

## BAB IV

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### A. Hasil Penelitian

##### 1. Gambaran Karakteristik Responden

Subyek pada penelitian ini berasal dari 3 rumah sakit di Daerah Istimewa Yogyakarta yaitu Rumah Sakit Mitra Paramedika, Rumah Sakit JIH dan Rumah Sakit Hermina Yogyakarta yang menurut rekam medis telah didiagnosis sebagai pasien Osteoarthritis dan telah mendapatkan terapi injeksi PRP. Jumlah populasi pada penelitian ini adalah sebanyak 38 pasien. Pengambilan data subyek penelitian dilakukan selama periode Desember 2018 hingga Februari 2019 dengan metode *total sampling*. Dari populasi sebanyak 38 orang, terdapat 6 yang tidak dapat dihubungi dan 2 pasien yang tidak bersedia menjadi subjek penelitian, sehingga didapatkan subyek sebanyak 30 orang (78,9% dari populasi).

Berdasarkan data penelitian dapat dideskripsikan karakteristik subyek penelitian berdasarkan jenis kelamin adalah sebagai berikut:

**Tabel 6. Karakteristik subyek penelitian berdasarkan jenis kelamin**

<b>Karakteristik</b>	<b>Keterangan</b>	<b>Jumlah</b>	<b>Persentase (%)</b>
Jenis kelamin	Laki laki	11	36,7
	Perempuan	19	63,3
	<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>100</b>



**Gambar 5. Grafik Karakteristik Subyek Penelitian Berdasarkan Jenis Kelamin**

Hasil analisis data penelitian pada karakteristik jenis kelamin dapat diketahui bahwa sebagian besar responden dalam penelitian ini adalah perempuan sebanyak 19 (63,3%) dan sisanya sebanyak 11 laki laki (36,7%). Hal ini sesuai dengan salah satu perkiraan risiko seumur hidup terkena OA lutut simptomatik lebih banyak pada perempuan dibandingkan dengan laki laki dengan persentase 40% pada pria dan 47% pada wanita (Murphy et al., 2008).

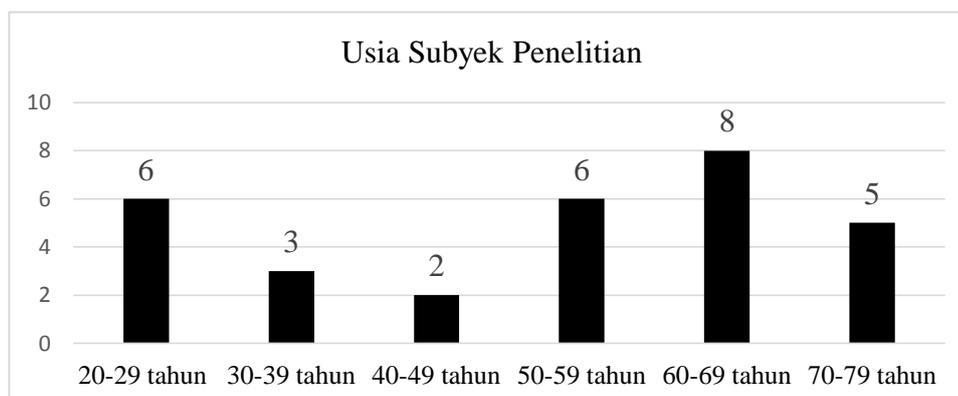
Sebuah *review* memaparkan perbedaan jenis kelamin pada pasien OA berdasarkan MRI dan biomarker dari metabolisme sendi. Berdasarkan *review* tersebut perempuan memiliki volume tulang rawan lutut yang lebih tipis dan lebih sedikit daripada laki laki (bahkan setelah memperhitungkan perbedaan dalam hal tinggi, berat, dan ukuran tulang). Meta-analisis yang dilakukan oleh Srikanth et al. 2005 meneliti perbedaan jenis kelamin

dalam prevalensi dan insidensi OA. Wanita umumnya berisiko lebih tinggi dan cenderung memiliki OA lutut yang lebih parah, terutama setelah usia menopause.

Berdasarkan data penelitian dapat dideskripsikan karakteristik subyek penelitian berdasarkan usia adalah sebagai berikut:

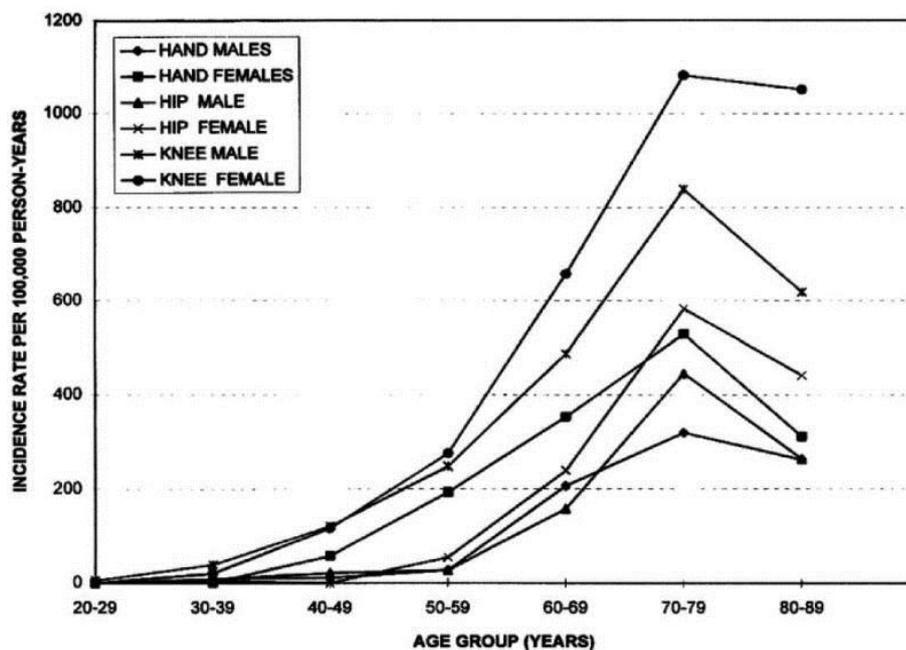
**Tabel 7. Karakteristik subyek penelitian berdasarkan usia**

Karakteristik	Keterangan	Jumlah	Persentase (%)
Usia	20-29	6	20
	30-39	3	10
	40-49	2	6,6
	50-59	6	20
	60-69	8	26,6
	70-79	5	16,6
<b>Total</b>		<b>30</b>	<b>100</b>



**Gambar 6. Grafik Karakteristik subyek penelitian berdasarkan usia**

Hasil analisis usia pada data penelitian ini diketahui bahwa responden terbanyak berusia diantara 60 – 69 tahun dengan persentase 26,6%. Persentase terbanyak kedua adalah 20% pada kelompok usia 50-59 tahun. Hal ini sesuai dengan temuan bahwa insidensi OA meningkat drastis setelah usia 50 tahun kemudian mendatar setelah usia 70 tahun (Oliveria, 1995).



**Gambar 7. Grafik Insidensi OA berdasarkan Usia (Oliveria, 1995)**

Pada penelitian ini juga ditemukan persentase OA sebanyak 20% pada usia 20-29. Hal ini berlawanan dengan pemikiran tradisional bahwa OA dikaitkan dengan usia yang lebih tua. OA tidak lagi dianggap sebagai penyakit degeneratif "*wear and tear*", tetapi sekarang dipahami mewakili "joint failure", dengan komponen inflamasi yang menonjol (Dieppe, 2011). Semakin diakui bahwa orang berusia muda juga bisa terkena OA, terutama jika mereka sangat aktif dalam berolahraga. Degenerasi sendi terjadi pada atlet dan orang berusia muda terjadi melalui kerusakan pada tulang rawan artikular yang disebabkan oleh penekanan berulang dan overuse. Kerusakan ini sering berasal dari olahraga berintensitas tinggi seperti *football*, sepak bola, dan hoki (*hockey*) (Amoako, 2014). Data *Global Burden of Disease* terbaru menunjukkan bahwa dalam kelompok usia yang lebih muda (15-49 tahun) OA menyumbang 2,4 juta tahun hidup

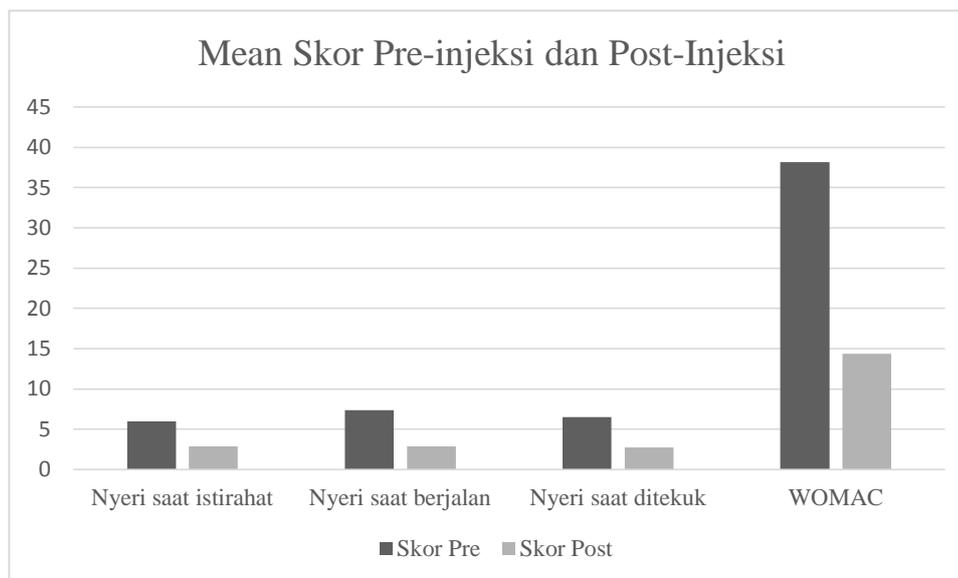
dengan kecacatan di seluruh dunia pada tahun 2013. Hal tersebut menunjukkan peningkatan dari tahun 1990 yang hanya 500 ribu tahun (Ilana, 2017).

## 2. Distribusi Frekuensi Status Fungsional Subyek Penelitian

**Tabel 8. Distribusi frekuensi subyek penelitian**

<b>Penilaian</b>	<b>Status Fungsional</b>	<b>Mean</b>	<b>Standard Deviation</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>
<b>Nyeri saat istirahat</b>	Skor Pre	6,00	2,21	1	10
	Skor Post	2,90	2,09	0	7
<b>Nyeri saat berjalan</b>	Skor Pre	7,40	1,86	3	10
	Skor Post	2,86	1,99	0	7
<b>Nyeri saat ditekuk</b>	Skor Pre	6,53	2,28	2	10
	Skor Post	2,73	2,22	0	9
<b>WOMAC</b>	Skor Pre	38,15	24,99	6,25	83,3
	Skor Post	14,35	14,15	0	53,12

Dari data diatas, didapatkan rata-rata skor WOMAC sebelum injeksi adalah 38,15 dengan standar deviasi 24,99 dan rata-rata skor WOMAC setelah injeksi adalah 14,35 dengan standar deviasi 14,15. Rata-rata skor VAS saat istirahat sebelum injeksi adalah 6 dengan standar deviasi 2,2 dan rata-rata skor VAS saat istirahat setelah injeksi adalah 2,9 dengan standar deviasi 2,09. Rata-rata skor VAS saat berjalan sebelum injeksi adalah 7,4 dengan standar deviasi 1,86 dan rata-rata skor VAS saat berjalan setelah injeksi adalah 2,86 dengan standar deviasi 1,99. Rata-rata skor VAS saat ditekuk sebelum injeksi adalah 6,53 dengan standar deviasi 2,28 dan rata-rata skor VAS saat ditekuk setelah injeksi adalah 2,73 dengan standar deviasi 2,22.



**Gambar 8. Grafik Distribusi Mean Skor Pre-injeksi dan Post-Injeksi**

**Tabel 9. Tes Normalitas Distribusi subyek penelitian**

Penilaian	Status Fungsional	Signifikansi
Nyeri saat istirahat	Skor Pre Injeksi	0,074
	Skor Post Injeksi	0,011
Nyeri saat berjalan	Skor Pre Injeksi	0,013
	Skor Post Injeksi	0,059
Nyeri saat ditekuk	Skor Pre Injeksi	0,148
	Skor Post Injeksi	0,002
WOMAC	Skor Pre Injeksi	0,009
	Skor Post Injeksi	0,002

Tes normalitas Shapiro-Wilk direkomendasikan untuk ukuran sampel kurang dari 50 (Asghar, 2012). Berdasarkan output Test of Normality, diperoleh nilai signifikansi untuk semua kategori lebih besar dari 0,05 kecuali skor VAS sebelum injeksi saat istirahat dan skor VAS setelah injeksi saat ditekuk. Maka dapat disimpulkan bahwa semua data kecuali dua data tersebut berdistribusi tidak normal.

### 3. Hasil Uji Beda Setiap Kategori Penilaian

**Tabel 10. Hasil uji beda setiap kategori penilaian**

Penilaian	Status Fungsional	Mean ± SD	<i>p value</i>
Nyeri saat istirahat	Skor Pre	6,00 ± 2,21	0,000
	Skor Post	2,90 ± 2,09	
Nyeri saat berjalan	Skor Pre	7,40 ± 1,86	0,000
	Skor Post	2,86 ± 1,99	
Nyeri saat ditekuk	Skor Pre	6,53 ± 2,28	0,000
	Skor Post	2,73 ± 2,22	
WOMAC	Skor Pre	38,15 ± 24,99	0,000
	Skor Post	14,35 ± 14,15	

Hasil pengujian hipotesis menggunakan uji non-parametrik *Wilcoxon Test* untuk menguji skor pre dan skor post status fungsional. Nilai signifikansi yang diperoleh menggunakan *Wilcoxon Test* adalah 0,000 pada semua kategori penilaian. Berdasarkan ketentuan bila nilai  $p \leq 0,05$  maka terdapat perbedaan yang signifikan, hasil pengujian tersebut menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan antara skor pre dan skor post status fungsional pada WOMAC, nyeri saat berjalan, nyeri saat istirahat dan nyeri saat ditekuk.

### 4. Hasil Uji Korelasi Lama Sejak Injeksi dengan Setiap Kategori Penilaian

**Tabel 11. Hasil Uji Korelasi Lama Sejak Injeksi dengan Setiap Kategori Penilaian**

Penilaian	<i>p value</i> korelasi dengan lama sejak injeksi
Nyeri saat istirahat	0,404
Nyeri saat berjalan	0,625
Nyeri saat ditekuk	0,571
WOMAC	0,204

Hasil pengujian hubungan antara lama sejak injeksi dengan setiap kategori penilaian menggunakan uji korelasi *Pearson Test*. Hubungan dapat dikatakan signifikan apabila nilai  $p \leq 0,01$ . Nilai signifikansi yang diperoleh menggunakan *Pearson Test* diatas 0,01 pada semua kategori penilaian. Dapat disimpulkan bahwa tidak ada korelasi yang signifikan secara statistik antara skor WOMAC (nyeri, kekakuan, dan gangguan fungsi), nyeri saat berjalan, nyeri saat istirahat dan nyeri saat ditekuk dengan lama sejak diinjeksi.

## **B. Pembahasan Hasil**

### **1. Pengaruh PRP Terhadap Tingkat Nyeri**

Penilaian VAS yang dilakukan terhadap 30 subyek penelitian didapatkan hasil yang ini menunjukkan dilakukannya terapi injeksi dengan PRP memberikan perubahan yang bermakna pada tingkat nyeri yang dirasakan pasien saat istirahat, berjalan dan ditekuk. Hasil ini sesuai dengan penelitian yang meneliti tentang keamanan dan efektivitas injeksi intra-artikular PRP. Penelitian ini terdapat peningkatan yang signifikan pada skor VAS setelah injeksi. Rata-rata sebelum injeksi adalah  $64,2 \pm 14,6$  kemudian setelah 6 bulan dilakukan follow-up diperoleh skor menurun menjadi  $42,8 \pm 10,5$ . Diperoleh  $p < 0,0001$ , dengan semua kecuali satu pasien melaporkan berkurangnya rasa sakit 6 bulan setelah prosedur. Tidak terdapat reaksi yang merugikan atau kemungkinan komplikasi lainnya yang serius seperti infeksi setelah injeksi PRP (Martini et al., 2017). Serotonin terkandung dalam jumlah yang besar dalam *dense*

*platelet granules* (Andia *et al.*,2013). Pelepasan serotonin dari trombosit teraktivasi bertanggung jawab atas penurunan nyeri.

Degradasi kartilago dan kerusakan oksidatif adalah ciri khas OA. Stres sendi menyebabkan kerusakan oksidatif, yang menyebabkan pelepasan fragmen molekuler ke matriks ekstraseluler. Sel yang mengalami apoptosis atau nekrosis melepaskan molekul endogen yang dapat memicu peradangan tanpa adanya infeksi. Stimulus yang berhubungan dengan stres ini dikenal sebagai damage-associated molecular patterns (DAMP). Stimulasi reseptor ini bisa menyebabkan aktivasi faktor nuklir  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B), suatu faktor transkripsi penting yang memediasi peristiwa inflamasi dan katabolik dalam OA (Marcu *et al.*, 2010). Mengingat perannya dalam pensinyalan inflamasi dan dalam pemrosesan nyeri patologis, nuclear factor  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B) telah lama dianggap sebagai target yang menarik untuk intervensi terapi di OA (Niederberger, 2008). PRP mengurangi ekspresi NF $\kappa$ B, siklooksigenase 2 (COX2; juga dikenal sebagai prostaglandin G / H synthase 2) dan reseptor kemokin CXCR4 melalui peningkatan ekspresi dari NF $\kappa$ B inhibitor  $\alpha$  (I $\kappa$ B $\alpha$ ) (Andia *et al.*, 2013).

## **2. Pengaruh PRP Terhadap Skor WOMAC (Nyeri, Kekakuan, dan Gangguan fungsi)**

Penilaian nyeri, kekakuan, dan gangguan fungsi berdasarkan kuesioner WOMAC yang dilakukan terhadap 30 subyek penelitian didapatkan hasil rerata skor  $38,15 \pm 24,99$  sebelum injeksi dan  $14,35 \pm$

14,15 setelah injeksi dengan nilai  $p= 0,000$ . Hal ini menunjukkan dilakukannya terapi injeksi dengan PRP memberikan perubahan yang bermakna pada perbaikan kemampuan fungsional, kekakuan dan nyeri yang dinilai dengan skor WOMAC. Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Cerza et al yang membandingkan 60 pasien yang diterapi dengan PRP dan 60 pasien yang diterapi dengan HA, dilakukan *follow-up* akhir setelah 24 minggu. Setiap pasien menerima 4 suntikan intra-articular, dan ditemukan hasil klinis yang lebih baik secara signifikan pada kelompok PRP dibandingkan dengan kelompok HA. Kelompok yang mendapat injeksi intra-artikular HA memiliki skor WOMAC lebih rendah (Cerza et al., 2012).

Patofisiologi OA dipengaruhi oleh hubungan antara tulang rawan, tulang keras dan jaringan sinovial yang mengarah ke lingkaran setan peradangan dan degradasi tulang rawan (Tchetina, 2011). Interaksi antara faktor katabolik dan faktor anabolik menggambarkan peristiwa pada tulang rawan, pada OA terjadi pergeseran ke arah mediator katabolik. Beberapa faktor anabolik seperti TGF- $\beta$ 1 dan sitokin anti-inflamasi (interleukin IL-4, IL-10 dan IL-13) yang disekresikan oleh kondrosit, merangsang sintesis matriks ekstraseluler sehingga terjadi perbaikan tulang rawan. Namun, sekresi faktor-faktor ini tidak cukup untuk mengimbangi efek mediator inflamasi. IL-1 $\beta$  dan TNF- $\alpha$ , dua sitokin pro-inflamasi utama. IL-1 $\beta$  dan TNF- $\alpha$  memainkan peran stimulator dari kaskade inflamasi dan degradatif dalam OA (Kapoor *et al.*, 2011). Mereka

meningkatkan ekspresi proteinase MMPs dan ADAMTS dan meningkatkan sintesis dan pelepasan eikosanoid (E2 prostaglandins) untuk semakin degradasi jaringan sendi (Meszaros, 2012). PRP terdiri dari konsentrasi tinggi trombosit autologus. Trombosit autologus menyimpan dan melepaskan lebih dari 300 molekul setelah aktivasi dengan paparan kolagen atau kalsium / trombin. Efek terapi potensial dari PRP adalah karena berbagai sitokin, faktor pertumbuhan seperti *platelet derived growth factors* (PDGF), *transforming growth factors  $\beta$ 1* (TGF $\beta$ 1), *insulin like growth factors* (IGF), *platelet factor 4* (PF-4), *fibroblast growth factor 2* (FGF-2) and *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang diperkirakan mempercepat proses penyembuhan alami dan mendorong perbaikan tulang rawan. Sitokin dan faktor pertumbuhan tersebut merekrut *stem cells* ke lokasi cedera, di mana mereka distimulasi untuk mengeluarkan faktor pertumbuhan tambahan dan sitokin anti-inflamasi, yang menyebabkan peningkatan dalam sintesis kolagen dan matriks. Selanjutnya stem cells yang direkrut akan berdiferensiasi menjadi tulang rawan dan menggantikan yang rusak (Ornetti *et al.*, 2016). Dari penelitian-penelitian tersebut tampak jelas bahwa PRP memiliki mekanisme reparatif sehingga dapat terjadi perbaikan nyeri, kekakuan, dan gangguan fungsi yang pada penelitian ini diukur melalui skor WOMAC.

### **3. Pengaruh PRP Terhadap Waktu**

Tidak ada korelasi yang signifikan secara statistik antara skor WOMAC, nyeri saat berjalan, nyeri saat istirahat dan nyeri saat diteuk

dengan lama sejak diinjeksi sehingga dengan kata lain, efektivitas PRP tidak dipengaruhi lama sejak injeksi. Hal ini sesuai dengan penelitian yang mengukur skor VAS pada minggu ke-24 dan 52, dengan rata-rata lebih 10 poin pada *follow-up* minggu ke-52 (Cole, 2016). Secara konsisten literatur lain juga menunjukkan penurunan efektivitas. Tren yang dijelaskan oleh Kon et al, bahwa PRP memiliki kecenderungan memburuk dari 2 bulan hingga 6 bulan, yang tidak signifikan, dan menurun secara signifikan pada 12 bulan.

Sante et al., melakukan penelitian tentang efek PRP pada OA pinggul. Setelah pasien menjalani evaluasi klinis melalui VAS untuk mengukur rasa sakit dan WOMAC untuk mengukur rasa sakit, kekakuan dan disfungsi, pasien diberi dosis tunggal injeksi PRP. Follow up skor VAS dan WOMAC dilakukan 4 minggu dan 16 minggu setelah prosedur. Peningkatan yang signifikan hanya ditemukan pada skor VAS 4 minggu setelah injeksi. Ini menunjukkan bahwa PRP hanya memiliki efek jangka pendek dalam menghilangkan rasa sakit (Sante *et al.*, 2016).