

BAB 1**PENDAHULUAN****1.1 Latar Belakang**

Osteoarthritis (OA) merupakan penyakit arthritis degeneratif pada sendi-sendi sinovial yang bersifat sangat kompleks dan menjadi salah satu penyebab kecacatan paling umum pada orang dewasa yang lebih tua. *The 2010 Global Burden of Disease Study* melaporkan bahwa beban gangguan muskuloskeletal jauh lebih besar daripada yang diperkirakan dalam penilaian sebelumnya dan menyumbang 6,8% dari *Disability-adjusted Life Year* (DALY) di seluruh dunia. Diperkirakan 10% sampai 15% dari semua orang dewasa berusia di atas 60 memiliki beberapa derajat OA, dengan prevalensi lebih tinggi pada wanita dibandingkan pria.

Menurut Perserikatan Bangsa-Bangsa, pada tahun 2050 orang berusia di atas 60 tahun akan menjadi lebih dari 20% populasi dunia, yang mana artinya diestimasikan pada tahun 2050, 130 juta orang akan menderita OA di seluruh dunia, di mana 40 juta di antaranya akan menjadi cacat parah akibat penyakit tersebut (*World Health Organization*, 2013). OA memiliki prevalensi tertinggi dari keseluruhan bentuk arthritis di dunia dan menjadi penyebab utama penurunan produktivitas keseharian akibat gangguan fungsi alat gerak disebabkan nyeri dan instabilitas pada sendi (Neogi, 2013). Sendi yang paling banyak mengalami OA adalah sendi lutut. Penderita OA di Amerika Serikat sendiri tercatat telah mencapai 27 juta orang pada tahun 2008 (Christiansen *et al.*, 2015)

Berbagai penelitian yang telah dilakukan di seluruh penjuru dunia mengenai OA, khususnya mengenai patogenesis, secara garis besar menyatakan bahwa terdapat dua hal yang berperan dalam proses patogenesis OA, yaitu gangguan biomekanik dan gangguan biokimiawi. Kedua proses tersebut mengakibatkan terpicunya berbagai proses reaksi enzimatik seperti dikeluarkannya enzim proteolitik atau kolagenolitik oleh kondrosit yang dapat menghancurkan matriks kartilago sendi serta menyebabkan peradangan pada membran sinovial. Penelitian terkini menyatakan bahwa OA merupakan entitas patologi yang melibatkan keseluruhan komponen dalam sendi sinovial, termasuk kartilago, membran sinovial, dan tulang subkondral, walaupun fokus utama penelitian OA sejauh ini lebih banyak terhadap pengubahan-pengubahan yang terjadi pada jaringan kartilago (Nagira, 2020).

Peradangan membran sinovial telah muncul sebagai ciri utama lain dari patofisiologi OA. Proses inflamasi tingkat rendah tetap terjadi pada jaringan sinovial osteoartritik dan berkontribusi pada patogenesis penyakit. Perubahan histologis sinovial termasuk hipertrofi sinovial dan hiperplasia dengan peningkatan jumlah sel lapisan seringkali disertai infiltrasi jaringan *sublining* dengan fokus limfosit yang tersebar. Sinovium yang teraktivasi dapat menghasilkan protease dan sitokin yang mempercepat kerusakan pada area sekitar kartilago (Firestein, 2009).

Berbagai pengubahan karakteristik pada tulang subkondral, selain jaringan kartilago dan jaringan membran sinovial, juga dianggap sangat berkaitan dalam patogenesis OA sehingga mengimplikasikan hubungan yang kuat antara OA dan tulang subkondral. Peneliti lain telah mempublikasikan temuan bahwa peningkatan massa tulang subkondral yang bersifat kaku (*stiff*) merupakan salah satu faktor

penting dalam patogenesis OA, oleh sebab hal tersebut turut menyebabkan degenerasi kartilago, selain inflamasi dari membran sinovial (Radin, 2006).

Para peneliti telah menggunakan model hewan coba dalam mendapatkan wawasan mengenai onset dan progresifitas OA sehingga diharapkan dapat membantu mendapatkan model patogenesis yang lebih baik dan representatif. Berbagai model hewan coba, baik hewan besar (anjing, kucing, dan babi) serta hewan kecil (tikus dan kelinci) telah digunakan. Model-model tersebut mampu merefleksikan gambaran kerusakan yang terjadi pada OA secara alamiah (Lelovas *et al.*, 2014). Model pembuatan OA juga terbagi dalam model OA primer dan sekunder. Model sekunder, baik secara model pembedahan maupun induksi kimiawi, telah menjadi pilihan dalam pertimbangan pembuatan model yang lebih singkat dan praktis. Induksi secara kimiawi baru-baru ini menjadi pilihan banyak peneliti mengingat kepraktisannya. Induksi kimiawi dapat menggunakan monosodium iodoacetate (MIA) dan kolagenase namun oleh sebab MIA bersifat jauh lebih cepat dibanding kolagenase, maka kolagenase dianggap lebih mampu merepresentasikan OA itu sendiri (Kuyinu, 2016).

Berbagai aspek dalam patogenesis tersebut menjadikan patogenesis OA sebagai sesuatu yang sangat kompleks sehingga belum didapatkan suatu kejelasan definitif mengenai patogenesis OA itu sendiri. Hambatan utama yang dihadapi para peneliti dalam studi OA adalah patogenesis OA yang bersifat lambat dan sulit diprediksi, dan gejala klinis yang muncul baru akan muncul pada OA tahap lanjut sehingga tidak dapat menggambarkan berbagai perubahan struktural pada rongga sendi (Haviv *et al.*, 2013). Oleh sebab itu, dibutuhkan model penelitian yang dapat dilakukan dalam waktu yang lebih singkat, dalam hal ini menggunakan model

hewan coba. Model injeksi kimiawi pada lutut *Rattus norvegicus* diharapkan mampu memberikan gambaran kerusakan OA dalam beberapa waktu pengamatan yang berbeda dan dalam waktu yang relatif singkat sehingga dari beberapa waktu tersebut dapat diamati waktu ideal untuk melihat berbagai pengubahan karakteristik terkait patogenesis OA. Penilaian pengubahan karakteristik OA menggunakan sistem skor internasional OARSI (*Osteoarthritis Research Study International*) pada jaringan kartilago dan jaringan membran sinovial, serta sistem skor tulang subkondral (Nagira *et al.*, 2020).

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana karakteristik mikroskopis jaringan kartilago model induksi kolagenase osteoarthritis lutut *Rattus norvegicus* pada hari pengamatan ke-7, ke-14, dan ke-21 dibandingkan dengan kelompok kontrol?
2. Bagaimana karakteristik mikroskopis membran sinovial model induksi kolagenase osteoarthritis lutut *Rattus norvegicus* pada hari pengamatan ke-7, ke-14, dan ke-21 dibandingkan dengan kelompok kontrol?
3. Bagaimana karakteristik mikroskopis tulang subkondral pada model induksi kolagenase osteoarthritis lutut *Rattus norvegicus* pada hari pengamatan ke-7, ke-14, dan ke-21 dibandingkan dengan kelompok kontrol?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Menganalisis karakteristik mikroskopis jaringan kartilago, membran sinovial, dan tulang subkondral pada model induksi kolagenase osteoarthritis lutut *Rattus norvegicus*.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Menganalisis karakteristik mikroskopis jaringan kartilago model induksi osteoarthritis lutut *Rattus norvegicus* pada hari pengamatan ke-7, ke-14, dan ke-21 dibandingkan dengan kelompok kontrol
2. Menganalisis karakteristik mikroskopis membran sinovial model induksi osteoarthritis lutut *Rattus norvegicus* pada hari pengamatan ke-7, ke-14, dan ke-21 dibandingkan dengan kelompok kontrol
3. Menganalisis karakteristik mikroskopis tulang subkondral model induksi osteoarthritis lutut *Rattus norvegicus* pada hari pengamatan ke-7, ke-14, dan ke-21 dibandingkan dengan kelompok kontrol

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah untuk memberikan informasi mengenai karakteristik jaringan kartilago, membran sinovial, dan tulang subkondral pada model induksi kolagenase osteoarthritis lutut *Rattus norvegicus* sehingga dapat digunakan sebagai salah satu acuan lanjut pada penelitian yang lebih luas dalam rangka memahami patogenesis dan manajemen osteoarthritis yang lebih komprehensif pada manusia.