

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Osteoarthritis

2.1.1 Definisi Osteoarthritis

Osteoarthritis (OA) adalah penyakit sendi yang sebagian besar mempengaruhi tulang rawan. Tulang rawan adalah jaringan licin yang menutupi ujung tulang di sendi, dimana tulang rawan yang sehat memungkinkan tulang untuk bergerak atau bergesekan di atas tulang yang lain. Hal ini juga dapat membantu mengurangi terjadinya inflamasi apabila terdapat trauma tertentu. Pada osteoarthritis, lapisan atas tulang rawan rusak dan menipis. Hal ini memungkinkan tulang di bawah tulang rawan untuk bergesekan bersama-sama. Gesekan ini dapat menimbulkan rasa nyeri yang ditandai dengan adanya pembengkakan, dan jika dibiarkan akan mengakibatkan hilangnya gerak sendi (NIAMS, 2014).

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. Degradasi sendi pada OA menyebabkan terjadinya nyeri sendi kronis dan gangguan fungsi pada sendi (Richter, 2006; Moskowitz, 2007; Anjum, *et al.*, 2015).

2.1.2 Epidemiologi Osteoarthritis

Osteoarthritis (OA) merupakan tipe penyakit yang paling umum dari artritis, dan dijumpai khusus pada orang lanjut usia atau sering disebut penyakit degeneratif. Osteoarthritis 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. Osteoarthritis 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 (Wittenauer *et al.*, 2013).

Osteoarthritis menyerang hingga lebih dari separuh populasi dunia pada usia 60 tahun (Haq, 2005). Prevalensi terjadinya gangguan fungsi sendi yang ireversibel sangat tinggi sehingga ratusan ribu operasi penggantian sendi lutut dan panggul menyebabkan pengeluaran biaya mencapai 15 miliar dolar per tahunnya di seluruh dunia (Singh, 2012). Di Indonesia sendiri, dari 2.760 kasus reumatik pada tahun 2010, 73% diantaranya adalah penderita OA. Dengan demikian OA akan semakin banyak ditemukan dalam praktek dokter sehari-hari (PAPDI, 2014).

2.1.3 Etiologi Osteoarthritis

Osteoarthritis diklasifikasikan berdasarkan etiologi dan lokasi sendi yang terkena. Berdasarkan etiologinya antara lain idiopatik dan sekunder. Sedangkan berdasarkan lokasinya, osteoarthritis bisa terjadi di tangan, lutut, kaki, koxsa (panggul), vertebra, generalisata/sistemik, dan bisa ditempat lain (Sellam J, et al. 2009).

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, terdapat tulang rawan didalam tubuh. 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 adalah 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 mengikatkan 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. Agrekan merupakan jenis proteoglikan yang banyak ditemukan pada kartilago. Monomer dari agrekan terdiri dari sebuah protein inti dengan unit-unit berulang dari kondroitin sulfat dan keratin sulfat. Monomer multipel dari molekul agrekan 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*, *epiphygan*, 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 agrekan. 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- α), disamping adanya sitokin pengatur (IL-6, IL-8, LIFI) serta sitokin inhibitor (IL-4, IL-10, IL-13 dan IFN- γ). 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 β 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- α). TNF- α menginduksi kondrosit untuk mensintesis prostaglandin (PG), *nitric oxide* (NO), dan protein lainnya yang memiliki efek terhadap sintesis dan degradasi matriks. TNF- α 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 awaltimbulnya 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 nonkalsifikasi, 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 sitokinsitokin 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 sumsum 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 (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). 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 kondrosithipertrofi. 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 Resiko Osteoartritis

Faktor resiko terjadinya osteoartritis antara lain; riwayat keluarga, usia, BMI (Body Mass Index), aktivitas fisik berlebih, dan riwayat trauma. Kejadian osteoartritis akan meningkat sebanding dengan peningkatan usia dan BMI. Pada wanita, usia setelah menopause cenderung akan lebih mudah terkena penyakit osteoartritis (Patil, *et al.* 2012).

Lebih jelas diterangkan oleh penelitian yang dilakukan oleh Musumeci, 2015, bahwa osteoartritis juga bisa dipengaruhi oleh faktor genetik dan etnis. Dari berbagai riset menunjukkan bahwa lebih dari 80 mutasi gen mempengaruhi pathogenesis terjadinya OA. Diantaranya yang paling berpengaruh secara signifikan adalah ikatan tunggal nukleotida yang mengalami polimorfisme yang biasa disebut rs143383 dan berada di daerah *untranslated 3'* (3'UTR) dari pertumbuhan dan diferensiasi *factor 5 gene* (GDF5) (Reynard, 2012), yang bertanggung jawab terhadap pembentukan, pertahanan, dan perbaikan dari sendi sinovial (Khan, 2007).

2.1.6 Diagnosis Osteoarthritis

Diagnosis osteoarthritis didapatkan melalui anamnesa, pemeriksaan fisik, pendekatan untuk menyingkirkan diagnosis lain yang mirip dengan osteoarthritis, dan pemeriksaan penunjang (PAPDI, 2014).

1. Anamnesa

- Nyeri dirasakan berangsur-angsur (onset gradual)
- Tidak disertai adanya inflamasi (kaku sendi dirasakan < 30 menit, bila disertai inflamasi, umumnya dengan perabaan hangat, bengkak yang minimal, dan tidak disertai kemerahan pada kulit).
- Tidak disertai gejala sistemik
- Nyeri sendi saat beraktivitas
- Sendi yang sering terkena: Sendi tangan: carpo-metacarpal (CMC I), Proximal interfalang (PIP) dan distal interfalang (DIP), dan Sendi kaki: Metatarsofalang (MTP) pertama. Sendi lain: lutut, V. servikal, lumbal, dan hip.

2. Pemeriksaan fisik

- Tentukan BMI
- Perhatikan gaya berjalan/pincang
- Adakah kelemahan/atrofi otot
- Tanda-tanda inflamasi/efusi sendi
- Lingkup gerak sendi (ROM)
- Nyeri saat pergerakan atau nyeri di akhir gerakan.
- Krepitus
- Deformitas/bentuk sendi berubah
- Gangguan fungsi/keterbatasan gerak Sendi
- Nyeri tekan pada sendi dan periartikular

- Penonjolan tulang (Nodul Bouchard's dan Heberden's)
 - Pembengkakan jaringan lunak
 - Instabilitas sendi
3. Pendekatan Untuk Menyingkirkan Diagnosis Lain
4. Pemeriksaan Penunjang
- Tidak ada pemeriksaan darah khusus untuk mendiagnosis OA. Pemeriksaan darah membantu menyingkirkan diagnosis lain dan monitor terapi
 - Pemeriksaan radiologi dilakukan untuk klasifikasi diagnosis atau untuk merujuk ke ortopaedi.

Kriteria diagnosis OA sendi lutut dapat menggunakan kriteria klasifikasi *American College of Rheumatology* yang sudah diperbarui seperti tercantum pada tabel berikut ini (Abari-Salehi, 2016).

Tabel 2.1 Kriteria Klasifikasi OA Berdasarkan *American College of Rheumatology* 2016

Kriteria:	
• Nyeri lutut dan/atau kaku pada sendi lutut	
• Tidak ada faktor eksklusi ^b	
Kriteria 1 :	
• Nyeri mekanis pada lutut ^c	1
• Kekakuan sendi lutut	1
• Krepitus pada pergerakan lutut	1
• Terdapat cairan sinovial yang kompatibel ^d	1
Kriteria 2:	
• Usia > 40 tahun	2
• Pembengkakan sendi di lutut ^e	1
• Terdapat osteofit pada X-Ray atau MRI jika ada	2

Keterangan:

- a. Jika terdapat 3 poin dari 10 poin diatas, dengan paling tidak 1 poin dari kriteria 2, maka bisa didiagnosis sebagai OA
- b. Faktor eksklusi terdiri dari: ¹⁾ *Synovitis* ²⁾ Lutut yang kemerahan dan panas ³⁾ riwayat dan/atau pemeriksaan fisik yang mengarah ke adanya kelainan bawaan pada lutut
- c. Nyeri pada lutut meningkat dengan adanya aktivitas lutut, olahraga, dan nyeri berkurang jika lutut diistirahatkan
- d. Cairan jernih dengan kekentalan normal, diikuti dengan *WBC* kurang dari 2000/mm³ dengan *PMN* kurang dari 25%
- e. Harus diabaikan jika terdapat osteofit pada X-Ray

2.1.7 Manifestasi Klinis Osteoarthritis

Penderita osteoarthritis (OA) akan mengalami keterbatasan dalam bergerak dan nyeri sendi ketika memulai atau saat berjalan pada lututnya. 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 Terapi Osteoarthritis Saat Ini

Pengembangan obat-obatan selama ini ditujukan untuk mengurangi gejala nyeri sebagai gejala klinis yang dominan. *Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs* (NSAIDs), steroid dan *opiate* merupakan obat yang digunakan untuk mengatasi

masalah tersebut, namun kurang efektif karena tidak mampu memperbaiki kerusakan sendi yang terjadi, sehingga sendi tidak dapat berfungsi secara maksimal (Arrol, 2004; Flood, 2010).

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 osteoarthritis dan perubahan patologis osteoarthritis. Saat ini, penanganan osteoarthritis 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 osteoarthritis (Hochberg, M. *et al.*, 2012).

Namun sampai saat ini, tidak ada obat yang benar-benar bisa mengobati osteoarthritis (Aaron, R.K, dan Racine, J., 2013). Sehingga diberikan pula terapi non farmakologi yang dapat dianjurkan bagi pasien dengan osteoarthritis 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).

2.2 Matrix Metalloproteinase-3 (MMP-3)

Matrix metalloproteinase (MMP) merupakan enzim proteinase yang paling penting dalam degradasi molekul makro ECM dalam jaringan penyambung.

Gangguan keseimbangan sintesis dan degradasi matriks akibat peningkatan MMP menghasilkan berbagai penyakit seperti osteoarthritis. Ekspresi MMP-3 merupakan protein yang terkait erat dengan mekanisme patogen osteoarthritis sehingga MMP-3 dapat dijadikan indikator penting untuk diagnosis dini dan mengetahui aktivitas penyakit osteoarthritis (Chen, et.al 2014).

Pada osteoarthritis, terjadi peningkatan MMP-3 yang merupakan enzim yang paling poten dari semua enzim degeneratif yang terbentuk (Naito, 1999). Ekspresi gen MMP dapat distimulasi oleh berbagai sitokin proinflamasi salah satunya IL-1 (Galis, 2002). Penelitian yang dilakukan Imbawan, dkk (2011) menunjukkan terdapatnya korelasi positif yang bermakna antara kadar MMP-3 serum dengan derajat kerusakan sendi secara radiologis pada pasien dengan OA lutut (Imbawan *et al.*, 2011).

2.3 Mesenchymal Stem Cell (MSC)

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). *Mesenchymal stem cell* (MSC) merupakan turunan dari *bone marrow stem cell* (BMSC) pada sumsum tulang yang mampu berdiferensiasi menjadi sel mesenkim seperti kondrosit, osteosit, dan adiposit. Sel ini sangat mudah untuk berkembang dan membelah sehingga banyak digunakan untuk terapi selular pada manusia (Humphreys, 2008). MSC 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, 2004).

2.4 *Sargassum sp.*

Rumput laut adalah makro alga yang hidup di laut maupun di air payau. Berdasarkan identifikasi penelitian terdapat sekitar 555 jenis rumput laut yang tumbuh di perairan Indonesia (Nindyaning, 2007). Salah satu jenis alga yang banyak terdapat di Indonesia adalah jenis alga coklat (Putri, 2014), yakni *Sargassum sp.* yang merupakan genera terbesar dari Famili Sargassaceae. *Sargassum sp.* mengandung natrium alginat (Na-alginat), laminarin, *fucoidan*, selulosa, manitol, antioksidan (polifenol), zat besi, iodium, vitamin C, dan mineral seperti Ca, K, Mg, Na, Fe, Cu, Zn, S, P, Mn, serta mineral-mineral lainnya.

2.5 *Fucoidan*

Fucoidan adalah senyawa polisakarida yang secara substansional terdiri atas L-fukosa dan golongan sulfat ester, terutama terdapat pada rumput laut coklat. Dalam jangka waktu sepuluh tahun terakhir, bioaktivitas dari *fucoidan* telah banyak diteliti dan mulai dikembangkan untuk digunakan sebagai obat.

Dalam beberapa tahun terakhir, struktur *fucoidan* telah berhasil diidentifikasi dan diketahui bioaktivitasnya. *Fucoidan* mempunyai banyak bioaktivitas antara lain sebagai antikoagulan, antioksidan, antikomplementari, anti pembengkakan, pelindung lambung, dan pengatur kadar lipid darah (Sinurat E, dan Marraskuranto E, 2013). Dibandingkan dengan polisakarida sulfat yang lain, *fucoidan* banyak tersedia dari berbagai jenis sumber yang murah dan mudah didapat seperti alga coklat (Li, 2008; Meyer 2011).