

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Osteoarthritis adalah penyakit sendi degeneratif kronis dan progresif yang memengaruhi sejumlah struktur meliputi kartilago artikular, tulang subkondral, ligamen, kapsul, dan sinovium. Perkiraan kejadian OA di seluruh dunia mencapai angka 250 juta orang.^{1,2} Dalam rangka menyelidiki tren kejadian global mengenai kondisi muskuloskeletal, dari tahun 1990 hingga 2017, Jin *et al* (2020) menggunakan data *Global Burden of Disease* (GBD) dan menemukan bahwa kejadian OA (di luar nyeri punggung bawah dan nyeri leher) mengalami peningkatan global tahunan sebesar 0,32% (95% CI 0.28, 0.36) pada *Age Standardized Incidence Rate* (ASIR) atau sekitar 9% peningkatan selama periode 28 tahun terakhir.^{2,3} Berdasarkan data lainnya dari *National Health Interview Survey*, baru-baru ini diperkirakan bahwa 14 juta orang di Amerika Serikat menderita osteoarthritis genu simptomatik. Khususnya, lebih dari separuh penderita OA genu berusia lebih dari 65 tahun.⁴

Faktanya, mayoritas orang yang berusia lebih dari 60 tahun memiliki OA pada setidaknya satu sendi dan perkembangan OA sangat berkorelasi dengan usia. Di Indonesia terjadi peningkatan usia harapan hidup yang terkait dengan peningkatan kasus penyakit terkait usia.⁵ Angka kejadian kasus OA genu di Indonesia berkisar 240 kasus per 100.000 orang tiap tahun. Berdasarkan data Riskesdas 2006, prevalensi OA di Indonesia terus mengalami peningkatan seiring dengan bertambahnya usia. Didapatkan kasus OA sebesar 5% pada individu berusia < 40 tahun, 30% pada usia

40 – 60 tahun, dan 65% pada usia > 61 tahun. Prevalensi OA genu di Indonesia cukup tinggi, yaitu mencapai 15,5% pada laki-laki dan 12,7% pada perempuan dari seluruh penderita osteoarthritis. Di kota Padang, di provinsi Sumatera Barat 41,3 % penduduk mengalami gangguan persendian termasuk osteoarthritis, dan angka ini lebih tinggi dari prevalensi nasional yaitu 22,6%.⁶ Prince MJ *et al* (2015) melaporkan OA genu merupakan gangguan muskuloskeletal kedua terbesar dalam perhitungan *Disability Adjusted Life Years* (DALYs) pada populasi usia lanjut.⁷

Osteoarthritis merupakan diagnosis klinis berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik. Radiografi polos dapat membantu dalam memastikan diagnosis dan menyingkirkan kondisi lain.^{6,8} Terdapat beberapa faktor risiko yang dapat memengaruhi terjadinya osteoarthritis seperti usia, riwayat trauma, riwayat pekerjaan, genetik, suku bangsa, berat badan, dan jenis kelamin. Usia menjadi salah satu faktor risiko yang sudah diketahui secara luas. Usia menjadi faktor risiko terkait dengan paparan secara kumulatif berbagai faktor risiko dan perubahan struktur terkait pada penuaan.^{1-3,9} Meskipun kejadian OA lebih banyak ditemukan pada lansia, OA dapat ditemukan pada penderita pralansia.⁶ Osteoarthritis pralansia ditemukan pada usia pralansia yang memiliki faktor risiko seperti berat badan berlebih atau riwayat trauma serta pekerjaan dibandingkan usia pralansia yang tidak memiliki faktor risiko. Osteoarthritis pralansia sering terjadi pada sendi-sendi yang menahan beban, seperti sendi lutut, pinggul dan pergelangan kaki. Hal ini sering dikaitkan dengan berat badan berlebih serta riwayat trauma atau latar belakang pekerjaan.^{3,9} Berdasarkan bukti-bukti radiografi, pada individu yang berusia 45 – 65 tahun terdapat 30% kasus osteoarthritis, dan pada usia di atas 80 tahun terdapat lebih dari 80% kasus.^{3,6,9}

Secara kolektif, tingginya jumlah lansia dan pralansia setiap tahun serta meningkatnya usia harapan hidup dapat berdampak besar pada sistem perawatan kesehatan negara.¹⁰ Prevalensi kejadian osteoarthritis umumnya dimulai pada usia 40-50 tahun dan meningkat seiring berjalannya waktu terutama pada negara-negara berkembang.¹¹ Terjadinya penuaan populasi global dan peningkatan usia harapan hidup menyebabkan penyakit yang berkaitan dengan usia menjadi beban besar dan tantangan yang tak terelakkan di seluruh dunia. Osteoarthritis sering disertai dengan sarkopenia yang berkaitan dengan risiko penurunan fungsional hingga kematian.¹²⁻¹⁴

Salah satu faktor terpenting dalam patogenesis OA adalah gangguan keseimbangan sitokin yang meningkatkan sitokin proinflamasi sehingga memulai proses *vicious cycle* yang mengarah ke efek akhir seperti kerusakan kartilago dan struktur intra-artikular lainnya dengan mengaktifkan enzim katabolik. Mediator inflamasi terpenting dalam patogenesis OA adalah IL-1 β , TNF- α , dan IL-6. Sitokin ini berperan sebagai aktivator dalam sejumlah besar jalur pensinyalan berbeda yang mengaktifkan sitokin lain dan proses patologis.¹⁵ Studi oleh Cruz-Almeida *et al* (2015) menunjukkan beberapa perbedaan sitokin antara individu muda dan lansia (>68 tahun). Perbedaan tersebut yaitu kadar sitokin proinflamasi dan antiinflamasi lebih besar pada pasien yang lebih tua dibandingkan dengan pasien yang lebih muda.¹⁶ Beberapa penelitian menemukan bahwa kadar TNF- α meningkat seiring dengan kerusakan sendi pada OA. Penelitian Dela (2022) melaporkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara kadar TNF- α dan IL-1 serum pada OA genu derajat *Kellgren-Lawrence* 1-2 dengan derajat 3-4. Selain itu pada stadium awal kadar TNF- α belum menunjukkan peningkatan yang signifikan.¹⁷

Perubahan degeneratif pada pasien OA di antaranya melibatkan penipisan kartilago.¹⁸ Kerusakan pada kartilago menyebabkan hilangnya 2 komponen mayor yaitu proteoglikan dan kolagen tipe II yang merupakan biomarker untuk evaluasi metabolisme kartilago. Pada manusia produk degradasi dari kolagen tipe II yang paling banyak diteliti adalah C- Terminal Telopeptide Kolagen Tipe-II (CTX-II), yang kadarnya banyak ditemukan pada pasien lansia.¹⁹ Pada kasus OA, terjadi percepatan proses rekonstruksi dan perbaikan kartilago artikular. Ketika kolagen tipe II terdegradasi, CTX-II dilepaskan ke dalam cairan sinovial dan diserap oleh serum kemudian diekskresikan ke dalam urin. CTX-II urin adalah biomarker degradasi kartilago paling efektif pada sebagian besar diagnosis, tingkat keparahan penyakit, dan prognosis.²⁰ Sementara itu CTX-II serum sebagai biomarker lebih mudah diperoleh dan tidak invasif daripada cairan sinovial ataupun urin, urin lebih cenderung mudah terkontaminasi dan tidak stabil.²¹ Telah dilaporkan bahwa bahwa sCTX-II sejalan dengan uCTX-II pada tikus. Namun, pengetahuan tentang kadar sCTX-II pada manusia terbatas karena belum ada penelitian komprehensif yang dilaporkan hingga saat ini.²²

Dalam mempelajari respon imun pada OA diperlukan adanya penelitian mengenai sitokin-sitokin yang secara dominan terlibat sehingga dapat digunakan untuk menentukan target terapi yang sesuai. Tetapi, bukan tidak mungkin terdapat perbedaan karakteristik sitokin dari masing-masing golongan ras dan usia yang dapat memengaruhi respon inflamasi pada pasien OA. *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α) adalah sitokin proinflamasi yang bersama dengan sitokin lainnya, merupakan faktor katabolik untuk tulang rawan. Fungsi spesifik yang dimiliki oleh TNF- α adalah

kemampuan sebagai *marker* apoptosis kondrosit. *Tumor Necrosis Factor- α* diproduksi oleh membran sinovium kemudian berdifusi ke dalam kartilago melalui cairan sinovium mengakibatkan peningkatan apoptosis kondrosit dan aktivasi makrofag sinovium. Hal ini berperan dalam kerusakan kartilago yang kemudian akan menimbulkan penyempitan celah sendi dan rasa nyeri pada manifestasi OA.^{18,22} Dilaporkan bahwa kadar CTX-II meningkat sesuai dengan beratnya kerusakan sendi, namun kadarnya akan normal atau menurun pada stadium akhir OA akibat sedikitnya rawan sendi yang tersisa.¹⁹ Baru-baru ini, uji kit CTX-II diadaptasi untuk analisis serum dan cairan sinovial pada hewan telah dikembangkan. Penurunan tingkat CTX-II menunjukkan bahwa tidak ada nya lagi tulang rawan di area bantalan beban selama tahap akhir perkembangan OA dan dengan demikian produksi penanda proinflamasi yang lebih sedikit pada sendi.²³ Pada penderita OA pralansia proses patologis pada sendi dimulai dengan proses inflamasi lokal. Akan tetapi hingga saat ini, penelitian mengenai deteksi dini proses inflamasi pada kelompok pralansia masih belum ditemukan. Padahal, penelitian pada populasi tersebut bisa menjadi langkah strategis dalam deteksi dan penanganan dini OA.²⁴

Berdasarkan latar belakang di atas, diagnosis dini OA genu hingga saat ini masih menjadi tantangan karena terbatasnya tanda dan gejala yang muncul selama fase awal penyakit. Penggunaan biomarker yang saat ini masih kurang, sebenarnya dapat menjadi alat bantu alternatif dalam deteksi dini karena peningkatan biomarker dapat terjadi sebelum timbulnya gejala klinis. Peningkatan biomarker dan OA genu diketahui dapat dipengaruhi oleh usia. Diantara biomarker yang ada, TNF- α dan CTX-II serum merupakan biomarker yang paling sering digunakan serta lebih praktis

dari segi pengambilan sampel dalam praktik klinis, dan dalam memprediksi terjadinya OA. Berdasarkan latar belakang tersebut penulis tertarik untuk melakukan penelitian mengenai perbedaan kadar sitokin TNF- α dan CTX- II serum antara pasien osteoarthritis genu pralansia dengan pasien osteoarthritis genu lansia. Deteksi dini dengan biomarker menjadi harapan dan tantangan penting di masa depan untuk menghentikan atau memperlambat proses penyakit OA genu.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan kadar TNF- α dan CTX-II serum antara pasien osteoarthritis genu pralansia dengan lansia?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan kadar TNF- α dan CTX-II serum antara pasien osteoarthritis genu pralansia dengan lansia.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar TNF- α serum pada penderita osteoarthritis genu pralansia.
2. Mengetahui kadar TNF- α serum pada penderita osteoarthritis genu lansia.
3. Mengetahui kadar CTX-II serum pada penderita osteoarthritis genu pralansia.
4. Mengetahui kadar CTX-II serum pada penderita osteoarthritis genu lansia.
5. Mengetahui perbedaan kadar TNF- α serum antara penderita osteoarthritis genu pralansia dengan lansia.

6. Mengetahui perbedaan kadar CTX-II serum antara penderita osteoarthritis genu pralansia dengan lansia.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan pengembangan pengetahuan mengenai patofisiologi osteoarthritis terkait perbedaan kadar TNF- α dan CTX-II serum pada pralansia dengan lansia.
2. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar anjuran penelitian lain yang bertujuan untuk mengetahui perbedaan sitokin pada kelompok pasien pralansia dengan lansia yang menderita osteoarthritis.
3. Penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pemahaman masyarakat mengenai hubungan osteoarthritis dengan usia, sehingga masyarakat dapat melakukan pemeriksaan lebih awal untuk memperlambat atau menghentikan perkembangan kondisi osteoarthritis.

