



Terapi Injeksi Intra-artikular *Platelet Rich Plasma* untuk Regenerasi *Cartilage* pada Osteoartritis Lutut

Joshua Sutikno

Dokter Umum RS Fatima, Ketapang, Kalimantan Barat, Indonesia

ABSTRAK

Osteoartritis merupakan salah satu penyakit sendi yang paling sering ditemui. Pengobatan dengan *platelet-rich plasma* (PRP) dapat dipertimbangkan karena *growth factor* dalam PRP terbukti mampu memulihkan berbagai jaringan. PRP diharapkan dapat menjadi terapi osteoartritis dan memperbaiki kartilago.

Kata kunci: Injeksi intra-artikular, osteoartritis, *platelet rich plasma*

ABSTRACT

Osteoarthritis is one of the most frequent joint diseases. Treatment with platelet-rich plasma (PRP) may be considered because platelet-rich plasma (PRP)'s growth factor can repair tissue. PRP can potentially be the main treatment of OA and to repair the cartilage. **Joshua Sutikno. Platelet-Rich Plasma Intraarticular Injection for Cartilage Regeneration in Knee Osteoarthritis**

Keywords: Intra-articular injection, osteoarthritis, platelet rich plasma

LATAR BELAKANG

Osteoartritis (OA) adalah kelainan kronis sendi sinovial dengan beberapa proses, antara lain kerusakan kartilago, pembentukan osteofit, *remodelling* tulang subkondral, dan peradangan sendi.¹ Pada beberapa kasus, akan terbentuk kista pada tulang subkondral serta fibrosis kapsular. Penyakit ini tidak sepenuhnya degeneratif, sehingga terminologi *degenerative arthritis* pada OA sudah tidak dapat digunakan.^{1,2}

Penyakit OA merupakan penyakit sendi yang paling sering ditemui dan jauh lebih banyak daripada artritis reumatoid.¹ Penyakit ini mengenai semua *gender* serta semua ras. Sendi yang paling sering terkena adalah sendi penopang beban seperti panggul, lutut, dan tulang belakang. Di AS, insidens OA menurut lokasinya adalah 100 untuk OA tangan, 88 untuk OA panggul, dan 240 untuk OA lutut, per 100.000 orang/tahun, terutama pada usia 50 tahun hingga 70 tahun.² Angka kejadian OA pada laki-laki dan perempuan hampir sama, namun jumlah sendi yang terkena OA lebih banyak pada perempuan.¹ Di Indonesia, diperkirakan sekitar 1-2 juta penduduk menderita OA.³ Angka ini terus meningkat

karena makin banyaknya penduduk berusia lanjut.¹⁻³

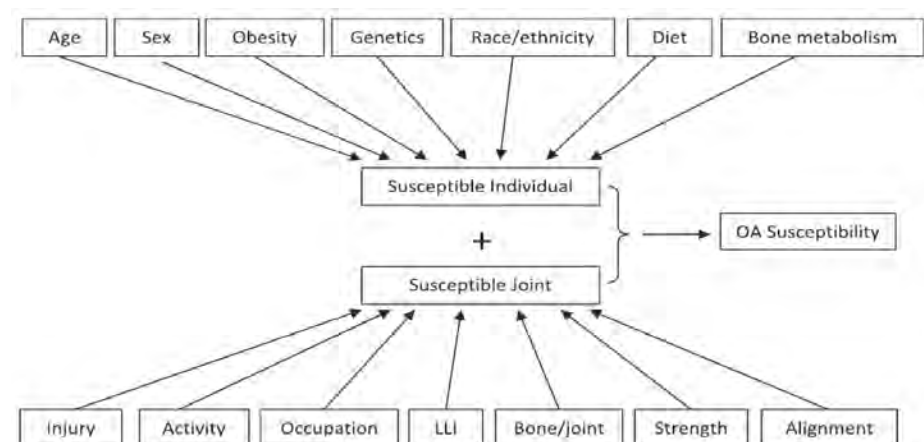
Belum adanya terapi yang memadai serta banyaknya faktor pemicu merupakan tantangan pengobatan. *Plasma Rich Plasma* (PRP) merupakan terapi yang diharapkan mampu menghentikan proses penyakit ini.^{3,4}

Osteoartritis

Solomon menyatakan bahwa osteoartritis

bukan artritis degeneratif karena terjadi fenomena destruksi dan *repair*.¹ Faktor risiko osteoartritis yaitu faktor individu dan faktor sendi. Faktor individu antara lain umur, *gender*, obesitas, ras, diet, dan metabolisme tulang. Sedangkan faktor sendi yaitu trauma, aktivitas, pekerjaan, panjang tulang berbeda, kekuatan, dan *alignment* (**Gambar**).^{1,2}

Etiologi OA terbagi menjadi primer dan sekunder.⁵ Osteoartritis primer adalah



Gambar. Faktor risiko OA.¹

Alamat Korespondensi email: joshua_210689@hotmail.com



penuaan normal kartilago; beberapa penderita OA memiliki kelainan genetik, sehingga terjadi lebih awal. Berbeda dengan OA primer, OA sekunder lebih sering dan diketahui penyebab utamanya yaitu besarnya massa yang ditopang sendi seperti pada obesitas. Beberapa kelainan anatomi serta trauma juga dapat menjadi penyebab.⁵

Faktor usia merupakan faktor yang paling berpengaruh pada OA; risiko OA meningkat pada usia 50 hingga 70 tahun.^{1,3} Faktor jenis kelamin, tidak berpengaruh pada angka kejadian, namun mempengaruhi keparahan/*severity*. Pada wanita, sendi yang terkena lebih banyak dan lebih parah. Hipotesis pengaruh esterogen dan progesteron pada wanita menopause masih belum dapat dibuktikan.^{1,2} Obesitas mempengaruhi massa yang ditopang sendi, makin besar massa maka makin cepat terjadi kerusakan kartilago.¹

Lima proses terbentuknya OA, yaitu: (1) kerusakan kartilago; (2) terbentuknya kista subkondral; (3) sklerosis tulang di sekitarnya; (4) terbentuknya osteofit; dan (5) fibrosis kapsul.¹ Pada kondisi normal, kondrosit mempertahankan keseimbangan sintesis dan degradasi matriks ekstraseluler. Matriks ekstraseluler antara lain kolagen tipe II, *aggrecan*, dan yang paling banyak proteoglikan.⁶ Kerusakan kartilago merupakan awal berkembangnya OA. Jika terjadi kerusakan, jaring-jaring kolagen gagal mempertahankan kartilago, sehingga proteoglikan keluar.^{1,6} Kartilago menjadi lebih kaku menyebabkan kondrosit melepaskan berbagai enzim pendegradasi matriks dan agen inflamasi. *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan sel mati menyebabkan enzim terus diproduksi, menghambat sintesis matriks baru, dan mengoksidasi sel intraseluler dan ekstraseluler.⁶

Kartilago berfungsi untuk menyebar gaya agar merata ke seluruh permukaan. Jika ada bagian yang tidak rata, gaya akan terpusat pada satu titik dan mempengaruhi tulang subkondral. Hasilnya adalah *trabecular degeneration* dan terbentuknya kista pada tulang subkondral. Peningkatan pembuluh darah dan sklerosis adalah bagian akhir kerusakan. Sisa kartilago masih dapat beregenerasi dan *remodelling*. Pada tepi-tepi kartilago terbentuk pertumbuhan tulang secara endokondral. Pertumbuhan tulang ini

Tabel. Berbagai *growth factor* dalam PRP beserta fungsinya¹¹

Growth Factor	Fungsi
<i>Transforming growth factor-beta</i>	Stimulasi proliferasi <i>undifferentiated mesenchymal cell</i> ; mitogenesis endotelial, fibroblas, dan osteoblas; sintesis kolagen dan mengatur sekresi kolagenase; efek mitogenik untuk <i>growth factor</i> lain; stimulasi <i>endothelial chemotaxis</i> dan angiogenesis; menghambat proliferasi makrofag dan limfosit.
<i>Basic fibroblast growth factor</i>	Memacu pertumbuhan dan diferensiasi kondrosit dan osteoblas; mitogenik untuk stem sel, kondrosit, dan osteoblas
<i>Platelet derived growth factor</i>	Mitogenik untuk sel mesensimal dan osteoblas; stimulasi <i>chemotaxis</i> dan mitogenesis fibroblas/gliial/otot polos; mengatur sekresi kolagenase dan sintesis kolagen; stimulasi makrofag
<i>Epidermal growth factor</i>	Stimulasi <i>endothelial chemotaxis</i> /angiogenesis; mengatur sekresi kolagenase; stimulasi mitogenesis epitelial
<i>Vascular endothelial growth factor</i>	Meningkatkan angiogenesis dan permeabilitas pembuluh darah; stimulasi mitogenesis untuk sel endotel
<i>Connective tissue growth factor</i>	Meningkatkan angiogenesis, regenerasi kartilago.

disebut osteofit, cepat namun tidak matang dan mengakibatkan rasa nyeri. Inflamasi sinovial, salah satu proses penting dalam perjalanan penyakit OA, merupakan akibat dari terlepasnya matriks kartilago ke cairan sinovial. Inflamasi dalam jangka panjang menyebabkan fibrosis kapsul.^{1,7}

Hingga saat ini tidak ada penyembuhan spesifik penyakit OA. Terapi penderita OA bertujuan untuk: (1) mengurangi nyeri; (2) menekan proses inflamasi; (3) mempertahankan fungsi sendi; (4) mencegah deformitas; (5) mencegah kelebihan beban pada sendi; dan (6) memperkuat otot.⁵

Terapi OA dibagi menjadi 3 tahap, yaitu awal, sedang, dan akhir. Peningkatan kekuatan otot merupakan terapi awal. Penguatan otot diharapkan dapat mengurangi beban sendi serta menjaga *range of motion* (ROM). Pengurangan beban dapat dilakukan dengan mengurangi berat badan serta mengurangi pekerjaan yang menopang berat seperti naik tangga. Pemberian analgesik juga dapat sebagai terapi awal penderita OA.^{1,5,7} Pada tahap lanjut, rasa nyeri terus-menerus hingga tidak mampu melakukan kegiatan sehari-hari; biasanya terapi invasif lebih dianjurkan seperti *joint debridement*, *osteotomy*, *arthrodesis*, dan *arthroplasty*.^{5,6}

Injeksi intra-artikular dapat menjadi pilihan terapi OA.⁵ Beberapa zat yang diberikan secara intra-artikular antara lain: kortikosteroid, asam hialuronat, dan *platelet rich plasma* (PRP), paling sering adalah kortikosteroid. Injeksi kortikosteroid merupakan terapi jangka pendek, direkomendasikan pada kondisi nyeri akut serta OA *flare*.^{5,8,9} Asam hialuronat dihasilkan dari jengger ayam/ *rooster combs*

atau via fermentasi bakteri secara *in vitro*. Asam hialuronat menjaga kelenturan cairan sinovial, sehingga disebut *viscosupplementation*. Salah satu kekurangan asam hialuronat adalah harganya yang cukup mahal.^{4,8,9} Asam hialuronat memiliki efek lebih panjang daripada kortikosteroid, sekitar 6 bulan.⁴

Platelet Rich Plasma (PRP)

Beberapa zat yang diduga mampu memperbaiki kartilago antara lain *matrix metalloproteinase inhibitor*, terapi gen, *cytokines inhibitor*, pengganti kartilago artifisial, dan *growth factor*.⁴ Saat ini, banyak dilakukan penelitian atas *growth factor* untuk memperbaiki jaringan rusak.^{10,12}

Penggunaan produk darah karena diduga terdapat sumber *growth factor* yang berguna bagi penyembuhan kartilago.^{4,11} PRP merupakan produk darah mengandung *growth factor* yang paling mudah didapat, harga murah, dan non-invasif. Awalnya PRP digunakan pada tahun 1987 oleh seorang bedah kardiovaskular untuk mengurangi kebutuhan transfusi darah.^{4,11}

Growth factor ini merupakan pecahan polipeptida yang berperan penting dalam pertumbuhan semua jaringan termasuk kondrosit. Beberapa *growth factor* yang sering digunakan seperti: *transforming growth factor-beta super-family* (TGF-β), *platelet-derived growth factor* (PDGF), *insulin-like growth factor* (IGF), *fibroblast growth factor* (FGF), dan *hepatocyte growth factor* (HGF). TGF-β yang paling mempengaruhi kondrosit.⁴

Bahan dasar PRP adalah darah. Darah yang diambil, diendapkan dengan menggunakan alat sentrifugasi, hingga didapatkan kadar



platelet 2-8 kali darah normal. PRP dapat diaktivasi dengan tambahan *bovine thrombin* atau kalsium klorida. Ada perbedaan antara PRP yang diaktifkan dan yang tidak diaktifkan. PRP yang tidak diaktifkan akan mengalami perlambatan aktivasi dan perlekatan dengan kolagen, memiliki efek proliferasi sel mesensimal, sel kondrosit, dan osteosit secara *in vivo* dan *in vitro*. PRP aktif, dalam beberapa penelitian menghambat kondrogenesis.⁴ Belum ada penelitian yang membandingkan efektivitas PRP aktif dan PRP non-aktif.^{4,10}

Tidak ada standar teknik pemberian terapi PRP. *Food and Drug Administration* mengakui berbagai macam PRP dengan dosis berbeda-beda. Jumlah *platelet* yang terkandung dalam PRP antara 2,5-8 kali kandungan normal dalam darah.¹⁰ Beberapa penelitian menggunakan *platelet* dengan jumlah 600% *platelet* normal dalam darah.^{4,14} Sediaan injeksi intra-artikular antara 3-5 mL per injeksi.^{4,10,14}

Efektivitas PRP terhadap OA Lutut

Kon, dkk. membandingkan tingkat nyeri *visual analog scale* (VAS) dan *International Knee Documentation Committee* (IKDC) pada 115 lutut sesudah injeksi PRP intra-artikular. Penelitian dilakukan pada pasien OA dengan tingkat Kellgren I-III; 57 laki-laki dan 34 perempuan dengan rata-rata usia 42 tahun dan *body mass index* (BMI) rata-rata 25. Setelah evaluasi 6 dan 12 bulan, 80% penderita merasa puas. IKDC dan VAS menurun signifikan setelah bulan ke-6 dan ke-12. Tidak ditemukan adanya efek samping.⁴

Pada tahun 2014, dilakukan *randomized clinical*

trial pada 31 pasien kontrol dan 31 pasien yang diberi terapi untuk menilai efek PRP terhadap nyeri, kekakuan, dan *quality of life* pada penderita OA lutut. Untuk menilai *quality of life* digunakan *short form 36* (SF-36), *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index* (WOMAC) untuk menilai fungsi, dan VAS untuk menilai nyeri. Pada penelitian ini pasien diperbolehkan menggunakan parasetamol untuk mengurangi nyeri, namun tidak boleh mengonsumsi NSAID dan kortikosteroid. Pasien yang diberi PRP menggunakan parasetamol setelah injeksi, sedangkan pada grup kontrol penggunaan parasetamol tidak berpola atau tersebar acak selama 6 bulan evaluasi. Dapat disimpulkan efek samping injeksi PRP adalah rasa nyeri sesaat setelah terapi.¹⁶

Çalış menguji efektivitas PRP dalam pengobatan OA dari sudut pandang regenerasi kartilago serta fungsi sendi lutut. Penelitian dilakukan pada 82 pasien, 13 laki-laki dan 69 perempuan, berusia 44-80 tahun. Kasus OA yang dipilih adalah OA level 3-4 skala Kellgren-Lawrence dengan rasa nyeri yang tidak hilang dengan NSAID. Setelah pemberian PRP pada minggu pertama dan kedua, pasien dievaluasi pada bulan ketiga dan keenam. Pasien yang mendapat terapi PRP merasa nyeri setelah injeksi, namun nyeri jauh berkurang setelah evaluasi 3 dan 6 bulan. Tanda klinis dan skor WOMAC yang juga turun signifikan pada bulan keenam. Ketebalan kartilago yang diperiksa secara USG terus meningkat signifikan dari bulan ketiga dan keenam.¹⁰

Penelitian juga membandingkan efektivitas PRP terhadap terapi injeksi intraartikular lain seperti asam hialuronat dan kortikosteroid. Say, dkk. membandingkan injeksi PRP dan asam hialuronat secara langsung pada OA lutut. Evaluasi penelitian ini antara lain *Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score* (KOOS) dan tingkat nyeri VAS. Hasilnya secara signifikan PRP lebih unggul daripada asam hialuronat baik selama 3 bulan maupun 6 bulan.¹³ Hal hampir serupa juga diperoleh Kon, dkk. yang membandingkan PRP dengan *low weight molecular hyaluronic acid* (LWHA) dan *high weight molecular hyaluronic acid* (HWHHA). Setelah evaluasi selama 6 dan 12 bulan, VAS ataupun IKDC pasien yang diberi terapi PRP lebih baik daripada pasien yang diberi terapi LWHA dan HWHHA.^{14,15} *Systematic review* yang menilai efektivitas PRP pada terapi osteoarthritis lutut menghasilkan terapi PRP efektif selama 12 bulan, juga didapatkan terapi *hyaluronic acid* (HA) sangat baik pada 2 bulan pertama; efek samping PRP lebih sedikit dibanding dengan HA.^{17,18} *Systematic review* lain tidak menghasilkan perbedaan signifikan antara terapi PRP dan kontrol/HA selama 6 bulan.¹⁸ Namun, PRP secara signifikan meningkatkan pertumbuhan kartilago.^{17,18}

SIMPULAN

Osteoarthritis lutut merupakan penyakit sendi yang kejadiannya terus meningkat. Berbagai terapi non-invasif terus dikembangkan untuk mengurangi nyeri, meningkatkan fungsi, dan mencegah kerusakan kartilago. PRP merupakan salah satu terapi non-invasif yang masih harus dinilai mengenai efektivitas, efek samping, dan dosis yang tepat.

DAFTAR PUSTAKA

- Salomon L, Warwick D, Nayagam S. *Appley's system orthopedic and fractures*. 9th ed. London: Hodder Arnold; 2010
- Neogi T, Zhang Y. Epidemiology of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin N Am*. 2013;39:1-19
- Soeroso J, Isbagio H, Kalim H, Broto R, Pramudiyo R. Osteoarthritis. In: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editors. *Buku ajar ilmu penyakit dalam*. 5th ed. Vol 3. Jakarta: InternaPublishing; 2009
- Kon E, Buda R, Filardo G, Martino AD, Timoncini A, Cenacchi A, et al. Platelet-rich plasma: Intra-articular knee injection produce favorable results on degenerative cartilage lesions. *Knee Surg Sport Traumatol Arthrosc* [Internet]. 2009. Available from: http://stemcellarts.com/wp-content/uploads/2013/03/PRP_for_Degen_Knee_Cartilago-Kon_2009.pdf
- Salter RB. *Textbook of disorder and injuries of musculoskeletal system*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999
- Gomoll AH, Filardo G, Almqvist FK, Bugbee WD, Jelic M, Monllau JC, et al. Surgical treatment for early osteoarthritis part II: Allografts and concurrent procedures. *Knee Surg Sport Traumatol Arthrosc*. 2012;20:468-86. doi: 10.1007/s00167-011-1714-7.
- Lee AS, Ellman MB, Yan D, Kroin JS, Cole BJ, Wijnen AJ, et al. A current review of molecular mechanisms regarding osteoarthritis and pain. *J Genet*. 2013;527:440-7
- Ayhan E, Kesmezacar H, Akgun I. Intraarticular injection (corticosteroid, hyaluronic acid, platelet rich plasma) for the knee osteoarthritis. *World J Orthop*. 2013;5(3):351-61
- Treatment of osteoarthritis of the knee. Evidence-base guideline 2nd Ed. AAOS; 2013
- Çalış HT, Sütbeyaz ST, Güler E, Halici C, Sayan H, Koc A, et al. Efficacy of intra-articular autologous platelet rich plasma application in knee osteoarthritis. *Arch Rheumatol*. 2015; 30(x): i-viii



11. Spaková T, Rosacha J, Lacko M, Harvanová D, Gharaibeh A. Treatment of knee joint osteoarthritis with autologous platelet rich plasma in comparison with hyaluronic acid. *Am J Phys Med Rehabil.* 2012; 91(4): 1-7
12. Jokar MH, Hatef MR, Mirfeyzi SZ, Zarei H, Zade KH. Hyaluronic acid and platelet rich plasma in the treatment of knee osteoarthritis: A systematic review. *Patient Saf Qual Improv.* 2015;3(4):304-7
13. Say F, Gürler D, Yener K, Bülbül M, Malkoç M. Platelet-rich plasma injection is more effective than hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis. *Acta Chirurgiae Orthopaedicae et Traumatologiae Cechos.* 2013;80:278-83
14. Kon E, Mandelbaum B, Buda R, Filardo G, Martino AD, Delcogliano M, et al. Platelet-rich plasma intra-articular injection versus hyaluronic acid viscosupplementation of treatment for cartilage pathology: From early degeneration to osteoarthritis. *J Arthroscopic and Related Surg.* 2011;27(11):1490-501
15. Peerbooms JC, Suimer J, Bruijn DJ, Gosens T. Positive effect of an autologous platelet concentrate in lateral epicondylitis in double-blind randomized controlled trial. *Am J Sports Med.* 2010;38(2):255-62
16. Rayegani SM, Raeissadat SA, Taheri MS, Babae M, Bahrami MH, Eliaspour D, et al. Does intra articular platelet rich plasma injection improve function, pain and quality of life in patients with osteoarthritis of the knee? A randomized clinical trial. *Orthopedic Rev.* 2014; 5405(6):112-7
17. Chang KV, Hung CY, Aliwarga F, Wang TG, Han DS, Chen WS. Comparative effectiveness of platelet-rich plasma injection for treating knee joint cartilage degenerative pathology: A systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014;95(3):562-75. doi: 10.1016/j.apmr.2013.11.006.
18. Khoshbin A, Leroux T, Wasserstein D, Marks P, Theodoropoulos J, Ogilvie-Harris D, et al. The efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis: A systematic review with quantitative synthesis. *Arthroscopy.* 2013; 29 (12): 2037-48. doi: 10.1016/j.arthro.2013.09.006.



Up date event Anda

www.kalbemed.com/Events.aspx