



Tatalaksana Terapi Sel Punca Mesenkimal Otologus untuk Cedera Tulang Rawan Sendi Lutut

Maurin Merlina,* Andri M. T. Lubis, Angela C. Ardhianie,* Yuyus Kusnadi***

*Laboratorium ReGeniC, PT Bifarma Adiluhung, Jakarta, Indonesia

**Departemen Orthopaedi & Traumatologi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Cedera tulang rawan merupakan masalah klinis umum yang terjadi akibat kerusakan matriks tulang rawan, kerusakan tulang rawan parsial, atau kerusakan total sebagai akibat dari kecelakaan traumatik. Jika diabaikan, degenerasi tulang rawan yang progresif dapat berkembang menjadi osteoarthritis (OA) dan mengganggu mobilitas penderita. Telah diketahui bahwa lesi tulang rawan tidak dapat kembali normal karena kemampuan menyembuhkan diri tulang rawan sendi sangat terbatas. Ketiadaan pasokan darah ke tulang rawan dan rendahnya aktivitas metabolisme kondrosit menghalangi proses penyembuhan alamiah yang melibatkan sintesis tulang rawan hialin baru dan mobilisasi sel punca dari sumsum tulang ke daerah lesi. Saat ini, penggantian sendi lutut total menjadi satu-satunya pilihan tindakan pada kerusakan tulang rawan atau OA tingkat akhir, namun prosedur tersebut harus diulangi dalam 10-15 tahun. Transplantasi sel punca mesenkimal dapat menjadi pilihan terapi untuk memperbaharui tulang rawan yang rusak. Metode ini cocok diterapkan pada tingkat kerusakan sedang hingga lanjut dengan tujuan untuk menunda perluasan cedera dan penggantian sendi lutut.

Kata kunci: Cedera tulang rawan, otologus, sel punca mesenkimal, sendi lutut, tatalaksana

ABSTRACT

Cartilage injury is a common clinical problem that mainly occurs due to cartilage matrix disruption, partial thickness defect, or full thickness defect as a result of traumatic accident. If left untreated, progressive cartilage degeneration could lead to osteoarthritis (OA) and impede mobility. Cartilage lesions are irreversible because of limitation of self-healing capability of articular cartilage. Lack of blood supply in cartilage and low chondrocytes metabolism activity impair natural healing that suppose to fill the defect by increasing hyaline cartilage synthesis or mobilizing stem cell from bone marrow to the site of injury. Knee joint replacement is currently the only treatment option for the end stage of cartilage damage and OA, yet the procedure should be repeated in 10-15 years. Transplantation of mesenchymal stem cells to regenerate the injured cartilage can be an option. This method is suitable for intermediate to advance stage of cartilage damage to delay the process of injury and joint replacement procedure. **Maurin Merlina, Andri M.T. Lubis, Angela C. Ardhianie, Yuyus Kusnadi. Management of Autologous Mesenchymal Stem Cell Therapy for Knee Joint Cartilage Defect.**

Keywords: Cartilage injury, autologous, mesenchymal stem cell, knee joint, management

PENDAHULUAN

Tulang rawan sendi merupakan jaringan yang melapisi permukaan ujung-ujung tulang pada area sendi. Fungsi tulang rawan pada sendi lutut adalah sebagai bantalan yang melindungi femur, tibia, dan patella selama menumpu berat badan dan memuluskan pergerakan sendi. Cedera tulang rawan dapat disebabkan oleh trauma ataupun penyakit degeneratif. Bergantung pada luas, kedalaman, dan lokasi lesi, kerusakan matriks tulang rawan akibat trauma terkadang masih mungkin sembuh sendiri, namun sulit pada sebagian besar kasus. Rendahnya

kemampuan *self-healing* disebabkan karena area tulang rawan sendi bersifat avaskuler, sehingga tidak tersedia pasokan darah ke area tersebut. Berbeda dengan penyebab traumatik yang sifatnya seketika, kerusakan tulang rawan akibat penyakit degeneratif terjadi secara perlahan, progresif, dan sulit kembali normal. Proses degenerasi tulang rawan diawali dengan melunaknya jaringan tulang rawan yang berlanjut dengan terjadinya fragmentasi dan hilangnya tulang rawan. Saat bantalan tulang rawan hilang, maka tulang keras di bawahnya terpapar dan menjadi rentan terhadap kerusakan, suatu

kondisi yang dikenal sebagai osteoarthritis (OA).¹

Tatalaksana terapi sel punca yang dibahas pada artikel ini berfokus pada cedera tulang rawan yang disebabkan oleh trauma, baik akibat terjatuh maupun cedera olahraga. Jika penyakit degenerasi tulang rawan umumnya dialami oleh orang-orang lanjut usia, cedera tulang rawan sendi lutut akibat trauma dapat terjadi pada siapa saja, tanpa mengenal jenis kelamin dan usia. Cedera tulang rawan bahkan dapat ditemukan pada orang-orang sehat tanpa disadari karena



pada tahap awal tidak menimbulkan nyeri dan tidak terdeteksi secara radiografi.² Faktor risiko terjadinya trauma sendi lutut meningkat pada orang tua, orang dengan obesitas, orang dengan kelainan struktur sendi lutut, atlet profesional ataupun amatir, juga orang awam yang gemar melakukan olahraga *high-impact* dengan frekuensi tinggi.^{3,4} Pada atlet risiko lebih tinggi karena kegiatan *high-impact* yang tidak dapat dihindari.

Cedera tulang rawan sendi lutut akibat trauma mekanis apabila diabaikan dapat berkembang menjadi OA. Suatu penelitian terhadap 117 pasien cedera tulang rawan lutut mengungkapkan bahwa dalam dua tahun, 81% pasien mengalami OA simptomatik, 15% pasien tetap stabil, dan hanya 4% yang membaik.⁵ Faktor utama yang mempengaruhi kecepatan perkembangan cedera antara lain jenis kelamin, di mana progresivitas cedera pada pria lebih cepat, indeks massa tubuh, dan usia.⁶ Oleh sebab itu, tindakan korektif sedini mungkin terhadap cedera tulang rawan sangat penting untuk mencegah perkembangan lesi menjadi OA.

Terapi sel punca mesenkimal yang bersumber dari sumsum tulang pasien sendiri (otologus) merupakan salah satu alternatif tindakan korektif pada cedera tulang rawan sendi lutut. Status terapi sel punca di Indonesia berdasarkan regulasi pemerintah adalah penelitian berbasis pelayanan, yang artinya dapat ditawarkan sebagai layanan medis kepada pasien di rumah sakit dengan izin komite etik penelitian. Konsekuensinya, klinisi yang ingin melakukan terapi ini perlu mematuhi kriteria dan prosedur penelitian yang telah disetujui oleh komite etik.

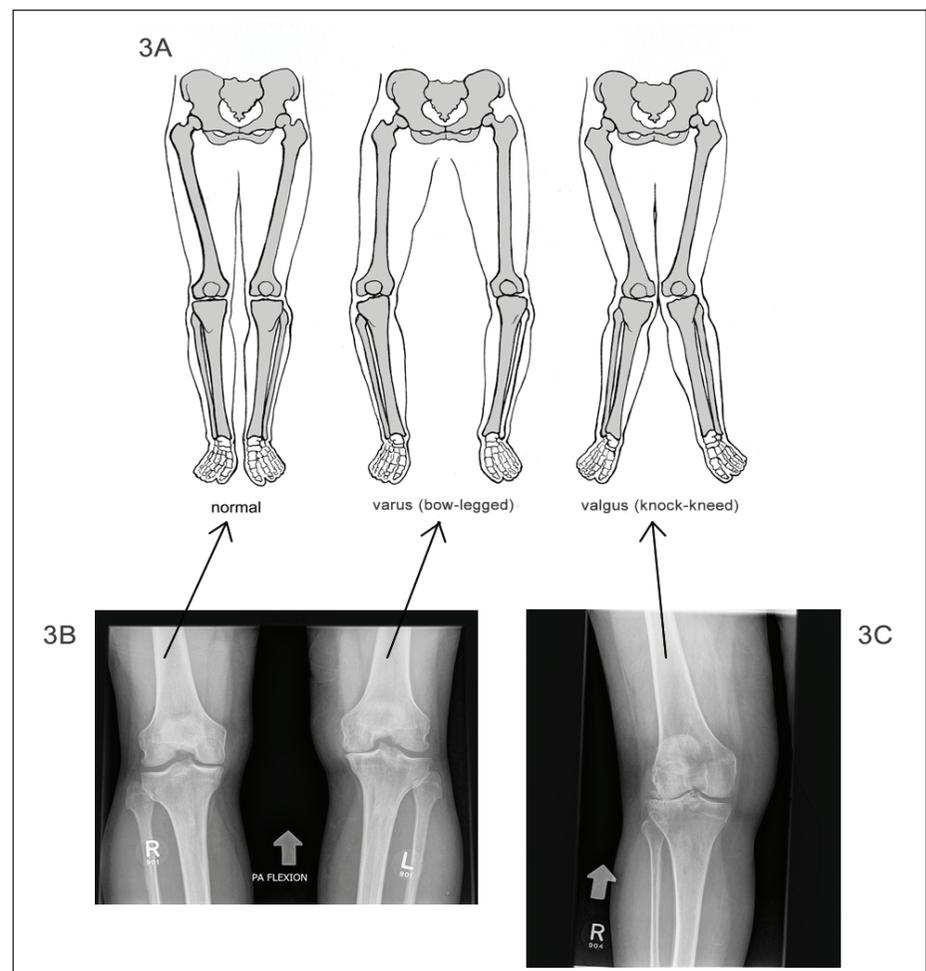
PATOGENESIS

Patogenesis cedera tulang rawan hingga berkembang menjadi osteoarthritis dapat dibagi menjadi tiga fase, yaitu fase trauma, fase akut, dan fase kronis. Fase trauma adalah saat terjadinya benturan, tekanan, atau gesekan pada sendi lutut yang mengakibatkan cedera tulang rawan dan terjadi dalam hitungan detik. Setelah itu, disusul dengan fase akut atau disebut juga fase inflamasi yang berlangsung selama kurang lebih dua bulan pasca-trauma dan kemudian berlanjut ke fase kronis.⁷

Trauma mekanis yang terjadi sekejap pada sendi lutut dapat menyebabkan patah tulang, putusnya ligamen, robekan meniskus, lesi pada kapsul sendi dan sinovium, atau defek pada tulang rawan. Serpihan tulang rawan dapat terlepas dari bagian subkondral dan seketika itu pula terjadi nekrosis jaringan tulang rawan. Lesi tulang rawan yang cukup dalam dapat memicu keluarnya matriks ekstraseluler. Jika trauma juga menyebabkan pecahnya pembuluh darah pada kapsul sendi, sinovium, meniskus, atau tulang subkondral, seperti yang dialami oleh 90% pasien, maka akan terjadi pendarahan intraartikuler atau hemarthrosis. Keluarnya matriks ekstraseluler dan plasma akibat hemarthrosis menyebabkan dilusi konsentrasi asam hialuronan dan *lubricin* dalam cairan sinovial, sehingga mengganggu fungsi lubrikasi cairan tersebut.⁸

Memasuki fase akut, sel tulang rawan yang masih bertahan menjadi aktif melakukan

metabolisme, yang melepaskan enzim serta mediator inflamasi. Sitokin yang sangat berperan dalam respons inflamasi pasca-trauma adalah IL-1, IL-6, dan TNF α . IL-1 menginduksi degradasi matriks tulang rawan dengan cara menghambat sintesis matriks ekstraseluler dan anabolisme faktor-faktor pertumbuhan. IL-6 dan TNF α menyebabkan degradasi proteoglikan.^{9,10} Neutrofil yang juga makin aktif memproduksi *reactive oxygen species*, elastase, dan enzim lisosomal lainnya, mendegradasi proteoglikan dan merangsang apoptosis dari sel-sel tulang rawan.¹¹ Enzim-enzim yang dilepaskan oleh neutrofil turut mendegradasi *lubricin* dan keberadaan mediator inflamasi pada cairan sinovial menekan sintesis *lubricin*.¹² Jaringan kolagen yang rusak akan melepaskan ikatannya terhadap *glycosaminoglycan* (GAG), pada saat itulah terjadi pembengkakan tulang rawan.¹³ Inflamasi sendi yang berlangsung lebih dari 4 minggu meningkatkan risiko terjadinya artrofibrosis.



Gambar 1. Perubahan bentuk sendi pada cedera tulang rawan yang sudah berkembang menjadi OA¹⁵

TEKNIK

GEJALA KLINIS DAN DIAGNOSIS

Diagnosis cedera tulang rawan ditegakkan berdasarkan kombinasi gejala klinis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan radiografi, dan artroskopi. Gejala klinis antara lain nyeri terutama pada bagian anterior persendian dan rasa kaku apabila sendi digerakkan. Pada pemeriksaan fisik, sering ditemukan sedikit efusi dan krepitasi tulang jika lutut digerakkan.¹⁴ Pada lesi tulang rawan tingkat lanjut, dapat diamati adanya deformitas sendi lutut berupa *varus* atau *valgus* (Gambar 1).

Pemeriksaan radiologis untuk diagnosis cedera tulang rawan adalah *magnetic resonance imaging* (MRI), terutama MRI *cartilage sequence*. Dari pemeriksaan *X-ray* dapat diketahui adanya serpihan osteofit, kista, sklerosis subkondral, dan reduksi jarak antar tulang. MRI merupakan teknik pencitraan terbaik untuk mengamati kondisi jaringan lunak. Dari gambaran MRI, dapat dievaluasi kondisi morfologi, ketebalan, dan volume tulang rawan. Artroskopi atau teropong sendi merupakan *gold standard* untuk memeriksa kondisi patologis sendi, misalnya untuk menentukan secara akurat lokasi, luas, dan kedalaman lesi.¹⁶

Cedera tulang rawan sendi lutut dapat diklasifikasikan ke dalam sistem penilaian

(*scoring*). Beberapa sistem penilaian derajat lesi tulang rawan yang dapat digunakan, di antaranya adalah sistem klasifikasi Outerbridge, Kellgren-Lawrence, dan *International Cartilage Repair Society* (ICRS). Pada aplikasi klinis terapi sel punca ini, sistem penilaian yang digunakan adalah sistem ICRS. Klasifikasi ICRS adalah berdasarkan kedalaman lesi (Gambar 2).

TATALAKSANA

Tatalaksana terapi sel punca mesenkimal otologus yang efektif pada cedera tulang rawan sendi lutut meliputi pemeriksaan penyakit infeksius, biopsi sumsum tulang, *debridement*, dan *microfracture*, kultur sel punca mesenkimal, serta penyuntikan secara intraartikuler.^{18,19} Untuk tatalaksana yang optimal, dibutuhkan kerja sama yang baik antara dokter, pasien, dan laboratorium pengolahan sel punca.

Tahap 1: Pemeriksaan darah antiHIV, antiHCV, dan HbsAg

Pemeriksaan darah untuk melihat titer antiHIV, antiHCV, dan HbsAg diperlukan sebagai syarat penerimaan sampel pasien oleh laboratorium pengolahan sel punca. Status terbebas dari ketiga penyakit infeksi tersebut sangat penting untuk menghindari risiko kontaminasi silang saat proses kultur di

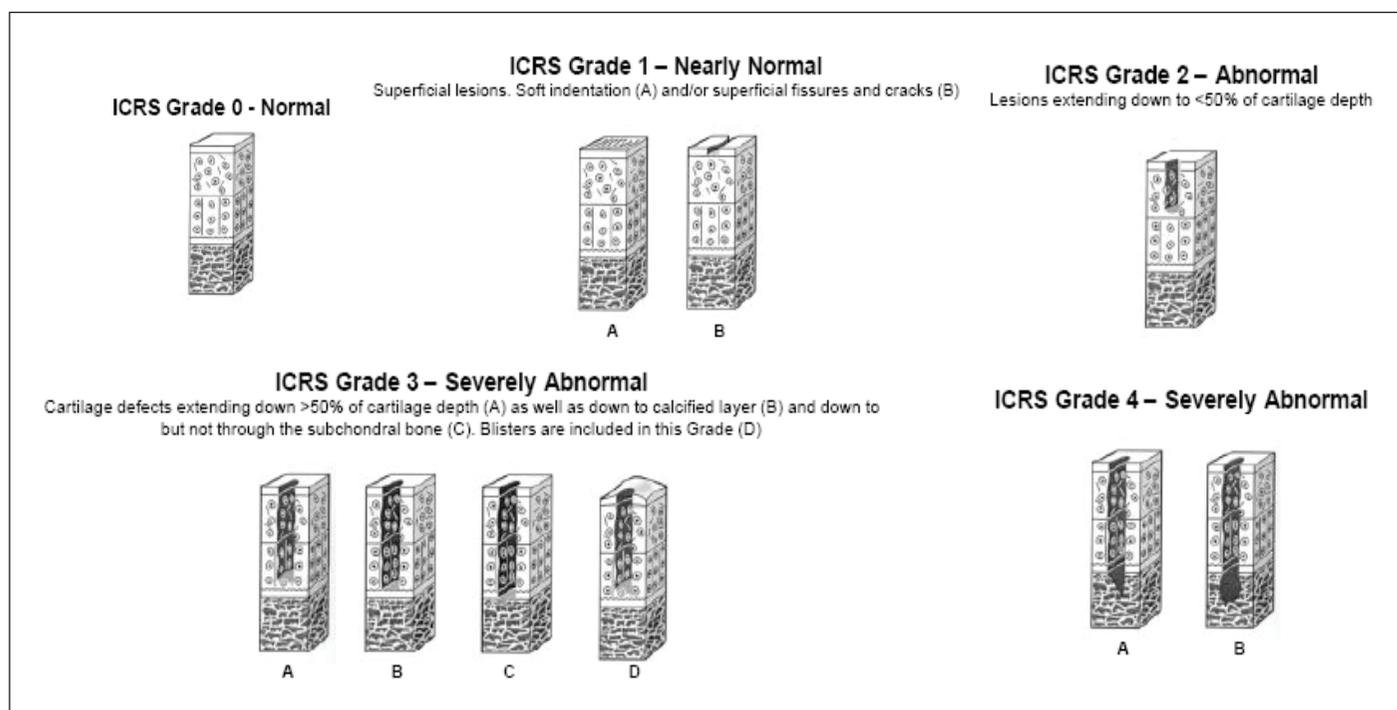


laboratorium. Bahan yang diperlukan untuk memenuhi ketiga pemeriksaan tersebut adalah sampel 5 ml darah tepi pasien.

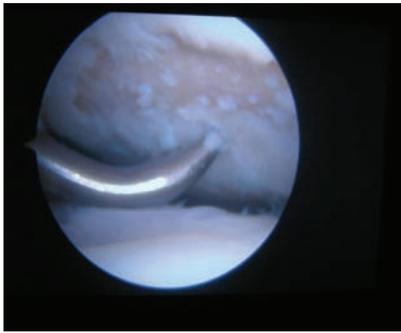
Tahap 2: Biopsi sumsum tulang, artroskopi, dan *microfracture* pada lesi tulang rawan

Biopsi sumsum tulang dilakukan dalam satu rangkaian dengan prosedur artroskopi dan prosedur *microfracture* (Gambar 3) pada lesi tulang rawan agar anestesi epidural cukup sekali saja dilakukan selama periode terapi. Sumsum tulang dibiopsi dari krista iliaka menggunakan jarum biopsi/aspirasi sumsum tulang. Volume sumsum tulang yang dibutuhkan untuk kultur sel punca mesenkimal adalah sekitar 30 ml yang dicampur dengan heparin sebanyak 20%. Selain sumsum tulang, sebanyak 25 ml darah pasien juga diambil dari vena lengan. Darah ini selanjutnya akan disentrifugasi untuk dipisahkan serumnya. Serum pasien diperlukan sebagai cairan pembawa sel punca saat siap diinjeksikan.

Pada saat artroskopi, dilakukan prosedur *debridement* untuk membersihkan serpihan tulang rawan yang masih tertinggal di daerah lesi agar tidak menghalangi prosedur terapi. Selanjutnya dilakukan prosedur *microfracture* pada lesi/defek dengan tujuan



Gambar 2. Derajat kedalaman cedera tulang rawan menurut skala ICRS¹⁷



Gambar 3. Prosedur artroskopi invasif minimal dan *microfracture* pada daerah lesi tulang rawan [Sumber: Dokumentasi pribadi penulis]

menciptakan inflamasi ringan. Inflamasi ringan ini diperlukan untuk menginduksi sekresi faktor-faktor pertumbuhan yang memberi sinyal untuk mengarahkan sel punca mesenkimal ke daerah lesi ketika diimplan. Perlu diperhatikan bahwa lubang-lubang mikro yang dibuat dapat menutup kembali secara alamiah seiring waktu, sehingga dokter dan pihak laboratorium pengolahan sel punca perlu memperhatikan selang waktu antara *microfracture* dan penyuntikan sel punca, selang waktu tersebut sama dengan lamanya sel punca dikultur di laboratorium. Secara empiris, interval waktu maksimal yang masih memberikan hasil yang baik adalah 34 hari.

Tahap 3: Kultur sel punca mesenkimal dari sumsum tulang

Sel punca mesenkimal diisolasi dan diperbanyak selama kurang lebih tiga minggu dengan metode yang telah divalidasi.²⁰ Untuk menjamin kualitas, sel punca harus dikultur di laboratorium yang memiliki izin operasional dari Kemenkes RI dan fasilitas *Good Manufacturing Practice* (GMP). Selain mampu melakukan kultur, laboratorium pengolahan sel punca harus mampu melakukan karakterisasi dan menguji sterilitas produk sel punca terhadap bakteri, jamur, *Mycoplasma*, dan endotoksin. Karakterisasi kultur sel diperlukan untuk membuktikan bahwa yang diperbanyak adalah sel punca jenis mesenkimal.

Tahap 4: Penyuntikan suspensi sel punca mesenkimal secara intraartikuler

Dosis sel punca mesenkimal yang diberikan adalah minimal 10 juta sel hidup, dengan viabilitas sel di atas 80%. Prosedur penyuntikan sel punca mesenkimal adalah sebagai berikut:

- Area lutut dibersihkan dengan *povidone iodine* dan alkohol 70%.
- Pasang duk bolong steril dengan posisi lubang mengekspos area lutut.
- Suntikkan sedikit NaCl 0,9% pada sendi dan tarik sedikit cairan sendi untuk memastikan bahwa posisi jarum suntik sudah tepat berada di dalam sendi.
- Lepaskan *syringe* NaCl dari jarumnya dan ganti dengan *syringe* berisi suspensi sel

punca dalam serum pasien. Pastikan bahwa sel punca tersuspensi merata di dalam serum pasien. Suntikkan perlahan suspensi sel tersebut ke dalam sendi.

e. Lepaskan *syringe* sel punca dari jarumnya dan ganti dengan *syringe* berisi asam hialuronan. Suntikkan asam hialuronan perlahan ke dalam sendi lutut.

f. Cabut jarum dan tutup lubang bekas penyuntikan

Pasca-penyuntikan, pasien diminta untuk tidak menumpu berat badan (*non-weight bearing*) pada lutut yang sakit selama enam minggu. Fisioterapi yang disesuaikan dengan lesi boleh dilakukan untuk mencegah sendi lutut menjadi kaku. Setelah satu bulan, pasien boleh bertumpu sebagian dan secara bertahap bertumpu secara normal. Sampai 6 bulan setelah penyuntikan sel punca, pasien dihibau tidak melakukan aktivitas yang membebani sendi lutut secara berlebihan. Setelah 6 bulan, pasien dapat kembali beraktivitas secara normal.



Gambar 3. Prosedur implantasi sel punca mesenkimal otologus melalui injeksi intraartikuler [Sumber: Dokumentasi ReGeniC]

TEKNIK

Keberhasilan dan efektivitas tatalaksana terapi sel punca mesenkimal otologus sangat ditentukan oleh:

1. Ketepatan diagnosis derajat keparahan kerusakan tulang rawan, yaitu derajat 3 menurut sistem ICRS.
2. Usia pasien tidak lebih dari 55 tahun karena terkait dengan kualitas sel punca.
3. Teknik operasi artroskopi dan *microfracture* yang baik. Prosedur *microfracture* penting untuk dilakukan dalam interval tidak lebih dari sebulan sebelum implantasi sel punca.
4. Dosis sel punca mesenkimal minimal 10 juta sel hidup.
5. Kombinasi dengan *scaffold* yang sesuai, pada terapi ini digunakan asam hialuronan sebagai *scaffold*. Asam hialuronan diberikan secara berkala setelah implantasi sel punca sesuai dosis dan frekuensi yang dianjurkan.

6. Kepatuhan pasien untuk *non-weight bearing* selama enam minggu pertama pasca-terapi.

7. Rehabilitasi pasca-terapi yang sesuai dengan letak lesi.

PROGNOSIS

Penelitian berbasis pelayanan terapi sel punca mesenkimal otologus di Indonesia telah dilakukan oleh Laboratorium ReGeniC, PT Bifarma Adiluhung, bekerja sama dengan Departemen Orthopaedi dan Traumatologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/ Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo. Jumlah pasien yang telah menjalani terapi sebanyak delapan pasien, tujuh di antaranya mengalami perbaikan tulang rawan yang memuaskan dinilai dari hasil MRI pasca-terapi dan penurunan skor ICRS. Seorang pasien dengan hasil terapi kurang maksimal terindikasi



pasca-terapi mengidap *rheumatoid arthritis* berdasarkan pemeriksaan histopatologi.

SIMPULAN

Penatalaksanaan terapi sel punca mesenkimal otologus dapat diterapkan pada kasus cedera tulang rawan sendi lutut ICRS derajat 3. Kerja sama yang baik antara dokter, pasien, dan laboratorium pengolahan sel punca sangat penting untuk keberhasilan terapi ini. Efektivitas terapi bergantung pada kesesuaian kriteria dan usia pasien, serta tindakan pendamping yang mendukung keberhasilan terapi ini. Mengingat terapi sel punca saat ini masih tergolong penelitian berbasis pelayanan, adalah penting bagi dokter penanggung jawab untuk meminta persetujuan dan melaporkan hasil terapi kepada komite etik yang berwenang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Romanelli D, Watanabe DS, Mandelbaum BR. Articular cartilage injuries. American Orthopaedic Society for Sports Medicine [Internet]. 2008. Available from: www.sportsmed.org.
2. Cicuttini F, Ding C, Wluka A, Davis S, Ebeling PR, Jones G. Association of cartilage defects with loss of knee cartilage in healthy, middle-age adults: A prospective study. *Arthritis Rheum*. 2005; 52: 2033-9.
3. Ding C, Cicuttini F, Scott F, Cooley H, Jones G. Knee structural alteration and BMI: A cross-sectional study. *Obes Res*. 2005; 13: 350-61.
4. Witvrouw E, Van Ginckel A. Effects of exercise on cartilage status. *Aspetar Sports Medicine J*. 2013; 2(4): 568-74.
5. Davies-Tuck ML, Wluka AE, Wang Y, Teichtahl AJ, Jones G, Ding C, et al. The natural history of cartilage defects in people with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 2008; 16(3): 337-42.
6. Wang Y, Ding C, Wluka AE, Davis S, Ebeling PR, Jones G, et al. Factors affecting progression of knee cartilage defects in normal subjects over 2 years. *Rheumatology* 2005; 45(1): 79-84.
7. Lotz MK. Posttraumatic osteoarthritis: Pathogenesis and pharmacological treatment options. *Arthritis Res Ther*. 2010; 12: 1-9.
8. Otsuki S, Brinson DC, Creighton L, Kinoshita M, Sah RL, D'Lima D, et al. The effect of glycosaminoglycan loss on chondrocyte viability: A study on porcine cartilage explants. *Arthritis Rheum*. 2008; 58: 1076-85.
9. Cameron ML, Fu FH, Paessler HH, Schneider M, Evans CH. Synovial fluid cytokine concentrations as possible prognostic indicators in the ACL-deficient knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 1994; 2: 38-44.
10. Van den Berg WB, Joosten LA, Van de Loo FA. TNF-alpha and IL-1 beta are separate targets in chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1999; 17(6 Suppl 18): 105-14.
11. Borsiczky B, Fodor B, Racz B, Gasz B, Jeges S, Jancso G, et al. Rapid leukocyte activation following intraarticular bleeding. *J Orthop Res*. 2006; 24: 684-9.
12. Elsaid KA, Fleming BC, Oksendahl HL, Machan JT, Fadale PD, Hulstyn MJ, et al. Decreased lubricin concentrations and markers of joint inflammation in the synovial fluid of patients with anterior cruciate ligament injury. *Arthritis Rheum*. 2008; 58: 1707-15.
13. Quinn TM, Grodzinsky AJ, Hunziker EB, Sandy JD. Effects of injurious compression on matrix turnover around individual cells in calf articular cartilage explants. *J Orthop Res*. 1998; 6: 490-9.
14. Filho MMCC, Doca D, Cohen M, Ferretti M. Updating on diagnosis and treatment of chondral lesion of the knee. *Rev Bras Ortop*. 2012; 47(1): 12-20.
15. Cameron J. Knee conditions & disability. In: Tile M, editor. *The Workplace Safety and insurance appeals tribunal* [Internet]. 2015 March 5. Available from: <http://www.wsiat.on.ca/english/mlo/knee.htm>.
16. Hasan M, Shuckett R. Clinical features and pathogenetic mechanisms of osteoarthritis of the hip and knee. *BCM J*. 2010; 52(8): 393-8.
17. Brittberg M, Aglietti P, Gambardella R, Hangody L, Hauselmann HJ, Jakob RP, et al. ICRS cartilage injury evaluation package [Internet]. 2000. Available from: http://www.cartilage.org/_files/contentmanagement/ICRS_evaluation.pdf
18. Lubis VK, Lubis AMT, Kusnadi Y, Sandhow L, Merlina M. Implantasi sel punca mesenkimal autolog pada cedera tulang rawan sendi lutut. *CDK*. 2012; 39(6): 463-4.
19. Lubis AMT, Lubis VK. Adult bone marrow stem cells in cartilage therapy. *Acta Med Indones*. 2012; 44(1): 62-8.
20. Lubis AMT, Sandhow L, Lubis VK, Noor A, Gumay F, Merlina M, et al. Isolation and cultivation of mesenchymal stem cells from iliac crest bone marrow for further cartilage defect management. *Acta Med Indones*. 2011; 43(3): 178-84.