

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Osteoarthritis merupakan suatu permasalahan pada sendi yang umumnya dijumpai pada orang di usia senja dan sering kali tertuju pada persendian lutut, pinggul, kaki, dan tangan. Osteoarthritis merupakan penyakit degeneratif yang tergolong kronis dan juga merupakan suatu kerusakan yang bersifat progresif seiring dengan berjalannya waktu pada jaringan sendi seperti kartilago, tulang subkondral, dan synovium. Jaringan sendi ini menjadi tipis dengan bertambahnya waktu karena adanya degradasi pada kartilago sendi yang terjadi karena permukaan sendi mengalami fisura atau ulserasi (Nagaoka & Sakamoto, 2012). Sejalan dengan menipisnya tulang rawan pada persendian tersebut, maka akan terjadi gangguan-gangguan berupa rasa nyeri, terjadi pelemahan disekitar sendi, hilangnya kelentukan sendi, hingga penurunan fungsi kondrosit. Gangguan dan gejala tersebut disinyalir merupakan dampak dari proses penuaan dan berujung pada OA lutut (Centers for Disease Control and Prevention, 2018). Bahkan, menurut studi penelitian pada orang berusia 65 tahun atau lebih, dua per tiga orang tersebut menderita OA dengan prevalensi 60,5% pada pria dan 70,5% pada wanita (Utami *et al*, 2013).

Menurut data Badan Pusat Statistik (BPS) jumlah penduduk Indonesia yang berusia diatas 65 tahun atau tergolong lansia adalah sebanyak 16 juta jiwa, atau sebesar 5,95% dari total penduduk Indonesia yang tercatat sebanyak 270,2 juta jiwa. Di Indonesia, mayoritas populasinya beragama Islam yang mewajibkan penganutnya melakukan ibadah shalat 5 waktu dan dengan berbagai tata caranya, salah satunya adalah gerakan menunduk atau rukuk serta gerakan bersujud. Ini merupakan hal yang amat sulit bagi orang lansia dan terutama penderita OA, karena mengharuskan menekuk berbagai persendian dan salah satunya adalah sendi lutut yang mana sangat membuat rasa nyeri pada bagian tempurung lutut. OA juga kerap menyerang berupa rasa nyeri yang dahsyat dikala manusia melakukan kegiatan sehari-hari seperti berjalan, naik turun tangga, dan ketika berdiri dari tempat duduk yang

berdampak pada 80% penderita, bahkan 25% nya tidak dapat melanjutkan pekerjaan sehari-hari (Anisa, 2015). OA dapat di diagnosis dengan bantuan dokter, melalui temuan klinis dan juga menggunakan teknik radiologi. Diagnosis OA minimal membutuhkan tiga tanda-tanda serta tiga gejala, seperti contohnya tiga tanda tersebut adalah *range of motion* berkurang, terjadi pembesaran tulang, dan krepitasi. Untuk tiga gejala tersebut contohnya adalah terjadinya kekakuan sendi pada pagi hari, rasa nyeri di area lutut yang persisten, dan tentunya hilangnya berbagai fungsi sendi (Lespasio *et al.*, 2017).

Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Arissa MI. pada tahun 2012 di RSUD Dokter Soedarso Pontianak menyatakan bahwa 100% pria dan wanita yang berusia diatas 75 tahun terdeteksi gejala-gejala osteoarthritis. Tidak hanya di Indonesia, di Amerika Serikat kejadian OA pada manusia yang sudah dilakukan diagnosis sudah merambah sebanyak 24,7% dan diprediksi akan melonjak hingga 25,9% pada tahun 2040 akan menjadi disabilitas berupa kecacatan bahkan kelumpuhan yang disebabkan oleh Osteoarthritis pada lutut. Ini membuat anggapan bahwa belum ada penanganan OA yang tersebar pada lingkungan masyarakat yang berdampak pada kecepatan penanganan OA pada lutut (Centers for Disease Control and Prevention, 2018). Oleh karena itu, banyak cara yang dilakukan oleh para penderita dan salah satunya adalah melakukan pengobatan untuk upaya penyembuhan OA.

Terapi untuk pengobatan osteoarthritis umumnya menggunakan 2 metode, seperti yaitu metode terapi farmakologi, dan yang kedua merupakan terapi non-farmakologi. Perbedaan kedua terapi tersebut adalah dimana terapi farmakologi adalah terapi yang menggunakan obat-obatan, sedangkan untuk terapi non-farmakologi adalah terapi yang tidak menggunakan obat-obatan. Terapi non-farmakologi dilakukan juga agar penderita OA dapat memaksimalkan kemampuan dari terapi farmakologi, yang dimana terapi tersebut mengharuskan konsumsi terhadap obat-obatan, yang harus dibantu dengan pola hidup sehat (Zhang, *et al.*, 2015).

Permasalahan dari topik tersebut adalah, metode tersebut belum tentu dapat dilakukan oleh setiap orang. Karena terapi penyembuhan OA dengan metode farmakologi dalam penggunaan jangka panjang dapat mempengaruhi sistem organ tubuh manusia, dan bahkan dapat menimbulkan efek samping. Salah satu contoh efek samping dalam penggunaan metode terapi farmakologi adalah seperti terjadinya toksisitas pada ginjal, dan jika ambang batas manusia sudah terlampaui bisa terjadi juga pendarahan pada saluran pencernaan atau yang dapat disebut dengan *Gastrointestinal*. Salah satu contoh lain adalah dari penggunaan suntikan dosis pada OA, dimana bahan kimia yang bersifat asam yang terkandung dalam dosis yang sering digunakan tersebut dapat memicu pengeroposan tulang, sehingga itu dapat menimbulkan permasalahan baru ataupun memperparah kondisi penderita OA (Zhang, *et al.*, 2015).

Terdapat satu tindakan yang dapat dilakukan bagi pasien yang mengalami nyeri kronis, serta mengalami disabilitas fungsi karena kerusakan yang terjadi pada permukaan sendi akibat OA yaitu *Total Knee Replacement* (TKR). TKR adalah prosedur operasi penggantian sendi lutut yang bermasalah dengan material buatan. Pada TKR, ujung dari tulang femur akan dibuang dan diganti dengan metal shell dan ujung dari tibia juga akan diganti dengan metal stem dan diantara keduanya dihubungkan dengan suatu material sebagai peredam gerakan (*American Academic of Orthopaedic Surgeons*, 2015). Tindakan TKR kerap dilakukan pada pasien dengan osteoarthritis lutut tingkat lanjut. Tujuan penggantian lutut total (TKR) yaitu ; memperbaiki kecacatan, mengembalikan fungsi, penggantian sendi lutut yang sudah terlalu parah, membebaskan sendi dari rasa nyeri, mengembalikan rentang gerak, mengembalikan fungsi normal bagi seorang pasien, serta untuk membangun kembali aktivitas sehari-hari dengan modifikasi yang tetap menjaga rentang gerak pasien (Triwibowo, 2012). TKR atau pergantian tulang rawan bagian *cartilage*, *shinbone*, dan *kneecap* termasuk suatu rekayasa jaringan, hal tersebut sebagai alternatif dan juga upaya untuk regenerasi tulang rawan pada lutut atau kartilago pada lutut (Zhang *et al*, 2015). Tindakan TKR atau dapat pula disebut *total knee*

arthroplasty dapat dilakukan bukan hanya karena pasien menderita gejala OA atau sedang dalam penanganan OA, namun bisa juga karena terjadi diskolasi tulang *patella*, dan lain sebagainya (Rodriguez-Merchan, 2015).

Sementara itu adapun batasan-batasan yang membuat tindakan seperti *total knee replacement* menjadi tidak dapat dilakukan. Hal itu dapat pula terjadi karena *Total knee replacement* sangat membutuhkan effort yang cukup besar seperti biaya yang mahal, mental yang dibutuhkan untuk melakukan tindakan tersebut, dan bahkan persetujuan dari keluarga terdekat. Terjadinya hal itu dapat pula didasari karena adanya keterbatasan ekonomi, tidak adanya pengetahuan terkait pengobatan yang tersedia, dan faktor penghalang lainnya. Dampak ekonomi juga dapat berpengaruh pada industri kesehatan juga, dimana selalu terjadi peningkatan biaya kesehatan tiap tahunnya. Sedangkan, biaya kesehatan adalah cara yang digunakan oleh para lansia untuk membeli obat analgesik, atau melakukan perbaikan sendi dengan menjalani operasi (Fauzi & Lubis, 2016). Sehingga hal tersebut merupakan satu-satunya jalan terakhir yang dapat dipikirkan oleh sejumlah penderita untuk mengatasi penyakit osteoarthritis yang diderita pada *articular cartilage*-nya.

Osteoarthritis, yang menyerang sendi lutut dan disitulah terdapat kartilago sebagai bantalan sendinya, dimana kartilago sendiri terdiri atas kolagen dan proteoglikan. Kolagen merupakan protein yang paling banyak didalam tubuh manusia, dan kolagen juga merupakan komponen penyusun matriks ekstraseluler pada tubuh manusia. Kolagen didalam tubuh yang merupakan kolagen tipe II dapat banyak ditemukan pada tulang rawan yang ada pada manusia, karena sesuai prinsip yang dikemukakan oleh Einhorn pada tahun 2007 dimana 90-95% kolagen yang ada pada kartilago membentuk komponen primer secara menyilang. Walaupun kolagen tersebut banyak terdapat pada tulang rawan, namun kolagen sejatinya memiliki sebuah kelemahan dimana sifat mekaniknya yang rendah.

Dalam matriks ekstraseluler (ECM) dan cairan synovial pada tubuh manusia, terdapat asam hialuronat yang terbentuk secara alami disana.

Namun bila terjadi ketidakseimbangan pada stabilitas asam hialuronat tersebut, menyebabkan osteoarthritis. Dan pada sendi penderita OA, terdeteksi bahwa fragmen asam hialuronat lebih sedikit apabila dibandingkan dengan sendi pada orang normal. Dari penelitian Hsien-Tsung Lu dkk tahun 2013 yang mengkaji tentang pembuatan hidrogel HA-DOX, disebutkan bahwa asam hialuronat intra-articular dan produk derivatnya, telah dinilai bahwa ini merupakan sebuah pengobatan yang aman dan efektif untuk OA pada lutut. Suntikan asam hialuronat intra-artikular dan zat pelumas lainnya juga telah terbukti untuk meredakan gejala OA dengan cara mengurangi rasa sakit dan iritasi pada sendi yang terjadi peradangan, dan dimana peradangan tersebut mengurangi viskoelastisitas cairan sinovial. Maka dari itu dilakukan injeksi asam hialuronat intra-artikular untuk mengkompensasi atas hilangnya pelumasan sendi dengan menempel pada tulang rawan, sehingga melindunginya dari kerusakan (Lu, *et al*, 2013).

Analisis dari penelitian mereka adalah dari 14 hari pengujian, di hari itu sampel juga di ambil untuk dilakukan evaluasi histopatologis lebih lanjut. Dibenarkan bahwa rasa sakit menurun drastis pada hari ke-7 pasca perawatan dengan menggunakan hidrogel asam hialuronat (HA) dan asam hialuronat-doxycycline (HA-DOX). Selain itu, secara makroskopis gugus hidrogel HA memperlihatkan permukaan tulang rawan yang lebih halus, tidak ada tanda-tanda ulserasi, osteofit (benjolan di sekitar sendi yang di akibatkan OA) juga semakin mengecil, dan fisura yang lebih sedikit apabila dibandingkan dengan pengobatan dengan menggunakan HA saja atau DOX saja. Lalu pada area tulang yang mengalami sedikit OA, dikatakan bahwa hidrogel HA-DOX menunjukkan distribusi kondrosit yang normal, dan menunjukkan adanya regenerasi tulang rawan. Selain itu, hidrogel HA-DOX juga memperbaiki perkembangan OA dengan cara melindungi cedera lapisan tulang rawan artikular, serta mengembalikan elastoviskositas (Lu, *et al.*, 2013).

Tidak dapat dipungkiri bahwa efek positif dari pemberian hidrogel HA-DOX dapat dikaitkan dengan peningkatan viskoelastisitas dan viskositas cairan synovial yang bersifat sementara. Berdasarkan efek anti-inflamasi DOX yang ditunjukkan dalam aplikasi klinis, terapi hidrogel HA-DOX

mungkin menghasilkan tindakan biologis *disease-modifying* yang mempengaruhi perkembangan OA. Dengan demikian, perwakilan hidrogel HA-DOX mengirimkan agen *Disease-Modifying Osteoarthritis Drugs* (DMOADs) dan *Connective Tissue Structure-Modifying Agents* (CTSMAs) yang ideal. Efek *therapeutic* jangka panjang dari pengobatan hidrogel HA-DOX intra-artikular pada OA kronis memerlukan penyelidikan lebih lanjut. Dari penelitian Lu *et al* tersebut dinyatakan bahwa hidrogel HA-DOX sangat direkomendasikan untuk tatalaksana OA, namun tidak adanya hasil uji *in-vitro* yang disertakan menjadi salah satu kekurangan yang dapat dijadikan sebagai penelitian lanjutan (Lu, et al., 2013).

Pada penelitian ini, dengan melakukan sintesis antara doxycycline dengan asam hialuronat yang digunakan untuk membentuk hidrogel sebagai pembentuk atau untuk membuat jaringan tulang rawan buatan yang menyerupai tulang rawan asli, diharapkan akan lebih mendalami tentang seluruh aspek yang terkandung dalam upaya penatalaksanaan osteoarthritis ini. Dengan melakukan berbagai pengujian, seperti uji FTIR (*Fourier Transform Infra Red*), uji SEM (*Scanning Electron Microscope*), uji kuat tarik (*Tensile Strength*), uji injektabilitas, uji degradasi, dan uji sitotoksitas (*MTT Assay*). Berbagai pengujian tersebut menguji aspek yang berbeda-beda, untuk uji FTIR digunakan untuk mengetahui gugus fungsi untuk mengidentifikasi bahan penyusun persentase transmisi dan bilangan gelombang pada setiap sampel. Uji SEM digunakan untuk melihat tebal dan ukuran pori, serta untuk melihat hasil citra skala elektron. Uji kuat tarik dilakukan untuk melihat sejauh mana sampel dapat menahan tarikan, uji injektabilitas dilakukan untuk menguji kemampuan hidrogel untuk keluar dan mengalir dari jarum suntik, kemudian uji degradasi dilakukan untuk mengetahui sejauh mana sampel dapat terdegradasi. Uji degradasi dapat mengonversi kehilangan berat pada sampel setelah dilakukan perendaman. Dan uji sitotoksitas dilakukan untuk melihat viabilitas sel, atau melihat biokompatibilitas pada sampel (Ginting, 2016).

1.2 Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas diperoleh rumusah masalah sebagai berikut:

1. Bagaimana hasil karakterisasi DOX-*Hyaluronic Acid* sebagai hidrogel bantalan sendi melalui uji *Fourier Transform Infra Red* (FTIR), uji *Scanning Electron Microscope* (SEM), uji kuat tarik (*tensile strength*), uji injektabilitas, uji degradasi, dan uji sitotoksisitas (*MTT Assay*)?
2. Berapa komposisi terbaik dari pencampuran Doxycycline dengan asam hialuronat untuk menjadi polimer hidrogel bantalan sendi sebagai tatalaksana OA?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui hasil karakterisasi HA-DOX sebagai hidrogel bantalan sendi dengan hasil Uji FTIR, Uji SEM, uji kuat tarik (*Tensile Strength*), uji Injektabilitas, uji degradasi, dan uji sitotoksisitas (*MTT Assay*).
2. Mengidentifikasi berapa komposisi terbaik dari sintesis HA-DOX untuk menjadi hidrogel bantalan sendi sebagai tatalaksana OA.

1.4 Batasan Masalah

1. Asam Hialuronat didapatkan melalui *Institute of Tropical Disease* Universitas Airlangga, dan Doxycycline didapatkan pada Kimia Farma.
2. Variasi komposisi hidrogel dibuat dengan rincian HA = 20 mg/mL, lalu variasi DOX adalah 0,71; 1,43; dan 2,86 mg.
3. Karakterisasi sampel dilakukan dengan uji *Fourier Transform Infrared* (FTIR), uji *Scanning Electron Microscopy* (SEM), uji kuat tarik (*tensile strength*), uji Injektabilitas, uji degradasi, serta uji sitotoksisitas (*MTT Assay*).

1.5 Manfaat Penelitian

1. Menghasilkan alternatif terapi *pharmacotherapeutic* pada penderita Osteoarthritis melalui penggunaan Doxycycline-Asam Hialuronat sebagai hidrogel bantalan sendi.

2. Menjadi referensi sintesis dan karakterisasi pengobatan OA dengan basis injeksi hidrogel HA-DOX sebagai bantalan sendi untuk tatalaksana osteoarthritis.