

ARTIKEL PENELITIAN

PERBANDINGAN EFEKTIVITAS TERAPI INJEKSI INTRA-ARTIKULAR HA, LP-PRP, DAN LR-PRP TERHADAP KELUHAN NYERI LUTUT PADA OSTEOARTHRITIS: META-ANALISIS

COMPARISON OF INTRA-ARTICULAR INJECTION THERAPY OF HA, LP-PRP, AND LR-PRP EFFECTIVENESS AGAINST KNEE PAIN COMPLAINTS IN OSTEOARTHRITIS: META-ANALYSIS

**Laurentia Avelia Agatha¹, Monica Adisuhanto^{2,*},
Bryany Titi Santi³, Irene Rusli⁴, James Meinheart Pelealu²**

¹ Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jl. Pluit Raya No. 2, Jakarta 14440

² Departemen Ilmu Bedah, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jl. Pluit Raya No. 2, Jakarta 14440

³ Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat dan Gizi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jl. Pluit Raya No. 2, Jakarta 14440

⁴ Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jl. Pluit Raya No. 2, Jakarta 14440

* **Korespondensi:** monica.adisuhanto@atmajaya.ac.id

ABSTRACT

Introduction: Osteoarthritis can reduce a person's quality of life due to pain and limitation of motion. Treatment of OA using analgesic and anti-inflammatory drugs has the risk of causing gastric bleeding. Invasive therapy with intra-articular (IA) injection has become an option. Still, because of the risks due to injection and the high cost, it is necessary to conduct a meta-analysis to determine the most effective way to reduce pain in knee osteoarthritis (KOA) patients. The results of this study are expected to assist in selecting intra-articular injection therapy that is more effective and appropriate in providing treatment to KOA patients.

Method: Search for RCT articles assessing the effectiveness of IA PRP (LP-PRP or LR-PRP) with IA-HA on pain, with Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) score as an outcome measure, from Pubmed, Cochrane, Proquest, ScienceDirect, Clinical Key, and EBSCO hosts. Articles are rated for quality on the JADAD scale. Then, a meta-analysis will be carried out on the selected. The flow of article selection will be presented in the PRISMA flow chart.

Results: Six studies met the eligibility criteria separated based on their variable, leukocyte poor platelet-rich plasma and HA and leukocyte rich platelet-rich plasma and HA. There is a significant mean difference in WOMAC score in LR-PRP compared to HA (mean difference -5,24) and LP-PRP compared to HA (mean difference -3,82).

Conclusion: The findings of this meta-analysis reveal that intra-articular injection therapy with LR-PRP is superior to LP-PRP and HA at 6 and 12 months, especially for symptomatic knee pain.

Key Words: knee osteoarthritis, platelet-rich plasma, hyaluronic acid, leukocyte-poor platelet-rich plasma, leukocyte-rich platelet-rich plasma

ABSTRAK

Pendahuluan: Osteoarthritis dapat mengurangi kualitas hidup seseorang akibat nyeri dan keterbatasan gerak. Pengobatan OA menggunakan obat analgesik dan antiinflamasi berisiko mengakibatkan perdarahan pada lambung. Terapi invasif dengan penyuntikan IA menjadi pilihan yang baik namun karena risiko akibat penyuntikan dan biaya yang cukup mahal sehingga perlu melakukan meta-analisis untuk menentukan mana yang paling efektif mengurangi nyeri pada pasien KOA. Hasil penelitian ini diharapkan dapat membantu pemilihan terapi injeksi intra artikular yang lebih efektif dan tepat dalam memberikan terapi pada pasien KOA.

Metode: Pencarian artikel RCT yang menilai efektivitas IA PRP (LP-PRP atau LR-PRP) dengan IA-HA, terhadap nyeri dengan skor Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) sebagai alat ukur, dari Pubmed, Cochrane, Proquest, ScienceDirect, Clinical Key, dan EBSCO host. Artikel

dinilai kualitasnya dengan skala JADAD. Lalu yang terpilih akan dilakukan meta analisis. Alur pemilihan artikel akan disajikan dalam *PRISMA flow chart*.

Hasil: Enam penelitian memenuhi kriteria kelayakan yang dipisahkan berdasarkan variabelnya, *leukocyte-poor platelet-rich plasma* dan HA dan *leukocyte-rich platelet-rich plasma* dan HA. Terdapat perbedaan rerata skor WOMAC yang signifikan pada LR-PRP dibandingkan dengan HA (*mean difference* -5,24) dan LP-PRP dibandingkan dengan HA (*mean difference* -3,82).

Simpulan: Hasil meta-analisis ini dapat disimpulkan bahwa terapi injeksi intra-artikular dengan LR-PRP lebih unggul daripada LP-PRP dan HA pada 6 dan 12 bulan, terutama untuk nyeri lutut simptomatik.

Kata Kunci: osteoarthritis lutut, *platelet-rich plasma*, asam hialuronat, *leukocyte-poor platelet-rich plasma*, *leukocyte-rich platelet-rich plasma*

PENDAHULUAN

Penyakit *musculoskeletal osteoarthritis* (OA) merupakan jenis *arthritis* dengan prevalensi tertinggi dan merupakan salah satu permasalahan kesehatan dunia. Umumnya OA dialami pasien dengan umur di atas 65 tahun dengan prevalensi lebih dari 50%.¹ Data dari WHO mengatakan bahwa 9,6% pria dan 18,0% wanita berusia di atas 60 tahun mengalami OA simptomatik.^{1,2} Menurut WHO prevalensi OA pada wanita lebih tinggi dibandingkan pria, sedangkan di Indonesia, OA memiliki prevalensi 15,5% (pria) dan 12,7% (wanita).³ Delapan puluh persen dari penderita OA akan mengalami keterbatasan dalam gerak, dan 25% dari mereka tidak dapat melakukan sebagian besar dari aktivitas sehari-hari yang disebabkan oleh sendi yang terkena.²

Osteoarthritis merupakan suatu kondisi yang ditandai dengan kerusakan progresif pada kartilago *artikularis*, *bone remodelling* dan pembentukan tulang baru; disertai inflamasi *sinovial* dan *fibrosis* dari ligamen, tendon, meniskus dan kapsul sendi yang terjadi pada tubuh.⁴ Letak sendi dengan predileksi tertinggi OA terdapat pada sendi pinggul, lutut, *metatarsal phalanges I* (MTP 1) dan *spina cervicalis* dan *lumbosacral*. Sendi lutut dan pinggul menjadi lokasi dimana

keluhan nyeri kronis dan *point of tenderness* sering didapatkan, dengan OA simptomatis sendi lutut 3 kali lebih umum dibandingkan sendi pinggul. Terapi inisial biasanya bersifat konservatif atau *non-surgical* yang meliputi terapi non-farmakologis, seperti terapi fisik dan penurunan berat badan, dan terapi farmakologis yang meliputi terapi medikamentosa dan injeksi intraartikular.⁵

Berdasarkan *guideline Osteoarthritis Research Society International* (OARSI) terapi medikamentosa yang dianjurkan yaitu topikal kortikosteroid dan topikal obat Non Steroid Anti Inflamasi (NSAID)⁵ Terapi injeksi intra-artikular saat ini dibedakan berdasarkan agen injektif yang diberikan meliputi kortikosteroid, asam hialuronat (HA), dan *platelet rich plasma* (PRP). Saat ini strategi untuk terapi injeksi intraartikular yang utama dan direkomendasikan adalah injeksi kortikosteroid, yang dinilai *cost effective*, dan HA.^{6,7} Meski HA memberikan efek jangka panjang yang lebih baik dibandingkan dengan injeksi kortikosteroid intraartikular dalam hal manajemen nyeri dan anti-inflamasi, HA berpotensi menghasilkan alergen dan toksin serta juga tidak dianjurkan sebagai terapi awal OA.⁶ Dalam sediaanannya, HA dapat dibedakan berdasarkan berat molekuler. Asam hialuronat dengan berat molekuler

yang rendah dianggap kurang efektif dalam perbaikan nyeri maupun fungsi, sedangkan penggunaan HA dengan berat molekuler tinggi masih kontroversial.⁶

Pilihan terapi injeksi intra-artikular lain adalah PRP yang merupakan suatu serum yang berasal dari darah yang sudah diproses dan mengandung lebih dari 1 juta trombosit per mililiter.^{7,8} Penelitian membuktikan bahwa trombosit bergranula α yang kaya akan *growth factor* yang berperan dalam proses anti-inflamasi, proliferasi, dan diferensiasi berbagai sel. Trombosit bergranula α berperan juga sebagai pereda nyeri.^{6,8,9} Sudah dilakukan beberapa meta-analisis terhadap penelitian mengenai terapi injeksi intra-artikular yang membandingkan agen injektif HA dengan PRP dalam menangani keluhan nyeri OA lutut. Namun, meta-analisis yang ada membandingkan agen injektif PRP yang masih bersifat heterogen jenisnya sehingga efektivitas PRP masih inkonsisten.⁷ Meta-analisis sebelumnya melihat efektivitas kombinasi PRP dan HA dibandingkan terapi-tunggal, sedangkan pembuatan kombinasi keduanya adalah hal yang sulit untuk diaplikasikan. Meta-analisis sejenis lainnya juga masih mengikutsertakan responden yang menggunakan terapi gabungan lain seperti kortikosteroid dan analgesik.^{10,11} Salah satu faktor yang memengaruhi heterogenitas adalah leukosit. Kandungan leukosit yang terdapat dalam PRP akan memengaruhi efek samping lokal.^{7,12} Penggunaan *leukocyte-poor platelet-rich plasma* (LP-PRP) dan *leukocyte-rich platelet-rich plasma* (LR-PRP) pada terapi keluhan

nyeri OA lutut masih diperdebatkan dan bersifat ambigu.^{7,13}

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat membantu pemilihan terapi injeksi intra-artikular yang lebih efektif dan tepat pada pemberian terapi bagi penderita KOA.

METODE

Desain penelitian yang digunakan adalah meta-analisis. Penulisan meta-analisis ini menggunakan pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).¹⁴

Meta-analisis ini menggunakan kriteria *population, intervention, comparator, outcome, time, and setting* (PICOTS). Kriteria inklusi ini dibuat berdasarkan kerangka pertanyaan penelitian, sebagai berikut: (1) populasi: pasien penderita OA lutut dengan nyeri yang telah dinilai dengan kuesioner WOMAC; (2) Intervensi: injeksi intraartikular; (3) Pembeding: preparat injeksi *leukocyte-poor platelet-rich plasma* (LP-PRP), *leukocyte-rich platelet-rich plasma* (LR-PRP), atau asam hialuronat (HA); (4) Hasil: *mean* dan *standard deviation*; (5) Waktu: publikasi dalam 10 tahun terakhir (2015-2021); (6) Pengaturan: pasien dengan OA lutut yang menjalani terapi dengan *platelet rich plasma* (PRP); (7) Desain studi: *randomized controlled trial*.

Studi akan dieksklusikan jika dianggap tidak memenuhi kriteria seperti: (1) Studi tidak berkaitan dengan topik yang dicari, tidak tertulis dalam Bahasa Inggris, dan teks lengkap tidak tersedia; (2) Studi yang disajikan sebagai ulasan, abstrak konferensi,

dan buku; (3) Studi melibatkan pasien terapi kombinasi; (4) atau dilakukan pada model hewan coba.

Penelusuran kepustakaan meta-analisis untuk mengetahui hubungan dan derajat asosiasi antara kandungan pada preparat LP-PRP dan LR-PRP dengan meredanya keluhan nyeri pada pasien OA lutut yang diterapi injeksi intraartikular dilakukan dengan menggunakan beberapa *database* sebagai berikut: *Pubmed, Cochrane, Proquest, ScienceDirect, Clinical Key, dan EBSCO host*. Selain itu, teknik *snowball sampling* juga dilaksanakan untuk mendapatkan literatur yang berkaitan dengan topik penelitian. Penelusuran pustaka dilakukan dari permulaan Februari 2021 hingga akhir April 2021. Kata kunci yang dipergunakan untuk pencarian pada *database* adalah:

1. *Pubmed, Cochrane, Proquest:*
Search: (((platelet rich plasma) AND (randomized controlled trial)) AND (knee osteoarthritis)) AND (womac)) NOT (pilot study) Filters: in the last 5 years
2. *ScienceDirect, Clinical Key, EBSCO host:*
Search: platelet rich plasma AND "randomized controlled trial" AND "knee osteoarthritis" AND "WOMAC" NOT "pilot study"

Hasil dari penelusuran berdasarkan metode yang telah dijabarkan dimasukan ke program *citation management* Zotero. Setelah itu, bila ditemukan duplikat literatur yang ada akan dihapus dan dilakukan *screening* berdasarkan judul dan abstrak literatur. Literatur yang telah melalui *screening* dan dinilai berpotensi untuk digunakan

dalam meta-analisis berikutnya akan kembali dinilai kelayakannya berdasarkan pembacaan dan identifikasi *full-text*. Literatur akan digunakan apabila memenuhi semua kriteria kelayakan seperti yang dijabarkan sebelumnya. Setelah itu, literatur yang terpilih akan dinilai secara objektif dan dilakukan abstraksi data.

Data yang akan dilakukan abstraksi adalah: nama penulis, judul penelitian, tahun publikasi, jenis PRP, *score WOMAC, mean, standard deviation*. Proses abstraksi data dilakukan untuk metode meta-analisis dengan bantuan tabulasi Excel.

Risiko bias pada studi *randomized control trial* yang akan digunakan pada meta-analisis ini akan dinilai menggunakan *Jadad scale*.^{15,16} Analisis statistik dilakukan menggunakan perangkat lunak Microsoft Excel dan STATA16.

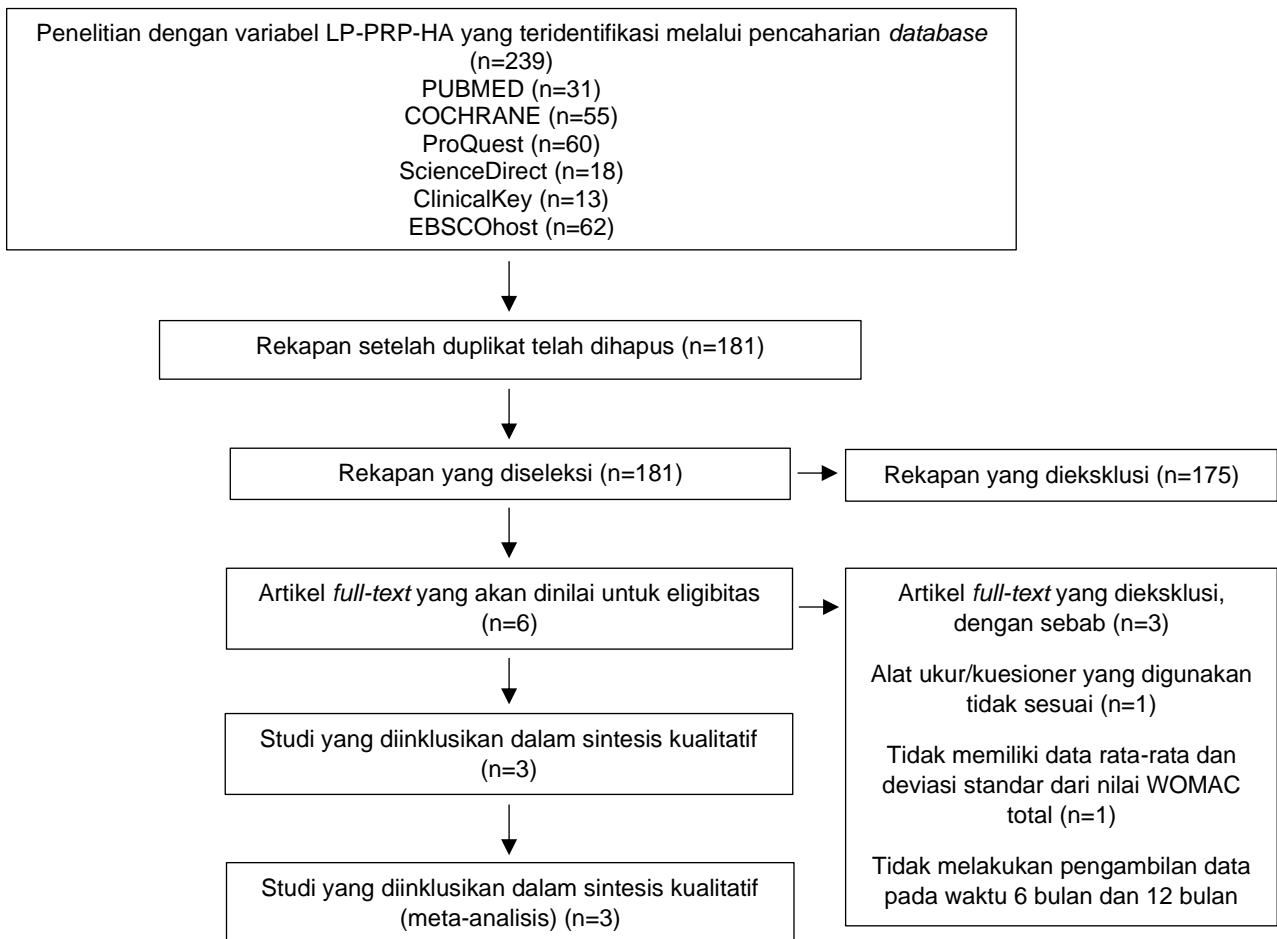
Cara penilaian heterogenitas alternatif yang dapat digunakan adalah I^2 . I^2 menggambarkan persentase variasi total lintas studi yang disebabkan oleh heterogenitas daripada kebetulan.¹⁷ Interpretasi hasil penilaian menggunakan I^2 dapat dikelompokkan sebagai berikut: 0-40% (rendah), 30-60% (heterogenitas moderat), 50-90% (heterogenitas cukup tinggi), 75-100% (heterogenitas tinggi).¹⁸

Selanjutnya, untuk menilai ada tidaknya heterogenitas secara visual digunakan *forest plot*. Terdapat beberapa faktor yang dapat menyebabkan heterogenitas pada telaah sistematis dan meta-analisis ini, seperti: usia, gender, *score WOMAC*, dan kandungan PRP yang diberikan.

HASIL

Proses seleksi studi dilakukan berdasarkan pedoman dari *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Pencarian literatur studi dengan design studi *randomized controlled trial* terhadap LP-PRP mengidentifikasi 239 studi; sebanyak 181 studi sesuai dengan kriteria inklusi, namun hanya 6 yang memenuhi syarat eksklusi. Pemeriksaan *full text* dan penilaian kualitas studi

dengan *Modified Jadad Scale* dilakukan, hanya 3 studi yang akhirnya memenuhi semua kriteria inklusi dan eksklusi untuk dimasukkan pada tahap analisis (Gambar 1).¹⁹⁻²¹ Ketiga studi ini diterbitkan dalam bahasa Inggris antara 2018 dan 2020. Terdapat sebanyak 103 pasien yang diberikan LP-PRP dan 102 pasien dengan asam hialuronat. Ketiga studi tersebut disimpulkan dalam bentuk tabel dalam bentuk tabel pada Tabel 4.



Gambar 1. Diagram *PRISMA flow* LP-PRP – HA *Leukocyte-poor platelet-rich plasma* (LP-PRP), *Hyaluronic acid* (HA), *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index* (WOMAC)

Tabel 1 menunjukkan karakteristik studi yang sudah disaring dengan kriteria inklusi. Ukuran sampel penelitian berkisar antara 30

sampai 40, dengan total 205 individu; 102 individu dimasukkan dalam kelompok HA dan 103 individu dalam kelompok LP-PRP. Semua

studi menggunakan skala penilaian Kellgren dan Lawrence untuk mengklasifikasikan tingkat keparahan KOA dengan tingkat keparahan kelas II-IV. Karakteristik demografis antara kedua kelompok di masing-masing studi yang disertakan adalah serupa.

Administrasi intervensi bervariasi antar studi. Tabel 2 menunjukkan rincian preparat

LP-PRP dan protokol administrasi khusus untuk setiap studi yang disertakan, seperti dosis, frekuensi pemberian, teknik, dan jenis HA. Tabel 3 menjabarkan skor evaluasi yang digunakan dan administrator kuesioner evaluasi.

Tabel 1. Karakteristik Studi LP-PRP dan HA

Nama Penulis	Tahun Publikasi	Pasien					
		PRP	HA	Usia	Grade OA	IMT/obesitas	Obat-obatan yang diminum
Buendia	2019	33	32	18-80 tahun	KL 1-4, OA lutut simptomatis	IMT 24,9 ± 0,32 24,9 ± 0,41	Tidak sedang menggunakan analgesik kuat, kortikosteroid, OAINS, antikoagulan atau terapi antiplatelet dalam 12 bulan sebelumnya.
Huang	2019	40	40	40-65 tahun	KL 1-2, OA lutut simptomatis	IMT <30	Tidak sedang konsumsi obat anti-platelet dalam 7 hari sebelum injeksi dan pengobatan dengan IA atau kortikosteroid oral dalam 3 bulan sebelum injeksi pertama
Yaradilmis	2020	30	30	38–80 tahun	KL 2/3, OA lutut simptomatis	IMT <30	Disarankan untuk tidak menggunakan OAINS selama masa <i>follow-up</i> dan parasetamol dianjurkan jika terjadi keluhan.

Leukocyte-poor platelet-rich plasma (LP-PRP), Hyaluronic acid (HA), Index masa tubuh (IMT), Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC), Kellgren Lawrence (KL), Osteoarthritis (OA), Obat anti-inflamasi non-steroid (OAINS), Intra-articular (IA)

Tabel 2. Rincian protokol pemberian LP-PRP dan HA

Nama Penulis	Tahun Publikasi	Intervensi			
		Dosis (PRP, HA)	Frekuensi Pemberian	Teknik Penyuntikan	Jenis HA
Buendia	2019	Injeksi 5ml PRP + 1 ml kalsium klorida, 60 mg/2 ml HHA	1x lalu di <i>follow up</i>	IA	Durolane© HHA
Huang	2019	4ml PRP, 2 ml LHA	1x lalu di <i>follow-up</i>	IA	500– 730 kDa SK chemical research co.,
Yaradilmis	2020	2ml HHA	3x, 1 minggu interval	<i>superolateral portal</i>	Ostenil®

Leukocyte-poor platelet-rich plasma (LP-PRP), Platelet-rich plasma (PRP), High-molecular weight hyaluronic acid (HHA), Low-molecular-weight hyaluronic acid (LHA), Intra-articular (IA)

Tabel 3. Ringkasan Penilaian *Outcome* LP-PRP

Nama Penulis	Tahun Publikasi	Definisi <i>Outcome</i>	
		Alat Ukur Nyeri	Penanya Kuesioner
Buendia	2019	VAS dan WOMAC	Tim peneliti
Huang	2019	VAS dan WOMAC	Pasien
Yaradilmis	2020	VAS dan WOMAC	Residen senior

Leukocyte-poor platelet-rich plasma (LP-PRP), Visual Analog Scale (VAS), Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC)

Ketiga penelitian yang diinkludikan melakukan intervensi injeksi intraartikular menggunakan LP-PRP dan HA. Hasil rata-rata skor WOMAC setiap studi dimasukkan ke dalam Tabel 7.¹⁹⁻²¹

Studi Buendia mendapatkan bahwa skala WOMAC pada awal (0 minggu) setingkat yaitu 42,57 (PRP) dan 42,62 (HA), kemudian pada 26 minggu dan 52 minggu, kelompok PRP lebih rendah dibandingkan dengan HA. Pada penelitian Huang, di awal terapi responden yang mendapat PRP skala WOMAC sedikit lebih tinggi dibanding HA yaitu 48,18 vs 47,23, namun pada pemantauan hingga 26 minggu dan 52 minggu didapatkan kelompok PRP lebih rendah dibandingkan dengan HA. Demikian juga dengan penelitian yang

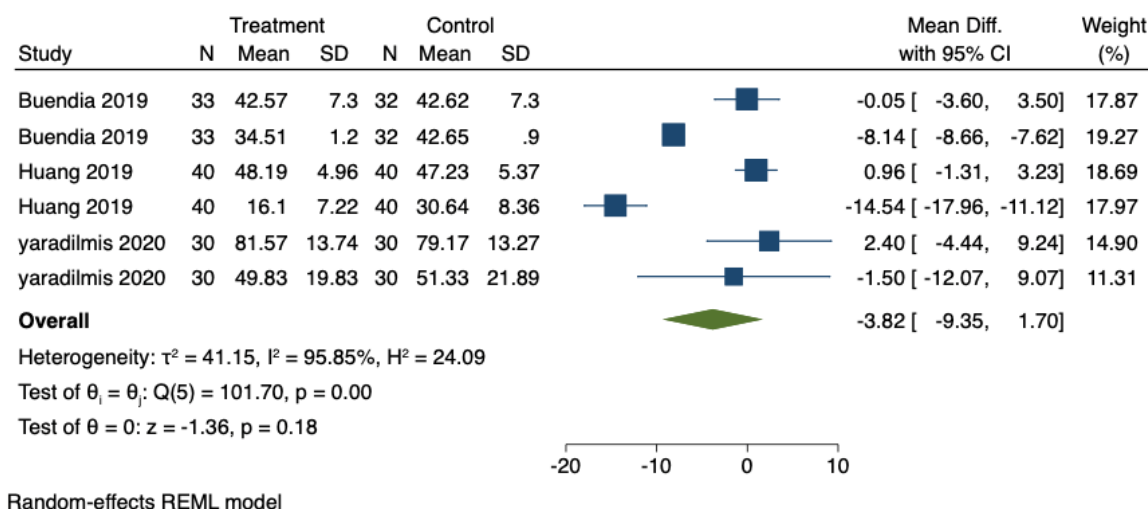
dilakukan Yaradilmis, yaitu di awal terapi skala WOMAC kelompok PRP sedikit lebih tinggi yaitu 81,57 vs 79,17 (HA) dan pemantauan pada 26 minggu serta 52 minggu menunjukkan hasil yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok yang mendapat HA (Tabel 4).¹⁹⁻²¹

Gambar 2a menunjukkan skor WOMAC dibandingkan pada minggu ke-0 dengan minggu ke-26, dengan *confident interval* 95%, *mean difference* -1,68 dengan skor I^2 82,00%. Gambar 2b memperlihatkan perbandingan minggu ke-0 dengan minggu ke-52 *mean difference* -3,82 dengan skor I^2 95,85%. Gambar 2c menunjukkan perbandingan minggu ke-0, minggu ke-26, dan minggu ke-52 *mean difference* -3,82 dengan skor I^2 98,05%.

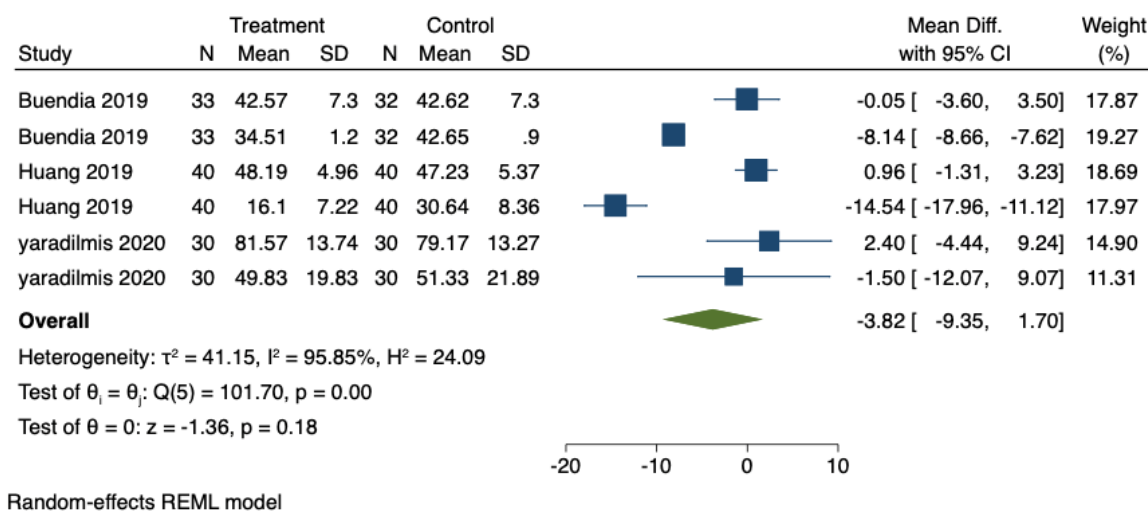
Tabel 4. Data *Outcome* LP-PRP

Nama Penulis	Tahun Publikasi	Waktu <i>Follow Up</i>	Partisipan		WOMAC		SD	
			PRP	HA	PRP	HA	PRP	HA
Buendia	2019	0 Minggu			42,57	42,62	7,3	7,3
		26 Minggu	33	32	33,6	37,34	1,2	1,2
		52 Minggu			34,51	42,65	1,2	0,9
Huang	2019	0 Minggu			48,19	47,23	4,96	5,37
		26 Minggu	40	40	21,14	26,38	5,17	5,20
		52 Minggu			16,10	30,64	7,22	8,36
Yaradilmis	2020	0 Minggu			81,57	79,17	13,74	13,27
		26 Minggu	30	30	43,33	44,17	15,55	12,01
		52 Minggu			49,83	51,33	19,83	21,89

Leukocyte-poor platelet-rich plasma (LP-PRP), Platelet-rich plasma (PRP), Hyaluronic acid (HA), Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC), Standard deviation (SD)



Gambar 2a. Forest Plot 0-26 Minggu LP-PRP



Gambar 2b. Forest Plot 0-52 Minggu LP-PRP

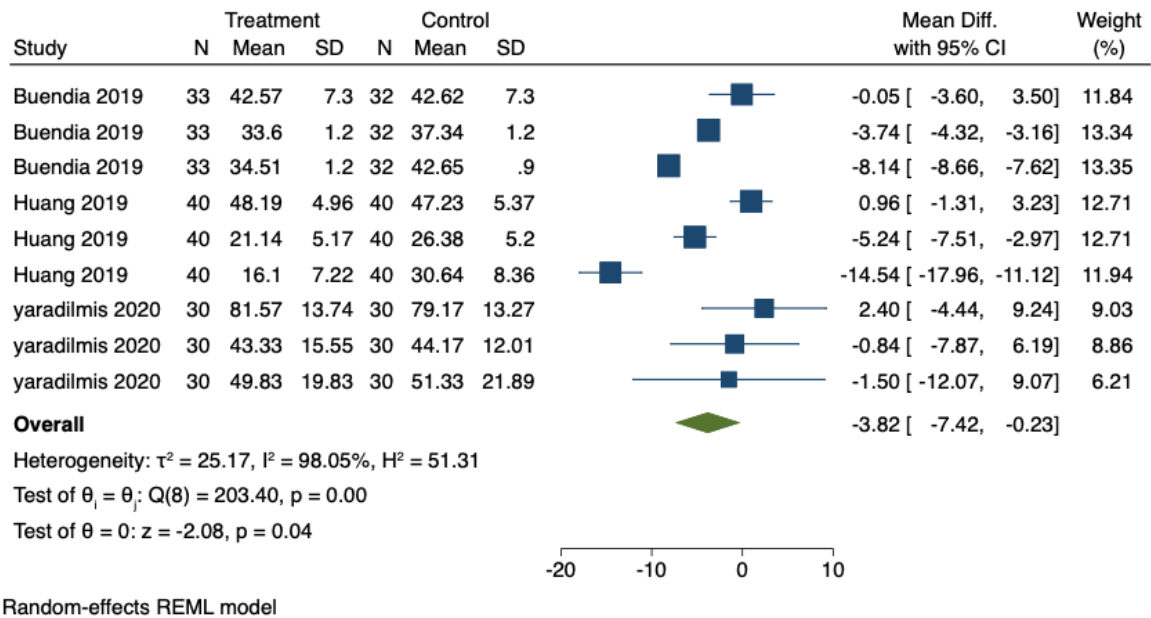
Proses seleksi studi dilakukan berdasarkan pedoman dari *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Pada pencarian literatur studi dengan design studi *randomized controlled trial* terhadap LR-PRP sebanyak 132 studi diidentifikasi; sebanyak 114 studi sesuai dengan kriteria inklusi, namun hanya 5 yang memenuhi syarat inklusi. Pemeriksaan *full text* dan penilaian kualitas studi dengan *Modified Jadad Scale*, hanya 3 studi yang akhirnya memenuhi semua kriteria inklusi dan eksklusi untuk dimasukan pada tahap analisis.²¹⁻²³ Ketiga studi ini diterbitkan

dalam bahasa Inggris antara 2016 dan 2020. Terdapat sebanyak 115 pasien yang diberikan LR-PRP dan 124 pasien dengan asam hialuronat.²¹⁻²³ Ketiga studi tersebut disimpulkan dalam Tabel 8.

Tabel 5 menunjukkan karakteristik studi yang sudah disaring dengan kriteria inklusi. Ukuran sampel penelitian berkisar antara 25 sampai 34, dengan total 239 individu; 124 individu dimasukkan dalam kelompok HA dan 115 individu dalam kelompok LP-PRP. Semua studi menggunakan skala penilaian Kellgren dan Lawrence untuk mengklasifikasikan

tingkat keparahan KOA dengan tingkat keparahan kelas II-III. Karakteristik demografis antara kedua kelompok di masing-

masing studi yang disertakan adalah serupa. Didapati variasi pada administrasi intervensi antar studi.



Gambar 2c. Forrest Plot 0-26-52 Minggu LP-PRP

Tabel 6 menunjukkan rincian preparat LR-PRP dan protokol administrasi khusus untuk setiap studi yang disertakan, seperti dosis, frekuensi pemberian, teknik, dan jenis HA. Sedangkan pada Tabel 7 dijabarkan skor evaluasi yang digunakan dan administrator questioner evaluasi.

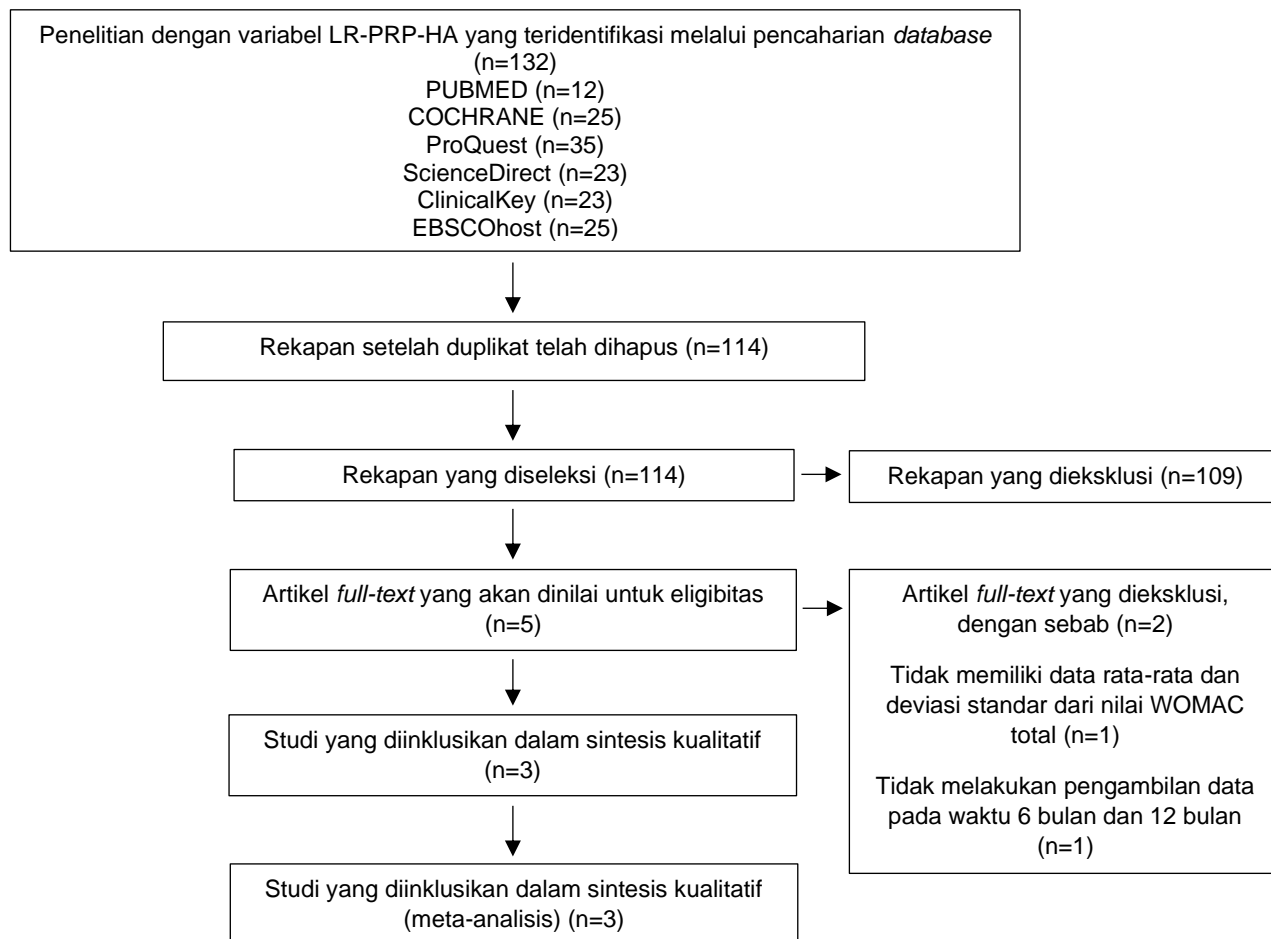
Ketiga penelitian yang diinkluskikan ketiganya melakukan intervensi injeksi intra-artikular menggunakan LR-PRP dan HA. Hasil rata-rata skor WOMAC setiap studi dimasukkan ke dalam Tabel 11.²¹⁻²³ Pada penelitian Yaradilmis, pada bulan ke-2, 6 dan 12 menunjukkan bahwa LR-PRP lebih memberikan perbaikan dibanding kelompok HA dalam skor VAS. Berdasarkan skor WOMAC didapatkan bahwa LR-PRP menunjukkan nilai WOMAC terendah. LP-PRP menunjukkan

penurunan skor WOMAC pada bulan ke-2 sedangkan HA pada bulan ke-6. Pada bulan ke-12 terjadi perburukan pada skor WOMAC dan VAS pada 80% pasien LR-PRP.²¹

Penelitian Duymus tidak mendapatkan perbedaan skor VAS yang signifikan pada perbandingan HA dan PRP. Kelompok PRP dan HA terjadi sedikit peningkatan bila dibandingkan dengan nilai awal namun efektifitas klinis tetap berlanjut tanpa ada perbedaan. Perubahan efektifitas klinis hanya nampak pada HA dan PRP dengan persentase PRP yang lebih baik dibanding HA. Pada PRP didapatkan penurunan skor VAS sebanyak 29% dan skor WOMAC hingga 27% bila dibandingkan dengan HA dengan skor VAS 18% dan skor WOMAC 10%. Sehingga dapat disimpulkan bahwa perbedaan antara

HA dan PRP baru terlihat pada minggu ke-6 dengan nilai VAS dan WOMAC yang tidak jauh berbeda. Pada bulan ke-12 baru didapat-

kan perbedaan signifikan pada keduanya yang menunjukkan bahwa PRP lebih unggul dibanding HA.²²



Gambar 3. Diagram *PRISMA flow* LR-PRP – HA
Leukocyte-rich platelet-rich plasma (LR-PRP), Hyaluronic acid (HA), Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC)

Studi Su melakukan 3 variasi intervensi, kelompok A dengan IA-PRP 2 ml, kelompok B dengan IA-PRP 6 ml, dan kelompok C dengan IA-HA. Rata-rata jumlah trombosit pada pemeriksaan darah lengkap perifer adalah sekitar $140,73 \times 10^9$ dan $789,68 \times 10^9/L$ tanpa ada perbedaan signifikan antara kelompok A dan kelompok B. Rata-rata konsentrasi trombosit pada PRP adalah 5,61 lebih banyak dibanding *whole blood* dengan rata-rata leukosit pada pembuluh darah perifer dan PRP adalah 5,25

$\times 10^9/L$ dan $29,92 \times 10^9/L$. Pada pemantauan bu-lan 1-3 didapatkan penurunan nilai VAS pa-da ketiga kelompok namun pada bulan ke-3-18 didapatkan perbedaan nilai. Pada kelompok A didapatkan perbaikan yang lebih baik dibanding kelompok B dan C, dan tidak ditemukan perbedaan yang signifikan pada kelompok B dan C pada bulan ke-1, 6 dan 18.²³ Bila skor WOMAC dibandingkan pada minggu ke-0 dengan minggu ke-26 (Gambar 4a), dengan *confident interval* 95%, *mean*

difference -3,01 dengan skor I^2 98,33%. Pada Gambar 4b, perbandingan minggu ke-0 dengan minggu ke-52 *mean difference* -4,54 dengan skor I^2 98,77%. Pada Gambar 4c,

perbandingan minggu ke-0, minggu ke-26, dan minggu ke-52 *mean difference* -5,24 dengan skor I^2 98,65%.

Tabel 5. Karakteristik Studi LR-PRP dan HA

Nama Penulis	Tahun Publikasi	Pasien					Obat-obatan yang diminum
		PRP	HA	Usia	Grade OA	IMT/obesitas	
Duymus	2016	33	34	47-80 tahun	KL 2-3	IMT <30	Tidak sedang dalam pengobatan immunosupresif atau antikoagulan
Su (A-C)	2018	27	30	40-73 tahun	KL 2-3	IMT 18-32,5	Tidak sedang dalam pengobatan immunosupresif atau antikoagulan
Su (B-C)	2018	25	30	40-73 tahun	KL 2-3	IMT 18-32,5	Tidak sedang dalam pengobatan immunosupresif atau antikoagulan
Yaradilmis	2020	30	30	38–80 tahun	KL 2/ 3, OA lutut simptomatis	IMT <30	Disarankan untuk tidak menggunakan OAINS selama masa <i>follow-up</i> dan parasetamol dianjurkan jika terjadi keluhan.

Leukocyte-rich platelet-rich plasma (LR-PRP), *Hyaluronic acid* (HA), Index masa tubuh (IMT), *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index* (WOMAC), Kellgren Lawrence (KL), Osteoarthritis (OA), Obat anti-inflamasi non-steroid (OAINS), *Intra-articular* (IA).

Tabel 6. Ringkasan Penilaian *Outcome* LR-PRP

Nama Penulis	Tahun Publikasi	Intervensi			Jenis HA
		Dosis (PRP, HA)	Frekuensi Pemberian	Teknik Penyuntikan	
Duymus	2016	3–4 ml PRP, 2 ml HHA	2x, 1 bulan interval		Ostenil Plus®
Su (A-C)	2018	4ml PRP, 2ml HHA	PRP 2x, 2 minggu interval HA 5x 1 minggu interval	2ml tibialis medial <i>plateau</i> dan 2ml kondilus femoralis medial	20 mg <i>high hyaluronic acid</i> (Freda, Shandong, China)
Su (B-C)	2018	6ml PRP, 2ml HHA	PRP 2x, 2 minggu interval HA 5x 1 minggu interval	IA	20 mg <i>high hyaluronic acid</i> (Freda, Shandong, China)
Yaradilmis	2020	2ml HHA	3x, 1 minggu interval	<i>Superolateral portal</i>	Ostenil®

Leukocyte-rich platelet-rich plasma (LR-PRP), *Platelet-rich plasma* (PRP), *High-molecular weight hyaluronic acid* (HHA), *Low-molecular-weight hyaluronic acid* (LHA), *Intra-articular* (IA)

Tabel 7. Ringkasan Penilaian *Outcome* LR-PRP

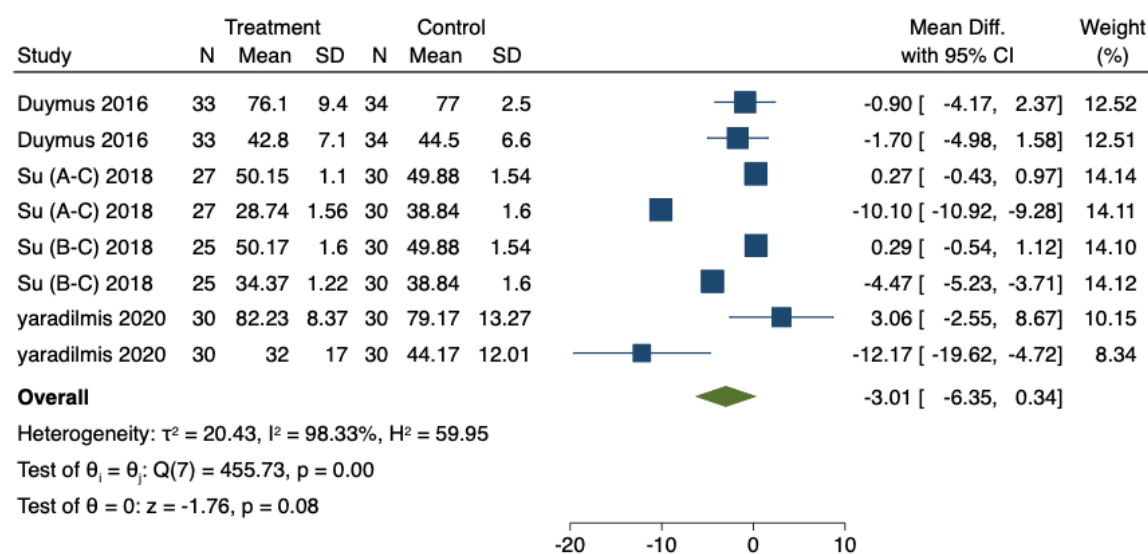
Nama Penulis	Tahun Publikasi	Definisi <i>Outcome</i>	
		Alat ukur nyeri	Penanya kuesioner
Duymus	2016	VAS dan WOMAC	kuesioner diisi oleh evaluator independen
Su (A-C)	2018	VAS dan WOMAC	Tim peneliti
Su (B-C)	2018	VAS dan WOMAC	Tim peneliti
Yaradilmis	2020	VAS dan WOMAC	Residen senior

Leukocyte-rich platelet-rich plasma (LR-PRP), *Visual Analog Scale* (VAS), *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index* (WOMAC)

Tabel 8. Data *Outcome* LR-PRP

Nama Penulis	Tahun Publikasi	Waktu <i>Follow Up</i>	Partisipan		WOMAC		SD	
			PRP	HA	PRP	HA	PRP	HA
Duymus	2016	0 Minggu			76,1	77,0	9,4	2,5
		26 Minggu	33	34	42,8	44,5	7,1	6,6
		52 Minggu			54,9	69,3	10,8	4,3
Su (A-C)	2018	0 Minggu			50,15	49,88	1,10	1,54
		26 Minggu	27	30	28,74	38,84	1,56	1,60
		52 Minggu			33,70	43,40	1,20	2,35
Su (B-C)	2018	0 Minggu			50,17	49,88	1,60	1,54
		26 Minggu	25	30	34,37	38,84	1,22	1,60
		52 Minggu			39,97	43,40	2,93	2,35
Yaradilmis	2020	0 Minggu			82,23	79,17	8,37	13,27
		26 Minggu	30	30	32,00	44,17	17,00	12,01
		52 Minggu			35,83	51,33	19,35	21,89

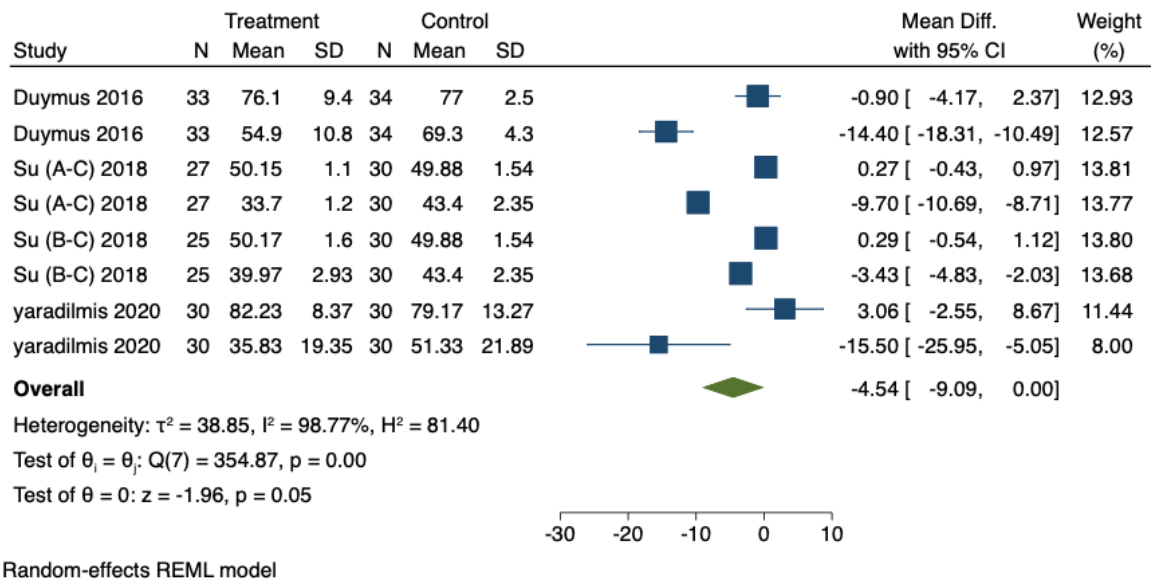
Leukocyte-rich platelet-rich plasma (LR-PRP), *Platelet-rich plasma* (PRP), *Hyaluronic acid* (HA), *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index* (WOMAC), *Standard deviation* (SD)



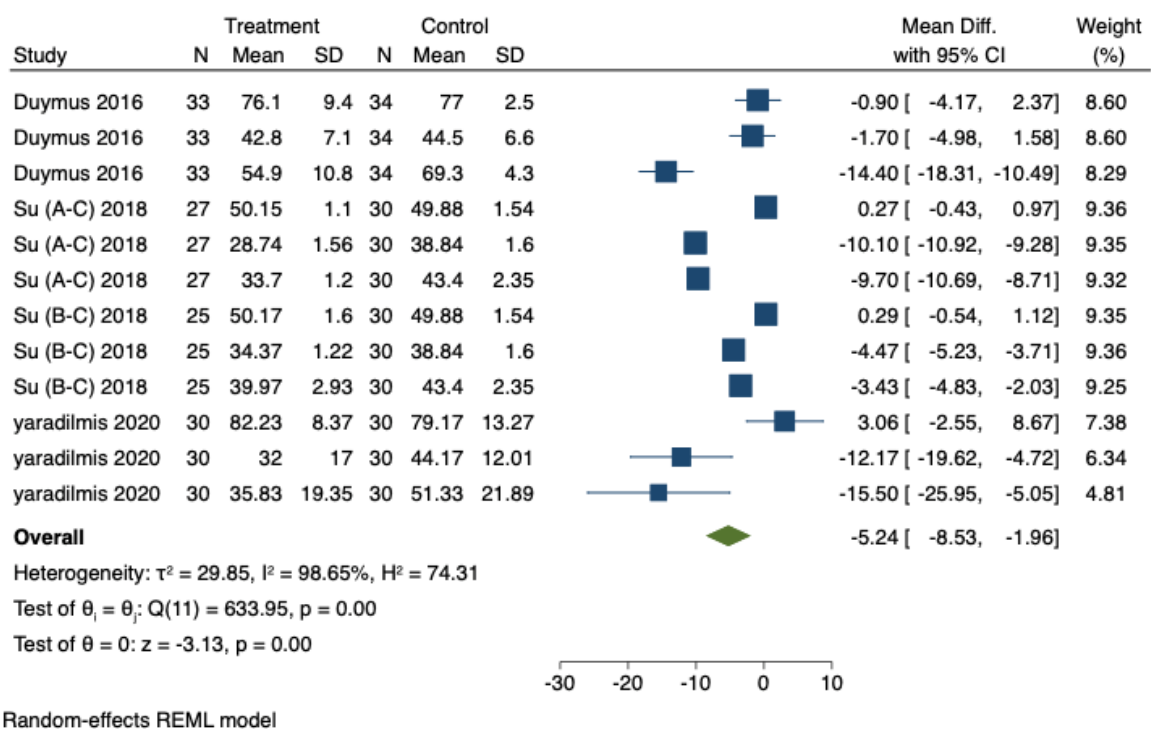
Random-effects REML model

Gambar 4a. Forest Plot 0-26 Minggu LR-PRP

Perbandingan Efektivitas Terapi Injeksi Intra-Artikular HA, LP-PRP, dan LR-PRP terhadap Keluhan Nyeri Lutut pada Osteoarthritis: Meta-Analisis



Gambar 4b. Forest Plot 0-52 Minggu LR-PRP



Gambar 4c. Forest Plot 0-26-52 Minggu LR-PRP

DISKUSI

Hasil dari meta-analisis ini menunjukkan bahwa pasien yang menjalani pengobatan OA lutut dengan terapi injeksi IA-PRP mengalami peningkatan hasil klinis pada *follow-up* jangka 6 dan 12 bulan bila dibandingkan dengan

pasien yang menerima terapi IA-HA. Hasil ini dapat dijelaskan oleh kandungan biologis dalam PRP yang merangsang proliferasi berbagai *growth factor*, seperti *growth factor* insulin, dan VEGF, serta migrasi dan pelepasan autokrin dari faktor pertumbuhan

hepatositik dan HA.^{8,9} Stres mekanis dan *growth factor* memainkan peran penting dalam memodulasi ekspresi kondrosit, yang

Penelitian ini dianalisa dengan mencari nilai *mean difference* dari skor WOMAC pada perbandingan LR-PRP dengan HA, dan LP-PRP dengan HA. Nilai *mean difference* diperoleh dari membedakan *mean* dari kelompok *treatment*, yaitu LP-PRP atau LR-PRP, dengan kelompok kontrol, yaitu HA. Nilai *mean difference* yang minus merupakan indikator kelompok *treatment* mengalami perbaikan dari *mean* skor WOMAC.

Mean difference skor WOMAC pada kelompok yang mendapat IA LR-PRP terhadap HA lebih tinggi dibanding IA LP-PRP terhadap HA. Hal ini menunjukkan bahwa LR-PRP lebih unggul dalam menurunkan nyeri OA lutut. Hal ini dimungkinkan karena adanya sel mononuklear darah perifer (PBMC) termasuk limfosit T dan B, sel *natural killer* (NK) dan monosit. Kemampuan monosit untuk berdiferensiasi menjadi makrofag, mengubah fenotipe dan menampilkan fungsi yang berbeda karena rangsangan lingkungan mikro adalah fitur yang membuat sel ini menjadi komponen kunci dalam terapi PRP. Makrofag perifer memainkan peran penting dengan terlibat dalam fagositosis sel yang menjalani apoptosis dan melindungi inang melalui imunitas bawaan.²⁵

Monosit dari darah tepi dapat berdiferensiasi menjadi makrofag ketika migrasi jaringan terjadi. Makrofag mengekspresikan dua fenotipe utama, baik M1 atau M2, yang tergantung pada aktivasinya. M1 diinduksi oleh agen mikroba, oleh karena itu menga-

merupakan kontributor utama pada inflamasi dan lingkungan sendi katabolik pada OA.²⁴

sumsikan peran yang lebih pro-inflamasi, sedangkan fenotipe M2, sebaliknya, diproduksi oleh respon tipe-2 dan memiliki sifat anti-inflamasi, biasanya ditandai dengan peningkatan IL4, IL-5, IL-9 dan IL-13. Respon tipe-2, yang diketahui terlibat langsung dalam regenerasi setelah cedera dan perbaikan jaringan, sebagian besar terjadi pada sel seperti eosinofil, sel *mast*, basofil, dan sel Th2.²⁵

Makrofag menyampaikan fungsi imunologis protektif dan juga mempromosikan angiogenesis melalui pelepasan faktor angiogenik dan sitokin. Membandingkan M1 dan M2 lebih lanjut, juga ditemukan bahwa M2 memicu proliferasi dan perbaikan sel melalui sintesis poli-amina dan kolagen di samping fungsi *remodeling* jaringan lainnya, melepaskan IL-10 dan IL-4.^{8,9,25}

Meskipun proses polarisasi makrofag tidak sepenuhnya dipahami dan masih diperdebatkan, ada beberapa hipotesis yang menyatakan bahwa makrofag dapat berpolarisasi menjadi subtipe yang berbeda sebagai respons terhadap sinyal yang berbeda.²⁵

Telah diperkirakan bahwa makrofag M1 dan M2 adalah dua populasi sel yang berbeda yang bekerja pada fase yang berbeda dari proses inflamasi. Selain itu, makrofag M1 dan M2 adalah sel yang sama tetapi mampu mengubah fenotipe fungsional dalam menanggapi rangsangan lingkungan mikro. Terdapat teori yang mengatakan bahwa Ly6C dan monosit menjadi makrofag M1 dalam jaringan dengan fungsi inflamasi sedangkan

Ly6C tanpa monosit atau makrofag jaringan menjadi makrofag M2 dengan peran reparatif. Teori lainnya mengatakan bahwa makrofag dapat berpolarisasi ke sub tipe yang berbeda dalam menanggapi sinyal dan rangsangan yang diterima dari lingkungan mikro, M1 pada fase awal penyembuhan, dan M2 pada fase akhir.²⁵

Berdasarkan dari teori mekanisme yang dapat terjadi dalam jaringan yang diberikan terapi injeksi IA-PRP maka dapat menjelaskan perbaikan yang lebih baik dari LR-PRP terhadap HA, bila dibandingkan LP-PRP terhadap HA. Kandungan leukosit dalam LR-PRP yang lebih banyak dapat meredakan nyeri dari KOA lebih baik dibandingkan dengan LP-PRP.

Perlu menjadi perhatian bahwa dalam hasil analisa penelitian ini didapati nilai I^2 yang tinggi yang dapat diinterpretasikan sebagai terjadinya tingkat heterogenitas yang sangat tinggi.²⁶ Heterogenitas yang tinggi ini mungkin terjadi karena berbagai faktor seperti yang dijabarkan pada Tabel 4-6 dan 8-10. Salah satunya yaitu, teknik dan strategi administrasi PRP dan HA tidak identik di semua penelitian; tidak semua penelitian menggunakan komposisi PRP yang sama. OA lutut radiografik pasca injeksi tidak dilaporkan secara konsisten dalam penelitian yang disertakan. Selain itu, waktu *follow up* dilakukan dengan bervariasi yang cukup banyak, mulai dari 2 hingga 24 bulan.

SIMPULAN

Pasien yang menjalani pengobatan OA lutut dengan PRP diharapkan mengalami

peningkatan hasil klinis jika dibandingkan dengan pasien HA. Selain itu, LR-PRP mungkin merupakan lini pengobatan yang lebih unggul untuk OA lutut dibandingkan LP-PRP, berdasarkan hasil dari meta-analisis ini yang membandingkan nilai *mean difference* skor WOMAC antara LR-PRP dengan HA dan LP-PRP dengan HA pada *follow-up* bulan ke-6 dan 12.

Meta-analisis ini dilakukan pada data dari luar negeri, dilakukan terhadap agen injektif biologis yang mungkin perlu disesuaikan bila hendak diaplikasikan pada pasien di Indonesia. Hal ini membutuhkan uji coba dan penelitian lebih lanjut. Data dalam penelitian meta-analisis membandingkan nilai *mean difference* skor WOMAC dari LR-PRP dengan HA dan LP-PRP dengan HA, namun jenis HA masih bervariasi. Perlu dilakukan perbandingan antara LP-PRP dan LR-PRP terhadap jenis HA yang sama. Dalam studi yang diinklusi dalam studi ini, perlu dilakukan persamaan dalam dosis dan regimen pemberian PRP pada RCT yang ada.

DAFTAR PUSTAKA

1. Vina ER, Kwok CK. Epidemiology of osteoarthritis: literature update. *Curr Opin Rheumatol*. 2018 Mar;30(2):160-167.
2. Zamri NAA, Harith S, Yusoff NAM, Hassan NM, Ong YQ. Prevalence, risk factors and primary prevention of osteoarthritis in Asia: A scoping review. *Elderly Health Journal*. 2019;5(1):19-31.
3. Utomo DN, Mahyudin F, Wijaya AM, Widhiyanto L. Proximal fibula osteotomy as an alternative to TKA and HTO in late-stage varus type of knee osteoarthritis. *Journal of Orthopaedics*. 2018 Sep;15(3):858-61.
4. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, Arden NK, Bennell K, Bierma-Zeinstra SMA, et al. OARSI

- guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2019 Jul;S1063458419311161.
5. Filardo G, Kon E, Longo UG, Madry H, Marchettini P, Marmotti A, et al. Non-surgical treatments for the management of early osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2016 Jun;24(6):1775–85.
 6. Chahla J, Cinque ME, Piuze NS, Mannava S, Geeslin AG, Murray IR, et al. A call for standardization in platelet-rich plasma preparation protocols and composition reporting: A systematic review of the clinical orthopaedic literature. *The Journal of Bone and Joint Surgery*. 2017 Oct;99(20):1769–79.
 7. Harsini SM, Oryan A. Growth factor of platelet-rich plasma and its application in trauma and orthopedic surgery. *EC Orthopaedics*. 2018;9:139–46.
 8. Moatshe G, Morris ER, Cinque ME, Pascual-Garrido C, Chahla J, Engebretsen L, et al. Biological treatment of the knee with platelet-rich plasma or bone marrow aspirate concentrates: A review of the current status. *Acta Orthopaedica*. 2017 Nov 2;88(6):670–4.
 9. Hohmann E, Tetsworth K, Glatt V. Is platelet-rich plasma effective for the treatment of knee osteoarthritis? A systematic review and meta-analysis of level 1 and 2 randomized controlled trials. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2020 Aug;30(6):955–67.
 10. Nie L yan, Zhao K, Ruan J, Xue J. Effectiveness of platelet-rich plasma in the treatment of knee osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*. 2021 Mar 1;9(3):232596712097328.
 11. Riboh JC, Saltzman BM, Yanke AB, Fortier L, Cole BJ. Effect of leukocyte concentration on the efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of knee osteoarthritis. *Am J Sports Med*. 2016 Mar;44(3):792–800.
 13. Whitney KE, Liebowitz A, Bolia IK, Chahla J, Ravuri S, Evans TA, et al. Current perspectives on biological approaches for osteoarthritis: Biological approaches for osteoarthritis. *Ann NY Acad Sci*. 2017 Dec;1410(1):26–43.
 14. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009 Jul 21;339:b2535.
 15. Luchini C, Veronese N, Nottegar A, Shin JI, Gentile G, Granzio U, et al. Assessing the quality of studies in meta-research: Review/guidelines on the most important quality assessment tools. *Pharmaceutical Statistics*. 2021 Jan;20(1):185–95.
 16. Olivo SA, Macedo LG, Gadotti IC, Fuentes J, Stanton T, Magee DJ. Scales to assess the quality of randomized controlled trials: A systematic review. *Physical Therapy*. 2008 Feb 1;88(2):156–75.
 17. Higgins JPT. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003 Sep 6;327(7414):557–60.
 18. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet]. Available from: <http://handbook-5-1.cochrane.org/>
 19. Buendía-López D, Medina-Quirós M, Fernández-Villacañas Marín MÁ. Clinical and radiographic comparison of a single LP-PRP injection, a single hyaluronic acid injection and daily NSAID administration with a 52-week follow-up: a randomized controlled trial. *J Orthop Traumatol*. 2018 Dec;19(1):3.
 20. Huang Y, Liu X, Xu X, Liu J. Intra-articular injections of platelet-rich plasma, hyaluronic acid or corticosteroids for knee osteoarthritis: A prospective randomized controlled study. *Orthopade*. 2019 Mar;48(3):239–47.
 21. Yaradilmis YU, Demirkale I, Safa Tagral A, Caner Okkaoglu M, Ates A, Altay M. Comparison of two platelet rich plasma formulations with viscosupplementation in treatment of moderate grade gonarthrosis: A prospective randomized controlled study. *Journal of Orthopaedics*. 2020 Jul;20:240–6.
 22. Duymus TM, Mutlu S, Dernek B, Komur B, Aydogmus S, Kesiktas FN. Choice of intra-articular injection in treatment of knee osteoarthritis: platelet-rich plasma, hyaluronic acid or ozone options. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2017 Feb;25(2):485–92.

Perbandingan Efektivitas Terapi Injeksi Intra-Artikular HA, LP-PRP, dan LR-PRP terhadap Keluhan Nyeri Lutut pada Osteoarthritis: Meta-Analisis

23. Su K, Bai Y, Wang J, Zhang H, Liu H, Ma S. Comparison of hyaluronic acid and PRP intra-articular injection with combined intra-articular and intraosseous PRP injections to treat patients with knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 2018 May;37(5):1341–50.
24. Meheux CJ, McCulloch PC, Lintner DM, Varner KE, Harris JD. Efficacy of intra-articular platelet-rich plasma injections in knee osteoarthritis: A systematic review. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*. 2016 Mar;32(3):495–505.
25. Lana JF, Macedo A, Ingraio ILG, Huber SC, Santos GS, Santana MHA. Leukocyte-rich PRP for knee osteoarthritis: Current concepts. *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*. 2019 Oct;10:S179–82.
26. GRADE handbook [Internet]. Available from: gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html