

Perbandingan Derajat Osteoarthritis Lutut yang Mengalami Putusnya Anterior Cruciate Ligament (ACL) dengan dan Tanpa Disertai Robekan Total Medial Meniskus pada Model Lutut Kelinci

Fadlyansyah Farid, Hermawan Nagar Rasyid, Dicky Mulyadi, Fachry A. Tandjung

Departemen Orthopaedi dan Traumatologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran/
Rumah Sakit Umum Dr. Hasan Sadikin, Bandung, Indonesia

Abstrak

Osteoarthritis (OA) menjadi permasalahan di dunia, termasuk di Indonesia. Instabilitas pada putus ACL dengan atau tanpa robekan meniskus merupakan penyebab OA. Kelemahan biomekanik ini terjadi saat axial loading karena tidak mampu menahan tenaga yang diberikan. Tujuan penelitian ini, yaitu untuk mengetahui perbandingan derajat OA lutut pada cedera putusnya ACL yang disertai robekan meniskus dibandingkan hanya putusnya ACL. Penelitian ini merupakan penelitian laboratorium eksperimental murni yang dilakukan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran, selama September-Desember 2017. Hewan percobaan dibagi tiga kelompok, yaitu putusnya ACL disertai robekan total medial meniskus (AM) dan putusnya ACL (AC) dan operasi Sham. Kemudian dilakukan perlakuan sesuai kelompok percobaan dan pemeriksaan marker infeksi Nitrat Oxide (NO) dan histopatologi H&E pada minggu ketiga. Hasil penelitian sebagai berikut : pemeriksaan NO kelompok AM : 0.77 ± 0.138 (rata-rata : 0.77) ng/L, kelompok AC : 0.44 ± 0.120 (rata-rata : 0.41), *p-value* 0.0001 (nilai $P < 0.05$), pemeriksaan Histopatologi kelompok AM : inflamasi berat 7 (77.7%), *p-value* 0.008 ($p < 0.01$) dan kelompok AC : inflamasi ringan 2 (22.2%), inflamasi sedang 4 (44.4%) dan inflamasi berat 3 ekor (33.3%), *p-value* 0.011 (nilai $P < 0.05$), signifikan atau bermakna secara statistik. Kesimpulan dari penelitian ini adalah derajat OA lebih berat pada lutut kelinci yang dilakukan putusnya ACL disertai robekan meniskus dibandingkan dengan hanya putusnya ACL.

Kata Kunci : ACL, Meniskus, Nitrat Oxide, Osteoarthritis

The Comparison of the Degree of Knee Joint Osteoarthritis Which Have Anterior Cruciate Ligament (ACL) Rupture with and Without Total Medial Meniscus Tear in Rabbit Knee Model

Abstract

*I Osteoarthritis (OA) is a worldwide health problem, including Indonesia . Anterior Cruciate Ligament (ACL) and meniscus injuries can cause instability in OA. The biomechanical weakness that causes instability affects when axial loading. The purpose of this study is to determine the comparison of knee OA degrees in ACL injury with meniscus rupture compared to rupture of ACL only. This research is a pure experimental laboratory research carried out in Farmacology Laboratory in Padjadjaran University, on September-December 2017. The experimental animals were divided into three groups, ACL rupture with total medial meniscus tear (AM), rupture of ACL only (AC) and Sham operation. Then treated according to the group and examination for Nitric oxide (NO) infection marker and H&E histopathology in tree weeks. The results of each treatment group were as follows: in the NO examination of group AM : 0.77 ± 0.138 (mean: 0.77) ng / L, while group AC : 0.44 ± 0.120 (mean: 0.41), *p-value* 0.0001 (*P value* < 0.05), whereas in Histopathology examination of group AM: severe inflammation was found in 7 rabbits (77.7%), *p-value* 0.008 ($p < 0.01$), while in the AC group: mild inflammation 2 rabbits (22.2%), moderate inflammation 4 rabbits (44.4%), and 3 rabbits (33.3%) with heavy inflammation, *p-value* 0.011 (*P value* < 0.05). The results is statistically significant. The conclusion of this study is the degree of OA is more severe on the rabbits 'knee which were done with the breaking of ACL with total medial meniscus tear compared with the rupture of ACL only.*

Keyword : ACL, Meniscus, Nitrat Oxide, Osteoarthritis

Korespondensi:

Fadlyansyah Farid, dr

Departemen Orthopaedi dan Traumatologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran/
Rumah Sakit Umum Dr. Hasan Sadikin, Bandung, Indonesia

Jl. Pasteur No. 38, Kota Bandung, 40161

Mobile : 082123070123

Email : silongfarid@gmail.com

Pendahuluan

Penyakit sendi sangat dikhawatirkan oleh kebanyakan orang, sebab sebagian besar penyakit ini mengalami nyeri yang hebat, termasuk osteoarthritis (OA) pada sendi lutut yang menjadi perhatian pada orang yang berumur di atas 60 tahun. Selain itu juga akan menambah prognosis semakin buruk jika dengan kriteria 4F, yaitu *Forty* (umur di atas 40), *Female* (perempuan), *Fertile* (hormon terganggu) dan *Fat* (kegemukan). Akibat yang sering timbul adalah nyeri yang berkepanjangan dan menjadi masalah yang akan mengganggu dari fungsi dan aktivitas sehari-hari.¹ OA merupakan penyakit tipe paling umum dari arthritis.² OA merupakan penyakit persendian yang kasusnya paling banyak dijumpai di dunia. Berdasarkan *National Centers for Health Statistics*, diperkirakan 15.8 juta (12%) orang dewasa antara usia 25-60 tahun mempunyai keluhan yang menjurus kearah OA. Prevalensi dan tingkat keparahan pada OA berbeda antara usia.¹⁻²

Prevelensi penyakit OA meningkat secara drastis pada orang yang memiliki usia lebih dari 50 tahun. Hal ini dikarenakan terjadi perubahan yang berkaitan dengan usia pada kolagen dan proteoglikan yang menurunkan ketegangan pada tulang rawan sendi dan juga karena pasokan nutrisi yang menurun untuk tulang rawan. Wanita juga lebih cenderung terkena OA dibandingkan pria, karena pinggul wanita lebih luas dan meningkatkan tekanan jangka panjang pada lutut mereka.^{3,4} Selain itu, faktor sosial seperti pekerjaan yang dilakukan sehari-hari juga mempengaruhi timbulnya penyakit OA, terutama pada atlet dan orang-orang yang pekerjaannya memerlukan gerakan berulang (pekerja lanskap, mengangkat barang atau mengoperasikan mesin), memiliki risiko lebih tinggi terkena OA. Hal ini terjadi karena cedera dan meningkatkan tekanan pada sendi yang tentu pada akhirnya mengakibatkan terjadinya penyakit OA.

Putusnya ACL lebih dari 50% atau robekan total dapat menyebabkan ketidakstabilan sendi lutut. Pasien akan merasa lututnya bergerak tidak normal, tidak kokoh, nyeri dan bengkak berulang sehingga kinerja beraktivitas menurun. Banyak atlet yang akhirnya harus mengakhiri kariernya akibat cedera ACL sehingga cedera ini sering disebut *career ending injury*.⁵

Putusnya ACL memperberat kelemahan biomekanik dari bagian anteroposterior dengan memungkinkan tibia untuk lepas kearah depan dari tulang paha. Oleh karena itu, tidak adanya ACL menambah translasi tibia ke anterior dan meningkatkan derajat varus dari lutut, yang mengharuskan lutut harus meningkatkan beban

didaerah medial, yang dapat meningkatkan risiko OA lutut medial. Adduksi juga telah dikaitkan dengan rasa sakit di lutut penderita OA. Jika efek pada kelemahan dan pembebanan bagian medial yang besar, maka akan dapat menjadi sumber nyeri pada OA derajat lanjut.⁶

Robekan total meniskus medial menyebabkan nyeri pada lutut, terutama jika mendapat pembebanan di bagian medial. Meniskus medial diketahui merupakan faktor stabilitas sekunder jika terjadi defisiensi ACL, juga merupakan faktor penyerap getaran/kejutan pada lutut. Meniskus medial mendapatkan pembebanan lebih berat dibandingkan meniskus lateral. Oleh sebab itu meniskus medial mempunyai peran sebagai stabilitas sekunder.

Mengetahui derajat awal dari OA akan sangat membantu dalam terapi yang diberikan, salah satunya jika menggunakan alat ukur yang mudah. Analisis menggunakan cairan sendi terkadang digunakan untuk mengetahui derajat awal OA, pengukuran menggunakan nitrat oksida (NO) dapat digunakan dalam mengetahui inflamasi yang terjadi pada penderita OA derajat awal, karena berperan sebagai agen inflamasi jika terjadinya OA, NO juga mempunyai peran dalam kerusakan kartilago lutut, oleh sebab itu NO bisa digunakan sebagai parameter untuk pemeriksaan dasar cairan sendi.⁷

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui secara uji eksperimental perbandingan terjadinya Osteoarthritis pada lutut kelinci jika terjadi kerusakan Meniskus dengan kerusakan ACL, dengan begitu secara teoritis, penelitian ini diharapkan mendapatkan data eksperimental terjadinya Osteoarthritis pada lutut kelinci jika terjadi kerusakan Meniskus dengan kerusakan ACL, sehingga hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi data dasar untuk penelitian selanjutnya.

Metode

Penelitian dilakukan dengan menggunakan hewan coba kelinci yang merupakan ras New Zealand, dengan kriteria inklusi :

- Kelinci ras New Zealand dewasa, jantan
- Berat 3-4 Kg; dan
- Berumur 6 bulan – 1 tahun.

Kriteria eksklusi adalah :

- Kelinci terinfeksi
- Kelinci cacat

Sampel akan dibagi menjadi tiga kelompok dengan perlakuan berbeda. Jumlah sampel pada penelitian ini dihitung menggunakan rumus Federer, sebagai berikut:

$$(t-1)(n-1) \geq 7$$

Keterangan:

- t = jumlah perlakuan
- n = jumlah sample yang diperlukan
- $(2-1)(n-1) \geq 7$
- $n-1 \geq 7$
- $n \geq 8$

Didapatkan hewan percobaan 8 untuk masing-masing kelompok, dikelompokkan menjadi tiga (3) kelompok, yaitu: tiap kelompok terdiri dari sembilan ekor kelinci yang dirandomisasi secara rancangan acak sederhana (*simple random sampling permutatif*). Kelompok I dilakukan perlakuan ACL-T disertai merobek meniscus (kelompok AM), sedangkan kelompok II dilakukan ACL-T (kelompok AC) dan kelompok III dilakukan operasi Sham (kelompok kontrol), kemudian dilakukan penjahitan luka pada masing-masing hewan uji. Seluruh sampel di birkan makan yang sama dengan ukuran kandang yang sama.

Tiga minggu setelah perlakuan, dilakukan pengambilan sampel bahan pemeriksaan melalui 2 bahan pemeriksaan, yaitu: cairan synovium dari tempat perlakuan lutut kelinci sebanyak 1

cc, lalu dilakukan pemeriksaan kadar sitokin NO, dan juga dilakukan pengambilan kartilago dari lutut yang telah cedera dengan ukuran 1 mm x 1 mm, lalu dilakukan penelitian histopatologi perubahan kartilago lutut kelinci.

Adapun nilai normal dari NO adalah 0 ng/l, sedangkan inflamasi yang terjadi pada OA dengan pewarnaan hematoxylin dan eosin (H & E) secara histologis dinilai berdasarkan skala menurut MANKIN⁸ dibagi menjadi 4 derajat, yaitu sebagai berikut:

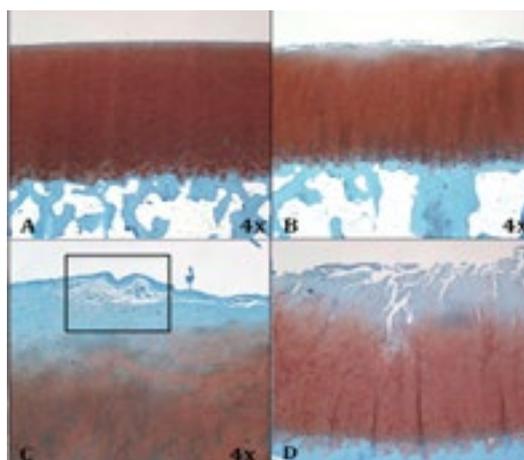
Derajat 0 : Permukaan kartilago rata.

Derajat 1 : Permukaan tidak rata, terjadi undulasi.

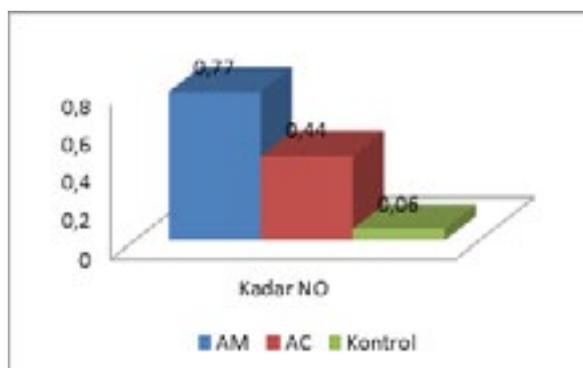
Derajat 2 : Permukaan tidak rata dengan celah.

Derajat 3 : Terjadi penyebaran permukaan yang tidak merata

Penelitian ini dilakukan pada September-Desember 2017 di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran dan telah disetujui oleh komite etik penelitian kesehatan RS. Dr. Hasan Sadikin dengannomor : LB.04.01/AOS/EC/167/V/2017.



Gambar 1 Gambaran Histopatologi kartilago menurut MANKIN, sesuai dengan derajat 0 (A), derajat 1 (B), derajat 2 (C) dan derajat 3 (D)



Gambar 2 Perbandingan Kadar NO pada Kelompok AM dan AC dan Kontrol

Hasil

Rata-rata kadar NO pada kelompok AM (0,77) lebih tinggi dari kelompok AC (0,44), dan berdasarkan uji t independen diperoleh *p-value* sebesar 0,0001 yang nilainya lebih kecil dari 0,05 yang menunjukkan adanya perbedaan yang sangat bermakna. Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa kadar NO kelompok AM lebih tinggi dari kelompok AC dengan perbedaan yang sangat bermakna. (Gambar 2)

Pada kelompok AM terjadi perubahan histopatologis dari sebelumnya semuanya terkategori normal pada sebelum perlakuan (100%), menjadi Inflamasi Sedang sebanyak 2 sampel (22.2%) dan Inflamasi Berat sebanyak 7 sampel (77.7%), dan dari hasil uji *Wilcoxon* diperoleh nilai *p* sebesar 0,008 yang lebih kecil dari 0,01 (terjadi perubahan yang sangat bermakna) sehingga dapat disimpulkan bahwa pada kelompok AM terjadi perubahan histopatologi yang sangat bermakna dari sebelumnya Normal menjadi mayoritas Inflamasi Berat. (Gambar 3)

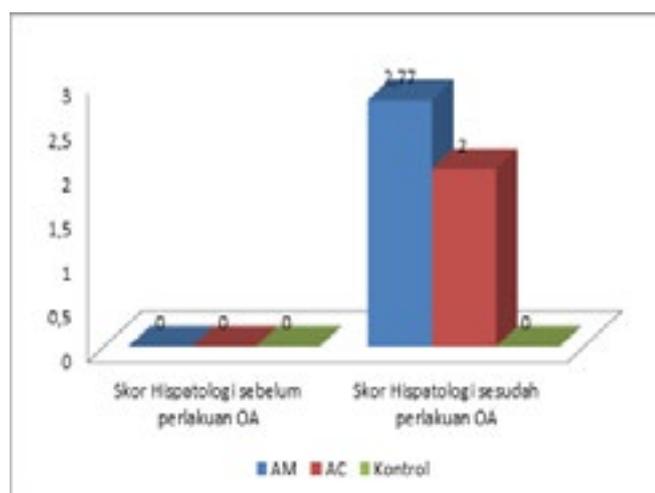
Pembahasan

Proses terjadinya OA pada kedua kelompok kelinci terjadi pada minggu ke-3 atau hari ke-21, sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Christopher B dan Margaret Smith (2008), yang mengatakan bahwa fase inflamasi pada lutut kelinci berlangsung lebih cepat dibandingkan dengan model animal lain, dan terbukti bahwa lutut model hewan yang dilakukan robekan meniscus terjadi OA, contohnya pada kuda dan sapi yang dilakukan robekan meniscus, akan

terjadi 8 bulan setelah perlakuan, sementara domba dan kambing terjadi 3 bulan setelah perlakuan, hingga lutut kelinci yang terjadi OA 3-4 minggu setelah perlakuan.

Dengan dipengaruhi terjadinya trauma, yang akan menyebabkan gangguan *axial loading* tubuh pada sendi lutut dengan melakukan pemutusan total ACL dan robekan total medial meniskus, proses awal terjadinya karena mengalami inflamasi pada lutut kelinci coba pada setiap kelompok, dengan membuat setiap kelinci keluar dari kandang dan melakukan aktifitas seperti biasa, akan mempercepat instabilitas dan proses inflamasi terjadi dalam kurun waktu tersebut.

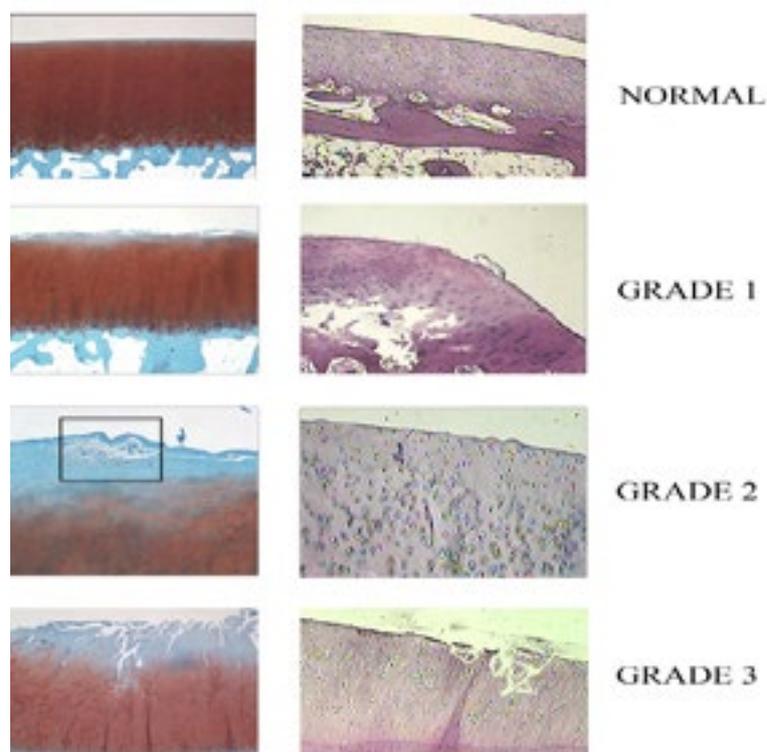
Penelitian ini menggunakan parameter MANKIN sebagai alat ukur untuk hasil histologi kartilago pada sendi lutut pasca cedera tersebut. MANKIN memakai penilaian permukaan kartilago pada sendi lutut. Kemudian akan dihitung secara statistik. Kadar NO pada kelompok AM (ACL-T dan robekan total medial meniskus) jauh lebih tinggi yaitu sebesar 0.77 nmol/ml dibandingkan kelompok AC (ACL-T) sebesar 0.44 nmol/ml yang diukur berdasarkan nilai normal NO, yaitu 0 ng/l. Pada gambar histologi (Gambar 4), menunjukkan kerusakan kartilago lutut kelinci tergantung dengan jenis perlakuan. Sedangkan skor histopatologi setelah dilakukan penelitian ini skor yang bermakna adalah pada kelompok AM atau kelompok putusnya ACL dan robekan total medial meniskus ($p = 0.011 < 0.05$) sementara pada kelompok AC atau kelompok putusnya ACL tidak terdapat skor yang bermakna ($p = 0.161 > 0.05$). Hal penelitian ini menunjukkan bahwa jika terjadi putusnya ACL dan robekan total medial meniskus lebih memperberat OA dibandingkan jika hanya putusnya ACL.



Gambar 3 Perbandingan Gambaran skor Histopatologis Osteoarthritis pada Lutut Kelinci Kelompok AM dan Kelompok AC



Gambar 4 Perbandingan lutut kelinci yang normal (kiri), kelompok AC; putusnya ACL (tengah), dan kelompok AM; putusnya ACL dan robekan meniscus (kanan)



Gambar 5 Perbandingan gambaran Histopatologi oleh MANKIN (kiri) dan hasil pada penelitian ini (kanan)

Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa cedera yang melibatkan lebih dari satu struktur pada lutut, dalam hal ini putusnya ACL dan robekan total medial meniskus, dapat menyebabkan derajat OA yang lebih berat dibandingkan dengan hanya melibatkan satu struktur, ditandai dengan kenaikan nilai konsentrasi NO, cedera lutut dengan melibatkan instabilitas yang lebih berat dapat merusak permukaan kartilago yang lebih berat, dengan menggunakan parameter histopatologi menurut MANKIN dan parameter inflamasi menurut skala Tang.

Daftar Pustaka

1. Solomon L., Warwick D., Nayagam S. Apley's System of Orthopaedics and Fracture. Ninth Edition ed. Bristol, UK: Hodder Arnold. 2010. 85-102.
2. Tangtrakulwanich B., Geater A.F., Chongsuvivatwong V. Patterns and Risk Factors Of Knee OA in Thai Monks. Journal of Orthopaedic Science. 2006. 11 (5): 439-45.
3. Hunter D.J., March, L., Sambrook, P.N. Knee Osteoarthritis : The Influence of

- Environmental Factors. *Clinical Exp Rheumatology*. 2002. 20: 93-100.
4. Bonnet, C.S, Walsh, D.A. Osteoarthritis, angiogenesis and inflammation. *Rheumatology*. 2013. 44 (1): 7-16.
 5. K.P.H Pritzker, MD., S. Gay, MD., S.A. Jimenez MD., K Ostergaard, MD., J.P Pelletier, MD., et al. Osteoarthritis and Cartilage. *OARSI*. 2008. 142 (2): 1121-52.
 6. Dieppe Paul A., Lohmander L. Stefan. Pathogenesis and Management of Pain in Osteoarthritis. *The Lancet*. 2005. 365: 965 – 73.
 7. Abramson SB. Nitric Oxide in Inflammation and Pain Associated with Osteoarthritis. *Arthritis Research & Therapy*. 2008. 10(2): 201-27
 8. C. Pauli, R. Whiteside, F. Las Heras, D. Nestic, J. Koziol. Comparison Of Cartilage Histopathology Assessment System On Human Knee Joints At All Stages Of Osteoarthritis Development. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012. 20(6): 476–85.