



SEL PUNCA MESSENKIMAL

Pada Tatalaksana

Reumatoid Arthritis



Nurhasan Agung Prabowo, dr., Sp.PD, M.Kes
Dr. Arief Nurudhin, dr, Sp.PD-KR, FINASIM
Dr. Yulia Sari, S. Si, M.Si

BUKU REFERENSI
SEL PUNCA MESSENKIMAL PADA TATALAKSANA
REUMATOID ARTRITIS

Nurhasan Agung Prabowo, dr., Sp.PD, M.Kes
Dr. Arief Nurudhin, dr, Sp.PD-KR, FINASIM
Dr. Yulia Sari, S. Si, M.Si



TAHTA MEDIA GROUP

UU No 28 tahun 2014 tentang Hak Cipta

Fungsi dan sifat hak cipta Pasal 4

Hak Cipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 3 huruf a merupakan hak eksklusif yang terdiri atas hak moral dan hak ekonomi.

Pembatasan Pelindungan Pasal 26

Ketentuan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 23, Pasal 24, dan Pasal 25 tidak berlaku terhadap:

- i. penggunaan kutipan singkat Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait untuk pelaporan peristiwa aktual yang ditujukan hanya untuk keperluan penyediaan informasi aktual;
- ii. Penggandaan Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait hanya untuk kepentingan penelitian ilmu pengetahuan;
- iii. Penggandaan Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait hanya untuk keperluan pengajaran, kecuali pertunjukan dan Fonogram yang telah dilakukan Pengumuman sebagai bahan ajar; dan
- iv. penggunaan untuk kepentingan pendidikan dan pengembangan ilmu pengetahuan yang memungkinkan suatu Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait dapat digunakan tanpa izin Pelaku Pertunjukan, Produser Fonogram, atau Lembaga Penyiaran.

Sanksi Pelanggaran Pasal 113

1. Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000 (seratus juta rupiah).
2. Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).

**BUKU REFERENSI
SEL PUNCA MESSENKIMAL PADA TATALAKSANA
REUMATOID ARTRITIS**

Penulis:

Nurhasan Agung Prabowo, dr., Sp.PD, M.Kes
Dr. Arief Nurudhin, dr, Sp.PD-KR, FINASIM
Dr. Yulia Sari, S. Si, M.Si

Desain Cover:

Tahta Media

Editor:

Tahta Media

Proofreader:

Tahta Media

Ukuran:

v,69, Uk: 15,5 x 23 cm

ISBN: 978-623-147-248-9

Cetakan Pertama:

Desember 2023

Hak Cipta 2023, Pada Penulis

Isi diluar tanggung jawab percetakan

Copyright © 2023 by Tahta Media Group

All Right Reserved

Hak cipta dilindungi undang-undang

Dilarang keras menerjemahkan, memfotokopi, atau
memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini
tanpa izin tertulis dari Penerbit.

**PENERBIT TAHTA MEDIA GROUP
(Grup Penerbitan CV TAHTA MEDIA GROUP)
Anggota IKAPI (216/JTE/2021)**

KATA PENGANTAR

Assalamualaikum warohmatullah hi wabarookatuh

Alhamdulillah hi robbil `aalamiin, puji syukur kami panjatkan kehadiran illahi robbi yang telah melimpahkan begitu banyaknya nikmat kepada kita sekalian, terutama nikmat telah terselesaikannya buku ini dengan baik. Sholawat dan salam semoga senantiasa tercurah kepada junjungan kita nabi besar Muhammad shallallahu `alaihi wassalam, beserta keluarganya, sahabatnya dan para pengikutnya sampai hari kiamat kelak.

Arthritis Reumatoid merupakan penyakit inflamasi kronik dari etiologi yang tidak diketahui ditandai dengan nyeri, kekakuan, bengkak dan keterbatasan gerakan dan fungsi sendi, simetris, poliartritis perifer. AR merupakan bentuk arthritis autoimun yang paling umum, mengenai lebih dari 1,3 juta orang Amerika, dan sekitar 75% nya adalah wanita. Bahkan, 1-3% dari wanita dari wanita kemungkinan terkena AR dalam hidupnya. Penyakit ini paling sering muncul antara dekade 4 dan 6 dalam hidup

Buku ini ditulis dalam rangka memberikan panduan yang lengkap dan praktis bagaimana mendiagnosis dan mengelola penyakit RA dan penyakit penyertanya. Kami berharap buku ini akan dapat menjadi panduan buat para pembaca bagaimana mendiagnosis, mengelola penyakit RA dan terapi Sel Punca Mesenkimal.

Kami menyadari bahwa buku ini masih sangat jauh dari sempurna, oleh karena itu kami berharap ada kritik dan masukan dari para pembaca sekalian demi semakin lengkapnya buku ini. Mudah-mudahan buku ini bermanfaat buat kita sekalian.

Wassalamu`alaikum warohmatullahi wabarookatuh

Nurhasan Agung Prabowo, dr., Sp.PD, M.Kes

DAFTAR ISI

Kata Pengantar.....	iv
Daftar Isi.....	v
Definisi, Etiologi Dan Epidemiologi Reumatoid Arthritis	1
Gejala Dan Tanda Arthritis Reumatoid.....	10
Patogenesis Arthritis Reumatoid	28
Terapi Arthritis Reumatoid.....	34
Transplantasi Sel Punca.....	39
Sel Punca Mesenkimal (Spm)	43
Transplantasi Sel Punca Mesenkimal Pada Arthritis Reumatoid	47
Komplikasi Transplantasi Sel Punca	50
Efek Sel Punca Mesenkimal Pada Rheumatoid Arthritis: Tinjauan Sistematis	52
Ringkasan	65
Daftar Pustaka	66
Profil Penulis	69

DEFINISI, ETIOLOGI DAN EPIDEMIOLOGI REUMATOID ARTRITIS

Reumatoid arthritis (RA) adalah penyakit peradangan sistemik kronis yang etiologinya tidak diketahui. Biasanya muncul sebagai poliartritis simetris bilateral (sinovitis) yang mempengaruhi tangan dan kaki (lihat gambar di bawah). Setiap sendi yang dilapisi oleh membran sinovial dapat terpengaruh, bagaimanapun, dan keterlibatan ekstra-artikular organ seperti kulit, jantung, paru-paru, dan mata dapat menjadi signifikan. RA berteori untuk berkembang ketika individu yang rentan secara genetik (misalnya, pembawa HLA-DR4 atau HLA-DR1) mengalami faktor eksternal (misalnya, merokok, infeksi, trauma) yang memicu reaksi autoimun.

Ciri khas rheumatoid arthritis (RA) adalah poliartritis simetris persisten (sinovitis) yang mempengaruhi tangan dan kaki, meskipun setiap sendi yang dilapisi oleh membran sinovial mungkin terlibat. Keterlibatan ekstra-artikular organ seperti kulit, jantung, paru-paru, dan mata bisa menjadi signifikan.

Tidak ada hasil tes laboratorium yang patognomonik untuk RA, tetapi keberadaan antibodi protein citrullinated anti-siklik (ACPA; sering diuji sebagai anti-CCP) dan faktor reumatoid (RF) sangat spesifik untuk kondisi ini.

Perawatan optimal pasien dengan RA memerlukan pendekatan terpadu yang mencakup terapi nonfarmakologis dan agen farmakologis seperti obat antirematik modifikasi penyakit nonbiologis dan biologis (DMARDs), obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID), analgesik, dan kortikosteroid.

Terapi dini dengan DMARDs telah menjadi standar perawatan; Ini tidak hanya dapat lebih efisien memperlambat perkembangan penyakit daripada pengobatan kemudian tetapi juga dapat menyebabkan lebih banyak remisi. (Lihat Perawatan dan Pedoman.) Banyak terapi DMARD yang lebih baru, bagaimanapun, bersifat immunosupresif, yang mengarah ke risiko infeksi yang lebih tinggi.

Sindrom aktivasi makrofag adalah komplikasi yang mengancam jiwa arthritis idiopatik remaja (JIA) yang memerlukan pengobatan segera dengan steroid dosis tinggi dan siklosporin.

Patofisiologi

Patogenesis RA tidak sepenuhnya dipahami. Pemicu eksternal (misalnya, merokok, infeksi, atau trauma) yang memicu reaksi autoimun, yang menyebabkan hipertrofi sinovial dan peradangan sendi kronis bersama dengan

potensi manifestasi ekstra-artikular, berteorinya terjadi pada individu yang rentan secara genetik.

Onset RA klinis jelas didahului oleh periode pra-rheumatoid arthritis (pra-RA). Perkembangan pra-RA dan perkembangannya menjadi RA yang telah ditetapkan telah dikategorikan ke dalam fase-fase berikut:

1. Tahap I - Interaksi antara faktor risiko genetik dan lingkungan RA
2. Tahap II - Produksi autoantibodi RA, seperti faktor rheumatoid (RF) dan peptida citrullinated anti-siklik (anti-CCP)
3. Tahap III – Perkembangan arthralgia atau kekakuan sendi tanpa bukti klinis arthritis
4. Tahap IV – Pengembangan arthritis dalam satu atau dua sendi (yaitu, arthritis awal yang tidak berdiferensiasi); Jika intermiten, arthritis pada tahap ini disebut rematik palindromik
5. Tahap V - Mendirikan RA

Tidak semua individu akan berkembang melalui urutan penuh fase, dan penelitian saat ini sedang menyelidiki cara-cara untuk mengidentifikasi pasien yang berisiko perkembangan, dan untuk menunda atau mencegah RA pada pasien tersebut.

Hiperplasia sel sinovial dan aktivasi sel endotel adalah peristiwa awal dalam proses patologis yang berkembang menjadi peradangan yang tidak terkendali dan akibatnya tulang rawan dan kerusakan tulang. Faktor genetik dan kelainan sistem kekebalan tubuh berkontribusi terhadap penyebaran penyakit.

Sel T CD4, fagosit mononuklear, fibroblas, osteoklas, dan neutrofil memainkan peran seluler utama dalam patofisiologi RA, dan sel B menghasilkan autoantibodi (yaitu, faktor rheumatoid). Produksi abnormal berbagai sitokin, kemokin, dan mediator inflamasi lainnya telah ditunjukkan pada pasien dengan RA, termasuk yang berikut:

1. Faktor nekrosis tumor alfa (TNF- α)
2. Interleukin (IL)-1
3. IL-6
4. IL-8
5. Mengubah faktor pertumbuhan beta (TGF- β)
6. Faktor pertumbuhan fibroblast (FGF)
7. Faktor pertumbuhan turunan trombosit (PDGF)

Pada akhirnya, peradangan dan proliferasi riang sinovium (yaitu, pannus) menyebabkan kerusakan berbagai jaringan, termasuk tulang rawan (lihat gambar di bawah), tulang, tendon, ligamen, dan pembuluh darah. Meskipun struktur artikular adalah situs utama yang terlibat oleh RA, jaringan lain juga terpengaruh.

Etiologi

Penyebab RA tidak diketahui. Faktor genetik, lingkungan, hormonal, imunologi, dan infeksi dapat memainkan peran penting. Faktor sosial ekonomi, psikologis, dan gaya hidup dapat mempengaruhi perkembangan dan hasil penyakit.

Faktor genetik

Faktor genetik menyumbang 50% dari risiko untuk mengembangkan RA. Sekitar 60% pasien RA di Amerika Serikat membawa epitop bersama dari antigen leukosit manusia (HLA)-DR4 cluster, yang merupakan salah satu situs pengikatan peptida molekul HLA-DR tertentu yang terkait dengan RA (misalnya, HLA-DR beta * 0401, 0404, atau 0405). HLA-DR1 (HLA-DR beta *0101) juga membawa epitop bersama ini dan memberikan risiko, terutama di wilayah Eropa selatan tertentu. Molekul HLA-DR4 lainnya (misalnya, HLA-DR beta * 0402) tidak memiliki epitop ini dan tidak memberikan risiko ini.

Gen selain dari major histocompatibility complex (MHC) juga terlibat. Hasil dari sekuensing gen keluarga dengan RA menunjukkan adanya beberapa gen resistensi dan kerentanan, termasuk PTPN22 dan TRAF5. [9, 10] Para peneliti telah mengidentifikasi lebih dari 150 kandidat lokus dengan polimorfisme yang terkait dengan RA, terutama terkait dengan penyakit seropositif.

Juvenile idiopathic arthritis (JIA), juga dikenal sebagai juvenile rheumatoid arthritis (JRA), adalah kelompok heterogen penyakit yang sangat berbeda dari RA dewasa. JIA diketahui memiliki sifat genetik yang kompleks di mana banyak gen penting untuk timbulnya dan manifestasi penyakit, dan ditandai dengan radang sendi yang dimulai sebelum usia 16 tahun, bertahan selama lebih dari 6 minggu, dan tidak diketahui asalnya. Gen IL2RA / CD25 telah terlibat sebagai lokus kerentanan JIA, seperti halnya gen VTCN1.

Beberapa peneliti menyarankan bahwa masa depan pengobatan dan pemahaman RA mungkin didasarkan pada pencetakan dan epigenetik. RA secara signifikan lebih umum pada wanita daripada pria, yang menunjukkan bahwa pencetakan genom dari orang tua berpartisipasi dalam ekspresinya. Pencetakan ditandai dengan metilasi diferensial kromosom oleh orang tua asal, menghasilkan ekspresi diferensial gen ibu atas ayah.

Epigenetik adalah perubahan ekspresi DNA yang disebabkan oleh metilasi yang disebabkan oleh lingkungan dan bukan karena perubahan struktur DNA. Jelas, satu fokus penelitian akan berada pada faktor lingkungan dalam kombinasi dengan genetika imun.

Agen infeksi

Selama beberapa dekade, banyak agen infeksi telah disarankan sebagai penyebab potensial RA, termasuk organisme Mycoplasma, virus Epstein-Barr (EBV), dan virus rubella. Saran ini secara tidak langsung didukung oleh bukti-bukti berikut:

1. Laporan sesekali gangguan mirip flu sebelum dimulainya arthritis
2. Induksi arthritis pada hewan percobaan dengan bakteri atau produk bakteri yang berbeda (misalnya, dinding sel streptokokus)
3. Kehadiran produk bakteri, termasuk RNA bakteri, pada sendi pasien
4. Aktivitas modifikasi penyakit dari beberapa agen yang memiliki efek antimikroba (misalnya, garam emas, agen antimalaria, minocycline)

Bukti yang muncul juga menunjukkan hubungan antara RA dan bakteri periodontopathic. Misalnya, cairan sinovial pasien RA telah ditemukan mengandung antibodi tingkat tinggi terhadap bakteri anaerob yang biasanya menyebabkan infeksi periodontal, termasuk Porphyromonas gingivalis.

Faktor hormonal

Hormon seks mungkin memainkan peran dalam RA, sebagaimana dibuktikan oleh jumlah wanita yang tidak proporsional dengan penyakit ini, perbaikannya selama kehamilan, kekambuhannya pada periode postpartum awal, dan berkurangnya insiden pada wanita yang menggunakan kontrasepsi oral. Hiperprolaktinemia dapat menjadi faktor risiko untuk RA.

Faktor gaya hidup dan pekerjaan

Penggunaan tembakau adalah faktor risiko gaya hidup utama untuk RA. Faktor genetik dapat lebih meningkatkan risiko: seorang perokok dengan dua salinan HLA-SE berada pada risiko 40 kali lipat lebih tinggi terkena RA. Pada mantan perokok, risiko mungkin tidak kembali ke tingkat non-perokok hingga 20 tahun setelah berhenti merokok.

Faktor risiko diet untuk RA meliputi:

1. Asupan daging merah
2. Kekurangan vitamin D
3. Konsumsi kopi berlebihan
4. Asupan garam tinggi

Sebuah tinjauan data dari Nurses' Health Study, yang menilai 5 faktor gaya hidup (merokok, konsumsi alkohol, indeks massa tubuh, aktivitas fisik, dan diet), menemukan bahwa gaya hidup sehat dikaitkan dengan risiko RA yang lebih rendah. Perkiraan risiko yang disebabkan populasi adalah bahwa 34% dari insiden RA dapat dicegah jika peserta mengadopsi ≥ 4 faktor gaya hidup sehat.

Risiko pekerjaan

Schmajuk et al melaporkan hubungan yang kuat antara penambangan batubara, dan perdagangan berdebu lainnya yang melibatkan paparan silika, dengan RA. Bagi mereka yang berada dalam kelompok paparan ergonomis intensitas tertinggi, rasio peluang untuk RA adalah 4,3.

Faktor imunologi

Semua elemen imunologi utama memainkan peran mendasar dalam memulai, menyebarkan, dan mempertahankan proses autoimun RA. Orkestrasi yang tepat dari peristiwa seluler dan sitokin yang mengarah pada konsekuensi patologis (misalnya, proliferasi sinovial dan penghancuran sendi berikutnya) adalah kompleks, melibatkan sel T dan B, sel penyaji antigen (misalnya, sel B, makrofag, dan sel dendritik), dan berbagai sitokin. Produksi menyimpang dan regulasi sitokin proinflamasi dan anti-inflamasi dan jalur sitokin ditemukan di RA.

Sel T diasumsikan memainkan peran penting dalam inisiasi RA, dan pemain kunci dalam hal ini diasumsikan sebagai sel CD4 T helper 1 (Th1). (Sel Th1 menghasilkan IL-2 dan interferon [IFN] gamma.) Sel-sel ini kemudian dapat mengaktifkan makrofag dan populasi sel lainnya, termasuk fibroblas sinovial. Makrofag dan fibroblas sinovial adalah produsen utama TNF-a dan IL-1. Model eksperimental menunjukkan bahwa makrofag sinovial dan fibroblas dapat menjadi otonom dan dengan demikian kehilangan respon terhadap aktivitas sel-T selama RA.

Sel B penting dalam proses patologis dan dapat berfungsi sebagai sel penyaji antigen. Sel B juga menghasilkan banyak autoantibodi (misalnya, RF dan ACPA) dan mengeluarkan sitokin.

Membran sinovial hiperaktif dan hiperplastik akhirnya diubah menjadi jaringan pannus dan menyerang tulang rawan dan tulang, dengan yang terakhir terdegradasi oleh osteoklas yang diaktifkan. Perbedaan utama antara RA dan bentuk-bentuk lain dari arthritis inflamasi, seperti arthritis psoriasis, tidak terletak pada pola sitokin masing-masing tetapi, lebih tepatnya, dalam potensi yang sangat merusak dari membran sinovial RA dan dalam autoimunitas lokal dan sistemik.

Apakah 2 peristiwa ini terkait tidak jelas; Namun, respons autoimun mungkin mengarah pada pembentukan kompleks imun yang mengaktifkan proses inflamasi ke tingkat yang jauh lebih tinggi dari biasanya. Teori ini didukung oleh prognosis RA yang jauh lebih buruk di antara pasien dengan hasil RF positif.

Epidemiologi

Di seluruh dunia, insiden tahunan RA adalah sekitar 3 kasus per 10.000 penduduk, dan tingkat prevalensi sekitar 1%, meningkat seiring bertambahnya usia dan memuncak antara usia 35 dan 50 tahun. RA mempengaruhi semua populasi, meskipun jauh lebih umum di beberapa kelompok (misalnya, 5-6% di beberapa kelompok penduduk asli Amerika) dan jauh lebih jarang di tempat lain (misalnya, orang kulit hitam dari wilayah Karibia).

Kerabat tingkat pertama individu dengan RA berada pada risiko 2 sampai 3 kali lipat lebih tinggi untuk penyakit ini. Konkordansi penyakit pada kembar monozigot adalah sekitar 15-20%, menunjukkan bahwa faktor nongenetik memainkan peran penting. Karena frekuensi RA di seluruh dunia relatif konstan, agen infeksi di mana-mana telah didalilkan untuk memainkan peran etiologis.

Wanita dipengaruhi oleh RA sekitar 3 kali lebih sering daripada pria. [14, 15] Sebagai contoh, sebuah studi nasional dari Norwegia melaporkan bahwa prevalensi titik RA adalah 1,10% pada wanita dan 0,46% pada pria. [26] Namun, perbedaan jenis kelamin pada RA berkurang pada kelompok usia yang lebih tua. [14] Dalam menyelidiki apakah tingkat RA yang lebih tinggi di kalangan wanita dapat dikaitkan dengan faktor risiko reproduksi tertentu, sebuah studi dari Denmark menemukan bahwa tingkat RA lebih tinggi pada wanita yang telah melahirkan hanya 1 anak dibandingkan pada wanita yang telah melahirkan 2 atau 3 keturunan. [27] Namun, angka tersebut tidak meningkat pada wanita yang nulliparous atau yang memiliki riwayat kehamilan yang hilang.

Waktu yang berlalu sejak kehamilan juga signifikan. Pada periode postpartum 1 sampai 5 tahun, penurunan risiko RA telah diakui, bahkan pada mereka dengan penanda HLA berisiko tinggi.

Studi Denmark juga menemukan risiko RA yang lebih tinggi di antara wanita dengan riwayat preeklampsia, hiperemesis selama kehamilan, atau hipertensi gestasional. Dalam pandangan penulis, bagian data ini menunjukkan bahwa berkurangnya kemampuan beradaptasi kekebalan terhadap kehamilan mungkin ada pada wanita yang cenderung untuk pengembangan RA atau bahwa mungkin ada hubungan antara mikrochimerism janin (di mana sel-sel janin hadir dalam sirkulasi ibu) dan RA.

Faktor prognostik

Hasil dalam RA terganggu ketika diagnosis dan pengobatan tertunda. Intervensi dengan DMARDs pada RA sangat awal (durasi gejala < 12 minggu pada saat pengobatan pertama) memberikan kesempatan terbaik untuk mencapai remisi penyakit. [30] Deteksi yang lebih baik dari cedera sendi dini

telah memberikan pandangan yang sebelumnya tidak dihargai tentang di mana-mana dan pentingnya kerusakan sendi dini. Meskipun demikian, memprediksi perjalanan jangka panjang dari kasus RA individu pada awalnya tetap sulit, meskipun berikut semua berkorelasi dengan prognosis yang tidak menguntungkan dalam hal kerusakan sendi dan kecacatan:

1. Genotipe HLA-DRB1*04/04
2. Titer autoantibodi serum tinggi (misalnya, RF dan ACPA)
3. Manifestasi ekstra-artikular
4. Sejumlah besar sendi yang terlibat
5. Usia lebih muda dari 30 tahun
6. Jenis kelamin perempuan
7. Gejala sistemik
8. Onset berbahaya

Dalam sebuah studi retrospektif yang menggunakan regresi logistik untuk menganalisis penilaian klinis dan laboratorium pada pasien dengan RA yang hanya menggunakan metotreksat, penulis menemukan bahwa ukuran protein C-reaktif (CRP) dan jumlah sendi bengkak setelah 12 minggu pemberian metotreksat paling terkait dengan perkembangan radiografi pada minggu ke 52.

Prognosis RA umumnya jauh lebih buruk di antara pasien dengan hasil RF positif. Misalnya, kehadiran RF dalam serum telah dikaitkan dengan penyakit erosif yang parah. Namun, tidak adanya RF tidak selalu menandakan prognosis yang baik.

Penanda laboratorium lain dari prognosis yang buruk termasuk bukti radiologis awal cedera tulang, anemia persisten penyakit kronis, peningkatan kadar komponen komplemen C1q, dan adanya ACPA (lihat Workup). Faktanya, kehadiran ACPA dan antibodi antikeratin (AKA) dalam serum telah dikaitkan dengan penyakit erosif yang parah, dan deteksi gabungan autoantibodi ini dapat meningkatkan kemampuan untuk memprediksi penyakit erosif pada pasien RA.

RA yang tetap aktif secara terus-menerus selama lebih dari 1 tahun cenderung menyebabkan kelainan bentuk sendi dan kecacatan. Periode aktivitas yang berlangsung hanya beberapa minggu atau beberapa bulan diikuti dengan remisi spontan menandakan prognosis yang lebih baik.

Sebuah studi oleh Mollard et al dari 8189 wanita dalam kohort observasional di seluruh AS yang mengembangkan RA sebelum menopause menemukan penurunan fungsional yang lebih besar pada wanita pascamenopause daripada yang premenopause; Selanjutnya, lintasan penurunan fungsional memburuk dan dipercepat setelah menopause. Namun, selalu menggunakan terapi penggantian hormon, pernah hamil, dan panjang

umur reproduksi yang lebih lama dikaitkan dengan penurunan fungsional yang kurang.

Morbiditas dan mortalitas

Sebagian besar data tentang tingkat kecacatan RA berasal dari unit khusus yang merawat pasien rujukan dengan penyakit parah. Sedikit informasi yang tersedia tentang pasien yang dirawat di pengaturan komunitas perawatan primer. Perkiraan menunjukkan bahwa lebih dari 50% dari pasien ini tetap bekerja penuh, bahkan setelah 10-15 tahun penyakit, dengan sepertiga hanya memiliki penyakit tingkat rendah intermiten dan sepertiga lainnya mengalami remisi spontan.

Sebuah tinjauan sistematis dan meta-analisis menyimpulkan bahwa risiko relatif kejadian kardiovaskular pada pasien dengan RA adalah 1,55. RA dikaitkan dengan faktor risiko kardiovaskular tradisional dan nontradisional. Penyebab utama kelebihan kematian pada RA adalah penyakit kardiovaskular, diikuti oleh infeksi, penyakit pernapasan, dan keganasan. Efek dari terapi bersamaan, yang sering immunosupresif, dapat berkontribusi terhadap mortalitas pada RA. Namun, penelitian menunjukkan bahwa pengendalian peradangan dapat meningkatkan kelangsungan hidup.

Faktor risiko nontradisional tampaknya memainkan peran penting dalam morbiditas dan mortalitas kardiovaskular. Infark miokard, disfungsi miokard, dan efusi perikardial asimtomatik sering terjadi; Perikarditis simtomatik dan perikarditis restriktif jarang terjadi. Miokarditis, vaskulitis koroner, penyakit katup, dan cacat konduksi kadang-kadang diamati. Sebuah studi kohort Denmark besar menunjukkan peningkatan risiko fibrilasi atrium dan stroke pada pasien dengan RA.

Pasien dengan RA berada pada risiko signifikan tinggi untuk limfoma, kemungkinan karena stimulasi inflamasi kronis dari sistem kekebalan tubuh. Sebuah studi menggunakan data National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) mendokumentasikan peningkatan risiko kanker secara umum pada pasien dengan RA. dengan odds ratio 1,632. Sebaliknya, penelitian sebelumnya terhadap 84.475 pasien RA di California menyimpulkan bahwa wanita mengalami penurunan risiko yang signifikan untuk beberapa kanker, termasuk payudara, ovarium, rahim, leher rahim, dan melanoma, sementara pria memiliki risiko kanker paru-paru, hati, dan kerongkongan yang jauh lebih tinggi, tetapi risiko kanker prostat lebih rendah.

Kematian keseluruhan pada pasien dengan RA dilaporkan 2,5 kali lebih tinggi daripada populasi umum yang sesuai usia. Pada 1980-an, kematian di antara mereka dengan penyakit artikular dan ekstra-artikular berat mendekati bahwa di antara pasien dengan penyakit koroner 3-pembuluh darah atau

limfoma Hodgkin stadium IV. Sebagian besar kelebihan kematian berasal dari infeksi, vaskulitis, dan gizi buruk.

DAFTAR PUSTAKA

- Otón T, Carmona L. The epidemiology of established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019 Oct;33(5):101477.
- Sun X, Li R, Cai Y, Al-Herz A, Lahiri M, Choudhury MR, et al. Clinical remission of rheumatoid arthritis in a multicenter real-world study in Asia-Pacific region. *Lancet Reg Health - West Pac*. 2021 Oct;15:100240.
- Wang L, Huang S, Li S, Li M, Shi J, Bai W, et al. Efficacy and Safety of Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell Therapy for Rheumatoid Arthritis Patients: A Prospective Phase I/II Study. *Drug Des Devel Ther*. 2019 Dec;Volume 13:4331–40.
- Nurudhin A, Adnan ZA, Kertia N. Effect of Secretome Mesenchymal Stem Cells On Expression Interleukin 10 And Interleukin 17 in Mice Lupus Model. *Bangladesh J Med Sci*. 2017 Jun 9;16(3):418–22.
- Prabowo NA, Adnan ZA, Nurudhin A, Werdiningsih Y, Prasetyo K. Mesenchymal Stem Cell Conditioned Medium as Good as Methyl Prednisolone in Decreasing Levels of Interleukin 10 and The Degree of Pulmonary Vasculitis in Lupus Mice. *Bangladesh J Med Sci*. 2021 Feb 1;20(2):426–30.
- Page MJ, McKenzie J, Bossuyt P, Boutron I, Hoffmann T, mulrow cindy d, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews [Internet]. *MetaArXiv*; 2020 Sep [cited 2022 May 16]. Available from: <https://osf.io/v7gm2>
- McHugh ML. Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochem Medica*. 2012;22(3):276–82.
- Boothby M, Rickert RC. Metabolic Regulation of the Immune Humoral Response. *Immunity*. 2017 May;46(5):743–55.
- Volkov M, van Schie KA, van der Woude D. Autoantibodies and B Cells: The ABC of rheumatoid arthritis pathophysiology. *Immunol Rev*. 2020 Mar;294(1):148–63.
- Usha Shalini P, Vidyasagar JVS, Kona LK, Ponnana M, Chelluri LK. In vitro allogeneic immune cell response to mesenchymal stromal cells derived from human adipose in patients with rheumatoid arthritis. *Cell Immunol*. 2017 Apr;314:18–25.
- Vasilev G, Ivanova M, Ivanova-Todorova E, Tumangelova-Yuzeir K, Krasimirova E, Stoilov R, et al. Secretory factors produced by adipose mesenchymal stem cells downregulate Th17 and increase Treg cells in peripheral blood mononuclear cells from rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Int*. 2019 May;39(5):819–26.

- Zhang L, Wang XY, Zhou PJ, He Z, Yan HZ, Xu DD, et al. Use of immune modulation by human adipose-derived mesenchymal stem cells to treat experimental arthritis in mice. *Am J Transl Res.* 2017;9(5):2595–607.
- Liu X, Feng T, Gong T, Shen C, Zhu T, Wu Q, et al. Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Inhibit the Function of Allogeneic Activated V γ 9V δ 2 T Lymphocytes In Vitro. *BioMed Res Int.* 2015;2015:1–10.
- Yang Y, He X, Zhao R, Guo W, Zhu M, Xing W, et al. Serum IFN- γ levels predict the therapeutic effect of mesenchymal stem cell transplantation in active rheumatoid arthritis. *J Transl Med.* 2018 Dec;16(1):165.
- Krampera M. Mesenchymal stromal cell 'licensing': a multistep process. *Leukemia.* 2011 Sep;25(9):1408–14.
- Shi Y, Su J, Roberts AI, Shou P, Rabson AB, Ren G. How mesenchymal stem cells interact with tissue immune responses. *Trends Immunol.* 2012 Mar;33(3):136–43.
- Sudres M, Norol F, Trenado A, Grégoire S, Charlotte F, Levacher B, et al. Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Suppress Lymphocyte Proliferation In Vitro but Fail to Prevent Graft-versus-Host Disease in Mice. *J Immunol.* 2006 Jun 15;176(12):7761–7.
- Qi T, Gao H, Dang Y, Huang S, Peng M. Cervus and cucumis peptides combined umbilical cord mesenchymal stem cells therapy for rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore).* 2020 Jul 10;99(28):e21222.
- Hu C, Li L. Preconditioning influences mesenchymal stem cell properties in vitro and in vivo. *J Cell Mol Med.* 2018 Mar;22(3):1428–42.
- Lee BC, Kang KS. Functional enhancement strategies for immunomodulation of mesenchymal stem cells and their therapeutic application. *Stem Cell Res Ther.* 2020 Dec;11(1):397.
- Park JS, Suryaprakash S, Lao YH, Leong KW. Engineering mesenchymal stem cells for regenerative medicine and drug delivery. *Methods San Diego Calif.* 2015 Aug;84:3–16.
- Lim JY, Im KI, Lee ES, Kim N, Nam YS, Jeon YW, et al. Enhanced immunoregulation of mesenchymal stem cells by IL-10-producing type 1 regulatory T cells in collagen-induced arthritis. *Sci Rep.* 2016 Jun;6(1):26851.
- Petrenko Y, Syková E, Kubinová Š. The therapeutic potential of three-dimensional multipotent mesenchymal stromal cell spheroids. *Stem Cell Res Ther.* 2017 Dec;8(1):94.
- Zimmermann JA, Mcdevitt TC. Preconditioning mesenchymal stromal cell spheroids for immunomodulatory paracrine factor secretion. *Cytotherapy.* 2014 Mar;16(3):331–45.

- Rashedi I, Gómez-Aristizábal A, Wang XH, Viswanathan S, Keating A. TLR3 or TLR4 Activation Enhances Mesenchymal Stromal Cell-Mediated Treg Induction via Notch Signaling. *Stem Cells*. 2017 Jan 1;35(1):265–75.
- Moases Ghaffary E, Abtahi Froushani SM. Immunomodulatory benefits of mesenchymal stem cells treated with Caffeine in adjuvant-induced arthritis. *Life Sci*. 2020 Apr 1;246:117420.
- Chen H, Ge HA, Wu GB, Cheng B, Lu Y, Jiang C. Autophagy Prevents Oxidative Stress-Induced Loss of Self-Renewal Capacity and Stemness in Human Tendon Stem Cells by Reducing ROS Accumulation. *Cell Physiol Biochem Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmacol*. 2016;39(6):2227–38.
- Wobma HM, Kanai M, Ma SP, Shih Y, Li HW, Duran-Struuck R, et al. Dual IFN- γ /hypoxia priming enhances immunosuppression of mesenchymal stromal cells through regulatory proteins and metabolic mechanisms. *J Immunol Regen Med*. 2018 Mar;1:45–56.
- Bernardo ME, Fibbe WE. Mesenchymal Stromal Cells: Sensors and Switchers of Inflammation. *Cell Stem Cell*. 2013 Oct;13(4):392–402.
- Chinnadurai R, Copland IB, Patel SR, Galipeau J. IDO-Independent Suppression of T Cell Effector Function by IFN- γ -Licensed Human Mesenchymal Stromal Cells. *J Immunol*. 2014 Feb 15;192(4):1491–501.
- Noronha N de C, Mizukami A, Caliári-Oliveira C, Cominal JG, Rocha JLM, Covas DT, et al. Priming approaches to improve the efficacy of mesenchymal stromal cell-based therapies. *Stem Cell Res Ther*. 2019 May 2;10(1):131.

PROFIL PENULIS



dr. Nurhasan Agung Prabowo, Sp.PD adalah seorang dosen dan dokter Spesialis Penyakit Dalam yang intens menekuni bagian Ilmu Penyakit Dalam. Nurhasan adalah Dosen di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret. Sehari-hari bekerja di Rumah Sakit Universitas Sebelas Maret. Nurhasan menyelesaikan Pendidikan Sarjana Kedokteran di FK UNS tahun 2007, Profesi Dokter di FK UNS tahun 2009, Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam di FK UNS tahun 2016 dan Pendidikan

Master di Magister Kedokteran Keluarga Fakultas Pasca Sarjana UNS tahun 2016.



Dr. Dr. Arief Nurudhin, Sp.PD-KR adalah Dosen Ilmu Penyakit Dalam dan konsultan di bidang Reumatologi, beliau lulusan Universitas Diponegoro Semarang. Pendidikan Konsultan di selesaikan di Universitas Gadjah Mada. Beliau juga tercatat sebagai Lulusan Pasca Sarjana (S3) di Program Pasca Sarjana Universitas Sebelas Maret. Saat ini beliau juga menjabat sebagai sebagai Kepala Divisi Reumatologi dan Kepala Instalasi Rawat Jalan Cendana di RSUD Dr. Moewardi Surakarta.



Dr. Yulia Sari, S.Si., M.Si. Lulus S1 di Fakultas Biologi Universitas Gadjah Mada tahun 2002, lulus S2 di Program Studi Bioteknologi, Universitas Gadjah Mada tahun 2006 dan lulus S3 di Program Studi Ilmu Kedokteran (PSIK) Universitas Sebelas Maret tahun 2021. Saat ini adalah dosen tetap di Departemen Parasitologi dan Mikologi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret. Sebelas Maret (UNS) dalam bidang Ilmu Kedokteran. Minat penelitian pada Parasitologi, Imunologi, Infeksi Penyakit Tropis, Gut

Microbiome, Zoonosis, COVID-19 dan Herbal.

SEL PUNCA MESSENKIMAL

Pada Tatalaksana *Reumatoid Arthritis*

Arthritis Reumatoid (RA) merupakan penyakit inflamasi kronik dari etiologi yang tidak diketahui ditandai dengan nyeri, kekakuan, bengkak dan keterbatasan gerakan dan fungsi sendi, simetris, poliartritis perifer. AR merupakan bentuk artritis autoimun yang paling umum, mengenai lebih dari 1,3 juta orang Amerika, dan sekitar 75% nya adalah wanita. Bahkan, 1-3% dari wanita dari wanita kemungkinan terkena AR dalam hidupnya. Penyakit ini paling sering muncul antara dekade 4 dan 6 dalam hidup. SPM (sel punca mesenkimal) memiliki peran dalam beberapa aspek terapi RA. Pertama, SPM dapat tumbuh menjadi osteoblas, tulang rawan, lemak, tendon, otot, dan sel-sel lain, menunjukkan bahwa mereka dapat membantu regenerasi dan perbaikan jaringan. Kedua, lesi sendi dapat mendorong SPM untuk berkumpul di sinovium di sekitar lesi untuk menyembuhkan jaringan sendi. Ketiga, SPM dapat mendorong proliferasi dan diferensiasi sel punca dengan mengeluarkan beberapa sitokin yang memiliki efek nutrisi. Keempat, SPM menunjukkan sifat imunomodulator. Kelima, SPM dapat menghambat pembentukan mediator inflamasi karena efek kemotaksis dan mengurangi kerusakan jaringan, perkembangan penyakit, dan peradangan.



CV. Tahta Media Group
Surakarta, Jawa Tengah
Web : www.tahtamedia.com
Ig : tahtamedigroup
Telp/WA : +62 896-5427-3996

ISBN 978-623-147-248-8



9 786231 472489