

DISERTASI

KADAR *CARTILAGE OLIGOMERIC MATRIX PROTEIN (COMP)* DAN *URINARY C-TERMINAL TELOPEPTIDES OF TYPE II COLLAGEN (uCTX-II)* SETELAH INTERVENSI PROLOTERAPI DAN *OUTCOME* FUNGSIONAL PADA PARTISIPAN DENGAN OSTEOARTRITIS GENU

YOSE WALUYO

C013181042



**PROGRAM DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

DISERTASI

KADAR *CARTILAGE OLIGOMERIC MATRIX PROTEIN (COMP)* DAN *URINARY C-TERMINAL TELOPEPTIDES OF TYPE II COLLAGEN (uCTX-II)* SETELAH INTERVENSI PROLOTERAPI DAN *OUTCOME FUNGSIONAL* PADA PARTISIPAN DENGAN *OSTEOARTRITIS GENU*

THE LEVEL OF CARTILAGE OLIGOMERIC MATRIX PROTEIN (COMP) AND URINARY C-TERMINAL TELOPEPTIDES OF TYPE II COLLAGEN (uCTX-II) AFTER PROLOTHERAPY INTERVENTION AND THE FUNCTIONAL OUTCOME IN PATIENT WITH OSTEOARTHRITIS GENU

Disusun dan diajukan oleh:

YOSE WALUYO

C013181042

Kepada

**SEKOLAH PASCASARJANA
PROGRAM STUDI S3 ILMU KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2021

DISERTASI

KADAR CARTILAGE OLIGOMERIC MATRIX PROTEIN (COMP) DAN URINARY C-TERMINAL TELOPEPTIDES OF TYPE II COLLAGEN (uCTX-II) SETELAH INTERVENSI PROLOTERAPO DAN OUTCOME FUNGSIONAL PADA PASIEN DENGAN OSTEOARTHRITIS GENU

THE LEVEL OF CARTILAGE OLIGOMERIC MATRIX (COMP) AND URINARY C-TERMINAL TELOPEPTIDES TYPE II COLLAGEN (uCTX-II) AFTER PROLOTERAPY INTERVENTION AND FUNCTIONAL OUTCOME IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS GENU

Disusun dan diajukan oleh

Yose Waluyo
C013181042

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal, 10 Juni 2021 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui
Promotor,

Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp. M(K), M.Med.Ed
Nip. 19661213 199503 1 009

Co. Promotor

Co. Promotor

dr. Endy Adnan, Ph.D, Sp.PD(K)
Nip. 19770101 200912 1 002

dr. Agussalim Bukhari, M.Med, Ph.D, Sp.GK(K)
Nip. 19700821 199903 1 001

Ketua Program Studi S3
Ilmu Kedokteran,

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin,

dr. Agussalim Bukhari, M. Med, Ph.D, Sp.GK (K)
Nip. 19700821 199903 1 001

Prof. dr Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed
Nip. 19661213 199503 1 009



KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN
PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN

Jl. Perintis Kemerdekaan Km. 10 Makassar 90245 Telp.(0411)586010,(0411)586297
EMAIL : s3kedokteranunhas@gmail.com

PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Yose Waluyo
NIM : C013181042
Program Studi : Doktor Ilmu Kedokteran
Jenjang : S3

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul :

Kadar Cartilage Oligomeric Matrix Protein (Comp) dan Urinary c-Terminal Telopectides of Type II Collagen (uCTX-II) Setelah Intervensi Proloterapi dan Outcome Fungsional pada Pasien dengan Osteoarthritis Genu

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain, bahwa Disertasi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan Disertasi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 2 Juni 2021

Yang menyatakan,

Yose Waluyo

PRAKATA

Puji syukur peneliti panjatkan kepada Allah SWT atas berkat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan disertasi ini. Tak lupa juga peneliti panjatkan shalawat dan salam kepada Nabi Muhammad SAW yang telah mengantar kita dari zaman jahiliyyah ke zaman yang terang benderang dan penuh berkah.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu terselesaikannya disertasi ini. Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada Prof. dr. Budu, PhD, Sp.M(K), M.Med.Ed sebagai promotor dan dr. Endy Adnan SpPD(K), PhD serta dr. Agussalim Bukhari, SpGK, PhD sebagai *co-promotor* atas waktu yang telah diluangkan untuk membimbing, memberi motivasi, dan memberi bantuan literatur, serta diskusi-diskusi yang mencerahkan sehingga disertasi ini dapat penulis selesaikan.

Ucapan terima kasih juga penulis tujukan kepada dr. Rizalinda Sjahril, M.Sc, PhD serta staf atas pemberian izin kepada penulis untuk melakukan penelitian di laboratorium *Hasanuddin University Medical Research Center* (HUMRC). Hal yang sama juga penulis sampaikan kepada para pimpinan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang memberikan dukungan dan kesempatan kepada penulis untuk melanjutkan pendidikan pada tingkat Doktoral.

Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada kedua orangtua Bapak Djana Waluyo dan Ibu Mismar Marah, Bapak Aminullah (alm), Ibu

Aryani, istri tercinta (Vidya Reskiyani), dan anak-anak (Muhammad Rakha Hugo Waluyo dan Bhianca Alisyaa Waluyo), kakak-kakak (Jemie Waluyo, Mirna Septiana, Yoma Sari Namara, dan Marno) penulis atas motivasi, dukungan, dan pengertian yang diberikan selama peneliti menyelesaikan disertasi ini. Semoga semua pihak mendapat kebaikan dari-Nya atas bantuan yang diberikan hingga disertasi ini terselesaikan dengan baik.

Tak lupa saya sampaikan banyak terima kasih kepada asisten penelitian saya (Ahmad Yasin, Sari Rajwani Artika, dan Insani Nanda Wahyuni) yang senantiasa ada untuk selalu melakukan yang terbaik untuk menghasilkan hasil penelitian yang insya Allah dapat berguna untuk kemaslahatan manusia. Kepada seluruh staf Klinik Cerebellum, kite-kite, IMO, MAHTAN, O management, jaringan O klinik, dan grup syariah atas dukungan dan doanya kepada penulis.

Disertasi ini masih jauh dari sempurna. Apabila terdapat kesalahan-kesalahan dalam disertasi ini sepenuhnya menjadi tanggungjawab penulis. Kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan untuk menyempurnakan disertasi ini.

Makassar, Juni 2021

YOSE WALUYO

ABSTRAK

YOSE WALUYO. *Kadar Cartilage Oligomeric Matriks Protein (COMP) dan Urinary C-Terminal Telopeptides of Type II Collagen (uCTX-II) setelah intervensi Proloterapi dan Outcome Fungsional pada Pasien dengan Osteoarthritis Genu (dibimbing oleh Budu, Endy Adnan, Agussalim Bukhari).*

Penelitian ini bertujuan mengetahui efek pemberian proloterapi terhadap kadar COMP dan uCTX- II serta *outcome* fungsional pada pasien osteoarthritis genu.

Penelitian *single-blinded randomized controlled trial* ini melibatkan penderita OA genu yang ditegakkan berdasarkan kriteria ACR 2012. Penelitian dilaksanakan pada bulan November 2019 sampai dengan bulan Februari 2020 di klinik Cerebellum, Makassar. Partisipan penelitian dibagi secara acak menjadi dua kelompok. Kelompok proloterapi sebagai kelompok studi diberi injeksi proloterapi pada hari ke-1, ke-29 dan ke- 57. Adapun kelompok HA sebagai kelompok kontrol diberi injeksi pada hari ke-1, ke- 8, ke-15, ke-22, dan ke-29. Pengukuran kadar COMP, uCTX-II, dan skor WOMAC dilakukan saat *baseline* dan 3 minggu setelah Injeksi terakhir. Analisis perbandingan dilakukan menggunakan independent t-test dan Mann-Whilney. Pengolahan data untuk menilai korelasi menggunakan analisis Spearman.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa total partisipan penelitian sebanyak 47 partisipan (26 pada kelompok proloterapi, 21 pada kelompok HA). Kedua kelompok tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan terhadap kadar COMP sebelum dan setelah intervensi. Hanya kelompok proloterapi yang menunjukkan penurunan signifikan pada kadar uCTX-II (0.25 ± 0.52 . $p = .032$; CI 95% 0.04 - 0.46). Kedua kelompok menunjukkan hasil yang baik pada *outcome* fungsional. Proloterapi menunjukkan perbaikan *outcome* fungsional ditinjau dan skor WOMAC total dan semua *subscale*. Terdapat perbedaan signifikan perbaikan skor WOMAC pada subskala nyeri ($p = .019$ 3.04 ± 3.50) dan total skor ($p = .033$; 13.36 ± 12.7).

Kata kunci: Osteoarthritis Genu, *Cartilage Oligomeric Matrix Protein* (COMP), *Urinary Terminal Telopeptides of Type II Collagen* (uCTX-II), Proloterapi, *Outcome Fungsional*



ABSTRACT

YOSE WALUYO. *The Level of Cartilage Oligomeric Matrix (COMP) and Urinary C-Terminal Telopeptides of Type II Collagen (uCTX-II) After Prolotherapy Intervention and Functional Outcome in Patients with Osteoarthritis Genu (supervised by **Budu, Endy Adnan, and Agussalim Bukhari**)*

The purpose of this study is to determine the effect of prolotherapy on COMP and uCTX-II levels as well as functional outcome in KOA patients.

This single-blinded randomized controlled trial involved participants with OA genu diagnosed based on the 2012 ACR criteria. The study was conducted at Cerebellum clinic of Makassar from November 2019 to February 2020. The total number of participants was 47 participants selected randomly and divided into two groups. Prolotherapy group as the study group consisting of 26 participants was given injection of prolotherapy on days 1, 29, and 57, and HA group as the control group consisting of 21 participants was given injections on days 1, 8, 15, 22, and 29. SCOMP, UCTX-II, and WOMAC scores were measured at baseline and three weeks after the last injection. Comparative analysis was performed using independent t-test and Mann-Whitney. Data processing to assess correlation used Spearman analysis.

The results indicate that the two groups in this study show no significant differences in COMP level before and after intervention. Only the prolotherapy group does show a significant reduction in CTX-II level ($0.25 + 0.52$; $p = .032$; 95% CI 0.04 -0.46). Both groups show good results in functional outcome. Prolotherapy shows improvements of functional outcome in terms of total and all subscale WOMAC scores. There is a significant difference in the improvement in WOMAC score on pain subscale ($p = .019$; 3.04 3.50) with a total score of ($p = .033$; 13.36 + 12.7). There is no significant correlation between biomarkers and functional outcome.

Keywords: knee osteoarthritis, cartilage oligomeric matrix protein (COMP), urinary C-terminal telopeptides of type II collagen (UCTX-II), prolotherapy, functional outcome



ABSTRAK

YOSE WALUYO. Kadar *Cartilage Oligomeric Matrix Protein (COMP)* dan *Urinary C-Terminal Telopeptides of Type II Collagen (uCTX-II)* setelah Intervensi Proloterapi dan *Outcome* Fungsional pada Partisipan dengan Osteoarthritis Genu (dibimbing oleh **Budu, Endy Adnan, Agussalim Bukhari**)

Pendahuluan: Hyaluronan dan kortikosteroid masih menjadi terapi intra-artikular utama yang digunakan dalam menangani osteoarthritis (OA) genu. Penggunaan kortikosteroid masih menjadi perdebatan karena banyak efek samping yang dapat terjadi. Sedangkan untuk injeksi hyaluronan memiliki biaya yang relatif lebih tinggi. Proloterapi merupakan *regenerative tissue therapy* yang dinilai memiliki efektivitas dalam menurunkan gejala dan morbiditas, memiliki efek samping yang minimal, serta efisien dalam waktu dan biaya. Beberapa penelitian telah membuktikan efek proloterapi dalam menurunkan nyeri dan meningkatkan *outcome* fungsional, akan tetapi belum ada yang meneliti efek proloterapi terhadap perbaikan kartilago berdasarkan biomarker spesifik OA genu seperti *cartilage oligomeric matrix protein (COMP)* dan *urinary C-terminal telopeptides of type II collagen (uCTX-II)*.

Tujuan: Untuk mengetahui efek pemberian proloterapi terhadap kadar COMP dan uCTX-II serta *outcome* fungsional pada partisipan OA genu.

Metode: Penelitian *single-blinded randomized controlled trial* ini melibatkan penderita OA genu yang ditegakkan berdasarkan *kriteria American College of Rheumatology (ACR) 2012*. Penelitian dilaksanakan pada bulan November 2019 sampai dengan bulan Februari 2020 di klinik Cerebellum, Makassar. Partisipan penelitian dibagi secara acak menjadi dua kelompok. Kelompok proloterapi dekstrosa sebagai kelompok studi diberi injeksi dekstrosa pada hari ke-1, ke-29 dan ke-57, sedangkan kelompok asam hyaluronan sebagai kelompok kontrol diberi injeksi pada hari ke-1, ke-8, ke-15, ke-22, dan ke-29. Pengukuran kadar COMP, uCTX-II, dan skor *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC)* dilakukan saat *baseline* dan 3 minggu setelah injeksi terakhir. Analisis perbandingan dilakukan menggunakan analisis kovarians (ANCOVA) dan pengolahan data untuk menilai korelasi menggunakan analisis Spearman dan Pearson.

Hasil: Total partisipan penelitian ini adalah 47 partisipan (26 pada kelompok studi, 21 pada kelompok kontrol). Kedua kelompok tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan terhadap kadar serum COMP (sCOMP) sebelum dan setelah intervensi. Hanya kelompok proloterapi dekstrosa yang menunjukkan penurunan signifikan pada kadar uCTX-II (0.25 ± 0.52 ; $p = .032$; CI 95% 0.04 – 0.46). Kedua kelompok menunjukkan hasil yang baik pada *outcome* fungsional. Proloterapi dekstrosa menunjukkan perbaikan skala nyeri yang lebih unggul dibandingkan dengan asam hyaluronan (Δ

skor: 0.93; $p = 0.042$). Tidak ada korelasi antara perbaikan status fungsional partisipan dengan penurunan kadar biomarker uCTX-II dan sCOMP.

Kesimpulan: Proloterapi dekstroza mampu memperbaiki kartilago berdasarkan penilaian biomarker, khususnya uCTX-II. Proloterapi dekstroza memiliki efektivitas yang sama dengan asam hyaluronan dalam memperbaiki *outcome* fungsional, namun proloterapi dekstroza terbukti lebih baik dalam menangani nyeri.

Kata kunci: osteoarthritis genu, *cartilage oligomeric matrix protein* (COMP), *urinary c-terminal telopeptides of type II collagen* (uCTX-II), proloterapi, *outcome* fungsional

ABSTRACT

YOSE WALUYO. *The Level of Cartilage Oligomeric Matrix Protein (COMP) and Urinary C-Terminal Telopeptides of Type II Collagen (uCTX-II) after Prolotherapy Intervention and The Functional Outcome in Patient with Osteoarthritis Genu (supervised by **Budu, Endy Adnan, Agussalim Bukhari**)*

Introduction: *Hyaluronan and corticosteroid are the main intra-articular injection therapy used in treating knee osteoarthritis (KOA). The use of corticosteroid still being debated because many side effects can occur. Whereas hyaluronan injection relatively costs higher. Prolotherapy is regenerative tissue therapy which is considered to be efficacious in reducing symptoms and morbidity, has minimal adverse effects, and efficient in time and cost. Several studies have shown the effects of prolotherapy in reducing pain and increasing functional outcomes, but none of them has examined the effects of prolotherapy in repairing cartilage based on specific knee osteoarthritis biomarkers such as cartilage oligomeric matrix protein (COMP) and urinary C-terminal telopeptides of type II collagen (uCTX-II).*

Objective: *To determine the effect of prolotherapy on COMP and uCTX-II levels and functional outcomes in knee osteoarthritis patients.*

Method: *This single-blinded randomized controlled trial involved participants with KOA diagnosed based on the 2012 American College of Rheumatology (ACR) criteria. The study was conducted from November 2019 to February 2020 at the Cerebellum clinic, Makassar. Study participants were randomly divided into two groups. The dextrose prolotherapy group as the study group was given injection of dextrose on days 1, 29 and 57, while the hyaluronic acid group as the control group was given injections on days 1, 8, 15, 22, and 29. Serum COMP (sCOMP), uCTX-II, and Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) scores were measured at baseline and 3 weeks after the last injection. Comparative analysis was performed using the Analysis of Covariance (ANCOVA). Data processing to assess correlation using Spearman and Pearson analysis.*

Result: *The total number of participants in this study was 47 participants (26 in the study group, 21 in the control group). The two groups showed no significant difference in sCOMP levels before and after intervention. Only the prolotherapy group showed a significant reduction in uCTX-II levels (0.25 ± 0.52 ; $p = .032$; 95% CI 0.04 -0.46). Both groups performed well on functional outcomes. Dextrose prolotherapy outperformed hyaluronic acid in improvement of pain scale (Δ score: 0.93; $p = 0.042$). There was no correlation between improvement in functional status and decreased levels of uCTX-II and sCOMP biomarkers.*

Conclusion: *Dextrose Prolotherapy (DPT) is considered have the role to repair the cartilage based on biomarkers assessment, particularly uCTX-II. Dextrose prolotherapy has the same effectiveness as hyaluronic acid in*

improving functional outcome, but DPT outperformed hyaluronic acid at managing pain.

Keywords: *knee osteoarthritis, cartilage oligomeric matrix protein (COMP), urinary c-terminal telopeptides of type II collagen (uCTX-II), prolotherapy, functional outcome.*

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iv
PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN	v
PRAKATA	vi
ABSTRAK	viii
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
DAFTAR SINGKATAN.....	xviii
PENDAHULUAN.....	20
A. Latar Belakang	20
B. Rumusan Masalah	26
C. Tujuan Penelitian.....	26
1. Tujuan Umum.....	26
2. Tujuan Khusus	26
D. Manfaat Penelitian.....	27
TINJAUAN PUSTAKA.....	28
A. Osteoarthritis	28
1. Definisi	28
2. Faktor Resiko.....	28
3. Patogenesis	30
4. Gambaran Klinis.....	34
5. Diagnosis	36
6. Tatalaksana	37
B. Proloterapi	38
1. Definisi	38
2. Mekanisme Kerja	39
3. Indikasi.....	42
4. Kontraindikasi	42
5. Teknik Injeksi	43

C.	Sodium Hyaluronan.....	45
1.	Definisi	45
2.	Fungsi	46
3.	Mekanisme kerja.....	46
4.	Penggunaan HA pada OA genu.....	47
D.	<i>Cartilage Oligomeric Matriks Protein (COMP)</i>	49
1.	Definisi	49
2.	Fungsi	49
3.	COMP sebagai Biomarker Diagnosis dan Evaluasi Terapi OA50	
E.	C-Telopeptide Of Type II Collagen (CTX-II)	52
F.	<i>Outcome</i> Fungsional pada OA Genu.....	54
	KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS	58
A.	Kerangka Teori.....	58
B.	Kerangka Konsep.....	59
C.	Hipotesis Penelitian	59
	METODOLOGI PENELITIAN.....	61
A.	Rancangan Penelitian	61
B.	Tempat Dan Waktu Penelitian	61
C.	Populasi dan Sampel.....	61
D.	Kriteria Inklusi, Eksklusi, dan <i>Drop Out</i>	62
E.	Jenis dan Sumber Data	63
F.	Metode Pengumpulan Data.....	63
G.	Alur Penelitian	67
H.	Variabel Penelitian.....	69
I.	Definisi Operasional	70
J.	Instrumen Penelitian.....	71
K.	Teknik Analisis Data	72
L.	Etika Penelitian.....	73
	HASIL PENELITIAN.....	75
	PEMBAHASAN	83
A.	Kadar sCOMP sebelum dan sesudah intervensi DPT.....	83
B.	Kadar uCTX-II sebelum dan sesudah intervensi proloterapi.	85

C. Status fungsional partisipan OA genu sebelum dan sesudah intervensi proloterapi	88
D. Korelasi antara <i>outcome</i> fungsional dan kadar biomarker uCTX-II dan COMP	91
PENUTUP	94
A. Kesimpulan	94
B. Saran.....	94
DAFTAR PUSTAKA.....	96

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Patogenesis OA	34
Gambar 2. Efek pemberian glukosa ekstraseluler kadar tinggi (≥ 30 mM).40	
Gambar 3. Lokasi anatomi untuk injeksi proloterapi di lutut anterior	45
Gambar 4. Bentuk molekul COMP	49
Gambar 5. Fragmen kolagen tipe II yang dapat digunakan sebagai biomarker spesifik pada degradasi kartilago	52
Gambar 6. Suhu optimal penyimpanan spesimen.....	65
Gambar 7. Prosedur Penelitian	67
Gambar 8. Alur penelitan	69
Gambar 9. <i>Flow chart</i> partisipan penelitian.....	76

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Karakteristik partisipan penelitian.....	77
Tabel 2. Kadar COMP dan uCTX-II sebelum dan sesudah intervensi pada kelompok Proloterapi dan kelompok HA	78
Tabel 3. Functional <i>outcome</i> sebelum dan setelah intervensi pada kelompok proloterapi dan HA.....	79
Tabel 4. Perbandingan <i>outcome</i> fungsional pada kelompok proloterapi dan HA.....	80
Tabel 5. Korelasi antara biomarker spesifik dan <i>WOMAC score</i> pada kelompok proloterapi.....	80
Tabel 6. Korelasi antara biomarker spesifik dan <i>WOMAC score</i> pada kelompok HA.....	81

DAFTAR LAMPIRAN

NOMOR LAMPIRAN	JUDUL
Lampiran 1	LEMBAR PENJELASAN SEBELUM TINDAKAN
Lampiran 2	LEMBAR PERSETUJUAN RESPONDEN
Lampiran 3	LEMBAR PENOLAKAN/PERSETUJUAN TINDAKAN
Lampiran 4	KUESIONER PENELITIAN (IDENTITAS DAN RIWAYAT RESPONDEN) & KUESIONER WOMAC
Lampiran 5	PROSEDUR PENGAMBILAN DARAH VENA
Lampiran 6	PROSEDUR MOBILISASI SAMPEL
Lampiran 7	PROSEDUR PEMERIKSAAN COMP
Lampiran 8	PROSEDUR PEMERIKSAAN uCTX-II
Lampiran 9	TABEL HASIL ANALISIS DATA
Lampiran 10	BIODATA PENULIS

DAFTAR SINGKATAN

SINGKATAN	ARTI	SINGKATAN	ARTI
OA	Osteoarthritis	ECM	<i>Extracellular matrix</i>
TGF	<i>Transforming Growth Factor</i>	ELISA	<i>Enzyme linked immune-assorbant assay</i>
ROM	<i>Range of motion</i>	KL	Kellgren – Lawrance
OAINS	Obat Anti Inflamasi Non Steroid	PEMF	<i>Pulsed Electromagnetic Field</i>
BFGF	<i>Basic Fibroblast Growth Factor</i>	NMES	<i>Neuromuscular Electrical Stimulation</i>
COMP	<i>Cartilage Oligomeric Matrix Protein</i>	TENS	<i>Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation</i>
uCTX-II	<i>Urinary C-Terminal Telopeptides Of Type II Collagen</i>	WHO	<i>World Health Organization</i>
PRP	<i>Platelet Rich Plasma</i>	MMP	<i>Matrix Metalloproteinase</i>
ALK	<i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>	IL	Interleukin
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>	IRA	<i>Indonesian Rheumatology Association</i>
LBP	<i>Low Back Pain</i>	WOMAC	<i>The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index</i>
PKC	Protein Kinase C	EGF	<i>Epidermal Growth Factor</i>
PDGF	<i>Platelet-Derived Growth Factor</i>	TGFβ	<i>Transforming Growth Factor Beta</i>

BMP	<i>Bone Morphogenic Protein</i>	TSP	Thrombospondin
P2G	<i>phenol-glycerine-glucose</i>	PYD	pyridinoline
GEP	<i>Granulin-Epithelin Precursor</i>	KOFBeQ	<i>Knee OA Fears and Beliefs Questionnaire</i>
KOOS	<i>Knee Injury and OA Outcome Score</i>	COAT	<i>Comprehensive OA Test</i>
TLKSS	<i>Tegner Lysholm Knee Scoring Scales</i>	CB and M	<i>Community Balance and Mobility Scale</i>
IKHOAM	<i>Ibadan Knee OA Outcome Measure</i>	KSSS	<i>Knee Society Scoring System</i>
OKS	<i>Oxford Knee Score</i>	AIM	<i>Arthritis Impact Measure</i>
ASHI	<i>Arthritis-specific Health Index</i>	KSSS	<i>Knee Society Scoring System</i>
AIM	<i>Arthritis Impact Measure</i>	DPT	<i>Dextrose Prolotherapy</i>

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Penyakit muskuloskeletal adalah penyebab utama morbiditas di seluruh dunia dan memiliki pengaruh besar pada kesehatan serta kualitas hidup seseorang (1). Penyakit muskuloskeletal dapat menimbulkan gejala berupa nyeri, kekakuan, kehilangan mobilitas sendi, deformitas, hingga kecacatan. Gejala-gejala tersebut dapat mengakibatkan hilangnya kemandirian yang mempengaruhi aspek sosioekonomi seseorang sehingga berdampak negatif pada kualitas hidupnya (2).

Salah satu penyakit muskuloskeletal yang dianggap menjadi masalah saat ini adalah osteoarthritis (OA) karena memiliki angka prevalensi dan morbiditas yang tinggi. Data dari *World Health Organization* (WHO) melaporkan bahwa 40% orang di atas usia 70 tahun menderita OA genu, 80% partisipan dengan OA mengalami keterbatasan gerak, dan 25% partisipan dengan OA tidak dapat melakukan aktivitas sehari-hari mereka secara mandiri (1).

Osteoarthritis merupakan suatu penyakit degeneratif sendi dengan prevalensi yang cukup banyak di dunia dan menjadi salah satu penyebab utama disabilitas pada populasi lansia di Amerika. Berdasarkan suatu studi di Amerika Serikat pada tahun 2005, didapatkan hasil bahwa terdapat

sekitar 27 juta orang dewasa yang berumur lebih dari 18 tahun menderita OA simptomatik. Suatu studi lain yang dilakukan sejak 2010 hingga 2012, melaporkan bahwa terdapat 52,5 juta orang dewasa (22.7% dari seluruh populasi orang dewasa) di Amerika Serikat didiagnosis menderita artritis dan 22,7 juta (9.8%) mengalami keterbatasan aktivitas yang diakibatkan oleh karena artritis (3). Bahkan telah diprediksi bahwa pada tahun 2040 angka tersebut akan meningkat sebanyak 49% menjadi 78,4 juta (25,9%) orang dewasa yang didiagnosis artritis dan jumlah yang memiliki keterbatasan aktivitas diakibatkan oleh karena artritis meningkat hingga 52% menjadi 34,6 juta orang (11.4%) (3).

Prevalensi OA genu di Indonesia juga memiliki angka yang cukup tinggi. Prevalensi OA genu yang tampak secara radiologis mencapai 15,5% pada pria dan 12,7% pada wanita yang berumur antara 40-60 tahun (4). Data yang diperoleh dari Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013 juga memperlihatkan fakta yang sama yaitu prevalensi penyakit sendi berdasarkan diagnosis tenaga kesehatan adalah 24,7% dan Sulawesi Selatan menempati posisi keempat tertinggi dengan angka prevalensi 27,7% (5).

Akibat banyaknya masalah yang ditimbulkan oleh OA, baik dari segi prevalensi maupun morbiditas, sehingga dewasa ini cukup banyak dikembangkan terapi untuk mengatasi OA. Berdasarkan rekomendasi Perhimpunan Reumatologi Indonesia (IRA) dan pedoman internasional

reumatologi lainnya, terdapat beberapa terapi injeksi yaitu injeksi kortikosteroid dan hyaluronan. Penggunaan kortikosteroid masih menjadi perdebatan karena banyak efek samping yang dapat terjadi, seperti penekanan sintesis proteoglikan kartilago, perburukan lesi pada kartilago, bahkan menimbulkan lesi degeneratif pada kartilago normal (4,6). Sedangkan suatu *network meta-analysis*, yang memiliki observasi rujukan yang lebih valid, memaparkan bahwa injeksi hyaluronan tidak berbeda secara signifikan dibandingkan plasebo untuk terapi OA genu dan memiliki biaya yang relatif lebih tinggi dibandingkan modalitas non-operatif lainnya yang umum digunakan (7).

Oleh karena itu, beberapa terapi injeksi intra-artikular lainnya sedang dikembangkan untuk menangani penyakit muskuloskeletal, antara lain *platelet rich plasma injection* (PRP) dan proloterapi. Keduanya dinilai efektif dalam meringankan gejala OA, namun PRP memerlukan waktu yang lebih lama dan biaya yang lebih mahal bila dibandingkan dengan proloterapi (8).

Proloterapi merupakan suatu modalitas injeksi yang menggunakan substansi tertentu seperti dekstrosa, *phenol-glycerine-glucose* (P2G), atau *sodium morrhuate* pada struktur yang mengalami lesi atau inflamasi (9). Modalitas ini diduga dapat memicu proses penyembuhan dari kerusakan kronik pada ekstraartikular dan intra-artikular. Proloterapi berpotensi untuk menstimulasi pengeluaran *growth factor* yang dapat membantu penyembuhan jaringan lunak (10). Proloterapi telah terbukti memiliki efek

yang lebih unggul dibandingkan modalitas lainnya. Berdasarkan suatu meta-analisis yang dilakukan oleh Chen Yu Hung dkk menunjukkan bahwa secara umum dekstroza memberikan efek terapi yang lebih baik dibandingkan dengan injeksi kontrol, anastesi lokal, dan latihan fisik, serta didapatkan manfaat yang lebih dibandingkan dengan kortikosteroid (11).

Selain itu, proloterapi juga telah terbukti memberikan efektivitas yang tinggi pada penanganan penyakit-penyakit muskuloskeletal dengan nyeri kronik seperti *rotator cuff lesion*, *plantar fasciitis*, *low back pain*, *achilles tendinitis*, dan terutama OA (12). Penelitian yang dilakukan Rahimzadeh dkk membuktikan bahwa terapi OA dengan menggunakan proloterapi menunjukkan penurunan skor *The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index* (WOMAC) yang signifikan pada bulan pertama dan kedua setelah terapi (8). Hasil serupa juga didapatkan oleh Reeves dkk yang menilai perbaikan OA dari aspek nyeri, bengkak, kekakuan lutut, *range of motion* (ROM), dan radiografi. Nyeri baik saat istirahat, berjalan, maupun menggunakan tangga berkurang sebesar 44% setelah intervensi, keluhan bengkak menurun sebanyak 63%, kekakuan lutut menurun sebanyak 85%, ROM meningkat 14 derajat, dan hasil radiografi menunjukkan adanya perbaikan pada ketebalan kartilago lateral patellofemoral dan berkurangnya ketebalan osteofit pada distal femur (13). Selain itu, penelitian lain juga membuktikan efek proloterapi pada perbaikan kartilago melalui pemeriksaan artroskopi (14).

Penelitian yang telah dipaparkan di atas telah membuktikan efektivitas proloterapi pada kasus OA dalam meringankan gejala dan meningkatkan kualitas hidup. Akan tetapi, masih sangat jarang yang melakukan penelitian terkait efek proloterapi terhadap perbaikan kartilago ditinjau pada tingkat biomolekuler dengan menggunakan biomarker spesifik. Beberapa ulasan literatur menyebutkan bahwa *Cartilage Oligomeric Matrix Protein* (COMP) dan *urinary C-terminal Telopeptide of type II Collagen* (uCTX-II) merupakan biomarker terbaik diantara biomarker yang tersedia saat ini dan memiliki potensi sebagai marker diagnostik untuk OA genu karena memiliki asosiasi yang signifikan dengan penyakit sendi tersebut (15–17). Pemeriksaan kadar COMP serum (sCOMP) bersamaan dengan uCTX-II dianggap sebagai biomarker yang paling konsisten dan sensitif untuk menilai diagnosis dan prognosis OA genu (18,19).

Cartilage Oligomeric Matrix Protein adalah protein matriks ekstraseluler yang terdapat utamanya pada kartilago sebagai penanda *cartilage turnover* (20). Protein ini meningkat jumlahnya pada luka fibrotik dan sklerosis sistemik. Berdasarkan hasil suatu ulasan sistematis dan meta-analisis, kadar sCOMP ditemukan lebih meningkat pada partisipan dengan OA yang didiagnosis secara radiologi dibandingkan dengan partisipan kontrol. Selain itu, kadar yang lebih tinggi memiliki asosiasi dengan derajat keparahan OA (21). Selain memiliki asosiasi yang erat dengan kejadian OA, sCOMP juga memiliki potensi untuk menjadi biomarker unik untuk tahap awal degradasi matriks tulang rawan artikular yang berhubungan dengan peradangan

bahkan sebelum adanya gejala dan kadar sCOMP dapat bertahan hingga 3 tahun selama proses penyakit berlangsung (20,22). Suatu penelitian yang dilakukan oleh Crnkic M dkk memperlihatkan bahwa sCOMP dapat digunakan untuk mengevaluasi suatu pengobatan dengan hasil kadar sCOMP menurun setelah 3 bulan pemberian terapi infliximab dan etanercept serta kadarnya tetap rendah hingga bulan keenam (23). Hal ini menunjukkan bahwa sCOMP memiliki potensi sebagai indikator diagnostik, penanda derajat penyakit, dan untuk menilai respon terapi.

Selain sCOMP, uCTX-II juga terbukti menjadi biomarker yang menjanjikan dalam beberapa penelitian. uCTX-II diproduksi kemudian diekskresikan ke urin ketika kolagen tipe II terdegradasi oleh enzim pendegradasi kartilago segera setelah OA terjadi (24). Penelitian yang dilakukan oleh Ghany H dkk menunjukkan suatu korelasi yang signifikan antara durasi penyakit sendi dan peningkatan kadar uCTX-II serta skor WOMAC. uCTX-II bahkan dapat ditemukan pada fase awal degradasi kartilago sebelum adanya kelainan pada radiologi (25). Penelitian Scarpellini M dkk memperlihatkan potensi uCTX-II sebagai indikator respon terapi. Kadar uCTX-II menurun secara signifikan pada penderita OA dengan pengobatan glukosamin setelah 1 tahun *follow-up* (26). Kemunculan uCTX-II diyakini menjadi potensi baru dalam menilai secara dini progresivitas penyakit dan respon terhadap terapi.

Kedua biomarker diatas merupakan indikator kerusakan jaringan kartilago pada partisipan dengan OA genu yang dapat dievaluasi perbaikannya

setelah pemberian terapi. Akan tetapi, belum ada penelitian sebelumnya yang mengevaluasi respon sCOMP dan uCTX-II serta *outcome* fungsional pada partisipan OA genu setelah pemberian proloterapi. Oleh karena itu, peneliti berkenan mengangkat judul penelitian yakni “Pengaruh intervensi proloterapi terhadap kadar *cartilage oligomeric matrix protein* (COMP), *urinary c-terminal telopeptides of type II collagen* (uCTX-II), dan *outcome* fungsional pada partisipan dengan OA genu”.

B. Rumusan Masalah

Bagaimana efek pemberian proloterapi dekstroza (DPT) terhadap kadar sCOMP dan UCTX-II sebagai indikator perbaikan jaringan kartilago serta perubahan *outcome* fungsional pada partisipan OA genu.

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui efek pemberian DPT terhadap kadar sCOMP dan uCTX-II sebagai indikator perbaikan jaringan kartilago serta perubahan *outcome* fungsional pada partisipan OA genu.

2. Tujuan Khusus

- a. Diketuainya kadar sCOMP sebelum dan sesudah intervensi DPT.
- b. Diketuainya kadar uCTX-II sebelum dan sesudah intervensi DPT.
- c. Diketuainya status fungsional partisipan OA genu sebelum dan sesudah intervensi DPT.

- d. Diketuainya korelasi kadar sCOMP dan uCTX-II pada sebelum dan sesudah intervensi DPT dengan status fungsional pada partisipan OA genu.

D. Manfaat Penelitian

1. Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah tentang manfaat proloterapi terhadap perbaikan kartilago dengan menilai kadar sCOMP dan uCTX-II dan hubungannya terhadap *outcome* fungsional pada partisipan dengan OA genu. Hasil penelitian ini dapat dijadikan acuan untuk penelitian lebih lanjut penggunaan DPT sebagai terapi pada partisipan OA.
2. Jika terbukti DPT dapat memperbaiki kartilago pada partisipan dengan OA genu, maka terapi ini dapat menjadi terapi pilihan penanganan OA genu yang lebih murah, sederhana, efisien dengan *outcome* fungsional yang lebih baik.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Osteoarthritis

1. Definisi

Osteoarthritis adalah penyakit kronik yang ditandai dengan adanya perubahan susunan kartilago pada sendi yang dapat mengakibatkan pergesekan tulang dan terjadi kekakuan, nyeri, dan gangguan pergerakan (27).

2. Faktor Resiko

Terjadinya OA merupakan interaksi yang kompleks dari beberapa faktor yaitu faktor mekanis, selular, dan biomekanik yang nantinya menyebabkan kerusakan pada sendi (28,29).

b. Usia

Usia tua merupakan salah satu faktor resiko terpenting yang menyebabkan terjadinya OA. Dengan bertambahnya usia, bagian tensil pada kartilago sendi semakin berkurang sehingga menyebabkan kegagalan mekanis. Kondrosit pada kartilago partisipan usia tua dengan OA memiliki peningkatan rasio reseptor TGF- β ALK 1 dan ALK 5. Hal ini mengakibatkan terjadinya *down regulation* jalur TGF- β dan meningkatnya ekspresi *catabolic matriks mettaloproteinase* (MMP).

c. Obesitas

Partisipan dengan BMI yang berlebih memiliki hubungan positif dengan terjadinya osteoarthritis akibat dari beban tubuh yang lebih dan kerusakan pada sendi lutut. Selain menyebabkan peningkatan beban biomekanis, obesitas juga menyebabkan terjadinya inflamasi sistemik melalui sekresi adipokin. Hal ini menyebabkan peningkatan kadar sitokin proinflamasi seperti interleukin (IL)-1 β , IL-6, IL-8, dan *tumor necrosis factor* (TNF) – α . Meningkatnya sitokin proinflamasi dapat memicu jalur *nuclear factor* (NF) – κ B yang nantinya menstimulasi proses katabolik kondrosit artikuler dan menyebabkan degradasi matriks ekstraseluler melalui *upregulation* MMP.

d. Jenis kelamin

Pada studi epidemiologi didapatkan jumlah partisipan wanita dengan OA lebih banyak dibandingkan partisipan pria dengan usia 65 tahun keatas. Wanita yang telah mengalami menopause lebih rentan mengalami OA karena terjadi peningkatan kadar osteokalsin dan resorpsi tulang.

e. Trauma lutut

Trauma pada lutut dapat meningkatkan resiko OA pada dewasa muda sebanyak lebih dari 4 kali. Kerusakan pada tulang, kartilago, ligamen, dan meniskus pada partisipan trauma lutut inilah yang menyebabkan lebih rentan terjadi OA.

3. Patogenesis

Saat ini telah berkembang pengetahuan mengenai patogenesis terjadinya OA dimana sebelumnya OA dipercaya terjadi semata-mata karena adanya degradasi kartilago. Tetapi saat ini diketahui bahwa OA merupakan proses kompleks yang melibatkan banyak faktor, yaitu kartilago, tulang subkondral, sinovium, hingga inflamasi sistemik (30).

a. Kartilago

Kartilago merupakan jaringan target pada OA. Kartilago memegang peranan vital dalam fungsi proteksi sendi. Struktur ini akan dilubrikasi dengan cairan sinovium yang dihasilkan oleh sel-sel sinovium untuk meredam friksi di antara dua tulang saat mulai bergerak. Makromolekul yang menjadi konstituen utama kartilago adalah kolagen tipe 2 serta agrekan, suatu proteoglikan yang terikat dengan asam hyaluronan. Kartilago merupakan penyusun tulang rawan sendi yang berfungsi mensintesis sel-sel matriks ekstraseluler. Proses sintesis dan katabolisme matriks kartilago selalu distabilisasi agar selalu berada pada titik keseimbangan. Kondrosit akan memproduksi matriks metalloproteinase (MMP) agar berperan dalam degradasi protein kolagen. Degradasi substansi agrekan secara spesifik diperankan oleh agrekanase yaitu ADAMTS-4 dan ADAMTS-5 dibantu oleh MMP. Kedua protein pengurai (kollagenase dan agrekanase) tersebut menjalankan fungsinya di daerah matriks territorial sekitar kondrosit. Pada penderita OA, kedua substansi

tersebut tidak hanya bekerja di matriks territorial, tapi juga berekspansi hingga lapisan superfisial dari kartilago. Hal inilah yang menyebabkan terjadinya destruksi masif pada keseluruhan kartilago (31).

Beberapa molekul lain juga berkontribusi dalam memicu terjadinya OA. Sitokin yang dihasilkan khususnya oleh kondrosit yakni IL-1 terbukti menstimulasi pembentukan proteinase dan menekan sintesis matriks kartilago. TNF-alpha juga memainkan peran yang serupa dengan IL-1. Nitrit Oxide (NO) yaitu suatu mediator proinflamasi lainnya menghasilkan efek penekanan pada sintesis agrekan dan meningkatkan aktivitas proteinase. BMP 2 (*Bone Morphogenic Protein 2*) juga terlibat dalam merangsang proses anabolisme kartilago. Partisipan dengan OA akan menunjukkan peningkatan aktivitas dari molekul-molekul tersebut. Secara histologis, kartilago pada OA ditandai dengan deplesi agrekan, perubahan bentuk dari kolagen matriks, serta hilangnya kolagen matriks terkhusus kolagen tipe 2 (31).

Kartilago artikular tidak dapat melakukan proses penyembuhan yang sempurna karena sifatnya yang avaskular. Respon seluler terhadap kerusakan kartilago melibatkan beberapa sel tidak hanya dari kartilago itu sendiri, tetapi juga dari jaringan lain (seperti sinovium, tulang subkondral, dan vaskular). Proses proliferasi kondrosit dan sintesis matriks mulai terjadi 2 minggu setelah terjadinya kerusakan

pada kartilago. Namun, sebelum defek terisi sempurna, telah terjadi proses anabolik sehingga pembentukan matriks menjadi terganggu (32,33).

Apabila terjadi kerusakan hingga osteokondral, perbaikan kartilago menjadi lebih lama. Perdarahan pada subkondral akan menstimulasi *mesenchymal stem cells* (MSC). Dalam 2 minggu setelah kerusakan kartilago, MSC akan mengalami proliferasi dan berdiferensiasi. Dua minggu kemudian sel tersebut akan menghasilkan kolagen tipe I dan tipe II. Dalam 6 – 8 minggu defek pada kartilago telah terisi. Namun 1 tahun kemudian akan terjadi perubahan pembentukan matriks dari kolagen tipe II menjadi kolagen tipe I. Jaringan yang terbentuk akhirnya menjadi kartilago hyaline dan fibrokartilago (32,33).

Walaupun kerusakan kartilago merupakan patomekanisme utama terjadinya OA, namun keadaan ini bukan menjadi penyebab utama terjadinya nyeri pada OA. Hal ini dikarenakan kartilago merupakan jaringan avaskular sehingga tidak dapat menimbulkan nyeri (34).

b. Tulang Subkondral

Rusaknya kartilago pada OA menyebabkan terjadinya perubahan pada tulang subkondral. *Osteoclast* dan *osteoblast* pada lempeng tulang subkondral teraktivasi oleh *growth factors* dan sitokin. Aktivitas ini menyebabkan penebalan dan kekakuan pada lempeng subkondral. Selain itu, didekat area yang kehilangan kartilago terbentuk osteofit. Osteofit terbentuk dari pertumbuhan kartilago

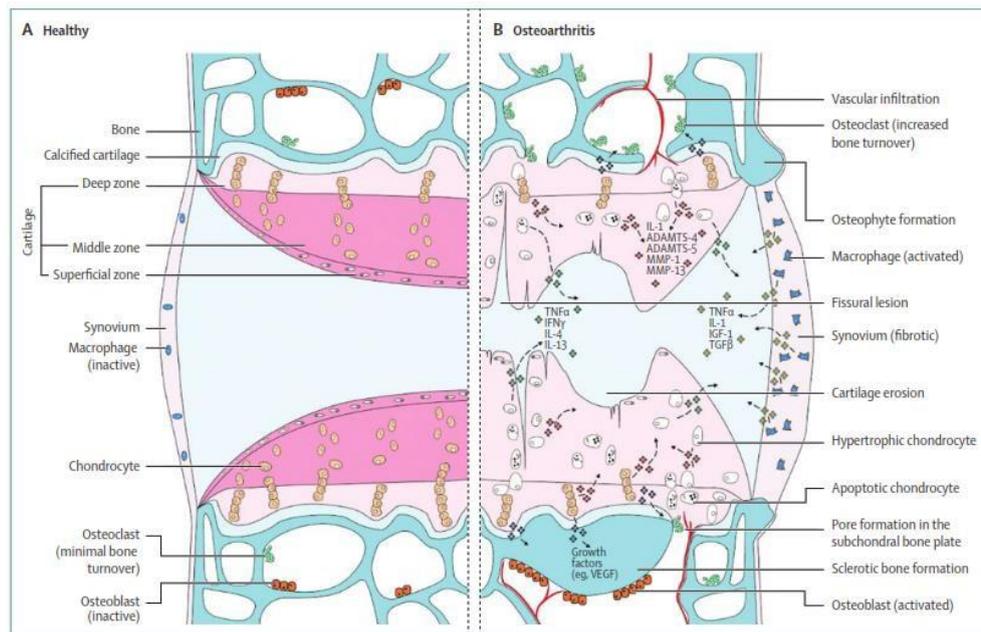
yang berlebih disertai dengan adanya invasi neurovascular dari tulang yang nantinya mengalami osifikasi (31).

c. Sinovium

OA sering diikuti dengan adanya sinovitis, bahkan sinovitis dapat terjadi pada fase awal penyakit. OA dapat memicu proliferasi *synovocytes* yang kemudian melepaskan mediator inflamasi dan enzim degradatif, sehingga dapat meningkatkan progresivitas OA (30).

d. Inflamasi Sistemik

OA sering dianggap sebagai penyakit lokal hanya pada sendi, namun dalam sebuah studi didapatkan bahwa peningkatan kadar *C-reactive protein* (CRP) memiliki hubungan dengan gejala yang timbul pada OA dibandingkan dengan gambaran radiologis. Nyeri pada OA juga merupakan penanda inflamasi sistemik (30). Sampai saat ini belum ada mekanisme yang jelas bagaimana inflamasi sistemik dapat memicu kejadian OA. Namun, diduga ada peranan adipokin yang memiliki efek pro-inflamasi pada OA (35).



Gambar 1. Patogenesis OA (30)

4. Gambaran Klinis

Gejala klinis utama yang dialami oleh partisipan OA antara lain nyeri sendi, kekakuan sendi, dan terbatasnya pergerakan. Gejala lain yang dapat muncul adalah krepitasi, deformitas, atau pembengkakan sendi. Gejala ini dapat timbul akibat terjadinya *remodeling* tulang, adanya osteofit, atau terjadi subluksasi sendi (36).

Nyeri merupakan gejala yang paling sering timbul pada partisipan OA. Nyeri biasanya dirasakan ketika beraktivitas dan membaik saat beristirahat. Sumber terjadinya nyeri pada OA sebenarnya masih belum jelas. Nyeri yang timbul bisa disebabkan karena aktivasi serat nosiseptif dan mekanoreseptor pada sinovium, tulang subkondral, periosteum, kapsul, tendon, atau ligamen. Partisipan OA biasanya mengeluhkan

nyeri timbul saat bangun tidur di pagi hari serta sore hari, dan kemudian membaik saat malam hari. Semakin progresif OA maka semakin berat nyeri yang dirasakan oleh partisipan (31,36).

Kekakuan pada sendi juga biasa dialami oleh partisipan OA. Kekakuan sendi dialami biasanya pada pagi hari atau ketika partisipan lama tidak bergerak. Gejala ini sebenarnya bisa juga terjadi pada kasus artritis lainnya seperti *rheumatoid arthritis* (RA). Namun pada OA, kaku sendi hanya dirasakan dalam beberapa menit (<30 menit) (36).

Pada pemeriksaan fisik dapat ditemukan adanya krepitasi dan nyeri tekan pada sepanjang garis sendi. Tanda lain yang dapat ditemukan adalah adanya deformitas dan instabilitas (31,36).

Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan pada OA adalah pemeriksaan radiologi serta pemeriksaan penanda inflamasi pada darah dan cairan sinovium (4).

Beberapa penanda inflamasi lokal yang dapat diperiksa pada partisipan dengan OA di cairan sinovium antara lain IL-1 β , IL-6, IL-8, dan TNF. Pada partisipan OA terjadi peningkatan penanda inflamasi lokal tersebut (37). Namun, penelitian yang dilakukan oleh DiCarlo dkk menunjukkan bahwa peningkatan kadar penanda inflamasi sistemik merefleksikan peningkatan kadar inflamasi lokal pada partisipan OA (38).

Pengambilan cairan sinovium pada partisipan OA hanya dapat dilakukan saat eksaserbasi akut yang ditandai dengan adanya efusi. Oleh karena itu, pemeriksaan cairan sendi tidak rutin dilakukan (4).

5. Diagnosis

Dalam penegakan diagnosis OA genu digunakan 3 kriteria klasifikasi yang dikeluarkan oleh *American College of Rheumatology (ACR)*, yaitu kriteria klasifikasi klinis, kriteria klasifikasi klinis/radiologi, dan kriteria klinis/laboratorium ACR (39).

Pada kriteria klasifikasi klinis ACR, adanya nyeri lutut disertai dengan paling tidak 3 dari 6 poin berikut maka dapat ditegakkan sebagai OA genu (39,40):

- a. Usia > 50 tahun
- b. Kaku pada pagi hari < 30 menit
- c. Krepitasi saat lutut bergerak
- d. Nyeri tekan pada lutut
- e. Pembesaran tulang
- f. Tidak teraba adanya panas pada lutut

Pada kriteria klasifikasi klinis/radiologi ACR, adanya nyeri lutut disertai dengan paling tidak 1 dari 3 poin berikut maka dapat ditegakkan sebagai OA genu (39,40):

- a. Usia > 50 tahun
- b. Kaku pada pagi hari < 30 menit
- c. Krepitasi saat lutut bergerak dan adanya osteofit

Pada kriteria klasifikasi klinis/laboratorium ACR, adanya nyeri lutut disertai dengan paling tidak 3 dari 6 poin berikut maka dapat ditegakkan sebagai OA genu (39,40):

- a. Usia > 50 tahun
- b. Kaku pada pagi hari < 30 menit
- c. Krepitasi saat lutut bergerak
- d. Nyeri tekan pada lutut
- e. Pembesaran tulang
- f. Tidak teraba adanya panas pada lutut
- g. Laju endap darah (LED) <40mm/jam
- h. *Rheumatoid factor* < 1:40
- i. Cairan sinovium menandakan adanya OA

6. Tatalaksana

Pendekatan terapeutik pada OA terbagi atas pengobatan secara medis dan non medis. Farmakoterapi OA diantaranya adalah pemberian analgesik OAINS, penyuntikan agen intra-artikular glukosamin, asam hialuronat, dan capsaicin topikal; Sedangkan pendekatan non-farmakologis antara lain pemberian kepada edukasi partisipan tentang pemeliharaan berat badan ideal, latihan fisik, fisioterapi, penggunaan alat bantu hingga intervensi bedah (41).

Dalam beberapa tahun terakhir, terapi farmakologi maupun non-farmakologi dari OA telah dikembangkan secara progresif. Meskipun obat OA pemodifikasi penyakit belum diidentifikasi, hasil yang

menjanjikan telah dilaporkan dalam uji coba baru-baru ini seperti peran obat *inhibitor reuptake serotonin-norepinefrin*, antagonis IL-1 dan pemberian antibodi terhadap faktor pertumbuhan saraf.

Selain dari terapi tersebut, dikembangkan pula berbagai terapi lain seperti *Cell-Based Therapies*, terapi glukosamin dengan atau tanpa *chondroitin*, *agility training*, *aerobic exercise*, tai chi, yoga, massase dan *acupressure*, *balneotherapy*, terapi panas, terapi inframerah, terapi ultrasound, Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) and *Neuromuscular Electrical Stimulation* (NMES), *Pulsed Electromagnetic Field* (PEMF) serta *Whole-Body Vibration* (WBV)(42).

B. Proloterapi

1. Definisi

Proloterapi banyak digunakan untuk kasus-kasus muskuloskeletal yang semakin populer dalam beberapa tahun terakhir. Istilah proloterapi berasal dari bahasa asing yakni *Proliferation Therapy* yang juga dikenal dengan nama *Regenerative Injection Therapy* (RIT) atau *Sclerotherapy* (12). Proloterapi adalah suatu teknik injeksi dengan menggunakan senyawa tertentu ke dalam ruang artikular, ligamen, dan/atau tendon. Senyawa atau injektan yang paling sering digunakan dalam metode ini adalah hiperosmolar dekstrosa, *morrhuate sodium*, serta *phenol-glycerine-glucose* (43). Sejak diterapkannya metode ini untuk pertama kali di tahun 1955 hingga sekarang, terbukti bahwa proloterapi menunjukkan progresivitas yang signifikan dalam proses penyembuhan

penyakit. Efektivitas pemberian proloterapi dapat kita lihat pada partisipan dengan penyakit gangguan otot dan tulang, terutama kasus *low back pain (LBP)*, OA, serta tendinopati (*Achilles rupture, epicondylitis, plantar fasciitis*) (9).

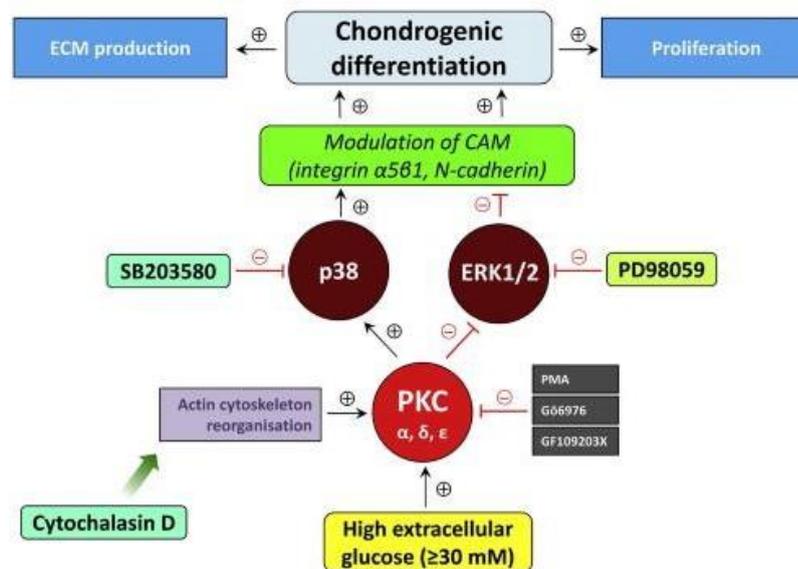
2. Mekanisme Kerja

Hingga saat ini, mekanisme kerja dari senyawa proloterapi masih belum dapat diterangkan secara jelas. Namun, secara umum hipotesis yang berkembang dan diduga kuat terkait mekanisme kerja proloterapi adalah munculnya respon inflamasi. Ketika senyawa proloterapi (dekstrosa, *P2G, morrhuate sodium*) diinjeksikan ke ruang artikular, tendon, atau ligamen maka senyawa tersebut akan berperan sebagai benda asing dalam tubuh. Seperti yang kita ketahui, saat benda asing menginvasi jaringan, maka tubuh akan merespon dengan proses inflamasi (9). Hal ini disebabkan pemberian dekstrosa dengan konsentrasi lebih dari 10% akan memicu terciptanya gradien osmotik (pekat) di luar sel pada titik penyuntikan. Fenomena ini akan menginduksi perpindahan cairan intrasel yang akan menyebabkan sel kekurangan air (dehidrasi) dan akhirnya melisiskan sel tersebut. Hasil dari proses lisis inilah yang merangsang respon inflamasi dan pembentukan faktor-faktor pertumbuhan (44). Beberapa penelitian terakhir menunjukkan keefektifan penggunaan dekstrosa 10% sebagai senyawa proloterapi untuk kasus *lateral epicondylitis*, LBP, serta OA genu. Pemberian senyawa dekstrosa dengan konsentrasi melebihi 10%

akan menginduksi respon inflamasi jaringan seketika (45).

Larutan dekstrosa hipertonis akan merangsang pembentukan *growth factor* berupa PDGF, TGFB, EGF, BFGF, serta *insulin-like growth factor* (45). Terbentuknya *growth factor* ini memicu *fibroblast* untuk membentuk prekursor kolagen matur (46).

Proloterapi terkhususnya injeksi dekstrosa hipertonis dapat mengaktifkan jalur sinyal PKC α -p38 sehingga memodulasi sel molekul adhesif seperti integrin dan N-cadherin yang memicu kondrogenesis serta produksi jaringan matriks ekstraseluler (47,48). PKC (Protein Kinease C) memiliki beberapa isoform, tidak semuanya berperan dalam kondrogenesis. PKC α merupakan salah satu isoform yang berperan dalam proliferasi kondrosit (49).



Gambar 2. Efek pemberian glukosa ekstraseluler kadar tinggi (≥ 30 mM) (47).

Selain memicu pertumbuhan kartilago, proloterapi juga dapat mengurangi gejala nyeri yang dirasakan partisipan. Nyeri

muskuloskeletal yang berat dan kronis terjadi akibat adanya kerusakan pada ligamen yang penuh dengan *nerve endings* serta perbaikan jaringan fibrosa yang tidak adekuat akibat terbatasnya suplai pembuluh darah ke ligamen dan tendon. Proloterapi dapat meningkatkan aktivitas *fibroblast* sehingga proses penyembuhan ligamen menjadi lebih baik, yang nantinya akan mengurangi sensasi nyeri pada partisipan (46).

Selain itu, larutan proloterapi juga memiliki efek dalam mensklerosiskan pembuluh darah sehingga kadang disebut *sclerosing therapy*. Pembentukan klaster pembuluh darah baru (neovaskularisasi) berkorelasi terhadap sensasi nyeri yang dirasakan oleh partisipan. Oleh karena itu, pemberian proloterapi akan menekan neovaskularisasi jaringan tendon sehingga menurunkan rasa nyeri yang dirasakan oleh partisipan (44).

Masalah lain yang sering didapatkan pada partisipan adalah kelemahan ligamen yang mengakibatkan ketidakstabilan postur dan pergerakan, sebagai kompensasi akan hal itu otot akan berkontraksi untuk mempertahankan kestabilan yang pada akhirnya dapat menyebabkan spastisitas otot. Beberapa terapi terfokus pada penanganan spastisitas, akan tetapi tidak memperbaiki kelemahan ligamen. Proloterapi adalah satu-satunya terapi non-operatif yang memperbaiki masalah dasar tersebut yaitu kelemahan ligamen dan tendon (46).

3. Indikasi

Indikasi pemberian proloterapi antara lain sebagai berikut (12):

- OA (sendi kecil maupun besar)
- Instabilitas ligamen
- *Tennis elbow*
- Disfungsi *temporomandibular joint*
- *Rotator cuff disease*
- Nyeri tulang belakang
- *Whiplash injury*
- *Failed back syndrome*
- Penyakit Osgood-Schlatter
- Nyeri atau disfungsi sendi sacroiliac
- *Pelvic girdle dysfunction*
- Coccydinia
- Robekan meniskus
- *Posttraumatic groin pain*
- Ligamen cruciatum anterior
- Achilles tendinopati
- *Plantar fasciitis*

4. Kontraindikasi

Tidak semua partisipan dapat diberikan proloterapi, ada beberapa kontraindikasi pemberian proloterapi. Kontraindikasi absolut pemberian

proloterapi antara lain infeksi akut seperti selulitis, abses lokal, artritis septik, ruptur komplis tendon atau ligamen, dislokasi yang tidak tereduksi, spondilolistesis berat, serta alergi terhadap zat yang digunakan dalam proloterapi. Adapun kontraindikasi relatif proloterapi antara lain gout artritis akut, fraktur akut, adanya penyakit penyerta yang dapat menghambat proses penyembuhan (seperti malnutrisi, imunodefisiensi, diabetes mellitus, kanker, dll), dan penggunaan kortikosteroid sistemik atau OAINS (sebaiknya dihentikan 48-72 jam sebelum terapi) (9,46).

5. Teknik Injeksi

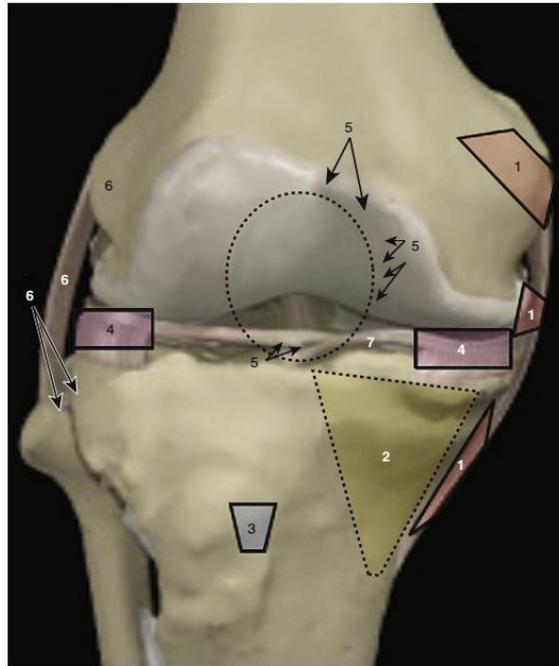
Proloterapi dilakukan dengan menyuntikkan larutan proliferas pada lokasi spesifik yang terasa nyeri. Setelah jarum dimasukkan tegak lurus terhadap tulang, jarum kemudian diangkat sedikit dari permukaan tulang dan diposisikan secara lebih mendatar (*skin sliding*) lalu diinjeksikan antara 30-40 ml secara keseluruhan. Titik injeksi larutan umumnya dapat dilakukan pada lokasi berikut (46):

- Lutut medial: Injeksi dilakukan pada *medial collateral ligament (MCL)* (titik 1) yang melekat pada *medial femoral epicondyle*, injeksi sebaiknya dilakukan beberapa kali sepanjang MCL yang memanjang hingga 10 cm dibawah garis sendi. Injeksi kemudian dilakukan di tempat perlekatan pes anserinus, yaitu daerah segitiga besar dibagian antero-medial tibia (titik 2). Injeksi juga dilakukan di

coronary ligament yang melekat pada meniskus medial hingga ke bagian anterior dari *tibial plateau* (titik 4).

- Lutut anterior: Untuk lutut anterior dilakukan injeksi pada tendon patella, tepi-tepi patella (titik 5), serta tuberositas tibia (titik 3). Untuk melakukan injeksi tendon patella, sebaiknya dilakukan penekanan pada tepi superior patella sehingga tepi inferior patella tampak lebih jelas. Begitupun sebaliknya ketika akan dilakukan injeksi tepi superior patella. Injeksi pada tuberositas tibia (titik 3) sebaiknya dilakukan beberapa kali dalam jumlah yang kecil.
- Lutut lateral: Kondilus superior femur (titik 6) adalah struktur yang pertama dari lutut lateral yang akan disuntikkan diikuti oleh ligamenum kolateral lateral (titik 6), garis sendi lateral, dan *coronary ligament* (titik 4). Fibula kemudian diraba dengan ibu jari dan telunjuk di atas kepala fibula, dan injeksi dilakukan ke atas dan tepi anterior dari fibula dan ke ligamenum tibiofibular di bagian anterior dari fibula (titik 6).
- Lutut intra-artikular: Injeksi intra-artikular sering dilakukan sebagai bagian dari seri injeksi lutut anterior; akses paling umum adalah port anteromedial, lokasi yang sering dilakukan untuk penyuntikan steroid intra-artikular rutin. Akses alternatif termasuk port superior lateral, yang dapat diraba dengan lutut lurus, dan terletak di patela lateral, sekitar 1 cm di bawah tepi superior dari patela. Akses intra-artikular dapat ditingkatkan dengan memberikan tekanan ke sisi medial patela

dan mengangkat batas lateral dengan superior, sehingga menciptakan pintu masuk yang lebih luas (titik 7).



Gambar 3. Lokasi anatomi untuk injeksi proloterapi di lutut anterior (50)

C. Sodium Hyaluronan

1. Definisi

Hyaluronan (HA) yang merupakan komponen matriks ekstraseluler, adalah glikosaminoglikan dengan berat molekul tinggi yang terdiri dari pengulangan rantai disakarida N-asetilglukosamin dan asam glukuronat (51).

HA terdapat secara alami di berbagai jaringan seperti tali pusat, serum, korpus vitreous, dermis, epidermis, limfa, urin, dan cairan sinovial. Jumlah HA tertinggi pada manusia tubuh ditemukan dalam matriks ekstraseluler pada jaringan ikat lunak (52).

2. Fungsi

Fungsi biologis HA yaitu menjaga elastoviskositas cairan pada jaringan ikat seperti cairan sinovial sendi dan cairan vitreous mata, mengontrol hidrasi jaringan dan transportasi air, mengikat molekul proteoglikan dalam matriks ekstraseluler, dan sebagai reseptor yang memediasi terjadinya mitosis, migrasi, perkembangan tumor dan metastasis, serta peradangan pada sel (52).

Sifat viskoelastik yang unik bersama dengan biokompatibilitasnya dan non-imunogenisitas HA menjadikan HA dapat digunakan pada beberapa aplikasi klinis, termasuk suplementasi cairan sendi pada artritis (52).

3. Mekanisme kerja

- *Chondroprotective*

HA telah terbukti mengurangi apoptosis kondrosit. Mekanisme yang mendasari proses ini adalah pengikatan HA pada reseptor *cluster of differentiation 44* (CD44). Pengikatan HA pada CD44 menghambat ekspresi IL-1 β melalui induksi *mitogen-activated protein kinase phosphatase* (MKP)-1: suatu regulator negatif dari IL-1 β , sehingga menyebabkan penurunan produksi MMP-1, 2, 3, 9, dan 13. Penghambatan MMP ini menghambat aktivitas enzim katabolik di dalam sendi tulang rawan. Baik *high molecular weight* HA (HMW-HA) maupun

low molecular weight HA (LMW-HA) memiliki efek yang baik pada inhibisi aktivitas MMP ini (52).

- Sintesis proteoglikan dan glukosaminoglikan

HA terbukti dapat menekan degradasi agregkan, dan meningkatkan agregkan intrinsik. HA dapat memobilisasi proteoglikan yang baru disintesis ke bagian terluar matriks kondrosit, sehingga dapat mencegah degradasi. Proses ini diduga terjadi melalui proses pengikatan HA dan CD44 yang dapat menghambat aktivitas MMP (53). MMP inilah yang dapat mendegradasi proteoglikan dan menekan sintesis matriks (54).

4. Penggunaan HA pada OA genu

Penggunaan HA pada OA genu telah direkomendasikan oleh IRA 2014, ACR 2014, dan American Medical Society for Sport Medicine (AMSSM) 2016 (4,55,56). Beberapa penelitian telah menunjukkan hasil bahwa penggunaan HA dinilai efektif dan aman. Penelitian yang dilakukan oleh Xin Yang menunjukkan hasil bahwa injeksi HA (Adant dan Artz) secara intra-artikular dapat menurunkan skor VAS dan indeks Lequesne secara signifikan (57). Selain itu, penelitian yang dilakukan oleh Tang Alice juga menunjukkan hasil yang juga baik dalam menurunkan nyeri dan meningkatkan kemandirian penderita (58). Suatu penelitian multi-senter yaitu *OsteoArthritis Modifying Effects of Long-term Intra-articular Adant* (AMELIA) menilai respon penderita terhadap HA dan efek samping yang timbul dari penggunaan jangka

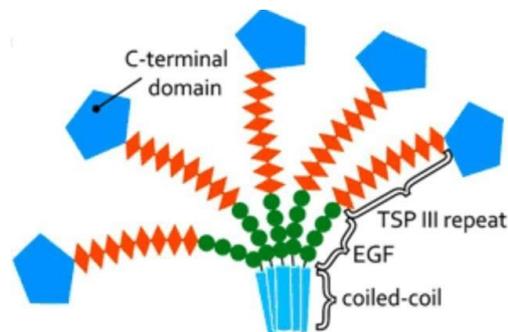
panjang. Hasil yang didapatkan adalah penderita yang menggunakan HA memiliki respon yang lebih baik dibandingkan placebo dan tidak didapatkan efek samping yang serius pada penelitian ini (59).

Jenis HA dibedakan berdasarkan berat molekulnya, yaitu *low molecular weight* (LMW), *intermediate molecular weight* (IMW), dan *high molecular weight* (HMW). LMW memiliki berat jenis antara $0,5 - 1 \times 10^6$ Da, seperti Suplasyn®, Polireumin® (=Hyalgan®), Fermathron®, and Suprahyal® (=Adant®). IMW memiliki berat jenis antara $1 - 1,8 \times 10^6$ Da, seperti Osteonil® (Ostenil®), Ortho-visc®, Durolane® and Viscoseal®. HMW memiliki berat jenis sekitar 6×10^6 Da, seperti Synvisc® and Synvisc®One™ (60). Mekanisme kerja HA diduga dapat dipengaruhi oleh berat molekulnya. Beberapa penelitian masih memperdebatkan mengenai hal tersebut, namun sebuah ulasan mengungkapkan bahwa HA dengan berat jenis $0,5 - 1 \times 10^6$ Da memiliki efek yang paling baik secara *in vivo* (60). Beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan antara penggunaan HMW-HA dan LMW-HA pada efektivitas yang ditinjau dari skor WOMAC, efek samping, serta penundaan tindakan *total knee arthroplasty* (19,61,62). Oleh karena itu, efek HA dinilai sama tanpa memperhatikan berat jenisnya.

D. *Cartilage Oligomeric Matrix Protein (COMP)*

1. Definisi

Cartilage Oligomeric Matrix Protein (COMP) atau biasa disebut juga *Thrombospondin 5* merupakan suatu glikoprotein matriks ekstraseluler dengan berat 524 kDa. COMP memiliki 5 subunit identik, dimana setiap subunit terdiri dari 755 asam amino yang berinteraksi dengan bagian ujung amino yang kaya akan sistein, sehingga membentuk 5 domain rantai terpilin. Struktur ini diikuti dengan 4 domain seperti EGF (*EGF-like domains*) yang sifatnya fleksibel dan 8 struktur ulangan seperti TSP Kalmodulin (*TSP Calmodulin-like repeats*). Sedangkan untuk domain globuler ujung karboksil berikatan dengan Kolagen Tipe I, II, dan IX serta fibronectin (63–65).



Gambar 4. Bentuk molekul COMP (66)

2. Fungsi

Fungsi dari COMP belum diketahui secara jelas, akan tetapi diduga COMP memiliki fungsi struktural pada osifikasi endokondral serta stabilisasi pada matriks ekstraselular melalui interaksinya dengan serat

kolagen dan komponen matriks (67). Selain itu, COMP diduga berperan dalam proliferasi kondrosit dan resistensi terhadap stres mekanik (68).

COMP telah terbukti merangsang proliferasi dan kondrogenesis kondrosit. Proliferasi kondrosit terjadi melalui interaksi domain EGF dari COMP dengan *Granulin-Epithelin Precursor* (GEP), karena memblokir interaksi ini akan menurunkan proliferasi (64,65).

Selain itu, COMP juga berfungsi dalam resistensi terhadap stress mekanik. Suatu penelitian yang menggunakan tendon kuda menunjukkan bahwa COMP memainkan peran penting dalam integritas mekanik. COMP didapatkan lebih banyak dalam tendon yang menahan berat dibandingkan dengan tendon yang tidak dibebani. Hal ini menunjukkan bahwa COMP dapat meningkatkan kekuatan mekanik jaringan matriks ekstraseluler (69).

3. COMP sebagai Biomarker Diagnosis dan Evaluasi Terapi OA

COMP merupakan salah satu biomarker OA yang berkaitan dengan protein non kolagen pada kartilago (16). Pada penelitian yang dilakukan oleh Saberi dkk didapatkan bahwa COMP secara signifikan berkaitan dengan insidensi dan progresivitas OA (70).

Potensi COMP sebagai biomarker OA saat ini telah banyak diteliti. Hal ini dikarenakan pada saat terjadi inflamasi, terkhusus pada kartilago, terjadi fragmentasi COMP akibat destruksi matriks ekstraseluler pada OA (20). COMP ini nantinya akan dilepaskan ke cairan sinovial lalu ke darah. Sehingga temuan konsentrasi COMP yang

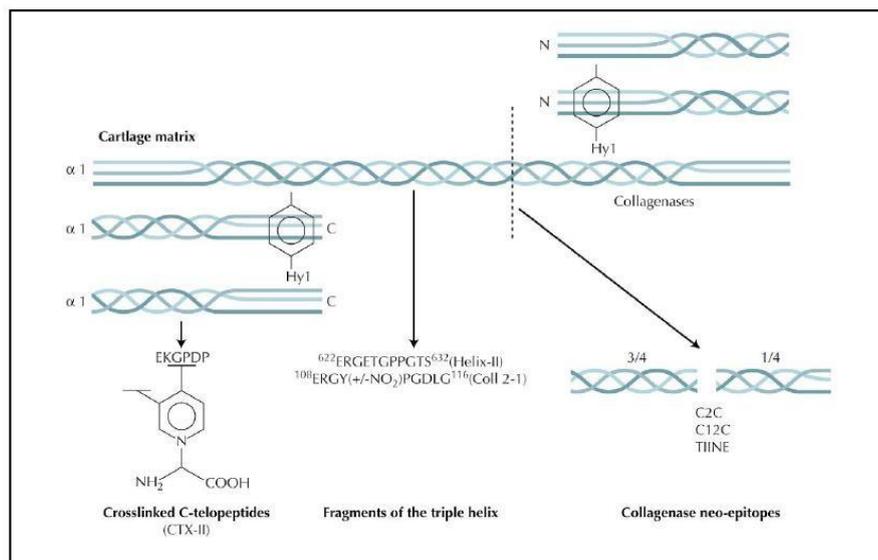
meningkat (>5 mikrogram/mL) pada serum dapat menunjukkan terjadinya kerusakan pada kartilago pada kasus OA (71). Hal ini dibuktikan dengan penelitian meta-analisis yang dilakukan oleh Junfeng Zhang pada tahun 2018 menunjukkan bahwa terdapat peningkatan serum COMP yang bermakna pada partisipan OA genu dibandingkan dengan normal (72).

Penggunaan COMP sebagai biomarker OA dapat menjadi penanda dari stadium awal OA, karena pada stadium awal OA tidak terdapat tampakan patologis dari pemeriksaan radiologi, yang merupakan pemeriksaan standar untuk mendiagnosis OA. Sehingga penanganan serta pencegahan dapat dilakukan sedini mungkin (71). Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Bin Bai melaporkan bahwa peningkatan kadar COMP dapat dideteksi 2 minggu sejak adanya kerusakan ligamen dan meningkat secara gradual hingga minggu ke-12 dan tidak ada titik puncak yang terdeteksi (19).

Pemeriksaan COMP juga dapat digunakan untuk mengevaluasi pengobatan pada kasus OA. Penelitian yang dilakukan oleh Gianantonio Saviola menunjukkan hasil bahwa kadar COMP menurun secara signifikan setelah 6 bulan pada penderita OA dengan pemberian terapi (73).

E. C-Terminal Telopeptide Of Type II Collagen (CTX-II)

C-terminal telopeptides of type II collagen merupakan salah satu fragmen kolagen tipe II berupa neoepitop yang dihasilkan oleh protease C-telopeptida dari rantai $\alpha 1$ serat kolagen tipe II. CTX-II ditemukan di ujung-C dari fragmen $\frac{1}{4}$ panjang kolagen tipe II yang terpotong (74).



Gambar 5. Fragmen kolagen tipe II yang dapat digunakan sebagai biomarker spesifik pada degradasi kartilago (75).

Fragmen kolagen tipe II adalah biomarker yang spesifik terhadap degradasi kartilago. Kolagen tipe II tersusun dari tiga rantai $\alpha 1$ yang identik membentuk *triple helix* kecuali bagian terminalnya (telopeptida). Molekul kolagen saling berikatan silang dengan pyridinoline (PYD) yang melibatkan bagian telopeptida pada matriks ekstraselular kartilago (75). Diasumsikan bahwa *crossed-link peptide* yang berasal dari domain heliks tiga merupakan bagian dari molekul kolagen yang berbeda dari molekul telopeptida (yang secara hipotesis dapat berasal dari dua rantai pada satu molekul). *Crossed-*

link ini yang diasumsikan menjadi alasan stabilitas dan viabilitas epitop hingga dapat ditemukan pada serum, cairan sinovium, dan urin (74).

Nilai normal CTX-II pada urin (uCTX-II) berbeda pada tiap individu tergantung dari usia, status menopause, indeks massa tubuh (IMT), dan jenis kelamin, seperti yang dipaparkan sebagai berikut (ng/mmol kreatinin): perempuan 299; laki-laki 278; pre menopause 112; post menopause 220; IMT >25 185; IMT <25 148 (74,76). Sumber lain menyebutkan bahwa *cut-off* nilai normal uCTX-II pada populasi dewasa sehat adalah <400 ng/mmol (77).

Deteksi uCTX-II saat ini banyak digunakan untuk kelainan kartilago khususnya pada kasus OA. Pada hasil penilaian kriteria BIPED didapatkan bahwa uCTX-II merupakan biomarker penanda degradasi kartilago dengan skor yang paling tinggi, diikuti oleh sCOMP (17). Didapatkan bahwa konsentrasi uCTX-II lebih tinggi pada partisipan dengan kasus OA dibandingkan dengan orang normal dan partisipan dengan derajat OA yang lebih berat memiliki kadar uCTX-II yang lebih tinggi (78). Penelitian yang dilakukan oleh Bin Bai melaporkan bahwa peningkatan kadar uCTX-II dapat dideteksi 2 minggu sejak adanya kerusakan ligamen dan meningkat secara gradual hingga minggu ke-12 dan tidak ada titik puncak yang terdeteksi (19).

Penggunaan uCTX-II juga pada beberapa penelitian berfungsi untuk mengevaluasi hasil terapi dari OA, seperti pada pemberian glukosamin,

sulfat kondroitin, dan kolagen tipe II. Terdapat penurunan bermakna dari uCTX-II setelah diberikan terapi dibandingkan sebelum terapi (26).

F. Outcome Fungsional pada OA Genu

Penilaian *outcome* fungsional pada OA genu bisa dilakukan dengan beberapa alat, seperti *The Western Ontario and McMaster University (WOMAC) OA index*, *Knee Injury and OA Outcome Score (KOOS)*, *Knee OA Fears and Beliefs Questionnaire (KOFBeQ)*, *OA Severity Indices of Lequesne*, *Tegner Lysholm Knee Scoring Scales (TLKSS)*, *Comprehensive OA Test (COAT)*, *Ibadan Knee OA Outcome Measure (IKHOAM)*, *Community Balance and Mobility Scale (CB and M)*, *MOS SF-36*, *Oxford Knee Score (OKS)*, *Knee Society Scoring System (KSSS)*, *SF-36 Arthritis-specific Health Index (ASHI)*, dan *Arthritis Impact Measure (AIM)*, serta secara umum nyeri dapat dievaluasi dengan *Numeric Rating Scale (NRS)* (79).

Berdasarkan hasil evaluasi yang dilakukan oleh Samuel dan Kanimozhi didapatkan bahwa WOMAC memiliki reliabilitas dan validitas yang baik untuk menilai diagnosis, prognosis dan efek pengobatan pada OA genu. WOMAC juga dinilai menjadi alat penilaian fungsional yang paling baik digunakan dalam penelitian. Hal ini dikarenakan reliabilitas dan validitasnya yang baik, tersedia dalam berbagai bahasa, metode penilaiannya yang mudah, bersifat responsif terhadap perubahan yang terjadi pada partisipan

setelah dilakukan intervensi, serta telah digunakan dalam berbagai penelitian (79,80).

WOMAC merupakan kuesioner yang dikembangkan oleh Bellamy dkk pada tahun 1988 untuk menilai OA genu dan panggul. WOMAC terdiri dari 3 subskala yaitu: 1) nyeri (5 pertanyaan); 2) kaku (2 pertanyaan); dan 3) fungsi fisik (17 pertanyaan). Tiap pertanyaan dinilai dengan skala ordinal 5 poin (0 – tidak ada, 1 – ringan, 2 – sedang, 3 – berat, 4 – sangat berat). Untuk kategori nyeri, skor dimulai dari 0 hingga 20; kaku, skor dimulai dari 0 hingga 8; dan untuk fungsi fisik, skor dimulai dari 0 hingga 68. Skor yang tinggi menggambarkan adanya nyeri yang berat, kekakuan yang parah, dan keterbatasan fungsi (79,81).

Berikut ini merupakan daftar pertanyaan yang terdapat pada kuesioner WOMAC (4):

- Nyeri
 1. Berjalan di permukaan rata
 2. Menaiki tangga
 3. Pada malam hari
 4. Saat istirahat
 5. Berdiri tegak
- Kekakuan
 1. Kaku pada pagi hari
 2. Kaku yang terjadi dalam sehari
- Fungsi fisik

1. Menuruni tangga
2. Menaiki tangga
3. Berdiri dari duduk
4. Berdiri
5. Membungkuk menyentuh lantai
6. Berjalan di tempat datar
7. Naik atau turun kendaraan
8. Berbelanja
9. Memakai kaos kaki
10. Bangun dari tidur
11. Melepas kaos kaki
12. Berbaring di tempat tidur
13. Masuk/keluar kamar mandi
14. Duduk
15. Buang air di toilet
16. Melakukan tugas rumah tangga ringan
17. Melakukan tugas rumah tangga berat

G. Skor Nyeri

Skor nyeri telah diketahui sebagai alat ukur yang paling akurat dan dapat diandalkan untuk menilai nyeri pasien dan respon terhadap pengobatan nyeri (82). Skala yang dirancang untuk memperkirakan dan mengekspresikan nyeri pasien dapat dievaluasi dalam dua ukuran, yaitu

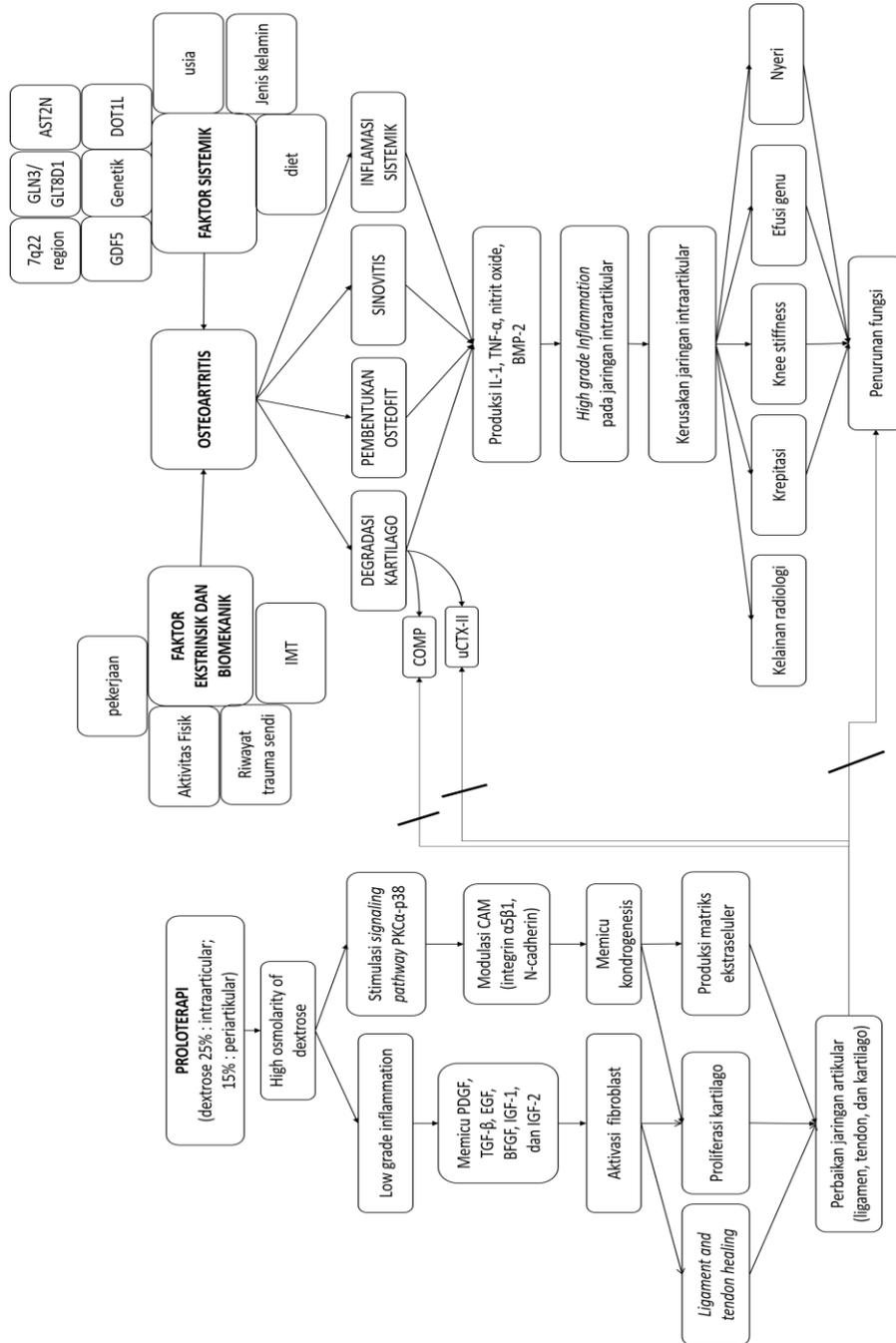
ukuran unidimensional dan multidimensional. Skala unidimensional hanya mengukur intensitas, pengukuran ini tidak dapat menilai nyeri secara komprehensif. Skala yang dapat digunakan untuk menilai intensitas nyeri unidimensional adalah Numeric Rating Scale (NRS), Visual Analogue Scale (VAS), Verbal Rating/Descriptor Scale (VRS/VDS) (83). Berdasarkan sebuah ulasan sistematis, ketiga skala tersebut bersifat valid dan sesuai untuk digunakan pada praktik sehari-hari. Perbedaan mendasar hanyalah tingkat kesulitan pengaplikasiannya. VAS dinilai lebih sulit digunakan sedangkan NRS dinilai lebih mudah dan memiliki sensitifitas yang bagus (83).

Numeric rating scale adalah alat ukur yang umum digunakan untuk mengukur skala nyeri seseorang secara verbal dengan menanyakan sensasi nyeri dari 0 sebagai “tidak ada nyeri” dan 10 sebagai “paling nyeri yang pernah dibayangkan”. Dikatakan nyeri ringan bila skor 1-3; nyeri sedang bila skor 4-6; dan nyeri berat bila skor 7-10 (84).

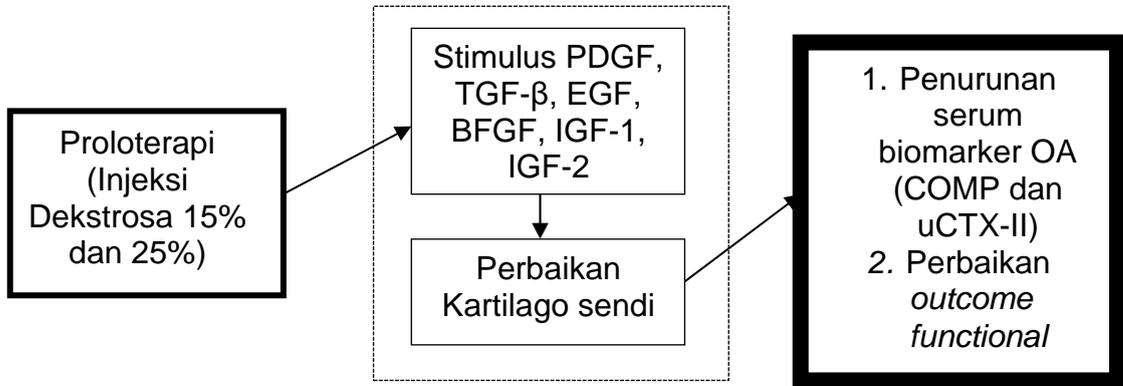
BAB III

KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS

A. Kerangka Teori



B. Kerangka Konsep



-  : variabel independen
-  : variabel antara
-  : variabel dependen

C. Hipotesis Penelitian

1. Hipotesis nol (H_0)
 - a. Tidak terdapat penurunan kadar COMP setelah injeksi DPT.
 - b. Tidak terdapat penurunan kadar uCTX-II setelah injeksi DPT.
 - c. Tidak terdapat perbaikan fungsional *outcome* dan skala nyeri setelah injeksi DPT.
 - d. Tidak didapatkan adanya hubungan antara fungsional *outcome* dan biomarker spesifik.
2. Hipotesis alternatif (H_a)
 - a. Terdapat penurunan kadar COMP setelah injeksi DPT.
 - b. Terdapat penurunan kadar uCTX-II setelah injeksi DPT.

- c. Terdapat perbaikan fungsional *outcome* dan skala nyeri setelah injeksi DPT.
- d. Didapatkan adanya hubungan antara fungsional *outcome* dan biomarker spesifik.