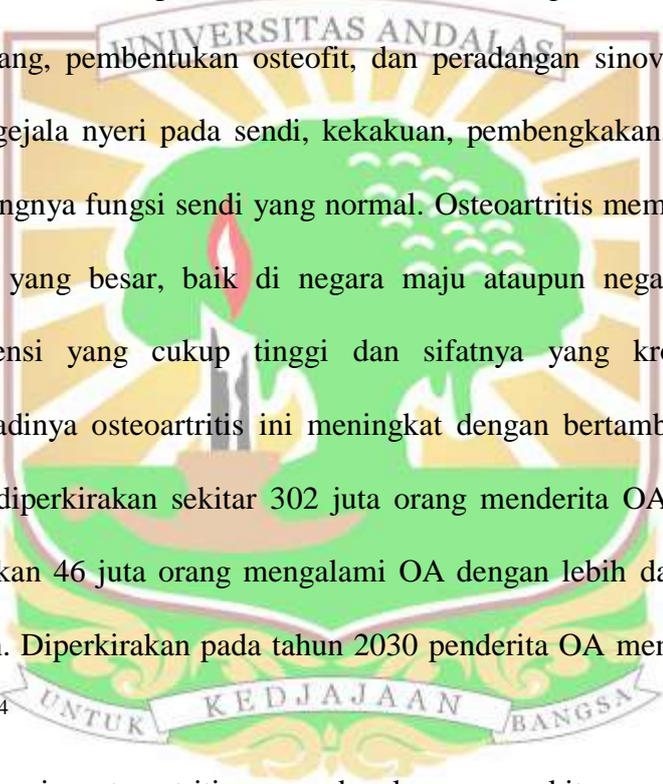


BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Osteoarthritis (OA) merupakan bentuk arthritis yang paling sering ditemukan. Sendi lutut, sendi pinggul, dan sendi tangan adalah sendi yang paling sering mengalami OA. Osteoarthritis ditandai dengan proses patologi yang melibatkan seluruh komponen sendi, termasuk degradasi tulang rawan, *remodeling* tulang, pembentukan osteofit, dan peradangan sinovial, yang dapat menimbulkan gejala nyeri pada sendi, kekakuan, pembengkakan, krepitasi pada sendi serta hilangnya fungsi sendi yang normal. Osteoarthritis mempunyai dampak sosio-ekonomi yang besar, baik di negara maju ataupun negara berkembang karena prevalensi yang cukup tinggi dan sifatnya yang kronik progresif. Prevalensi terjadinya osteoarthritis ini meningkat dengan bertambahnya usia. Di seluruh dunia diperkirakan sekitar 302 juta orang menderita OA dan di negara maju diperkirakan 46 juta orang mengalami OA dengan lebih dari 50% berusia diatas 50 tahun. Diperkirakan pada tahun 2030 penderita OA meningkat menjadi 70 juta orang.¹⁻⁴



Di Indonesia, osteoarthritis merupakan kasus penyakit reumatik yang paling sering ditemui. Diperkirakan 1 sampai 2 juta orang lanjut usia di Indonesia menderita cacat karena penyakit osteoarthritis ini. Menurut data Riskesdas (2018), osteoarthritis adalah penyakit reumatik paling sering ditemukan pada kelompok lanjut usia dan lebih banyak ditemukan pada pasien wanita. Di Sumatera Barat angka kejadian penyakit sendi ini sebesar 7,21% dan paling sering ditemukan pada pasien dengan usia lebih dari 65 tahun yaitu sebanyak 46,60%.^{1,5}

Pasien yang menderita OA akan mengeluh nyeri terutama saat melakukan aktivitas atau jika ada pembebanan pada sendi yang mengalami OA. Pada derajat yang lebih berat, nyeri dapat dirasakan terus menerus sehingga mengganggu mobilitas dan aktivitas fisik pasien. Vitaloni *et al.* (2019), keterbatasan aktivitas fisik yang diakibatkan oleh OA juga menimbulkan efek negatif pada kehidupan sosial pasien, kesehatan mental dan kualitas hidup terutama pada OA genu. Menurut *European League Against Rheumatism* (EULAR) (2020), OA merupakan penyebab utama kecacatan pada dewasa usia tua dan penyebab disabilitas yang paling banyak ditemukan pada lanjut usia. Sendi yang paling sering mengalami OA adalah sendi genu. Pada suatu studi metaanalisis yang dilakukan oleh Cui A *et al.* (2020) mengenai prevalensi, insiden, dan faktor risiko OA genu secara global berdasarkan populasi mendapatkan bahwa prevalensi OA genu adalah 16% pada individu yang berusia di atas 15 tahun, 22,9% berusia diatas 40-60 tahun dan selebihnya pada usia lebih 60 tahun. Insiden OA genu terjadi pada 203 per 10.000 populasi dengan prevalensi OA genu di benua Asia yaitu 19,2%, benua Eropa 13,4% dan Amerika Utara sebesar 15,8%.^{1,4,6,7}

Sendi normal mempunyai mekanisme perlindungan dan pada sendi dengan osteoarthritis mekanisme ini mengalami kegagalan. Pelindung sendi termasuk kapsul sendi, ligamen, otot, dan tulang yang mendasari sendi tersebut. OA adalah suatu penyakit kronis yang terutama melibatkan sinovium dan kartilago sendi. Pozgan *et al.* (2010) menunjukkan hubungan antara progresi kerusakan kartilago sendi pada OA dengan inflamasi sinovium. Pada OA ditemukan adanya penyempitan celah sendi, sklerosis tulang subkondral, pembentukan osteofit, dan

berkurangnya cairan sendi yang pada akhirnya dapat menyebabkan kegagalan sendi karena semua struktur sendi telah mengalami perubahan secara patologi.^{2,3,8}

Saat ini pemahaman tentang patogenesis OA tidak hanya dilihat sebagai penyakit degeneratif akibat keausan, tetapi merupakan interaksi antara faktor mekanikal, faktor seluler dan faktor inflamasi. Inflamasi sudah berperan di awal perjalanan OA, sebagai hasil interaksi antara sistem kekebalan dan beberapa faktor termasuk kerusakan jaringan lokal dan disfungsi metabolik. Dalam proses tersebut terlibat berbagai mediator inflamasi yang akan saling berinteraksi pada mekanisme inflamasi dan menimbulkan kerusakan sendi terutama destruksi kartilago sendi. Destruksi kartilago sendi pada OA melibatkan proses degradasi matriks molekul yang akan dilepaskan ke dalam cairan tubuh seperti dalam cairan sendi dan serum.⁹⁻¹¹

Inflamasi pada osteoarthritis melibatkan banyak mediator inflamasi. Lv Z *et al.* (2021) menyatakan mediator inflamasi utama yang paling sering dikaitkan dengan proses patogenesis OA adalah interleukin-1 (IL-1) dan *tumor necrosis factor- α* (TNF- α). Hal yang sama juga didapatkan pada penelitian yang dilakukan Attur *et al.* (2020) terdapat peningkatan IL-1 dan TNF- α pada darah perifer pasien OA genu. Kapoor M *et al.* (2011), IL-1 berperan pada destruksi kartilago dan TNF- α menekan sintesis proteoglikan dan kolagen tipe II yang merupakan komponen utama kartilago sendi. IL-1 merupakan mediator inflamasi utama dan sitokin katabolik dalam patogenesis osteoarthritis. Hal ini diawali dengan efek katabolik pada kartilago sendi dengan meningkatkan ekspresi dan aktivitas enzim yang mendegradasi matriks kartilago. Selain itu IL-1 juga menghambat sintesis komponen utama matriks kartilago sendi seperti kolagen tipe II dan agrekan.^{10,12-14}

Tumor necrosis factor- α (TNF- α) menekan sintesis proteoglikan dan kolagen tipe II pada kondrosit dan merangsang sekresi mediator proinflamasi dan mediator prokatabolik seperti *matrix metalloproteinase* (MMPs), IL-6, dan IL-8. Goldring (1999) menyatakan TNF- α mempunyai efek yang mirip dengan IL-1 dan dapat bertindak sinergis dengan TNF- α . Kerusakan kartilago sendi lebih berat ditemukan pada inokulasi intraartikular IL-1 dan TNF- α dibandingkan inokulasi IL-1 saja. Hal yang sama juga diperoleh oleh Stannus *et al.* (2013) yang menyatakan terdapat peningkatan kadar sitokin proinflamasi IL-1, IL-6, IL-8 dan TNF- α dan sitokin antiinflamasi seperti IL-10 dalam cairan sinovial dan serum yang berhubungan dengan derajat progresivitas OA dan gejala nyeri sendi. Galvez *et al.* (2017) menyatakan kadar IL-1 β , TNF- α , IL-8, IL-6 dan *transforming growth factor- β* (TGF- β) pada serum meningkat pada populasi OA dibandingkan kontrol sehat dengan usia yang sama.¹⁵⁻¹⁸

Pemeriksaan radiologi terutama foto polos sendi pada OA selain untuk menegakkan diagnosis juga untuk menilai progresivitas OA. Berdasarkan perubahan radiografi yang diperoleh, OA dapat diklasifikasikan dan yang sering dipakai oleh klinisi menggunakan kriteria klasifikasi menurut Kellgren-Lawrence (KL). Dari klasifikasi KL tersebut, pasien OA genu dengan derajat KL 1-2 merupakan OA dini dan derajat KL 3-4 termasuk OA lanjut. Gao *et al.* (2020) membandingkan kadar mediator inflamasi pada OA derajat KL 1-2 dan KL 3-4 dan didapatkan peningkatan yang signifikan sitokin proinflamasi termasuk IL-1 pada derajat KL 3-4 dibandingkan derajat KL 1-2. Dari penelitian ini juga ditemukan peningkatan kadar TNF- α pada OA derajat KL 3-4 walaupun tidak signifikan secara statistik.^{19,20}

Jarak antar sendi pada sendi genu adalah jarak yang terbentuk antara femur distal dan tibia proksimal. Penyempitan celah sendi merupakan tanda awal dari kerusakan kartilago sendi. Penyempitan celah sendi merupakan sebuah indikator primer OA dan salah satu dari tanda awal dari progresivitas penyakit. Kerusakan kartilago sendi pada patogenesis OA adalah berkurangnya ketebalan kartilago sehingga akan diikuti oleh penyempitan celah sendi. Oleh karena itu, jarak antar sendi sangat bermanfaat untuk menentukan sendi sudah mengalami OA atau tidak, progresivitas penyakit OA, dan evaluasi efikasi pengobatan yang bersifat kondroproteksi. Penyempitan celah sendi sudah terjadi walaupun pada OA dini. Sugiyanto *et al.* (2020), melakukan penelitian pada pasien OA derajat KL 1 dan 2, didapatkan hasil terdapat perbedaan yang bermakna antara penyempitan celah sendi OA derajat 1 dan derajat 2 ($p < 0,001$).²¹

Foto polos sendi selama ini digunakan sebagai standar emas untuk menilai perubahan struktur sendi pada berbagai uji klinik penggunaan obat *disease modifying osteoarthritis (DMOA)* dan progresivitas OA. Kelemahan penggunaan foto polos ini adalah hanya dapat menilai secara tidak langsung perubahan yang terjadi akibat destruksi kartilago sendi dan bukan penilaian secara langsung proses yang terjadi pada kartilago sendi. Sehingga diperlukan pemeriksaan biomarker yang dapat menggambarkan secara langsung perubahan yang terjadi pada sendi OA dan dapat digunakan sebagai biomarker tambahan untuk menilai progresivitas penyakit. Attur *et al.* (2020), menyatakan dengan menggabungkan penilaian OA berdasarkan radiografi dan biomarker inflamasi dapat meningkatkan prediksi progresivitas OA. Salah satunya adalah menilai marker inflamasi utama yang terjadi pada OA tersebut yaitu TNF- α dan IL-1.^{4,13}

Berdasarkan latar belakang di atas, akan dilakukan penelitian untuk mengetahui hubungan antara kadar TNF- α dan IL-1 serum dengan kerusakan sendi pada OA genu yang dinilai dengan derajat Kellgren-Lawrence (KL) dan celah sendi.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat perbedaan antara kadar TNF- α dan IL-1 serum pada pasien OA genu derajat Kellgren-Lawrence 1-2 dengan derajat Kellgren-Lawrence 3-4?
2. Apakah terdapat korelasi antara kadar TNF- α dan IL-1 serum dengan celah sendi pada pasien OA genu?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara kadar TNF- α dan IL-1 serum dengan kerusakan sendi yang dinilai dengan derajat Kellgren-Lawrence dan celah sendi pada pasien osteoarthritis genu.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui rerata kadar TNF- α serum pasien osteoarthritis genu.
2. Mengetahui rerata kadar IL-1 serum pasien osteoarthritis genu.
3. Mengetahui rerata celah sendi pasien osteoarthritis genu.
4. Mengetahui derajat Kellgren-Lawrence pasien osteoarthritis genu.
5. Mengetahui perbedaan antara kadar TNF- α serum derajat Kellgren-Lawrence 1-2 dengan derajat Kellgren-Lawrence 3-4 pada pasien osteoarthritis genu.

6. Mengetahui perbedaan antara kadar IL-1 serum derajat Kellgren-Lawrence 1-2 dengan derajat Kellgren-Lawrence 3-4 pada pasien osteoarthritis genu.
7. Mengetahui korelasi antara kadar TNF- α serum dengan celah sendi pasien osteoarthritis genu.
8. Mengetahui korelasi antara kadar IL-1 serum dengan celah sendi pasien osteoarthritis genu.

1.4 Manfaat Penelitian

Bidang Akademik

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan dalam pengembangan ilmu pengetahuan tentang hubungan kadar TNF- α dan IL-1 dengan kerusakan sendi pada pasien osteoarthritis genu.

Bidang Klinis

Pemeriksaan TNF- α dan IL-1 serum pada pasien OA dapat menjadi biomarker penunjang dalam menentukan progresivitas penyakit.

Bidang Pelayanan Masyarakat

Dari hasil penelitian ini diharapkan dengan pemeriksaan radiologi pada pasien osteoarthritis genu dapat menggambarkan kondisi inflamasi pada sendi.

