

TESIS

**ANALISIS KARAKTERISTIK MIKROSKOPIS JARINGAN
KARTILAGO, JARINGAN MEMBRAN SINOVIAL, DAN JARINGAN
TULANG SUBKONDRAL MODEL INDUKSI OSTEOARTRITIS
DENGAN KOLAGENASE PADA *RATTUS NORVEGICUS***



CAESAR HARYO BIMOSENO, dr.

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK JENJANG MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

**ANALISIS KARAKTERISTIK MIKROSKOPIS JARINGAN
KARTILAGO, JARINGAN MEMBRAN SINOVIAL, DAN JARINGAN
TULANG SUBKONDRAL MODEL INDUKSI OSTEOARTRITIS
DENGAN KOLAGENASE PADA *RATTUS NORVEGICUS***

PENELITIAN EKSPERIMENTAL

TESIS

Untuk Memperoleh Gelar Magister Kedokteran Klinik
Dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Oleh:

CAESAR HARYO BIMOSENO

011628126301

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK JENJANG MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

PERNYATAAN TENTANG ORISINALITAS

Yang bertandatangan dibawah ini:

Nama : Caesar Haryo Bimoseno, dr.

NIM : 011628126301

Jenjang : PPDS-1

Menyatakan bahwa saya tidak melakukan kegiatan plagiat dalam penulisan penelitian saya berjudul:

**ANALISIS KARAKTERISTIK MIKROSKOPIS JARINGAN
KARTILAGO, JARINGAN MEMBRAN SINOVIAL, DAN JARINGAN
TULANG SUBKONDRAL MODEL INDUKSI OSTEOARTRITIS
DENGAN KOLAGENASE PADA *RATTUS NORVEGICUS***

Adalah hasil karya saya sendiri dan semua sumber baik yang dikutip maupun yang dirujuk telah saya nyatakan dengan benar. Apabila ditemukan bukti pernyataan saya tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi yang telah ditetapkan. Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Surabaya, Maret 2022



Caesar Haryo Bimoseno, dr.

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertandatangan dibawah ini:

Nama : Caesar Haryo Bimoseno, dr.

NIM : 011628126301

Prodi Bidang Minat : Ilmu Orthopaedi dan Traumatologi

Angkatan : Januari 2017

Jenjang : Magister Kedokteran Klinik

Menyatakan bahwa bagian atau keseluruhan atas tesis saya yang berjudul:

ANALISIS KARAKTERISTIK MIKROSKOPIS JARINGAN KARTILAGO,
JARINGAN MEMBRAN SINOVIAL, DAN JARINGAN TULANG
SUBKONDRAL MODEL INDUKSI OSTEOARTRITIS DENGAN
KOLAGENASE PADA *RATTUS NORVEGICUS*

Adalah hasil karya saya sendiri dan semua sumber baik yang dikutip maupun yang dirujuk telah saya nyatakan dengan benar. Apabila ditemukan bukti pernyataan saya tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi yang telah ditetapkan. Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Tanggal : 15 Maret 2022

Tanda tangan :



Caesar Haryo Bimoseno, dr.

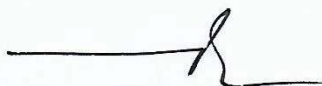
HALAMAN PERSETUJUAN

TESIS INI TELAH DISETUJUI

TANGGAL MARET 2022

Oleh:

Pembimbing I



Prof. Dr. Dwikora Novembri Utomo, dr., Sp.OT(K)

NIP. 19641115 199003 1 001



Dr. Lukas Widhiyanto, dr., Sp.OT(K)

NIP. 19740723200801 1 009

Mengetahui,

Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister



Prof. Dr. Irwanto, dr., Sp.A(K)

NIP. 19650227 199003 1 010

HALAMAN PENETAPAN PANITIA PENGUJI

Tesis ini diajukan oleh:

Nama : Caesar Haryo Bimoseno, dr.

NIM : 011628126301

Program Studi : PPDS-1 Orthopaedi dan Traumatologi

Judul : ANALISIS KARAKTERISTIK MIKROSKOPIS
JARINGAN KARTILAGO, JARINGAN MEMBRAN
SINOVIAL, DAN JARINGAN TULANG
SUBKONDRAL MODEL INDUKSI OSTEOARTRITIS
DENGAN KOLAGENASE PADA *RATTUS
NORVEGICUS*

Penelitian tesis ini telah diuji dan dinilai

Oleh panitia penguji pada : PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK
JENJANG MAGISTER UNIVERSITAS
AIRLANGGA

Pada tanggal : 15 Maret 2022

Panitia penguji,

1. Pembimbing I : Prof. Dr. Dwikora Novembri Utomo, dr., Sp.OT(K) (.....)

2. Pembimbing II : Dr. Lukas Widhiyanto, dr., Sp.OT(K)

3. Penguji I : Dr. Mouli Edward, dr., M.Kes., Sp.OT(K) (.....)

4. Penguji II : Andre Triadi Desnantyo, dr., Sp.OT(K) (.....)

5. Penguji III : Dr. Budi Utomo, dr., M. Kes. (.....)



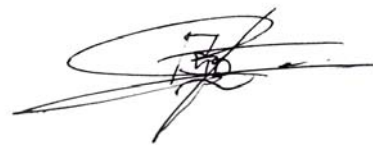
KATA PENGANTAR

Pertama-tama saya panjatkan puji dan syukur ke hadirat Allah Subhaanahu wa Ta'ala atas segala rahmat, taufik, hidayah dan karunia-Nya yang dilimpahkan kepada saya sehingga saya dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “Analisis Karakteristik Mikroskopis Jaringan Kartilago, Jaringan Membran Sinovial, dan Jaringan Tulang Subkondral Model Induksi Osteoarthritis dengan Kolagenase pada Rattus Norvegicus” sebagai tugas thesis.

Ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya saya sampaikan kepada Prof. Dr. Dwikora Novembri Utomo, dr., Sp.OT (K) dan Dr. Lukas Widhiyanto, dr., Sp.OT(K) selaku pembimbing yang telah membimbing saya selama mengerjakan penelitian ini.

Saya sadari bahwa studi ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu kritik dan saran sangat saya harapkan. Semoga penelitian ini dapat berguna bagi diri saya, pembaca, dan pihak-pihak lainnya.

Surabaya, Maret 2022



Caesar Haryo Bimoseno, dr.

UCAPAN TERIMA KASIH

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah Subhaanahu wa Ta'ala, karena hanya oleh berkah dan karunia-Nya maka laporan tesis berjudul “*Analisis Karakteristik Mikroskopis Jaringan Kartilago, Jaringan Membran Sinovial, dan Jaringan Tulang Subkondral Model Induksi Osteoarthritis dengan Kolagenase pada Rattus Norvegicus*” dapat terselesaikan dengan baik. Selama menyelesaikan penyusunan laporan penelitian ini, kami telah banyak mendapat bantuan dari berbagai pihak baik secara langsung maupun tidak langsung. Untuk itu dengan segala kerendahan hati kami ingin menyampaikan terimakasih sebesar-besarnya kepada semua pihak yang turut membantu, yaitu :

1. Rektor Universitas Airlangga, Bapak Prof. Dr. Mohammad Nasih, SE., M.T.Ak., CMA atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti dan menyelesaikan pendidikan.
2. Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp. OG (K), Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I Bedah Orthopaedi dan Traumatologi di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD Dr. Soetomo.
3. Dr. Joni Wahyuhadi, dr. Sp.BS (K), selaku Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya beserta segenap jajaran Direksi RSUD Dr. Soetomo, atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I Bedah Orthopaedi dan Traumatologi di RSUD Dr. Soetomo - Surabaya.

4. Kepala Departemen / SMF Bedah Orthopaedi dan Traumatologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD Dr. Soetomo - Surabaya, dr. Tri Wahyu Martanto, Sp.OT (K) atas bimbingan dan dorongannya.
5. Kepala Program Studi Departemen / SMF Bedah Orthopaedi dan Traumatologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD Dr. Soetomo - Surabaya, dr. Teddy Heri Wardhana, Sp.OT (K) atas bimbingan dan dorongannya.
6. Prof. Dr. Dwikora Novembri Utomo, dr., Sp.OT (K), staf Departemen / SMF Bedah Orthopaedi dan Traumatologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD Dr. Soetomo - Surabaya sebagai guru sekaligus pembimbing penulis dalam penelitian ini, yang telah memberikan banyak waktu dan kesabaran berupa bimbingan, dorongan, saran dan perbaikan sehingga dapat terselesaikannya laporan karya akhir ini dengan baik.
7. Dr. Lukas Widhiyanto, dr., Sp.OT(K), staf Departemen / SMF Bedah Orthopaedi dan Traumatologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD Dr. Soetomo - Surabaya sebagai guru sekaligus pembimbing penulis dalam penelitian ini, yang telah memberikan banyak waktu dan kesabaran berupa bimbingan, dorongan, saran dan perbaikan sehingga dapat terselesaikannya laporan karya akhir ini dengan baik.
8. Dr. Mouli Edward, dr., M.Kes., Sp.OT(K) selaku staf Departemen / SMF Bedah Orthopaedi dan Traumatologi Fakultas Kedokteran

Universitas Airlangga / RSUD Dr. Soetomo - Surabaya sebagai guru yang telah memberikan bimbingan pada peneliti.

9. Seluruh teman sejawat PPDS I Departemen / SMF Bedah Orthopaedi dan Traumatologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga atas kerjasamanya dalam menjalani Program Pendidikan Dokter Spesialis I Departemen / SMF Bedah Orthopaedi dan Traumatologi di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD Dr. Soetomo - Surabaya.
10. Sekretariat dan karyawan Departemen / SMF Bedah Orthopaedi dan Traumatologi, atas kerjasama, dukungan dan bantuan kepada penulis selama menjalani Program Pendidikan Dokter Spesialis I Bedah Orthopaedi dan Traumatologi di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD Dr. Soetomo - Surabaya.
11. Semua pihak yang namanya tidak dapat saya sebutkan satu persatu untuk segala dukungannya baik secara langsung maupun tidak langsung.

Kami menyadari laporan penelitian ini masih belum sempurna, oleh karena itu kami dengan senang hati menerima kritik dan saran yang bersifat membangun, untuk selanjutnya dapat menyempurnakan laporan penelitian ini. Sebagai akhir kata, kami mengucapkan banyak terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu penyusunan tesis ini.

Surabaya, Maret 2022

Caesar Haryo Bimoseno, dr.

ABSTRAK

Pendahuluan: Osteoarthritis (OA) merupakan penyakit artritis degeneratif pada sendi-sendi sinovial dan menjadi salah satu penyebab kecacatan paling umum pada orang dewasa. Sebuah penelitian memerlukan model hewan coba agar dapat dipahami dengan baik. Namun, teknik pembuatan patologinya haruslah tepat. Kolagenase didapati mampu menginduksi OA pada hewan coba. Penelitian ini dilakukan dengan tujuan menganalisis karakteristik mikroskopis jaringan kartilago, membran sinovial, dan tulang subkondral pada lutut tikus *Rattus norvegicus* setelah injeksi kolagenase.

Metode: Jenis penelitian ini adalah eksperimental *in-vivo* menggunakan hewan coba *Rattus norvegicus* dengan rancangan penelitian analitik dalam bentuk *post-test only design*. Sampel akan dibagi menjadi 3 kelompok. Dimana perbedaan antar kelompok adalah pada waktu evaluasinya: 7 hari, 14 hari, dan 21 hari. Perlakuan berupa injeksi kolagenase tipe 7 sebanyak 1 ml. Untuk sinovial dan kartilago akan dievaluasi berdasar OARSI sedangkan tulang subkondral berdasar *Subchondral Bone Score* (SBS).

Hasil Penelitian: Didapati bahwa erosi kartilago dan kerusakan membran sinovial terjadi paling berat pada kelompok 3. Tingkat kerusakannya berdasar skoring OARSI dan SBS juga didapati progresif dan memburuk dari waktu ke waktu. Nilai tulang subkondral mengalami peningkatan baik pada kontrol maupun perlakuan dengan puncak kontrol di 0.87 dan puncak perlakuan di 3.2.

Kesimpulan: Didapati bahwa terdapat perbedaan yang jelas dan progresif secara mikroskopis 3 minggu setelah suntikan kolagenase. Induksi OA menggunakan injeksi kolagenase pada hewan coba *Rattus norvegicus* dapat menjadi model pembuatan OA sekunder yang baik.

Kata Kunci: Osteoarthritis, histopatologi, kolagenase

ABSTRACT

Introduction: Osteoarthritis (OA) is a degenerative arthritis disease of the synovial joints and is one of the most common causes of disability in adults. A study requires experimental animal models to be well understood. However, the pathology technique must be precise. Collagenase was found to be able to induce OA in experimental animals. This study was conducted with the aim of analyzing the microscopic characteristics of cartilage tissue, synovial membrane, and subchondral bone in the knee of *Rattus norvegicus* rats after collagenase injection.

Methods: This type of research is an in-vivo experiment using *Rattus norvegicus* experimental animals with an analytical research design in the form of a post-test only design. The sample will be divided into 3 groups. Where the difference between groups is in the evaluation time: 7 days, 14 days, and 21 days. The treatment was in the form of injection of collagenase type 7 as much as 1 ml. Synovial and cartilage will be evaluated based on OARSI while subchondral bone will be evaluated based on Subchondral Bone Score (SBS).

Result: It was found that cartilage erosion and synovial membrane damage were most severe in group 3. The level of damage based on OARSI and SBS scores was also found to be progressive and worsened over time. Subchondral bone values increased in both control and treatment with the control peak at 0.87 and the treatment peak at 3.2.

Conclusion: It was found that, microscopically, there was a clear and progressive difference 3 weeks after collagenase injection. Induction of OA using collagenase injection in experimental animals *Rattus norvegicus* can be a good model for making secondary OA.

Keywords: Osteoarthritis, histopathology, collagenase

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	<i>i</i>
PERNYATAAN TENTANG ORISINALITAS.....	ii
HALAMAN PERSETUJUAN	iii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
ABSTRAK	ix
<i>ABSTRACT</i>	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR GRAFIK	xv
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan umum.....	4
1.3.2 Tujuan khusus	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Kartilago Sendi.....	6
2.1.1 Anatomi dan histologi kartilago sendi.....	6
2.1.2 Komposisi kartilago sendi	8
2.2 Membran Sinovial.....	9
2.2.1 Anatomi dan histologi membran sinovial.....	9
2.3 Tulang Subkondral	12
2.3 Osteoarthritis	14
2.3.1 Etiologi	14
2.3.2 Patofisiologi.....	15
2.4 Kolagenase	16
2.5 Evaluasi OARSI mikroskopis jaringan kartilago	19

2.7 Evaluasi OARSI mikroskopis membran sinovial.....	24
2.6 Sistem skor tulang subkondral.....	27
2.7 Hewan coba model osteoarthritis lutut	29
2.8 Pewarnaan histologi hematoksin-eosin (HE).....	33
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL	35
3.1 Latar Belakang	35
3.2 Penjelasan Kerangka Konsep	36
3.3 Hipotesis	36
BAB 4 METODE PENELITIAN.....	38
4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian	38
4.2 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	38
4.3 Besar Sampel	39
4.4 Variabel Penelitian	39
4.5 Definisi Operasional	39
4.6 Lokasi dan Waktu Penelitian	41
4.7 Alat dan Bahan yang Digunakan	42
4.8 Prosedur Penelitian	42
4.8.1 Tahap Persiapan.....	42
4.8.2 Pembuatan model OA hewan coba.....	43
4.8.3 Prosedur evaluasi	43
4.9 Analisis statistik.....	45
BAB 5 HASIL PENELITIAN	46
5.1 Gambaran Histologis	46
5.2 Penilaian OARSI membran sinovial	50
5.3 Penilaian mikroskopis kartilago	54
5.4 Penilaian mikroskopis tulang subkondral	55
BAB 6 PEMBAHASAN	56
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	59
7.1 Kesimpulan	59
7.2 Saran.....	59
DAFTAR PUSTAKA.....	60
LAMPIRAN.....	64

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Jenis-jenis kolagenase fibril	16
Tabel 2.2 Penilaian secara mikroskopis kartilago dari OARSI.....	22
Tabel 2.3 Penilaian mikroskopis OARSI membran sinovial	26
Tabel 2.4 Parameter penilaian ketebalan tulang subkondral dalam diagnosis OA	27
Tabel 4.1 Definisi operasional variabel.....	39
Tabel 5.1 Hasil penilaian OARSI pada membran sinovial, jaringan kartilago, dan tulang subkondral Wistar rat setelah perlakuan	52

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 (A) Gambaran Skematik histologi kartilago artikular normal dewasa; (B) Foto mikroskopis untuk jaringan kartilago grade 0 diwarnai dengan Hematoksilin-eosin dengan perbesaran 5x.	7
Gambar 2.2 Gambaran Skematik Lapisan Kartilago.....	9
Gambar 2.3 Fotomikrograf 5- μ m membran sinovial normal, hematoksilin dan eosin (H&E).	10
Gambar 2.4 Gambaran sinoviosit tipe A dan B, serta molekul hialuronan yang dihasilkan oleh sinoviosit tipe B.	12
Gambar 2.5. Gambar skematis (A) dan foto mikroskopis asli (B) dari patologi Osteoarthritis secara histopatologis pada grade 1-3 dengan pewarnaan Hematoksilin-eosin dan perbesaran 5x	20
Gambar 2.6. Gambar skematis (A) dan foto mikroskopis asli (B) dari patologi Osteoarthritis secara histopatologis pada grade 4-6 dengan pewarnaan Hematoksilin-eosin dan perbesaran 5x.	21
Gambar 2.7 Gambaran sinovitis secara histopatologis pada sendi lutut Hartley Guinea Pig.....	25
Gambar 2.8 Histopatologi tulang subkondral dan penghitungan ukurannya (Nagira et al., 2020)	29
Gambar 2.9 Osteoarthritis diinduksi dengan metode bedah <i>anterior cruciate ligament transection</i> (ACLT).....	31
Gambar 2.10 Osteoarthritis diinduksi dengan injeksi MIA: Gambaran mikroskopis (a) kartilago (b) sinovium (c) meniskus.....	32
Gambar 3.1 Kerangka Konseptual	35
Gambar 4.1 Rancangan Penelitian	38

DAFTAR GRAFIK

Grafik 5.1 Hasil penilaian OARSI pada membran sinovial, jaringan kartilago, dan tulang subkondral <i>Rattus norvegicus</i> setelah perlakuan	54
---	----