

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Telaah Pustaka**

##### **1. Osteoarthritis**

###### **a. Pengertian Osteoarthritis**

Osteoarthritis adalah kelainan kronis sendi di mana ada disintegrasi progresif kartilago artikular disertai dengan pertumbuhan tulang baru yang disebut osteofit, pembentukan kista dan sklerosis di tulang subkondral, sinovitis ringan dan fibrosis kapsul (Solomon, 2010).

###### **b. Faktor Resiko Osteoarthritis**

Usia merupakan faktor resiko terkuat untuk osteoarthritis (Lawrence et al., 2008) sebab usia lanjut mengindikasikan penurunan kapasitas regenerasi dan faktor resiko yang lain juga terakumulasi. Osteoarthritis lebih sering dijumpai pada wanita daripada pria. Trauma juga bisa menyebabkan kerusakan pada tulang dan tulang rawan sehingga membuat sendi lebih rentan terhadap kerusakan lebih lanjut. Cedera pada lutut meningkatkan resiko terkena osteoarthritis pada lutut sebanyak empat kali lebih (Muthuri et al., 2011). Obesitas meningkatkan beban dan inflamasi pada sendi (Conde et al., 2011). Resiko terkena OA meningkat sebanyak 3 kali lebih dengan obesitas (Blagojevic, 2010).

c. Patogenesis Osteoarthritis

Kartilago artikular adalah tulang rawan hialin khas yang menutupi ujung tulang yang membentuk sendi di tubuh. Ini mempertahankan gerakan halus dan tanpa gesekan, dan menghilangkan stres pada sendi. Kartilago artikular adalah jaringan avaskular dan aneural; terdiri atas kondrosit dan matriks ekstraselular termasuk kolagen tipe 2 dan proteoglikan (Pearle, 2005). Kartilago berfungsi mentransmisikan beban, menstabilkan matriks, dan menjaga lingkungan mikro yang sehat. Pada awal muncul OA, akan terjadi kenaikan senyawa air pada kartilago dan proteoglikan lebih mudah keluar dari matrix. Kerusakan pada kondrosit dapat menyebabkan pelepasan enzim sel dan pemecahan ikatan senyawa matriks lebih lanjut.

Karena berfungsi sebagai bantalan beban, kartilago artikular sangat rentan terhadap kerusakan selama aktivitas olahraga, *wear and tear* seiring berjalannya waktu (Zhang, 2015) Sudah lama diketahui bahwa kartilago tidak dapat sembuh secara spontan. Kapasitas penyembuhan diri yang rendah mungkin disebabkan oleh suplai darah dan aktivitas metabolik yang rendah. Jika tulang rawan yang terluka tidak diobati, maka beban semakin terkonsentrasi di tulang subkondral. Hasilnya adalah degenerasi trabekular fokal dan pembentukan kista, serta peningkatan vaskularitas dan sklerosis. Kartilago yang tersisa tetap mampu untuk melakukan regenerasi yang berupa osifikasi

endokondral atau osteofit. Ciri-ciri utama OA adalah: (1) kerusakan kartilago secara progresif; (2) pembentukan kista subkondral, (3) sklerosis tulang di sekitarnya; (4) pembentukan osteofit; dan (5) fibrosis kapsuler (Solomon, 2010).

Nyeri OA berasal dari ujung aksonal bebas yang terletak di kapsul, ligamen, meniskus, periosteum, dan tulang subchondral, tetapi tidak di kartilago. Reseptor tipe IV, juga disebut *polymodals*, merupakan jenis reseptor pada sendi yang paling penting untuk nyeri, terdapat di semua struktur sendi kecuali di kartilago. Reseptor tipe IV biasanya tidak diaktifkan dan disebut *polymodals* karena diaktifkan oleh rangsangan mekanik, termal, dan kimia, dalam kondisi patologis seperti inflamasi. Reseptor ini terlibat dalam sensasi rasa sakit yang disebabkan oleh lesi sendi. Reseptor ini juga peka dengan peningkatan tekanan intra-artikular (Perrot, 2015). Pada sendi normal, tekanan intra-artikular adalah antara 2 dan 10 mm Hg. Dalam kasus peradangan atau lesi artikular lokal, tekanan dapat meningkat hingga 20 mm Hg. Kerusakan tulang rawan dapat menyebabkan hiperpresi tulang subkondral. Dalam sendi, ada nosiseptor spesifik yang secara khusus diaktifkan oleh stimulus mekanik. Pelepasan fosfolipase, siklooksigenase, lipo-oksigenase, leukotrien, radikal bebas, dan NO yang disebabkan oleh peradangan lokal juga terlibat dalam mekanisme nyeri di OA (Karsdal *et al.*, 2011).

d. Osteoarthritis Secara Mikrokopis

Secara mikroskopis, kartilago OA ditandai dengan hilangnya kolagen dan proteoglikan, sehingga mengganggu struktur matriks ekstraselular dan menyebabkan gangguan sifat biomekanik (Pearle, 2005). Kondrosit pada lapisan dalam mengalami kalsifikasi dan kematian apoptosis (Khan, 2009). Proliferasi kondrosit diaktifkan, namun tidak dapat menahan aktivitas katabolik yang dominan. Selama Perkembangan penyakit, kondrosit OA menghasilkan enzim degradatif matriks yaitu matriks metaloproteinase 13 (MMP13), yang menurunkan kolagen, disintegrin A, metaloproteinase dan *aggrecan*. Sintesis enzim degradatif selanjutnya memperburuk kerusakan kartilago artikular (Zhang, 2015).

e. Diagnosis Osteoarthritis

Diagnosis klinis OA hanya bisa ditegakkan apabila pasien menunjukkan gejala (Glyn-Jones *et al.*, 2015). Nyeri yang semakin parah dengan aktivitas dan membaik ketika istirahat merupakan gejala yang paling umum. Kekakuan juga sering terjadi; timbul saat sendi sudah lama diam atau tidak ada aktivitas. Pembengkakan dapat bersifat intermiten atau kontinyu (dengan penebalan kapsul atau osteofit). Deformitas dapat terjadi akibat ketidakstabilan sendi, namun deformitas bisa juga berkontribusi pada awal muncul OA itu sendiri. Hilangnya fungsi, seringkali merupakan gejala yang paling menyusahakan bagi penderita OA. Kesulitan naik tangga, pembatasan jarak berjalan, atau ketidakmampuan untuk melakukan tugas sehari-

hari akhirnya dapat mendorong penderita untuk mencari pertolongan. Biasanya, gejala OA bersifat intermiten, dengan periode remisi terkadang berlangsung selama berbulan-bulan.

**Tabel 2. Kriteria Diagnosis Osteoarthritis American College of Rheumatology**

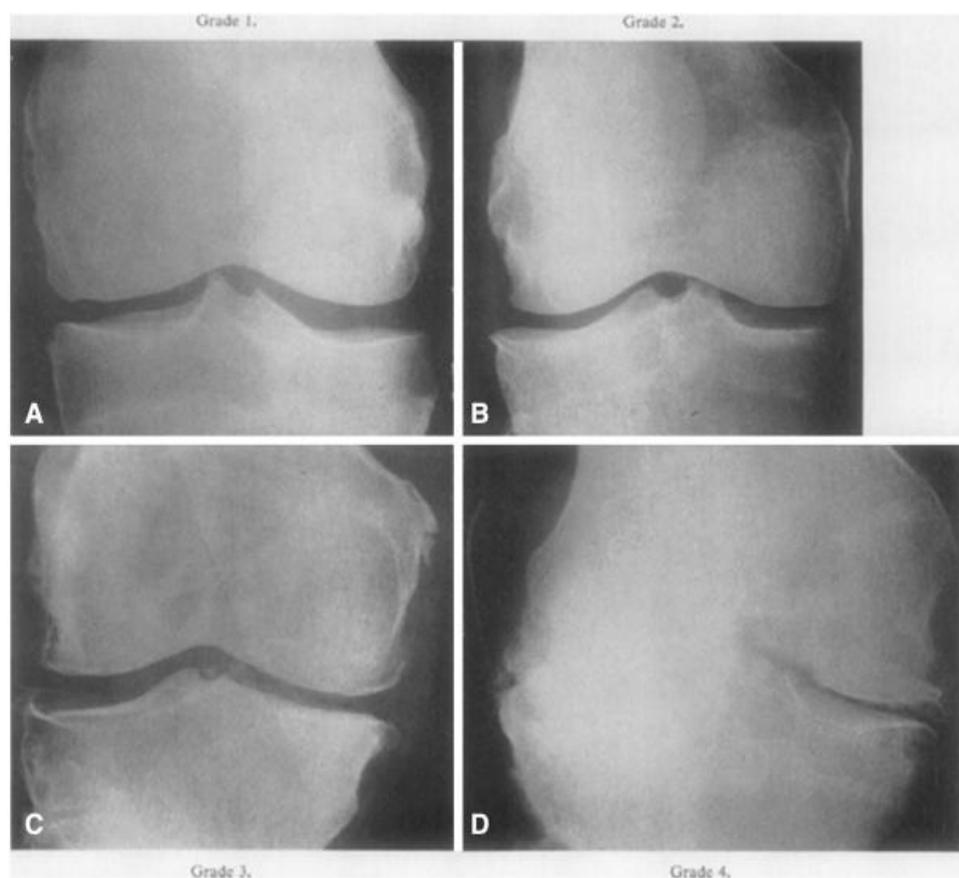
<b>Osteoarthritis Lutut</b>	
Kriteria klinis dan laboratorium	Kriteria klinis dan radiologi
<p>Nyeri lutut dan minimal 5 dari:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Usia &gt;50 tahun</li> <li>• &lt;30 menit kekakuan pada pagi hari</li> <li>• Krepitus</li> <li>• Pembesaran Tulang</li> <li>• Nyeri tekan pada tulang</li> <li>• Tidak ada kehangatan teraba (<i>No palpable warmth</i>)</li> <li>• Laju sedimentasi eritrosit &lt;40 mm per jam</li> <li>• Analisis cairan sinovial: bening, kental, jumlah sel darah putih &lt;2.000 per <math>\mu</math>L (2,00 x 10<sup>9</sup> per L)</li> <li>• Faktor reumatoid &lt;1:40</li> </ul>	<p>Nyeri lutut, osteofit dan minimal 1 dari:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Usia &gt;50 tahun</li> <li>• &lt;30 menit kekakuan pada pagi hari</li> <li>• Krepitus</li> </ul>
<b>Osteoarthritis Panggul</b>	
Kriteria klinis dan laboratorium	Kriteria klinis dan radiologi
<p>Nyeri panggul dan:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rotasi internal panggul <math>\geq 15^\circ</math></li> <li>• Nyeri saat rotasi internal panggul</li> <li>• Kekakuan <math>\leq 60</math> pada pagi hari</li> <li>• Usia &gt;50 tahun</li> </ul> <p style="text-align: center;">ATAU</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rotasi internal panggul <math>&lt; 15^\circ</math></li> <li>• Laju sedimentasi eritrosit <math>\leq 45</math> mm per jam</li> </ul>	<p>Nyeri panggul dan minimal 2 dari:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Osteofit (femoral atau acetabular)</li> <li>• Joint space narrowing/Penyempitan ruang sendi</li> <li>• &lt;30 menit kekakuan pada pagi hari</li> <li>• Laju sedimentasi eritrosit <math>\leq 20</math> mm per jam</li> </ul>

f. Klasifikasi

Menurut Kellgren dan Lawrence osteoarthritis dalam pemeriksaan radiologis diklasifikasikan sebagai berikut (Kellgren dan Lawrence, 1957):

**Tabel 3. Klasifikasi Osteoartritis Kellgren dan Lawrence**

Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
<i>Normal</i> , Tidak tampak adanya tanda-tanda OA secara radiologis	Ragu-ragu adanya penyempitan ruang antar sendi / <i>Joint Space Narrowing</i> (JSN), tanpa osteofit	Ringan, osteofit yang pasti, kemungkin an ada JSN	Sedang, terdapat beberapa osteofit, JSN sudah pasti. sklerosis dan ada kemungkinan deformitas tulang	Berat, osteofit besar, JSN sudah pasti, dengan sklerosis berat, pasti terdapat deformitas tulang.

**Gambar 1. Radiologi Klasifikasi Osteoartritis Kellgren dan Lawrence (KL)**

(A) KL Grade 1, yang menunjukkan *Joint Space Narrowing* yang diragukan (B) KL Grade 2, yang menunjukkan *Joint Space Narrowing* dan pembentukan osteofit. (C) KL Grade 3, yang menunjukkan *Joint Space Narrowing*, pembentukan osteofit moderat, beberapa sklerosis, dan mungkin deformitas ujung tulang. (D) Grade 4,

yang menunjukkan pembentukan osteofit besar, *Joint Space Narrowing* parah dengan sklerosis berat, dan deformitas ujung tulang yang pasti (Kohn, 2016)

g. Penatalaksanaan (*Treatment*) Osteoarthritis

1) Modifikasi gaya hidup

Banyak faktor etiologi osteoarthritis yang dapat digunakan untuk perubahan gaya hidup. Penurunan berat badan pada pasien obesitas mengurangi risiko perkembangan osteoarthritis simtomatik dan memperbaiki gejala setelah ditemukannya penyakit (Gudbergsen, 2012).

2) Operasi

Bedah bukanlah tindakan yang tepat untuk osteoarthritis kecuali ada gejala mekanis seperti *locking*, *giving way* atau *catching*. Penggantian lutut total harus dianggap sebagai upaya terakhir. Menurut *American Academy of Orthopedic Surgeons*, indikasi utama untuk artroplasti total adalah menghilangkan rasa sakit yang terkait dengan osteoarthritis jika pengobatan nonbedah tidak efektif, biasanya operasi hanya dilakukan pada OA *grade 4*.

3) Farmakologi

Banyak obat oral tersedia untuk mengatasi nyeri akibat osteoarthritis. Acetaminophen adalah obat pilihan dalam pedoman dari *American College of Rheumatology (American College of Rheumatology Subcommittee, 2000)* NSAID sedikit lebih baik dari acetaminophen untuk memperbaiki nyeri lutut dan pinggul pada

pasien dengan osteoarthritis, terutama pada mereka dengan nyeri sedang sampai berat (Geba *et al.*, 2002). Penghambat Cyclooxygenase-2 (COX-2) mungkin berperan dalam pengobatan osteoarthritis. Celecoxib (Celebrex) adalah satu-satunya inhibitor COX-2 inhibitor yang tersedia. Opioid juga mungkin memiliki peran dalam pengobatan osteoarthritis lutut. Pedoman dari *American College of Rheumatology* mendukung penggunaan terapi opioid bila perawatan lain tidak efektif atau tidak tepat.

#### 4) Injeksi Intra-Artikular

##### a) Kortikosteroid

Dapat memberikan efek peredaan gejala jangka pendek pada pasien dengan osteoarthritis, dengan risiko efek samping rendah. *Systematic Review* terhadap 28 *clinical trial* menemukan pengurangan nyeri pada pasien dengan injeksi kortikosteroid intra-artikular dibandingkan dengan injeksi plasebo; (Bellamy *et al.*, 2006); Namun, bukti manfaat jangka panjangnya kurang.

##### b) Asam hialuronat

Merupakan glikosaminoglikan yang ditemukan di cairan sinovial yang berfungsi sebagai pelumas, namun konsentrasinya lebih rendah dari normal pada penderita osteoarthritis (Bastow *et al.*, 2006). Asam hialuronat telah

banyak digunakan sebagai *viscosupplementation* yang diberikan melalui suntikan *intra-articular*.

Seperti yang sudah dijelaskan diatas, saat ini tersedia spektrum penatalaksanaan yang luas, mulai dari non-farmakologis hingga farmakologis, serta prosedur invasif minimal yang melibatkan suntikan berbagai zat yang bertujuan dalam pemulihan homeostasis sendi dan perbaikan gejala klinis (Kon, *et al.*, 2012). Bila penatalaksanaan ini gagal, penderita terpaksa melakukan operasi invasif, sedangkan hasilnya masih kontroversial (Marcacci, *et al.*, 2012). Meski beberapa di antaranya mendapatkan hasil yang memuaskan ketika di follow up, namun rehabilitasi panjang dan hasil sering tidak dapat diprediksi (Filardo, *et al.*, 2012). Oleh karena itu, pencarian untuk solusi invasif minimal untuk memperbaiki status permukaan sendi dan memungkinkan cepat kembali ke aktivitas biasa sangat diminati.

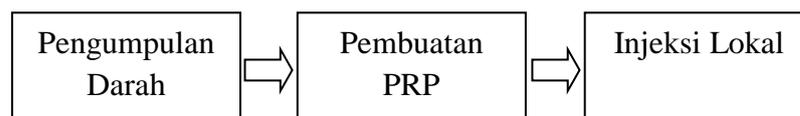
## **2. Platelet-rich plasma**

### **a. Pengertian Platelet-Rich Plasma**

*Platelet-rich plasma* di definisikan sebagai plasma darah dengan konsentrasi trombosit diatas baseline atau batas normal. Tujuan utama dari terapi ini adalah untuk menstimulasi regenerasi dan reparasi. Akhir-akhir ini, PRP mendapat banyak perhatian sebagai terapi yang aman dan nonoperatif untuk OA dan kelainan musculoskeletal lainnya (Schwarz, 2009).

### b. Proses pembuatan *Platelet-Rich Plasma*

Untuk membuat PRP pada penelitian ini digunakan kit dari SEAWON Meditech (SW-PRP). SW-PRP adalah perangkat medis yang dibuat untuk mengumpulkan dan memisahkan PRP (Platelet-Rich Plasma) dari darah. SW-PRP terdiri dari wadah, selang-perakitan yang akan disentrifugasi dan spuit 20 ml. PRP dibuat melalui proses yang dimulai dengan memasukkan 1,5 ml Anticoagulant Citrate Dextrose Solution A (ACD-A) yang berfungsi sebagai anti-koagulan darah ke dalam spuit. Setelah itu ekstraksi darah ke dalam spuit yang sama agar bisa bercampur dengan ACD-A.. Sentrifugasi dua fase yang disebut *plasmapheresis*, dimana komponen cair dan padat darah antikoagulan dipisahkan. Tahap pertama terdiri dari putaran dengan kecepatan 3.850 RPM selama 7 menit. Tahap kedua terdiri dari putaran dengan kecepatan 3.850 RPM selama 8 menit. Hasil akhir yang diambil dan disuntikan ke sendi pasien adalah *Pure Platelet-Rich Plasma* (P-PRP) – atau *Leukocyte-Poor Platelet-Rich Plasma* – adalah jenis PRP tanpa leukosit dan jaringan fibrin dengan kepadatan rendah setelah aktivasi.



**Gambar 2. Proses Terapi PRP (Dhillon et al., 2012)**

### c. Cara Kerja *Platelet-Rich Plasma*

Terdapat 13 artikel lebih yang menyatakan bahwa PRP mampu mempromosikan proliferasi kondrosit (Muraglia *et al.*, 2013). Suatu penelitian menemukan bahwa terdapat hubungan positif antara dosis trombosit dengan viabilitas kondrosit (Park *et al.*, 2012). PRP juga mampu meningkatkan produksi matriks molekul. Terapi PRP meningkatkan jumlah kollagen tipe 2 dan sintesis proteoglikan. PRP juga mampu menghambat inflamasi melalui regulasi *nuclear factor kappa B* (NF-kB) and COX-2 (Pereira, 2013). Aksi anti-inflamasi yang dilakukan adalah dengan menginhibisi *monocyte-like cell chemotaxis* (Buul, *et al.*, 2011), IL-1 $\beta$ , ekspresi gen MMP-2 (Wu, 2011). Melalui reseptor kanabinoid CB1 dan CB2, PRP memiliki efek analgesik dan anti-inflamasi (Lee *et al.*, 2012). Ciri khas dari degenerasi pada OA adalah apoptosis (*programmed cell death*). Walaupun mekanisme PRP memperlambat kaskade apoptosis masih belum jelas, diduga IGLF-1 menurunkan ekspresi *programmed cell death 5* (PDCD5) sehingga menghambat apoptosis kondrosit (Yin, 2013).

#### d. Dosis dan Jumlah Injeksi *Platelet-Rich Plasma*

Penelitian yang dilakukan oleh Patel *et al.*, membagi secara acak 78 pasien (156 lutut) dengan OA bilateral menjadi 3 kelompok. Kelompok A (52 lutut) menerima satu suntikan PRP, kelompok B (50 lutut) menerima 2 suntikan PRP dengan interval 3 minggu, dan kelompok C (46 lutut) menerima satu suntikan injeksi salin normal.

Melihat nyeri sebagai parameter utama, ditemukan bahwa skor nyeri rata-rata menurun pada kedua kelompok A dan B, yang menerima PRP; Namun, kedua kelompok menunjukkan peningkatan kecil dalam skor nyeri rata-rata pada follow-up 6 bulan terakhir. Skor akhir masih jauh lebih rendah daripada skor nyeri awal. Disimpulkan bahwa satu injeksi memiliki efektifitas yang sama dengan 2 injeksi, dan peningkatannya memburuk dari waktu ke waktu.

Untuk mempelajari efek PRP pada proliferasi kondrosit, kondrosit diisolasi dan dirawat selama 48 jam dengan konsentrasi PRP yang berbeda (5%, 10% dan 20%). Pengamatan mikroskopis menunjukkan bahwa kondrosit mempertahankan morfologi normal setelah perawatan PRP, dan menunjukkan peningkatan proliferasi kondrosit seiring dengan peningkatan jumlah dosis. Hasil ini serupa untuk kedua tes, jumlah sel biru trypan dan tes WST-8 (Moussa, 2017). Pada penelitian yang sama terjadi penurunan MMP13 dan ADAMTS5 yang menyebabkan degradasi jaringan dengan *dose-dependent manner* pada semua variasi konsentrasi PRP.

#### e. Jenis *Platelet-Rich Plasma*

Klasifikasi PRP dibagi menjadi empat (Dohan, 2014), yaitu:

- 1) *Pure Platelet-Rich Plasma* (P-PRP) – atau *Leukocyte-Poor Platelet-Rich Plasma* – adalah jenis PRP tanpa leukosit dan jaringan fibrin dengan kepadatan rendah setelah aktivasi

- 2) *Leukocyte-and Platelet-Rich Plasma* (L-PRP) adalah jenis PRP dengan leukosit dan jaringan fibrin dengan kepadatan rendah setelah aktivasi
- 3) *Pure Platelet-Rich Fibrin* (P-PRF) – atau *Leukocyte Poor Platelet-Rich Fibrin* – adalah jenis PRP tanpa leukosit dan jaringan fibrin dengan kepadatan tinggi. PRP jenis ini hanya ada dalam bentuk gel, dan tidak dapat disuntikkan.
- 4) *Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin* (L-PRF) - adalah jenis PRP dengan leukosit dan jaringan fibrin dengan kepadatan tinggi
- 5) Hanya P-PRP dan L-PRP yang dapat diinjeksikan kepada sendi.

Ketika seluruh darah berserta antikoagulan disentrifugasi, akan terpisahkan plasma yang mengandung trombosit dan lapisan buffy (kaya akan leukosit). Jika lapisan buffy dan trombosit diambil maka menjadi L-PRP sedangkan jika hanya trombosit yang diambil maka akan menjadi P-PRP.

Penelitian *in vivo* yang dilakukan oleh Yin et al. menemukan bahwa dibandingkan dengan L-PRP, injeksi P-PRP mencapai hasil yang lebih baik mengenai pencegahan kerusakan tulang rawan, pertahanan matriks tulang rawan, dan pengurangan konsentrasi IL-1b dan PGE2. L-PRP dan P-PRP yang digunakan dalam penelitian ini serupa dalam konsentrasi trombosit dan faktor pertumbuhan. Sehingga L-PRP dan P-PRP yang digunakan dalam penelitian ini serupa dalam tingkat molekul anabolik, dan karena

itu, harusnya memiliki efek yang sama pada promosi anabolisme tulang rawan pada osteoarthritis. Namun, hasil *in vivo* pada penelitian ini menunjukkan bahwa L-PRP tidak seefektif P-PRP dalam pengobatan osteoarthritis pada kelinci, mungkin karena L-PRP tidak hanya platelet terkonsentrasi dan faktor pertumbuhan yang memiliki efek menguntungkan pada regenerasi tulang rawan, tetapi juga terkonsentrasi leukosit dan sitokin proinflamasi dibandingkan dengan P-PRP. Leukosit dapat melepaskan jumlah molekul katabolik yang berlebihan untuk menginduksi efek berbahaya pada penyembuhan jaringan. Pada L-PRP terjadi peningkatan sintesis sitokin pro-inflamasi dan penurunan sintesis matriks ekstraseluler, konsentrasi trombosit tidak mampu menandingi efek katabolik leukosit. Temuan ini menunjukkan bahwa pengurangan konsentrasi leukosit mungkin lebih penting daripada rasio platelet terhadap leukosit dalam meningkatkan perbaikan jaringan (Yin *et al.*, 2016). Penelitian lain yang dilakukan oleh Xu menunjukkan bahwa P-PRP menghasilkan perbaikan kartilago yang lebih baik daripada kelompok L-PRP berdasarkan pemeriksaan histologis. Penelitian ini menyimpulkan bahwa yang penting adalah menghapus leukosit dari PRP untuk menghindari aktivasi jalur NF- $\kappa$ B (Xu, 2017). Jadi, PRP tanpa leukosit mungkin lebih cocok untuk pengobatan lesi tulang rawan artikular.

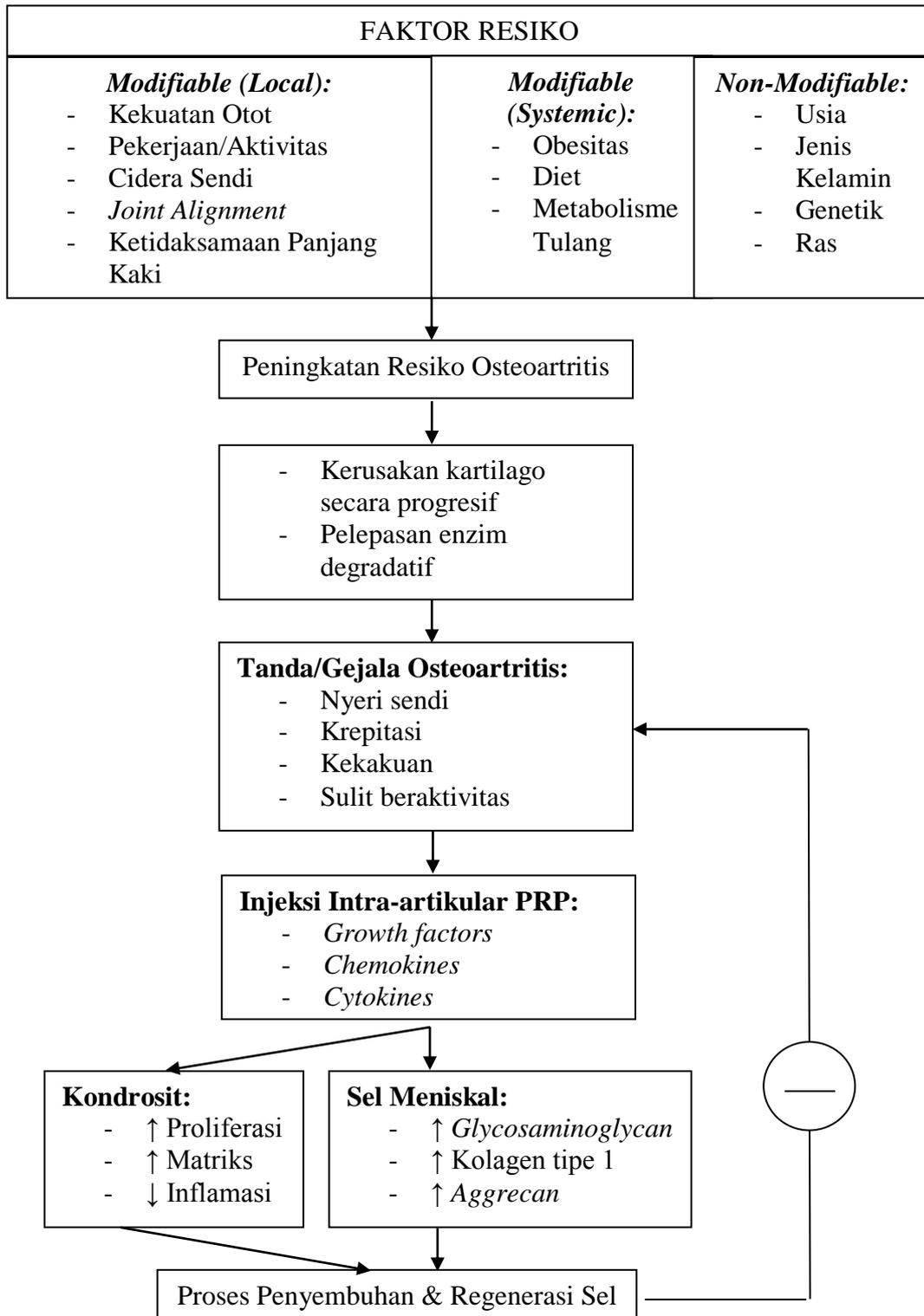
### 3. Trombosit

Trombosit adalah sel dalam specimen darah berbentuk diskoid dengan masa hidup sekitar 7 sampai 10 hari. Trombosit teraktivasi dan mengalami agregasi ketika terjadi perdarahan. Ketika teraktivasi, trombosit melepaskan granula-granula yang mengandung *growth factors* yang menstimulasi kaskade inflamasi dan proses penyembuhan. Telah diketahui bahwa trombosit berperan dalam hemostasis, konstruksi jaringan baru dan revaskularisasi (Sampson *et al.*, 2008). Akan tetapi riset baru menemukan bahwa aktivasi trombosit dalam tubuh juga melepaskan protein-protein yang berfungsi menyembuhkan yaitu disebut *growth factors* (Werner *et al.*, 2003). *Growth factors* ini banyak macamnya dengan fungsi masing-masing akan tetapi bersama mereka mempercepat proses penyembuhan jaringan dan luka (Anitua *et al.*, 2006).

**Tabel 4. Kandungan *Platelet-Rich Plasma* (Everts *et al.*, 2006, Eppley *et al.*, 2004, Engebretsen *et al.*, 2010)**

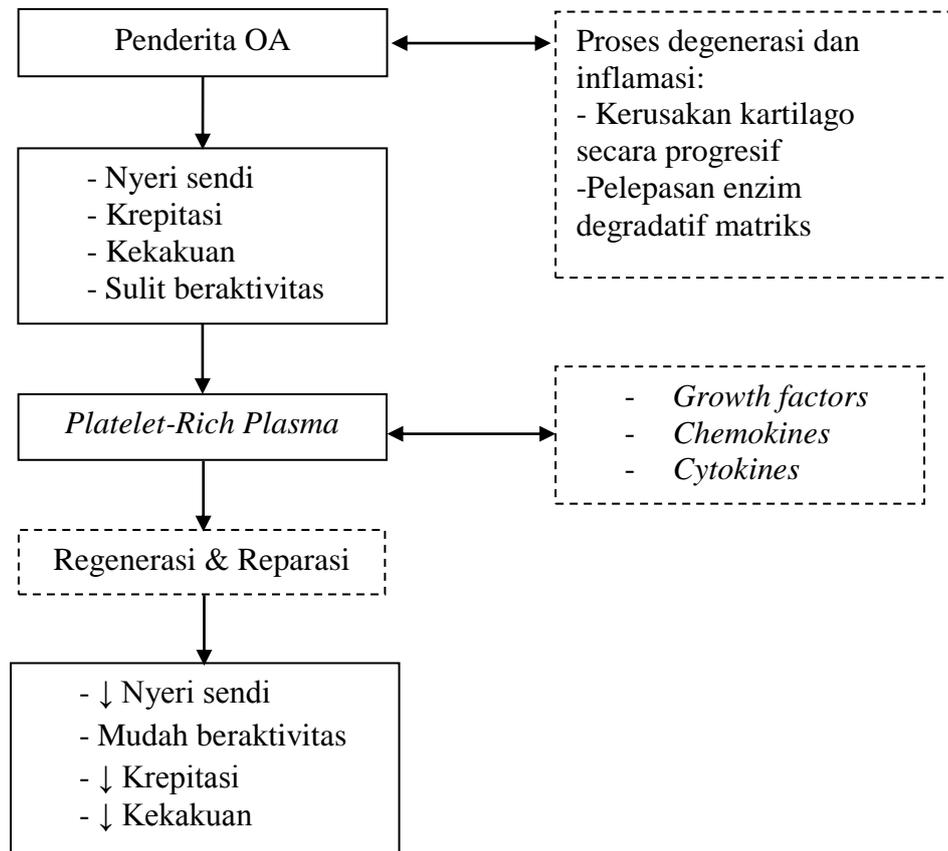
<i>Growth Factor</i>	Fungsi
$\beta$ TGF- $\beta$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Memproliferasi sel mesenkimal</li> <li>• Meregulasi mitogenesis sel endotel, fibroblast, osteoblast</li> <li>• Meregulasi sintesis dan sekresi kolagen</li> <li>• Angiogenesis</li> <li>• Menginhibisi proliferasi makrofag dan limfosit</li> </ul>
FGF	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mempromosi pertumbuhan dan diferensiasi kondrosit dan osteoblast</li> <li>• Mitogenik untuk sel mesemkim, kondrosit dan osteoblast</li> </ul>
PDGF	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mitogenik untuk sel mesemkim dan osteoblast</li> <li>• Menstimulasi kemotaksis dan mitogenesis pada fibroblast, glial dan otot polos</li> <li>• Meregulasi sintesis dan sekresi kolagen</li> </ul>
EGF	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menstimulasi kemotaksis makrofag dan neutrofil</li> <li>• Menstimulasi kemotaksis endothelial atau angiogenesis</li> <li>• Meregulasi sekresi kolagen</li> </ul>
VEGF	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menstimulasi mitogenesis epitel dan mesenkimal</li> <li>• Meningkatkan angiogenesis dan permeabilitas pembuluh</li> </ul>
CTGF	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menstimulasi mitogenesis untuk sel endotel</li> <li>• Mempromosi angiogenesis</li> <li>• Regenerasi kartilago</li> <li>• Fibrosis dan adhesi trombosit</li> </ul>
ILGF 1 dan 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kemotaktik fibroblast dan menstimulasi sintesis protein</li> <li>• Meningkatkan formasi tulang</li> </ul>
PF-4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menstimulasi influx neutrofil pada awal luka</li> <li>• Menarik fibroblast</li> </ul>
IL-8	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mediator inflamasi</li> </ul>
KGF	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mempromosi pertumbuhan, migrasi, adhesi dan pertahanan sel endotel</li> </ul>

## B. Kerangka Teori



Gambar 3. Kerangka Teori

### C. Kerangka Konsep



**Gambar 4. Kerangka Konsep**

Keterangan:

----- : Variabel yang tidak diteliti

——— : Variabel yang diteliti

### D. Hipotesis

$H_{0a}$  : Tidak terdapat perbedaan signifikan antara nyeri yang dialami penderita osteoarthritis sebelum mendapat injeksi intra-artikular *platelet-rich plasma* dengan nyeri yang dialami penderita osteoarthritis sesudah mendapat injeksi intra-artikular *platelet-rich plasma* yang diukur melalui *Visual Analog Scale* (VAS).

- H1<sub>a</sub> : Terdapat perbedaan signifikan antara nyeri yang dialami penderita osteoarthritis sebelum mendapat injeksi intra-artikular *platelet-rich plasma* dengan nyeri yang dialami penderita osteoarthritis sesudah mendapat injeksi intra-artikular *platelet-rich plasma* yang diukur melalui *Visual Analog Scale (VAS)*.
- H0<sub>b</sub> : Tidak terdapat perbedaan signifikan antara derajat nyeri, kekakuan sendi dan gangguan fungsi yang dialami penderita osteoarthritis sebelum mendapat injeksi intra-artikular *platelet-rich plasma* dengan derajat nyeri, kekakuan sendi dan gangguan fungsi yang dialami penderita osteoarthritis sesudah mendapat injeksi intra-artikular *platelet-rich plasma* yang diukur melalui kuesioner *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC)*
- H1<sub>b</sub> : Terdapat perbedaan signifikan antara derajat nyeri, kekakuan sendi dan gangguan fungsi yang dialami penderita osteoarthritis sebelum mendapat injeksi intra-artikular *platelet-rich plasma* dengan derajat nyeri, kekakuan sendi dan gangguan fungsi yang dialami penderita osteoarthritis sesudah mendapat injeksi intra-artikular *platelet-rich plasma* yang diukur melalui kuesioner *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC)*