

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Osteoarthritis

##### 2.1.1 Definisi Osteoarthritis

Osteoarthritis (OA) merupakan penyakit destruktif 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 dengan menyerang hingga lebih dari separuh populasi dunia pada usia 60 tahun (Haq, 2005). OA 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 *et al.*, 2007).

##### 2.1.2 Epidemiologi Osteoarthritis

Osteoarthritis (OA) merupakan tipe penyakit yang paling umum dari arthritis, dan dijumpai khusus pada orang lanjut usia atau sering disebut penyakit degeneratif. OA merupakan penyakit persendian yang kasusnya paling umum dijumpai di dunia. OA merupakan penyebab tertinggi kelima disabilitas di negara berpenghasilan tinggi serta tertinggi kesembilan pada negara berpenghasilan rendah-menengah. OA termasuk dalam 50% penyebab penyakit muskuloskeletal serta dianggap penyebab terbanyak dalam kelompok penyakit muskuloskeletal. Dilihat dari hasil pemeriksaan radiografi sendi lutut, OA terjadi pada 30 % pria

dan wanita yang berusia di atas 65,2 tahun. Sekitar 9,6 % laki-laki dan 18,0% perempuan yang berusia di atas 60 tahun dari perkiraan penduduk seluruh dunia memiliki gejala OA. Sekitar 80 % dari mereka akan mengalami keterbatasan dalam bergerak serta 25 % pasien tidak dapat melakukan kegiatan sehari-hari sehingga bergantung dengan orang lain (WHO, 2013). Prevalensi terjadinya gangguan fungsi sendi yang ireversibel sangat tinggi hingga mencapai 45% pada sendi lutut dan 25% pada sendi panggul dari seluruh penderita OA. 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**

Berdasarkan penyebabnya, OA dibedakan menjadi dua, yaitu OA primer dan OA sekunder. OA primer atau dapat disebut OA idiopatik, yang tidak memiliki penyebab yang pasti (tidak diketahui) dan tidak disebabkan oleh penyakit sistemik maupun proses perubahan lokal sendi. Kasus OA primer lebih sering dijumpai pada praktek sehari-hari dibandingkan dengan OA sekunder (Soeroso *et al.*, 2006). Dari sekian banyak struktur yang membentuk sendi, kartilago hyalin sendi merupakan struktur utama yang mengalami kerusakan pada OA dan pada struktur ini penyakit OA dimulai. OA 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, serta 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. 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, 2009).

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 (Felson, 2009).

Kartilago artikular merupakan jaringan ikat yang tidak memiliki pembuluh darah, tidak memiliki syaraf, dan tidak dilewati oleh pembuluh limfatik. Kartilago artikular membentuk permukaan halus yang berada di atas tulang subkondral membentuk sendi. Kartilago artikular memiliki material biologi yang mampu meredam kompresi pada sendi, menghilangkan beban di seluruh permukaan sendi, serta mengurangi beban akibat gesekan yang terjadi saat sendi bergerak. Kartilago artikular tersusun dari bahan biomekanik yang unik, yaitu jaringan serat kolagen dan proteoglikan. Serat kolagen dan matriks ekstraseluler disintesis oleh kondrosit. Perubahan pada struktur dan komposisi matriks ekstraseluler menyebabkan pula perubahan pada integritas fungsional kartilago (Mohan G, 2012).

Kartilago juga berfungsi sebagai pelindung sendi. Kartilago dilumasi oleh cairan sendi sehingga mampu menghilangkan gesekan antar tulang yang terjadi ketika bergerak. Kartilago memiliki metabolisme pergantian matriks yang lambat dan keseimbangan antara sintesis dengan degradasi teratur. Akan tetapi, pada fase awal perkembangan OA, kartilago sendi memiliki metabolisme yang sangat aktif dan terjadi ketidakseimbangan antara sintesis dan degradasi kartilago. Perubahan pada sendi sebelum timbulnya OA dapat terlihat pada kartilago sehingga penting untuk mengetahui lebih lanjut tentang kartilago (Felson, 2009).

Kolagen memiliki banyak tipe dan menyusun sekitar 50-60 % dari berat kering kartilago. Kolagen tipe II merupakan jenis kolagen utama yang membentuk serat kolagen pada kartilago artikular yang sehat. Kolagen tipe XI, tipe IX, dan tipe VI juga ditemukan pada kartilago normal. Kolagen tipe XI dan tipe IX



diketahui berhubungan dengan kolagen tipe II. Kolagen tipe VI dapat ditemukan pada matriks periseluler yang mengelilingi kondrosit dan mengikat kondrosit pada matriks. Selain itu, terdapat kolagen tipe X yang hanya disintesis oleh kondrosit pada zona radial dan kondrosit hipertrofi pada kartilago kalsifikasi pada kondisi normal (Mohan G, 2012).

Proteoglikan menyusun lima hingga sepuluh persen kartilago. Agregan merupakan jenis proteoglikan yang banyak ditemukan pada kartilago. Monomer dari agregan terdiri dari sebuah protein inti dengan unit-unit berulang dari kondroitin sulfat dan keratin sulfat. Monomer multipel dari molekul agregan melekat non kovalen pada asam hialuronat untuk membentuk agregat supramolekul dari proteoglikan (Martel-Pelletier *et al.*, 2008). Agregat ini memiliki muatan negatif dan memberikan sifat osmotik yang dibutuhkan kartilago artikular dalam menahan kompresi sendi yang terjadi. Proteoglikan lain seperti *syndecan*, *glypican*, *decorin*, *biglycan*, *fibromodulin*, *lumican*, *epiphycan*, dan *perlecan* juga dapat ditemukan pada matriks kartilago (Umlauf *et al.*, 2010).

Kondrosit merupakan sel yang terdapat di jaringan avaskular, mensintesis seluruh elemen yang terdapat pada matriks kartilago termasuk proteoglikan dan kolagen pada tulang rawan sendi. Kondrosit mensintesis *Matrix metalloproteinases* (MMPs) untuk memecah kolagen tipe II dan agregan. MMPs memiliki tempat kerja di matriks yang dikelilingi oleh kondrosit. 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. Namun pada fase awal OA, aktivitas serta efek dari MMPs meningkat dan menyebar hingga ke bagian permukaan dari kartilago (Felson,

2009). OA 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 (Klippel J., Dieppe P., 1994; Price Sylvia A., Wilson Lorraine M, 1995; Setiyohadi, 2003).

Terdapat sitokin-sitokin pro-inflamasi akan melekat pada reseptor di permukaan kondrosit dan sinoviosit dan menyebabkan transkripsi gene MMPs sehingga produksi enzim tersebut meningkat (Creamer, 1997; Setiyohadi, 2003). Produksi MMPs yang berlebihan dapat memediasi degradasi kolagen tipe II (Sondergaard *et al.*, 2007). Sitokin yang terpenting adalah interleukin 1 (IL-1) dan *tumor necrosis factor alpha* (TNF- $\alpha$ ), disamping adanya sitokin pengatur (IL-6, IL-8, LIFI) serta sitokin inhibitor (IL-4, IL-10, IL-13 dan IFN- $\gamma$ ). Sitokin inhibitor ini bersama IL-1ra dapat menghambat sekresi berbagai MMPs dan meningkatkan sekresi *tissue inhibitor of matrix metalloproteinases* (TIMPs). Selain itu, IL-4 dan IL-13 juga dapat melawan efek metabolik IL-1. Pada OA, IL-1 diproduksi berlebihan sehingga menyebabkan penurunan sintesis kolagen tipe II dan IX dan meningkatkan sintesis kolagen tipe I dan III, sehingga menghasilkan matriks rawan sendi yang berkualitas buruk dan terjadi penipisan kartilago tulang rawan (Creamer, 1997; Setiyohadi, 2003). IL-1 memiliki peran dalam menginduksi degradasi kartilago tulang rawan pada OA (Felson, 2009). IL-1 $\beta$  menghambat produksi komponen ekstraseluler matriks kartilago seperti agrekan dan kolagen tipe II dan IX (Pfander *et al.* 2004; Goldring *et al.* 1988).



Faktor lain yang berperan yaitu *tumor necrosis factor alpha* (TNF- $\alpha$ ). TNF- $\alpha$  menginduksi kondrosit untuk mensintesis prostaglandin (PG), *nitric oxide* (NO), dan protein lainnya yang memiliki efek terhadap sintesis dan degradasi matriks. TNF- $\alpha$  yang berlebihan mempercepat proses pembentukan NO. NO yang dihasilkan akan menghambat sintesis agrekan dan meningkatkan proses pemecahan protein pada jaringan. Hal ini berlangsung pada proses awal timbulnya OA (Felson, 2009).

Agrekanase merupakan enzim yang akan memecah agrekan, yaitu proteoglikan di dalam matriks rawan sendi. Ada dua tipe agrekanase yaitu agrekanase 1 (ADAMTs-4) dan agrekanase 2 (ADAMTs-11). MMPs diproduksi oleh kondrosit, kemudian diaktifkan melalui kaskade yang melibatkan proteinase serin (aktivator plasminogen, plasminogen, dan plasmin), radikal bebas dan beberapa MMPs tipe membran. Kaskade enzimatik ini dikontrol oleh berbagai inhibitor, termasuk TIMPs dan inhibitor aktivator plasminogen. Enzim lain yang turut berperan merusak kolagen tipe II dan proteoglikan adalah katepsin, yang bekerja pada pH rendah, termasuk proteinase aspartat (katepsin D) dan proteinase sistein (katepsin B, H, K, L dan S) yang disimpan di dalam lisosom kondrosit. Hialuronidase tidak terdapat di dalam rawan sendi, tetapi glikosidase lain turut berperan merusak proteoglikan (Klippel J., Dieppe P., 1994)

Pada proses timbulnya OA, kondrosit yang terstimulasi akan melepaskan agrekan dan kolagen tipe dua yang tidak adekuat ke kartilago dan cairan sendi. Agrekan pada kartilago akan sering habis serta jalinan-jalinan kolagen akan mudah mengendur. Kegagalan dari mekanisme pertahanan oleh komponen pertahanan sendi akan meningkatkan kejadian OA pada daerah sendi (Felson, 2009).

Kondisi patologis OA tidak hanya ditandai oleh hilangnya tulang rawan hialin. OA diakui merupakan penyakit yang menyerang keseluruhan struktur sendi (Felson, 2009). Pada OA terjadi penurunan ketebalan kartilago sendi non kalsifikasi, penurunan luas matriks kartilago, penebalan kartilago kalsifikasi, kerusakan tulang subkondral, serta peningkatan degradasi kartilago tipe II (Nielsen *et al.*, 2011). Perkembangan studi patogenesis OA saat ini mengungkapkan bahwa remodeling struktural, biologi vaskular, serta sitokin-sitokin sel osteoblas berhubungan dengan peran perubahan tulang subkondral dalam patogenesis 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 (Boyd SK, *et al.*, 2002; Karsdal MA, *et al.*, 2008). Studi menunjukkan bahwa perubahan-perubahan yang terjadi pada tulang subkondral mengawali terjadinya degradasi artikular pada OA (Quasnicka 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- $\alpha$ , serta beberapa agen fibrinolitik seperti *urokinase plasminogen activators* (tPA, uPA) dan plasmin (Martel-Pelletier J., 1999).

Terdapat molekul-molekul yang berperan sebagai sistem sinyal dalam kontrol modeling dan remodeling tulang pada OA. Molekul-molekul tersebut adalah *receptor activator of nuclear factor-kB* (RANK), *RANK ligand* (RANKL), dan osteoprotegerin (OPG) (Tat *et al.*, 2009). OPG disekresikan utamanya oleh osteoblas. Fungsi utama OPG adalah menghambat diferensiasi dan aktivitas osteoklas (Tat *et al.*, 2009). RANK diekspresikan pada permukaan sel progenitor



osteoklas, osteoklas matur, dan kondrosit. Ikatan RANK dengan ligan nya RANKL menginduksi terjadinya osteoklastogenesis dan aktivasi osteoklas matur sehingga meningkatkan proses resorpsi tulang (Jones D. H *et al.* 2002). RANKL diproduksi utamanya oleh osteoblas sel mesenkimal primitif, dan kondrosit hipertrofi. Pada tulang, RANKL berperan dalam menstimulasi diferensiasi dan aktivitas osteoklas, serta menghambat apoptosis osteoklas (Lacey *et al.*, 1998). Pada OA, terjadi perubahan ekspresi dari mRNA/protein RANKL dan OPG pada tulang, kartilago, cairan synovial, dan serum (Kwan Tat *et al.*, 2008; Logar *et al.*, 2007; Sakao *et al.*, 2008). Perubahan ekspresi tersebut menyebabkan peningkatan ekspresi osteoklas sehingga meningkatkan proses degradasi tulang dan kartilago (Strassle BW *et al.*, 2010).

#### 2.1.5 Faktor Risiko Osteoarthritis

Secara garis besar, terdapat dua pembagian faktor risiko OA lutut yaitu faktor predisposisi dan faktor biomekanis. Faktor predisposisi merupakan faktor yang memudahkan seseorang untuk terserang OA lutut. Sedangkan faktor biomekanik lebih cenderung kepada faktor mekanis / gerak tubuh yang memberikan beban atau tekanan pada sendi lutut sebagai alat gerak tubuh, sehingga meningkatkan risiko terhadinya OA lutut (Klippel J., Dieppe P., 1994).

##### 1) Faktor Predisposisi

###### a) Faktor Demografi

###### i. Usia

Proses penuaan dianggap sebagai penyebab peningkatan kelemahan di sekitar sendi, penurunan kelenturan sendi, kalsifikasi tulang rawan dan menurunkan fungsi kondrosit, yang semuanya mendukung terjadinya OA.

Studi Framingham menunjukkan bahwa 27% orang berusia 63 – 70 tahun

memiliki bukti radiografik menderita OA lutut, yang meningkat mencapai 40% pada usia 80 tahun atau lebih. Studi lain membuktikan bahwa risiko seseorang mengalami gejala timbulnya OA lutut adalah mulai usia 50 tahun (Kraus V., 1997).

ii. Jenis kelamin

Prevalensi OA pada laki-laki sebelum usia 50 tahun lebih tinggi dibandingkan perempuan, tetapi setelah usia lebih dari 50 tahun prevalensi perempuan lebih tinggi menderita OA dibandingkan laki-laki. Perbedaan tersebut menjadi semakin berkurang setelah menginjak usia 80 tahun. Hal tersebut diperkirakan karena pada masa usia 50 – 80 tahun wanita mengalami pengurangan hormon estrogen yang signifikan (Felson D.T., Zhang Y., 1998).

iii. Ras / Etnis

Penduduk Asia juga memiliki risiko menderita OA lutut lebih tinggi dibandingkan Kaukasia. Suatu studi lain menyimpulkan bahwa populasi kulit berwarna lebih banyak terserang OA dibandingkan kulit putih (Setiyohadi, 2003).

b) Faktor Genetik

Faktor genetik diduga juga berperan pada kejadian OA lutut, hal tersebut berhubungan dengan abnormalitas kode genetik untuk sintesis kolagen yang bersifat diturunkan (Klippel J., Dieppe P., 1994).

c) Faktor Gaya Hidup (kebiasaan merokok dan konsumsi vitamin D)

d) Faktor Metabolik

i. Obesitas

Obesitas merupakan faktor risiko terkuat yang dapat dimodifikasi. Selama



berjalan, setengah berat badan bertumpu pada sendi lutut. Peningkatan berat badan akan melipatgandakan beban sendi lutut saat berjalan (Felson, 2000)

ii. Osteoporosis

Hubungan antara OA lutut dan osteoporosis mendukung teori bahwa gerakan mekanis yang abnormal tulang akan mempercepat kerusakan tulang rawan sendi. Suatu studi menunjukkan bahwa terdapat kasus OA lutut tinggi pada penderita osteoporosis (Klippel J., Dieppe P., 1994).

iii. Penyakit Lain

OA lutut terbukti berhubungan dengan diabetes mellitus, hipertensi dan hiperurikemi, dengan catatan pasien tidak mengalami obesitas (Klippel J., Dieppe P., 1994).

2) Faktor Biomekanis

- a) Riwayat Trauma Lutut
- b) Kelainan Anatomis
- c) Pekerjaan

OA banyak ditemukan pada pekerja fisik berat, terutama yang banyak menggunakan kekuatan yang bertumpu pada lutut. Prevalensi lebih tinggi menderita OA lutut ditemukan pada kuli pelabuhan, petani dan penambang dibandingkan pada pekerja yang tidak banyak menggunakan kekuatan lutut seperti pekerja administrasi (Hunter *et al.*, 2002; Setiyohadi, 2003). Terdapat hubungan signifikan antara pekerjaan yang menggunakan kekuatan lutut dan kejadian OA lutut (Maetzel A. *et al.*, 1997).

- d) Aktivitas fisik berat

- e) Kebiasaan olah raga

### 2.1.6 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, nyeri tekan (*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 *magnetic resonance imaging* (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
Nyeri lutut + minimal 5 dari 9 kriteria berikut : 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	Nyeri lutut + minimal 1 dari 3 kriteria berikut : 1. Umur > 50 tahun 2. Kaku pagi < 30 menit 3. Krepitus + <b>OSTEOFIT</b>	Nyeri lutut + minimal 3 dari 6 kriteria berikut : 1. Umur > 50 tahun 2. Kaku pagi < 30 menit 3. Krepitus 4. Nyeri tekan 5. Pembesaran tulang 6. Tidak panas pada perabaan



### 2.1.7 Manifestasi Klinis Osteoartritis

Seseorang yang menderita osteoartritis (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 nokturnal 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, serta 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).

### 2.1.8 Penatalaksanaan Osteoartritis yang Ada Saat Ini

Osteoartritis (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 opioid 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). Selain itu, penggunaan chondroitine sulfate, glucosamine, serta topical capcaisin untuk beberapa kasus tidak direkomendasikan pada penderita OA (Hochberg, M. *et al.*, 2012).

Terdapat terapi non farmakologi yang dapat dianjurkan bagi pasien dengan OA sendi lutut diantaranya melakukan olahraga seperti senam aerobik untuk melatih kardiovaskular ataupun olahraga air serta menurunkan berat badan bagi penderita yang memiliki berat badan *overweight*. Akan tetapi, terapi non farmakologi merupakan terapi konservatif dan tidak mampu memperbaiki kerusakan sendi. Terapi non farmakologis hanya disarankan pada pasien OA kronis sedang hingga berat serta tidak dapat melakukan operasi penggantian sendi (Hochberg, M. *et al.*, 2012).



Terapi sistemik terhadap gejala OA yang ada memiliki efek pada gastrointestinal, hepar, ginjal, dan atau efek samping pada jantung, khususnya pada orang tua. Hal tersebut membuat terapi secara lokal dan intraartikular menjadi pilihan yang lebih tepat khususnya pada pasien OA sendi-sendi besar seperti lutut atau panggul. Kemungkinan infeksi sebagai kelemahan akibat injeksi intraartikular masih jauh lebih kecil dibandingkan kemanfaatannya (Singh, 2012).

## 2.2 Kartilago Non Kalsifikasi dan Kartilago Kalsifikasi

Kartilago artikular terdiri dari empat bagian, yaitu zona superfisial, zona transisional (*middle*), zona radial (*deep*), serta zona kartilago kalsifikasi, bagian kartilago yang berbatasan langsung dengan tulang. Zona superfisial terdiri dari kondrosit pipih yang tersusun paralel mengikuti bentuk permukaan artikular. Zona ini mensekresi *lubricin* sebagai pelumas sehingga mengurangi gesekan antar tulang saat bergerak. Zona superfisial mengandung sedikit proteoglikan dengan banyak serat kolagen. Hal tersebut menyebabkan zona superfisial mampu menahan tekanan ketika sendi bergerak (Poole A. R. *et al.*, 2001). Zona transisional mengandung banyak proteoglikan dengan serat kolagen yang lebih tebal yang tersusun secara radial. Pada zona transisional kondrosit berbentuk bulat. Dibawah zona transisional terdapat zona radial yang terdiri dari serat kolagen terbesar yang tersusun secara radial. Zona radial juga mengandung agrekan dengan jumlah paling banyak. Kartilago non kalsifikasi tersusun dari zona superfisial hingga zona radial (Martel-Pelletier *et al.*, 2008).

Kartilago kalsifikasi merupakan kartilago yang membatasi kartilago non kalsifikasi (kartilago hialin) dengan tulang subkondral. Kartilago kalsifikasi tidak terlalu banyak mengandung kondrosit dan kondrosit yang terkandung pun mengalami hipertrofi (Martel-Pelletier *et al.*, 2008). Kartilago kalsifikasi utamanya

terdiri dari kolagen tipe X (Madry *et al.*, 2010). Pada kondisi normal, kartilago non kalsifikasi lebih tebal dibandingkan dengan kartilago kalsifikasi. Kartilago kalsifikasi yang memiliki tebal hampir sama atau bahkan melebihi tebal kartilago non kalsifikasi menunjukkan kondisi kartilago yang termodifikasi (*modified cartilage*) (Vanwanseele B *et al.*, 2002). Kartilago yang termodifikasi ini dapat menjadi parameter keparahan penyakit OA (Arruda MF *et al.*, 2014).

Dibawah kartilago non kalsifikasi terdapat kartilago kalsifikasi yang dibatasi sebuah *tidemark*. *Tidemark* merupakan lapisan tipis termineralisasi pada kartilago yang membatasi dengan jelas antara kartilago kalsifikasi dan kartilago non kalsifikasi (Lyons *et al.*, 2007). Lapisan-lapisan yang secara berurutan, yaitu kartilago non kalsifikasi, *tidemark*, dan kartilago kalsifikasi disebut juga *osteochondral junction*. *Osteochondral junction* menjadi tempat pertemuan antara kartilago dan tulang (Lyons *et al.*, 2006). Banyak studi yang mengungkapkan penebalan kartilago kalsifikasi bersamaan dengan penebalan *tidemark* berkontribusi terhadap menipisnya kartilago non kalsifikasi (Burr, 2004). Kondisi tersebut menyebabkan peningkatan tekanan mekanik dalam matriks kartilago non kalsifikasi sehingga semakin menurunkan fungsi kartilago pada OA (Chen *et al.*, 2006).

### 2.3 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). Sel ini terdapat pada *non-hematopoietic stromal compartment* dari sumsum tulang dan juga berfungsi untuk memproduksi faktor pertumbuhan serta sitokin untuk membantu proses hematopoiesis. Sel ini sangat mudah untuk berkembang dan membelah sehingga sel ini banyak digunakan untuk penelitian dan menjadi sel pertama yang digunakan untuk terapi selular pada manusia (Humphreys, 2008).

MSCs 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 terdapat *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).

Pada level transkripsi, osteogenesis diregulasi oleh beberapa faktor, utamanya Runx2 dan osterix. Faktor-faktor tersebut secara langsung mempengaruhi MSCs menjadi osteogenik dengan meningkatkan ekspresi protein-protein tulang, yaitu kolagen tipe I, bone sialoprotein, osteopontin, dan osteokalsin. Diferensiasi MSCs menjadi osteogenik dapat dilihat dari peningkatan ekspresi Runx2 dan peningkatan aktivitas alkalin fosfatase, serta pada tahap selanjutnya dapat dievaluasi dari produksi osteopontin, osteonektin, dan osteokalsin (Frith J, Genever P., 2008). Diferensiasi MSCs menjadi sel kondrogenik juga dipengaruhi sinyal transkripsi yang kompleks. Faktor transkripsi yang diketahui berperan penting pada kondrogenik pada MSCs adalah Sox9 (de Crombrughe *et al.*, 2000). Sox9 dapat bekerja secara kooperatif dengan faktor lain (Sox5 dan Sox6) dalam menginduksi ekspresi protein kartilago matriks ekstraselular, yaitu kolagen tipe II, IX dan XI, serta agrekan, dengan kolagen tipe X yang terekspresi pada kondrosit matur (Frith J, Genever P., 2008). Keterlibatan aktivitas MSCs dalam homeostasis pembentukan *chondro-osteophyte* diharapkan dapat memperbaiki jaringan sendi yang rusak dan menjadi terapi preventif pada OA sehingga tidak jatuh pada tahap akhir penyakit (Roberts *et al.*, 2011). Terapi menggunakan MSCs juga diketahui dapat menghambat osteoklastogenesis dengan meningkatkan produksi osteoprotegerin (OPG) sehingga degradasi tulang tidak terjadi (Oshita *et al.*, 2009).

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



kamampuan immunosupresi dengan menghambat proliferasi limfosit dan mengurangi produksi sitokin proinflamasi. MSCs juga dapat mengurangi produksi antibodi sel B dan mengurangi aktivitas sel dendritik (Roberts *et al.*, 2011).

Fungsi sel imun dan migrasi *stem cells* bergantung pada keberadaan kemokin dan reseptor-reseptornya. Terdapat 4 kelompok reseptor kemokin, yaitu C, CC, CXC, dan CX3C. *Chemokine x receptor four* (CXCR4) merupakan *seven-transmembrane G-protein-coupled receptor* yang aktivasinya menyebabkan kaskade sinyal intrasel. Ligan untuk reseptor CXCR4 adalah kemokin *stromal cell derived factor one* (SDF-1). Ikatan SDF-1 dengan CXCR4 akan menstimulasi proliferasi dan diferensiasi sel. MSCs mengekspresikan reseptor CXCR4 pada permukaan selnya dan dapat berikatan dengan SDF-1 untuk memicu terjadinya mobilisasi menuju area tubuh yang mengalami kerusakan sel dan jaringan (Wynn *et al.*, 2004).

#### 2.4 *Sargassum sp.*

Rumput laut adalah makro algae yang hidup di laut maupun di air payau. Berdasarkan identifikasi penelitian terdapat sekitar 555 jenis rumput laut yang tumbuh di perairan Indonesia (Putri, 2011). 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.* (Guiry, 2014)

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 tallus 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).

## 2.5 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 *et al.*, 2008; Mayer *et al.*, 2011).

*Fucoidan* sebagai polisakarida sulfat diketahui berperan dalam memobilisasi *stem cells* dengan meningkatkan jumlah *stem cells* pada sirkulasi. *Fucoidan* meningkatkan *chemoattractant stromal-derived factor 1* (SDF-1) pada sirkulasi serta menurunkan ekspresi SDF-1 pada bone marrow. Dengan demikian, terjadi mobilisasi *stem cells* menuju sirkulasi (Sweeney *et al.*, 2002). *Fucoidan* dapat meningkatkan ekspresi CXCR-4 pada *stem cells* sehingga terjadi mobilisasi menuju area tubuh yang mengalami kerusakan sel (Irhimeh *et al.*, 2007).

*Fucoidan* memiliki kemampuan sebagai anti inflamasi dengan menghambat produksi *nitric oxide* (NO) dan prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>). *Fucoidan* juga mampu mengurangi ekspresi dari *cyclooxygenase* (COX)-2, *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1), dan sitokin pro-inflamasi, diantaranya interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) dan *tumor necrosis factor* (TNF- $\alpha$ ). Pada pemahaman lebih

lanjut, *fucoidan* bersifat anti inflamasi dengan menghambat aktivasi dari *nuclear factor-kappa B* (NF- $\kappa$ B), menurunkan regulasi dari *extracellular signal-regulated kinase* (ERK), *c-Jun N-terminal kinase* (JNK), *p38 mitogen-activated protein kinase* (MAPK), dan *AKT pathways* (Park HY *et al.*, 2011). Pada penelitian lain dengan menggunakan *zebrafish*, *fucoidan* juga menunjukkan potensi sebagai anti inflamasi (Lee SH *et al.*, 2013). Dengan demikian *fucoidan* berpotensi sebagai substansi terapi pada penyakit-penyakit dengan inflamasi (Park HY *et al.*, 2011).

*Fucoidan* juga mampu mencegah degradasi dan meningkatkan sintesis asam hialuronat (Udani, 2012). Asam hialuronat merupakan komponen yang berperan penting sebagai pelumas alami sendi untuk meningkatkan fungsi sendi dan mencegah kerusakan akibat gesekan antar sendi berlebihan pada OA (Moreland, 2003). *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 alkalin fosfatase (ALP) serta meningkatkan kadar osteokalsin yang berperan penting dalam diferensiasi osteoblas (Cho YS *et al.*, 2009)