

## I. PENDAHULUAN

Osteoarthritis (OA) adalah radang sendi yang paling banyak diderita oleh masyarakat serta penyebab utama rasa sakit pada lutut dan gangguan alat gerak di dunia, menurut *Arthritis Research UK* (2013) osteoarthritis dapat mempengaruhi setiap sendi. Sendi lutut merupakan sendi yang paling utama pada tubuh yang dapat terkena osteoarthritis, diikuti dengan pinggul kemudian sendi tangan. Osteoarthritis merupakan salah satu gangguan yang paling sering terjadi, ditandai oleh rusaknya tulang rawan dan inflamasi sinovial yang secara langsung berhubungan dengan gejala klinis seperti pembengkakan sendi, dan nyeri akibat inflamasi (Sellam and Barenbaum, 2010).

Menurut data dari organisasi kesehatan dunia (WHO) dalam Rekomendasi IRA Untuk Diagnosis Dan Penatalaksanaan Osteoarthritis (2014) pada tahun 2025 populasi usia lanjut di Indonesia akan meningkat 41,4 % dibanding tahun 1990. Di Indonesia, prevalensi osteoarthritis lutut yang tampak secara radiologis mencapai 15,5 % pada pria dan 12,7 % pada wanita yang berumur 40-60 tahun. Seiring dengan berjalannya waktu, tantangan dalam pengobatan yang tepat untuk osteoarthritis akan semakin besar karena akan semakin bertambahnya populasi manusia berusia lanjut.

Menurut Dinas Kesehatan Sumatera Barat (2010) dalam Susanti (2014) pada tahun 2008 penyakit osteoarthritis termasuk penyakit sepuluh besar di Sumatera Barat, jumlah penderita osteoarthritis sebanyak 7,5 % dari 4.555.810 jiwa

penduduk. Prevalensi penyakit sendi di Sumatera Barat mengalami peningkatan mencapai 21,8 % (Balitbang Kemenkes RI, 2013).

Etiologi genetik penyakit osteoarthritis belum diketahui sepenuhnya. Sebelumnya, osteoarthritis diakui sebagai nyeri sendi non inflamasi. Namun, studi terbaru menunjukkan bahwa proses inflamasi berperan dalam patogenesis osteoarthritis (Loeser, 2009; Banks, 2010). Inflamasi merupakan hal yang biasa terjadi pada jaringan sinovial pasien OA dan dikarakterisasi oleh adanya infiltrasi dari sel imun dan sekresi sitokin. Sitokin pro inflamasi terlibat sebagai mediator potensial dalam penyakit ini (Steinmeyer, 2004).

Secara skematis sitokin dibagi menjadi kelompok-kelompok sitokin pro dan anti inflamasi, dimana perbedaan antara keduanya adalah sitokin pro inflamasi yaitu sitokin yang merangsang respon imun seperti Interleukin 1 (IL-1), TNF- $\alpha$ , Interleukin 6 (IL-6), Interleukin 8 (IL-8) dll, sedangkan sitokin anti inflamasi merupakan sitokin yang menghambat respon imun seperti IL-1Ra (IL-1 *receptor antagonist*), Interleukin 4 (IL-4), Interleukin 10 (IL-10), Interleukin 13 (IL-13) dan OPG (*osteoprotegerin*) (Darwin, 2006). Kedua sistem proinflamasi dan antiinflamasi ini berperan dalam keseimbangan. Pada osteoarthritis, telah terjadi masalah pada homeostasis antara sitokin proinflamasi dengan sitokin antiinflamasi (Darwin, 2006).

Interleukin 4 (IL-4) adalah salah satu sitokin antiinflamasi yang merupakan molekul aktif yang utama dalam menghambat pelepasan mediator inflamasi (Vargiolu *et al.*, 2010). IL-4 dikenal sebagai salah satu sitokin antiinflamasi yang berpotensi menjaga kerusakan tulang rawan pada penyakit radang sendi agar tidak

semakin parah (Lent *et al.*, 2002). Pada penelitian sebelumnya telah disebutkan juga bahwa IL-4 berpotensi membatasi kerusakan tulang rawan yang disebabkan oleh mediator pro inflamasi seperti Interleukin 1 (Allen *et al.*, 1993).

Interleukin 6 (IL-6) adalah salah satu sitokin proinflamasi. Pada penelitian sebelumnya dalam *study case-control* telah ditemukan bahwa gen IL-6 merupakan faktor resiko tinggi pada osteoarthritis lutut (Honsawek *et al.*, 2011). Pengaruh dari adanya IL-6 pada sendi tulang rawan tidak jauh berbeda dengan sitokin lain, yaitu menurunkan produksi kolagen tipe II dan meningkatkan produksi dari enzim MMP. IL-6 dapat menyebabkan perubahan pada lapisan tulang subkondral, sehingga keterlibatannya juga sangat dipertimbangkan sebagai hal yang utama pada OA (Wojdasiewicz *et al.*, 2014).

Penelitian osteoarthritis secara biologi molekuler di Indonesia masih kurang, hal ini dibuktikan dengan masih sedikitnya data yang didapatkan terkait genetik dan biologi molekuler pada osteoarthritis, padahal jumlah penderita osteoarthritis pada orang lanjut usia terus bertambah. Penatalaksanaan osteoarthritis saat ini adalah sebatas pada pemberian obat penahan nyeri, dimana obat-obatan ini hanyalah bersifat sementara, hanya menghilangkan gejala namun tidak menyembuhkan secara total bahkan memiliki efek samping terhadap organ tubuh lainnya, atau ada juga yang melakukan tindakan operatif dimana penatalaksanaan ini tentu membutuhkan biaya yang cukup besar, dan waktu penyembuhan cukup lama. Sebanyak 60-63 % pasien osteoarthritis lutut melakukan operasi lutut dan 98 % diantaranya dilakukan tindakan penggantian sendi lutut total (Chaganti and Lane., 2011).

Mengingat keadaan yang terjadi saat ini dan belum adanya obat yang tepat dalam menangani kasus osteoarthritis untuk itu perlu dilakukan penelitian dan mengumpulkan banyak informasi tentang osteoarthritis, mediator pro dan anti inflamasi khususnya secara molekuler, sehingga didapatkan informasi tertentu tentang pengaruh dari mediator pro dan anti inflamasi terhadap osteoarthritis terutama pengaruh antara IL-4 dan IL-6 pada pasien osteoarthritis lutut derajat IV yang dapat digunakan dalam pengembangan obat dan penentuan terapi yang tepat untuk osteoarthritis kedepannya.

Menurut Kellgren dan Lawrence dalam Koentjoro (2010), secara radiologis osteoarthritis di klasifikasikan menjadi OA derajat 0 yaitu normal, OA derajat I yaitu kondisi meragukan, dengan gambaran sendi normal, terdapat osteofit minim, OA derajat II yaitu minimal, osteofit sedikit pada tibia dan patella dan permukaan sendi menyempit asimetris, OA derajat III yaitu kondisi *moderate*, adanya osteofit pada beberapa tempat, permukaan sendi menyempit, dan tampak sklerosis subkondral, OA derajat IV merupakan kondisi penyakit dengan kategori berat, adanya osteofit yang besar, permukaan sendi menyempit secara komplit, sklerosis subkondral berat, dan kerusakan tulang rawan pada permukaan sendi.

Penelitian ini penting dilakukan untuk mengetahui ekspresi sitokin proinflamasi dan antiinflamasi yang berperan pada osteoarthritis lutut derajat IV secara molekuler. Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui ekspresi gen proinflamasi (IL-6) dan gen antiinflamasi (IL-4) pada jaringan sinovial pasien osteoarthritis lutut derajat IV yang didapat dari beberapa Rumah Sakit di Kota

Padang. Penting dilakukan penelitian terhadap ekspresi sitokin pro dan antiinflamasi dari OA lutut derajat akhir (derajat IV).

Pengetahuan terhadap faktor - faktor yang berperan dalam inflamasi pada OA, akan membantu dalam mengetahui dan memilihkan obat yang tepat untuk menekan sitokin proinflamasi salah satunya IL-6. Salah satu jenis obat yang biasa digunakan pada pengobatan OA saat ini yaitu golongan *Disease Modifying Osteoarthritis Drugs* (DMOADs). Obat golongan DMOADs yang umumnya diberikan pada pasien OA adalah obat diacerein, yang merupakan inhibitor IL-1 (Pasin *et al.*, 2010). Diharapkan dengan dilakukannya penelitian ini dapat menjadi salah satu referensi untuk mengetahui apakah pada OA lutut derajat IV masih terjadi inflamasi sinovial sehingga dapat ditentukan apakah obat DMOADs tetap efektif digunakan pada pengobatan OA lutut derajat IV.

