehingga MSC menjadi salah satu pilihan dalam pengobatan OA. Injeksi MSC ke dalam sendi lutut pada pasien OA menunjukkan perubahan yang signifikan pada perbaikan tulang rawan sendi (Alahdal *et al.*, 2021b).

Beberapa studi menganjurkan akan pilihan *Dendritic Cells* (DC) atau sel dendritik sebagai mediator kunci dalam respon imun adaptif pada OA dan bahkan pada beberapa keadaan sel dendritik mampu meregulasi homeostasis jaringan dan juga berpartisipasi dalam proses penyembuhan (Wang *et al.*, 2012). Sel dendritik sendiri sudah banyak digunakan pada area vaksin, tumor dan imunologi. Transfer tolerogenik sel dendritik mulai disadari sebagai suatu strategi pengobatan penyakit inflamasi berulang yang menjanjikan (Hilkens and Isaacs, 2013). Sel dendritik sendiri adalah kelompok *Antigen Presenting Cell* (APC) yang menghasilkan mediator-mediator imun, sitokin dan mediator kimia yang berhubungan dengan penyakit inflamasi kronis. Peran sel dendritik dalam pathogenesis OA telah terkonfirmasi, namun perannya secara spesifik pada OA masih memerlukan penelitian lebih mendalam (Kriegova *et al.*, 2018).

Pada OA tikus model, sel dendritik tampak dari *Toll-Like Receptor* (TLR) teraktivasi yang berkontribusi dalam peningkatan respon inflamasi agresif. Lebih jauh lagi, beberapa peneliti telah mengkonfirmasi bahwa TLR3 memainkan peran penting dalam aktivasi sel dendritik dan respon imun OA. Sebuah studi oleh Zhanggang dan Kolega menemukan sel dendritik yang meningkat dalam sinovium kelinci yang mengalami OA derajat awal. Diwaktu yang sama, mereka menemukan bahwa peningkatan sel dendritik ini berhubungan dengan peningkatan ekspresi IL-1 β dan TNF- α dan suatu inflamasi sinovial yang tinggi. Pada waktu inflamasi dalam sinovium mereda maka sel dendritik pun menurun. Oleh sebab itulah, beberapa studi menjelaskan bahwa sel dendritik berpotensi berperan penting dalam pathogenesis OA, terutama pada derajat awal (Mathiessen and Conaghan, 2017).

Penelitian yang dilakukan oleh Alahdal, dkk.(2021b) pada hewan tikus OA, didapatkan sel dendritik dalam jumlah besar dalam sinovium pada OA derajat awal, hal ini dikaitkan dengan peningkatan kadar IL-1 β dan TNF- α . Sebuah studi lainnya yang meneliti tentang interaksi dari sel dendritik dan sel *T regulatory* (Treg) pada OA dan RA menemukan bahwa peningkatan sel dendritik yang signifikan dibanding T- reg, mengindikasikan bahwa T-reg kehilangan efek supresifnya pada sel dendritik yang matur (*et al.*, 2012).

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang, maka masalah dalam penelitian ini dapat dirumuskan sebagai berikut:

1. Apakah pemberian imunoterapi sel dendritik pada pasien OA lutut mempengaruhi kadar sitokin pro-inflamasi IL-6 dan TNF- α ?
2. Apakah pemberian imunoterapi sel dendritik pada pasien OA lutut mempengaruhi fungsional secara klinis ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Melihat pengaruh pemberian imunoterapi sel dendritik pada pasien osteoarthritis lutut terhadap perubahan sitokin proinflamasi IL-6 dan TNF- α , perubahan radiologis, serta fungsional klinis.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui pengaruh pemberian imunoterapi sel dendritik terhadap kadar sitokin pro-inflamasi IL-6 dan TNF- α pada pasien osteoarthritis lutut.
2. Mengetahui pengaruh pemberian imunoterapi sel dendritik terhadap perubahan fungsional sendi lutut pada pasien osteoarthritis lutut.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Untuk Ilmu Pengetahuan

Bila penelitian ini menunjukkan hasil yang signifikan, maka hasil penelitian ini dapat membuktikan secara ilmiah bahwa sel dendritik dapat menurunkan proses inflamasi pada osteoarthritis lutut dan memperbaiki fungsi sendi lutut.

1.4.2 Untuk Terapan

Praktisi kesehatan dapat menggunakan sel dendritik sebagai terapi OA sendi lutut pada pasien yang tidak dapat melakukan operasi *Total Knee Replacement*.