

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang Masalah

Osteoarthritis (OA) adalah penyakit pada persendian sinovial yang dikarakteristikan dengan penurunan secara progresif dan hilangnya artikular kartilago seiring dengan perubahan struktur dan fungsional pada keseluruhan sendi termasuk sinovium, meniscus (pada lutut), periartikular ligament dan tulang subchondral (Mobasheri *et al.*, 2016). OA merupakan 1 dari 10 penyakit penyebab kelumpuhan yang terjadi di negara berkembang. Menurut data WHO, terdapat 9,6% laki-laki dan 18% wanita diatas usia 60 tahun memiliki OA simptomatik. Penelitian di Amerika menunjukkan di tahun 2017 kasus OA pada lutut lebih dari 80% dari total kasus yang berhubungan dengan beban dan mempengaruhi setidaknya 19% dari populasi usia dewasa penduduk Amerika yang berusia lebih dari 45 tahun (Wallace *et al.*, 2017). Prevalensi OA di Indonesia pada usia 61 tahun sebesar 5% dan prevalensi osteoarthritis pada lutut tergolong tinggi yaitu sebesar 15,5% pada pria dan 12,7% pada wanita dari total populasi Indonesia sebesar 255 juta penduduk. Studi yang dilakukan pada pasien OA lutut di RS.Dr.Soetomo Surabaya menyebutkan penderita OA lutut yang terjadi pada usia 60-69 tahun sebesar 43%, pada usia 50-59 tahun sebesar 29%, pada usia 40-49 tahun sebesar 20% dan pada usia 70-79

tahun sebesar 8% (Ahmad *et al.*,2018). Penanganan pada OA selama ini dengan menggunakan kortikosteroid untuk mengontrol terjadinya inflamasi namun penggunaan jangka panjang baik terapi secara injeksi maupun oral dapat menimbulkan efek samping. Efek samping penggunaan kortikosteroid injeksi diantaranya cedera pada jaringan sendi sebagai akibat tindakan injeksi yang berulang, penipisan kartilago dan infeksi pada sendi, peradangan yang lebih besar pada sendi sebagai akibat kristalisasi kortikosteroid yang diinjeksikan sedangkan efek samping terapi kortikosteroid oral mempengaruhi kepadatan tulang hingga terjadinya osteoporosis, moon face, peningkatan tekanan darah. Flavonoid merupakan salah satu bahan aktif yang berperan sebagai anti inflamasi (Sonar *et al.*,2016). Aktivitas dari flavonoid pada respon inflamasi termasuk diantaranya dengan menurunkan level produksi dan ekspresi dari sitokin pro inflamasi dimana TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$  merupakan sitokin utama yang berperan dalam patofisiologi kasus OA (Calich *et al.*,2010). Bahan aktif flavonoid dapat ditemukan pada tanaman daun Salam (*Syzygiumpolyanthum*) dimana pada penelitian sebelumnya yang dilakukan pada 6 kelompok tikus yang diberikan infusa daun Salam (*Syzygium polyanthum*) dengan konsentrasi 200% mampu menurunkan keadaan inflamasi (Wientarsih *etal.*,2007) namun ekstrak daun Salam (*Syzygium polyanthum*) yang mengandung bahan aktif flavonoid yang mampu menurunkan ekspresi sitokin pro inflamasi *Tumor Necrosing*

*Factor- $\alpha$* (TNF- $\alpha$ ) dan *Interleukin-1 $\beta$*  (IL-1 $\beta$ ) pada kasus osteoarthritis (OA) belum dapat dijelaskan.

Degenerasi sendi yang menyebabkan sindrom klinis osteoarthritis muncul paling sering pada sendi tangan, panggul, kaki dan tulang belakang meskipun bisa terjadi pada sendi sinovial manapun yang nantinya bisa menimbulkan rasa nyeri ringan, sedang sampai berat (Adhiputra, 2017). Penderita OA juga mengalami penurunan kualitas hidup karena diakibatkan timbulnya rasa nyeri sehingga membatasi ruang gerak, menurunkan kemampuan kerja, meningkatkan emosi dan bahkan tak jarang dapat menimbulkan depresi dan penurunan kesehatan mental (Ismail *et al.*,2013). Prevalensi kerusakan sendi sinovial ini meningkat seiring dengan penambahan usia. Diperkirakan 1 sampai 2 juta orang usia lanjut di Indonesia menderita cacat karena OA. Oleh karena itu tantangan terhadap dampak OA akan semakin besar karena semakin banyaknya populasi yang berusia lanjut (Adhiputra, 2017).

Terapi untuk penanganan OA yang ringan adalah dengan pemberian acetaminophen yang cenderung aman dan tidak mahal namun konsumsi acetaminophen jangka panjang memiliki efek samping terjadinya *liver toxicity*. Ketika acetaminophen tidak mampu untuk menangani gejala OA yang mengarah dari *moderate* ke *severe* OA maka direkomendasikan pemberian NSAID seperti ibuprofen, naproxen, diclofenac namun pemberian NSAID juga harus diwaspadai terhadap efek samping perdarahan pada gastrointestinal, disfungsi ginjal dan

peningkatan tekanan darah (Sinusas, 2012). Manajemen terapi saat ini lebih berfokus pada mengurangi nyeri pada sendi dan peradangan sembari meningkatkan atau mempertahankan fungsi sendi. Meskipun awalnya tidak direkomendasikan penggunaan kortikosteroid sebagai terapi pada rheumatoid arthritis ataupun osteoarthritis namun steroid telah digunakan secara selektif dengan mengkombinasikan dengan terapi lainnya (Perkins *et al.*, 2017). Salah satu efek samping penggunaan kortikosteroid sebagai terapi pada osteoarthritis adalah immunosupresan dimana kortikosteroid menurunkan aktivitas dari sistem imun

Adanya pembengkakan pada sendi merupakan salah satu ciri klinis dari OA yang mengarah pada kejadian peradangan dan menandakan adanya sinovitis sebagai akibat menebalnya sinovium atau adanya efusi. Kemungkinan penyebab terjadinya peradangan pada sinovium adalah fragmen dari kartilago yang mengalami degradasi akan jatuh ke dalam sendi sehingga kontak dengan sinovium. Selanjutnya karena fragmen tersebut dianggap benda asing oleh sel sinovial maka mediator inflamasi akan diproduksi dan ditemukan pada cairan sinovial (Berenbaum, 2013). Ketika didalam tubuh host terjadi pembentukan *damage associated molecular patterns* (DAMPs) maka DAMPs akan diikat oleh sistem reseptor permukaan yaitu *toll like receptor* (TLR). TLR ligand ini nantinya akan mengaktifkan NF- $\kappa$ B yang berperan dalam faktor transkripsi pembentukan sitokin pro inflamasi di inti sel yaitu TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$ . Peran IL-1 $\beta$  sebagai penghambat proteoglycan dan menekan

sintesis kolagen tipe 2 dan peran TNF- $\alpha$  juga menghambat produksi proteoglikan di kartilago dan menurunkan produksi kolagen (Kandahari *et al.*,2015). Dimana kondisi tersebut akan menyebabkan destruksi kartilago yang merupakan karakteristik dari OA. Aktivitas dari flavonoid mampu menghambat aktivasi dari faktor transkripsi NF- $\kappa$ B dan *activating protein-1*(AP-1) yang menyebabkan terhambatnya proses inflamasi sehingga mampu menurunkan ekspresi dari sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$  (Serafini *et al.*,2010).

Berdasarkan uraian diatas, peneliti ingin melakukan penelitian mengenai potensi ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum*) terhadap ekspresi TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$  pada tikus Wistar model osteoarthritis.

## **1.2 Rumusan Masalah**

1. Apakah ekstrak daun Salam (*Syzygium polyanthum*) dapat menurunkan ekspresi TNF- $\alpha$  pada tikus Wistar model osteoarthritis?
2. Apakah ekstrak daun Salam (*Syzygium polyanthum*) dapat menurunkan ekspresi IL-1 $\beta$  pada tikus Wistar model osteoarthritis?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan umum**

Menjelaskan pengaruh ekstrak daun Salam dalam menurunkan ekspresi TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$  (*Syzygium polyanthum*) pada tikus Wistar model osteoarthritis.

### **1.3.2 Tujuan khusus**

1. Menganalisis penurunan ekspresi TNF- $\alpha$  pada tikus Wistar model osteoarthritis yang diberi ekstrak daun Salam (*Syzygium polyanthum*) secara oral.
2. Menganalisis penurunan ekspresi IL-1 $\beta$  pada tikus Wistar model osteoarthritis yang diberi ekstrak daun Salam (*Syzygium polyanthum*) secara oral.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat akademik**

Sebagai bahan informasi ilmiah tentang potensi ekstrak daun salam (*Syzygium polyanthum*) terhadap penurunan ekspresi TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$  pada tikus Wistar model osteoarthritis.

### **1.4.2 Manfaat klinik**

Manfaat klinik yang diharapkan dari penelitian ini adalah sebagai dasar pengembangan terapi pada kasus osteoarthritis.