

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Osteoarthritis

2.1.1 Definisi Osteoarthritis

OA merupakan penyakit destruktif pada daerah sendi yang terdiri dari kartilago sendi, synovial, dan tulang subkondral. Penyakit ini merupakan penyakit yang paling sering terjadi pada daerah sendi terutama sendi lutut dengan menyerang hingga lebih dari separuh populasi dunia pada usia 60 tahun (Haq, 2005). Osteoarthritis merupakan penyakit multifaktorial yang disebabkan proses mekanik seperti trauma dan beban berat pada sendi serta inflamasi yang berlebihan sehingga menyebabkan terjadinya ketidakstabilan proses degradasi dan sintesis pada kartilago sendi. Pada OA terjadi katabolisme yang berlebihan sehingga menyebabkan terjadinya degradasi kartilago sendi. Degradasi tersebut menyebabkan terjadinya nyeri sendi kronis dan gangguan pada fungsi sendi tersebut (Richter, 2006; Moskowitz, 2007; Anjuum, 2012).

2.1.2 Epidemiologi

Prevalensi terjadinya gangguan fungsi sendi yang irreversibel sangat tinggi hingga mencapai 45% pada sendi lutut dan 25% pada sendi panggul dari seluruh penderita osteoarthritis. Hal ini menyebabkan terjadinya ratusan ribu operasi pergantian sendi lutut dan panggul serta menyebabkan pengeluaran biaya hingga mencapai 15 milyar dolar per tahunnya di seluruh dunia (Singh, 2012).

2.1.3 Etiologi Osteoarthritis

Dari sekian banyak struktur yang membentuk sendi, kartilago hyaline sendi merupakan struktur utama yang mengalami kerusakan pada osteoarthritis dan pada struktur ini penyakit osteoarthritis dimulai. Osteoarthritis sekunder dapat terjadi akibat paska trauma, kelainan congenital atau malformasi,

malposisi (varus/valgus), paska operasi, kelainan metabolik, inflamasi, kelainan sistem endokrin, faktor keturunan (herediter), dan immobilisasi yang terlalu lama (Joern et al., 2010)

2.1.4 Patogenesis Osteoarthritis

Terjadinya OA tidak lepas dari banyak persendian yang ada di dalam tubuh manusia. Sebanyak 230 sendi menghubungkan 206 tulang yang memungkinkan terjadinya gesekan. Untuk melindungi tulang dari gesekan, di dalam tubuh ada tulang rawan. Namun karena berbagai faktor risiko yang ada, maka terjadi erosi pada tulang rawan dan berkurangnya cairan pada sendi. Tulang rawan sendiri berfungsi untuk meredam getar antar tulang. Tulang rawan terdiri atas jaringan lunak kolagen yang berfungsi untuk menguatkan sendi, proteoglikan yang membuat jaringan tersebut elastis dan air (70% bagian) yang menjadi bantalan, pelumas dan pemberi nutrisi (Creamer, 1997).

Mekanisme pertahanan sendi diperankan oleh pelindung sendi, yaitu kapsula dan ligamen sendi, otot-otot, saraf sensori aferen dan tulang dasarnya. Kapsula dan ligamen-ligamen sendi memberikan batasan pada rentang gerak (*range of motion*) sendi (Felson, 2008). Cairan sendi (sinovial) mengurangi gesekan antar kartilago pada permukaan sendi sehingga mencegah terjadinya keletihan kartilago akibat gesekan. Protein yang disebut dengan *lubricin* merupakan protein pada cairan sendi yang berfungsi sebagai pelumas. Protein ini akan berhenti disekresikan apabila terjadi cedera dan peradangan pada sendi (Felson, 2008).

Ligamen, bersama dengan kulit dan tendon, memiliki suatu mekanoreseptor yang tersebar disepanjang rentang gerak sendi. Umpan balik yang dikirimkan memungkinkan otot dan tendon mampu memberikan tegangan yang cukup pada titik-titik tertentu ketika sendi sedang bergerak. Otot-otot dan tendon yang menghubungkan sendi adalah inti dari pelindung sendi. Kontraksi

otot yang terjadi ketika pergerakan sendi memberikan tenaga dan akselerasi yang cukup pada anggota gerak untuk menyelesaikan tugasnya. Kontraksi otot tersebut turut meringankan tekanan yang terjadi pada sendi dengan cara melakukan deselerasi sebelum terjadi tumbukan (*impact*). Tumbukan yang diterima akan didistribusikan ke seluruh permukaan sendi sehingga meringankan dampak yang diterima. Tulang di balik kartilago memiliki fungsi untuk menyerap guncangan yang diterima (Felson, 2008).

Kartilago berfungsi sebagai pelindung sendi. Kartilago dilumasi oleh cairan sendi sehingga mampu menghilangkan gesekan antar tulang yang terjadi ketika bergerak. Kartilago yang bersifat elastis dapat dimampatkan sehingga berfungsi sebagai penyerap tumbukan yang diterima sendi. Kartilago memiliki metabolisme pergantian matriks yang lambat dan keseimbangan antara sintesis dengan degradasi teratur. Akan tetapi, pada fase awal perkembangan osteoarthritis, kartilago sendi memiliki metabolisme yang sangat aktif dan terjadi ketidakseimbangan antara sintesis dan degradasi kartilago. Perubahan pada sendi sebelum timbulnya osteoarthritis dapat terlihat pada kartilago sehingga penting untuk mengetahui lebih lanjut tentang kartilago (Felson, 2008).

Terdapat dua jenis makromolekul utama pada kartilago, yaitu kolagen tipe dua dan aggrekan. Kolagen tipe dua terjalin dengan ketat, membatasi molekul-molekul aggrekan di antara jalinan-jalinan kolagen. Aggrekan adalah molekul proteoglikan yang berikatan dengan asam hialuronat dan memberikan kepadatan pada kartilago (Felson, 2008).

Kondrosit merupakan sel yang terdapat di jaringan avaskular, mensintesis seluruh elemen yang terdapat pada matriks kartilago termasuk proteoglikan dan kolagen pada tulang rawan sendi (Felson, 2008). Osteoarthritis terjadi akibat kondrosit gagal mensintesis matriks yang berkualitas dan gagal memelihara keseimbangan antara degradasi dan sintesis matriks ekstraseluler, termasuk produksi kolagen tipe I, III, VI dan X yang berlebihan dan sintesis proteoglikan

yang pendek. Hal tersebut menyebabkan terjadi perubahan pada diameter dan orientasi dari serat kolagen yang mengubah biomekanik dari tulang rawan, sehingga tulang rawan sendi kehilangan sifat kompresibilitasnya yang unik (Setiyohadi, 2003; Klippel J., Dieppe P., 1994; Price Sylvia A., Wilson Lorraine M, 1995).

Kondrosit mensintesis *Matrix Metalloproteinases* (MMPs) untuk memecah kolagen tipe dua dan aggrekan. MMPs memiliki tempat kerja di matriks yang dikelilingi oleh kondrosit. Namun pada fase awal osteoarthritis, aktivitas serta efek dari MMPs menyebar hingga ke bagian permukaan dari kartilago. Kondrosit menghasilkan enzim pemecah matriks, yaitu sitokin [Interleukin-1 (IL-1), *Tumor Necrosis Factor* (TNF)], dan juga faktor pertumbuhan. Umpan balik yang diberikan enzim tersebut akan merangsang kondrosit untuk melakukan sintesis dan membentuk molekul-molekul matriks yang baru. Pembentukan dan pemecahan ini dijaga keseimbangannya oleh sitokin faktor pertumbuhan, dan faktor lingkungan (Felson, 2008).

Pada proses timbulnya osteoarthritis, kondrosit yang terstimulasi akan melepaskan aggrekan dan kolagen tipe dua yang tidak adekuat ke kartilago dan cairan sendi. Aggrekan pada kartilago akan sering habis serta jalinan-jalinan kolagen akan mudah mengendur. Kegagalan dari mekanisme pertahanan oleh komponen pertahanan sendi akan meningkatkan kejadian osteoarthritis pada daerah sendi (Felson, 2008).

Kondisi patologis OA tidak hanya ditandai oleh hilangnya tulang rawan hialin. OA diakui merupakan penyakit yang menyerang keseluruhan struktur sendi (Felson, 2009). Perkembangan studi patogenesis OA saat ini mengungkapkan bahwa remodeling struktural, biologi vascular, serta sitokin-sitokin sel osteoblas berhubungan dengan peran perubahan tulang subkondral dalam pathogenesis OA. Remodeling tulang yang aktif berhubungan dengan inisiasi dan progresivitas penyakit OA. Remodeling tulang tersebut berupa

sklerosis lapisan tulang subkondral, perubahan pada struktur trabekular, serta lesi osteofit dan sum-sum tulang (Karsdal MA, et al., 2008; Boyd SK, et al., 2002). Studi menunjukkan bahwa perubahan-perubahan yang terjadi pada tulang subkondral mengawali terjadinya degradasi artikular pada OA (Quasnichka HL, et al., 2006; Anderson-MacKenzie JM, et al., 2005). Beberapa sitokin yang ditemukan dalam tulang subkondral diketahui berperan dalam pemberi sinyal utama dalam degradasi kartilago. Sitokin-sitokin tersebut diantaranya IL-1, TNF- α , serta beberapa agen fibrinolitik seperti *urokinase plasminogen activators* (tPA, uPA) dan plasmin (Martel-Pelletier J., 1999).

2.1.5 Diagnosis Osteoarthritis

Penegakan diagnosis osteoarthritis (OA) dimulai dengan anamnesa, pemeriksaan fisik, pemeriksaan radiografis, serta pada beberapa kasus dibutuhkan pemeriksaan laboratorium. Pada pemeriksaan fisik palpasi sendi, *tenderness* sering ditemukan. Efusi sendi dapat pula ditemukan. Selain itu, bila sendi digerakkan, dapat terdengar krepitasi. Pada kasus tahap lanjut, kondisi *malalignment* (genu varus atau genu valgus) dapat ditemui. Pemeriksaan radiologis X-ray atau MRI dibutuhkan untuk menggambarkan struktur sendi. Pemeriksaan radiologis MRI dibutuhkan untuk beberapa kasus karena dapat menggambarkan struktur sendi seperti jaringan lunak, kartilago, serta lesi sumsum tulang subkondral dibandingkan pemeriksaan radiografi konvensional yang lebih dominan menggambarkan kondisi tulang (Joern et al., 2010). Kriteria diagnosis OA sendi lutut dapat menggunakan kriteria klasifikasi *American College of Rheumatology* seperti tercantum pada tabel berikut ini (Altman R.D. 1991).

Tabel 2.1 Kriteria Klasifikasi Osteoarthritis Lutut

Klinik dan Laboratorik	Klinik dan Radiografik	Klinik
<p>Nyeri lutut + minimal 5 dari 9 kriteria berikut :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Umur > 50 tahun 2. Kaku pagi < 30 menit 3. Krepitus 4. Nyeri tekan 5. Pembesaran tulang 6. Tidak panas pada perabaan 7. LED < 40 mm / jam 8. RF < 1 : 40 9. Analisis cairan sendi 10. Normal 	<p>Nyeri lutut + minimal 1 dari 3 kriteria berikut :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Umur > 50 tahun 2. Kaku pagi < 30 menit 3. Krepitus <p style="text-align: center;">+ OSTEOFIT</p>	<p>Nyeri lutut + minimal 3 dari 6 kriteria berikut :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Umur > 50 tahun 2. Kaku pagi < 30 menit 3. Krepitus 4. Nyeri tekan 5. Pembesaran tulang 6. Tidak panas pada perabaan

2.1.6 Manifestasi Klinis Osteoarthritis

Seseorang yang menderita osteoarthritis (OA) pada lututnya akan mengalami keterbatasan dalam bergerak dan nyeri sendi ketika memulai atau saat berjalan. Pada OA tahap lanjut dan berlangsung kronis, dapat terjadi nyeri nocturnal hingga nyeri yang permanen. Pasien OA akan mengalami penurunan fungsi sendi akibat kekakuan sendi serta keterbatasan ruang gerak sendi sehingga mengganggu aktivitas sehari-hari dan bahkan pasien dapat membutuhkan alat bantu ortopedik. Gejala lain yang dapat menyertai diantaranya krepitasi, peningkatan sensitivitas terhadap kondisi dingin, setra perkembangan gejala yang bertahap (Joern *et al.*, 2010). Pada kasus OA tahap

lanjut, sinovitis dapat terjadi dan menimbulkan nyeri saat beristirahat atau saat malam hari. Kekakuan sendi juga dapat terjadi pada pasien OA dengan durasi yang pendek yaitu kurang dari 30 menit pada pagi hari atau setelah sendi tidak aktif untuk waktu yang lama (Heidari, B. *et al.*, 2011).

2.1.7 Penatalaksanaan Osteoarthritis yang Ada Saat Ini

Osteoarthritis (OA) hingga saat ini merupakan penyakit yang tidak dapat disembuhkan. Tujuan terapi OA saat ini ditujukan untuk mengurangi gejala dan jika memungkinkan, menghambat progresivitas penyakit. Ragam terapi OA dimulai dari edukasi perubahan pola hidup pasien, fisioterapi, farmakoterapi, *orthoses*, hingga berakhir pada terapi penggantian sendi serta rehabilitasi (Joern *et al.*, 2010).

Rasa nyeri menjadi gejala klinis yang paling dominan terjadi sehingga pengembangan obat-obatan selama ini ditujukan untuk mengurangi gejala nyeri dan pembengkakan yang terjadi pada sendi. Penanganan OA masih direkomendasikan pada penggunaan acetaminophen, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), serotonin/norepinephrine reuptake inhibitors, serta opioids untuk mengatasi nyeri (Zhang, W. *et al.*, 2008; Goldberg, V.M. *et al.*, 2011). Akan tetapi, obat-obatan tersebut tidak cukup efektif karena tidak mampu memperbaiki kerusakan sendi yang terjadi sehingga sendi tidak dapat berfungsi secara maksimal (Arrol, 2004; Flood, 2010). Ketika nyeri sudah tidak dapat diatasi dengan obat-obatan tersebut, pilihan terapi adalah operasi seperti *arthroscopy*, osteotomi, *joint resurfacing*, atau operasi penggantian sendi secara utuh (Zhang, W. *et al.*, 2008; Goldberg, V.M. *et al.*, 2011).

Beberapa agen terapi telah dilakukan uji klinis dengan berbagai metode diantaranya, glucosamine sulfate, chondroitin sulfate, sodium hyaluronan, doxycycline, dan inhibitor MMPs. Meskipun demikian, target intervensi terapi tersebut tidak ada yang sukses menunjukkan penurunan progresivitas OA dan perubahan patologis OA. Saat ini, penanganan OA masih menggunakan obat-

obatan dan modifikasi gaya hidup untuk mengatasi nyeri dan mengurangi gangguan fungsi secara klinis (Hunter, D.J., 2011).

2.2 Mesenchymal Stem Cells (MSCs)

Terapi OA diharapkan tidak hanya fokus pada perbaikan kartilago sendi, tetapi juga memperbaiki dan meregenerasi struktur-struktur lain yang terlibat seperti tulang, ligamen, meniscus sendi lutut, atau labrum sendi panggul. Terapi menggunakan stem cells menjadi salah satu yang berpotensi mengatasi hal tersebut (Chen FH, Tuan RS, *et al.*, 2008). Salah satu jenis *stem cells*, *Mesenchymal Stem Cells* (MSCs), merupakan turunan dari *bone Marrow Stem Cell* (BMSC).

MSCs yang dapat berdiferensiasi menjadi sel mesenkim seperti kondrosit, osteosit, dan adiposit. Akan tetapi, MSCs juga dipercaya dapat berdiferensiasi menjadi jaringan lain seperti liver, pankreas, serta sel-sel syaraf (da Silva *et al.*, 2006). MSCs memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi turunan sel yang berbeda dengan kemampuannya dalam memperbaiki diri dan meniru (klon). Pemberian *stem cells* secara *in vivo* dengan konsentrasi yang cukup secara langsung pada jaringan yang rusak memungkinkan *stem cells* dapat langsung menuju jaringan yang harus diperbaiki (Korbling M, Estrov Z, 2003). *Stem cells* dapat diberikan secara sistemik melalui intravaskular atau pun implantasi langsung ke target organ, seperti yang sukses dilakukan pada infark miokard (Jiang *et al.*, 2006; Kollar *et al.*, 2009) serta *spinal cord injuries* (Hu *et al.*, 2010).

MSCs telah diuji sebagai sebagai terapi dengan injeksi langsung secara intraartikular untuk memperbaiki kartilago sendi. Hasil injeksi MSCs menunjukkan bahwa terdapat sel *chondrocyte-like phenotype* yang menunjukkan proses diferensiasi serta stem cells yang masih berbentuk spindle pada jaringan sendi. Studi sebelumnya menunjukkan bahwa *bone-marrow mesenchymal stem cells* dan *synovial mesenchymal stem cells* berpotensi lebih

tinggi membentuk sel kondrosit dibandingkan *mesenchymal stem cells* yang berasal dari sel adiposa atau sel otot (Koga *et al.*, 2008). Banyak studi yang menunjukkan potensi terapi *stem cells* pada OA (Singh, 2012).

Terapi menggunakan *mesenchymal stem cells* (MSCs) tidak hanya memperbaiki struktur sendi, tetapi juga berperan dalam imunomodulator dan sebagai anti-inflamasi pada OA. MSCs dari berbagai sumber telah diteliti memiliki kemampuan immunosupresi dengan menghambat proliferasi limfosit dan mengurangi produksi sitokin proinflamasi. MSCs juga dapat mengurangi produksi antibody sel B dan mengurangi aktivitas sel dendritik (Roberts *et al.*, 2011).

2.3 *Sargassum* sp.

Rumput laut coklat merupakan salah satu sumber daya hayati laut yang banyak ditemukan tumbuh di perairan pantai Indonesia. Jenis rumput laut coklat yang banyak ditemukan di Indonesia adalah *Sargassum* sp., *Turbinaria* sp., *Hormophysa* sp., dan *Padina* sp. (Rasyid, 2010). Saat ini Indonesia masih merupakan eksportir penting rumput laut di Asia (Putri, 2011). *Sargassum* sp. adalah salah satu genus dari kelompok rumput laut coklat yang merupakan genera terbesar dari Famili Sargassaceae. *Sargassum* sp. mengandung natrium alginat (Na-alginat), laminarin, fukoidan, selulosa, manitol, dan mengandung antioksidan (polifenol), zat besi, iodium, vitamin C dan mineral seperti Ca, K, Mg, Na, Fe, Cu, Zn, S, P, Mn serta mineral-mineral lainnya. Di Indonesia sendiri terdapat 14 spesies *Sargassum* sp yang telah teridentifikasi.

Berikut adalah klasifikasi *Sargassum sp.*:

Divisi : *Thallophyta*

Kelas : *Phaeophyceae*

Ordo : *Fucalus*

Famili : *Sargassaceae*

Genus : *Sargassum*

Spesies : *Sargassum sp.*



Gambar 2.1 *Sargassum sp.*

Spesies dari genus ganggang ini dapat tumbuh dengan panjang beberapa meter, mereka umumnya berwarna coklat atau gelap warna hijau dan terdiri dari holdfast, sebuah Stipe, dan frond. Memiliki tekstur yang lengket kasar dengan tubuh yang kuat tetapi fleksibel, membantu *Sargassum* untuk menahan arus air yang kuat. *Sargassum sp* memiliki thallus berbentuk silindris atau gepeng, banyak percabangan yang menyerupai pepohonan di darat, bentuk daun melebar, lonjong atau seperti pedang, memiliki gelembung udara (bladder) yang umumnya soliter (Guiry, 2014).

2.4 Fucoidan

Fucoidan merupakan salah satu jenis polisakarida dengan strukturnya terutama terdiri dari *L-fucose* dan *sulfate ester* yang terkandung dalam alga coklat *Sargassum sp.* Selama beberapa tahun terakhir banyak dilakukan penelitian mengenai *fucoidan* dikarenakan berbagai aktivitas biologisnya seperti antitrombotik, antitumor, antiinflamasi, antioksidan, dan potensinya dalam menurunkan kadar lemak dalam darah serta efek proteksi terhadap lambung. Dibandingkan dengan polisakarida sulfat yang lain, *fucoidan* sangat banyak tersedia dari berbagai jenis sumber yang murah dan mudah didapat seperti alga coklat (Li, 2008; meyer 2011).

Fucoidan juga mampu mencegah degradasi dan meningkatkan sintesis asam hyaluronat (Udani, 2012). Asam hyaluronat merupakan komponen yang berperan penting sebagai pelumas alami sendi untuk meningkatkan fungsi sendi dan mencegah kerusakan akibat gesekan antar sendi berlebihan pada osteoarthritis (Moreland, 2002). Fucoidan memiliki potensi untuk diaplikasikan sebagai suplemen bagi kesehatan tulang karena fucoidan memiliki efek positif terhadap faktor pembentukan tulang dan mineralisasi tulang. Fucoidan dapat meningkatkan aktivitas alkaline phosphatase (ALP) serta meningkatkan kadar osteocalcin yang berperan penting dalam diferensiasi osteoblas (Cho YS *et al.*, 2009)



