



**POTENSI *UMBILICAL CORD MESENCHYMAL STEM CELL* (UC-MSC)
PADA TERAPI *RHEUMATOID ARTHRITIS* (RA)**

TINJAUAN *SYSTEMATIC REVIEW*

SKRIPSI

FERDIANA LAURA MARGARETA

1810211024

UNIVERSITAS PEMBANGUNAN NASIONAL VETERAN JAKARTA

FAKULTAS KEDOKTERAN

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN PROGRAM SARJANA (PSKPS)

2021



**POTENSI *UMBILICAL CORD MESENCHYMAL STEM CELL* (UC-MSC)
PADA TERAPI *RHEUMATOID ARTHRITIS* (RA)**

TINJAUAN *SYSTEMATIC REVIEW*

SKRIPSI

**Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh
Gelar Sarjana Kedokteran**

FERDIANA LAURA MARGARETA

1810211024

**UNIVERSITAS PEMBANGUNAN NASIONAL VETERAN JAKARTA
FAKULTAS KEDOKTERAN
PROGRAM STUDI KEDOKTERAN PROGRAM SARJANA (PSKPS)**

2021

PERNYATAAN ORISINALITAS

Skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri, dan semua sumber yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar:

Nama : Ferdiana Laura Margareta

NRP : 1810211024

Tanggal : 17 Januari 2022

Bilamana dikemudian hari ditemukan ketidaksesuaian dengan pernyataan saya ini, maka saya bersedia dituntut dan diproses dengan ketentuan yang berlaku.

Jakarta, 17 Januari 2022

Yang Menyatakan,



Ferdiana Laura Margareta

PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai civitas akademik Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Ferdiana Laura Margareta
NRP : 1810211024
Fakultas : Kedokteran
Program Studi : Sarjana Kedokteran

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta. Hak Bebas Royalti Non eksklusif (*Non-exclusive Royalti Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: **“POTENSI UMBILICAL CORD MESENCHYMAL STEM CELL (UC-MSC) PADA TERAPI RHEUMATOID ARTHRITIS (RA)”**

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan).

Dengan Hak Bebas Royalti ini Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat, dan mempublikasikan skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Jakarta

Pada tanggal : 17 Januari 2022

Yang Menyatakan,



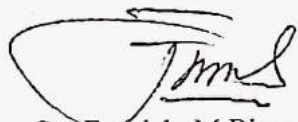
Ferdiana Laura Margareta

LEMBAR PENGESAHAN

Skripsi diajukan oleh:

Nama : Ferdiana Laura Margareta
NRP : 1810211024
Program Studi : Kedokteran Program Sarjana
Judul Skripsi : Potensi *Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell* (UC-MSC) pada
Terapi *Rheumatoid Arthritis* (RA)

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Tim Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Program Studi Kedokteran Program Sarjana, Fakultas Kedokteran, Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta.



Dra. Cut Fauziah. M.Biomed

Ketua Penguji



Dr. Yudhi Nugraha, S.Si.

M.Biomed

Pembimbing 1



Boenga Nurchita. S.Si. M.Sc

Pembimbing 2



Fredrik Pasiak, M.Kes, M.Pd.I
Dekan Fakultas Kedokteran



dr. Mila Citrawati, M.Biomed

Ketua Program Studi Kedokteran
Program Sarjana

Ditetapkan di : Jakarta
Tanggal Ujian : 2 Desember 2021

POTENSI *UMBILICAL CORD- MESENCHYMAL STEM CELL* (UC-MSC) PADA TERAPI *RHEUMATOID ARTHRITIS* (RA)

Ferdiana Laura Margareta

Abstrak

Rheumatoid arthritis (RA) merupakan penyakit autoimun yang menyebabkan inflamasi pada sendi. Umumnya penyakit ini di derita oleh pasien usia lanjut, namun tidak menutup kemungkinan terjadi pada usia muda, misalnya *juvenile rheumatoid arthritis* (JRA) yang merupakan tipe paling umum artritis pada anak dan remaja. Terapi konvensional yang diberikan pada penderita *rheumatoid arthritis* untuk memodulasi respon imun, diantaranya *disease-modifying anti-rheumatic drugs* (DMARDs) dan *nonsteroidal anti-inflammatory drugs* (NSAID) memiliki efek terapeutik yang terbatas pada pasien RA. Penggunaan obat-obatan tersebut dalam jangka panjang dapat menimbulkan efek samping dan resistensi terhadap terapi. Beberapa tahun terakhir *mesenchymal stem cell* (MSC) menjadi terapi yang sangat dianjurkan dan dianggap menjanjikan karena MSC merupakan imunomodulator potensial yang mampu berdiferensiasi menjadi berbagai tipe sel serta menstimulasi perbaikan jaringan, sel ini juga memiliki kemampuan kemotaktik kuat karena dapat bermigrasi ke jaringan rusak serta berperan sebagai anti-inflamasi. Maka dari itu MSC dikatakan baik untuk terapi autoimun, ditambah lagi sudah banyak bukti penelitian (uji klinis) menyatakan tidak ada toksisitas dan efek samping dalam jangka panjang. Salah satu tipe MSC berdasarkan sumber jaringannya yaitu *umbilical cord mesenchymal stem cell* yang dipercaya paling baik diantara tipe lainnya. Ulasan ini membahas pendekatan terapi berbasis UC-MSC pada anak, dewasa maupun usia lanjut dengan fokus pada data klinis yang dipublikasikan, serta uji klinis, untuk terapi RA yang saat ini sedang berlangsung.

Kata kunci: UC-MSC, terapi *rheumatoid Arthritis*, keamanan, efikasi

POTENTIAL OF UMBILICAL CORD-MESENCHYMAL STEM CELL (UC-MSC) IN THERAPY OF RHEUMATOID ARTHRITIS (RA)

Ferdiana Laura Margareta

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease that causes inflammation of the joints. Generally, this disease is suffered by elderly patients. However, it is possible to occur at a young age, such as juvenile rheumatoid arthritis (JRA), the most common type of arthritis in children and adolescents. Conventional therapies given to patients with rheumatoid arthritis to modulate the immune response, including disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), have limited therapeutic effects in RA patients. Long-term use of these drugs can cause side effects and resistance to therapy. In recent years mesenchymal stem cells (MSCs) are highly recommended therapy. They are considered promising because MSCs are potential immunomodulators that can differentiate into various cell types and stimulate tissue repair. These cells also have strong chemotactic abilities because they can migrate to damaged tissues and act as an anti-inflammatory. Therefore MSC is said to be suitable for autoimmune therapy, plus there has been a lot of research evidence (clinical trials) stating that there are no toxicity and side effects in the long term. One type of MSC based on its tissue source is umbilical cord mesenchymal stem cell which is believed to be the best among other types. This review discusses a UC-MSC-based therapeutic approach in children, adults, and the elderly focusing on published clinical data and clinical trials for the treatment of RA that are currently ongoing.

Keywords: *UC-MSC, rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, safety, efficacy*

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT atas karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi yang berjudul “Potensi *Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell* (UC-MSC) pada Terapi *Rheumatoid Arthritis* (RA)”.

Penulis menyadari bahwa penulisan skripsi ini tidak dapat diselesaikan tanpa bantuan banyak pihak, maka dari itu penulis ingin mengucapkan terimakasih kepada:

1. Allah SWT yang telah memberikan kesehatan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
2. Keluarga tercinta, Ibu, Mba Vivin, Mba Vina yang senantiasa memberikan semangat dan dukungan dalam menyelesaikan proposal skripsi ini.
3. Dr. dr. H. Taufiq Fredrik Pasiak, M.Kes, M.Pd.I selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta.
4. Dr. Yudhi Nugraha, S.Si, M.Biomed dan Boenga Nurcita S.Si, M.Sc selaku pembimbing, serta Dra. Cut Fauziah, M.Biomed selaku penguji skripsi yang telah meluangkan waktu dan pikiran serta ilmu yang diberikan kepada peneliti.
5. Teman seperjuangan Ayu, Indri, Indah, Abel karena selalu ada dalam proses pembelajaran di Fakultas Kedokteran dari pertama masuk hingga saat ini.
6. Wafiyya, Akmal, Merry, Mba Ika, Keisha, Vania, Icad, Dhaffa, dll, yang namanya tidak dapat penulis sebutkan satu-persatu, karena telah meluangkan waktu serta membantu dalam proses akademik sehingga penulis sampai di tahap ini. Tak lupa kepada Elmiraz, Theresia, Sakhia karena telah mendengarkan keluh kesah, membantu berdiskusi, serta memberi umpan balik terkait penyusunan skripsi ini.
7. Seluruh rekan sejawat FK UPNVJ, Senat Fakultas, dan MPM Universitas yang telah memberikan penulis banyak pelajaran, motivasi dan membantu penulis berkembang agar menjadi lulusan berkarakter.

Kab Bogor, Oktober 2021

Ferdiana Laura Margareta

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR BAGAN	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
BAB I	1
PENDAHULUAN	1
I.1. Latar Belakang	1
I.2. Rumusan Masalah	2
I.3. Tujuan Penelitian	3
I.3.1. Tujuan Umum	3
I.3.3. Tujuan Khusus	3
I.4. Manfaat Penelitian	3
I.4.1. Manfaat Teoritis	3
I.4.2. Manfaat Praktis	4
BAB II	5
TINJAUAN PUSTAKA	5
II.1. <i>Rheumatoid Arthritis (RA)</i>	5
II.1.1. Definisi	5
II.1.2. Etiologi	5
II.1.3. Epidemiologi	5
II.1.4. Patogenesis	6
II.1.5. Gejala Klinis	8
II.1.6. Diagnosis	10
II.2. <i>Mesenchymal Stem Cell (MSC)</i>	10
II.2.1. Definisi	10
II.2.2. Klasifikasi	11
II.2.3. Karakteristik <i>Mesenchymal Stem Cell (MSC)</i>	11
II.2.4. <i>Umbilical Cord-Mesenchymal Stem Cell (UC-MSC)</i>	13
II.2.5. Isolasi UC-MSC	14

II.2.6. Mekanisme kerja terapi UC-MSC pada RA	16
II.3. Kerangka Teori	18
II.4. Kerangka Konsep	18
II.5. Hipotesis.....	18
BAB III.....	19
METODE PENELITIAN	19
III.1. Desain Penelitian	19
III.2. Waktu Penelitian.....	19
III.3. Sumber Data.....	19
III.4. Kriteria Penelitian.....	19
III.5. Strategi Pencarian Literatur.....	20
III.6. Ekstraksi Data.....	21
III.7. Penilaian Kualitas Jurnal.....	22
III.8. Sintesis Data.....	22
III.9. Alur Penelitian.....	23
BAB IV	24
HASIL DAN PEMBAHASAN	24
IV.1 Hasil Penelitian	24
IV.1.1 Penilaian Kualitas Jurnal	24
IV.1.2 Ekstraksi data.....	27
IV.1.3 Karakteristik Pasien	31
IV.1.4 Sintesis data	38
BAB V.....	61
PENUTUP.....	61
V.1. Kesimpulan.....	61
V.2. Saran	61
DAFTAR PUSTAKA	62
LAMPIRAN	68

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Kriteria Klasifikasi RA ACR/EULAR 2010	10
Tabel 2. Tipe MSC berdasarkan sumber jaringannya.....	11
Tabel 3. PICO dalam Strategi Pencarian Literatur	20
Tabel 5. Hasil Penilaian Kualitas Jurnal Randomized Controlled Trials (RCT) Menggunakan JBI.....	24
Tabel 6. Hasil Penilaian Kualitas Jurnal <i>Quasi-Experimental Studies / Non- Randomized Controlled Trials</i> (Non-RCT) Menggunakan JBI	25
Tabel 7. Hasil Penilaian Kualitas Jurnal Studi Kohort Menggunakan JBI	26

DAFTAR BAGAN

Bagan 1. Kerangka Teori	18
Bagan 2. Kerangka Konsep	18
Bagan 3. Alur Diagram Prisma	21

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Faktor resiko dan mekanisme sistem imun	7
Gambar 2. Mekanisme inflamasi dan destruksi sendi	8
Gambar 3. Sendi <i>metacarpophalangeal</i> dan <i>proximal interphalangeal</i> bengkak pada penderita <i>rheumatoid arthritis</i>	9
Gambar 4. Manifestasi ekstraartikular pada penderita <i>rheumatoid arthritis</i>	9
Gambar 5. Skema representasi diferensiasi dan immunomodulasi pada MSC	12
Gambar 6. Ilustrasi <i>cross-section</i> dari <i>umbilical cord</i> manusia memperlihatkan kompartemen berbeda (<i>cord lining</i> , <i>Wharton's jelly</i> , dan <i>perivascular region</i>) berdasarkan kemungkinan stem cell berasal.	14
Gambar 7. Tiga metode isolasi utama pada UC-MSc.....	16
Gambar 8. Tiga mekanisme terapeutik utama pada UC-MSc.....	17
Gambar 9. Keamanan Terapi UC-MSc	54
Gambar 10. Efikasi terapi UC-MSc pada RA menggunakan skor DAS28 dalam beberapa kali follow up	57
Gambar 11. Efikasi terapi UC-MSc pada RA menggunakan skor DAS28 dalam terapi berulang	57

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Riwayat Hidup Penulis	68
Lampiran 2. Checklist JBI Kualitas Literatur	69

DAFTAR SINGKATAN

ACR	: <i>American College of Rheumatology</i>
AD-MSC	: <i>Adipose derived MSC</i>
anti-CCP	: <i>Anti-cyclic citrullinated peptides</i>
APCs	: <i>Antigen presenting cells</i>
ARA	: <i>American Rheumatism Association</i>
bDMARDs	: <i>Biologic disease-modifying antirheumatic drugs</i>
bln	: <i>Bulan</i>
BM-MSC	: <i>Bone marrow derived-MSC</i>
CD4+	: <i>Cluster of differentiation 4</i>
CRP	: <i>C-reactive protein</i>
DAS28	: <i>Disease activity score-28</i>
DMARDs	: <i>Disease-modifying antirheumatic drugs</i>
DMEM	: <i>Dulbecco's modified Eagle's medium</i>
ECG	: <i>Electrocardiogram</i>
ESC	: <i>Embryonic stem cell</i>
ESR	: <i>Erythrocyte sedimentation rate</i>
EULAR	: <i>European League against Rheumatism</i>
FBS	: <i>Fetal bovine serum</i>
GIT	: <i>Gastrointestinal tract</i>
GvHD	: <i>Graft versus Host Disease</i>
HAQ	: <i>Health assessment questionnaire</i>
HCQ	: <i>Hydroxychloroquine</i>
HGF	: <i>Hepatocyte growth factor</i>
HLA	: <i>Human leukocyte antigen</i>
hr	: <i>Hari</i>
hUC- MSC	: <i>Human umbilical cord mesenchymal stem cells</i>
hUCB- MSC	: <i>Human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells</i>
IL-6	: <i>Interleukin 6</i>
ISCT	: <i>International Therapy of Cellular Therapy</i>

j	: Jam
JIA	: <i>Juvenile idiopathic arthritis</i>
KLF4	: <i>Kruppel-like factor 4</i>
LG	: <i>Lugua polypeptides</i>
MCP	: <i>Metacarpophalangeal</i>
M-CSF	: <i>Macrophage colony stimulating factor</i>
MCV	: <i>Mean corpuscular volume</i>
mgg	: Minggu
MHC	: <i>Major histocompatibility complex</i>
mnt	: Menit
MSC	: <i>Mesenchymal stem cell</i>
MSCT	: <i>Mesenchymal stem cell therapy</i>
MTX	: <i>Methotrexat</i>
NR	: <i>Not Reported</i>
NSAID	: <i>Nonsteroidal anti-inflammatory drugs</i>
Oct4	: <i>Octamer-binding transcription factor 4</i>
OPG	: <i>Osteoprotegrin</i>
PBS	: <i>Phosphate-buffered saline</i>
PGE2	: <i>Prostaglandin E2</i>
PIP	: <i>Proximal interphalangeal</i>
px	: Pemeriksaan
RA	: <i>Rheumatoid arthritis</i>
RANK	: <i>Receptor activator of nuclear factor-kB</i>
RANKL	: <i>Receptor activator of nuclear factor-kB ligand</i>
RF	: <i>Rheumatoid factor</i>
SSEA-1	: <i>Stage specific embryonic antigen-1</i>
thn	: Tahun
TLRs	: <i>Toll-like receptors</i>
TNF-a	: <i>Tumor Necrosis Factor alpha</i>
TSG6	: <i>Tumor necrosis factor-inducible gene 6</i>
UCB	: <i>Umbilical cord blood</i>
VAS	: <i>Visual analog scale</i>