

## BAB 1 PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Osteoarthritis (OA) merupakan penyakit pada daerah sendi yang melibatkan kartilago sendi, membran sinovial dan tulang subkondral. Penyakit ini merupakan penyakit yang paling sering terjadi pada daerah sendi terutama sendi lutut (Haq, 2005). Osteoarthritis merupakan penyakit multifaktoral 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. Degradasi tersebut menyebabkan terjadinya nyeri sendi dan gangguan pada fungsi sendi tersebut (Moskowitz, 2007). Osteoarthritis diperkirakan menyerang sekitar 20% anjing dewasa dan 60% kucing dewasa berdasarkan pemeriksaan radiografi (Tobias and Spencer, 2012).

Osteoarthritis diakibatkan banyak faktor, diantaranya genetik, aktifitas, *breed*, berat badan, umur dan trauma (Tobias and Spencer, 2012). Selain itu, kerusakan tulang rawan OA disebabkan oleh berbagai faktor resiko, dimana jalur enzimatik merupakan jalur utama pada perkembangan proses kerusakan tulang rawan sendi. Enzim papain merupakan salah satu enzim proteolitik yang terbukti dapat menyebabkan perubahan-perubahan pada tulang rawan sendi, seperti : penurunan komposisi biokimia baik proteoglikan maupun kolagen, gangguan metabolisme kondrosit dan perubahan histologis yang menuju osteoarthritis (Sutjiati, 2000).

Degradasi makromolekul matriks ekstraselular pada kartilago akan meningkatkan produksi sitokin agen pro-inflamasi. Peningkatan sitokin pro-inflamasi pada sendi akan menginduksi dan mengaktifasi sejumlah faktor transkripsi iNOS seperti *nuclear factor kappa B* (NFkB). NFkB berperan memediasi transkripsi gen proinflamasi, seperti iNOS, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  dan berbagai faktor katabolik lain termasuk MMPs. Kadar *Inducible Nitric Oxide* (iNOS) yang tinggi mengubah L-arginin menjadi NO dan L-sitruilin. *Nitric oxide* (NO) yang meningkat bereaksi dengan spesies oksigen reaktif (ROS) membentuk *peroxynitrit*, yang memicu kerusakan kondrosit. Seluruh efek dari radikal bebas akan menginduksi kerusakan kondrosit dan penurunan jumlah kondrosit sehingga produksi matriks ekstraseluler menurun menyebabkan penipisan ketebalan kartilago sendi.

Gejala klinis osteoarthritis yang paling dominan terjadi yaitu rasa nyeri dan kekakuan sendi sehingga pengembangan obat-obatan selama ini ditujukan untuk mengurangi gejala nyeri dan pembengkakan sendi. Obat non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), opioid merupakan obat yang digunakan untuk mengatasi masalah tersebut namun tidak cukup efektif karena tidak mampu memperbaiki kerusakan sendi sehingga sendi tidak dapat berfungsi secara maksimal (Arrol, 2004; Flood, 2010).

Peningkatan prevalensi penyakit osteoarthritis dan tidak adanya metode pengobatan yang efektif hingga saat ini menyebabkan osteoarthritis menjadi salah satu penyakit yang menarik banyak penelitian peneliti untuk mengembangkan suatu strategi pengobatan baru yang efektif. Salah satu terapi

yang sedang menjadi perhatian bagi para peneliti adalah penggunaan *mesenchymal stem cells* (MSCs) karena kemampuannya untuk berdiferensiasi menjadi berbagai macam sel dan dipercaya mampu untuk meregenerasi kartilago sendi yang telah rusak pada osteoarthritis. Selain itu MSCs juga mempunyai kemampuan sebagai imunomodulator sehingga berpotensi untuk mencegah proses inflamasi berlebih dan mengurangi nyeri yang terjadi pada osteoarthritis (Korbling, 2003; P. Semedo, 2009).

Glukosamin dapat ditemukan pada tulang rawan, cangkang telur dan beberapa spesies seperti udang, siput dan kepiting (Kusumaningsih, 2004). Selain spesies tersebut, terdapat jenis gastropoda lain yang dimungkinkan terdapat kandungan glukosamin pada bagian cangkangnya, salah satunya adalah siput air (*Pila ampullacea*). Hal ini didasarkan karena adanya persamaan ciri yaitu memiliki kandungan kitin pada bagian cangkangnya. Kitin dapat dihidrolisis dengan asam untuk memecah ikatan  $\beta$  (1-4) glukosidik dan menghilangkan gugus asetil untuk menghasilkan glukosamin (Xiaolan, *et al.*, 2005).

Siput air (*Pila ampullacea*) adalah sejenis gastropoda air tawar yang mudah dijumpai di perairan Asia seperti sawah, aliran parit, serta danau (Thaewnon, *et al.*, 2003). Hewan ini dianggap menjadi hama bagi petani jika populasinya berlebihan, selain itu siput air juga merupakan salah satu sumber protein bagi sebagian masyarakat pedesaan (Suartin, 2007). Masyarakat Indonesia menganggap cangkang siput air sebagai limbah karena kurang

mengetahui bahwa cangkang siput air (*Pila ampullacea*) memiliki berbagai macam kandungan yang bisa dimanfaatkan, salah satunya yaitu glukosamin.

Glukosamin (2-amino-2-deoxyalpha-D-glukosa) merupakan salah satu senyawa gula amino yang ditemukan secara luas pada tulang rawan dan memiliki peranan yang sangat penting untuk kesehatan dan kelenturan sendi. Glukosamin merupakan prekursor utama untuk biosintesis berbagai makromolekul seperti asam hialuronat, proteoglikan, glikosaminoglikan (GAGs), glikolipid dan glikoprotein (EFSA, 2009). Glukosamin memiliki aktivitas kondroprotektif untuk meningkatkan kondrogenesis dari sel mesenkimal, glukosamin menghasilkan kondrosit yang mengekspresikan proteoglikan agregkan dan kolagen tipe II, memblok IL-1 dan MMP 13 (Derfour, *et al.*, 2007).

Penelitian ini dilakukan untuk membuktikan kandungan glukosamin dalam cangkang siput air menggunakan hewan coba tikus (*Rattus norvegicus*) yang dibuat osteoarthritis dengan injeksi enzim papain secara intraartikular dan diterapi dengan ekstrak cangkang siput air. Pengamatan penelitian melalui pengukuran tebal lapisan kartilago artikular dan jumlah kondrosit.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh pemberian ekstrak cangkang siput air (*Pila ampullacea*) terhadap gambaran histopatologi tebal lapisan kartilago artikular pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) model OA?

2. Bagaimana pengaruh pemberian ekstrak cangkang siput air (*Pila ampullacea*) terhadap jumlah kondrosit pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) model OA?

### 1.3 Batasan Masalah

1. Hewan coba yang digunakan yaitu tikus (*Rattus norvegicus*) wistar jantan umur 10-12 minggu dengan berat badan 150 – 200 gram sejumlah 20 ekor yang didapat dari Laboratorium Biosains, Universitas Brawijaya dengan nomor laik etik 410-KEP-UB (Lampiran 1).
2. Cara pembuatan hewan coba tikus (*Rattus norvegicus*) osteoarthritis menggunakan induksi enzim papain bersertifikat dengan dosis 10 mg dalam larutan sodium asetat 0,05 M dengan volume 0,5 ml secara intraartikular pada hari ke- 8, 11 dan 14 setelah aklimatisasi selama 7 hari (Khan, *et al.*, 2013).
3. Terapi dilakukan dengan cara pemberian ekstrak cangkang siput air (*Pila ampullacea*) dengan dosis 1 g/kg BB untuk kelompok P3 dan dosis 3 g/kg BB untuk kelompok P4 dengan frekuensi pemberian sehari sekali (Naito *et al.*, 2010) selama 30 hari secara per oral (Khan *et al.*, 2014) dengan dicampur pakan tikus 25 gr yang dibentuk bulatan.
4. Pengamatan gambaran histopatologi tebal lapisan kartilago articular dilakukan dengan metode pewarnaan Hematoksilin dan Eosin dibawah mikroskop dengan perbesaran 400× dan dilanjutkan dengan perhitungan statistik.

5. Pengamatan gambaran histopatologi jumlah kondrosit kartilago artikular dengan metode pewarnaan Hematoksilin dan Eosin dibawah mikroskop dengan perbesaran 400× dan dilanjutkan dengan perhitungan statistik.

#### 1.4 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak cangkang siput air (*Pila ampullacea*) terhadap gambaran histopatologi tebal lapisan kartilago artikular tikus putih (*Rattus novergicus*) model osteoarthritis.
2. Untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak cangkang siput air (*Pila ampullacea*) terhadap jumlah kondrosit tikus putih (*Rattus novergicus*) model osteoarthritis.

#### 1.5 Manfaat Penelitian

Penelitian ini bermanfaat untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak cangkang siput air terhadap gambaran histopatologi tebal lapisan kartilago artikular dan jumlah kondrosit tikus putih model osteoarthritis dan untuk menjadi dasar informasi tentang potensi ekstrak cangkang siput air sebagai suplemen dalam terapi osteoarthritis.