

DISERTASI

**ANALISIS EKSPRESI mRNA GEN PROTEOGLYCAN 4 (PRG4)
TERHADAP PERBAIKAN NYERI DAN KEMAMPUAN
FUNGSIONAL PADA PENDERITA OSTEOARTHRITIS (OA)
SETELAH PEMBERIAN *HIGH INTENSITY LASER***

*Analysis of Proteoglycan 4 mRNA Expression on Pain Improvement
and Functional Ability in Knee Osteoarthritis Patients After High
Intensity Laser Administration*



**MOHAMMAD ADIB KHUMAI
C013172019**

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

**ANALISIS EKSPRESI mRNA GEN PROTEOGLYCAN 4 (PRG4)
TERHADAP PERBAIKAN NYERI DAN KEMAMPUAN
FUNGSIONAL PADA PENDERITA OSTEOARTHRITIS (OA)
SETELAH PEMBERIAN *HIGH INTENSITY LASER***

Disertasi

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Doktor

Program Studi
Ilmu Kedokteran

Disusun dan diajukan oleh

MOH. ADIB KHUMAIDI

kepada

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

DISERTASI

ANALISIS EKSPRESI mRNA GEN PROTEOGLYCAN 4 (PRG4) TERHADAP PERBAIKAN NYERI DAN KEMAMPUAN FUNGSIONAL PADA PENDERITA OSTEOARTHRITIS (OA) SETELAH PEMBERIAN HIGH INTENSITY LASER

Analysis of Proteoglycan 4 mRNA Expression on Pain Improvement and Functional Ability in Knee Osteoarthritis Patients After High Intensity Laser Administration

Disusun dan diajukan
Oleh

Moh. Adib Khumaidi
C013172019

Telah dipertahankan di hadapan Penilai Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal, 23 Februari 2023 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui
Promotor,



Prof. Dr. dr. Idrus Andi Paturusi, Sp.B, Sp.OT(K)
Nip. 19500831 197803 1 004

Co. Promotor

Co. Promotor

Prof. Dr. dr. Andi Asadul Islam, Sp.BS-FICS
Nip.19551019 198203 1 001

Dr. dr. Nury Nurdwinuringtyas, Sp.KFR(K), M.Epid
Nip.19540509 198302 2 001

Ketua Program Studi S3
Ilmu Kedokteran,

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin,

Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
Nip.19671103 199802 1 001

Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, FINASIM Sp.GK
Nip.19680530 199603 2 001



KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN, RISET DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN

Jl. Perintis Kemerdekaan Kampus Tamalanrea Km. 10 Makassar 90245
Telp. (0411) 586010, 585836, 586200 Psw. 2767 Fax. (0411) 586297

PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : **Moh. Adib Khumaidi**
Nomor Pokok : C013172019
Program Studi : Doktor Ilmu Kedokteran
Jenjang : S3

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulis saya berjudul : **Analisis Ekspresi mRNA Gen Proteoglycan 4 (PRG4) Terhadap Perbaikan Nyeri Dan Kemampuan Fungsional Pada Penderita Osteoarthritis (OA) Setelah Pemberian High Intensity Laser**

Adalah karya tulis 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 bahwa sebagian atau keseluruhan Disertasi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 18 Januari 2023

Yang menyatakan,



Moh. Adib Khumaidi

PRAKATA

Puji syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Esa, karena atas rahmat dan karunia-Nya, selama penulisan disertasi ini sehingga penulis dapat menyelesaikan disertasi yang berjudul “Analisis ekspresi mRNA Gen Proteoglycan 4 (PRG4) terhadap perbaikan nyeri dan kemampuan fungsional pada penderita osteoarthritis (OA) setelah pemberian *high intensity laser*” yang dimaksudkan untuk memenuhi salah satu syarat guna mencapai gelar Doktor Strata 3 (S3).

Gagasan yang melatari tajuk permasalahan ini timbul dari hasil pengamatan penulis terhadap kadar nyeri dan kemampuan fungsional pada penderita osteoarthritis. Penulis bermaksud menyumbangkan beberapa konsep untuk memperbaiki nyeri dan kemampuan fungsional pada pasien osteoarthritis dengan *high intensity laser therapy* (HILT).

Banyak kendala yang dihadapi oleh penulis dalam rangka penyusunan disertasi ini. terselesaikannya penulisan ini tidak terlepas dari peran berbagai pihak yang membantu, mendorong, membimbing dan juga terus menyemangati penulis selama proses penulisan disertasi ini. Pada kesempatan ini penulis dengan tulus menyampaikan terima kasih yang tidak terhingga kepada semua pihak yang telah membantu baik dalam proses penelitian maupun selama penulisan disertasi ini berlangsung. Ucapan terima kasih ini penulis sampaikan kepada :

1. Prof. Dr. dr. Idrus Andi Paturusi, Sp.B, Sp.OT(K) selaku promotor dan pembimbing dari disertasi ini dalam memberikan bimbingan dan

masukan serta saran sehingga penelitian ini dan penulisan dapat terlaksana dengan baik.

2. Prof. Dr. dr. Andi Asadul Islam, Sp.BS, FICS selaku ko promotor pertama dari disertasi ini dalam memberikan dorongan , bimbingan dan masukan serta saran sehingga penelitian ini dan penulisan dapat terlaksana dengan baik.
3. Dr. dr. Nury Nudwinuringtyas,Sp.KFR(K), M. Epid selaku ko promotor kedua dari disertasi ini dalam memberikan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan penelitian ini.
4. Dr. dr. Listya Tresnanti Mirtha, Sp.KO, Subsp.APK(K) yang telah bersedia meluangkan waktu dan kesibukannya untuk membantu penelitian dan penulisan disertasi ini.
5. Dr.Yuli Suciati SpKFR , dr.Asturi Putri,MARS dan dr. Auliya Yasmin Uzair yang telah membantu penelitian dan penulisan disertasi.
6. Prof. Dr. dr.Ismail SpOT(K), Prof. dr. Mochammad Hatta, Ph.D, Sp.MK(K), Prof.dr.Muh Nasrum Massi, Ph.D, Sp.MK, dr. Agussalim Bukhari,M.Med, Ph.D, Sp.GK(K), dr. Muhammad Andry Usman, Ph.D,Sp.OT(K), Dr. dr Andi Takdir Musba, Sp.An, K, Dr.dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM, selaku para penguji yang telah memberikan bimbingan masukan dan bantuannya dalam penulisan disertasi ini.
7. Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc selaku Rektor Universitas Hasanuddin, Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Sc, SpPD-

KGH,FINASIM selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes selaku Ketua Program Studi S3 Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah memberikan saya kesempatan untuk mengikuti dan menyelesaikan studi Pendidikan program Doktor Ilmu Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

8. Dr. dr. Muhammad Fachri ,SpP, FAPSR, FISR selaku Dekan Fakultas Kedokteran dan Kesehatan Universitas Muhammadiyah Jakarta beserta Civitas akademika yang telah memberikan kesempatan dan dukungan kepada penulis dalam melaksanakan penelitian dan penulisan disertasi ini.
9. Drg. Bambang Suheri, MAP selaku Direktur RSUD Cengkareng Jakarta Barat beserta jajarannya yang telah memberikan kesempatan penulis dalam menjalankan penelitian dan menyelesaikan penulisan disertasi ini.
10. Staf keperawatan poli orthopaedi dan instalasi rehabilitasi medik RSUD Cengkareng Jakarta Barat yang telah membantu dalam penelitian dan penulisan disertasi ini.
11. Sahabat-sahabat pengurus PB IDI yang telah menyemangati dan memberikan dukungan kepada penulis untuk menyelesaikan penelitian dan penulisan disertasi ini.
12. Seluruh pasien-pasien yang menjadi subyek penelitian yang telah berpartisipasi dalam penelitian ini.

13. Akhirnya penulis mengucapkan terima kasih yang tidak terhingga kepada orangtua tercinta Almarhum KH M Ghufron Sholichin dan Alm Hj Siti Chuzaenah, istri tercinta dr. Maureen Julisty Nasution, anak-anak tersayang Moh Harits Naufal Alghifari, Farahdiba Irania Zahrah Atthirah, Khansa Tsalits Naurah Rahmania yang tidak henti-hentinya mendoakan, menyemangati dan mendukung penulis selama proses Pendidikan Doktor , penelitian dan penulisan disertasi ini .

14. Ucapan terima kasih juga disampaikan kepada mereka yang namanya tidak tercantum tetapi telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan disertasi ini.

Penulis menyadari bahwa tulisan ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu kritik dan saran yang membangun sangat penulis harapkan dan semoga disertasi ini dapat memberikan manfaat kepada para pembaca dan masyarakat.

Makassar, 23 Februari 2023

Moh Adib Khumaidi

ABSTRAK

MOHAMMAD ADIB KHUMAIDI. *Analisis ekspresi mRNA gen proteoglycan 4 (PRG4) terhadap perbaikan nyeri dan kemampuan fungsional pada penderita osteoarthritis (OA) setelah pemberian high intensity laser (dibimbing oleh Idrus Andi Paturusi, Andi Asadul Islam, dan Nury Nurdwinuringtyas).*

Penelitian ini bertujuan mengetahui ekspresi mRNA gen *proteoglycan 4* (PRG4) pada penderita *osteoarthritis* (OA) dengan pemberian *high intensity laser* serta mengetahui perubahan ekspresi mRNA gen PRG4 dan penilaian klinis terhadap nyeri dan kemampuan fungsional pada pasien *osteoarthritis* lutut berdasarkan WOMAC dan NPRS. Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah kuasi eksperimental dengan desain kelompok *pre-posttest* desain. Penelitian ini melibatkan 60 pasien yang berusia 45 – 65 tahun $n = 57,98$ tahun dengan diagnosis *osteoarthritis* lutut berdasarkan kriteria *American College of Rheumatology* (klinis dan radiologis) dan kriteria *Kellgren-Lawrence* II. Penelitian berlokasi di RSUD Cengkareng Jakarta Barat dan dilakukan dari Oktober – November 2022. Sampel dibagi dua kelompok, yaitu kelompok intervensi (30 pasien) dan kelompok kontrol (30 pasien). Pada kelompok intervensi, setiap pasien diberi terapi HIL (menggunakan HIL BTL-6000) dengan mode biostimulasi pada sisi lateral dan medial lutut selama 10 menit. Terapi dilakukan 2 kali setiap minggu sampai dengan aplikasi selama 7 kali. Penilaian nyeri menggunakan NPRS dan kemampuan fungsional menggunakan WOMAC. Penilaian diberikan kepada kelompok kontrol dan kelompok intervensi. Dilakukan juga pemeriksaan ekspresi gen mRNA PRG4 pada kelompok *pre* dan *post* selama pemantauan 1 bulan dan kelompok intervensi sebelum dan sesudah terapi HIL. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pada mRNA PRG4 terjadi peningkatan ekspresi mRNA gen PRG4 yang lebih tinggi secara signifikan pada kelompok intervensi (selisih nilai mRNA 4,75 dan 2,74). Untuk rasa nyeri, didapatkan penurunan skor nyeri yang signifikan pada kedua kelompok subjek ($p < 0,001$) dengan nilai rerata perubahan yang sama sebesar 0,00 (0,00 – (-3,00)). Kemampuan fungsional yang meliputi aspek nyeri, kekakuan, dan fungsi fisik juga mengalami perbaikan secara signifikan pada kedua kelompok setelah periode satu bulan ($p < 0,001$). Terjadi perbaikan yang lebih baik pada kelompok subjek yang mendapatkan terapi HIL dengan rerata sebesar 4,33 ($p < 0,001$).

Kata kunci: osteoarthritis knee, mRNA gen PRG4, nyeri, kinerja fungsional, terapi HIL



ABSTRACT

MOH. ADIB KHUMAIDI. mRNA Gen *Proteoglycan 4 (PRG4)* Expressions Analysis in Osteoarthritis (OA) Patients after High Intensity Laser Treatment: Correlated with Visual Pain Measurements Using VAS (Visual Analog Score) (Supervised by Idrus Andi Paturusi, Andi Asadul Islam, and Nury Nusdwiningtyas).

The aim of this study is to determine mRNA expression of the proteoglycan 4 (PRG4) gene in patients with osteoarthritis (OA) knee given high intensity laser HIL by knowing changes in mRNA expression of the PRG4 gene and clinical assessment of pain (NPRS) and physical function (WOMAC) in patients with knee osteoarthritis. This research used Quasi-experimental study with a pre-posttest group design. 60 patients (aged 45 to 65 years; $n = 57.98$ years), with a diagnosis of knee osteoarthritis according to the American College of Rheumatology criteria (clinical and radiological), Kellgren-Lawrence II criteria were included in this study. The research was located at Cengkareng Hospital, West Jakarta; conducted from October – November 2022. The sample was divided into two groups, namely the intervention group (30 patients) and the control group (30 patients). In the intervention group, each patient was given HIL therapy (using HIL BTL-6000) with biostimulation mode on the lateral and medial sides of the knee for 10 minutes. Therapy was carried out 2 times per week up to 7 applications. Assessment of pain using NPRS and physical function using WOMAC, assessed in the control group and the intervention group. mRNA gene PRG4 expression was also examined in both the pre and post groups during 1 month monitoring and the intervention group before and after HIL therapy. At mRNA gene PRG4, there is an increase in mRNA gene PRG4 expression which is significantly higher in the intervention group (difference value 4.75 and 2.74). About Pain, there is a significant reducing pain in both subject groups ($p < 0.001$) with the same mean change value of 0.00 (0.00-(-3.00)), Physical function which includes aspects of pain, stiffness, and physical function also improves significantly in both groups after a period of one month ($p < 0.001$), with better improvement in the group of subjects receiving HIL therapy with a mean of 4.33 ($p < 0.001$).

Keywords: knee osteoarthritis, mRNA gene PRG4, pain, physical function, HIL therapy



DAFTAR ISI

	<i>halaman</i>
HALAMAN PENGAJUAN DISERTASI	ii
HALAMAN PENGESAHAN DISERTASI	iii
LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI	iv
PRAKATA	v
ABSTRAK	ix
<i>ABSTRACT</i>	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xviii
I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan masalah	5
C. Tujuan Penelitian	5
1. Tujuan Umum	5
2. Tujuan Khusus	5
D. Manfaat Penelitian	6
1. Manfaat Teoritis	6
2. Manfaat Praktis	6

II.	TINJAUAN PUSTAKA	8
	A. Definisi Osteoarthritis	8
	B. Epidemiologi	9
	C. Rawan Sendi Normal	12
	D. Histologi Matriks Tulang Rawan	13
	E. Patofisiologi	19
	F. Faktor Risiko Osteoarthritis Lutut	21
	1. Faktor Demografik	21
	2. Faktor Biomekanik	24
	G. Klasifikasi Osteoarthritis	26
	1. Osteoarthritis Primer	26
	2. Osteoarthritis Sekunder	26
	H. Laser	34
	1. Lasing Medium	35
	2. Sumber Energi	36
	3. Struktur Mekanikal	37
	I. <i>Low Intensity Laser Therapy</i>	49
	1. Pembentukan <i>Singlet Energy</i>	49
	2. Perubahan permeabilitas, peningkatan ATP, dan pembentukan DNA	50
	3. Fisiologi peningkatan perbaikan jaringan	514
	J. <i>High Intensity Laser Therapy</i>	53
	K. Dosis Terapi	61
	L. Kerangka Teori	62
	M. Kerangka Konsep	63
	N. Hipotesis Penelitian	63
III.	METODE PENELITIAN	65
	A. Desain Penelitian	65
	B. Tempat dan Waktu Penelitian	65
	C. Populasi dan Sampel Penelitian	65
	1. Kriteria Inklusi	66
	2. Kriteria Eksklusi	66

3. Kriteria <i>Drop-out</i>	66
D. Besar Sampel Penelitian	67
E. Instrumen Penelitian	68
F. Cara Kerja Pengukuran Ekspresi RNA Gen Proteoglycan-4 Darah	68
G. Teknik Pengumpulan Data	70
H. Alur Penelitian	72
I. Variable dan Terapi Penelitian	72
J. Analisis Statistika	72
K. Definisi Operasional	73
L. Etika Penelitian	77
IV. HASIL PENELITIAN	79
A. Karakteristik Subjek Penelitian	79
B. Perbandingan Nilai Ekspresi Gen mRNA PRG4 , NPS, WOMAC	80
C. Perbandingan Kemampuan Fungsional	83
D. Korelasi Antara Perubahan Ekspresi Gen mRNA PRG4 dengan Perbaikan Nyeri dan Kemampuan Fungsional pada Penderita OA	86
E. Faktor yang Mempengaruhi Perubahan Kemampuan Fungsional Pasien Osteoarthritis	89
V. PEMBAHASAN	91
VI. KESIMPULAN DAN SARAN	101
A. Kesimpulan	101
B. Saran	102
DAFTAR PUSTAKA	103
DAFTAR LAMPIRAN	113
CURICULUM VITAE	136

DAFTAR TABEL

nomor		<i>Halaman</i>
1	Komorbiditas Risiko Terkait IMT dan Lingkar Perut pada Individu Dewasa di Asia	10
2	Perbedaan Laser	35
3	Efek Biologis Primer dan Terapi Laser Intensitas Tinggi	56
4	Efek Biologis Sekunder dan Terapi Laser Intensitas Tinggi	56
5	Efek Sistemik dan Terapi Laser Intensitas Tinggi	57
6	Klasifikasi Indeks Massa Tubuh Menurut Kriteria Asia	76
7	Definisi Operasional	77
8	Demografik subjek	80
9	Perbandingan nilai mRNA, NPRS, WOMAC Minggu 1 dan 4	81
10	Selisih Nilai mRNA, NPRS, WOMAC	82
11	Perbandingan Nilai Aspek WOMAC Minggu 1 dan 4	83
12	Perbandingan Perubahan Nilai Aspek WOMAC	85
13	Korelasi Selisih Ekspresi mRNA, NPRS, WOMAC	86
14	Korelasi Selisih Ekspresi mRNA, NPRS, WOMAC pada kelompok Intervensi	87
15	Korelasi Ekspresi Gen mRNA, PRG4 dengan NPRS dan WOMAC minggu ke 4	88
16	Korelasi Ekspresi Gen mRNA, PRG4 dengan NPRS dan WOMAC pada kelompok intervensi	88
17	Faktor yang mempengaruhi perubahan fungsional	89

DAFTAR GAMBAR

Nomor	halaman
1 Struktur sel rawan sendi normal	13
2 Jalur regulasi aktivasi kondrosit dan degradasi kartilago pada rheumatoid arthritis	28
3 Komponen sistem laser	34
4 Mekanisme Terapi Laser	43
5 Efek Radiasi Laser	46
6 <i>Optical window</i> jaringan	48
7 Skematik area utama pada penggunaan <i>low level laser therapy</i>	49
8 Struktur rantai pernapasan mitokondria	50
9 Perangkat BTL-6000 <i>High Intensity Laser</i>	58
10 Aplikasi pada Fase I dan Fase II	59
11 Kerangka Teori	62
12 Kerangka Konsep	63
13 Rancangan Penelitian	65
14 Rumus Sampel	67
15 Alur Penelitian	72
16 Gambaran Rerata mRNA, NPRS, WOMAC Minggu ke – 1 dan 4 pada Kelompok Intervensi	81
17 Gambaran Rerata mRNA, NPRS, WOMAC Minggu ke – 1 dan 4 pada Kelompok Kontrol	82
18 Selisih Nilai mRNA, NPRS, WOMAC Minggu ke – 1 dan 4	83
19 Gambaran penilaian Aspek WOMAC Minggu ke – 1 dan 4 pada Kelompok Intervensi	84
20 Gambaran penilaian Aspek WOMAC Minggu ke – 1 dan 4 pada Kelompok Kontrol	85
21 Perbandingan Aspek WOMAC Minggu ke 4	86

22	Primer RTPCRGen Mouse PRG4 Housekeeping Gen GADPH	119
23	Primer Sheet RTPCR Gen Mouse PRG4/Housekeeping Gen GADPH	119
24	PCR Master Mix SYBR Green	120
25	Making of PCRMix	120
26	Nanodrop of measure DNA Template	121
27	Put the template into the tube of PCR Mix	121
28	PCR Machine	122
29	Analyze RTPCR Result	122

DAFTAR LAMPIRAN

nomor		halaman
1.	Lembar Kaji Etik	113
2.	Lembar Informasi dan Persetujuan Subjek Penelitian	114
3.	Lembar Kuisisioner Numeric Rating Scale Pre Intervensi	115
4.	Lembar Kuisisioner Numeric Rating Scale Post Intervensi	116
5.	Lembar Kuisisioner WOMAC	117
6.	Dokumentasi Proses Penelitian	119
7.	Data SPSS	123

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang/singkatan	Arti dan keterangan
OA	Osteoarthritis
PRG4	<i>Proteoglycan 4</i>
HILT	<i>High Level Laser Therapy</i>
NPRS	<i>Numeric Pain Rating Scale</i>
WOMAC	<i>Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
Risikesdas	Data Riset Kesehatan Dasar
MMP	<i>Matrix Metalloproteinases</i>
TIMP	<i>Tissue inhibitor of metalloproteinases</i>
IL-1,6,8	<i>Interleukin-1/6/8</i>
TNF- α	<i>Tumor necrosis factor –α</i>
TGF- β	<i>Transforming growth factor</i>
IGF-1	<i>Insulin-like growth factor-1</i>
IMT	Indeks Massa Tubuh
Kg	Satuan kilogram
ADAMTs-4	Agrekanase 1
ADAMTs-11	Agrekanase 2
IFN- γ	<i>Interferon gamma</i>
SZP	<i>Superficial zona protein</i>
MSF	<i>Megakaryocyte-stimulating factor</i>

Hapo	Hemangiopoietin
CACP	<i>Camptodactyly-arthropathy-coxavara-pericarditis syndrome</i>
He-Ne	<i>Helium–neon laser</i>
GaAs	<i>Gallium arsenide</i> atau <i>gallium aluminium arsenide</i>
LED	<i>Light emitting diodes</i>
GaAIAs	<i>Alumunium arsenide</i>
Nm	Satuan nanometer
LILT	<i>Low Intensity Level Therapy</i>
SLD	<i>Superluminescent diode</i>
NIR	<i>Near Infrared</i>
ATP	<i>Adenosine triphosphate</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
PDT	<i>Photodynamic Therapy</i>
NADH	<i>Nikotinamida Adenosin Dinukleotida Hidrogen</i>
FADH ₂	<i>Flavin adenin dinukleotida</i>
Cox	<i>Cytochrome c oxidase</i>
Ca ²⁺	<i>Ion Kalsium</i>
Na ⁺	<i>Ion Natrium</i>
cAMP	<i>Adenosina monofosfat siklik</i>
cDNA	<i>Complementary deoxyribonucleic acid</i>
JAK	<i>Janus Kinase (gen binding protein)</i>
HSP701A	<i>Heat shock proteins family A</i>
Nd YAG	<i>Neodymium-doped yttrium aluminium garnet</i>

EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
BTL	<i>Bridge Transformer Less</i>
GADPH	<i>Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase</i>
CFX	Conflux
SYBR Green	<i>asymmetrical cyanine dye used as a nucleic acid stain in molecular biology</i>
RT-PCR	<i>Real Time Polymerase Chain Reaction</i>
dkk	Dan kawan – kawan
mRNA	<i>Messenger ribonukleat acid</i>
µl	Satuan mikro liter
ml	Satuan mili liter
J/cm ²	Satuan joule/ sentimeter kuadrat
cm	Satuan sentimeter
mmHg	Milimeter Merkuri (<i>Hydrargyrum</i>)
SMF	Staf Medis Fungsional
RSUD	Rumah Sakit Umum Daerah
W	Satuan Watt
H1/H0	Hipotesis nol/ hipotesis kerja
PCRMix	<i>Polymerase Chain Reaction Mix</i>
SPSS	<i>Statistical Program for Social Science</i>

BAB I PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG MASALAH

Osteoarthritis (OA) merupakan tipe penyakit paling umum dari artritis dan ini menjadi penyebab utama nyeri muskuloskeletal kronis yang menyebabkan penurunan kemampuan fungsional terutama pada orang lanjut usia dan sering disebut penyakit degeneratif sendi.¹ Penyakit OA menyebabkan 50% gangguan reumatologi dan cenderung terus meningkat dengan meningkatnya populasi usia tua yang banyak terjadi di atas usia 45 tahun.^{1,2,3,4}

WHO memperkirakan OA menjadi penyebab kecacatan keempat pada tahun 2020.^{1,2} Di Amerika Serikat, kira-kira 21% orang dewasa (46.4 juta orang) mengalami OA dan angka ini diperkirakan akan meningkat sampai 67 juta orang pada tahun 2030.³ Di Indonesia prevalensi OA lutut adalah 5% pada usia <40 tahun, 30% pada usia 40-60 tahun dan 65% pada usia >60 tahun.^{5,6} OA pada perempuan berusia 50 tahun lebih banyak terjadi, karena diperkirakan adanya defisiensi estrogen setelah menopause. Kondrosit memiliki reseptor estrogen fungsional, yang menunjukkan bahwa sel ini dipengaruhi oleh estrogen.^{2,7}

Metode penatalaksanaan OA saat ini sangat berkembang, referensi modalitas terapi fisik untuk manajemen nyeri khususnya pada OA telah banyak dipublikasikan. Terapi laser merupakan salah satu terapi non-invasif, tanpa rasa sakit yang dapat dengan mudah diberikan dan secara signifikan mengurangi nyeri akut maupun kronis. *Low Intensity Laser* (LILT) saat ini telah banyak dikenal dan telah dilakukan banyak penelitian. Metode aplikasi terapi fisik yang relatif baru saat ini adalah

High Intensity Laser Therapy (HILT). Sesuai dengan namanya memiliki intensitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan LILT.^{2,7} LILT umumnya dikenal sebagai 'laser dingin', laser ini memiliki daya yang sangat rendah sehingga tidak meningkatkan suhu di atas suhu tubuh. HILT dikenal dengan 'laser panas' dan memiliki intensitas >1000mwatt sehingga dapat meningkatkan suhu di atas suhu tubuh. Selain itu, HILT memiliki daya tembus 100 kali lebih kuat daripada LILT.

Daya tembus yang lebih dalam ini menyebabkan HILT mampu mencapai dan merangsang sendi besar yang sulit dijangkau dengan LILT. Menurut penelitian setia dkk (2022) mengatakan HILT lebih unggul dalam skor VAS yang lebih besar dan peningkatan kecepatan berjalan dibandingkan dengan LILT tetapi tidak ada perbedaan secara statistik antara kedua kelompok. LILT dan HILT keduanya memberikan peningkatan yang signifikan secara statistik dan klinis pada nyeri dan peningkatan kemampuan fungsional pasien OA lutut. Ini merupakan keuntungan HILT dibanding LILT.^{2,7,8,102}

Dalam beberapa tahun terakhir ini, teknik terapi rehabilitasi medik modern khususnya penggunaan terapi HILT telah diterapkan dalam praktek medis khususnya penatalaksanaan OA, namun hingga saat ini di Indonesia penelitian penggunaan terapi HILT pada pasien OA lutut masih terbatas dan berdasarkan hasil penelitian-penelitian Anna, Sifta, Mohammed (2022) dimana terapi HILT memiliki efektifitas terhadap penurunan nyeri lebih tinggi sehingga ini menjadi dasar peneliti melakukan penelitian untuk mengetahui bagaimana sebenarnya pengaruh terapi HILT terhadap OA lutut.¹⁰²

Osteoarthritis (OA) mempengaruhi semua jaringan di sendi sinovial, namun ciri khas dari penyakit ini adalah hilangnya tulang rawan artikular. Di dalam sendi, tulang rawan artikular membentuk biointerface dengan sifat gesekan rendah. Sifat ini difasilitasi oleh berbagai mode

pelumasan dan cairan sinovial (SF) di sekitarnya. Proteoglikan 4 (PRG4), glikoprotein mirip musin yang juga dikenal sebagai lubricin awalnya ditemukan di SF, hadir di permukaan tulang rawan artikular di mana ia berkontribusi pada pemeliharaan dan integritas sendi. Lubricin berfungsi sebagai pelumas antar tulang rawan. Kurangnya lubricin juga telah terbukti berkontribusi pada kematian kondrosit.⁹⁵

Berbagai efek metabolik laser terjadi yang menyebabkan berbagai perubahan fisiologis pada tingkat seluler, misalnya permeabilitas membran sel atau aktivitas biomolekul seperti DNA dan RNA yang berfungsi untuk meningkatkan efektivitas mitokondria.^{44,51,52} Pelepasan kalsium dari mitokondria ke sitoplasma terjadi dan memicu perubahan potensial membran sel. Perubahan ini akan menstimulasi metabolisme sel dan angiogenesis dan perubahan alur untuk pemulihan luka seperti migrasi sel, sintesis RNA dan DNA, mitosis sel, aktivasi fagosit dan makrofag, stimulasi respon imunitas, sekresi protein dan modulasi proliferasi sel. Penyerapan laser bergantung pada panjang gelombang. Batas terapi yang digunakan adalah batas infrared dan radiasi warna merah dimana penetrasi cahaya pada jaringan paling maksimal.^{44,51,52}

Penelitian juga menunjukkan bahwa fibroblast dan sel otot bertumbuh hingga lima kali lipat lebih cepat dengan terapi laser. Dengan pertumbuhan fibroblast ini, terapi laser dinilai dapat memberikan perbaikan lapisan kulit yang lebih kuat dengan jaringan parut yang lebih sedikit. Selain itu, faktor angiogenesis yang dihasilkan oleh fibroblast akan membantu pembentukan pembuluh darah. Jaringan vaskular yang distimulasi oleh nitrit oksida dan peningkatan konsentrasi kalsium pada serabut otot polos dari dinding pembuluh darah akan meningkatkan kinerja ATP mitokondria.^{43,47,53-55}

OA genu yang menyebabkan nyeri dan penurunan kemampuan fungsional. Nyeri dinilai dengan *Numeric Pain Rating Scale* (NPRS) dan kemampuan fungsional dinilai dengan *Western Ontario and*

McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC). Laser bekerja di mRNA dan DNA mitokondria sel membran sehingga dapat meningkatkan sintesis *beta endorphin*, serotonin yang akan menghambat blokade saraf di presinaptik neuron akibatnya dapat mengurangi nyeri. Sehingga peneliti tertarik untuk menganalisa hubungan mRNA gen PRG4 terhadap nyeri dan kemampuan fungsional pada pasien dengan OA lutut. mRNA PRG4 juga dikenal sebagai lubricin yang merupakan protein zona superfisial pada tulang rawan yang disekresikan oleh kondosit dan diketahui memiliki peran sitoprotektif. mRNA PRG4 membantu pelumasan sendi dan pengikatan matriks, dan telah terbukti memiliki fungsi anti- inflamasi. mRNA PRG4 diketahui menurun pada pasien OA, dan degradasi protein ini membuat kartilago lebih rentan terhadap kerusakan. Studi sebelumnya dilaporkan telah mengidentifikasi mRNA PRG4 sebagai proteoglikan, yang diekspresikan dalam sendi untuk memfasilitasi pelumasan dan mobilitas. Proses inflamasi dan enzim pengurai matriks menyebabkan penurunan sintesis proteoglikan ini. Oleh karena itu adalah dasar pemikiran utama dari penelitian ini untuk menunjukkan peran mRNA PRG4.⁹⁶

WOMAC merupakan instrumen penilaian berupa kuesioner yang telah digunakan oleh tenaga kesehatan profesional untuk mengevaluasi kondisi pasien OA lutut dan pinggul yang berfokus pada penilaian nyeri, kekakuan, kemampuan fungsional pasien OA lutut maupun pinggul. WOMAC dipilih karena mempunyai validitas dan reliabilitas yang baik.⁹⁷ Peneliti menilai melalui analisa ekspresi gen mRNA PRG 4 (*Proteoglycan 4*) terhadap nyeri dan kemampuan fungsional penderita OA lutut di Poli Orthopaedi dan Poli Rehabilitasi Medik RSUD Cengkareng Jakarta Barat yang di ukur dengan *Numeric Pain Rating Scale (NPRS)* dan *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC)*.^{2,7}

B. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang permasalahan yang sudah diuraikan rumusan masalah didapatkan sebagai berikut:

1. Bagaimana profil Ekspresi mRNA gen *proteoglycan 4* (PRG4) pada penderita osteoarthritis (OA) sebelum dan sesudah pemberian *High Intensity Laser Therapy* (HILT)?
2. Apakah *High Intensity Laser Therapy* (HILT) menurunkan nyeri pada pasien osteoarthritis lutut?
3. Apakah *High Intensity Laser Therapy* (HILT) meningkatkan kemampuan fungsional pada pasien osteoarthritis lutut?

C. TUJUAN PENELITIAN

a. Tujuan Umum

1. Untuk mengetahui Ekspresi mRNA gen *proteoglycan 4* (PRG4) pada penderita osteoarthritis (OA) dengan pemberian *High Intensity Laser Therapy* (HILT).
2. Memperoleh informasi besar risiko faktor predisposisi dan faktor presipitasi biomekanik sebagai faktor risiko osteoarthritis lutut.

b. Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui profil Ekspresi mRNA gen *proteoglycan 4* (PRG4) pada penderita osteoarthritis (OA) sebelum pemberian *High Intensity Laser Therapy* (HILT).
2. Untuk mengetahui profil Ekspresi mRNA gen *proteoglycan 4* (PRG4) pada penderita osteoarthritis (OA) setelah pemberian *High Intensity Laser Therapy* (HILT)
3. Membandingkan perubahan Ekspresi mRNA gen *proteoglycan 4* (PRG4) pada penderita osteoarthritis (OA) setelah pemberian *High Intensity Laser Therapy* (HILT) dengan perbaikan nyeri dan kemampuan fungsional melalui *Numeric Pain Rating Scale* (NPRS) dan *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index* (WOMAC).

4. Untuk mengetahui presentase faktor predisposisi dari jenis kelamin dan usia juga faktor presipitasi biomekanik dengan pemeriksaan IMT sebagai faktor risiko osteoarthritis lutut.

D. MANFAAT PENELITIAN

1. Manfaat Teoritis

Mendapatkan profil Ekspresi mRNA gen *proteoglycan 4* (PRG4) pada penderita osteoarthritis (OA) setelah pemberian *High Intensity Laser Therapy* (HILT)

2. Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat bagi beberapa pihak, antara lain:

a. Pelayanan Kesehatan

Memberikan informasi mengenai faktor risiko osteoarthritis lutut, sehingga dapat direncanakan program kesehatan, misalnya upaya sosialisasi osteoarthritis lutut dan faktor-faktor risikonya serta tindakan - tindakan pencegahan timbulnya osteoarthritis lutut serta dapat memberikan alternatif pilihan terapi.

b. Ilmu Pengetahuan

- Menambah perbendaharaan referensi mengenai faktor risiko osteoarthritis lutut.
- Menambah pengetahuan tentang manfaat *High Intensity Laser Therapy* (HILT) terhadap nyeri dan kemampuan fungsional pada pasien osteoarthritis lutut.
- Menambah referensi penatalaksanaan OA.

c. Masyarakat

Memberikan informasi kepada masyarakat mengenai faktor risiko osteoarthritis lutut, sehingga masyarakat mengetahui faktor risiko osteoarthritis lutut dan dapat melakukan tindakan - tindakan pencegahan timbulnya osteoarthritis lutut.

d. Peneliti Lain

Sebagai bahan kajian pustaka bagi peneliti lain, terutama peneliti yang karena pertimbangan tertentu ingin melakukan penelitian lanjutan atau melakukan penelitian yang sejenis

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. DEFINISI OSTEOARTHRITIS

Osteoarthritis lutut adalah penyakit sendi non-inflamasi yang ditandai menipisnya rawan sendi secara progresif, disertai pembentukan tulang rawan baru pada trabekula subkondral dan terbentuknya rawan sendi serta tulang baru pada tepi sendi (osteofit). Kriteria OA lutut berdasarkan *American College of Rheumatology* (ACR) adalah adanya nyeri lutut, umur > 40 tahun, kaku sendi < 30 menit di pagi hari, krepitasi pada pemeriksaan fisik, dan osteofit pada gambaran radiologi (Allen, 2022).⁵⁵

Osteoarthritis (OA) merupakan penyakit degenerasi pada sendi yang melibatkan kartilago, lapisan sendi, ligamen, dan tulang sehingga menyebabkan nyeri dan kekakuan pada sendi (CDC, 2014).¹⁴ Osteoarthritis (OA) adalah penyakit degenerative sendi yang bersifat kronis, dimana merupakan penyebab disabilitas dan nyeri muskuloskeletal yang terbanyak. Lebih dari 80% manusia usia lanjut mengalami OA, cenderung terus meningkat seiring dengan meningkatnya usia, dimana perempuan lebih banyak daripada laki-laki.^{58,59}

Osteoarthritis merupakan sebuah kata yang berasal dari bahasa Yunani dimana osteo adalah tulang, arthro adalah sendi, dan itis yang berarti inflamasi. Walaupun Osteoarthritis merupakan penyakit degeneratif, namun beberapa penelitian akhir ini menyatakan bahwa proses inflamasi turun berperan. American College of Rheumatology menyatakan, "Osteoarthritis adalah berbagai macam manifestasi klinis yang terjadi pada persendian". Tanda dari penyakit ini adalah adanya pengikisan tulang rawan sendi dan adanya osteogenesis yang irreguler pada lapisan luar persendian (osteofit). Nyeri adalah gejala khas osteoarthritis lutut.

Rasa nyeri semakin parah seiring/setelah pasien beraktivitas dan rasa nyeri semakin ringan bila beristirahat (ACR, 2012).

OA adalah suatu penyakit sendi degenerative kronis non-erosif yang diawali dengan kerusakan kartilago dan ditandai dengan adanya degradasi serta hilangnya tulang rawan artikular, perubahan tulang rawan hipertrofik dengan pembentukan osteofit, sklerosis dan inflamasi dari membran synovial.⁶⁰ Terdapat 2 kelompok OA, yaitu OA primer dan OA sekunder. Osteoarthritis primer disebabkan faktor genetik, yaitu adanya abnormalitas kolagen. Sedangkan OA sekunder adalah OA yang berdasarkan adanya kelainan endokrin, inflamasi, metabolik, pertumbuhan, mikro dan makro trauma, imobilitas yang terlalu lama dan lain-lain. Gambaran patologi kedua kelompok OA tersebut tidak menunjukkan adanya perbedaan.¹⁷ Kelainan utama pada OA adalah kerusakan rawan sendi, dapat diikuti dengan penebalan tulang subkondral, pertumbuhan osteofit, kerusakan ligamen dan peradangan ringan sinovium, sehingga sendi bersangkutan membentuk efusi.¹⁸

B. EPIDEMIOLOGI

Menurut data dari WHO, terdapat 9,6% laki-laki dan 18,0% wanita di atas usia 60 tahun memiliki OA simtomatik (WHO, 2014). Terdapat lebih dari 30 juta orang di Amerika Serikat memiliki OA. Sedangkan, di Inggris terdapat sekitar 8 juta orang mengalami OA. Prevalensi OA dapat berbeda-beda berdasarkan etnis, jenis kelamin, dan usia (IRA, 2014). OA meningkat seiring dengan bertambahnya usia, 80-90% pasien dengan OA berusia 65 tahun ke atas dan ditemukan lebih sering pada wanita, dengan rasio wanita-pria 1,7:1 (NICE, 2014). Berdasarkan data WHO, 40% penduduk dunia yang berusia lebih dari 70 tahun mengalami Osteoarthritis Genu. Prevalensi Osteoarthritis di Indonesia mencapai 5% pada usia 61 tahun (WHO, 2017). Prevalensi Osteoarthritis Genu di Indonesia adalah perempuan (14.9%) lebih tinggi dari pada

laki-laki (8.7%) diikuti peningkatan usia.⁹ Berikut dijelaskan dalam tabel berikut:

Tabel 1. Komorbiditas Risiko Terkait IMT dan Lingkar Perut pada Individu Dewasa di Asia (WHO, 2000)⁹³

Klasifikasi	IMT (kg/m ²)	Risiko Komorbid	
		Lingkar Perut	
		Laki – laki : <90 cm dan ≥90 cm	
		Perempuan <80 cm dan ≥80 cm	
BB kurang	<18.5	Rendah (tapi berisiko menyebabkan gangguan klinis lain)	Normal
Normal	18.5-22.9	Normal	Meningkat
BB Lebih:	≥23		
Berisiko	23 - 24.9	Meningkat	Sedang
Obesitas I	25 – 29.9	Sedang	Berat
Obesitas II	≥30	Berat	Sangat Berat

Menurut penelitian O'connor (2007) prevalensi dan insidensi osteoarthritis meningkat sebanyak 3 kali lipat pada perempuan jika dibandingkan dengan laki-laki. Osteoarthritis dapat menyerang semua sendi, namun prevalensi yang tersering adalah pada sendi lutut, yang mencapai 89,9%. Hasil penelitian Kellgren dan Lawrence menyebutkan bahwa prevalensi terjadinya OA lutut adalah 29,8% pada laki laki dan 40,7% pada perempuan. Diketahui ada beberapa faktor resiko yang dapat menyebabkan osteoarthritis yaitu antara lain umur, jenis kelamin, pekerjaan, trauma dan berat badan.¹⁰ Berat badan dalam kategori obesitas menjadi salah satu

faktor risiko yang menyebabkan terjadinya osteoarthritis, sehingga kita perlu mengetahui kriteria berat badannya pada penduduk Asia agar dapat berkorelasi pada penelitian ini.

Menurut WHO, osteoarthritis diperkirakan dapat menjadi penyebab kecacatan keempat pada tahun 2020. Pada populasi di negara berkembang, disabilitas sedang hingga berat akibat OA mencapai 10 juta, sedangkan populasi di negara-negara yang berpendapatan rendah mencapai 33,5 juta dan pada populasi dunia, disabilitas akibat OA mencapai 43,4 juta (Anna A and Ilieva E 2016). Di Amerika Serikat, kira-kira 32,5 juta orang dewasa dan 350 juta di seluruh dunia mengalami OA dan angka ini diperkirakan akan meningkat sampai 67 juta orang pada tahun 2030.^{56,57}

Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013 hasil dari wawancara pada usia ≥ 50 tahun rata-rata prevalensi penyakit sendi/rematik sebesar 24,7%. Provinsi Nusa Tenggara Timur (NTT) merupakan provinsi dengan prevalensi OA tertinggi yaitu sekitar 33,1% dan provinsi dengan prevalensi terendah adalah Riau yaitu sekitar 9% sedangkan di Jawa Timur angka prevalensinya cukup tinggi yaitu sekitar 27% (Riskesdas, Balitbangkes Kemenkes RI 2013).² Sekitar 32,99% lansia di Indonesia mengeluhkan penyakit degeneratif seperti asam urat, rematik/radang sendi, darah tinggi, darah rendah, dan diabetes (Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI, 2013).¹¹

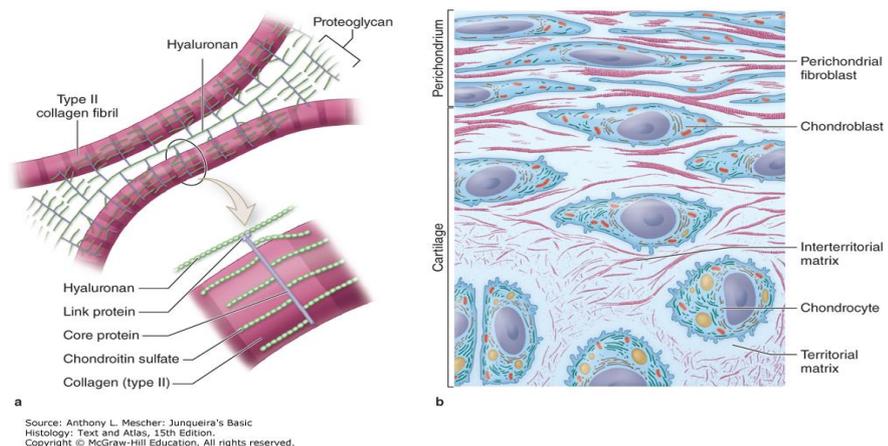
Gejala OA lutut lebih tinggi terjadi pada perempuan dibanding pada laki-laki yaitu 13% pada perempuan dan 10% pada laki-laki. Murphy, et.al mengestimasi risiko perkembangan OA lutut sekitar 40% pada laki-laki dan 47% pada perempuan. Oliveria melaporkan rata-rata insiden OA panggul, lutut dan tangan sekitar 88, 240, 100/100.000 disetiap tahunnya. Insiden tersebut akan meningkat pada usia 50 tahun keatas dan menurun pada usia 70 tahun.¹²

Studi kohort di Framingham, 6,8% orang berusia 26 tahun ke

atas memiliki gejala osteoarthritis pada tangan dengan rata-rata laki-laki 3,8% dan perempuan 9,2%. NADW memperkirakan 13 juta populasi di Amerika yang berusia 26 tahun keatas memiliki gejala OA pada tangan, OA pada lutut diperkirakan sebanyak 9,3 juta (4,9%) dan OA pada panggul sebanyak 6,7%. Johnston Country Osteoarthritis (JoCo OA) Project, sebuah studi tentang OA pada lutut dan panggul 43,3% pasien mengeluhkan rasa nyeri dan kekakuan pada sendi. Hal ini disebabkan penebalan pada kapsul sendi dan perubahan bentuk pada osteofit (Murphy dan Helmick, 2012).¹³

C. RAWAN SENDI NORMAL

Rawan sendi normal merupakan jaringan ikat khusus avaskuler dan tidak memiliki jaringan saraf yang melapisi permukaan tulang dari sendi diartrodial. Rawan sendi berperan sebagai bantalan yang menerima (meredam) beban benturan yang terjadi selama gerakan sendi normal dan meneruskannya ke tulang di bawah sendi. Keunikan rawan sendi terletak pada komposisi dan struktur matriks ekstraseluler yang terutama mengandung agregat proteoglikan dalam konsentrasi tinggi dalam sebuah ikatan yang erat dengan serabut kolagen (collagen fiber) dan sejumlah besar air.⁶¹



Gambar 1. Struktur sel rawan sendi normal (Anthony, 2018)

Komposisi rawan sendi normal mengandung hanya satu

jenis sel yang sangat spesifik yaitu kondrosit yang berperan dalam mensintesis dan memelihara matriks ekstraseluler. Matriks rawan sendi terutama mengandung kolagen, proteoglikan dan air. Kolagen merupakan molekul protein yang sangat kuat, ada beberapa tipe kolagen pada matriks ekstraseluler tetapi sebagian besar ialah kolagen tipe B. Kolagen berfungsi sebagai kerangka bagi rawan sendi yang akan membatasi pengembangan berlebihan agregat proteoglikan.⁶¹

Proteoglikan merupakan molekul kompleks yang tersusun atas inti protein dan molekul glikosaminoglikan. Bersama-sama dengan asam hialuronat, proteoglikan membentuk agregat yang dapat mengisap air dari sekitarnya sehingga mengembang sedemikian rupa membentuk bantalan yang baik sesuai dengan fungsi rawan sendi. Bagian proteoglikan yang melekat pada asam hialuronat adalah terminal N dan inti proteinnya, pada terminal ini juga melekat protein link. Terminal karboksi dari inti protein proteoglikan merupakan ujung bebas yang mungkin berperan dalam interaksinya dengan matriks ekstraseluler lainnya.⁶¹

D. HISTOLOGI MATRIKS TULANG RAWAN

Kartilago sendi merupakan target utama perubahan degeneratif pada OA. Kartilago sendi ini secara umum berfungsi untuk membuat gerakan sendi bebas gesekan karena terendam dalam cairan sinovial dan sebagai “absorb shock”, penahan beban dari tulang. Pada OA, terjadi gangguan homeostasis dari metabolisme kartilago sehingga terjadi kerusakan struktur proteoglikan kartilago, erosi tulang rawan, dan penurunan cairan sendi.^{19,20}

Tulang rawan (kartilago) sendi dibentuk oleh sel kondrosit dan matriks ekstraseluler, yang terutama terdiri dari air (65%-80%), proteoglikan, dan jaringan kolagen. Kondrosit berfungsi mensintesis jaringan lunak kolagen tipe II untuk penguat sendi dan proteoglikan untuk membuat jaringan tersebut elastis, serta

memelihara matriks tulang rawan sehingga fungsi bantalan rawan sendi tetap terjaga dengan baik. Kartilago tidak memiliki pembuluh darah sehingga proses perbaikan pada kartilago berbeda dengan jaringan-jaringan lain. Di kartilago, tahap perbaikannya sangat terbatas mengingat kurangnya vaskularisasi dan respon inflamasi sebelumnya.^{21,22,23}

Secara umum, kartilago akan mengalami replikasi dan memproduksi matriks baru untuk memperbaiki diri akibat jejas mekanis maupun kimiawi. Namun dalam hal ini, kondrosit gagal mensintesis matriks yang berkualitas dan memelihara keseimbangan antara degradasi dan sintesis matriks ekstraseluler, termasuk produksi kolagen tipe I, III, VI, dan X yang berlebihan dan sintesis proteoglikan yang pendek. Akibatnya, terjadi perubahan pada diameter dan orientasi serat kolagen yang mengubah 12 biomekanik kartilago, sehingga kartilago sendi kehilangan sifat kompresibilitasnya.^{19,22,24}

Beberapa keadaan seperti trauma / jejas mekanik akan menginduksi pelepasan enzim degradasi, seperti stromelysin dan *Matrix Metalloproteinases* (MMP). Stromelysin mendegradasi proteoglikan, sedangkan MMP mendegradasi proteoglikan dan kolagen matriks ekstraseluler. MMP diproduksi oleh kondrosit, kemudian diaktifkan melalui kaskade yang melibatkan proteinase serin (aktivator plasminogen), radikal bebas, dan beberapa MMP tipe membran. Kaskade enzimatik ini dikontrol oleh berbagai inhibitor, termasuk TIMP dan inhibitor aktivator plasminogen. *Tissue inhibitor of metalloproteinases* (TIMP) yang umumnya berfungsi menghambat MMP tidak dapat bekerja optimal karena di dalam rongga sendi ini cenderung bersifat asam oleh karena stromelysin (pH 5,5), sementara TIMP baru dapat bekerja optimal pada pH 7,5.^{22,25,26}

Matriks tulang rawan pada dasarnya merupakan gel amorf berpegas dengan susunan makromolekul khusus. Gel ini terutama

terdiri atas proteoglikan, selain sedikit protein dan glikoprotein. Di dalam gel tersebar serat kolagen halus yang dibentuk oleh kolagen tipe II. Serat kolagen halus ini cukup kuat untuk dilihat dengan MC karena hanya berdiameter 10 nm sampai 100 nm. Perkiraan kandungan kolagen minimal dan maksimal pada matriks tulang rawan ialah 40% dan 70% berat keringnya, namun masih ada variasi sumbernya. Lebih kurang setengah dari matriks organik terdapat berupa gel yang terutama terdiri atas proteoglikan tulang rawan yang hidrofilik kental.^{27,28,29,30,31}

Seperti halnya kolagen tipe II, proteoglikan tulang rawan dihasilkan setempat oleh kondrosit. Ciri tambahan yang khas untuk matriks tulang rawan ialah terdapatnya penimbunan proteoglikan supramolekular; kandungan proteoglikan merupakan dasar molekular daya pegasnya yang luar biasa. Kebanyakan proteoglikan tulang rawan terdapat berupa agregat proteoglikan. Sampai lebih kurang 100 molekul proteoglikan, masing-masing konfigurasi sesuai dengan gambaran proteoglikan heparan sulfat, mungkin tersusun berderet sepanjang molekul asam hialuronat. Agregat proteoglikan yang dihasilkan menyerupai botol bersikat dengan sejumlah bulu yang sesuai. Namun setiap bulu akan memiliki konfigurasi mirip lipan karena memiliki rantai glikosaminoglikans yang menjulur ke lateral.^{27,28,29,30,31}

Sumbu panjang botol sikat dalam analog ini ialah molekul linear asam hialuronat terentang. Setiap molekul proteoglikan yang terjulur ke samping berupa sikat terdiri atas (1) molekul protein pusat aksial panjang dengan (2) sejumlah rantai tambahan keratan sulfat di bagian proksimal dan (3) sejumlah lebih banyak lagi rantai tambahan kondrolitin sulfat distal. Kedua jenis rantai tambahan terjulur secara radial dari molekul protein pusat. Protein penambat menambat molekul- molekul protein pusat pada struktur agregat proteoglikan.^{27,28,29,30,31}

Proteoglikan dan agregat proteo-glikan tulang rawan dengan

jenis saling berbaur membentuk sejenis anyaman. Jenis susunan demikian hanya dapat dilihat bila diolah dengan sangat hati-hati, misalnya dengan memakai proses fikasi ringan yang terkontrol secara teliti dalam keadaan beku. Jaringan ini diduga tertanam pada kerangka penyokong terdiri atas serat-serat kolagen tipe II yang tidak dapat diregangkan, agaknya melalui interaksi antara agregat proteoglikan dan kolagen ini. ^{27,28,29,30,31}

Proteoglikan tulang rawan mengikat air dan memberi kekuatan. Sepanjang rantai glikosaminoglikan pada molekul proteoglikan terdapat gugus karboksil dan sulfat yang bermuatan negatif. Keadaan saling menjauh secara elektrostatik antara muatan demikian mengembangkan isi molekul proteoglikan secara maksimal dan memiliki sangat banyak celah untuk menampung molekul dan ion cairan interstisial. Sebagian molekul air interstisial bahkan mengalami pengikatan hidrogen pada gugus bermuatan negatif pada rantai glikosaminoglikan. Susunan demikian mempunyai manfaat ganda. ^{27,28,29,30,31}

Tidak saja ia menjamin bahwa jaringan proteoglikan akan menangkap dan menahan cukup banyak cairan interstisial, namun melengkapi matriks tulang rawan dengan mekanisme kekuatan intrinsik. Hal ini terjadi karena ada tenaga kompresif yang cukup besar untuk memindahkan molekul air interstisial yang terikat hidrogen dari daerah bermuatan negatif pada rantai glikosaminoglikan, mendekatkan daerah-daerah ini, sehingga daya saling-tolaknya yang meningkat menghadapi tenaga kompresif yang mengakibatkan pemindahan ini. ^{27,28,29,30,31}

Protein utama dalam matriks tulang rawan ialah kolagen tipe II dan protein penghubung yang disebut di atas. Kondronektin merupakan glikoprotein yang dihasilkan kondroblas dan yang memperkuat perlekatan sel ini dan kondrosit pada kolagen tulang rawan. Protein matriks lain yang disebut kondrokalsin diduga berperan dalam pengapuran tulang rawan hialin, seperti yang

dijelaskan sewaktu membahas kalsifikasi.^{27,28,29,30,31}

Pada sajian hematoxilina dan eosin, matriks tulang rawan hialin terpulsa biru pucat atau hampir tidak terpulsa warna; walaupun demikian daerah di sekitar kelompok sel isogen (*cell nest*) terpulsa lebih gelap. Hal ini terutama terjadi akibat kandungan glikosaminoglikan bersulfat dari proteoglikan tulang rawan, yang merupakan unsur pokok matriks yang mengelilingi kondrosit. Dikenal sebagai matriks teritorial (kapsular), daerah matriks ini juga terpulsa secara metakromatis karena banyaknya glikosaminoglikan, dan terpulsa secara positif dengan reaksi PAS karena kandungan glikoproteinnya. Pada daerah paling luarnya, banyak serat kolagen tersusun melingkari kondrosit atau sel-sel isogen. Di antara matriks teritorial kondrosit atau sel-sel isogen dan sel lain di sebelahnya terdapat daerah matriks interteritorial yang terpulsa merata.^{27,28,29,30,31}

Akhirnya 65% sampai 80% berat basah matriks tulang rawan merupakan cairan jaringan yang sebagian terperangkap dan sebagian terikat pada matriks yang memiliki struktur interna yang kompleks. Dapat hidupnya kondrosit yang terpendam itu pada akhirnya tergantung difusi yang mencukupi (adekuat) melalui komponen matriks esensial ini. Tambahan lagi, tulang rawan merupakan jaringan avaskular, artinya tidak memiliki pembuluh darah kapiler sendiri, meskipun pembuluh yang lebih besar dapat melintasinya tanpa memasoknya; pembuluh limfe pun tidak terdapat dalam jaringan ini. Namun banyaknya cairan jaringan yang tertahan dalam celah-celah jalinan proteoglikan memungkinkan nutrisi dan oksigen mencapai kondrositnya melalui difusi jarak-jauh dari kapiler yang terletak di luar tulang rawan itu sendiri. Produk sisa dapat berdifusi dalam arah yang berlawanan memasuki pembuluh demikian. Namun ketergantungan mutlak pada difusi jarak jauh ini menimbulkan masalah tersendiri, lebih-lebih bila garam kalsium yang tidak larut telah diendapkan di dalam

matriks. Pada kebanyakan kasus, yang matriks tulang rawannya telah diendapi garam demikian, kondrosit yang terbenam di situ akan diganti oleh jaringan tulang. Jaringan tulang memiliki susunan kanalikuli yang unik, yang memungkinkan matriksnya mengalami pengapuran tanpa mengganggu nutrisi sel-sel di dalamnya.^{27,28,29,30,31}

Pada tulang rawan sendi, kolagen agaknya abadi, namun proteoglikan secara perlahan diganti baru oleh molekul yang baru disintesis. Ada bukti bahwa kini proteoglikan yang dihasilkan berubah dengan meningkatnya usia. Jika kondrosit yang telah dipisahkan dari tulang rawan sendi hewan tua dibiak, maka mereka menghasilkan proteoglikan yang lebih kecil, dengan rantai kondroitin sulfat lebih pendek dibanding yang dihasilkan *in vitro* oleh kondrosit individu muda. Ada kemungkinan bahwa prevalensi osteo- artritis pada orang tua berhubungan dengan perubahan demikian dalam matrik tulang rawan. Diduga bahwa proteoglikan lebih kecil akan menyusun lebih sedikit air dan kurang mampu menahan kekuatan kompresi. Matriks akan lebih peka terhadap cedera kecil dalam menahan beban yang berulang, dan respons radang terkait terhadap cedera akan berakibat gejala nyeri artritis.^{27,28,29,30,31}

Berbagai faktor anabolik dan katabolik diketahui mempunyai kemampuan untuk mempengaruhi metabolisme kondrosit dalam turn over matriks rawan sendi. Sitokin, seperti *interleukin-1* (IL-1) dan *tumor necrosis factor* α (TNF- α) merangsang sintesis enzim proteolitik dan menginduksi degradasi kolagen dan proteoglikan yang secara simultan menghambat sintesa proteoglikan. Sitokin ini terutama disintesis oleh makrofag, yang lebih nyata pada keadaan inflamasi sendi. Hormon pertumbuhan seperti *transforming growth factor* (TGF- β) dan *insulin-like growth factor-1* (IGF-1) sebaliknya mempunyai efek anabolic terhadap metabolisme kondrosit. Peranannya sangat unik karena tidak hanya menstimulasi sintesis

proteoglikan tetapi punya efek melawan aksi IL-1 pada metabolisme kondrosit dengan menghambat efek katabolik pada rawan sendi.⁶¹

E. PATOFISIOLOGI

Osteoarthritis (OA) adalah penyakit sendi degeneratif dengan etiologi dan patogenesis yang belum jelas serta mengenai populasi luas. Pada umumnya penderita OA berusia di atas 40 tahun dan populasi bertambah berdasarkan peningkatan usia. Osteoarthritis merupakan gangguan yang disebabkan oleh multifaktorial antara lain usia, mekanik, genetik, humoral dan faktor kebudayaan.²⁴ Osteoarthritis merupakan suatu penyakit dengan perkembangan *slow progressive*, ditandai adanya perubahan metabolik, biokimia, struktur rawan sendi serta jaringan sekitarnya, sehingga menyebabkan gangguan fungsi sendi.³³

Kelainan utama pada OA adalah kerusakan rawan sendi yang dapat diikuti dengan penebalan tulang subkondral, pertumbuhan osteofit, kerusakan ligamen dan peradangan ringan pada sinovium, sehingga sendi yang bersangkutan membentuk efusi. Osteoarthritis terjadi akibat kondrosit (sel pembentuk proteoglikan dan kolagen pada rawan sendi) gagal dalam memelihara keseimbangan antara degradasi dan sintesis matriks ekstraseluler, sehingga terjadi perubahan diameter dan orientasi serat kolagen yang mengubah biomekanik dari tulang rawan, yang menjadikan tulang rawan sendi kehilangan sifat kompresibilitasnya yang unik.^{16,18}

Pada Osteoarthritis hilangnya rawan sendi merupakan titik sentral, rawan sendi secara bertahap akan mengalami degradasi dengan penurunan progresif jumlah proteoglikan. Oleh karena sintesis proteoglikan kolagen dan hialuronan meningkat pada OA, berarti aktivitas kataboliknya sangat tinggi. Walaupun mungkin penggunaan sendi berlebih merupakan faktor terjadinya kehilangan rawan sendi tetapi peranan *lysozom protease* (Cathepsin) dan

metalloprotease seperti stromelisin, kolagenase dan gelatinase cukup besar. Banyak peneliti berpendapat bahwa interleukin-1 sangat berperan pada progresivitas kerusakan rawan sendi. Sitokin ini diproduksi oleh sel mononuklear termasuk sel sinovia. IL-1 akan menstimulasi sintesis dan sekresi stromelisin, kolagenase, gelatinase dan *tissue plasminogen activator*. Diduga jumlah reseptor IL-1 pada kondrosit sangat meningkat, sehingga meningkatkan sensitivitas terhadap IL-1.⁶¹

Growth factor berperan pada proses perbaikan, faktor pertumbuhan ini akan memodulasi metabolisme kondrosit baik pada faktor katabolik maupun pada faktor anabolik. *Growth factor* tidak hanya meningkatkan sintesa proteoglikan, tetapi juga mengurangi reseptor IL-1 pada kondrosit dan menurunkan degradasi proteoglikan. Kualitas rawan sendi yang diperbaiki umumnya tidak sebagus rawan sendi normal dalam menghadapi tekanan mekanik dan akhirnya sintesis proteoglikan akan merosot, kondrosit tidak mampu lagi memelihara rawan sendi dan terjadilah stadium akhir dari OA yang disertai dengan hilangnya seluruh rawan sendi.⁶¹

F. FAKTOR RISIKO OSTEOARTHRITIS LUTUT

Secara garis besar, terdapat dua pembagian faktor risiko OA lutut yaitu faktor predisposisi dan faktor biomekanis. Faktor predisposisi merupakan faktor yang memudahkan seseorang untuk terserang OA lutut. Sedangkan faktor biomekanik lebih cenderung kepada faktor mekanis / gerak tubuh yang memberikan beban atau tekanan pada sendi lutut sebagai alat gerak tubuh, sehingga meningkatkan risiko terjadinya OA lutut.³⁴

1. Faktor Predisposisi

a. Faktor Demografi

- **Usia**

Proses penuaan dianggap sebagai penyebab peningkatan kelemahan di sekitar sendi, penurunan

kelenturan sendi, kalsifikasi tulang rawan dan menurunkan fungsi kondrosit, yang semuanya mendukung terjadinya OA. Studi Framingham menunjukkan bahwa 27% orang berusia 63 – 70 tahun memiliki bukti radiografik menderita OA lutut, yang meningkat mencapai 40% pada usia 80 tahun atau lebih.²⁷ Studi lain membuktikan bahwa risiko seseorang mengalami gejala timbulnya OA lutut adalah mulai usia 50 tahun.²⁸ Studi mengenai kelenturan pada OA telah menemukan bahwa terjadi penurunan kelenturan pada pasien usia tua dengan OA lutut.³⁷

- Jenis kelamin

Prevalensi OA pada laki-laki sebelum usia 50 tahun lebih tinggi dibandingkan perempuan, tetapi setelah usia lebih dari 50 tahun prevalensi perempuan lebih tinggi menderita OA dibandingkan laki-laki. Perbedaan tersebut menjadi semakin berkurang setelah menginjak usia 80 tahun. Hal tersebut diperkirakan karena pada masa usia 50 – 80 tahun perempuan mengalami pengurangan hormon estrogen yang signifikan.³⁸

- Ras / Etnis

Prevalensi OA lutut pada penderita di negara Eropa dan Amerika tidak berbeda, sedangkan suatu penelitian membuktikan bahwa ras Afrika – Amerika memiliki risiko menderita OA lutut 2 kali lebih besar dibandingkan ras Kaukasia. Penduduk Asia juga memiliki risiko menderita OA lutut lebih tinggi dibandingkan Kaukasia.^{26,31} Suatu studi lain menyimpulkan bahwa populasi kulit berwarna lebih banyak terserang OA dibandingkan kulit putih.¹⁸

- Faktor Genetik

Faktor genetik diduga juga berperan pada kejadian OA lutut, hal tersebut berhubungan dengan abnormalitas kode genetik untuk sintesis kolagen yang bersifat diturunkan.³⁴

- Faktor Gaya Hidup - Kebiasaan Merokok

Banyak penelitian telah membuktikan bahwa ada hubungan positif antara merokok dengan OA lutut. Merokok meningkatkan kandungan racun dalam darah dan mematikan jaringan akibat kekurangan oksigen, yang memungkinkan terjadinya kerusakan tulang rawan. Rokok juga dapat merusak sel tulang rawan sendi. Hubungan antara merokok dengan hilangnya tulang rawan pada OA lutut dapat dijelaskan sebagai berikut: ⁴⁰

- Merokok dapat merusak sel dan menghambat proliferasi sel tulang rawan sendi.
- Merokok dapat meningkatkan tekanan oksidan yang mempengaruhi hilangnya tulang rawan.
- Merokok dapat meningkatkan kandungan karbon monoksida dalam darah, menyebabkan jaringan kekurangan oksigen dan dapat menghambat pembentukan tulang rawan.

Di sisi lain, terdapat penelitian yang menyimpulkan bahwa merokok memiliki efek protektif terhadap kejadian OA lutut. Hal tersebut diperoleh setelah mengendalikan variabel perancu yang potensial seperti berat badan.³⁴

- Faktor Metabolik - Obesitas

Obesitas merupakan faktor risiko terkuat yang dapat dimodifikasi. Selama berjalan, setengah berat badan bertumpu pada sendi lutut. Peningkatan berat badan akan melipatgandakan beban sendi lutut saat berjalan. Studi di Chingford menunjukkan bahwa untuk setiap peningkatan Indeks Massa Tubuh (IMT) sebesar 2 unit (kira-kira 5 kg berat badan), rasio odds untuk menderita OA lutut secara radiografik meningkat sebesar 1,36 poin.⁴¹

Penelitian tersebut menyimpulkan bahwa semakin berat tubuh akan meningkatkan risiko menderita OA lutut.

Kehilangan 5 kg berat badan akan mengurangi risiko OA lutut secara simtomatik pada perempuan sebesar 50%. Demikian juga peningkatan risiko mengalami OA lutut yang progresif tampak pada orang-orang yang kelebihan berat badan dengan penyakit pada bagian tubuh tertentu.³⁸

- Osteoporosis

Hubungan antara OA lutut dan osteoporosis mendukung teori bahwa gerakan mekanis yang abnormal tulang akan mempercepat kerusakan tulang rawan sendi. Suatu studi menunjukkan bahwa terdapat kasus OA lutut tinggi pada penderita osteoporosis.³⁴

- Penyakit Lain

OA lutut terbukti berhubungan dengan diabetes mellitus, hipertensi dan hiperurikemi, dengan catatan pasien tidak mengalami obesitas.³⁴

- Histerektomi

Prevalensi OA lutut pada perempuan yang mengalami pengangkatan rahim lebih tinggi dibandingkan perempuan yang tidak mengalami pengangkatan rahim. Hal ini diduga berkaitan dengan pengurangan produksi hormon estrogen setelah dilakukan pengangkatan rahim.³⁴

- Menisektomi

Osteoarthritis lutut dapat terjadi pada 89% pasien yang telah menjalani menisektomi.¹⁸ Menisektomi merupakan operasi yang dilakukan di daerah lutut dan telah diidentifikasi sebagai faktor risiko penting bagi OA lutut.¹¹ Hal tersebut dimungkinkan karena beberapa hal berikut ini:⁴³

- Hilangnya jaringan meniskus akibat menisektomi membuat tekanan berlebih pada tulang rawan sendi sehingga memicu timbulnya OA lutut.
- Bagi pasien yang mengalami menisektomi, degenerasi meniskal dan robekan mungkin menjadi lebih luas dan

perubahan pada tulang rawan sendi akan lebih besar daripada mereka yang tidak melakukan menisektomi.

2. Faktor Biomekanis

a. Riwayat Trauma Lutut

Trauma lutut yang akut termasuk robekan pada ligamentum krusiatum dan meniskus merupakan faktor risiko timbulnya OA lutut.¹⁰ Studi Framingham menemukan bahwa orang dengan riwayat trauma lutut memiliki risiko 5 – 6 kali lipat lebih tinggi untuk menderita OA lutut. Hal tersebut biasanya terjadi pada kelompok usia yang lebih muda serta dapat menyebabkan kecacatan yang lama dan pengangguran.³⁵

b. Kelainan Anatomis

Faktor risiko timbulnya OA lutut antara lain kelainan lokal pada sendi lutut seperti *genu varum*, *genu valgus*, *Legg – Calve – Perthes disease* dan *displasia asetabulum*. Kelemahan otot kuadrisep dan laksiti ligamentum pada sendi lutut termasuk kelainan lokal yang juga menjadi faktor risiko OA lutut.³⁴

c. Pekerjaan

Osteoarthritis banyak ditemukan pada pekerja fisik berat, terutama yang banyak menggunakan kekuatan yang bertumpu pada lutut. Prevalensi lebih tinggi menderita OA lutut ditemukan pada kuli pelabuhan, petani dan penambang dibandingkan pada pekerja yang tidak banyak menggunakan kekuatan lutut seperti pekerja administrasi.^{18,44}

Terdapat hubungan signifikan antara pekerjaan yang menggunakan kekuatan lutut dan kejadian OA lutut.⁴⁵

d. Aktivitas fisik

Aktivitas fisik berat seperti berdiri lama (2 jam atau lebih setiap hari), berjalan jarak jauh (2 jam atau lebih setiap hari), mengangkat barang berat (10 kg – 50 kg selama 10 kali atau lebih setiap minggu), mendorong objek yang berat (10 kg –50

kg selama 10 kali atau lebih setiap minggu), naik turun tangga setiap hari merupakan faktor risiko OA lutut.^{18, 46}

e. Kebiasaan olahraga

Atlit olah raga benturan keras dan membebani lutut seperti sepak bola, lari maraton dan kung fu memiliki risiko meningkat untuk menderita OA lutut. Kelemahan otot kuadrisep primer merupakan faktor risiko bagi terjadinya OA dengan proses menurunkan stabilitas sendi dan mengurangi *shock* yang menyerap materi otot. Tetapi, di sisi lain seseorang yang memiliki aktivitas minim sehari-hari juga berisiko mengalami OA lutut.³⁴

Ketika seseorang tidak melakukan gerakan, aliran cairan sendi akan berkurang dan berakibat aliran makanan yang masuk ke sendi juga berkurang. Hal tersebut akan mengakibatkan proses degeneratif menjadi berlebihan.⁴⁷

G. KLASIFIKASI OSTEOARTHRITIS

Diklasifikasikan oleh Altman et al menjadi 2 golongan, yaitu OA primer dan OA sekunder.⁴⁸

1. Osteoarthritis primer

Osteoarthritis primer atau OA idiopatik belum diketahui penyebabnya dan tidak berhubungan dengan penyakit sistemik maupun proses perubahan lokal pada sendi. Meski demikian, osteoarthritis primer banyak dihubungkan pada penuaan. Pada orangtua, volume air dari tulang muda meningkat dan susunan protein tulang mengalami degenerasi. Akhirnya, kartilago mulai degenerasi dengan mengelupas atau membentuk tulang muda yang kecil.^{19,49}

Pada kasus-kasus lanjut, ada kehilangan total dari bantal kartilago antara tulang-tulang dan sendi-sendi. Penggunaan berulang dari sendi-sendi yang terpakai dari tahun ke tahun dapat membuat bantalan tulang mengalami iritasi dan meradang,

menyebabkan nyeri dan pembengkakan sendi. Kehilangan bantalan tulang ini menyebabkan gesekan antar tulang, menjurus pada nyeri dan keterbatasan mobilitas sendi. Peradangan dari kartilago dapat juga menstimulasi pertumbuhan tulang baru yang terbentuk di sekitar sendi-sendi.⁴⁹

Osteoarthritis primer ini dapat meliputi sendi-sendi perifer (baik satu maupun banyak sendi), sendi interphalang, sendi besar (panggul, lutut), sendi-sendi kecil (carpometacarpal, metacarpophalangeal), sendi apophyseal dan atau intervertebral pada tulang belakang, maupun variasi lainnya seperti OA inflamatorik erosif, OA generalisata, chondromalacia patella, atau Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis (DISH).⁴⁸

2. Osteoarthritis sekunder

Osteoarthritis sekunder adalah OA yang disebabkan oleh penyakit atau kondisi lainnya seperti pada post-traumatik, kelainan kongenital dan pertumbuhan (baik lokal maupun generalisata), kelainan tulang dan sendi, penyakit akibat deposit kalsium, kelainan endokrin, metabolik, inflamasi, 10 imobilitas yang terlalu lama, serta faktor risiko lainnya seperti obesitas, operasi yang berulang kali pada struktur-struktur sendi, dan sebagainya.^{21,48}

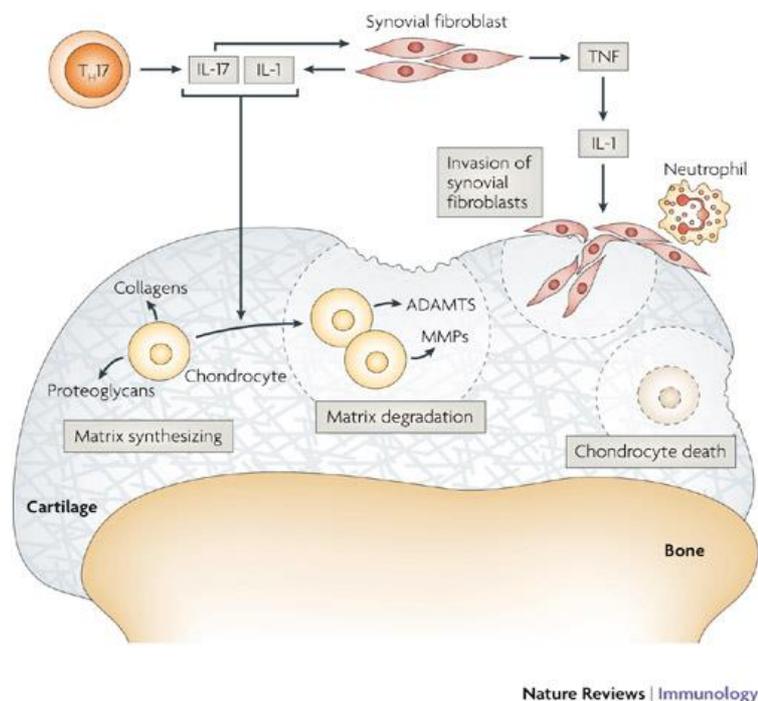
Terjadinya OA tidak lepas dari banyak persendian yang ada di dalam tubuh manusia. Sebanyak 230 sendi menghubungkan 206 tulang yang memungkinkan terjadinya gesekan. Untuk melindungi tulang dari gesekan, di dalam tubuh ada tulang rawan. Namun karena berbagai faktor risiko yang ada, maka terjadi erosi pada tulang rawan dan berkurangnya cairan pada sendi. Tulang rawan sendiri berfungsi untuk meredam getar antar tulang. Tulang rawan terdiri atas jaringan lunak kolagen yang berfungsi untuk menguatkan sendi, proteoglikan yang membuat jaringan tersebut elastis dan air (70% bagian) yang menjadi bantalan, pelumas dan pemberi nutrisi.⁵⁰

Kondrosit adalah sel yang tugasnya membentuk proteoglikan

dan kolagen pada rawan sendi. Osteoarthritis terjadi akibat kondrosit gagal mensintesis matriks yang berkualitas dan 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.^{18,24,34}

Kondrosit, sinoviosit juga berperan pada patogenesis OA, terutama setelah terjadi sinovitis, yang menyebabkan nyeri dan perasaan tidak nyaman. Sinoviosit yang mengalami peradangan akan menghasilkan *Matrix Metalloproteinases* (MMPs) dan berbagai sitokin yang akan dilepaskan ke dalam rongga sendi dan merusak matriks rawan sendi serta mengaktifkan kondrosit. Pada akhirnya tulang subkondral juga akan ikut berperan, dimana osteoblas akan terangsang dan menghasilkan enzim proteolitik.^{18,24}

Agrekanase merupakan enzim yang akan memecah proteoglikan di dalam matriks rawan sendi yang disebut agrekan. 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, 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.³⁴



Gambar 2. Jalur regulasi aktivasi kondrosit dan degradasi kartilago pada rheumatoid arthritis (McInnes, 2007)

Berbagai sitokin turut berperan merangsang kondrosit dalam menghasilkan enzim perusak rawan sendi. Sitokin-sitokin pro-inflamasi akan melekat pada reseptor di permukaan kondrosit dan sinoviosit dan menyebabkan transkripsi gene MMP sehingga produksi enzim tersebut meningkat. Sitokin yang terpenting adalah IL-1, selain sebagai sitokin pengatur (IL-6, IL-8, LIFI) dan sitokin inhibitor (IL-4, IL- 10, IL-13 dan IFN- γ). Sitokin inhibitor ini bersama IL-Ira dapat menghambat sekresi berbagai MMPs dan meningkatkan sekresi TIMPs. Selain itu, IL-4 dan IL-13 juga dapat melawan efek metabolik IL-1. IL-1 juga berperan menurunkan sintesis kolagen tipe II dan IX dan meningkatkan sintesis kolagen tipe I dan III, sehingga menghasilkan matriks rawan sendi yang berkualitas buruk.^{18,50}

Dalam persendian khususnya sendi lutut pada manusia yang tulang rawannya sering mendapatkan tekanan dan gesekan beberapa juta kali per tahun. Sel kondrosit dewasa biasanya tidak membagi in vivo, Defek pada permukaan tulang rawan tidak dapat

memperbaiki diri sendiri. Oleh karena itu, untuk mempertahankan fungsinya harus ada mekanisme biologis yang dapat membantu meminimalkan kerusakan akibat dari aktivitas sehari-hari. Bahwa perlindungan permukaan tulang rawan yang tidak sempurna menunjukkan prevalensi osteoarthritis pada populasi manusia. Selain menjadi sasaran kekuatan ekstrem, tulang rawan adalah avascular, berasal makanannya dari cairan sinovial, filtrat darah yang memiliki komponen ditambahkan dan dihapus oleh sel intima lapisan sendi kapsul, yaitu synoviosit.⁵²

Lubricin, produk dari gen proteoglikan 4 (PRG4) merupakan komponen utama dari cairan sinovial dan berpartisipasi dalam pelumasan permukaan sendi sinovial. PRG4 juga mengkodekan produk gen terkait *superficial zona protein* (SZP), *megakaryocyte-stimulating factor* (MSF), dan hemangiopoietin (Hapo). SZP diekspresikan zona superfisial kondrosit pada permukaan tulang rawan, namun tidak pada zona pertengahan dan zona dalam kondrosit. MSF dimurnikan dari urin manusia dan ditemukan untuk merangsang pertumbuhan platelet-forming cells secara in vitro. Hapo diidentifikasi sebagai faktor yang mampu menginduksi pertumbuhan hematopoietik dan sel endotel/sel-sel progenitor. Pasien dengan *camptodactyly-arthropathy-coxa vara-pericarditis syndrome* (CACP) mengalami kegagalan fungsi mutasi pada PRG4 tetapi tidak memiliki kelainan hematologi, secara in vivo fungsi dari MSF dan Hapo tetap belum ditentukan.⁵²

Di sini, kita menggunakan "lubricin" ketika mengacu pada produk protein yang diekspresikan oleh sel dalam persendian, mengakui bahwa bentuk-bentuk sambatan alternatif dan versi modifikasi-translationaly pasca protein dengan sifat biologis tambahan mungkin ada. Peran penting untuk lubricin dalam menjaga integritas bersama ditunjukkan oleh identifikasi mutasi penyebab penyakit pada pasien dengan autosomal resesif gangguan CACP.

Individu dengan CACP memiliki normal muncul sendi saat lahir, tetapi dengan bertambahnya umur mengembangkan kegagalan bersama terkait dengan peradangan hiperplasia synoviosit dan fibrosis subintimal dari kapsul synovial.⁵²

Proteoglikan 4 (PRG4/lubricin) disekresikan oleh sel-sel yang berada di kartilago artikular dan melapisi sendi sinovial. Lubricin mungkin berperan dalam memodulasi respon inflamasi melalui interaksi dengan CD44. Hal ini memainkan peran yang lebih besar dalam modulasi peradangan/kekebalan melalui interaksi dengan *Toll-like receptor* (TLRs). Sel-sel *Human Embryonic Kidney* (HEK) yang mengekspresikan TLR 2, 4 atau 5 secara berlebihan dan resonansi plasmin permukaan digunakan mengikat dan mengaktifkan TLR. Lubricin dapat mengikat dan mengatur aktivitas TLRs dalam pensinyalan inflamasi. Pada penelitian secara *in vivo* melalui injeksi lubrisin intraartikular pada model OA tikus di mana terjadi penghambatan sinyal inflamasi sistemik dan pengurangan nyeri. Lubricin memainkan peran penting dalam mengatur lingkungan inflamasi di bawah kondisi homeostatis dan cedera jaringan.⁹⁵

Osteoarthritis (OA) mempengaruhi semua jaringan di sendi sinovial, namun ciri khas dari penyakit ini adalah hilangnya tulang rawan artikular. Di dalam sendi, tulang rawan artikular membentuk biointerface dengan sifat gesekan rendah. Sifat ini difasilitasi oleh berbagai mode pelumasan dan cairan sinovial (SF) di sekitarnya. SF mengandung produk sel yang disekresikan yang melapisi rongga sendi, beberapa di antaranya memberikan fungsi pelumasan pada kartilago artikular. Selain itu, terdapat bukti yang menunjukkan bahwa kegagalan dalam mekanisme pelumasan dapat menyebabkan pengerasan dan erosi tulang rawan yang sering terlihat pada proses penuaan.⁹⁵

Proteoglikan 4 (PRG4), glikoprotein mirip musin yang juga

dikenal sebagai lubricin awalnya ditemukan di SF, hadir di permukaan tulang rawan artikular di mana ia berkontribusi pada pemeliharaan dan integritas sendi. Lubricin (bersama dengan *hyaluronan* (HA) sebuah disakarida berulang yang juga ada di SF dan pada permukaan tulang rawan), berfungsi sebagai pelumas antar tulang rawan yang tergantung dosisnya. Molekul-molekul ini bekerja secara sinergis untuk mengurangi gesekan.⁹⁵ Penurunan konsentrasi pelumas di SF setelah cedera dikaitkan dengan peningkatan kerusakan tulang rawan, dan mungkin berperan dalam degenerasi selanjutnya yang mengarah ke OA. Pada pasien dengan cedera lutut akut, kerusakan tulang rawan dikaitkan dengan penurunan kemampuan pelumasan batas SF. Kurangnya lubricin juga telah terbukti berkontribusi pada kematian kondrosit tanpa adanya patologi sendi lainnya. Pemberian lubricin secara lokal telah terbukti efektif secara terapeutik dalam mencegah degenerasi tulang rawan pada model tikus OA. Mengingat hubungan sinergis antara lubricin dan HA dalam hal pelumasan lubricin mungkin juga memiliki kemampuan untuk mengatur jalur inflamasi baik sendiri atau bersamaan dengan HA.⁹⁵

Kesimpulannya, hasil ini mengkonfirmasi bahwa CoF in vitro dipengaruhi oleh komposisi cairan pelumas antara gesekan antar sendi dan bahan pelumas itu sendiri. Viskositas pelumas terutama ditentukan oleh adanya HA, tetapi untuk pelumasan batas dalam cairan kaya HA, PRG4 adalah komponen utama yang mampu mengurangi gesekan pada antar permukaan kartilago-kartilago. Hal ini menunjukkan pentingnya memilih solusi pelumasan yang tepat untuk mengevaluasi bahan implan dengan uji biotribologi. Larutan pelumas yang tidak mengandung HA dan PRG4 menghasilkan nilai CoF yang jauh lebih tinggi secara in vitro. Hal ini memungkinkan untuk optimalisasi in vitro yang difungsikan dari implan pelapis tulang rawan. PRG4 adalah komponen kunci untuk mengurangi gesekan dan masih ada dalam cairan peri-prostetik, disarankan untuk

mengembangkan pelapisan untuk implan pelapis tulang rawan yang mengikat PRG4 baik untuk implan osteokondral maupun untuk sendi artifisial.⁹⁶

Komponen biologis cairan sinovial (SF) dan konsentrasinya memainkan peran penting dalam mekanisme pelumasan sendi sinovial. Di antara komponen SF, protein albumin, asam hialuronat polisakarida linier (HA), glikoprotein mirip musin bernama lubricin, juga dikenal sebagai proteoglikan 4 (PRG4) dan fosfolipid aktif permukaan (SAPL) seperti 1-palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (POPC) adalah komponen utama yang diyakini bertanggung jawab dalam pelumasan sendi.⁹⁶

Penelitian telah mengungkapkan bahwa cairan sinovial yang kekurangan pelumas pada sebagian pasien dengan OA gagal untuk melumasi tulang rawan dan bahwa batas pelumasan dapat dipulihkan dengan penambahan pelumas rekombinan eksogen. Pada pasien manusia dengan cedera ligamen anterior cruciate (ACL) dan pada model hewan pengerat cedera ACL, konsentrasi pelumas cairan sinovial menurun pada sendi yang cedera dibandingkan dengan kontrol. Konsentrasi pelumas cairan sinovial juga menurun pada populasi pasien manusia dengan OA dan RA stadium akhir. Banyak bukti menunjukkan bahwa suplementasi pelumas, baik melalui overekspresi genetik atau suplemen pelumas rekombinan menunda perkembangan OA pada model hewan pengerat.⁹⁶

Terdapat perbedaan yang signifikan secara statistik dalam data ELISA pelumas antara tiga tingkat keparahan, semua tingkat OA derajat 1, 2, dan 3 digabungkan bersama dan dibandingkan dengan sendi normal. Kriteria penilaian OA dan durasi cedera tidak menjadi batasan dalam penelitian OA secara eksperimental, dan hasil ELISA lubricin menunjukkan peningkatan konsentrasi lubricin yang signifikan pada sendi rematik dibandingkan dengan sendi yang

sehat.⁹⁶ Konsentrasi pelumas meningkat dalam cairan sinovial setelah induksi OA, memuncak pada 21 hari pasca operasi pada sendi OA. Ekspresi PRG4 membran sinovial meningkat hampir 2 kali lipat pada OA alami, sedangkan ekspresi PRG4 kartilago menurun 2,5 kali lipat. Lubricin *immunostaining* lebih menonjol pada membran sinovial dari sendi OA dibandingkan dengan kontrol, dengan lokalisasi lubricin yang intens ke lokasi kerusakan tulang rawan. Kesimpulannya meskipun ekspresi gen PRG4 menurun pada kartilago OA, ekspresi PRG4 membran sinovial, konsentrasi pelumas cairan sinovial dan *immunostaining* lubricin semuanya meningkat pada model OA. Lubricin dapat ditingkatkan untuk melindungi sendi dari OA pasca trauma.⁹⁸

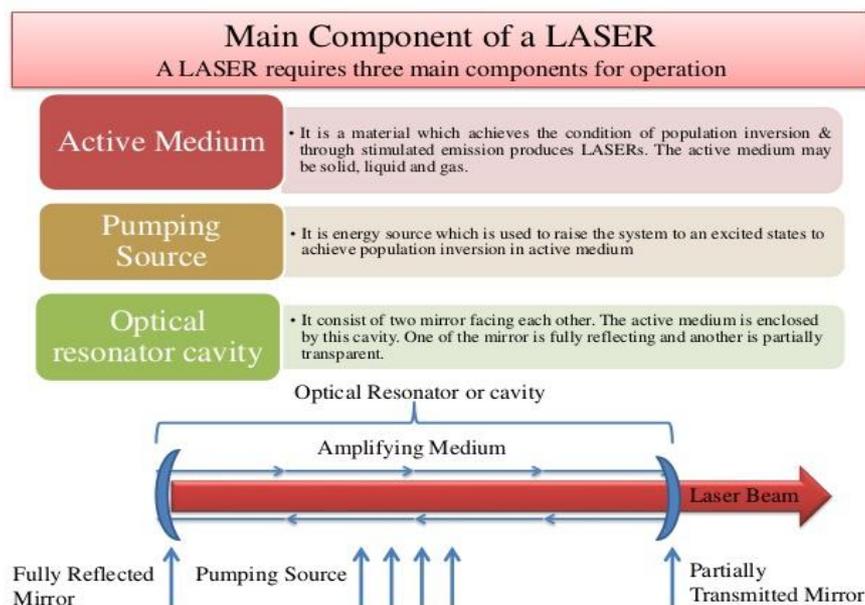
Sementara, ada bukti kuat yang menunjukkan kegagalan dalam mekanisme pelumasan dapat berkontribusi pada pengerasan dan erosi tulang rawan yang sering diamati pada penuaan dan OA. Peran PRG4 dalam perkembangan, maturasi dan homeostasis dari tulang subkondral yang mendasarinya. Temuan dari studi saat ini menunjukkan bahwa PRG4 memainkan peran kunci dalam pematangan tulang subkondral.⁹⁹

H. LASER

Laser merupakan singkatan dari *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation* (penguatan cahaya dengan stimulasi emisi radiasi), yang artinya dihasilkannya sumber cahaya dengan intensitas yang besar dan fase koheren. Dasar teori laser awalnya di mulai dari perubahan abad, dicetuskan oleh *physicists* planck dan Einstein. Pada masa ini banyak ditemukan berbagai spekulasi dan diskusi mengenai konsep Maxwell mengenai radiasi gelombang elektromagnetik. Untuk mendapatkan penjelasan mengenai anomaly ini, plank membuat teori baru: bahwa radiasi dapat dianggap sebagai *discrete quantal* atau sebuah energi. Berdasarkan konsep plank inilah Einstein mempublikasikan sebuah

paper pada tahun dengan judul 'Zur Quantum Theori der Starhlung' yang menjadi kunci dasar stimulasi emisi dari photon ^{63,64}

Prinsip Komponen Sistem Laser



Gambar 3. Komponen Sistem Laser (Baxter, 1994)

Dalam menghasilkan tenaga radiasi laser, laser dibagi menjadi 2 yaitu berdasarkan daya atau intensitasnya :

Tabel 2. Perbedaan Laser. (Turner, 2004)

Low Intensity Laser Therapy (LILT)	High Intensity Laser Therapy (HILT)
<ul style="list-style-type: none"> • Laser kelas 3B • 600-1000 nm • Keluaran daya mencapai 500 – 1000 mW/cm² • Efek analgesi, biostimulasi • Tidak peningkatan suhu jaringan^{42,43} • Penetrasi 3 – 5 cm 	<ul style="list-style-type: none"> • Laser kelas 4 • 1064 nm • Keluaran daya melebihi 500 – 1000 mW/cm² • Efek fotokimia, fotomekanik, fototermal • Penetrasi mencapai 10 cm

Dalam menghasilkan tenaga radiasi laser, maka sebuah alat laser harus memiliki 3 komponen yang penting ^{63,64}.

1. Lasing Medium

Lasing medium merupakan suatu material yang dapat menyerap energi yang dihasilkan dari sumber eksitasi eksternal melalui perubahan dari susunan subatomik yaitu molekul, atom atau ion yang kemudian melepaskan kelebihan energi menjadi sinar photon. Biasanya hal ini didapatkan dengan eksitasi electron ke energi yang lebih tinggi levelnya, sinar photon berubah sementara electron turun menjadi energi yang lebih rendah. Lasing media dapat berupa gas, cairan. Kristal padat atau semikonduktor.^{63,64}

Walaupun contoh dari lasing media dapat ditemukan pada berbagai macam alat medis maupun operatif, untuk sistem laser yang banyak digunakan pada *low intensity laser therapy* dalam bentuk gas (He-Ne) atau semikonduktor seperti *gallium arsenide* (GaAs) atau *gallium aluminium arsenide*. Belakangan ini lasing medium yang sering digunakan disebut “p-n junction”, yang sangat mirip dengan *light emitting diodes* (LED) yang biasa ditemukan di stereo atau di *dashboard* mobil.^{63,64}

Pemilihan *lasing medium* yang digunakan dalam memproduksi sebuah laser sangat penting untuk memerintahkan panjang gelombang dari *output* mesin, maka akan muncul warna dari radiasi. Oleh sebab itu, medium ini sering kali di gunakan untuk mendeskripsikan peralatan laser dalam penelitian, daripada menjelaskan secara spesifik panjang gelombang dari pancaran radiasi laser. Sebagai contoh, para *sales representative* akan menggunakan kata ‘He-Ne laser’ atau ‘*Gallium arsenide laser*’. Harus di catat, walaupun panjang gelombang yang berkaitan dengan sistem laser GaAs atau He-Ne berada pada 904 nm dan 632.8 nm, tidak dapat dinamakan *aluminium arsenide* (GaAlAs).^{63,64}

Dalam hal ini panjang gelombang dari pancaran radiasi tergantung kepada jumlah aluminium yang digunakan pada diode laser; seperti pada bahan dioda semikonduktor yang dapat di buat

untuk memproduksi radiasi dalam berbagai panjang gelombang dari yang merah terlihat sampai ke spektrum infra merah.^{63,64}

Lasing medium sering digunakan untuk keperluan *therapeutic* sistem laser yang menghasilkan panjang gelombang single dari pancaran sinar laser. Hal ini penting untuk diingat bahwa masih banyak sumber media lain yang dapat memancarkan radiasi dengan simultan satu panjang gelombang untuk alat medis.^{63,64}

2. Sumber energi

Sumber energi ini digunakan untuk mengeksitasi atau memompa pada *lasing medium* ke level yang lebih tinggi sehingga dapat menghasilkan radiasi laser. *Lasing medium* yang sering digunakan pada alat-alat terapi; bahan gas atau semikonduktor yang menjadi elektrik sehingga membutuhkan power supply. Sedangkan untuk terapi laser yang biasanya digunakan secara *portable* (penggunaan dalam kedokteran olahraga), maka dari itu harus menggunakan sumber daya yang *rechargeable*.^{63,64}

3. Struktur mekanikal

Struktur mekanikal terdiri dari *lasing medium* dengan sebuah ruang terletak ditengah, pada dua cermin di awal dan akhir. Cermin ini secara selektif akan memilah refleksi cahaya yang dihasilkan mesin dengan panjang gelombang tertentu, kemudian dipasangkan sehingga dapat parallel dengan lainnya, dengan jarak antar cahaya 2x lipat panjang gelombang laser. Susunan ini memungkinkan refleksi cahaya photon untuk bergerak maju- mundur melintasi ruangan, lalu menghasilkan resonansi photon intens di dalam medium.^{63,64}

Pada *lasing media* yang berbahan semikonduktor, ujung diode (persimpangan p-n) dapat dipoles dan digunakan sebagai cermin. Sebagai tambahan, meningkatnya penggunaan unit terapeutik berbasis dioda yang ada secara komersial, membuat lensa dimasukkan ke dalam struktur mekanik, sebagai bagian integral dari unit. Lensa tersebut akan membantu memusatkan *output* unit terapi

ke area yang lebih kecil dari jaringan target dan dengan demikian akan meningkatkan kepadatan photon pada jaringan yang diradiasi.

63,64

Struktur mekanik juga dapat menyediakan pemasangan untuk sumber energi dan perangkat kontrol (mis. Sebagian besar sistem He-Ne) atau menyediakan terminal yang sesuai untuk koneksi ke unit kontrol terpisah. Untuk sistem laser jenis semikonduktor yang paling umum digunakan dalam aplikasi laser terapeutik, struktur mekanis yang mengandung media penguat dipasang di dalam unit perawatan genggam atau probe, yang biasanya dihubungkan secara fleksibel ke unit kontrol terpisah.^{63,64}

Monokromatisitas dapat dianggap sebagai sifat paling penting dari sinar laser, dan yang membedakan radiasi yang dihasilkan oleh sumber cahaya lain yang biasa digunakan. Dapat dipahami bahwa dari sifat ini didapatkan berbagai panjang gelombang yang dihasilkan oleh sumber cahaya. Karena masing-masing panjang gelombang dalam rentang yang terlihat sesuai dengan warna, radiasi yang dihasilkan oleh sumber-sumber tersebut menghasilkan sensasi warna putih saat difokuskan ke retina. Karena panjang gelombang ini sesuai dengan satu warna, maka cahaya yang dihasilkan oleh laser dapat dikatakan mono (tunggal) berwarna (berwarna).^{63,64}

Harus ditekankan pada titik ini bahwa bahkan lampu infra-merah dan ultra-violet yang masih sering digunakan dalam praktik klinis akan menghasilkan pilihan panjang gelombang dalam kisaran tertentu, sehingga sementara nama yang digunakan untuk menggambarkan radiasi yang dihasilkan oleh ini perangkat akan menyarankan bahwa mereka monokromatik, ini fakta yang salah. Seharusnya jelas bahwa istilah ultraviolet dan inframerah digunakan untuk menggambarkan berbagai panjang gelombang dalam spektrum elektromagnetik. Jadi, bila dimungkinkan untuk memberikan dosis yang sama dari setiap modalitas, iradiasi jaringan

dengan laser infra-merah tidak secara langsung sebanding dengan dosis radiasi setara yang dapat diberikan oleh lampu perawatan infra-merah.^{63,64}

Agar dapat terjadi penyerapan cahaya oleh atom, energi kuantal yang dibawa oleh masing-masing foton laser harus sama dengan energi yang dibutuhkan oleh salah satu elektron atom untuk bergerak dari energi (*ground*) bawah ke energi yang lebih tinggi. Seperti yang telah dinyatakan sebelumnya, elektron tidak dapat naik ke tingkat energi 'menengah', hanya dapat menyerap jumlah yang pas atau kuantal energi yang mewakili perbedaan pada struktur subatomic. Hal ini ditentukan oleh perbedaan energi diantara berbagai level valensi dalam atom. Tingkat energi ini bervariasi, antara molekul ke molekul, atom ke atom, atau ion ke ion.^{63,64}

Jadi, sebagai energi kuantum foton akan menentukan panjang gelombangnya begitupun sebaliknya. Atom ini hanya dapat menyerap tiga panjang gelombang radiasi kejadian tertentu. Ketiga panjang gelombang ini secara kolektif dikenal sebagai spektra serapan atom dan spesifik. Jadi, penyerapan atom tertentu terkadang dikatakan sebagai panjang gelombang yang spesifik.^{63,64}

Dari hipotesis sampai ke penerapan dalam bidang jaringan biologis, perbedaan utama adalah bahwa atom seperti jarang ditemukan dalam isolasi dalam jaringan, tetapi biasanya hanya ditemui sebagai komponen kecil di dalam molekul yang jauh lebih besar dan kompleks yang ditemukan dalam jaringan. Namun kondisi yang dijelaskan di atas berlaku untuk molekul biologis (atau biomolekul). Akibatnya berbagai biomolekul yang terkandung dalam volume jaringan yang diiradiasi selama perawatan LILT (*Low Intensity Laser Therapy*) akan berbeda satu sama lain dalam spektrum serapannya dan dengan demikian panjang gelombang radiasi yang mampu mereka serap. Panjang gelombang yang spesifik dalam penyerapan merupakan salah satu konsep paling penting dalam fotobiomodulasi laser dan merupakan alasan

mengapa hasil klinis atau penelitian yang diperoleh dengan unit laser yang beroperasi pada satu panjang gelombang tidak dapat diharapkan setelah iradiasi dengan unit alternatif yang beroperasi pada panjang gelombang lain.^{63,64}

Sumber cahaya yang non-laser biasanya akan memancarkan secara seragam ke segala arah. Bila mencoba menghasilkan berkas cahaya paralel dengan sumber-sumber tersebut, mis. melalui penggunaan lensa, hanya sebagian yang berhasil. Sebaliknya, output dari laser sangat terkolimasi. *Collimation* hanya mengacu pada tingkat 'paralelitas' dari berkas cahaya yang dipancarkan, akan menggambarkan laser yang sangat terkolimasi berarti bahwa cahaya yang dipancarkan sangat paralel. Namun, biasanya tidak ada spesifikasi *collimation* yang diberikan dengan perawatan laser komersial, sebaliknya divergensi lebih sering dikutip dalam literatur manufaktur.^{63,64}

Nilai *divergence* biasanya cukup kecil dan berada dalam kisaran 3-10° untuk sistem yang berbasis dioda rata-rata. Sudut ini sangat bervariasi antar unit perawatan. Sistem He-Ne adalah sistem yang paling terkolimasi dalam penggunaan klinis rutin dalam aplikasi terapeutik, namun harus ditekankan bahwa divergensi sistem tersebut meningkat oleh beberapa faktor ketika aplikator serat optik digunakan bersama dengan laser ini, seperti lubang kecil pada akhir aplikator berfungsi untuk meningkatkan perbedaan.^{63,64}

Collimation / divergence yang signifikan secara klinis ada dua. Balok pertama yang sangat terkolimasi mempertahankan ukuran titik kecil pada jarak yang relatif besar. Oleh karena itu, *collimation* yang lebih tinggi setara dengan bahaya okula yang berpotensi lebih besar. Kedua, keluaran daya yang ditentukan dari perangkat laser terapeutik biasanya diukur pada titik emisi sinar laser: *output coupler* di ujung kepala perawatan atau pada tabung serat optik. Jika unit perawatan tersebut digunakan di luar kontrak dengan jaringan target / iradiasi, misalnya ketika merawat luka terbuka, unit-unit perawatan

dengan divergensi yang relatif lebih besar akan menghasilkan ukuran spot yang relatif lebih besar pada permukaan jaringan iradiasi.^{63,64}

Daya pancaran total output unit pada dasarnya tetap, peningkatan pada area iradiasi sama dengan kepadatan daya yang relatif lebih kecil pada iradiasi. Maka ketika merekam perawatan non-kontak tersebut untuk makalah penelitian, perbedaan unit yang digunakan dan jarak antara kepala perawatan dan jaringan target harus ditentukan. Dalam aplikasi klinis, jarak antara kepala perawatan dan jaringan yang dirawat harus dijaga sekecil mungkin karena intensitas iradiasi laser berkurang secara drastis dengan meningkatnya jarak.^{63,64}

Koherensi mengacu pada 'sinkronisitas' inheren dari radiasi yang dihasilkan oleh laser. Maksudnya adalah dimana cahaya tersebut dihasilkan sebagai emisi radiasi spontan, yang telah dijelaskan di atas. Pada laser cahaya yang dipancarkan koheren. Ini menyiratkan dua hal secara bersamaan. Dalam contoh pertama sinar laser bersifat koheren sementara, foton berada dalam fase atau 'dalam langkah', dengan lambang dan *trough* masing-masing gelombang cahaya yang cocok satu sama lain. Selanjutnya cahaya yang dipancarkan dari perangkat laser memiliki koherensi spasial, yang berarti bahwa foton pada dasarnya searah dan tetap dalam fase jarak yang sangat jauh, dengan penyebaran sinar yang relatif sedikit.^{63,64}

Temuan pada tingkat sel akan menggambarkan bahwa sifat koherensi sebagian besar tidak diperlukan untuk efek klinis terapi laser intensitas rendah. Pertentangan seperti itu akan tampaknya didukung oleh fakta bahwa koherensi temporal dari sinar laser sebagian besar hilang pada saat sinar datang melewati mm pertama dari jaringan yang diradiasi. Akibatnya, meskipun menggunakan istilah terapi 'laser', biomodulasi 'laser' dll semakin banyak produsen tidak menyediakan dioda (laser) yang koheren dengan peralatan

mereka, tetapi sebaliknya menggunakan dioda superluminous yang koheren dan dengan demikian relatif lebih murah atau SLD.^{63,64}

Dioda ini menghasilkan radiasi cahaya atau infra merah yang keduanya sangat monokromatik dan terkolimasi tetapi tidak koheren. Ini berarti bahwa unit lebih mudah dibuat. Maka array *multiwavelength / multidiode* yang biasa disebut '*cluster*' head, digunakan dalam perawatan laser biasanya menggabungkan beberapa dioda laser, dan sisanya adalah SLD. Unit seperti itu akan sangat mahal jika mereka hanya didasarkan pada dioda pemancar laser. Sementara saat ini unit cluster ini sudah dalam penggunaan klinis yang luas, tidak ada perbedaan yang jelas dalam keberhasilan dibandingkan dengan laser yang sebenarnya, banyak sumber yang masih mempertahankan sumber yang koheren dalam aplikasi klinis.

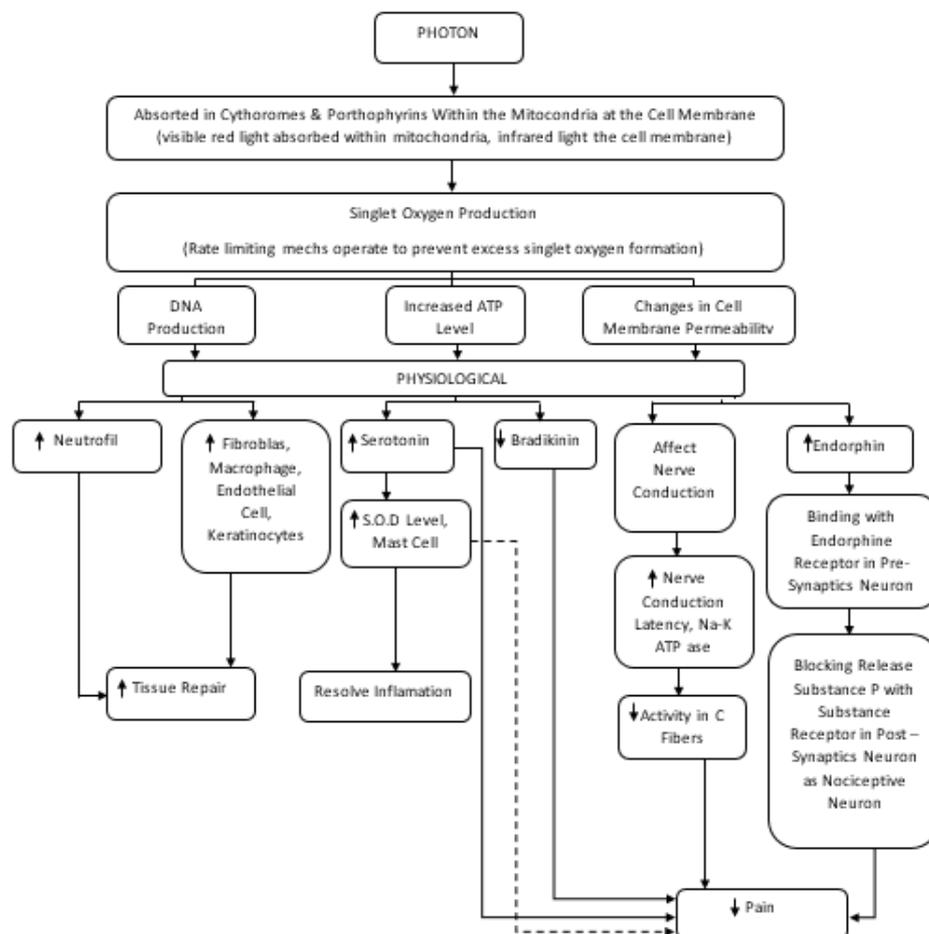
^{63,64}

Dalam cahaya terpolarisasi, semua gelombang cahaya berorientasi dalam satu bidang, sehingga fluktuasi atau getaran di medan listriknya terjadi dalam satu arah, bukan orientasi acak yang biasanya ditemukan pada cahaya yang dihasilkan oleh sumber non-laser. Sinar keluaran terpolarisasi dapat diperoleh dari sinar laser terpolarisasi acak dengan menggunakan bahan polarisasi yang sesuai dalam konstruksi unit. Namun harus ditekankan bahwa dengan melakukan hal itu, terjadi penurunan yang signifikan dalam output daya. Selanjutnya, mungkin beberapa jenis laser yang terpolarisasi dapat mengubah arah atau bidang polarisasi untuk menghasilkan bentuk polarisasi yang lebih kompleks seperti polarisasi sirkular dan elips. Namun bentuk polarisasi yang kompleks seperti itu berada di luar ruang lingkup teks saat ini dan karenanya tidak dianggap lebih jauh.^{63,64}

Seperti halnya koherensi, polarisasi secara signifikan tidak jelas. Bagaimana pun pencegahan sejumlah manufaktur dari menyediakan polarisasi sebagai pilihan ditemukan pada beberapa mesin mahal. Secara teori mungkin efek biologis yang signifikan dari

polarisasi belum ditemukan pada tingkat subseluler atau seluler, karena medan listrik dan magnet yang terkait yang dihasilkan oleh cahaya terpolarisasi adalah uniplanar, yang berfungsi untuk mengintensifkan bidang-bidang untuk daya radian optik tertentu. Hal ini mungkin memiliki efek halus pada kunci struktur biologis seperti membran seluler atau mitokondria dan dengan demikian mewakili satu area yang mungkin untuk penelitian seluler di masa depan.^{63,64}

Berikut adalah gambaran mekanisme kerja laser :



Gambar 4. Mekanisme Laser Terapi disadur dari Hamblim, 2008

Penelitian – penelitian dalam penatalaksanaan nyeri menunjukkan bahwa radiasi laser dapat:

- a. Meningkatkan metabolisme serotonin (Walker) yang merupakan prekursor endorphin

- b. Meningkatkan ambang nyeri (Ponnudural dkk)
- c. Memperpanjang latensi distal pada saraf sensorik perifer (Snyder-Mackler dan Bork)
- d. Pengurangan amplitudo potensial aksi dan penurunan kecepatan hantaran sensorik.

Beberapa penelitian terhadap osteoarthritis, nyeri punggung, nyeri kepala, neuropati menunjukkan pengurangan nyeri lokal dan sistemik yang baik sampai sangat baik pada 60 – 80% subyek.^{81,82} Jadi secara umum, efek terapeutik laser berdaya rendah terhadap sel dan jaringan adalah:^{65,79,83,84,85}

- a. Laser level rendah telah menunjukkan peningkatan produksi kolagen oleh fibroblast dalam kultur. Pada mikroskop elektron, terdapat hipertrofi alat sekretori dengan penambahan kompleks golgi dan peningkatan ukuran dan jumlah mitokondria dan retikulum endoplasmikum yang kasar dengan pembesaran sisterna. Banyak mikrofibril terdapat di bagian luar sitoplasma terutama dekat apparatus golgi.
- b. Laser level rendah dapat meningkatkan fagositosis makrofag.
- c. Mempercepat vaskularisasi jaringan baru atau melonggarkan jalinan fibrin dan bekuan pada luka yang menyembuh.
- d. Mempunyai efek anti inflamasi dengan meningkatkan aktivitas superoxide dismutase. Penting bahwa superoxide dismutase dapat menghilangkan persepsi nyeri dengan mengurangi prostaglandin, sehingga mengurangi sensitivitas ujung – ujung saraf untuk merangsang nyeri.
- e. Dapat mengurangi edema dengan memperbaiki drainase cairan ekstrasel yang berlebihan melalui sistem limfatik.
- f. Merangsang fungsi saraf dengan meningkatkan amplitudo aksi potensial (43%) dan supresi klonus.
- g. Meningkatkan regenerasi sel saraf sentral dan perifer.

Whelan dkk telah mempelajari penggunaan LED 670 nm pada kerusakan saraf karena neurotoksin. Pada intoksikasi metanol,

keracunan disebabkan karena metanol diubah menjadi asam format yang dapat merusak retina dan saraf optikus, yang pada akhirnya dapat menyebabkan kebutaan. Dengan menggunakan tikus sebagai hewan percobaan dan elektroretinogram sebagai indikator sensitif pada fungsi retina, mereka mendemonstrasikan LED 670 nm (4 J/cm²), diberikan pada tiga kondisi (5 jam, 25 jam, dan 50 jam) pada kondisi intoksikasi metanol, didapatkan berkurangnya efek retonotoksik oleh asam format. Terdapat juga penyembuhan yang bermakna pada fungsi sel batang dan sel kerucut pada terapi LED. Diantara panjang gelombang yang diujicobakan (670, 728, 770, 830, dan 880 nm), yang paling efektif adalah panjang gelombang 670 nm dan 830 nm sesuai dengan spektrum absorpsi NIR pada *cytochrome c oxidase*.

h. Mengurangi pembentukan jaringan ikat, dengan memperlambat atau mengurangi pembentukan jaringan ikat pada trauma eksperimental pada jaringan, misalnya: luka bakar dan operasi. Pemakaian klinik meliputi penyembuhan luka dan ulkus, luka bakar, sprain, strain, kontusio, nyeri (misalnya nyeri pinggang dan tengkuk, osteoarthritis, nyeri kepala, neuropati) dan fraktur yang nonunion.⁷¹ Secara garis besar, terapi laser berdaya rendah di bidang rehabilitasi medik diindikasikan untuk mempercepat penyembuhan jaringan dan penatalaksanaan nyeri.^{81,82}

a. Penyembuhan Luka

Ada 2 teknik pengobatan luka terbuka dengan laser yaitu:⁸¹

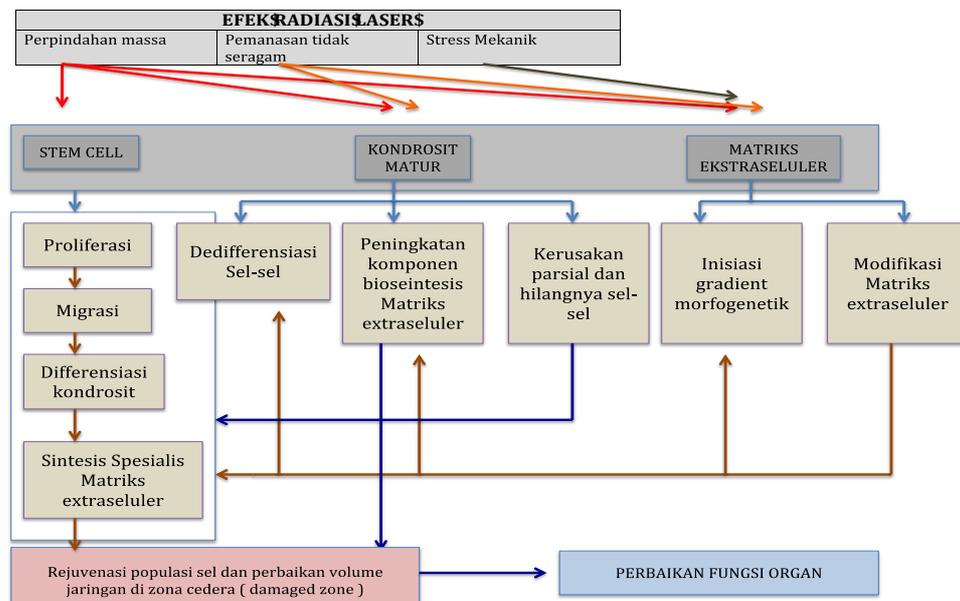
- Secara 'grid' (kisi – kisi) pada luka.
- Paparan laser di sekitar luka (bila luka sangat lebar).

b. Penatalaksanaan Nyeri

Laser diusulkan sebagai terapi untuk mengurangi nyeri dalam keadaan akut dan kronik. Ada beberapa macam protokol yang dipakai, meliputi stimulasi langsung pada lokasi disfungsi atau

stimulasi pada titik – titik yang berhubungan dengan akupunktur, *trigger point*, atau *motor point*.⁸¹

Efek biologis dari cahaya monokromatik berhubungan dengan absorpsi foton beberapa detik atau menit setelah paparan cahaya. Mekanisme foton dari laser masih belum jelas, namun terdapat hipotesis bahwa foton dapat memberikan efek biostimulasi pada jaringan berupa penyerapan energi. Efek ini terlihat dalam beberapa jam atau beberapa hari setelah paparan. Pada tahap ini, berbagai efek metabolik terjadi yang menyebabkan berbagai perubahan fisiologis pada tingkat seluler, misalnya permeabilitas membran sel atau aktivitas biomolekul seperti DNA dan RNA. Pendapat lainnya adalah cahaya merah pada mitokondria akan menghasilkan sitokrom, yang berfungsi untuk meningkatkan efektivitas mitokondria.^{44,51,52} Berikut Efek Radiasi Laser :



Gambar 5. Efek Radiasi Laser (Sobol, 2011)

Pelepasan kalsium dari mitokondria ke sitoplasma terjadi dan memicu perubahan tingkat intraseluler kalsium sehingga mengubah potensial membran sel. Perubahan ini akan menstimulasi metabolisme sel dan angiogenesis dan perubahan alur untuk pemulihan luka seperti migrasi sel, sintesis RNA dan DNA, mitosis

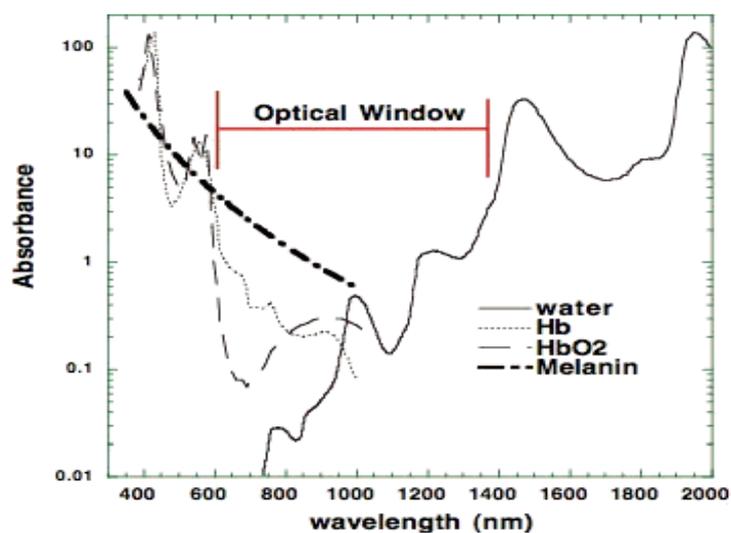
sel, aktivasi fagosit dan makrofag, stimulasi respon imunitas, sekresi protein dan modulasi proliferasi sel. Penyerapan laser bergantung pada panjang gelombang. Batas terapi yang digunakan adalah batas infrared dan radiasi warna merah dimana penetrasi cahaya pada jaringan paling maksimal.^{44,51,52}

Penelitian juga menunjukkan bahwa fibroblast dan sel otot bertumbuh hingga lima kali lipat lebih cepat dengan terapi laser. Baik pada hewan maupun manusia, didapatkan peningkatan proliferasi miofibroblas yang berperan dalam pemulihan luka. Dengan pertumbuhan fibroblast ini, terapi laser dinilai dapat memberikan perbaikan lapisan kulit yang lebih kuat dengan jaringan parut yang lebih sedikit. Fibroblas kemudian akan berdiferensiasi menjadi miofibroblas dan berperan untuk menarik ujung luka melalui kontraksi sel. Fibril sitoplasma dari aktomiosin merupakan bagian miofibroblas yang menarik tepi luka pada fase pemulihan jaringan lunak. Selain itu, faktor angiogenesis yang dihasilkan oleh fibroblast akan membantu pembentukan pembuluh darah. Jaringan vaskular yang distimulasi oleh nitrit oksida dan peningkatan konsentrasi kalsium pada serabut otot polos dari dinding pembuluh darah akan meningkatkan kinerja ATP mitokondria.^{43,47,53-55}

Radiasi laser energi rendah ditemukan memiliki efek stimulasi pada sel sedangkan radiasi tingkat tinggi memberikan efek inhibisi. Pasien awalnya tidak merasakan apa pun pada awal terapi, namun rasa hangat dan getaran dapat dirasakan pada area yang diterapi.^{51,56}

Pada fotobiologi, syarat utama agar *low power visible light* memiliki efek pada jaringan hidup adalah foton yang diserap haruslah memiliki panjang gelombang sesuai *chromophore* atau *photoacceptor* yang sesuai.³ Hal terpenting kedua adalah daya optik jaringan yang terlibat. Absorpsi dan penghamburan sinar yang terjadi pada jaringan bergantung pada panjang gelombang (lebih tinggi pada spektrum warna biru daripada merah), dan *chromophore*

jaringan yang utama (hemoglobin dan melanin) memiliki absorpsi yang tinggi pada panjang gelombang yang lebih pendek dari 600 nm. Oleh karena itu terdapat istilah '*optical window*'. Air mulai mengabsorpsi dengan sangat baik pada panjang gelombang lebih dari 1150 nm. Karena itulah '*optical window*' pada jaringan memakai panjang gelombang cahaya merah dan *Near Infrared* (NIR), dimana penetrasi cahaya pada jaringan terjadi secara maksimal. (Gambar 2.6). Namun, cahaya biru, hijau, dan kuning mungkin memiliki pengaruh yang baik pada pertumbuhan sel pada medium kultur transparan. Penggunaan LILT pada hewan dan pasien selalu melibatkan cahaya merah dan NIR (600 – 950 nm).⁶⁵



Gambar 6. '*Optical Window*' Jaringan. Terjadi Penurunan Absorpsi pada Panjang Gelombang Cahaya Merah dan NIR (Sutherland, 2002)

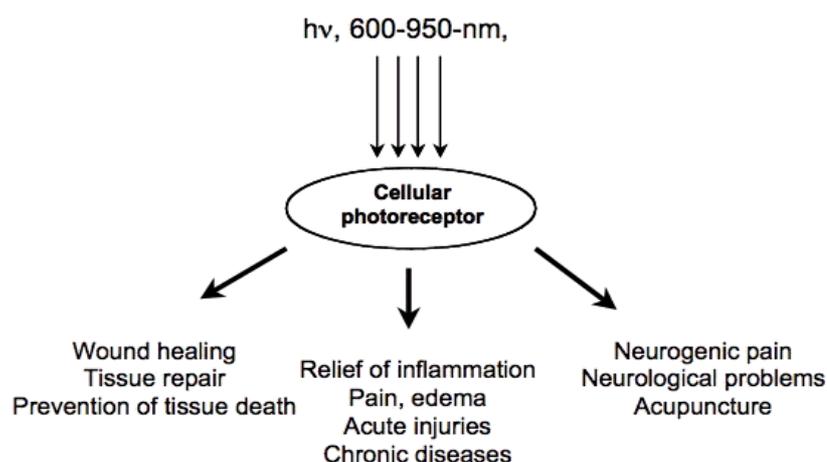
Pada tahun 1989 mekanisme laser pada tingkat sel diperkirakan melalui absorpsi monochromatic cahaya tampak dan radiasi NIR oleh komponen rantai pernapasan selular. Pengaruh cahaya tampak bergantung pada *chromophore* sel, termasuk *cytochrome c oxidase* (puncak absorpsi pada NIR), dan *photoactive porphyrins*. Hal pertama yang dipengaruhi cahaya adalah mitokondria, yang berujung pada peningkatan produksi ATP,

memodulasi *Reactive Oxygen Species* (ROS), dan menginduksi faktor transkripsi. Hal ini akan meningkatkan proliferasi sel dan migrasi (khususnya fibroblas), memodulasi sitokin, *growth factor*, dan mediator inflamasi, serta meningkatkan oksigenasi jaringan.⁶⁵

Perubahan biokimia dan sel yang terjadi pada pasien adalah mempercepat penyembuhan luka yang kronik, perbaikan cedera pada olahraga dan *carpal tunnel syndrome*, mengurangi rasa nyeri pada arthritis dan neuropati, dan perbaikan jaringan setelah serangan jantung, stroke, cedera saraf, dan toksisitas pada retina.⁶⁵

I. LOW INTENSITY LASER THERAPY (LILT)

LILT memiliki tiga area utama dalam penggunaannya, yaitu (1) penyembuhan luka, (2) mengurangi radang dan edema yang terjadi pada luka dan penyakit kronis, (3) mengurangi nyeri neurogenik dan beberapa masalah saraf. (Gambar 2.5).⁶⁵



Gambar 7. Skematik Area Utama pada Penggunaan *Low Level Laser Therapy* (Sutherland, 2002)

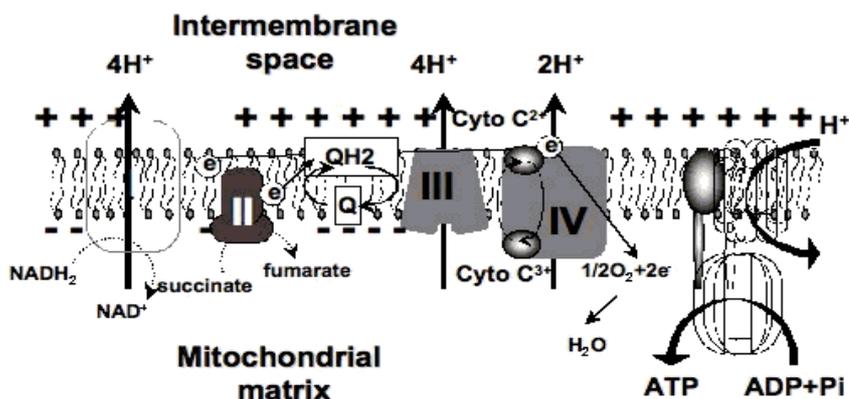
1. Pembentukan *Singlet Oxygen*

Penggunaan laser pada *Low Intensity Laser Therapy* (LILT) selain berefek pada *cytochrome c oxidase* yang dapat meningkatkan produksi ATP, ternyata juga memiliki efek lain sesuai teori “singlet oxygen hypothesis”. Beberapa molekul tertentu dengan panjang

gelombang cahaya tampak yang dapat diserap, seperti *porphyrins lacking transition metal coordination centers*⁶⁰ dan beberapa flavoprotein⁶, dapat diubah menjadi *long-lived triplet state* setelah absorpsi foton. *Triplet state* dapat berinteraksi dengan *ground state oxygen* melalui transfer ienergi yang mengakibatkan pembentukan spesies reaktif, *singlet oxygen*. Ini adalah molekul yang sama yang dipakai oleh *Photodynamic Therapy* (PDT) untuk membunuh sel kanker, menghancurkan pembuluh darah, dan membunuh mikroba. Para peneliti di bidang PDT telah lama mengetahui bahwa penggunaan PDT dengan dosis yang sangat rendah dapat menstimulasi proliferasi sel dan jaringan, sedangkan akan membunuh pada dosis yang tinggi.⁷⁰

2. Perubahan Permeabilitas, Peningkatan ATP, dan Pembentukan DNA

Membran dalam mitokondria memiliki 4 kesatuan protein membran yang kompleks: *NADH dehydrogenase* (kompleks I), *cytochrome b - c₁* (kompleks II), *cytochrome oxidase* (kompleks III), *ATP synthase* (kompleks IV), dan dua molekul yang bebas berdifusi, ubiquinone dan *cytochrome C*, yang mengirimkan elektron dari 1 kompleks ke kompleks selanjutnya (Gambar 3). Rantai pernapasan melakukan transfer elektron dari NADH dan FADH₂ (diproduksi pada siklus Krebs atau asam sitrat) yang kemudian bersama molekul oksigen membentuk molekul air (dibantu oleh H⁺). Proses ini juga melepaskan energi proton (H⁺) dari matrix ke ruang intermembran. Gradien proton terbentuk pada membran dalam karena proses ini. Proton dapat kembali masuk ke dalam matrix, melalui kompleks ATP sintase untuk mengembalikan gradien tersebut.⁶⁵



Gambar 8. Struktur Rantai Pernapasan Mitokondria (Pastore, 2000)

Diperkirakan *cytochrome c oxidase* (Cox) adalah *photoacceptor* utama untuk rentang cahaya merah – NIR pada sel dan jaringan mamalia⁸, menyerap cahaya antara 630 hingga 900 nm.⁹ Karu's group memberikan rentang panjang gelombang sebagai spektrum terbaik pada LILT: 1) 613.5-623.5 nm, 2) 667.5-683.7 nm, 3) 750.7-772.3 nm, 4) 812.5-846.0 nm.⁷³

Penelitian dari Pastore dkk mendapatkan bahwa penyinaran dengan laser HeNe (632,8 nm) dapat memulihkan enzim *cytochrome C oxidase*, meningkatkan oksidasi terhadap *cytochrome C* dan peningkatan transfer elektron.¹¹ Artyukhov dkk mendapatkan bahwa penyinaran dengan laser HeNe dapat meningkatkan aktivitas enzim katalase.⁷⁵

Penyerapan foton oleh molekul akan menyebabkan eksitasi elektron yang kemudian akan mempercepat reaksi transfer elektron.⁶⁸ Dibutuhkan lebih banyak lagi transpor elektron untuk meningkatkan pembentukan ATP.⁶⁹ Cahaya dapat meningkatkan sintesis ATP dan gradien proton yang kemudian akan meningkatkan aktivitas antiporter Na^+/H^+ dan $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^+$. ATP adalah substrat untuk *adenyl cyclase* dan secara tidak langsung kadar ATP mengontrol kadar cAMP. Baik Ca^{2+} maupun cAMP merupakan *second messengers* yang penting. Ca^{2+} mengatur hampir semua proses di

badan manusia (kontraksi otot, koagulasi darah, transfer sinyal pada saraf, ekspresi gen, dan sebagainya).⁷⁴

Respon selular terhadap LILT pada tingkat molekular telah didemonstrasikan. Fibroblas normal manusia diberikan paparan cahaya LED (628 nm) selama 3 hari dengan energi 0,88 J/cm². Ekspresi gen selama radiasi diperiksa menggunakan *cDNA microarray* yang mengandung 9982 gen manusia. Ditemukan bahwa 111 gen mendapatkan efek cahaya. Semua gen dari kategori antioksidan, kategori metabolisme energi, rantai pernapasan, dan proliferasi sel mengalami peningkatan. Diantara gen apoptosis dan respon stres, beberapa gen seperti *JAK binding protein* mengalami peningkatan, namun beberapa gen seperti HSP701A, *caspase 6*, dan fosfoprotein yang dipengaruhi stress mengalami penurunan. Diperkirakan LILT secara langsung menstimulasi pertumbuhan sel dengan cara mengatur ekspresi gen spesifik dan secara tidak langsung dengan mengatur ekspresi gen yang mengatur sintesis, perbaikan DNA, dan metabolisme sel.⁶⁵

3. Fisiologi Peningkatan Perbaikan Jaringan

Laser dapat membantu dalam mengurangi nyeri melalui efek biostimulasinya terhadap jaringan tubuh. Ketika laser difokuskan pada epidermis, jumlah energi yang diabsorpsi sebanding dengan kualitas absorpsi jaringan. Absorpsi energi laser lebih besar pada jaringan yang lebih gelap atau berpigmen. Variabilitas efek fisiologis pada jaringan juga tergantung pada panjang gelombang, densitas daya/energi dan lamanya paparan serta aliran darah. Ketika menembus ke dalam, 10% energi laser tertinggal. Penetrasi ini tidak lebih dari 6-8 mm. Fakta bahwa terjadi efek 'yang lebih dalam' dapat diterangkan karena adanya induksi elektromagnetik intrinsik pada sel – sel yang tidak terstimulasi melalui difusi normal serta proses – proses osmotik dan sirkulatorik.^{68,69}

Melalui absorpsi foton, level energi molekul meningkat sehingga terjadi laser catalyzed reactions. Selanjutnya terjadi reaksi

kimiawi dan peningkatan produksi ATP akibat absorpsi foton pada sistem redoks ferri sulfida dalam mitokondria. Sel – sel yang mengalami peningkatan produksi energi aerob ini akan berfungsi lebih baik.⁷⁹

J. HIGH INTENSITY LASER THERAPY (HILT)

High Intensity Laser Therapy (HILT) adalah laser terapi yang kuat, yang menunjukkan hasil yang menggembirakan pada pengobatan nyeri penderita Osteoarthritis lutut. Patogenesis ditandai oleh kombinasi aspek flogistik dan degenerative yang secara klinis terjadi pada saat fase akut dan nyeri yang terus menerus pada fase kronis akibat degeneratif.⁵³

Baru-baru ini, terapi laser Nd-YAG, suatu bentuk *High Intensity Laser Therapy* (HILT), telah digunakan untuk berbagai kondisi. Aplikasi HILT termasuk pemulihan kelumpuhan saraf, perbaikan luka dan pereda nyeri. Ini telah digunakan untuk mengurangi keluhan pada pasien dengan gejala nyeri bahu, nyeri pergelangan kaki kronis dan nyeri punggung bawah.⁸⁶

Dalam penelitian Abdullah Raddah dkk hasil HILT adalah lebih unggul dari LLLT dalam menghilangkan rasa sakit dan peningkatan fungsi. Hal ini didukung oleh keyakinan bahwa efek laser, yang dapat mengubah fungsi sel dan jaringan, tergantung pada karakteristik laser itu sendiri seperti panjang gelombang dan koherensi.⁸⁶

Karakteristik spesifik Nd-YAG laser dengan panjang gelombang 1.064 nm, daya puncak hingga 3.000 W, emisi berdenyut, puncak reguler yang ditinggikan nilai amplitudo dengan waktu yang sangat singkat, dan jeda waktu interval untuk mengurangi akumulasi termal dalam jaringan, itu mampu dengan cepat menginduksi fotokimia jaringan dalam dan efek fototermal. Fitur-fitur ini menghasilkan perambatan radiasi yang lebih besar di jaringan dengan sangat rendah risiko histologis, yang mengarah ke

kemungkinan perawatan yang dalam jaringan dan struktur. Pada saat yang sama, fotothermal efek dapat dikendalikan dalam hal keselamatan pasien dan kenyamanan dengan memodulasi intensitas dan frekuensi denyut nadi itu sebabnya dalam studi Stiglic-Rogoznica dkk menunjukkan efek analgesik HILT yang sangat baik dan cepat pada pasien dengan Osteoarthritis Genu.⁸⁶

OA lutut adalah yang paling sering OA ekstremitas bawah dan memiliki klinis dan problem dalam kesehatan masyarakat. Kecacatan dan penurunan fungsi sebagian besar ditentukan oleh nyeri dan berkurangnya rasa sakit, bersama-sama dengan kontrol perkembangan penyakit, hal tersebut merupakan dua sasaran utama dari pendekatan terapi. Di antara fisioterapi perawatan, *Low Intensity Laser Therapy* (LILT) secara luas diusulkan sebagai alternative pengobatan yang efektif untuk arthritis terutama osteoarthritis lutut, meskipun buktinya masih lemah untuk mendukung rekomendasi EBM dari terapi laser tingkat rendah untuk pengobatan jangka pendek OA. Efek terapi laser baik karena fotokimia, photothermal dan tindakan photomechanical terkait dengan antiflogistik nya, antalgiik, antioedema dan efek biostimulating.⁵³

Tulang rawan adalah jenis jaringan ikat yang sangat khusus. Struktural tulang rawan mempunyai kapasitas biomechanical untuk menanggung berbagai beban statis dan dinamis melalui berbagai intensitas. Peran biologis dari struktur jaringan tulang rawan berasal dari signifikansi kritis bagi pertumbuhan dan perkembangan serta untuk semua jenis gerakan tubuh. Pentingnya luar biasa dari unsur tulang rawan untuk kelangsungan hidup individu, mungkin, karena mekanisme seleksi alam, sehingga potensi reparatif terbatas pada jaringan ini.⁵³

Ada beberapa modalitas pengobatan untuk restorasi tulang rawan yang disarankan pada penggunaan klinis 1. teknik bedah; 2. Sel yang terkontrol untuk lesi; dan 3. aplikasi jaringan dari bahan material yang biodegradable dengan sel pembibitan dan modifikasi

respon reparatif tulang rawan oleh factor-faktor pertumbuhan yang berbeda dan sitokin.⁵³

Meskipun ada banyak informasi mengenai substitusi hilangnya tulang rawan dengan pendekatan yang disebutkan diatas, masalah perbaikan tulang rawan masih belum terpecahkan. Hasil jangka panjang menunjukkan tidak ada regenerasi cartilage yang komplit, dalam banyak kasus, jaringan atau material yang tumbuh berbeda dari cartilage normal atau aslinya. Alasannya diantaranya dikarenakan tidak cukupnya reparasi cartilage yang terkoneksi struktural dan fungsional dan kesulitan kontrol yang tepat dari efek eksternal fisik dan kimia. Regenerasi tulang rawan mungkin dapat terwujud sesuai dengan program genetik alami dari sel.⁵³

Efikasi pendekatan yang bertujuan untuk mengontrol proses regenerasi tergantung pada tiga hal: Kemampuan untuk mereproduksi normal urutan diferensiasi sel dari sel progenitor ke kondrosit matur Stimulasi subpopulasi spesifik dari sel-sel residen untuk proliferasi dan / atau produksi matriks baru, dan Pencapaian organisasi spasial yang memadai dari jaringan baru yang tumbuh. Dimungkinkan fitur penting dari pengobatan berbasis laser adalah keterlibatan dan aktivasi dari mekanisme intrinsik dari perbaikan cartilage . Banyak makalah yang dikhususkan untuk efek laser murah intensif pada tulang rawan secara fungsional dan kemampuan reparatif.⁵³Efek biologis HILT yang paling penting adalah: meningkatkan aktivitas berbagai enzim intraseluler, terutama yang terlibat di dalam siklus Kreb's, meningkatkan transport oksigen, pemakaian glukosa, stimulasi sintesis DNA, aktivasi pompa Na/K membrane, meningkatkan aktivitas fibroblast, meningkatkan aktivasi fagositosis, proses metabolik seluler, mempengaruhi beberapa mediator inflamasi (seperti histamin dan prostaglandin) serta mempengaruhi kadar endorphin. Efek klinis yang paling penting adalah efek analgesia dan biostimulasi.⁹⁴⁻⁹⁵

Efek analgesik dihasilkan oleh aplikasi pulsasi terapi laser

intensitas tinggi, yang di dalam jaringan tubuh membentuk gelombang fotomekanik yang mencapai reseptor nyeri subkutan dan merangsang serat A serta menutup pintu gerbang untuk penghantaran nyeri, sesuai dengan teori yang dipaparkan oleh Melzack. Efek biostimulasi adalah kemampuan untuk merangsang pertumbuhan sel dan perbaikan sel.⁹⁴⁻⁹⁵ Efek lain dari HILT adalah mendukung pembentukan tulang, dalam hal migrasi dan proliferasi osteoblast, membantu proses regeneratif pada jaringan tulang rawan kartilaginosa serta meningkatkan kadar proteoglikan. Efek termal dari HILT adalah terjadinya relaksasi otot dan penurunan nyeri pada titik picu.⁹⁶⁻⁹⁷

Tabel 3. Efek biologis primer dari terapi laser intensitas tinggi

Efek Biologis Primer	
<p>a. Efek Fotokimia Transfer langsung energi ke lapisan bawah jaringan biologis (kromofor endogen atau eksogen)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Aktivasi enzimatik • Peningkatan produksi ATP • Modulasi metabolisme sel • Efek pada ambang persepsi nyeri
<p>b. Efek Fototermal Interaksi fototermik didasarkan pada konversi radiasi pilihan menjadi energi panas yang, pada tingkat mikroskopik, terjadi melalui pertemuan inelastis antara molekul yang diikuti dengan penyerapan foton</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Meningkatkan sirkulasi • Peningkatan pasokan oksigen dan nutrisi
<p>c. Efek Fotomekanik Penyerapan energi melibatkan pembentukan gelombang mekanik</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Produksi matriks ekstraselular (penting dalam perbaikan jaringan & regenerasi) • Percepatan peristaltik limfatik • Re-penyerapan edemas •Reaktivasi mikrosirkulasi

Tabel 4. Efek biologis sekunder dari terapi laser intensitas tinggi

Efek Biologis Sekunder	
Efek pada Sel	<ul style="list-style-type: none"> • Peningkatan sintesis ATP • Peningkatan produksi RNA • Peningkatan proliferasi sel • Induksi proses diferensiasi • Pelepasan faktor pertumbuhan (fibroblas) dan zat lain • Peningkatan produksi molekul matriks ekstraselular (fibroblas & condrocytes) • Modulation proses inflamasi • Renovasi dari matriks ekstraselular • Induksi limfatik dan regenerasi pembuluh darah
Efek pada Jaringan	<ul style="list-style-type: none"> • Stimulasi fungsi endotel • Pengurangan edema kali penyerapan kembali • Pencegahan terhadap pembentukan jaringan parut dan lesi <i>hyperkeratotic</i>

Tabel 5. Efek sistemik dari terapi laser intensitas tinggi

Efek Sistemik	
Efek Analgesik	<ul style="list-style-type: none"> • Pemblokiran nyeri stimulus konduksi • hiperemia dan "membersihkan" dari zat algogenic • Peningkatan sintesis endorpin • Nyeri ambang modulasi
Efek anti-peradangan dan edema	<ul style="list-style-type: none"> • Peningkatan kaliber dan modulasi limfatik dan pembuluh kapiler permeabilitas • Hiperemia dan efek pembersihan molekul pro-inflamasi
Efek Biostimulasi	<ul style="list-style-type: none"> • Peningkatan pasokan nutrisi, oksigen dan faktor pertumbuhan • Aktivasi fungsi Seluler • Modulasi proliferasi dan diferensiasi sel (misalnya, regenerasi saraf) • Meningkatkan sintesis protein matriks • Pengurangan pembentukan jaringan parut

Diagnosis OA lutut menggunakan kriteria klasifikasi American College of Rheumatology (kriteria klinik dan radiologik Altman tahun 1987). Secara radiologik didapatkan penyempitan celah sendi,

pembentukan osteofit, sklerosis subkondral dan pada keadaan yang berat tampak kista subkondral. Faktor risiko timbulnya OA lutut antara lain usia, jenis kelamin perempuan, ras / etnis, keturunan, kebiasaan merokok, konsumsi vitamin D, obesitas, osteoporosis, diabetes mellitus, hipertensi, hiperurisemi, histerektomi, menisektomi, riwayat trauma lutut, kelainan anatomis, pekerjaan, aktivitas fisik dan kebiasaan olah raga.^{35,47,54}

Tujuan dari penatalaksanaan pasien yang mengalami OA adalah pengendalian rasa sakit, memperbaiki fungsi sendi yang terserang dan menghambat penyakit supaya tidak menjadi lebih parah. Penatalaksanaan OA terdiri dari terapi non obat (edukasi, penurunan berat badan, terapi fisik dan terapi kerja), terapi obat, terapi lokal dan tindakan bedah.⁵⁵

Tujuan utama penatalaksanaan penderita OA adalah mengurangi nyeri, mempertahankan atau meningkatkan status fungsional dan mengurangi kemungkinan terjadinya deformitas dan instabilitas lutut. Nyeri kronis, menurut banyak penulis, adalah nyeri yang terus berlanjut selama lebih dari enam bulan. Karena alasan itulah terapi penatalaksanaan nyeri terus dibutuhkan pada penderita OA, dan hal ini membutuhkan metode aplikasi pengobatan noninvasif dengan efektifitas klinis yang telah terbukti. Hal ini juga merangsang pencarian kemungkinan terapeutik baru untuk mengurangi gejala dan meningkatkan kapasitas fungsional penderita OA.⁵⁵

Teknik aplikasi laser ini menggunakan perangkat BTL-6000 High Intensity Laser terdiri dari unit laser, tuas kendali kaki dan unit tangan yang dapat diaplikasikan secara tepat pada area lutut dalam dua fase pada setiap sesi, yaitu fase I yang merupakan fase analgesia dan fase II yang merupakan fase biostimulasi.³⁹



Gambar 9. Perangkat BTL-6000 High Intensity Laser

Pada fase I (fase analgesia), aplikasi dilakukan dengan gerakan sirkular secara kontinu. Perangkat diatur secara manual menurut program L-7129, dengan daya sebesar 10 Watt, aplikasi pulsasi dengan frekuensi 25 Hz, dosis 12 J/cm², total energi 300 J, panjang gelombang 1064 nm, area terapi 25 cm², dengan durasi 2 menit.³⁹



Gambar 10. Aplikasi pada fase I (fase analgesia) dan fase II (fase biostimulasi)

Setelah fase I, perangkat diatur secara manual untuk fase II (fase biostimulasi). Aplikasi fase II dilakukan dengan menggunakan gerakan linear secara kontinu. Perangkat diatur secara manual menurut program L-7130, dengan daya sebesar 5 Watt, dosis 120 J/cm², total energi 300 J, panjang gelombang 1064 nm, area terapi 25 cm², dengan durasi 4 menit.³⁹

Terlalu cepat untuk menyimpulkan bahwa HILT mungkin merupakan agen non-invasif yang efektif dalam pengelolaan nyeri muskuloskeletal, karena beberapa penelitian telah menunjukkan manfaat secara klinis.¹⁰⁰ Melalui meta-analisis mengatakan bahwa HILT efektif untuk nyeri, kekakuan, dan fungsi pada pasien dengan osteoarthritis lutut.¹⁰¹

Hasilnya menunjukkan efek langsung, kumulatif, dan tahan lama (selama tiga bulan) yang kuat dari HILT. Terapi nyeri pada osteoarthritis lutut, yang memberikan indikasi bahwa terapi laser intensitas tinggi bisa menjadi pengobatan osteoarthritis lutut yang menjanjikan. Pemahaman tentang mekanisme patogenik dan perubahan patoanatomi pada osteoarthritis menimbulkan kebutuhan akan intervensi terapeutik baru. Degenerasi kartilago ditemukan sebagai hasil dari stres mekanik intensif dan lisis dengan partisipasi mediator seperti metaloproteinase, disintesis oleh kondrosit: interleukin-1, prostaglandin E2, dan proteinase.¹⁰¹

Dominasi proses degradasi merupakan prasyarat untuk perkembangan osteoarthritis. Pada OA terdapat ketidakcukupan fungsional kondrosit untuk mensintesis komponen utama matriks ekstraseluler dan fibril kolagen dengan kualitas, yang diperlukan untuk memenuhi peran biologis utamanya, hidrofilitas, elastisitas, dan kompresivitas tulang rawan hialin. Proses patologis tidak hanya melibatkan tulang rawan dan tulang di bawahnya serta jaringan sinovial, tetapi juga semua struktur intraartikular dan periartikular.

Melihat aksi biologis radiasi laser pada berbagai penyakit pada sistem muskuloskeletal, para peneliti mendefinisikan sebagai efek biologis semua perubahan struktural, biokimia, dan fungsional yang terjadi pada organisme hidup setelah iradiasi laser. Efek pereda nyeri diwujudkan dengan "*Gate Control System*" dan hasil dari efek stimulasi iradiasi pada regenerasi serabut saraf. Efek anti-inflamasi diwujudkan dengan memodulasi komponen reaksi inflamasi, eksudasi, perubahan, dan proliferasi, dan juga dengan merangsang

reaksi adaptif organisme. Hal ini memblokir siklooksigenase dan lipooksigenase dan berdampak pada sintesis prostaglandin dan prostasiklin. Biostimulasi sel diwujudkan melalui metabolisme sel yang dipercepat dengan meningkatkan indeks mitosis sel, yang mengaktifkan proses reparatif. Pengangkutan ion ekstraseluler didorong dengan mengaktifkan pertukaran sel. Semua mekanisme ini mengarah pada efek menurunkan edema dan stimulasi proses penyembuhan, trofik, dan mikrosirkulasi vena dan limfatik.¹⁰¹

Studi yang berkontribusi pada pemahaman mekanisme molekuler dan proses seluler yang mendasari efek sistemik yang dihasilkan oleh iradiasi laser Nd-YAG sejauh ini hasilnya tidak pasti. Akibatnya, karena kurangnya penyerapan kromofor yang efektif dari radiasi Nd-YAG (panjang gelombang 1064 nm) dalam sel dan jaringan, sehingga diasumsikan bahwa, alih-alih proses fotokimia, mekanisme penyerapan mungkin disebabkan oleh interaksi fotomekanis dan termodinamika gabungan yang bertanggung jawab untuk efek analgesik, antiedema, antiinflamasi, dan reparatif dari laser Nd-YAG. Saat ini diasumsikan bahwa sel-sel "responsif" terhadap radiasi laser Nd-YAG bereaksi melalui mekanisme mekanotransduktif dan interaksi antara jaringan dan radiasi laser mengubah mekanisme mikro sel, sehingga bekerja pada sel dengan tekanan mekanis. Efek biologis dari laser berenergi tinggi meliputi efek kejutan mekanis, efek termal, terjadinya medan elektromagnetik, dan perubahan fotovoltai, elektrokimia, dan lainnya pada jaringan yang terpapar.¹⁰¹

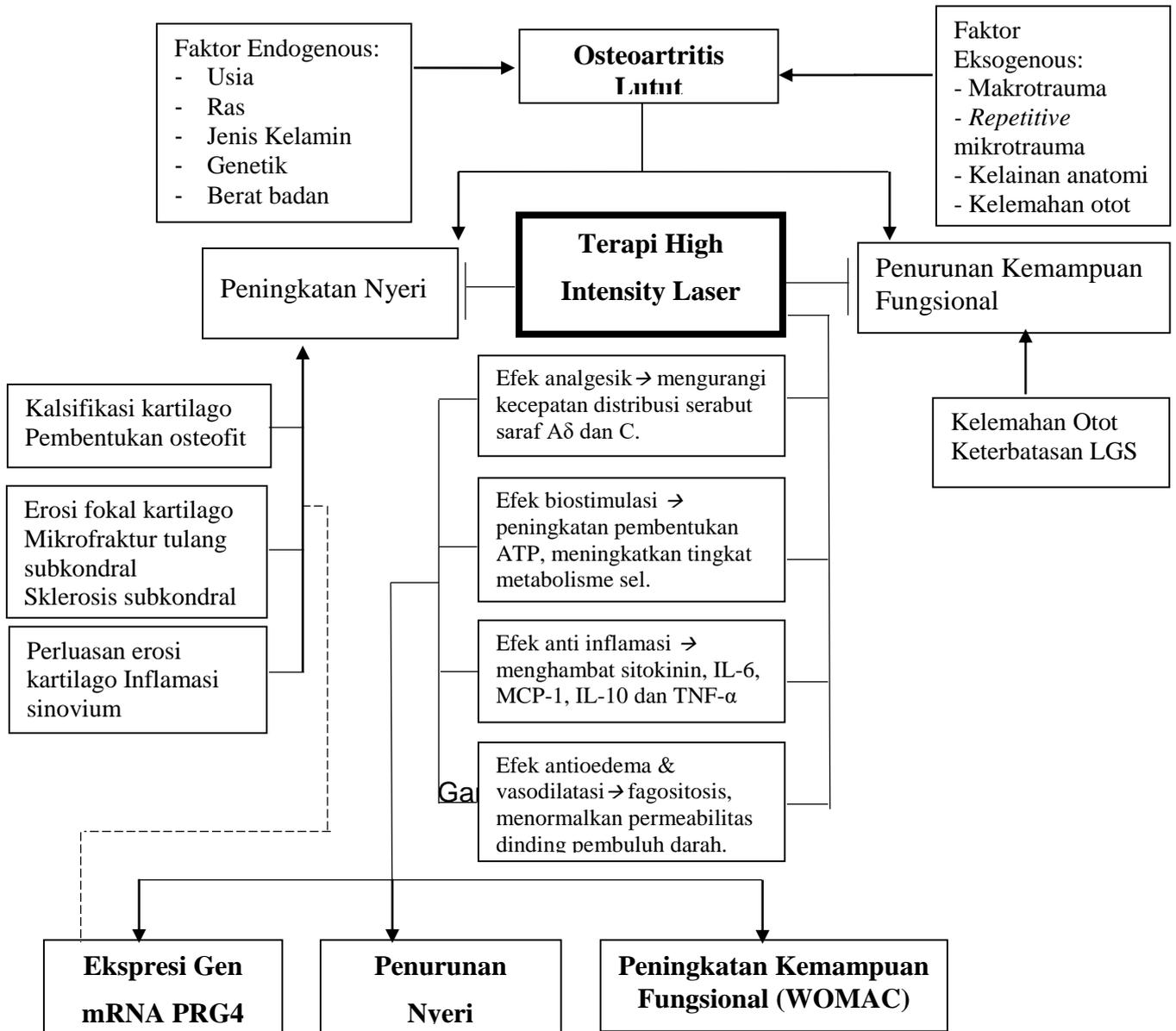
K. Dosis Terapi

Laser neodmium IV semikonduktif yang diproduksi oleh BTL, dengan panjang gelombang 1064 nm dan daya maksimal 12 W. Perawatan dilakukan dengan satu aplikasi terapi laser per hari, dilakukan 7 sesi.⁹⁴

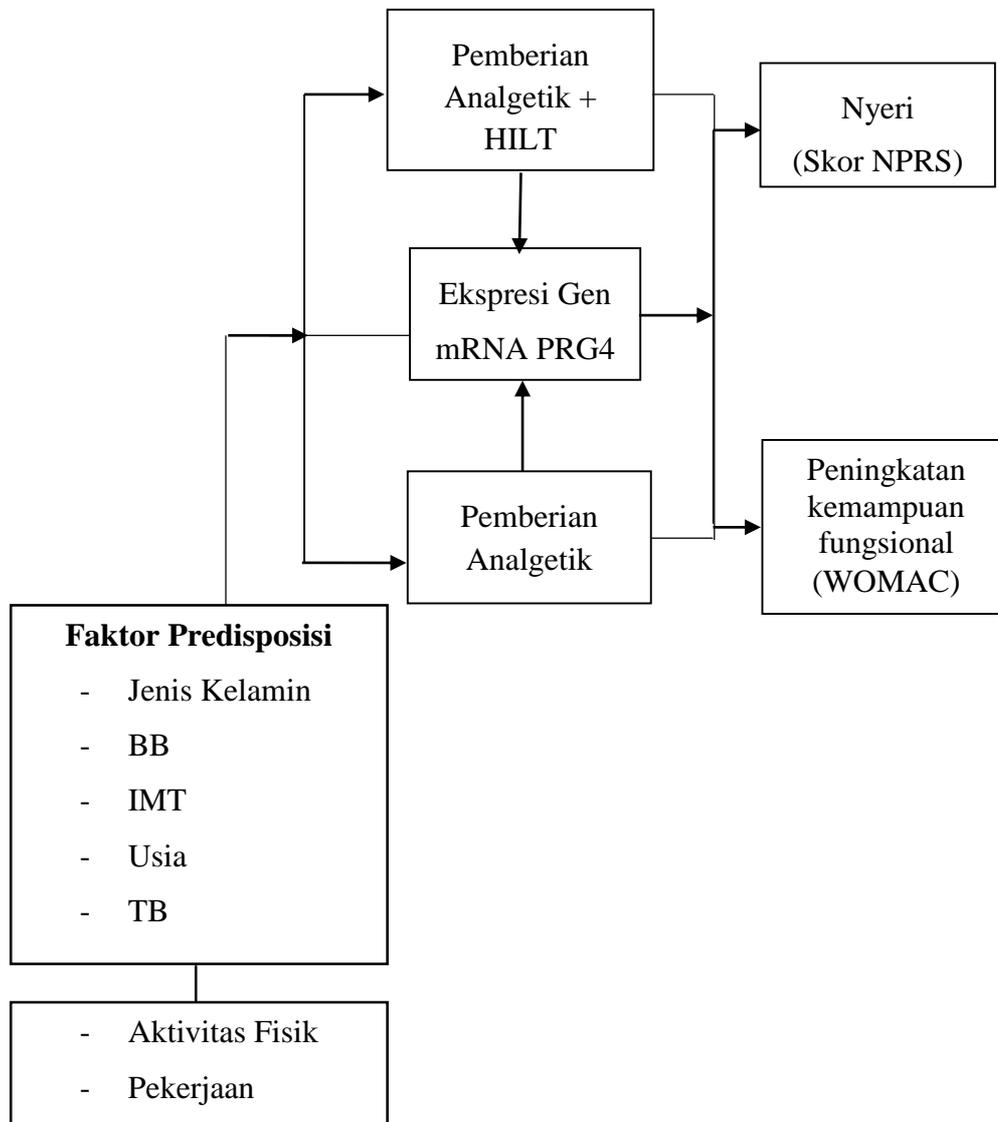
Tiga prosedur pertama dengan efek analgesik dengan dosis $12 \text{ J/cm}^2 = 300 \text{ J}$ untuk area yang dirawat seluas 25 cm^2 . Terapi laser diterapkan pada sisi medial dan lateral lutut, aplikasi selama 2 menit, frekuensi 25 Hz. Lalu 4 sesi berikutnya menggunakan parameter biostimulasi, diterapkan dengan dosis $120 \text{ J/cm}^2 = 3000 \text{ J}$ area yang dirawat seluas 25 cm^2 , diterapkan pada sisi medial lutut, 10 menit. Dalam studi tersebut, radiasi laser diterapkan dengan parameter analgesik pada dua bidang yang berlawanan, karena pada tahap osteoarthritis lutut yang dipilih, semua jaringan intraartikular dan periartikular terlibat dalam proses tersebut, dengan demikian sinyal nosiseptif dihasilkan oleh struktur yang berbeda. Parameter biostimulasi diberikan pada bidang medial karena sebagian besar kompartemen medial sendi biasanya terpengaruh. Ini ditentukan sebelumnya oleh fitur anatomi, beban sumbu, Q-angle, dan rotasi kondilus medial lutut pada derajat terakhir rentang gerak.⁹⁴

L. KERANGKA TEORI

KERANGKA TEORI



M. KERANGKA KONSEP



Gambar 12. Kerangka Konsep

N. HIPOTESIS PENELITIAN

Dari rumusan masalah tersebut didapatkan hipotesis penelitian sebagai berikut:

1. Terdapat perbedaan profil Ekspresi mRNA gen proteoglycan 4 (PRG4) pada penderita osteoarthritis (OA) setelah pemberian High Intensity Laser *Therapy* (HILT).

2. Terdapat penurunan nyeri setelah pemberian High Intensity Laser *Therapy* (HILT).
3. Terdapat perbaikan kemampuan fungsional setelah pemberian High Intensity Laser *Therapy* (HILT).