

## I. PENDAHULUAN

Seiring bertambahnya usia yang semakin dewasa dan adanya obesitas maka peningkatan penderita osteoarthritis semakin hari semakin bertambah. Osteoarthritis (OA) adalah penyakit degeneratif dan progresif yang diderita oleh dua per tiga orang yang berumur lebih dari 65 tahun, dengan prevalensi 60,5% pada pria dan 70,5% pada wanita. Osteoarthritis merupakan penyakit sendi kronik yang ditandai oleh adanya kelainan pada tulang rawan (kartilago) sendi (Pratiwi, 2015).

Pada pasien osteoarthritis, adanya gangguan homeostatis dari metabolisme kartilago sehingga terjadinya kerusakan struktur proteoglikan kartilago, erosi tulang rawan dan penurunan cairan sendi (Helmi, 2012). Kartilago memiliki fungsi agar gerakan sendi bebas gesekan. Terjadinya penguraian proteolitik pada matriks kartilago menyebabkan metabolisme kondrosit menjadi terpengaruh dan meningkatkan produksi *Matrix Mettalloproteinases (MMPs)*. Proses penguraian dari kartilago menginduksi respons inflamasi pada sinovial. Produksi sitokin pro inflamasi seperti interleukin 1-beta (IL-1 $\beta$ ), interleukin-6 (IL-6), Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) dan interleukin 8 (IL-8) dan lainnya meningkat. Pada osteoarthritis, diasumsikan bahwa terjadi masalah pada homeostasis sitokin pro inflamasi dengan sitokin anti inflamasi dimana sitokin pro inflamasi dapat memperparah terjadinya inflamasi (Helmi, 2012).

Pada penelitian sebelumnya, telah diteliti ekspresi gen kolagen tipe I dan gen kolagen tipe III pada jaringan sinovial osteoarthritis lutut. Hasil yang didapat bahwa gen kolagen tipe I dan kolagen tipe III ini berpengaruh dalam perkembangan osteoarthritis lutut (Jannah,2017). Pada penelitian Kubota, *et all* menunjukkan bahwa tingkat IL-1 $\beta$  pada cairan sinovial sendi temporomandibular memiliki korelasi positif dengan perubahan osteoarthritis. Sitokin ini meningkat secara nyata pada kondrosit dan sel sinovial dari pasien dengan osteoarthritis. IL-1 $\beta$  pada membran sinovial menyebabkan degradasi tulang rawan.. Selain itu, IL-1 $\beta$  ini dapat menginduksi pengeluaran dari *Matrix Metalloproteinases* (MMPs) pada kondrosit, jaringan sinovial, cairan sinovial dan juga pada tulang (Kapoor, *et al.*, 2011).

Penanganan terapi pada pasien OA dapat dilakukan dengan dua cara, yaitu terapi non-obat dan terapi obat (farmakoterapi). Terapi non-obat dapat berupa diet, program latihan memperkuat otot dan tulang serta prosedur operasi. Pada terapi obat, umumnya digunakan analgetik oral seperti asetaminofen dan tramadol, suplemen nutrisi seperti glukosamin, dan golongan obat *Nonsteroidal antiinflammatory drugs* (NSAIDs). Penggunaan terapi obat dalam jangka waktu yang lama dapat menyebabkan efek samping yang tidak diinginkan, seperti penggunaan NSAIDs dapat berakibat pada masalah kardiovaskular, pengikisan lambung, kerusakan hati dan ginjal (Dipiro, *et al.*, 2008).

Beberapa upaya terapi lain juga dilakukan seperti penelitian mengenai *disease-modifying osteoarthritis drug* (DMOAD) untuk memperbaiki struktur dan fungsi tulang rawan serta jaringan disekitarnya (Goldring & Berenbaum, 2015).

Dari hasil penelitian sebelumnya, penggunaan DMOAD pada penderita osteoarthritis dapat memperlambat laju perkembangan penyakit, menghentikan perkembangan penyakit, regenerasi jaringan target dan bahkan mencegah perkembangan penyakit (Hunter, 2011). Salah satu obat yang termasuk DMOAD ini adalah diacerein. Diacerein pertama kali dirilis di Italia tahun 1970 yang merupakan di-asetat derivatif dari Rhein yaitu molekul dengan cincin anthraquinonic. Rhein memiliki sifat anti-inflamasi melalui penghambatan interleukin-1, sitokin yang sangat terlibat dalam proses degeneratif tulang rawan. Penghambatan ini telah dikonfirmasi pada penelitian sebelumnya baik pada model hewan percobaan atau pada kultur sel kondrosit (Nicolas, *et al.*, 1998).

Sel primer merupakan sel yang diperoleh secara langsung dari pemisahan jaringan suatu organisme melalui pembedahan jaringan normal dan dikultur. Kultur primer ini hanya dapat dipertahankan dalam periode waktu tertentu. Keunggulannya adalah lingkungan (pH, suhu, nutrisi pertumbuhan) yang mudah diatur, dapat menggambarkan karakteristik sel, mudah diukur, dan lebih etis daripada menggunakan hewan percobaan. Namun, kultur sel juga memiliki keterbatasan seperti mudah terkontaminasi, ketidakstabilan genetik dan fenotip, serta biaya pemeliharaan yang relatif mahal (Philippeos, *et al.*, 2012).

Penelitian yang pernah dilakukan salah satunya mengenai diacerein menginduksi terjadinya penghambatan pada IL-1 $\beta$  reseptor pada kultur jaringan sinovial. Obat ini memiliki efek dalam mengurangi jumlah reseptor IL-1 pada kondrosit osteoarthritis. Hal ini penting karena telah dilaporkan bahwa terjadinya peningkatan jumlah reseptor IL-1 per sel pada kondrosit dan sinovitis

osteoarthritis (Yaron *et al.*, 1999). Selanjutnya penelitian menggunakan sel primer lambung juga pernah dilakukan. Pembuatan kultur sel primer lambung ini dilakukan dengan cara mengisolasi kelenjar lambung dari jaringan perut yang sehat kemudian ditumbuhkan pada media yang mengandung matrigel dengan berbagai faktor pertumbuhan, regulator perkembangan dan inhibitor apoptosis untuk menghasilkan sel epitel lambung yang normal dan bertahan lama (Schlaermann *et al.*, 2016). Pada penelitian sel primer jaringan sinovial pada osteoarthritis dengan Hyaluronic Acid (HA) digunakan untuk melihat ekspresi gen *connective tissue growth factor* (CTGF), *transforming growth factor- $\beta$*  (TGF $\beta$ 1), dan *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang terkait pada osteoarthritis (Yu-Tsang, *et al.*, 2009).

Berdasarkan penjelasan di atas, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai ekspresi gen Interleukin-1 $\beta$  pada osteoarthritis lutut grade 4 dengan menggunakan diacerein pada sel primer jaringan sinovial.

