

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang Masalah**

Salah satu dampak keberhasilan pembangunan adalah meningkatnya usia harapan hidup yang pada akhirnya akan meningkatkan jumlah dan proporsi penduduk lanjut usia (lansia). Dengan bertambahnya usia, fungsi fisiologis akan mengalami penurunan akibat proses degeneratif, sehingga penyakit tidak menular banyak dialami oleh lansia. Penyakit terbanyak pada lansia berdasarkan Riset Kesehatan Dasar tahun 2018 yaitu hipertensi (34,4%), artritis (6,9%), stroke (12,6%), kanker (2,06%), penyakit jantung (1,6%) dan diabetes mellitus (1,9%). (Riskesdas, 2018)

Osteoarthritis (OA) merupakan bentuk artritis yang paling sering ditemukan di masyarakat, bersifat kronis dan berdampak besar dalam masalah kesehatan masyarakat. Osteoarthritis merupakan gangguan muskuloskeletal yang paling sering menyebabkan disabilitas pada pasien usia diatas 45 tahun. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa OA lutut terjadi sekitar 30% pada usia 50 tahun dan 80% pada pasien dengan usia lebih dari 75 tahun. Pada pasien OA hampir 80% mengalami keterbatasan dalam bergerak dan lebih dari 25% tidak dapat melakukan aktivitasnya sehari-hari. (Li, et al., 2008)

OA merupakan penyakit dengan progresifitas yang lambat, dengan etiologi yang tidak diketahui. Beberapa faktor risiko OA diantaranya adalah obesitas, kelemahan otot, aktivitas fisik yang berlebihan atau kurang, trauma sebelumnya, faktor keturunan menderit OA dan faktor mekanik. Faktor risiko tersebut mempengaruhi progresifitas kerusakan kartilago sendi dan pembentukan tulang yang abnormal. OA paling sering

mengenai lutut, panggul, tulang belakang dan pergelangan kaki. Karakteristik OA ditandai dengan nyeri yang kadang menyebar atau dapat berupa nyeri pada lokasi yang jauh, misalnya nyeri pada lutut yang berasal dari OA panggul. Nyeri timbul tiba-tiba dan meningkat perlahan-lahan dalam beberapa bulan atau tahun. Nyeri memberat dengan aktivitas dan membaik dengan istirahat. Pada stadium akhir, pasien kemungkinan mengalami nyeri pada malam hari. (Arden, et al., 2018)

OA lutut merupakan penyakit yang sering ditemukan dengan karakteristik adanya inflamasi dan degenerasi sendi. Selain kartilago, tulang, dan sinovia, struktur lain seperti *infrapatellar fat* dan meniscus juga merupakan faktor biologikal potensial pada perburukan penyakit dan gejala. Karena merupakan penyakit kronis, pasien OA menderita nyeri yang berkepanjangan, disabilitas dan menurunnya kualitas hidup, yang akan semakin memburuk. Kerusakan kartilago yang disertai dengan inflamasi sinovia memainkan peranan penting dalam perburukan OA. Makrofag, limfosit dan kondrosit memproduksi sitokin seperti interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-15, IL-17 dan mediator proteolitik seperti *matrix metalloproteinases* (MMPs) menyebabkan ketidakseimbangan homeostasis sehingga merangsang proses degradasi. (Bauer, Moser, Jeyakumar, Niculescu-Morza, & Kern, 2022)

IL-15 merupakan sitokin proinflamasi yang memainkan peran penting dalam terjadinya respon imun protektif dan inflamasi dengan memodulasi sel imun baik system imun *innate* maupun system imun adaptif. IL-15 memicu produksi sitokin inflamasi seperti *tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) dan IL-6 pada membran sinovia melalui efek pada *synovial T cells*. Sitokin inflamasi ini telah dilaporkan berkontribusi pada nyeri OA dengan meningkatkan degradasi kartilago dan menginduksi hiperalgesia melalui aksi langsung

dan tidak langsung. Oleh karena itu, peran proinflamasi IL-15 dapat menjelaskan hubungan antara level serum IL-15 dan beratnya nyeri OA yang diteliti pada penelitian oleh Sun et al. (Sun, Sun, Liu, Su, & Shi, 2013)

Pada OA stadium awal, perubahan gaya hidup, terapi fisik, dan analgetik sering digunakan, namun terapi-terapi ini hanya mengobati gejala dan tidak mempunyai efek kondroprotektif. Pada OA stadium akhir, kartilago hampir seluruhnya rusak dan tulang subkondral terbuka, sehingga artroplasti lutut (*Total Knee Replacement/Total Knee Arthroplasty*) merupakan pilihan terapi. Pada beberapa kasus, pasien mengalami peningkatan mobilitas dan nyeri berkurang setelah operasi, sehingga meningkatkan kualitas hidup. (Bauer, Moser, Jeyakumar, Niculescu-Morza, & Kern, 2022)

*Total Knee Arthroplasty* (TKA) atau *Total Knee Replacement* (TKR) merupakan penanganan yang cukup efektif dan memberikan perbaikan penting pada fungsi dan kualitas hidup pasien. Sampai saat ini TKA merupakan prosedur yang paling sering digunakan untuk OA lutut stadium lanjut (derajat 3 dan 4). Walaupun mayoritas pasien TKR menyatakan perbaikan gejala di lutut, namun beberapa literatur menunjukkan bahwa 14%-53% pasien TKR mengalami nyeri lutut yang menetap dan 7%-50% fungsi lutut tetap buruk dengan rata-rata ketidakpuasan yang dipublikasikan sekitar 15% sampai 30%, dan hanya 22% pasien yang menyatakan bahwa hasil operasinya sangat memuaskan. (Atkinson, 2016)

Daya tahan komponen prostetik TKR hanya sekitar 15-20 tahun dan hasil jangka panjang TKA memperlihatkan *survival ratenya* lebih dari 98% dalam 15 tahun. Namun pada pasien yang lebih muda usianya, angka *survival rate* nya dilaporkan hanya 76% dalam 10 tahun. Selain itu komplikasi operasi TKR juga cukup banyak antara lain: DVT

(*Deep Vein Thrombosis*), infeksi, alergi terhadap komponen besi, perdarahan, kerusakan neurovaskuler, *implant failure*, *prosthetic fracture* dan *Arthrofibrosis*. *Arthrofibrosis* mempengaruhi sekitar 8%-60% pasien TKR dan mengakibatkan kekakuan dan mengurangi *range of knee motion*, sehingga sering menghambat aktivitas hidup sehari-hari, dan hal ini menyebabkan buruknya luaran klinis dan kepuasan pasien. Rata-rata pasien membutuhkan fleksi lutut  $83^{\circ}$  untuk menaiki tangga, fleksi lutut sekitar  $90^{\circ}$  untuk bangkit dari posisi duduk tanpa menggunakan tangan dan fleksi lutut  $106^{\circ}$  untuk mengikat tali sepatu. (Atkinson, 2016).

Dengan meningkatnya angka harapan hidup dan terbatasnya masa pakai implan serta berbagai komplikasi dari TKA dianggap perlu untuk menemukan suatu teknik operasi yang lain yang lebih mudah, murah dan minimal invasif. Walaupun telah banyak diteliti tentang modalitas penanganan defek kartilago, suatu metode yang dapat menjaga karakteristik biomekanikal kartilago untuk jangka waktu lama dan merangsang pembentukan jaringan kartilago baru yang tetap sehat belum ditemukan. *Bone Marrow Stimulation* dengan teknik *microfracture* berdasar dari differensiasi stem sel sumsum tulang menjadi kondrosit untuk memperbaiki defek kondral. Metode ini relatif lebih mudah, murah dan minimal invasif yang dapat dilakukan dalam satu sesi. Namun, beberapa penelitian menunjukkan beberapa kekurangan differensiasi stem sel dengan metode *microfracture* yang menghasilkan jaringan perbaikan *fibrocartilaginous* yang terbentuk pada daerah defek tanpa adanya regenerasi hialin kartilago, yang penting untuk menentukan kualitas perbaikan. Sebagai tambahan, beberapa peneliti, juga menyatakan bahwa modifikasi baru harus ditambahkan pada teknik *microfracture* dengan tujuan untuk

mempercepat durasi remodeling fisiologi dan memperbaiki kualitas perbaikan jaringan. (Gunes, et al., 2012)

*Hyaluronic acid* (HA) merupakan suatu zat yang ditemukan pada sendi sinovia yang normal yang memiliki efek lubrikasi, kondroproteksi dan menjaga stabilitas *glycosaminoglycan*. Efek antiinflamasi, anabolik, analgesik, dan kondroprotektif HA telah lama diketahui. Pada satu penelitian, HA menunjukkan peningkatan *proteoglycan* dari kartilago dan merangsang replikasi DNA sehingga meningkatkan proliferasi kondrosit. Hagewald et al. menyatakan bahwa HA kemungkinan dapat meningkatkan pembentukan matriks ekstraseluler dengan memastikan diferensiasi sel matriks ke dalam *mesenchymal stem cells*. (Gunes, et al., 2012)

Glukokortikoid (*triamcinolone*) mengurangi inflamasi dan nyeri secara efektif. Namun beberapa penelitian menunjukkan efek *pro-apoptotic* jangka panjang. *Hyaluronic acid* (HA) menjadi populer digunakan beberapa tahun terakhir karena bekerja dalam berbagai cara. HA dapat mengurangi proses inflamasi, namun lebih sedikit daripada glukokortikoid. Dengan merangsang sintesis HA endogen, injeksi intraartikuler HA meningkatkan lubrikasi dan memperbaiki viskoelastisitas. Pada *osteoarthritic chondrocytes*, HA meningkatkan aktivitas metabolik dan juga biosintesis pada tingkat sel. Semua efek ini mengakibatkan berkurangnya nyeri dan meningkatkan fungsi klinis pasien. Saat ini, berbagai upaya telah dilakukan untuk menggabungkan glukokortikoid dan HA untuk mendapatkan efek kondroprotektif yang sinergis. Glukokortikoid dapat meningkatkan lemahnya efek antiinflamasi dari HA dan efek kondroprotektif dari HA dapat menurunkan efek pro-apoptosis dari glukokortikoid. (Bauer, Moser, Jeyakumar, Niculescu-Morza, & Kern, 2022)

Penelitian oleh Kang et al. melaporkan bahwa injeksi HA satu kali setelah *microfracture* memperbaiki kualitas dari *repair tissue*. Jika HA dapat meningkatkan kualitas dari *repair tissue* yang mengalami regenerasi setelah teknik *microfracture*, maka hal ini harus masuk dalam protokol untuk meningkatkan angka kesuksesan dari teknik *microfracture*. Namun, modifikasi dari waktu penyuntikan dan jumlah dosis merupakan kelemahan dari penelitian oleh Gunes, et al. Berdasarkan metode yang digunakan pada penelitian tersebut, setelah follow up 6 bulan, tidak ditemukan adanya keuntungan dari injeksi HA sebagai tambahan dari *microfracture* untuk penanganan perbaikan defek kartilago. Sehingga Gunes, et al menyarankan penelitian lebih lanjut dengan menggunakan dosis HA dan waktu injeksi yang berbeda untuk lebih mengetahui efek injeksi HA terhadap perbaikan jaringan dengan teknik *microfracture*. (Gunes, et al., 2012)

Sistematik *review* oleh Mithoefer et al. melaporkan bahwa *microfracture* mengurangi nyeri dan memperbaiki fungsi lutut 6 bulan setelah operasi, dan hal ini menetap sampai 12 bulan, namun setelah 18 bulan, gejala OA pada mayoritas pasien kembali dirasakan, sehingga dianggap perlu menambah suatu regimen terapi yang dapat meningkatkan efikasi kualitas perbaikan jaringan dan memperpanjang perbaikan kualitas hidup setelah tindakan *microfracture*. (Song & Park , 2019)

Berdasarkan latar belakang diatas dan belum adanya penelitian tentang pengaruh *Bone Marrow Stimulation (microfracture drilling)* dan *intraarticular injection* kombinasi HA Glucocorticoid (triamcinolone) pada pasien OA lutut derajat 3, maka peneliti tertarik untuk mengetahui efek pemberian kombinasi HA dan triamcinolone pada saat *bone marrow stimulation (Microfracture drilling)* terhadap perbaikan fungsi klinis, perbaikan tulang rawan (*cartilage repair*) dan biomarker IL-15. Penambahan pemeriksaan IL15 dilakukan

karena IL-15 telah dilaporkan berkontribusi pada nyeri OA dengan meningkatkan degradasi kartilago dan menginduksi *hyperalgesia* melalui aksi langsung dan tidak langsung.

## **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan diatas maka dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Apakah ada pengaruh stimulasi sumsum tulang (*bone marrow stimulation*) dan injeksi intraartikuler kombinasi *hyalurinic acid* dan *triamcinolone* terhadap perbaikan fungsi klinis (WOMAC score)?
2. Apakah ada pengaruh stimulasi sumsum tulang (*bone marrow stimulation*) dan injeksi intraartikuler kombinasi *hyalurinic acid* dan *triamcinolone* terhadap perbaikan tulang rawan (*cartilage repair/AMADEUS score*)?
3. Apakah ada pengaruh stimulasi sumsum tulang (*bone marrow stimulation*) dan injeksi intraartikuler kombinasi *hyalurinic acid* dan *triamcinolone* terhadap level serum IL15?
4. Apakah ada hubungan antara perubahan IL-15 dengan perbaikan fungsi klinis dan perbaikan tulang rawan?

## **C. Tujuan Penelitian**

### **1. Tujuan Umum**

Menilai pengaruh stimulasi sumsum tulang (*bone marrow stimulation*) dan injeksi intraartikuler kombinasi HA *triamcinolone* untuk meningkatkan fungsi klinis

(WOMAC Score), perbaikan tulang rawan (*cartilage repair*) dan level serum Interleukin 15 pada pasien OA lutut derajat 3.

## 2. Tujuan Khusus

- a. Untuk mengetahui perbaikan kartilago setelah stimulasi sumsum tulang (*bone marrow stimulation*) dan injeksi intraartikuler kombinasi HA triamcinolone dengan menggunakan MRI (*AMADEUS*) *Area measurement and depth & underlying structure scoring system*
- b. Untuk mengetahui penurunan level serum IL-15 setelah stimulasi sumsum tulang (*bone marrow stimulation*) dan injeksi intraartikuler kombinasi HA triamcinolone dengan menggunakan tehnik ELISA.
- c. Untuk mengetahui perbaikan fungsi klinis setelah stimulasi sumsum tulang (*bone marrow stimulation*) dan injeksi intraartikuler kombinasi HA *triamcinolone* dengan menggunakan WOMAC score
- d. Untuk mengetahui hubungan antara perubahan IL-15 dengan perbaikan fungsi klinis dan perbaikan tulang rawan.

## D. Manfaat Penelitian

- a. Diharapkan penelitian ini dapat menambah wawasan dan digunakan sebagai salah satu rujukan untuk pengobatan OA derajat 3
- b. Diharapkan penelitian ini dapat menjadi salah satu alternatif terapi OA lutut derajat 3
- c. Menjadi bahan acuan untuk penelitian selanjutnya.



## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Pendahuluan**

Osteoarthritis (OA) merupakan penyakit degeneratif sendi yang dikarakteristikan dengan degradasi kartilago artikuler yang dapat mengenai seluruh sendi di tubuh, namun lebih sering pada sendi yang *weight bearing* seperti lutut dan panggul. (Mabey & Honsawek, 2015)

Definisi khusus OA lutut dikembangkan pada tahun 2010 oleh *The European League Against Rheumatism* (EULAR) yang menyatakan bahwa OA lutut dikarakteristikan secara klinis sebagai nyeri lutut saat digunakan dan atau keterbatasan fungsi. Ini merupakan gangguan kompleks sendi yang sering menunjukkan adanya kehilangan kartilago fokal, pembentukan tulang baru dan keterlibatan seluruh jaringan sendi. Perubahan jaringan struktur sesuai dengan gambaran radiologi klasik. (Arden, et al., 2018)

OA merupakan penyakit kronik multifaktorial dimana terjadi degenerasi sendi yang progresif yang diikuti dengan sklerosis tulang subkondral sehingga mengakibatkan pembentukan kista tulang dan osteofit. Selain perubahan intrinsik dari sendi, gejala lain yang sering muncul adalah berkurangnya fleksibilitas lutut, nyeri dan efusi sendi, krepitasi, deformitas dan kehilangan fungsi. Hal ini merupakan penyebab muskuloskeletal pada disabilitas orang usia lanjut di seluruh dunia dan merupakan penyebab utama keterbatasan fisik dan berkurangnya kualitas hidup.

Di Amerika Serikat; menurut *World Health Organization*, diperkirakan 10% populasi dunia yang berusia lebih dari 60 tahun mengalami OA lutut simptomatik, dan 12 % pada usia lebih dari 65 tahun. (Hawamdeh & Al-Ajlouni, 2013)

Prevalensi OA lutut meningkat sesuai dengan usia, dan lebih sering pada wanita dibandingkan pada pria dengan rasio perbandingan 2:1. Penyebab pasti dari OA lutut belum jelas, namun sering dihubungkan dengan microtrauma berulang, riwayat operasi lutut sebelumnya, faktor metabolik dan endokrin, keturunan, obesitas dan kelebihan beban pada sendi. (Hawamdeh & Al-Ajlouni, 2013) (Arden, et al., 2018)

## **B. Anatomi**

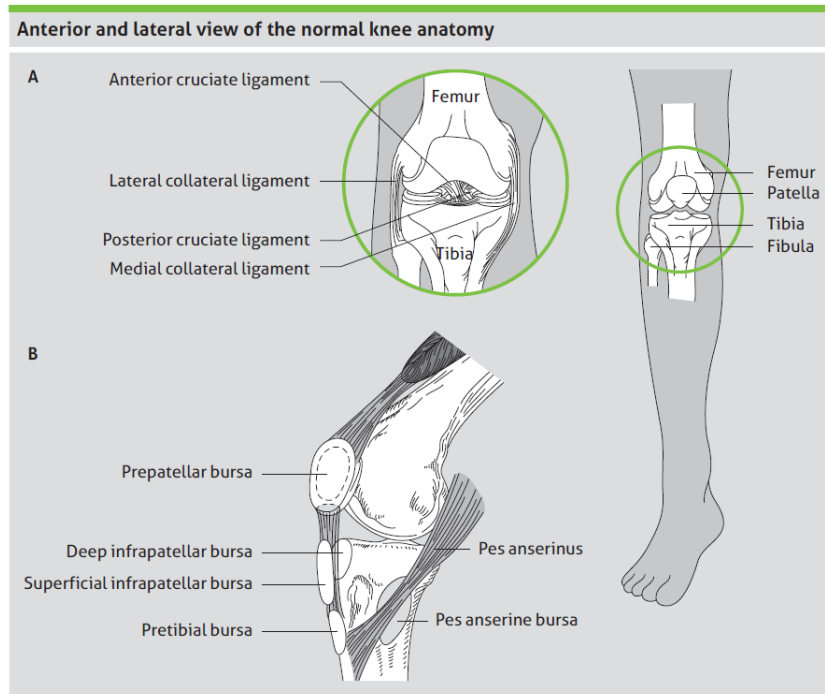
### **Anatomi Sendi Lutut**

Pergerakan manusia dapat terjadi karena adanya cairan sinovial, atau bergerak bebas, dan kartilago, atau fiksasi sendi. Sendi sinovial merupakan jaringan penghubung fungsional yang memungkinkan dua anggota gerak yang berlawanan dapat bergerak bebas dalam hubungan satu sama lain. Struktur Tulang – kartilago - cairan synovia – kartilago – tulang dapat dianggap sebagai suatu penghubung, dengan struktur penahan beban yang diatur secara berbeda tergantung dari lokasi dan fungsi, sehingga menghasilkan struktur sendi khusus. (Arden, et al., 2018)

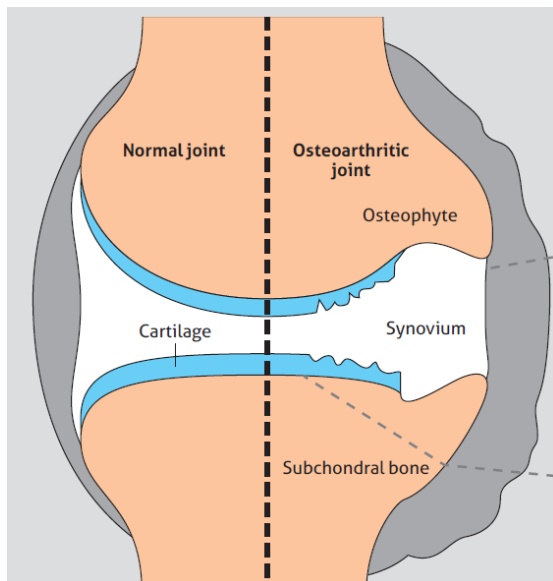
Ada lima tipe struktur dasar pada lutut yaitu (Arden, et al., 2018):

- ligamen, yang merupakan struktur elastik pasif yang hanya dapat menahan beban *tension* (tarikan/tegangan)
- Unit musculotendinous, merupakan struktur elastik aktif yang hanya bekerja dibawah tekanan;
- Kartilago dan tulang subkondral, yang mengakomodasi beban tekan pada sendi;
- Meniskus, merupakan bantalan fibrokartilago yang menempel pada area interkondilar dan perifer dari *tibial plateau*.

- Bursa.



Gambar II.1. Anatomi lutut anterior dan lateral. A.Struktur dasar dari lutut. Ligamen dapat dibagi menjadi intraatrikular dan extracapsular. B. Bursa Mayor disekeliling lutut (Arden, et al., 2018)



Gambar II.2. Perbandingan sendi normal dan sendi osteoarthritis

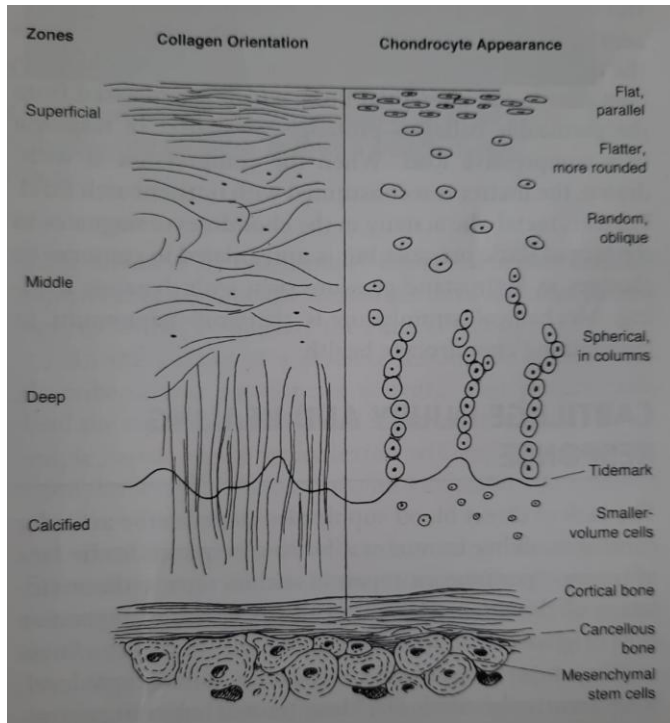
## Anatomi dan Tipe Kartilago

Berdasarkan komposisi matriks, kartilago pada tubuh manusia diklasifikasikan kedalam kartilago elastis, fibro kartilago, fibro elastis kartilago dan kartilago hialin. *Gliding surface* pada sendi sinovial ditutupi oleh kartilago hialin tipe khusus, yang disebut sebagai kartilago artikuler. Kartilago hialin menyediakan *gliding surface* dengan gesekan yang rendah (*low friction*), dengan meningkatkan kekuatan penekanan, yang diketahui sebagai *wear resistant* dalam keadaan normal. (Bhosale & Richardson, 2008)

### **Struktur Kartilago Artikuler**

Kartilago artikuler merupakan jaringan unik yang berada diantara ujung tulang pada sendi yang membantu dalam menahan beban dan lubrikasi. Kartilago kaya akan matriks ekstraseluler dengan kondrosit yg tersebar. Kartilago pada orang dewasa mempunyai zona arsitektur yang terdiri dari zona superfisial, *middle* dan *deep*. Zona-zona ini berbeda dalam komposisi matriks biokimia, densitas dan morfologi sel, metabolisme sel dan matriks periseluler. Zona superfisial meluas sekitar 10-20% dari ketebalan kartilago artikuler. Kondrosit pada zona ini memanjang, datar dan berorientasi paralel dengan permukaan kartilago dan dikelilingi oleh fibril kartilago padat dengan sedikit *aggrecan* namun konsentrasi *decorin* dan *biglycannya* lebih tinggi. Protein zona superfisial homolog terhadap *proteoglycan 4* yang dikodekan oleh gen Pr4, yang menyediakan lubrikasi dan permukaan yang tahan terhadap beban (*load bearing*) untuk kartilago articular. *Middle Zone* atau transisional meliputi 40-60% ketebalan kartilago. Kondrosit pada *middle zone* ini dikelilingi oleh fibril kolagen tipe II dengan konsentrasi tinggi dari *aggrecan*, *hyaluronic acid* dan *dermatan sulfate*. Namun kondrosit pada *deep zone* berbentuk elips, dan sel-sel ini menumpuk pada kolom sel yang dikelilingi oleh *pericellular matrix* khusus dan diselingi dengan kolagen matriks yang berorientasi ke arah radial. Diantara zona dalam

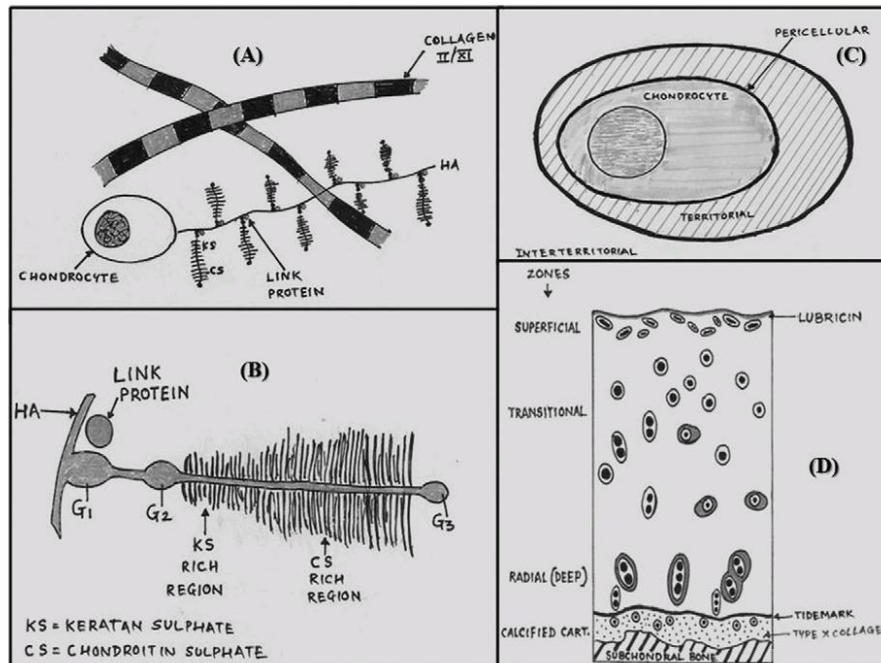
kartilago dan kartilago kalsifikasi pada orang dewasa terdapat material *amorphous* khusus yang menyerupai dasar membran dan disebut sebagai *tidemark*. (Tiku & Sabaawy, 2015)



Gambar II.3. Struktur anatomi kartilago artikuler. (Bower & Wickiewics, 2013)

### Komposisi Kartilago Artikuler

**Air:** 65 – 80% dari keseluruhan berat kartilago adalah air, dimana 80% berada pada zona superfisial dan 65% pada zona dalam. Hal ini menjadikan kartilago sebagai *load dependent deformation*. Hal inilah yang memberikan nutrisi dan media untuk lubrikasi, sehingga membentuk permukaan yang *low-friction gliding*. Pada OA, kandungan air meningkat menjadi lebih dari 90% akibat peningkatan permeabilitas dan gangguan pada matriks. Hal inilah yang menyebabkan berkurangnya elastisitas kartilago dan selanjutnya mengurangi kemampuan *load bearing* dari artikular kartilago. (Bhosale & Richardson, 2008)



Gambar II.4. Struktur kartilago artikuler (Bhosale & Richardson, 2008)

**Kolagen:** membentuk 10-20% dari *wet weight* kartilago artikuler. Kolagen tipe II membentuk komponen penting (90-95%) dari kerangka makrofibrilar dan menghasilkan kekuatan tarik dari kartilago artikuler. Pada tabel 1 dapat dilihat berbagai tipe kalogen yang berbeda dan ditemukan di dalam kartilago artikuler dan fungsi-fungsinya. (Bhosale & Richardson, 2008)

Tabel II.1. Berbagai tipe kolagen dan fungsinya (Bhosale & Richardson, 2008)

| Collagen type | Morphological location                                                  | Function                                                |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| II            | Principal component of macrofibril (90–95%)                             | Tensile strength                                        |
| VI            | Pericellular matrix                                                     | Helps chondrocytes to attach to the matrix              |
| IX            | Cross-linked to surface of macrofibril                                  | Tensile properties and inter-fibrillar connections      |
| X             | Closely related to the hypertrophied cells in calcified cartilage layer | Structural support and aids in cartilage mineralization |
| XI            | Within or on macrofibrils                                               | Nucleates fibril formation                              |

**Proteoglikan:** molekul protein polisakarida ini membentuk 10-20% *wet weight* dan memberikan kekuatan tekan pada kartilago artikuler. Ada 2 kelompok utama proteoglikan yang ditemukan pada kartilago artikuler yaitu *large aggregating proteoglycan monomer* atau *aggrecans* and *small proteoglycans* meliputi *decorin*, *biglycan* dan *fibromodulin*. Mereka diproduksi di dalam kondrosit dan dikeluarkan ke dalam matriks.

### Fungsi dari Hyalin kartilago artikuler

Fungsi dari kartilago artikuler:

1. Menyediakan permukaan yang *low friction gliding*
2. Bekerja sebagai *shock absorber*
3. Meminimalkan *peak pressure* pada tulang subkondral

Fungsi dari matriks:

1. Melindungi kondrosit dari *mechanical loading*, sehingga membantu mempertahankan fenotipenya.
2. Penyimpanan dari beberapa sitokin dan faktor pertumbuhan, membutuhkan kondrosit
3. Membedakan tipe, konsentrasi dan angka difusi dari nutrisi pada kondrosit
4. Bekerja sebagai *signal transducer* untuk sel (Bhosale & Richardson, 2008)

*Hyalin* kartilago memberikan permukaan artikuler yang halus dan kemampuan untuk menahan sejumlah tekanan. Hyalin kartilago yang merupakan jaringan *load bearing* yang alimfatik, aneural dan avaskuler, terdiri dari kondrosit yang tertanam di dalam matriks ekstraseluler kolagen dan proteoglikan. Kerusakan kartilago artikuler memiliki kemampuan penyembuhan yang terbatas, sehingga masih menjadi masalah yang menantang dibidang orthopedi. (Karuppal, 2017)

### **C. Faktor Risiko**

Untuk memahami pengaruh faktor risiko osteoarthritis terhadap patogenesis. kerangka kerja konseptual untuk penyakit ini telah dikembangkan dalam beberapa tahun terakhir yang terdiri dari prinsip-prinsip berikut:

- Kartilago, tulang, otot, ligamen, dan jaringan serta struktur sendi lainnya berfungsi sebagai sistem organ biomekanik yang mempertahankan pergerakan yang tepat dan mencegah beban sendi yang berlebihan,
- Faktor sistemik yang meningkatkan kerentanan keseluruhan terhadap degenerasi sendi, dan faktor biomekanik lokal yang mengganggu fungsi optimal dari sendi, keduanya memainkan peran penting dalam menentukan risiko pengembangan osteoarthritis,
- Faktor sistemik berinteraksi dengan faktor mekanis yang bekerja dalam lingkungan sendi lokal untuk menentukan sendi mana yang berkembang menjadi osteoarthritis dan seberapa cepat penyakit berkembang pada sendi yang terkena. Disarankan bahwa beberapa faktor patologis osteoarthritis, termasuk perubahan tulang proliferasi, mungkin mewakili upaya untuk memperbaiki sendi yang cedera. Sebagai contoh, osteofit dapat muncul dari respon reaktif tulang rawan dan tulang terhadap beban

mekanis yang abnormal, sehingga mengurangi ketidakstabilan untuk melindungi sendi yang rusak. Faktor sistemik dan lokal dapat bertindak secara spesifik bersama untuk menentukan apakah respon tersebut normal atau menyimpang, dan apakah berhasil atau gagal dalam melindungi sendi. (Arden, et al., 2018)

## **Usia**

Peningkatan prevalensi dan insidensi osteoarthritis terkait usia secara khusus terlihat pada sendi yang sering terkena, seperti lutut, pinggul dan tangan. Diperkirakan bahwa hubungan antara usia dan risiko osteoarthritis dimediasi oleh peningkatan terkait usia dalam berbagai faktor risiko sistemik dan biomekanik (Arden, et al., 2018).

## **Jenis Kelamin**

Jenis kelamin perempuan meningkatkan risiko OA pada tangan dan lutut yang berhubungan dengan usia, serta osteoarthritis di beberapa sendi, sehingga setelah usia 50 tahun, prevalensi dan insiden secara signifikan lebih besar pada wanita daripada pria. Sementara osteoarthritis pinggul tampaknya berkembang lebih cepat pada wanita, dan tampaknya tidak ada dampak gender pada lutut, atau perkembangan osteoarthritis tangan. (Arden, et al., 2018)

## **Etnis**

Prevalensi osteoarthritis dan pola sendi yang terkena bervariasi antara kelompok ras dan etnis. Osteoarthritis umumnya lebih sering ditemukan di Eropa dan Amerika Serikat dibandingkan bagian lain dunia. Osteoarthritis lutut lebih sering ditemukan pada wanita Afrika-Amerika dibandingkan wanita kulit putih, tetapi tidak demikian halnya pada pinggul. Osteoarthritis pinggul lebih sering ditemukan pada kulit putih Eropa daripada kulit hitam Jamaika, kulit hitam Afrika atau Cina. Studi Osteoarthritis Beijing menunjukkan bahwa

osteoarthritis pinggul dan tangan lebih jarang di antara orang Cina daripada orang kulit putih dalam studi Framingham, meskipun prevalensi osteoarthritis lutut berdasarkan radiografi dan gejala secara signifikan lebih tinggi pada wanita Cina daripada wanita kulit putih. (Arden, et al., 2018)

### **Menopause**

Karena peningkatan dalam osteoarthritis terkait usia terjadi setelah menopause, hal ini menunjukkan bahwa hormon seks, terutama defisiensi estrogen, berperan dalam predisposisi sistemik untuk osteoarthritis. Sementara banyak penelitian yang meneliti kemungkinan menurunkan risiko osteoarthritis melalui penggunaan estrogen, hubungan apapun mungkin menyesatkan, karena penggunaan estrogen terkait dengan gaya hidup sehat dan osteoporosis, yang menurunkan risiko osteoarthritis. (Arden, et al., 2018)

### **Faktor genetik**

Kerentanan genetik berhubungan dengan sekitar setengah dari variabilitas kerentanan terhadap osteoarthritis tangan, pinggul dan lutut pada wanita dan pria. Studi ini menunjukkan bahwa tidak hanya beberapa gen yang mungkin terlibat dalam kerentanan osteoarthritis tetapi juga bahwa faktor lingkungan memiliki peran penting dalam perkembangan. Pencarian kandidat gen telah difokuskan pada gen yang mengkode kolagen tipe II (kolagen utama pada kartilago artikular), protein struktural dari matriks tulang rawan ekstraseluler, vitamin D dan gen reseptor estrogen, serta pengkodean faktor pertumbuhan tulang dan kartilago. (Arden, et al., 2018)

### **Obesitas**

Obesitas adalah salah satu faktor risiko yang paling sering pada osteoarthritis lutut. Selain itu, obesitas mempercepat perkembangan osteoarthritis lutut. Mekanisme utama untuk

dampak obesitas osteoarthritis lutut kemungkinan adalah kelebihan beban pada persendian selama aktivitas *weight bearing*, yang menyebabkan kerusakan kartilago dan kerusakan pada ligamen dan struktur pendukung lainnya. Faktor metabolik, seperti *circulation adipocytokines*, *adiposity-linked glucose* dan kelainan lipid dan peradangan kronis, juga dapat berperan dalam patogenesis osteoarthritis. (Arden, et al., 2018)

### **Faktor mekanik dan pekerjaan serta trauma**

Cedera lutut akut, termasuk robekan pada meniscus dan *cruciate ligaments* di lutut, fraktur dan dislokasi, secara substansial meningkatkan risiko osteoarthritis berikutnya, serta penyakit yang lebih parah. Secara khusus, beban sendi yang berulang dan berlebihan karena aktivitas fisik tertentu meningkatkan risiko terjadinya osteoarthritis pada sendi. (Arden, et al., 2018)

### **Penyakit bawaan dan perkembangan**

Risiko terjadinya osteoarthritis secara substansial meningkat sebagai akibat dari kelainan bawaan yang mengakibatkan distribusi beban abnormal di dalam sendi. Karena *mechanical alignment* pada lutut, yang ditentukan oleh sudut pinggul, lutut, dan pergelangan kaki, merupakan penentu penting distribusi beban lutut selama ambulasi, sehingga varus dan valgus *malalignment* sering ditemukan di lutut dengan bukti adanya osteoarthritis pada komponen medial dan lateral. Lutut osteoarthritis dengan *malalignment* varus meningkatkan risiko tiga sampai empat kali lipat terjadinya penyempitan ruang sendi di kompartemen medial, yang serupa dengan peningkatan risiko penyempitan ruang sendi kompartemen lateral lebih pada lutut osteoarthritis dengan *malalignment* valgus. (Arden, et al., 2018)

#### **D. Patofisiologi**

Osteoarthritis dianggap sebagai penyakit organ yang melibatkan seluruh struktur sendi. Hilangnya kartilago artikular secara bertahap pada sendi sinovial disertai dengan sklerosis tulang subkondral, osteofit pada tepi sendi dan inflamasi sinovial nonspesifik kronis yang ringan. Osteoarthritis sering dianggap sebagai kondisi degeneratif, tetapi tidak muncul hanya karena keausan bertahap. Sebaliknya, hal ini harus dilihat sebagai *remodeling abnormal* dari jaringan sendi, kartilago artikular dan tulang, yang diakibatkan oleh banyak mediator inflamasi. Perkembangan osteoarthritis biasanya terkait dengan salah satu dari dua mekanisme fundamental yang terkait dengan efek samping dari '*abnormal loading*' pada kartilago 'normal' atau pembebanan 'normal' pada kartilago 'abnormal'. Penuaan mungkin menjadi faktor utama penyebab kartilago artikular 'abnormal', tetapi faktor genetik yang mempengaruhi struktur dan komposisi matriks kartilago dan yang menyebabkan gangguan diferensiasi dan fungsi kondrosit juga dapat berkontribusi pada biomekanik abnormal. *Normal loading* pada kartilago abnormal, atau ketidakstabilan struktural akibat trauma sendi berulang, merupakan penyebab utama osteoarthritis pada orang yang lebih muda. (Arden, et al., 2018)

#### **Perubahan Struktur Sendi**

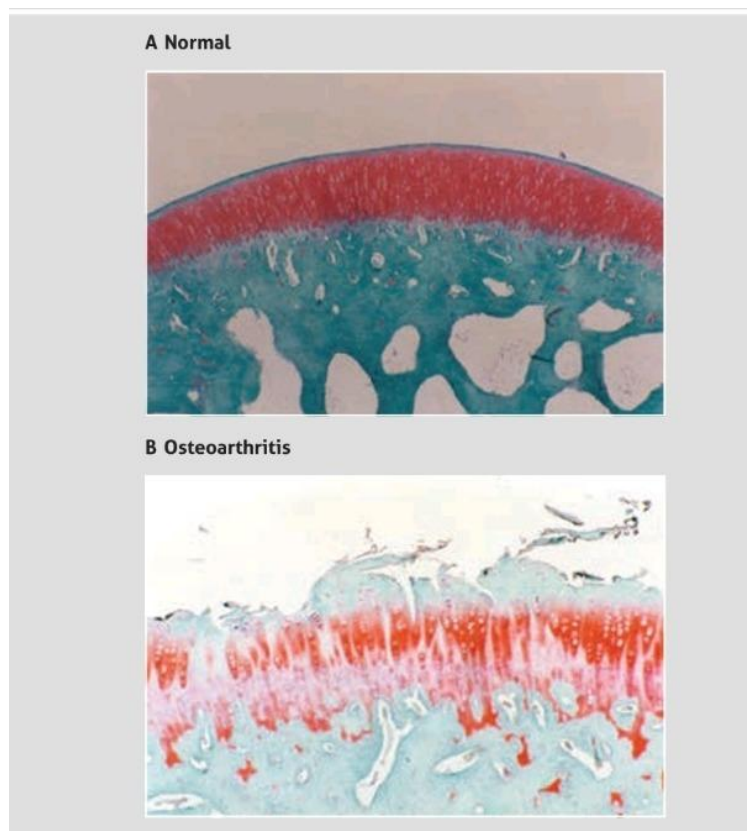
Gambaran radiografi osteoarthritis meliputi:

- penyempitan ruang sendi,
- kista di tulang subkondral,
- kondensasi tulang di area kontak, dan
- osteofitosis di area non-kontak.

Daerah yang paling sering terkena adalah tangan, lutut dan pinggul. (Arden, et al., 2018)

### Degradasi Kartilago

Dalam kondisi normal, homeostasis fisiologis dari kartilago artikular berasal dari kondrosit, yang memproduksi matriks struktural yang mengandung kolagen (terutama kolagen tipe II), dan proteoglikan. Meskipun melibatkan beberapa jaringan sendi, osteoarthritis telah lama dikarakteristikkan dengan kerusakan proses perbaikan kartilago yang rusak sebagai akibat dari perubahan biokimia dan biomekanik pada sendi. Perubahan struktur kartilago ini dapat dilihat pada gambar 3. (Arden, et al., 2018)



Gambar II.5. Kerusakan kartilago pada OA. A. Normal: permukaan yang halus, *heavy red stain proteoglycans*, tidak ada peningkatan atau penurunan jumlah kondrosit dan *tidemark* baik dan sehat; B. OA: kerusakan permukaan kartilago, proliferasi kondrosit dengan banyaknya *pyknotic chondrocytes* (menunjukkan kematian sel), *red stain proteoglycans* jarang dan hanya ditemukan disekitar kondrosit, dan *duplicate tidemark* diinvasi oleh pembuluh darah. (Arden, et al., 2018)

Pada osteoarthritis, kondrosit dalam sendi tidak mampu mensintesis matriks resisten dan elastis sehingga tidak dapat menjaga keseimbangan antara sintesis dan degradasi matriks ekstraseluler. Mediator inflamasi seperti interleukin (IL) -1 dan stress mekanis mengakibatkan kondrosit menghasilkan kolagen yang kurang berfungsi (kolagen tipe I), proteoglikan yang lebih kecil dan sedikit, enzim yang lebih degradatif dan beberapa mediator inflamasi, termasuk oksida nitrat dan IL-1 tambahan. Hal ini menyebabkan lingkaran setan di mana kerusakan melebihi sintesis matriks ekstraseluler, yang menyebabkan hilangnya kartilago artikular. Karena kartilago artikular *aneural*, perubahan ini tidak menyebabkan tanda klinis kecuali jaringan yang dipersarafi ikut terlibat. (Arden, et al., 2018)

### **Peran perubahan tulang subkondral pada osteoarthritis**

Peran tulang subkondral saat ini diyakini sangat penting dalam patogenesis osteoarthritis. Tulang subkondral merupakan *short absorbing* dan *support duties* pada sendi normal dan menyuplai nutrisi ke kartilago. Tulang subkondral terletak tepat di bawah kalsifikasi kartilago dan merupakan lempeng tulang kortikal yang secara fisiologis dan mekanis mirip dengan tulang kortikal di lokasi tulang yang lain tetapi tidak sekaku tulang kortikal diaphyseal. Distal dari lempeng tulang kortikal ini adalah tulang *cancellous* subkondral yang lebih berpori dan aktif secara metabolik serta memiliki kepadatan, volume dan kekakuan yang lebih rendah. Istilah 'tulang subkondral' mengacu pada bagian kortikal dan *cancellous* ini. Baik *Early stage* peningkatan *remodeling* tulang dan kehilangan tulang subkondral, maupun *late stage remodeling* dan *subchondral sclerosis* (ciri khas lama osteoarthritis), keduanya merupakan komponen penting dari proses patogenetik yang menyebabkan osteoarthritis. Namun, masih belum jelas apakah perubahan pada tulang

subkondral terjadi sebelum kerusakan kartilago atau merupakan akibat dari kerusakan kartilago. Data dari berbagai penelitian pada hewan menunjukkan bahwa perubahan tulang subkondral mikrostruktur dapat terjadi sebelum, selama atau setelah kerusakan kartilago. (Arden, et al., 2018)

### **Tulang subkondral dalam berbagai tahap osteoarthritis**

Penyebab peningkatan remodeling tulang pada osteoarthritis awal tidak diketahui, tetapi diduga ada beberapa mekanisme berbeda:

- *Cellular signaling*: peningkatan level mediator inflamasi (misalnya, IL-1 dan IL-6) yang merupakan stimulator dan hasil dari remodeling tulang telah diketahui pada kerusakan kartilago. Ada bukti yang menunjukkan bahwa *microcracks* pada *subchondral plate* yang disebabkan oleh beban sendi normal dapat merangsang osteosit untuk menghasilkan aktivator reseptor dari *nuclear factor*  $\kappa$ -B *ligand* (RANKL) dan menurunkan regulasi osteoprotegerin, sehingga menginduksi resorpsi tulang. RANKL dan isoformnya diekspresikan secara berbeda dalam osteoblas tulang subkondral yang diambil dari pasien dengan osteoarthritis
- *Invasi vaskular*: tulang subkondral adalah jaringan yang kaya vaskularisasi, dan perubahan mikrovaskuler merupakan bagian dari patologi awal osteoarthritis yang dijelaskan dengan baik. Peningkatan remodeling tulang dikaitkan dengan invasi vaskular dan peningkatan vaskularisasi ini, jika tidak dikendalikan, dapat menyebabkan *vessel invading* pada *deep layer* kartilago artikular (yang biasanya avaskular). Lingkungan proangiogenik ini dapat menginduksi kondrosit untuk mensintesis enzim katabolik seperti matriks metaloproteinase (MMPs), yang mengakibatkan degenerasi kartilago. Sekunder dari proses ini, invasi vaskular ke

kartilago juga dapat mengurangi integritas mekanis dari matriks kartilago. Secara bersama-sama, perubahan ini dapat membuat umpan balik positif karena remodeling tulang terus terjadi untuk membantu sendi beradaptasi dengan beban yang berubah.

- *Bone-cartilage crosstalk*: kartilago dipisahkan dari tulang subkondral oleh *tidemark*, yang pada kartilago normal *impermeable*. Pada osteoarthritis, dihipotesiskan bahwa *microcracks* pada *subchondral plate* dapat menyebabkan interaksi antara tulang dan kartilago pada fase awal penyakit. *Microcracks* ini selanjutnya dapat dieksaserbasi oleh resorpsi osteoklastik di daerah subkondral, yang menyebabkan peningkatan *plate perforation*. Teori ini didukung oleh penelitian in vitro yang menunjukkan bahwa ada *crosstalk* antara sel-sel tulang dan kondrosit. (Arden, et al., 2018)

Seiring perkembangan penyakit, laju remodeling menurun, tetapi ketidakseimbangan antara resorpsi dan pembentukan tulang menyebabkan *net increase* dalam pembentukan tulang. Proses ini meningkatkan volume tulang, dan dapat dikaitkan dengan sklerosis yang disebabkan oleh peningkatan volume tulang dan lapisan kartilago kalsifikasi yang lebih tebal. Proses ini sesuai dengan kondensasi yang terdeteksi pada radiografi sinar-X. Konsekuensi mekanis dari sklerosis subkondral tidak jelas tetapi dapat menyebabkan volume tulang yang lebih besar, dengan mineralisasi yang lebih rendah, pada persendian pasien dengan osteoarthritis dibandingkan dengan persendian normal, yang menyebabkan berkurangnya kekakuan mekanis tulang dan mengakibatkan kerusakan kartilago. Selama tahap ini, osteofit dapat berkembang di tepi sendi. Osteofit adalah hasil dari jaringan tulang yang ditutupi dengan kartilago. Jenis osteofit meliputi *traction spur* pada perlekatan ligamen dan tendon ke tulang, *inflammatory spur* pada *vertebral body* dan *osteochondrophytes*, yang terbentuk dari metaplasia sinovium ke kartilago.

Peran osteofit dalam osteoarthritis tidak jelas; osteofit dapat menyebabkan nyeri pada osteoarthritis tulang belakang tetapi dapat membantu dalam osteoarthritis tungkai bawah karena mereka dapat menstabilkan sendi. (Arden, et al., 2018)

### **Peradangan sinovial pada osteoarthritis**

Membran sinovial memainkan peran kunci dalam fungsi sendi normal, karena memberi nutrisi pada kondrosit melalui cairan sinovial dan ruang sendi serta menghilangkan produk metabolit dan degradasi matriks. Asam hyaluronat dan *lubricin* yang diproduksi di sel lapisan sinovial membantu melindungi dan memelihara kartilago artikular. Peradangan sinovium yang terjadi pada osteoarthritis bertanggung jawab atas beberapa gejala klinis, termasuk nyeri, dan mencerminkan perkembangan struktural gangguan tersebut. Selain itu, sinovitis merupakan faktor utama dalam patofisiologi osteoarthritis akibat aksi dari beberapa *soluble mediator*. Menariknya, hubungan antara sinovitis, seperti yang dinilai dengan artroskopi, dan tingkat gangguan fungsional atau nyeri yang dialami masih menjadi bahan perdebatan. (Arden, et al., 2018)

### **Perubahan ligamen dan *misalignment***

Sekitar seperempat pasien dengan osteoarthritis lutut telah ditemukan mengalami ruptur pada *anterior cruciate ligament* (ACL), yang biasanya berfungsi sebagai *stabilizer* anterior/posterior. Sebuah studi tentang efek penuaan dan osteoarthritis pada ACL menemukan degenerasi ACL sedang atau berat pada lutut yang hanya memiliki kerusakan kartilago yang minimal. Kemungkinan degenerasi ACL lanjut meningkat dengan bertambahnya usia. Pasien dengan osteoarthritis lutut mungkin juga memiliki *varus alignment*, menyebabkan osteoarthritis tibiofemoral medial, dan/atau *valgus alignment*, yang menyebabkan progresi osteoarthritis lateral. Kedua kondisi ini

mempengaruhi distribusi beban, menyebabkan kerusakan lutut lebih lanjut. (Arden, et al., 2018)

### E. Diagnosis

Nyeri, kaku dan keterbatasan lokomotor merupakan gambaran klinis utama pada OA (table 2). Gejala lain meliputi krepitus, deformitas sendi, atau pembengkakan sendi (diakibatkan oleh *bony remodeling*, *excessive osteophytosis*, atau subluksasi sendi). Gejala-gejala ini khususnya dimulai dari 1 sendi pada pasien usia pertengahan atau usia lanjut. Nyeri memberat pada saat sendi digunakan dan membaik saat istirahat (*usage* atau *mechanical pain*) merupakan gejala yang paling sering dikeluhkan (Abhishek & Doherty, 2013). Namun pada kasus yang lebih berat, nyeri juga menetap pada saat istirahat dan pada malam hari, karena hilangnya mekanisme *protective muscle splinting* di sekitar sendi. Nyeri sendi biasanya disertai dengan *morning stiffness* dan umumnya bertahan kurang dari 1 jam (Roach & Tilley, 2007). Daerah potensial asal nyeri osteoarthritis ditunjukkan pada Tabel 2.

Tabel II.2. Nyeri pada OA: daerah potensial asal nyeri (Arden, et al., 2018)

|                                                      |                                                                             |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Synovial inflammation                                | Outer one-third of menisci                                                  |
| Subchondral bone ischaemia ('bone angina')           | Stress at ligamentous insertion                                             |
| Distension of the joint capsule                      | Inflammation of bursae with/without calcification                           |
| Periarticular muscle spasm (eg, nocturnal myoclonus) | Osteophyte distension of periosteum or impingement of spinal canal/foramina |

Penyebab nyeri masih sedikit diketahui. Hialin kartilago tidak memiliki nosiseptor, namun banyak dimiliki oleh struktur lain disekitarnya. Nyeri dari lesi kartilago artikular berasal dari mekanisme iritasi *loose flap* pada kartilago, dari inflamasi synovial dan kapsular, dan dari sclerosis tulang subkondral yang bekerja pada *periarticular nerve ending*. Stimulus

yang menyebabkan nyeri berhubungan dengan yang mengakibatkan hilangnya kartilago.  
(Roach & Tilley, 2007)

Kekakuan (*stiffness*) juga sering ditemukan pada OA. Kekakuan dapat dirasakan sebagai kesulitan atau ketidaknyamanan selama bergerak yang disebabkan oleh inflexibilitas sendi. Kekakuan sering dirasakan pada pagi hari khususnya setelah periode tidak beraktivitas. Kekakuan pagi hari ditemukan pada *classic inflammatory arthritis* (misalnya *rheumatoid arthritis*), dan OA. Hal ini dapat dipertimbangkan sebagai gejala inflamasi jika berkepanjangan dan terjadi selama kurang lebih 30 menit sebelum perbaikan maksimal. Kekakuan pagi hari pada OA biasanya *short lived* (biasanya beberapa menit, tapi umumnya < 30 menit). *Short lived stiffness* juga dapat diakibatkan oleh *inactivity*. Pada pasien OA, kekakuan pagi hari dan *inactivity stiffness* cepat membaik setelah sendi digunakan, namun nyeri sendi dapat memburuk dengan penggunaan terus menerus. (Abhishek & Doherty, 2013)

Tabel II.3. Gejala-gejala OA (Abhishek & Doherty, 2013)

|                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Symptoms</b>                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Joint pain                                                  | Usually affects 1 to few joints at a time<br>Insidious onset: slow progression over months to years<br>Variable intensity throughout the day and the week<br>May be intermittent and relapsing<br>Increased by joint use and impact<br>Relieved by rest<br>Night pain may occur in severe OA |
| Stiffness                                                   | Short-lived (<30 min) early morning stiffness<br>Short-lived inactivity-related stiffness (gelling)                                                                                                                                                                                          |
| Swelling                                                    | Some (eg, nodal OA) patients present with swelling and/or deformity                                                                                                                                                                                                                          |
| Age                                                         | >40 y <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Constitutional symptoms<br>(eg, weight loss, sweats, fever) | Absent                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Signs</b>                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Appearance                                                  | Swelling (usually bony ± fluid/soft tissue)<br>Resting position (attitude)<br>Deformity<br>Muscle wasting (global: all muscles acting over the joint)                                                                                                                                        |
| Feel                                                        | Absence of warmth<br>Swelling: bony or effusion<br>Effusion if present is usually small and cool<br>Joint-line tenderness<br>Periarticular tenderness (especially knee, hip)                                                                                                                 |
| Movement                                                    | Coarse crepitus <sup>b</sup><br>Reduced range of movement<br>Weak local muscles                                                                                                                                                                                                              |

## Kriteria klinis untuk osteoartritis

Kriteria klinis akan terus memainkan peran penting dalam diagnosis osteoarthritis sampai metode diagnostik yang mengintegrasikan temuan klinis dengan kelainan etiologi, biokimia dan histologis dikembangkan. Salah satu kriteria klinis yang paling bertahan untuk osteoartritis lutut adalah sistem klasifikasi yang dikembangkan oleh *American Rheumatism Association* pada tahun 1986. Tujuannya adalah untuk membakukan dan mengklasifikasi definisi klinis dari osteoartritis idiopatik, dengan menggunakan teknik diagnostik yang umum tersedia. Hal ini menghasilkan tiga kelompok kriteria, tergantung pada apakah dokter dapat menggambarkan pemeriksaan klinis dan temuan laboratorium, pemeriksaan klinis dan hasil radiografi atau hanya pemeriksaan klinis. (Arden, et al., 2018)

Tabel II.4. Kriteria klasifikasi OA lutut (Arden, et al., 2018)

| Clinical and laboratory                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Clinical and radiographic                                                                                                                                                                         | Clinical*                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Knee pain + at least 5 of the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Age &gt;50 years</li> <li>• Stiffness &lt;30 minutes</li> <li>• Crepitus</li> <li>• Bony tenderness</li> <li>• Bony enlargement</li> <li>• No palpable warmth</li> <li>• ESR &lt;40 mm/hour</li> <li>• RF &lt;1:40</li> <li>• SF OA</li> </ul> | Knee pain + at least 1 of the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Age &gt;50 years</li> <li>• Stiffness &lt;30 minutes</li> <li>• Crepitus</li> <li>• Plus osteophytes</li> </ul> | Knee pain + at least 3 of the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Age &gt;50 years</li> <li>• Stiffness &lt;30 minutes</li> <li>• Crepitus</li> <li>• Bony tenderness</li> <li>• Bony enlargement</li> <li>• No palpable warmth</li> </ul> |
| 92% sensitive, 75% specific                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 91% sensitive, 86% specific                                                                                                                                                                       | 95% sensitive, 69% specific                                                                                                                                                                                                                                |

Satu kelompok definisi klinis untuk osteoarthritis lutut juga dikembangkan oleh Zhang dkk untuk European League Against Rheumatism (EULAR). Para penulis mencatat bahwa, sementara radiografi sering digunakan sebagai 'standar emas' untuk diagnosis, itu bukan satu-satunya penanda dan definisi osteoarthritis lutut dapat berubah tergantung pada tingkat perawatan dan persyaratan klinis. Mereka menyatakan bahwa diagnosis yang pasti dapat dibuat, tanpa bantuan pemeriksaan radiografi dan bahkan jika radiografi tampak normal, pada orang dewasa berusia > 40 tahun dengan:

- Nyeri lutut terkait penggunaan,
- Hanya kekakuan pagi hari yang tidak berlangsung lama,
- Keterbatasan fungsional,
- Satu atau lebih temuan pemeriksaan yang khas (krepitasi, gerakan terbatas, pembesaran tulang). Kriteria klinis EULAR juga menekankan bahwa semua pasien dengan nyeri lutut harus diperiksa untuk kemungkinan osteoarthritis. (Arden, et al., 2018)

Diagnosis dan terapi yang cepat merupakan kunci dari penanganan OA. Namun, prevalensi penyakit ini pada populasi umum hanya sedikit yang diketahui. Untuk memperkirakan prevalensi penyakit ini pada populasi umum membutuhkan suatu alat yang dapat memudahkan peneliti untuk menyaring sampel besar yang diambil dari populasi umum untuk mengidentifikasi individu-individu yang kemungkinan terkena penyakit ini. Alat ini bisa berupa kuisioner skrining, tes darah, pemeriksaan radiologi atau tes sederhana lainnya. Meskipun ada beberapa indeks skoring yang dapat digunakan untuk mengukur fungsi lutut, namun semuanya didesain untuk menilai perjalanan penyakit atau respon terapi pada pasien OA lutut. Saat ini peneliti tertarik untuk menentukan prevalensi OA lutut harus berdasarkan pada riwayat penyakit atau deskripsi gejala untuk mengidentifikasi individu yang mungkin menderita penyakit ini. (Sathiyarayanan, Shankar, & Padmini, 2017)

Salah satu masalah inti dari pengobatan yang *cost effective* dan *evidenced base* adalah mendeteksi dan membuktikan efek dari intervensi tertentu. Pada kenyataannya, kemampuan suatu instrumen untuk mendeteksi perbedaan kecil sangat penting untuk mengukur perbedaan minimal yang dianggap penting secara klinis oleh dokter dan pasien. Untuk penilain intervensi OA pada ekstremitas bawah, *the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index* (WOMAC) direkomendasikan sebagai instrument yang paling sensitif dan paling sering digunakan. (Hmamouchi, et al., 2012)

WOMAC OA indeks merupakan instrument yang paling tervalidasi dan sering digunakan untuk mengukur *outcome* pada subyek dengan OA lutut. Kuisioner ini memiliki 24 pertanyaan yang berfokus pada nyeri, *stiffness* dan *functional limitation*. Setiap item pertanyaan memiliki 5 respon: “none” skor 0, “*slight/mild*” skor 1, “*moderate*” skor 2,

“severe” skor 3, dan “extreme” skor 4. Total skor untuk setiap subskala dijumlahkan untuk setiap respon pada masing-masing item, dan dapat dihitung secara manual atau menggunakan komputer. Semakin tinggi skor mengindikasikan semakin buruknya nyeri, *stiffness* atau *physical limitation*. (Sathiyarayanan, Shankar, & Padmini, 2017)

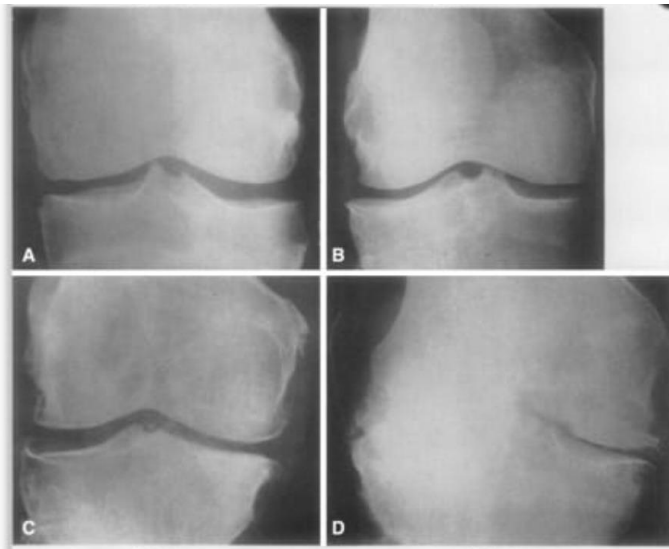
### **Prosedur Diagnostik Untuk Mendeteksi OA**

Anamnesis yang akurat dan pemeriksaan menyeluruh harus dilakukan sebelum tes khusus untuk memastikan diagnosis OA. Saat ini tidak ada satu pun tes diagnostik yang dapat diandalkan, dengan demikian pendekatan bertahap digunakan. Dalam kasus simptomatik, *plain radiography* sering kali diperlukan untuk memastikan diagnosis. Jika proses tersebut dianggap terkait dengan penyakit pengendapan kristal atau sekunder akibat artropati inflamasi, maka perlu dilakukan pemeriksaan lengkap termasuk kadar urat, hitung darah lengkap, laju sedimentasi eritrosit, protein C-reaktif, faktor reumatoid, dan pemeriksaan autoantibodi. (Roach & Tilley, 2007)

*Plain Radiography* kemungkinan tidak jelas pada tahap awal, tetapi persendian memberikan gambaran penyakit klasik dengan karakteristik yang khas, seperti yang dicatat oleh Kellgren-Lawrence (KL), sehingga menghasilkan klasifikasi OA hanya berdasarkan dasar radiologis. Sistem penilaian alternatif telah berkembang sejak tahun 1950-an, tetapi dokter masih menganggap keberadaan osteofit pada radiografi, hilangnya ruang sendi, sklerosis subkondral, dan pembentukan kista, dikombinasikan dengan riwayat gejala sugestif, sebagai diagnostik OA. (Roach & Tilley, 2007)

Tabel II.5. *Kellgren-Lawrence radiographic scale for OA* (Roach & Tilley, 2007)

|   |                                                                          |
|---|--------------------------------------------------------------------------|
| 0 | No features of osteoarthritis                                            |
| 1 | Doubtful; minute osteophyte of doubtful significance                     |
| 2 | Minimal; definite osteophyte but joint space unimpaired                  |
| 3 | Moderate; moderate diminution of joint space                             |
| 4 | Severe; joint space severely impaired with sclerosis of subchondral bone |



Gambar II.6. Gambaran radiologi lutut; (A) KL derajat 1, terlihat adanya *doubtful narrowing of the joint space* dengan kemungkinan adanya pembentukan osteofit, (B) KL derajat 2, terlihat kemungkinan penyempitan celah sendi dengan pembentukan osteofit yang jelas, (C) KL derajat 3, terlihat penyempitan celah sendi yang jelas, pembentukan osteofit yang moderat, sedikit sklerosis dan kemungkinan *deformity of bony end*, (D) KL derajat 4, penyempitan celah sendi yang berat dengan sklerosis yang jelas dan *definite deformity of bony ends*. (Kohn BA, Sassoon , & Fernando, 2016)

Magnetic Resonance Imaging (MRI) memainkan peran yang semakin penting dalam diagnosis OA dini. Selain mengukur luasnya penyakit, MRI berguna untuk membedakan antara nyeri OA dan non OA di dalam atau sekitar persendian yang tidak dapat dibedakan secara klinis. Misalnya, nyeri *transient* osteoporosis di bagian distal femur/proksimal tibia atau pinggul memberikan gejala seperti OA lutut dan pinggul dan biasanya tidak dapat dilihat pada *plain radiography*. Pasien dengan diagnosa ini tidak dapat ditangani dengan artroskopi atau injeksi sendi intraartikular. (Roach & Tilley, 2007)

## Pemeriksaan MRI

Teknologi pencitraan resonansi magnetik adalah metode diagnostik yang sering digunakan di bidang medis. Sekarang dikenal sebagai metode pencitraan yang andal untuk diagnosis OA lutut berkat fitur *high spasial resolution*, *multisequence*, multi-parameter dan *multidirectional scanning*. Jaringan di sekitar sendi dapat ditampilkan dengan jelas, termasuk kulit, lemak subkutan, otot, tendon, ligamen, membran sinovial, kartilago artikular, meniskus, dan edema subkondral. MRI dengan sensitivitas yang tinggi dapat memperlihatkan kerusakan kartilago dini dan membantu mendeteksi lesi kartilago OA lutut dini, yang sangat penting untuk diagnosis klinis yang cepat, intervensi dan pengobatan. Teknik pencitraan urutan kartilago juga dapat mendeteksi diversifikasi pada edema sumsum tulang. Metode diagnostik menggunakan pencitraan medan magnet. Ini tidak menimbulkan bahaya radiologis untuk lutut, yang membuatnya relatif aman dalam aplikasi klinis. (Xu, et al., 2019)

Dengan MRI, kemampuan untuk menentukan abnormalitas pada kartilago tergantung pada kombinasi beberapa faktor meliputi: *field strength*, *coil selection*, *type of pulse sequence* dan *MR parameter (field of view, slice thickness, in-plane spasial resolution)*. *Field strengths* yang sering digunakan untuk klinis adalah 1.5 T dan 3.0 T, walaupun beberapa peneliti menggunakan 4.7 T dan lebih tinggi. *Field strengths* yang lebih tinggi dapat meningkatkan *signal to noise ratio* (SNR) untuk urutan *pulse* tertentu, dengan keuntungan berupa berkurangnya waktu karena lebih sedikit akusisi yang dibutuhkan. *T1-weighted* dan *T2-weighted imaging*, yang sering digunakan dalam neuroimaging, tidak mempersiapkan *tissue contrast* yang penting untuk menilai kartilago. Kartilago Artikular pada pelayanan standar FSE MRI tampak sebagai *lamellar appearance* akibat *regional cartilage collagen orientation*. Interaksi proton-proton

mempersingkat T2 mengakibatkan hilangnya sinyal di daerah yang lebih banyak kolagen, sebagai contoh, di daerah *deep zone* dari kartilago. Kehilangan sinyal ini lebih jelas dengan meningkatn *echo time* (TE). Zona *superficial, intermediate, and deep* diperkirakan 5%, 10%, 45%, dan 40% sampai 45% ke dalam kartilago secara berurutan. Kolagen fibril dari zona paralel dengan permukaan artikuler (menghasilkan sinyal yang terbatas), kolagen pada zona *intermediate* lebih acak (memproduksi sejumlah besar sinyal), dan kolagen deep zone *radially oriented* (menghasilkan sinyal yang limited). (Novakofski, et al., 2016)

MR-based scoring dan system klasifikasi yang meliputi 3 komponen: (1) ukuran *cartilage defect*, (2) depth, dan (3) subchondral bone, untuk lebih mudah menilai lesi kondral dan osteokondral di lutut pada pemeriksaan klinik, khususnya bagi pasien yg direncanakan tindakan intervensi operasi (*cartilage repair*). Sistem *grading* dan klasifikasi AMADEUS bertujuan untuk menyediakan 3-digit AMADEUS code yang menggambarkan karakteristik *defect*. Dengan menggunakan alat ini, radiologi klinik dan spesialis ortopedi dapat memperkirakan beratnya defek kartilago secara kuantitatif untuk memperbaiki komunikasi interdisiplin, komunikasi pasien, perbandingan multisenter yang berstandar untuk mendukung pengambilan keputusan terapi dan operasi. (Jungmann, et al., 2017)

AMADEUS (Area Measurement And DEpth & Underlying Structures) scoring system meliputi tiga parameter penting yang berbeda yang menggambarkan suatu kerusakan *focal chondral* atau *osteochondral* sebelum *cartilage repair surgery*: (1) *the cartilage defect area*, yang diukur sebagai “area measurement”, (2) *the cartilage defect morphology/depth* (“depth”), dan (3) *the underlying structures* dengan adanya *adjacent osseous defects/subchondral cysts* dan *bone marrow edema-like lesions* (BME) (“under-

*lying structures*”). Sebagai tambahan untuk hasil dari koding AMADEUS, subskornya ditentukan oleh tiap fitur, dengan total skor 100 (no osteochondral defect) sampai 0 (skor terburuk). (Jungmann, et al., 2017)

### **Variabel skor AMADEUS**

**Area Measurement.** Digit pertama dari koding AMADEUS adalah *cartilage defect area*. *Maximum defect size* (diameter, cm) diukur dari 2 *planes* dan area kerusakan diukur (cm<sup>2</sup>). *Defect size* meliputi lesi morfologis dan area dengan perubahan sinyal yang berat dari matriks kartilago yang kemungkinan akan dibersihkan pada *cartilage repair surgery*. Untuk penggunaannya pada praktek klinik, maka dikategorikan dalam 5 grup:  $\leq 1$  cm<sup>2</sup> (35 poin),  $>1$  to  $\leq 2$  cm<sup>2</sup> (30 poin),  $>2$  to  $\leq 4$  cm<sup>2</sup> (20 poin),  $>4$  to  $\leq 6$  cm<sup>2</sup> (10 poin),  $>6$  cm<sup>2</sup> (0 poin). Jika tidak ada *defect* 40 poin.

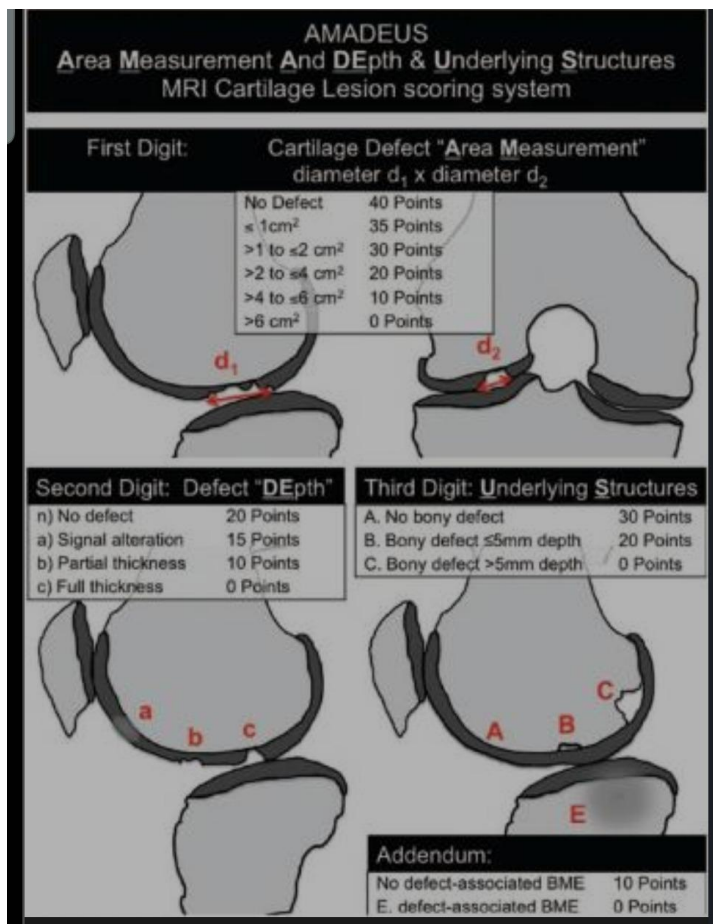
**Defect Depth.** Digit kedua koding AMADEUS adalah *defect depth*. Adanya perubahan sinyal yang berat dari kartilago pada tempat perbaikan kartilago selanjutnya pada gambaran IM-w dikode sebagai “a” (15 poin). *Partial thick-ness defects* dikode sebagai “b” (10 poin) dan *full thick-ness cartilage defect* dikode sebagai “c” (0 poin). Jika tidak ada *defect* maka nilainya 20 poin. Semua *defect* dengan area yang kecil dari *full thickness defect* dikode sebagai “c,” walaupun faktanya bahwa ukuran *defect* (first digit) termasuk dalam seluruh *defect* (juga *partial thickness areas*), yang sering lebih besar.

**Underlying Structures.** Digit ketiga dalam total AMADEUS code adalah keterlibatan tulang subkondral. Jika lamina subkondral masih intak dan tidak memperlihatkan adanya *morphological defects* maka dikode sebagai “A” (30 poin). Adanya *subchondral bony defect* dan/ atau adanya patologi subkondral yang lain yang membutuhkan penanganan seperti misalnya *subchondral cysts*, (*well-delineated lesions of fluid equivalent signal*

*directly adjacent to the subchondral plate*), *ganglia*, *necrotic tissue* atau jaringan granulasi dikode sebagai “B” (20 poin) jika kedalaman lesi tidak melebihi 5-mm; dikode sebagai “C” (0 point) jika kedalaman lesi melebihi 5-mm dan membutuhkan *surgical osseous repair*. Sebagai tambahan, adanya BME, didefinisikan sebagai *ill-delineated T1-w hypointense* dan *IM-w FS hyperintense signal* pada tulang trabekuler, berdekatan dengan *defect* dikode sebagai “E” jika ditemukan (0 poin; 10 poin jika BME tidak ditemukan). Pada kasus ditemukan BME maka digit “E” ditambahkan pada digit “A,” “B,” and “C,” secara berurutan. (Jungmann, et al., 2017)

### ***Total AMADEUS Code, Score, and Grade***

Kode AMADEUS dapat dilaporkan dengan menempatkan semua fitur, yang menghasilkan 3 atau 4 kode. Nilai total dari seluruh subskor pada total AMADEUS score, berkisar antara 0 sampai 100. Skor 100 menunjukkan *intact cartilage and bone (no osteochondral defect)*. Skor 0 menunjukkan skor yang jelek untuk defek kartilago yang paling buruk. Berdasarkan *total AMADEUS score* maka beratnya *cartilage defect* didefinisikan sebagai AMADEUS derajat I-IV sebagai berikut: derajat I >75 poin; derajat II >50 dan ≤75 poin; derajat III >25 and ≤50 poin; derajat IV ≤25 poin. (Jungmann, et al., 2017)



Gambar II.7. *The AMADEUS (Area Measurement And DEpth & Underlying Structures) scoring system.* Kode MADEUS meliputi 3 parameter yang berbeda yang menggambarkan lesi *focal chondral* atau *osteocondral*. (1) Digit pertama menggambarkan *cartilage defect area* (diameter ( $d_1$ , cm) pada satu *plane multiplied* dengan diameter ( $d_2$ , cm) pada *plane* yang lain). (2) Digit kedua menggambarkan *cartilage defect morphology/depth* (a, b, or c). (3) Digit ketiga menggambarkan integritas dari *underlying structures* (*subchondral bone*; A, B, or C) dan *bone marrow edema-like lesions* (BME; E) sebagai tambahan. Poin untuk subskor dijumlahkan sebagai total skor 100 (*best score*) sampai 0 (*worst score*). (Jungmann, et al., 2017)

### Pemeriksaan artroskopi

Artroskopi adalah prosedur endoskopi untuk diagnosis dan pengobatan gangguan sendi. Telah populer sejak 1970. Tindakan artroskopi adalah operasi invasif minimal. Ini banyak digunakan pada penyakit sendi lutut. Tindakan artroskopi adalah teknologi yang aman dan praktis dengan keuntungannya berupa lebih sedikit trauma dan pemulihan lebih cepat. Artroskopi dapat diterapkan di hampir semua bagian sendi. Artroskopi tidak

hanya digunakan dalam diagnosis penyakit, tetapi juga banyak digunakan dalam pengobatan penyakit sendi. (Xu, et al., 2019)

### **Biomarker Interleukin 15**

Interleukin-15 (IL-15), pada awalnya digambarkan sebagai *T cell growth factor*, merupakan *14-15 kDa innate response cytokine* yang mengatur aktivasi dan proliferasi sel T dan sel *natural killer (NK)*. Sebagai sitokin proinflamasi, IL-15 dipercaya berperan dalam patofisiologi arthritis melalui beberapa mekanisme, khususnya pada pasien *rheumatoid arthritis (RA)*. Blokade IL-15 menunjukkan terapi yang sukses pada pasien RA. Namun, hubungan antara level IL-15 dan beratnya nyeri lutut pada pasien OA masih belum dapat dinilai sampai sekarang. Sebagai tambahan, penelitian sebelumnya telah menunjukkan hubungan antara gambaran radiologi dengan nyeri lutut dan OA. Oleh karena itu, penelitian terbaru bertujuan untuk mengevaluasi hubungan antara level IL-15 dengan beratnya nyeri dan perburukan radiografi pada pasien OA lutut. (Sun, Sun, Liu, Su, & Shi, 2013)

Penelitian Sun et al menemukan bahwa level serum IL-15 berhubungan secara positif dengan WOMAC-*pain scores* pada pasien OA. Hubungan ini tetap signifikan setelah dilakukan penyesuaian pada faktor perancu seperti usia, jenis kelamin, dan BMI, yang mengindikasikan bahwa pasien OA dengan level serum IL-15 yang tinggi dapat mengalami nyeri yang lebih berat. Penelitian sebelumnya oleh Penninx et al. menunjukkan bahwa konsentrasi tinggi dari marker inflamasi dalam serum dihubungkan dengan meningkatnya nyeri pada OA. IL-15 merupakan sitokin proinflamasi yang memainkan peran penting dalam terjadinya respon imun protektif dan inflamasi dengan memodulasi sel imun baik system imun *innate* maupun system imun adaptif. IL-15

memicu produksi sitokin inflamasi seperti *tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) dan interleukin-(IL-) 6 pada membran sinovia melalui efek pada *synovial T cells*. Sitokin inflamasi ini telah dilaporkan berkontribusi pada nyeri OA dengan meningkatkan degradasi kartilago dan menginduksi hyperalgesia melalui aksi langsung dan tidak langsung. Oleh karena itu, peran proinflamasi IL-15 dapat menjelaskan hubungan antara level serum IL-15 dan beratnya nyeri OA yang diteliti pada penelitian oleh Sun et al. Namun, hubungan antara level serum IL-15 dan WOMAC-*pain scores* lemah, dan signifikansi klinisnya perlu diteliti lebih lanjut. Terdapat beberapa pendapat umum yang menyatakan bahwa terdapat hubungan antara gambaran radiologi OA dan nyeri lutut. Namun, beberapa peneliti meyakini bahwa hubungan ini sederhana. Banyak pasien OA dengan gambaran radiologi yang berat namun tidak mengalami nyeri dan ada beberapa pasien dengan nyeri lutut yang berat namun gambaran radiologinya tidak menunjukkan adanya OA. Sun et al juga meneliti hubungan antara level serum IL-15 dan gambaran radiologi OA. Mereka menemukan bahwa level serum IL-15 tidak secara signifikan berhubungan dengan derajat radiologi OA. Sebagai tambahan, serum IL-15 kelihatannya lebih rendah pada OA lutut dengan gambaran radiologi yang berat, walaupun perbedaan ini tidak signifikan secara statistik. Hasil ini sesuai dengan dua penelitian sebelumnya. Ling et al. menyatakan bahwa level serum IL15 berhubungan dengan penyakit yang sudah ada maupun OA lutut dan tangan yang baru berkembang. Scanzello et al. lebih lanjut menemukan bahwa konsentrasi IL-15 pada cairan sinovia pada pasien OA lutut stadium awal secara signifikan lebih tinggi bila dibandingkan dengan pasien OA stadium lanjut. Semua hasil penelitian ini menunjukkan bahwa peran patofisiologi dari IL-15 dalam mendorong terjadinya kerusakan kartilago yang progresif lebih aktif pada OA stadium

awal. Namun, penelitian lebih lanjut dibutuhkan untuk lebih jelas menggambarkan *molecular pathways* dimana aktivasi IL-15 berada pada patofisiologi OA. (Sun, Sun, Liu, Su, & Shi, 2013)

IL-15 mempengaruhi semua aspek dari OA lutut primer baik dalam hal nyeri, kekakuan dan disabilitas fungsional dan gangguan radiologi. IL-15 dapat dipertimbangkan sebagai biomarker OA yang memberikan informasi penting pada beratnya penyakit dan gangguan pada gambaran radiologi dengan prediksi dari progresi penyakit. Hal ini sesuai dengan konsep yang menyatakan bahwa marker inflamasi sistemik berhubungan dengan beratnya kejadian OA. Hasil dari penelitian oleh Ibrahim et al menunjukkan bahwa IL-15 memainkan peranan yang penting dalam reaksi inflamasi OA lutut. IL-15 merupakan sitokin yang memproduksi respon imun *innate* seperti IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , dan IL-6. IL-15 adalah sitokin proinflamasi yang memiliki banyak fungsi. IL-15 diproduksi oleh banyak tipe sel. IL-15 diproduksi dengan mengaktifkan limfosit dan sel dendritik, selain *synovial fibroblasts* dan *macrophages*. IL-15 bekerja sebagai *modulating immune cells* dari sistem imun *innate* dan adaptif. IL-15 mempunyai kemampuan untuk merekrut dan mengaktifkan *natural killer cells* dan CD8 T *lymphocytes* pada sendi OA. IL-15 digambarkan sebagai *T-cell growth factor* yang memicu produksi dari sitokin proinflamasi yang lain seperti TNF- $\alpha$  dan IL-6 dengan *synovial T-cells* dalam membran sinovia. Sitokin-sitokin ini diketahui berkontribusi dalam patogenesis OA dengan meningkatkan *articular cartilage degeneration*. IL-15 memiliki kemampuan untuk menginduksi produksi matrix metalloproteinase dan terutama produksi matrix metalloproteinase-1 oleh fibroblasts. Semua hal tersebut memicu terjadinya kerusakan artikuler dan tulang subkondral. (Ibrahim, Aziz Saba, Mikhael Saad, & Mohammed, 2019)

## F. Terapi

### Terapi Farmakologi

Terapi farmakologi mengurangi gejala OA, namun efikasinya terbatas, sehingga mengakibatkan pasien mengalami rasa nyeri yang substansial. Sebagai tambahan, beberapa obat ini, khususnya cyclooxygenase-2 (COX-2) *specific inhibitors*, mempunyai profil efek samping yang buruk sehingga meningkatkan kekhawatiran tentang penggunaan jangka panjangnya. Penggunaan NSAIDS topical menunjukkan efektivitasnya dalam mengobati nyeri pada OA tangan dan lutut bila dibandingkan dengan plasebo. Penggunaan rutin obat ini dapat mengurangi efek samping gastrointestinal dengan memaksimalkan *local delivery* dan meminimalkan toksisitas sistemik. (Arden, et al., 2018)

Terapi farmakologi OA meliputi:

- *Simple analgesics*
- NSAID
- *Intra-articular therapies (corticosteroids, hyaluronic acid)*
- Suplemen atau terapi alternatif
- *Disease modification therapy* dan
- *Symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis (SYSADOAs)*. (Arden, et al., 2018)

*Hyaluronic Acid* (HA) merupakan pengganti *glycosaminoglycan* dari cairan sinovia dan matriks kartilago pada sendi yang normal. Properti dari cairan sinovia tergantung pada konsentrasi HA dan *molecular weight*nya (MW), pada OA, konsentrasi MW dari HA menurun. *Exogenous* HA tersedia untuk intraartikuler *viscosupplementation* diformulasikan sebagai preparat MW yang berbeda yaitu: *low* (range: 500,000–730,000

Da), *intermediate* (800,000–2,000,000 Da), and *high* MW (average: 6,000,000 Da) termasuk *cross-linked formulations* of HA (hyalans). Mekanisme pasti kerja dari *exogenous* HA belum diketahui. Namun, kemungkinan mekanisme aktivitas HA terjadi dalam 2 stadium: stadium mekanikal dan stadium farmakologik. Selama stadium mekanikal, cairan sinovia OA digantikan oleh HA konsentrasi tinggi sehingga memperbaiki viskositas. Hal ini juga memperbaiki kemampuan *shock-absorbing* dan *lubricating* dari habisnya cairan sinovia dan mempertahankan *boundary layer* di sekitar nosiseptor, sehingga mengurangi induksi nyeri. Stadium farmakologi menginduksi biosintesis dari *endogenous* HA dan komponen matriks ekstraseluler, yang mengurangi kehilangan proteoglikan pada kartilago dan *apoptosis* kondrosit. Hal ini juga mengurangi aktivitas sel inflamasi untuk mengurangi degradasi HA dan bekerja dengan menurunkan induksi dari mediator nyeri. Sintesis *endogenous* HA oleh fibroblast sinovia dipengaruhi oleh konsentrasi dan MW dari HA di dalam lingkungan ekstraseluler. Dengan low MW HA hanya ikatan lemah yang terjadi dan biosintesis HA kemungkinan tidak cukup terstimulasi. Dengan *exogenous* HA dari intermediate MW, terjadi ikatan yang kuat dan karena tingginya jumlah reseptor yang terstimulasi maka sintesis endogenous HA dapat ditingkatkan. Sementara itu ikatan reseptor yang terjadi dengan *high* MW HA, domain besar dari molekul ini membatasi jumlah daerah yang dapat digunakan pada permukaan sel, dan biosintesis HA kemungkinan kurang dapat distimulasi konfigurasi semacam ini. Terdapat beberapa bukti bahwa *low* MW HA memiliki aktivitas proinflamasi pada kondrosit, sementara itu *intermediate* MW bersifat netral pada model in vitro. Aviad and Houpp menyatakan bahwa konsentrasi injeksi HA lebih penting daripada MW dari HA berdasarkan efek klinisnya. (Maheu, Rannou, & Reginster, 2016)

Kortikosteroid memiliki efek antiinflamasi dan immunosupresif, tapi mekanisme kerjanya kompleks. Kortikosteroid bekerja secara langsung pada reseptor *nuclear steroid* dan mengganggu kaskade inflamasi dan imun pada beberapa tingkatan. Dengan cara ini, kortikosteroid menurunkan permeabilitas vaskuler dan menghambat akumulasi dari sel inflamasi, fagositosis, produksi neutrophil superoxide, metalloprotease, dan metalloprotease activator, dan mencegah sintesis dan sekresi dari beberapa mediator inflamasi seperti prostaglandin dan *leukotrienes*. Gambaran klinis kerja antiinflamasi ini adalah berkurangnya erythema, pembengkakan, panas dan nyeri pada sendi yang meradang dan peningkatan viskositas relatif dengan peningkatan konsentrasi *hyaluronic acid* (HA). HA secara natural merupakan *glycosaminoglycan* dan komponen dari SF dan matriks kartilago. Sel sinovia, fibroblast dan kondrosit mensintesis HA dan disekresi kedalam sendi. HA meningkatkan viskositas dan sifat elastis dari SF. SF dengan konsentrasi HA normal bekerja sebagai *viscous lubricant* pada saat gerakan sendi yang lambat dan sebagai *elastic shock absorber* pada gerakan sendi yang cepat. Kemampuan adaptif mengurangi stress dan friksi pada kartilago. HA juga membentuk *backbone* untuk proteoglycans dari matriks ekstraseluler. Fungsi HA melalui mekanisme antiinflamasi, anabolik, analgetik dan kondroprotektif. Pada sendi osteoarthritis, inflamasi sinovia mengakibatkan peningkatan permeabilitas dari membrane sinovia terhadap HA. Juga, peningkatan level SF dari radikal bebas, sitokin inflamasi, dan enzim proteolitik pada lutut osteoarthritis mengganggu fungsi HA dan berkontribusi dalam progresi OA. Oleh karena itu pada OA, terjadi penurunan *molecular weight* dan konsentrasi HA. Injeksi intraartikuler HA diharapkan dapat mengembalikan kemampuan *viscoelastic* dari *pathologically altered* SF (*viscosupplementation*). Yang terakhir, HA memiliki efek analgetik langsung dan tidak

langsung pada sendi. Efek tidak langsung melalui kerja antiinflamasi HA. Efek langsung adalah melalui inhibisi langsung pada nosiseptor dan penurunan sintesis bradikinin dan substansi P. Pada penelitian oleh Subash et al yang membandingkan antara kelompok steroid dan kelompok kombinasi steroid dan HA, berkurangnya nyeri dan hambatan pergerakan yang dinilai dengan menggunakan WOMAC *pain subscale* secara statistik signifikan pada akhir bulan pertama pada pasien yang mendapatkan obat kombinasi. Juga pada akhir bulan ketiga skor nyeri, kekakuan dan hambatan gerakan juga ditemukan signifikan secara statistik pada pasien yang diberikan obat kombinasi steroid dan HA. Namun signifikan ini ditemukan hanya pada akhir bulan ketiga dan juga tidak ditemukan perbedaan pada kekakuan sendi di akhir bulan pertama. Grecomoro et al menunjukkan hasil yang lebih baik dalam manajemen nyeri lutut OA dengan menambahkan injeksi kortikosteroid pada injeksi pertama dari 5 kali injeksi HA setelah 2 bulan. Penelitian oleh Subash et al mendukung data bahwa HA injeksi kombinasi dengan kortikosteroid menunjukkan hasil yang lebih baik pada berkurangnya nyeri. (Subash B. & M, 2019)

Namun, *guidelines* pengobatan OA terbaru dari *the American Academy of Orthopedic Surgeons* sangat mencegah penggunaan HA, sementara terdapat beberapa bukti yang mendukung penggunaan injeksi KS. Kejelasan tentang penggunaan injeksi intra artikuler HA dan KS harus ditentukan di penelitian yang akan datang mengacu pada perbedaan pendapat tersebut. Akhir-akhir ini, beberapa penelitian menunjukkan bahwa injeksi HA dan KS merupakan pengobatan yang aman dan efektif dalam mengurangi nyeri dan memperbaiki fungsional sendi pada pasien dengan OA lutut. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa injeksi HA dan KS merupakan pengobatan yang aman

dan efektif dalam mengurangi nyeri dan memperbaiki fungsional sendi pada pasien dengan OA lutut. Dengan demikian, penggunaan kombinasi HA dan KS kemungkinan lebih efektif dan efek analgesiknya lebih lama bertahan daripada obat tersebut digunakan sendiri-sendiri. Namun, penggunaan jangka panjang dan injeksi dengan frekuensi tinggi oleh obat yang lain dapat mengakibatkan cedera yang tidak perlu dan bahkan infeksi pada sendi yang mengalami arthritis. Lebih lanjut, telah dilaporkan bahwa KS meningkatkan progresi apoptotik dari sel kartilago ketika disuntikkan kedalam sendi yang mengalami OA. (Wang, et al., 2018)

## **Operasi**

*Arthroscopy* merupakan prosedur operasi minimal invasif dengan memasukkan endoskop fiberoptik ke dalam sendi melalui insisi kecil. Dokter akan membuat insisi kedua untuk memasukkan alat operasi yang dapat digunakan untuk *debride* atau *resect* daerah didalam lutut dengan visualisasi *scope*. Berbagai terapi dapat dilakukan dengan *arthroscopy*, dan elemen terapi yang berbeda dapat menentukan efikasi *arthroscopy* pada OA. Terapi tersebut antara lain: 1.) membersihkan sendi menggunakan larutan salin untuk membersihkan debris dan kristal yang dapat menginduksi nyeri dan inflamasi, 2.) *debridement of torn menisci* dan membersihkan fragmen meniscus atau struktur lain seperti *torn ligaments*, 3.) Reseksi dari *proliferative synovium*, 4.) Eksisi dan membuang *loose articular cartilage fragments* dan *smoothing* pada lesi kartilago, 5) *Removal* atau *grinding down* osteofit yang menghambat *full extension* sendi dan suatu intervensi yang jarang digunakan pada penelitian OA, 6.) *Drilling* dari lesi osteochondral. (Felson, 2010)

Penetrasi tulang subkondral merupakan metode yang sering digunakan untuk menstimulasi *neo-cartilage*. Metode ini cocok untuk dengan *full thickness chondral defect*

dengan *exposed subchondral bone*. Penetrasi tulang subkondral mengganggu pembuluh darah subkondral. Hal ini mengakibatkan terbentuknya “*super clot*” atau *fibrin clot* pada permukaan kondral yang rusak. Pada stadium ini, jika kerusakan tersebut dilindungi dari *loading* (beban), maka *primitive bone marrow mesenchymal stem cells* akan bermigrasi kedalam *superclot*, menyerupai secara morfologi dengan kondrosit. (Bhosale & Richardson, 2008)

*Debridement* sendi awalnya dijelaskan oleh Magnuson, meliputi *articular trimming*, *meniscectomy*, *removal of osteophytes and loose body*, *articular abrasion* dan bahkan *synovectomy*. Efek kombinasi dari seluruh prosedur ini sulit untuk dinilai, namun efeknya tergantung pada ukuran, jumlah dan degenerasi kerusakan kondral. Pada praktek klinik, *debridement* sendi biasanya dikombinasikan dengan teknik stimulasi *bone marrow* yang lain, seperti *drilling* dan *microfracture*. Sehingga *debridement* harus dipertimbangkan sebagai bagian pertama dari teknik stimulasi *bone marrow*. (Bhosale & Richardson, 2008)

*Microfracture*, modifikasi dari *Pridie’s drilling methode*, merupakan artroskopi yang mudah dan paling sering digunakan sebagai terapi lini awal untuk penanganan *symptomatic chondral defect*. Rodrigo *et al* melaporkan perbaikan *functional outcome* pada pasien dengan kerusakan kondral, yang ditangani dengan kombinasi *debridement* dan *microfracture*. (Bhosale & Richardson, 2008)

Teknik *microfracture* sering dipertimbangkan sebagai terapi *golden standard* untuk mengobati kerusakan kartilago. Hasil dan teknik pertama dipublikasikan pada tahun 1994. Prosedur *microfracture* pada awalnya didesain untuk pasien lesi lutut *post traumatic* yang berkembang menjadi *full thickness chondral defects*. *Unstable cartilage* yang tumpang tindih dengan tulang subkondral juga merupakan indikasi untuk

*microfracture* sebagaimana perubahan degeneratif pada sendi lutut dengan *axial alignment* yang tepat. Teknik ini telah dikembangkan oleh Steadman untuk memperkuat *chondral resurfacing* dengan cara menyiapkan *enriched environment* untuk regenerasi jaringan dan mengambil keuntungan dari kemampuan tubuh untuk sembuh sendiri. Untuk menghindari kerusakan yang berlebihan dari tulang subkondral, *arthroscopic awl* digunakan untuk membuat perforasi multiple, atau *microfractures*, ke dalam *exposed subchondral bone plate*. Lubang-lubang ini sebaiknya dibuat dengan jarak 3-4 mm tanpa merusak *subchondral bone plate*. Lemak yang keluar dari kavitas sumsum tulang mengidiskasikan kedalaman yang tepat (2–4 mm). Kualitas dari perbaikan kartilago setelah *microfracture* bervariasi dan tidak konsisten karena alasan yang tidak diketahui. Pasien yang lebih muda memiliki *clinical outcomes* yang lebih baik dan kualitas dari perbaikan kartilago daripada orang tua. Pasien dengan lesi yang lebih kecil perbaikan klinisnya lebih baik daripada yang lesinya lebih besar. (Erggelet & Vavken, 2016)

Jika terapi non operasi gagal, direkomendasikan Tindakan operasi yang lebih tidak invasif sebelum mempertimbangkan TKR. Pilihan operasi sebelum TKR meliputi penggunaan *arthroscopy* untuk debridemen *arthritic compartments* pada lutut atau *menisectomy* untuk *meniscal tears*. Sekitar 50% sampai 75% pasien melaporkan perbaikan setelah *arthroscopic knee debridement*. Namun, 15% pasien ini berkembang menjadi TKR, dan hanya 44% yang nyeri fungsionalnya menurun secara statistic. Spesialis orthopedi mulai melakukan TKR pada tahun 1970. Sekarang, operasi ini merupakan prosedur operasi yang sering digunakan yang bermanfaat pada mayoritas pasien dan *cost effective* untuk penilaian kualitas hidup. Hal ini diindikasikan untuk disabilitas, nyeri, dan fungsi yang terbatas dari OA, rheumatoid arthritis, atau berbagai

tipe deformitas pada lutut. Tujuan dari TKA adalah meliputi mengurangi nyeri, kembali ke aktifitas hidup sehari-hari, *restoring mechanical alignment, preserving the joint line, balancing the ligaments, and restoring a normal Q angle*. (Van Mannen, Nace, & Mont, 2012)

