

HALAMAN PENGESAHAN NASKAH PUBLIKASI

**EFEKTIVITAS INJEKSI INTRA-ARTIKULAR
PLATELET-RICH PLASMA PADA PENDERITA OSTEOARTRITIS**


Disusun oleh :

**ALYA NUR PRAWOTO
20150310050**

Telah disetujui dan diseminarkan pada tanggal 13 April 2019

Dosen Pembimbing

Dosen Penguji


dr. Meiky Fredianto, Sp. OT
NIK : 19800509201504173134


dr. Iman Permana, M.Kes., Ph.D
NIK : 19700131201104173146

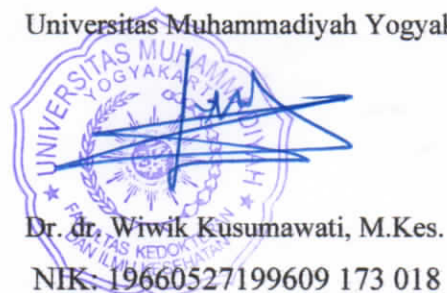
Mengetahui,

Kaprodi Pendidikan Dokter FKIK

Dekan FKIK

Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

Universitas Muhammadiyah Yogyakarta



The Efficacy of Platelet-Rich Plasma Injections for Patients with Osteoarthritis

**Efektivitas Injeksi Intra-Artikular *Platelet-Rich Plasma* Pada Penderita
Osteoarthritis**

Alya Nur Prawoto¹, dr. Meiky Fredianto, Sp. OT²

¹*School Of Medicine, Faculty Of Medicine and Health Sciences Universitas
Muhammadiyah Yogyakarta,*

²*Departement of Surgery Universitas Muhammadiyah Yogyakarta*

ABSTRACT

The incidence of Osteoarthritis (OA) is a public health problem, therefore a strategy to effectively reduce the burden of OA is desperately needed. At present there is no treatment strategy that can cure it completely. Management of traditional OA therapy is limited to controlling symptoms, but cannot reverse damage to the joint. Platelet-rich plasma (PRP) is one of the therapies that is believed to have the potential to regenerate tissue because it contains many growth factors that play a role in the healing process. The purpose of this study was to determine the effectiveness of PRP therapy in patients with OA. Efficacy of the treatment is seen based on the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) which consists of degrees of pain, joint stiffness and function, as well as the Visual Analog Scale (VAS). Data collection was done using a questionnaire by a total of 30 OA patients. The results showed that there were significant differences between the WOMAC and VAS scores before injection and WOMAC and VAS scores after injection. Conclusions show that intra-articular injection of Platelet-Rich Plasma is an effective therapy in treating Osteoarthritis.

Keywords: Osteoarthritis, Platelet-Rich Plasma, Visual Analog Scale, Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index,

ABSTRAK

Insiden penyakit Osteoarthritis (OA) adalah masalah kesehatan masyarakat, ole karena itu strategi untuk mengurangi beban OA secara efektif sangat dibutuhkan.. Saat ini tidak ada strategi penanganan yang bisa menyembuhkan secara total. Penatalaksanaan terapi OA tradisional sebatas mengendalikan gejala, namun tidak dapat membalikkan kerusakan pada sendi OA. *Platelet-rich plasma* (PRP) merupakan salah satu terapi OA yang dipercaya memiliki potensi dalam meregenerasi jaringan karena mengandung banyak *growth factors* yang berperan dalam proses penyembuhan. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efektivitas terapi PRP pada penderita OA. Efektivitas injeksi dilihat berdasarkan *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index* (WOMAC) yang terdiri dari derajat nyeri, kekakuan sendi dan gangguan fungsi, serta *Visual Analog Scale* (VAS). Pengumpulan data dilakukan dengan kuesioner oleh total 30 pasien OA. Hasil penelitian menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antara skor WOMAC dan VAS sebelum dilakukan injeksi dan skor WOMAC dan VAS setelah dilakukan injeksi. Kesimpulan menunjukkan bahwa injeksi intra-artikular *Platelet-Rich Plasma* merupakan terapi yang efektif dalam mengobati Osteoarthritis.

Kata kunci: osteoarthritis, *Platelet-Rich Plasma*, *Visual Analog Scale*, *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*

Pendahuluan

Osteoarthritis adalah penyebab paling umum disabilitas pada lansia, *World Health Organization* (WHO) memperkirakan 10-15% dewasa diatas umur 60 tahun menderita OA. Diketahui bahwa osteoarthritis diderita oleh 151 juta jiwa di seluruh dunia dan mencapai 24 juta jiwa di kawasan Asia Tenggara. Maraknya obesitas dan peningkatan usia harapan hidup di seluruh dunia, akan menyebabkan peningkatan prevalensi OA (Periera *et al.*, 2015). Oleh karena itu, strategi untuk mengurangi beban OA secara efektif sangat dibutuhkan (Cross *et al.*, 2014). Saat ini tidak ada strategi penanganan yang bisa menyembuhkan secara total (Zhang *et al.*, 2016). Penatalaksanaan terapi OA tradisional sebatas mengendalikan gejala OA, namun tidak dapat membalikkan kerusakan pada sendi OA (Hochberg *et al.*, 2001).

Dalam beberapa tahun terakhir, terapi regeneratif yang muncul telah mendapat banyak perhatian karena dapat meningkatkan perbaikan dan regenerasi jaringan (Lanza *et al.*, 2011). *Platelet-rich plasma* (PRP) merupakan salah satu terapi OA yang dipercaya memiliki

potensi dalam meregenerasi jaringan karena mengandung banyak *growth factors* yang berperan dalam proses penyembuhan (Hsu *et al.*, 2013). Akhir-akhir ini penggunaan PRP dalam kondisi orthopedik mengalami peningkatan drastis. Walaupun begitu, masih terdapat banyak kontroversi mengenai apakah PRP dapat berpengaruh dalam proses penyembuhan dan mengurangi gejala OA.

Bahan dan cara

Desain penelitian adalah *Cohort Retrospective and Prospective Study* dengan total 30 pasien osteoarthritis. Pengumpulan data dilakukan dengan kuesioner VAS dan WOMAC. Tempat penelitian di Rumah Sakit Mitra Paramedika, Rumah Sakit JIH dan Rumah Sakit Hermina Yogyakarta.

Hasil Penelitian

Tabel 1. Hasil uji beda setiap kategori penilaian

Penilaian	Status Fungsional	Mean ± SD	<i>p value</i>
Nyeri saat istirahat	Skor Pre Injeksi	6,00 ± 2,21	0,000
	Skor Post Injeksi	2,90 ± 2,09	
Nyeri saat berjalan	Skor Pre Injeksi	7,40 ± 1,86	0,000
	Skor Post Injeksi	2,86 ± 1,99	
Nyeri saat ditekuk	Skor Pre Injeksi	6,53 ± 2,28	0,000
	Skor Post Injeksi	2,73 ± 2,22	
WOMAC	Skor Pre Injeksi	38,15 ± 24,99	0,000
	Skor Post Injeksi	14,35 ± 14,15	

Hasil pengujian hipotesis menggunakan uji non-parametrik *Wilcoxon Test* untuk menguji skor pre dan skor post status fungsional. Nilai signifikansi yang diperoleh menggunakan *Wilcoxon Test* adalah 0,000 pada semua kategori penilaian. Berdasarkan ketentuan bila nilai $p \leq 0,05$ maka terdapat perbedaan yang signifikan, hasil pengujian tersebut menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan antara skor pre dan skor post status fungsional pada WOMAC, nyeri saat berjalan, nyeri saat istirahat dan nyeri saat ditekuk.

Diskusi

Penilaian VAS yang dilakukan terhadap 30 subyek penelitian didapatkan hasil yang ini menunjukkan dilakukannya terapi injeksi dengan PRP memberikan perubahan yang bermakna pada tingkat nyeri yang dirasakan pasien saat istirahat, berjalan dan ditekuk.

Degradasi kartilago dan kerusakan oksidatif adalah ciri khas OA. Stres sendi menyebabkan kerusakan oksidatif, yang menyebabkan pelepasan fragmen molekuler ke matriks

ekstraseluler. Sel yang mengalami apoptosis atau nekrosis melepaskan molekul endogen yang dapat memicu peradangan tanpa adanya infeksi. Stimulus yang berhubungan dengan stres ini dikenal sebagai damage-associated molecular patterns (DAMP). Stimulasi reseptor ini bisa menyebabkan aktivasi faktor nuklir κ B (NF κ B), suatu faktor transkripsi penting yang memediasi peristiwa inflamasi dan katabolik dalam OA (Marcu *et al.*, 2010). Mengingat perannya dalam pensinyalan inflamasi dan dalam pemrosesan nyeri patologis, nuclear factor κ B (NF κ B) telah lama dianggap sebagai target yang menarik untuk intervensi terapi di OA (Niederberger, 2008). PRP mengurangi ekspresi NF κ B, siklooksigenase 2 (COX2; juga dikenal sebagai prostaglandin G / H synthase 2) dan reseptor kemokin CXCR4 melalui peningkatan ekspresi dari NF κ B inhibitor α (I κ B α) (Andia *et al.*, 2013).

Penilaian WOMAC yang dilakukan terhadap 30 subyek penelitian didapatkan hasil rerata $38,15 \pm 24,99$ sebelum injeksi dan $14,35 \pm 14,15$ setelah injeksi dengan nilai $p= 0,000$. Hal ini menunjukkan dilakukannya terapi injeksi dengan PRP memberikan

perubahan yang bermakna pada perbaikan kemampuan fungsional yang dinilai dengan skor WOMAC.

Patofisiologi OA melibatkan dipengaruhi oleh hubungan antara tulang rawan, tulang keras dan jaringan sinovial yang mengarah ke lingkaran setan peradangan dan degradasi tulang rawan (Tchetina, 2011). Interaksi antara faktor katabolik dan faktor anabolik menggambarkan peristiwa pada tulang rawan, pada OA terjadi pergeseran ke arah mediator katabolik. Beberapa faktor anabolik seperti TGF- β 1 dan sitokin anti-inflamasi (interleukin IL-4, IL-10 dan IL-13) yang disekresikan oleh kondrosit, merangsang sintesis matriks ekstraseluler sehingga terjadi perbaikan tulang rawan. Namun, sekresi faktor-faktor ini tidak cukup untuk mengimbangi efek mediator inflamasi. IL-1 β dan TNF- α , dua sitokin pro-inflamasi utama. IL-1 β dan TNF- α memainkan peran stimulator dari kaskade inflamasi dan degradatif dalam OA (Kapoor *et al.*, 2011). Mereka meningkatkan ekspresi proteinase MMPs dan ADAMTS dan meningkatkan sintesis dan pelepasan eikosanoid (E2 prostaglandins) untuk semakin degradasi jaringan sendi (Meszaros, 2012). PRP

terdiri dari konsentrasi tinggi trombosit autologus. Trombosit autologus menyimpan dan melepaskan lebih dari 300 molekul setelah aktivasi dengan paparan kolagen atau kalsium / trombin. Efek terapi potensial dari PRP adalah karena berbagai sitokin, faktor pertumbuhan seperti *platelet derived growth factors* (PDGF), *transforming growth factors β 1* (TGF β 1), *insulin like growth factors* (IGF), *platelet factor 4* (PF-4), *fibroblast growth factor 2* (FGF-2) and *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang diperkirakan mempercepat proses penyembuhan alami dan mendorong perbaikan tulang rawan. Sitokin dan faktor pertumbuhan tersebut merekrut *stem cells* ke lokasi cedera, di mana mereka distimulasi untuk mengeluarkan faktor pertumbuhan tambahan dan sitokin anti-inflamasi, yang menyebabkan peningkatan dalam sintesis kolagen dan matriks. Selanjutnya *stem cells* yang direkrut akan berdiferensiasi menjadi tulang rawan dan menggantikan yang rusak (Ornetti, 2016). Dari penelitian-penelitian tersebut tampak jelas bahwa PRP memiliki mekanisme reparatif sehingga dapat berpengaruh kepada perbaikan skor WOMAC.

Kesimpulan

Kesimpulan menunjukkan bahwa injeksi intra-artikular *Platelet-Rich Plasma* efektif dalam mengobati Osteoarthritis karena terdapat perbedaan yang signifikan pada tingkat nyeri saat istirahat, nyeri saat berjalan, nyeri saat diteuk dan skor WOMAC setelah dilakukan injeksi.

Saran

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan maka ada saran yang perlu disampaikan, yaitu:

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai faktor-faktor yang mempengaruhi efektivitas terapi injeksi PRP pada OA
2. Perlu dilakukan penelitian yang memiliki kelompok kontrol sehingga bisa dilihat dengan jelas apakah PRP lebih unggul dibanding terapi lain yang lebih umum
3. Perlu dilakukan penelitian yang ditetapkan waktu yang sama dan

dalam jangka waktu lama untuk *follow-up* pasien

Daftar Pustaka

1. Andia I, Maffulli N., 2013. Platelet-rich plasma for managing pain and inflammation in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* ;9(12): 721–730
2. Cross, M., Smith, E., Hoy, D., Nolte, S., Ackerman, I., Fransen, M., Bridgett, L., Williams, S., Guillemin, F., Hill, C.L., Laslett, L.L., Jones, G., Cicuttini, F., Osborne, R., Vos, T., Buchbinder, R., Woolf, A., March, L., 2014. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 73, 1323–1330. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204763
3. Hochberg , MC, Dougados M, 2001. Pharmacological therapy of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*; 15: 583–593.
4. Hsu, W.K., Mishra, A., Rodeo, S.R., Fu, F., Terry, M.A., Randelli, P., Canale, T.S., Kelly, F.B., 2013. Platelet-rich Plasma in Orthopaedic Applications: Evidence-based Recommendations for Treatment. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* 21, 739–748.
5. Kapoor, J. Martel-Pelletier, D. Lajeunesse, J.-P. Pelletier, H. Fahmi, 2011. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis, *Nat. Rev. Rheumatol.* 7 33–42. <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2010.196>.
6. Lanza R, Langer R, Vacanti JP. 2011. Principles of Tissue Engineering. 3rd edn. Academic Press: Burlington, VT, USA.
7. Marcu, K. B., Otero, M., Olivotto, E., Borzi, R. M. & Goldring, M. B. 2010. NF-κB signaling: multiple angles to target OA. *Curr. Drug Targets* 11, 599–613.
8. Meszaros, E., C.J. Malemud, 2012. Prospects for treating osteoarthritis: enzyme-protein interactions regulating matrix metalloproteinase activity, *Ther. Adv. Chronic Dis.* 3 219–229.

<http://dx.doi.org/10.1177/2040622312454157>.

Research 4, 15040.
doi:10.1038/boneres.2015.40

9. Niederberger, E. & Geisslinger, G.,2008.The IKK–NF- κ B pathway: a source for novel molecular drug targets in pain therapy? *FASEB J.* 22, 3432–3442
10. Ornetti,P. ,Nourissat G., F. Berenbaum, J. Sellam, P. Richette, X. Chevalier, et al.,2016. Does platelet-rich plasma have a role in the treatment of osteoarthritis?, *Jt Bone Spine Rev. Rhum.* 83 31–36.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2015.05.002>.
11. Pereira D, Ramos E, Branco J.2015. Osteoarthritis. *Acta Med Port.*;28(1):99-106
12. Tchetina, Developmental mechanisms in articular cartilage degradation in osteoarthritis, *Arthritis* 2011 (2011) 683970.
<http://dx.doi.org/10.1155/2011/683970>.
13. Zhang, Ouyang, Dass, Xu, 2016.Current research on pharmacologic and regenerative therapies for osteoarthritis. *Bone*