

SKRIPSI

**PENGARUH FAKTOR PERTUMBUHAN PLATELET
TERHADAP KADAR *TUMOR NECROSIS FACTOR*
ALPHA (TNF- α) PADA TIKUS PUTIH MODEL
OSTEOARTHRITIS**



NAJLA KHAIRUNNISA

04011282025128

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2023**

SKRIPSI

**PENGARUH FAKTOR PERTUMBUHAN PLATELET
TERHADAP KADAR *TUMOR NECROSIS FACTOR*
ALPHA (TNF- α) PADA TIKUS PUTIH MODEL
OSTEOARTHRITIS**

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran (S.Ked)



NAJLA KHAIRUNNISA

04011282025128

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2023**

HALAMAN PENGESAHAN

PENGARUH *ACTIVATED GROWTH FACTOR* (AGF) DARI PLATELET TERHADAP KADAR *TUMOR NECROSIS* *FACTOR ALPHA* (TNF- α) PADA TIKUS PUTIH MODEL OSTEOARTHRITIS

LAPORAN AKHIR SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana
Kedokteran di Universitas Sriwijaya

Oleh:

Najla Khairunnisa

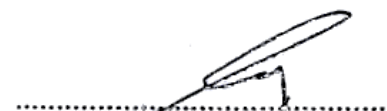
04011282025128

Palembang, Desember 2023
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pembimbing I
dr. Ziske Maritska, M.Si.Med
NIP. 198403262010122004



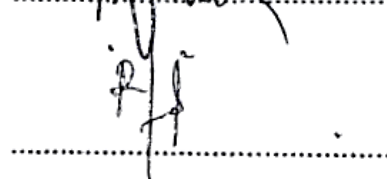
Pembimbing II
dr. Rachmat Hidayat, M.Sc
NIP. 198705212012121002



Penguji I
dr. Ayesah Augusta Rosdah, M.Biomed, Sc, Ph.D
NIP. 199008302014042001



Penguji II
Rara Inggarsih, S.ST., M.Kes
NIP. 198908052019032017

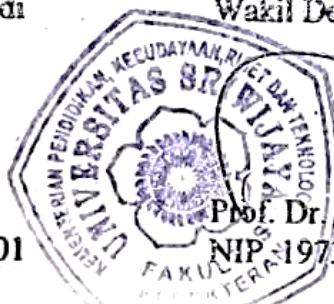


Koordinator Program Studi
Pendidikan Dokter



dr. Susilawati, M.Kes
NIP. 197802272010122001

Mengetahui
Wakil Dekan I




Prof. Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked
NIP. 197306131999031001

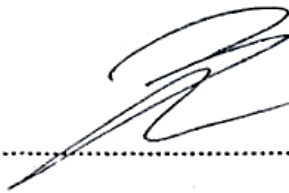
HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa laporan akhir skripsi dengan judul “Pengaruh *Activated Growth Factor* (AGF) dari Platelet terhadap Kadar *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- α) Pada Tikus Putih Model Osteoarthritis” telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 11 Desember 2023.

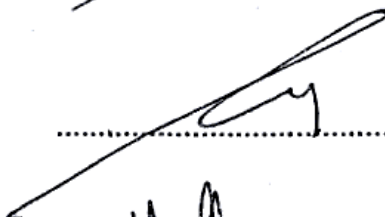
Palembang, Desember 2023

Tim Penguji Karya Ilmiah berupa laporan akhir skripsi


Pembimbing I
dr. Ziske Maritska, M.Si.Med
 NIP. 198403262010122004




Pembimbing II
dr. Rachmat Hidayat, M.Sc
 NIP. 198705212012121002



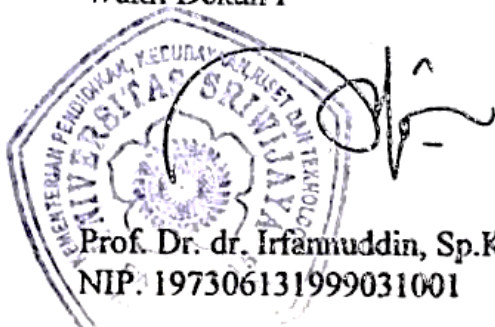
Penguji I
dr. Ayesha Augusta Rosdah, M.Biomed, Sc, Ph.D
 NIP. 199008302014042001



Penguji II
Rara Ingearsih, S.ST., M.Kes
 NIP. 198908052019032017



Mengetahui
 Wakil Dekan I



Prof. Dr. dr. Irfamuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked
 NIP. 197306131999031001

Koordinator Program Studi
 Pendidikan Dokter



dr. Susilawati, M.Kes
 NIP. 197802272010122001

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Najla Khairunnisa

NIM : 04011282025128

Judul : Pengaruh Faktor Pertumbuhan Platelet terhadap Kadar *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- α) pada Tikus Putih Model Osteoarthritis

Menyatakan bahwa Skripsi saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/plagiat. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/plagiat dalam Skripsi ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.



Palembang, November 2023



Najla Khairunnisa

ABSTRAK

PENGARUH FAKTOR PERTUMBUHAN PLATELET TERHADAP KADAR *TUMOR NECROSIS GROWTH FACTOR ALPHA* (TNF- α) PADA TIKUS PUTIH MODEL OSTEOARTHRITIS

(Najla Khairunnisa, November 2023)

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Latar Belakang: Osteoarthritis (OA) merupakan bentuk penyakit sendi yang paling umum ditemukan di dunia dan diasosiasikan oleh usia. OA bermula saat faktor katabolik, seperti TNF- α , yang berperan pada metabolisme kartilago mendominasi dan menekan faktor anabolik membuat degradasi kartilago terjadi. Faktor pertumbuhan yang didapat dari platelet memiliki peran krusial dalam penyembuhan jaringan dan respons imun. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian faktor pertumbuhan platelet terhadap kadar TNF- α .

Metode: Penelitian ini menggunakan desain studi eksperimental *in vivo* dengan pendekatan *post-test only with control group design*. Tiga puluh Tikus Putih galur Wistar dalam penelitian ini dibagi ke dalam lima kelompok perlakuan, yakni kontrol normal, kontrol negatif (injeksi saline sebagai plasebo), kelompok Faktor Pertumbuhan Platelet (FPP) terkonsentrasi TGF- β sebesar 100 pg/mL, 1.000 pg/mL, dan 10.000 pg/mL. FPP dibuat dari sampel darah hewan uji yang diberi produk aktivasi berupa autolog thrombin 10% dan CaCl₂ 10%. Seluruh kelompok perlakuan kecuali kelompok kontrol normal diberi injeksi intraartikular MIA, lalu dibiarkan selama empat minggu, setelahnya dilakukan pengukuran diameter pembengkakan. Selanjutnya, diberikan perlakuan selama 21 hari dan setelahnya *joint* tikus diambil untuk dilakukan pengukuran kadar TNF- α dengan *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA).

Hasil: Didapatkan rerata kadar TNF- α dalam pg/mL secara berurutan adalah sebagai berikut: 24.37 ± 1.90 ; 328.81 ± 3.17 ; 283.99 ± 7.72 ; 189.03 ± 3.77 ; dan 93.05 ± 4.63 . Pemberian FPP terkonsentrasi TGF- β berpengaruh dalam menekan kadar TNF- α dibandingkan kelompok kontrol negatif dan mendekati kadar TNF- α kelompok kontrol normal ($p < 0.05$).

Kesimpulan: FPP berpengaruh dalam mengembalikan aktivitas faktor anabolik dan menekan aktivitas TNF- α pada tikus putih model osteoarthritis.

Kata Kunci: faktor pertumbuhan platelet, *growth factor*, osteoarthritis, TNF- α

ABSTRACT

THE EFFECT OF ACTIVATED GROWTH FACTOR (AGF) FROM PLATELETS ON *TUMOR NECROSIS GROWTH FACTOR ALPHA* (TNF- α) LEVELS IN OSTEOARTHRITIS-INDUCED ALBINO RAT

(Najla Khairunnisa, November 2023)

Faculty of Medicine, Sriwijaya University

Background: Osteoarthritis (OA) is the most common form of joint disease in the world and is age-related. OA begins when catabolic factors, such as TNF- α , which play a role in cartilage metabolism dominate and suppress anabolic factors, causing cartilage degradation. Activated growth factor plays a crucial role in tissue healing and immune response. The purpose of this study was to determine the effect of activated growth factor administration on TNF- α levels.

Method: This study used an in vivo experimental study design with a post-test only with control group design approach. Thirty Wistar White Rats in this study were divided into five treatment groups, namely normal control, negative control (saline injection as placebo), TGF- β concentrated activated growth factor (AGF) group of 100 pg/mL, 1,000 pg/mL, and 10,000 pg/mL. AGF was prepared from blood samples of test animals that were given activation products in the form of autologous thrombin 10% and CaCl₂ 10%. All treatment groups except the normal control group were given an intraarticular injection of MIA, then left for four weeks, after which the swelling diameter was measured. Next, the treatment was given for 21 days and after that the rat joints were taken to measure TNF- α levels by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results: The mean TNF- α levels in pg/mL were as follows: 24.37 ± 1.90 ; 328.81 ± 3.17 ; 283.99 ± 7.72 ; 189.03 ± 3.77 ; and 93.05 ± 4.63 . The administration of AGF TGF- β had an effect in suppressing TNF- α levels compared to the negative control group and approaching TNF- α levels of the normal control group ($p < 0.05$).

Conclusion: AGF has an effect on restoring anabolic factor activity and suppressing TNF- α activity in osteoarthritis-induced albino rat.

Keywords: *Activated growth factor, growth factor, Osteoarthritis, TNF- α*

RINGKASAN

PENGARUH FAKTOR PERTUMBUHAN PLATELET TERHADAP KADAR *TUMOR NECROSIS GROWTH FACTOR ALPHA* (TNF- α) PADA TIKUS PUTIH MODEL OSTEOARTHRITIS

Karya tulis ilmiah berupa skripsi, 27 November 2023

Najla Khairunnisa; Dibimbing oleh dr. Ziske Maritska, M.Si.Med dan dr. Rachmat Hidayat, M.Sc

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

xix + 111 halaman, 12 tabel, 37 gambar, 6 lampiran

Osteoarthritis (OA) merupakan bentuk penyakit sendi yang paling umum ditemukan di dunia dan diasosiasikan oleh usia. OA bermula saat faktor katabolik, seperti TNF- α , yang berperan pada metabolisme kartilago mendominasi dan menekan faktor anabolik membuat degradasi kartilago terjadi. Faktor pertumbuhan yang didapat dari platelet memiliki peran krusial dalam penyembuhan jaringan dan respons imun. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian faktor pertumbuhan platelet terhadap kadar TNF- α .

Penelitian ini menggunakan desain studi eksperimental *in vivo* dengan pendekatan *post-test only with control group design*. Tiga puluh Tikus Putih galur Wistar dalam penelitian ini dibagi ke dalam lima kelompok perlakuan, yakni kontrol normal, kontrol negatif (injeksi saline sebagai plasebo), kelompok faktor pertumbuhan platelet (FPP) terkonsentrasi TGF- β sebesar 100 pg/mL, 1.000 pg/mL, dan 10.000 pg/mL. FPP dibuat dari sampel darah hewan uji yang diberi produk aktivasi berupa autolog thrombin 10% dan CaCl₂ 10%. Seluruh kelompok perlakuan kecuali kelompok kontrol normal diberi injeksi intraartikular MIA, lalu dibiarkan selama empat minggu, setelahnya dilakukan pengukuran diameter pembengkakan. Selanjutnya, diberikan perlakuan selama 21 hari dan setelahnya *joint* tikus diambil untuk dilakukan pengukuran kadar TNF- α dengan *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA).

Didapatkan rerata kadar TNF- α dalam pg/mL secara berurutan adalah sebagai berikut: 24.37 ± 1.90 ; 328.81 ± 3.17 ; 283.99 ± 7.72 ; 189.03 ± 3.77 ; dan 93.05 ± 4.63 . Pemberian FPP terkonsentrasi TGF- β berpengaruh dalam menekan kadar TNF- α dibandingkan kelompok kontrol negatif dan mendekati kadar TNF- α kelompok kontrol normal ($p < 0.05$).

FPP berpengaruh dalam mengembalikan aktivitas faktor anabolik dan menekan aktivitas TNF- α pada tikus putih model osteoarthritis.

Kata Kunci: faktor pertumbuhan platelet, *growth factor*, osteoarthritis, TNF- α

SUMMARY

THE EFFECT OF ACTIVATED GROWTH FACTOR (AGF) FROM PLATELETS ON *TUMOR NECROSIS GROWTH FACTOR ALPHA* (TNF-A) LEVELS IN OSTEOARTHRITIS-INDUCED ALBINO RAT

Scientific Paper in the form of Skripsi, November 27, 2023

Najla Khairunnisa; Supervised by dr. Ziske Maritska, M.Si.Med and dr. Rachmat Hidayat, M.Sc

Medical Science Department, Faculty of Medicine, Sriwijaya University

xix + 111 pages, 12 tables, 37 pictures, 6 attachments

Osteoarthritis (OA) is the most common form of joint disease in the world and is age-related. OA begins when catabolic factors, such as TNF- α , which play a role in cartilage metabolism dominate and suppress anabolic factors, causing cartilage degradation. Activated growth factor plays a crucial role in tissue healing and immune response. The purpose of this study was to determine the effect of activated growth factor administration on TNF- α levels.

This study used an in vivo experimental study design with a post-test only with control group design approach. Thirty Wistar White Rats in this study were divided into five treatment groups, namely normal control, negative control (saline injection as placebo), TGF- β concentrated activated growth factor (AGF) group of 100 pg/mL, 1,000 pg/mL, and 10,000 pg/mL. AGF was prepared from blood samples of test animals that were given activation products in the form of autologous thrombin 10% and CaCl₂ 10%. All treatment groups except the normal control group were given an intraarticular injection of MIA, then left for four weeks, after which the swelling diameter was measured. Next, the treatment was given for 21 days and after that the rat joints were taken to measure TNF- α levels by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

The mean TNF- α levels in pg/mL were as follows: 24.37 ± 1.90 ; 328.81 ± 3.17 ; 283.99 ± 7.72 ; 189.03 ± 3.77 ; and 93.05 ± 4.63 . The administration of AGF TGF- β had an effect in suppressing TNF- α levels compared to the negative control group and approaching TNF- α levels of the normal control group ($p < 0.05$).

AGF has an effect on restoring anabolic factor activity and suppressing TNF- α activity in osteoarthritis-induced albino rat.

Keywords: *Activated growth factor, growth factor, Osteoarthritis, TNF- α*

KATA PENGANTAR

Puji syukur atas berkat dan rahmat Allah SWT sehingga karya tulis yang berjudul “Pengaruh Faktor Pertumbuhan Platelet Terhadap Kadar *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- α) pada Tikus Putih Model Osteoarthritis” dapat diselesaikan. Karya tulis ini disusun untuk memenuhi tugas akhir dalam mendapatkan gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked). Penulis menyadari dalam penyusunan karya tulis ini banyak sekali doa, bimbingan, saran, serta semangat dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terima kasih kepada seluruh pihak yang telah membantu dalam menyelesaikan skripsi ini. Khususnya kepada :

1. dr. Ziske Maritska, M.Si.Med selaku dosen pembimbing I dan dr. Rachmat Hidayat, M.Sc selaku dosen pembimbing II yang telah menyediakan waktunya untuk membimbing, memberikan arahan, saran, serta motivasi sehingga skripsi ini dapat tersusun.
2. dr. Ayesah Augusta Rosdah, M.Biomed, PhD selaku penguji I dan Bu Rara Inggarsih, S.ST., M.Kes selaku penguji II yang telah memberikan masukan dan kritik membangun agar karya tulis ini menjadi lebih baik.
3. Kedua orang tua saya, kakak-kakak saya, keluarga, dan kerabat terdekat yang senantiasa memberikan doa dan dukungan penuh kepada saya sehingga saya dapat menyusun karya tulis ini.
4. Sahabat perjuangan saya dalam penelitian ini (Rizky dan Sarah), AKMJ, PASKIB, Penghuni Villgar, Sarmud, kakak tingkat sekaligus bagian dari teman terbaik saya, Leo Vernadesly dan Siti Azira Putri, serta teman-teman lainnya yang tidak bisa saya sebutkan satu per satu yang selalu memberi saya semangat dan menghibur saya selama penyusunan karya tulis ini.

Palembang, November 2023



Najla Khairunnisa

DAFTAR ISI

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS	iii
ABSTRAK	vi
ABSTRACT	Error! Bookmark not defined.
RINGKASAN	viii
SUMMARY	Error! Bookmark not defined.
KATA PENGANTAR.....	ix
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR TABEL.....	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xviii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Hipotesis Penelitian	5
1.5 Manfaat Penelitian	5
1.5.1 Manfaat Teoritis	5
1.5.2 Manfaat Klinis.....	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Osteoarthritis.....	6
2.1.1 Definisi.....	6
2.1.2 Prevalensi dan Tingkat Insiden Osteoarthritis	6
2.1.3 Etiologi dan Faktor Risiko Osteoarthritis	7
2.1.4 Anatomi dan Histologi Sendi Synovial.....	9
2.1.5 Sitokin Proinflamasi dalam Kejadian Osteoarthritis.....	13

2.1.6	Patofisiologi Osteoarthritis	19
2.1.7	Manifestasi Klinis	27
2.1.8	Tata Laksana Osteoarthritis.....	28
2.2	Platelet	30
2.2.1	Struktur Platelet.....	30
2.2.2	Potensi <i>Growth Factor</i> dari Platelet sebagai Terapi Biologis Masa Kini.....	35
2.3	<i>Growth Factor</i>	35
2.3.1	Definisi.....	35
2.3.2	Klasifikasi <i>Growth Factor</i>	36
2.3.3	Cara Kerja <i>Growth Factor</i>	39
2.3.4	Peran <i>Growth Factor</i> dalam Reparasi Kartilago.....	41
2.4	Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α)	52
2.4.1	Karakteristik TNF- α	52
2.4.2	TNF- α dalam Kerusakan Sel.....	53
2.5	Tikus Eksperimen	57
2.5.1	Anatomi dan Histologi Sendi Lutut Tikus Eksperimen	57
2.5.2	Jenis Tikus Eksperimen Albino dalam Pengembang Studi Osteoarthritis.....	59
2.5.3	Nilai Laboratorium Normal Tikus Eksperimen Terpilih.....	60
2.5.4	Tindakan Anestesi pada Tikus Eksperimen.....	62
2.5.5	Metode Induksi Osteoarthritis kepada Tikus Eksperimen ...	63
2.6	<i>Enzyme Linked Immunosorbant Assay</i> (ELISA).....	66
2.6.1	Terminologi dalam Pemeriksaan ELISA	67
2.6.2	Ragam Jenis ELISA	68
2.7	Kerangka Teori.....	70
2.8	Kerangka Konsep.....	71
BAB III METODE PENELITIAN.....		72

3.1	Jenis Penelitian	72
3.2	Tempat dan Waktu Penelitian	72
3.3	Populasi dan Sampel.....	72
3.3.1	Subjek Penelitian.....	72
3.3.2	Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	73
3.4	Variabel Penelitian	73
3.4.1	Variabel Bebas.....	73
3.4.2	Variabel Tergantung	73
3.4.3	Variabel Universal.....	74
3.5	Definisi Operasional	75
3.6	Prosedur Pengumpulan Data.....	76
3.6.1	Alat dan Bahan.....	76
3.6.2	Persiapan Aklimatisasi Hewan Uji.....	76
3.6.3	Produksi Faktor Pertumbuhan Platelet.....	76
3.6.4	Induksi Osteoarthritis pada Hewan Uji.....	77
3.6.5	Pengumpulan Data	77
3.6.6	Pengukuran Kadar <i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i> dengan ELISA <i>kit</i>	78
3.7	Teknik Pengolahan dan Analisis Data	79
3.8	Kerangka Operasional.....	81
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....		82
4.1	Hasil.....	82
4.1.1	Hasil Uji Normalitas dan Homogenitas Rerata Kadar TNF- α 82	
4.1.2	Hasil Uji Kesesuaian Konsentrasi Faktor Pertumbuhan Platelet	83
4.2	Pembahasan	84

4.2.1 Kerja <i>Monoiodoacetate</i> dalam Menginduksi Terjadinya Osteoarthritis pada Hewan Uji.....	85
4.2.2 Kerja <i>Transforming Growth Factor Beta</i> (TGF- β) dalam Perbaikan Kartilago dan Menekan Faktor Katabolik	90
4.2.3 Limitasi Penelitian	94
BAB V PENUTUP.....	96
5.1 Kesimpulan	96
5.2 Saran	96
DAFTAR PUSTAKA	98
LAMPIRAN.....	112
BIODATA	122

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur Sendi Synovial.....	9
Gambar 2.2 Komponen Diartrosis dan Potongan Longitudinal Diartrosis Tulang Panjang dengan Pulasan PSH Perbesaran 10x.....	10
Gambar 2.3 Membran Synovial pulasan Mallory trichrome dan Gambaran Skematisnya	11
Gambar 2.4 Kartilago Artikular.....	12
Gambar 2.5 Aktivasi Persinyalan NF- κ B dalam Sel Kondrosit	14
Gambar 2.6 NF- κ B dalam Persinyalan PDGF.....	15
Gambar 2.7 TNF- α dalam Progresivitas OA	16
Gambar 2.8 IL-1 β dalam Progresivitas OA.....	18
Gambar 2.9 Proses Differensiasi Kondrosit pada Lesi Kartilago.....	24
Gambar 2.10 Perbandingan Sendi Normal dan Sendi Terlibat OA	24
Gambar 2.11 Piramida Terapi Osteoarthritis	28
Gambar 2.12 Diagram skematik pembentukan sel induk hematopoetik	31
Gambar 2.13 Produksi Platelet dari Megakaryosit.....	32
Gambar 2.14 Adhesi Platelet	32
Gambar 2.15 Struktur Platelet	33
Gambar 2.16 TGF- β Superfamily	36
Gambar 2.17 Mekanisme Aksi Growth Factor.....	39
Gambar 2.18 Perbedaan Peran Persinyalan FGFR pada Kartilago Artikular.....	42
Gambar 2.19 Skema Peran FGF2 dan FGF18 dalam Homeostasis Kartilago.....	43
Gambar 2.20 Jalur Persinyalan PDGF dalam Perbaikan Sel.....	44
Gambar 2.21 Skema IGF-1 dalam Perbaikan Kartilago Artikular	46
Gambar 2.22 Skema Persinyalan TGF- β	48
Gambar 2.23 Kartilago Artikular karena Ketidakseimbangan ALK1:ALK5	48
Gambar 2.24 Struktur Murin TNF	52
Gambar 2.25 Kerja TNF- α melalui Reseptor TNF	54
Gambar 2.26 Jalur Persinyalan TNF- α	55

Gambar 2.27 Kerangka Tulang Tikus Eksperimen.....	57
Gambar 2.28 Diseksi Tulang Panjang Tikus Eksperimen Menampilkan bone marrow dan Trabekula.....	57
Gambar 2.29 Histologi Kartilago Artikular Tampak Sel Kondrosit	58
Gambar 2.30 Histologi Sendi Lutut Tikus.....	59
Gambar 2.31 ELISA plate	66
Gambar 2.32 Jenis ELISA	68
Gambar 3.1 Alur Kerja Penelitian.....	81
Gambar 4.1 Peran Gliseraldehida-3-fosfat dalam Proses Glikolisis.....	86
Gambar 4.2 Disfungsi Mitokondria dan Produksi ROS dalam Sel Kondrosit pada Kartilago yang mengalami OA	87
Gambar 4.3 Skema Patogenesis Osteoarthritis.....	89
Gambar 4.4 Kerja TGF- β dalam Perbaikan Kartilago.....	93

DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1 Grading Histopatologi Osteoarthritis menurut OARSI	26
Tabel 2.2 Gejala dan Tanda Osteoarthritis.....	27
Tabel 2. 3 Faktor yang dilepaskan oleh <i>specific α-granule</i> platelet	33
Tabel 2.4 <i>Growth Factor</i> dan Efek Seluler yang Dimiliki	38
Tabel 2.5 Data Hematologi dan Faktor Koagulan Normal Tikus Putih galur Wistar Jantan Usia 8 – 16 Minggu (Clifford & Giknis, 2008)	60
Tabel 2.6 Data Hematologi Normal Tikus Putih galur Wistar Jantan (He Q, et al., 2017)	61
Tabel 2.7 Data Hematologi Normal Tikus Putih galur Wistar Jantan (Vigneshwar, et al., 2021).....	61
Tabel 2.8 Anestesi Injeksi yang Dapat Diberikan pada Tikus Eksperimen	63
Tabel 3.1 Definisi Operasional dalam Penelitian	75
Tabel 3.2 Pengelompokan Sampel.....	77
Tabel 4.1 Nilai kadar dan hasil uji normalitas dan homogenitas rerata kadar TNF- α pada joint hewan uji.	83
Tabel 4.2 Uji Kesesuaian Konsentrasi TGF- β dalam FPP dari Platelet terhadap Kadar TNF- α pada joint hewan uji.	83

DAFTAR SINGKATAN

ADAMTS	: <i>a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs</i>
ALK	: <i>anaplastic lymphoma kinase</i>
Alpha SMA	: <i>alpha smooth muscle actin</i>
AP-1	: <i>activating protein-1</i>
BMP	: <i>bone morphogenetic protein</i>
CCL5	: <i>C-C motif chemokine ligand 5</i>
CDK	: <i>cyclin dependent kinase</i>
Col2a1	: <i>collagen type II alpha 1</i>
COX	: <i>cyclooxygenase</i>
ECM	: <i>extracellular Matrix</i>
ELISA	: <i>enzyme linked immunosorbent assay</i>
ERK	: <i>extracellular signal-regulated kinase</i>
FADD	: <i>Fas-associated death domain</i>
FGF	: <i>fibroblast growth factor</i>
FPP	: <i>Faktor pertumbuhan Platelet</i>
IAP	: <i>inhibitor of apoptosis</i>
IGF-1	: <i>insulin like growth factor-1</i>
IKK	: <i>inhibitor of kappa B kinase</i>
IL-1b	: <i>interleukin 1-beta</i>
IL1R	: <i>interleukin 1 receptor</i>
IL-6	: <i>interleukin 6</i>
iNOS	: <i>inducible nitric oxide synthase</i>
JNK	: <i>c-Jun N-Kinase</i>
MAPK	: <i>mitogen activated protein kinase</i>
MCH	: <i>mean corpuscular hemoglobin</i>
MCHC	: <i>mean corpuscular hemoglobin concentration</i>
MCV	: <i>mean corpuscular volume</i>
MIA	: <i>monoiodoacetate</i>
MMP	: <i>matrix metalloproteinase</i>

MPV	: <i>mean platelet volume</i>
NADPH	: <i>nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate</i>
NEMO	: <i>NF-κB essential modulator</i>
NF- κ B	: <i>nuclear factor of kappa beta</i>
NO	: <i>nitric oxide</i>
NOS	: <i>nitric oxide synthase</i>
OA	: <i>osteoarthritis</i>
OAINS	: <i>obat anti inflamasi non steroid</i>
OD	: <i>optical density</i>
PDGF	: <i>platelet derived growth factor</i>
PGE2	: <i>prostaglandin E2</i>
PI3K	: <i>phosphatidylinositol 3-kinase</i>
PKC δ	: <i>protein kinase c omega</i>
PLC γ	: <i>phospholipase c gamma</i>
pRB	: <i>protein retinoblastoma</i>
RANKL	: <i>receptor activator of nuclear factor kappa beta ligand</i>
RANTES	: <i>regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted</i>
RIP1	: <i>receptor interacting serine/threonine kinase 1</i>
SMAD	: <i>suppressor of mothers of against decapentaplegic</i>
STAT	: <i>signal transducers and activator of transcription</i>
TAB	: <i>TAK1-binding protein</i>
TAD	: <i>trans activation domain</i>
TAK1	: <i>transforming growth factor beta activated kinase-1</i>
TBR	: <i>transforming growth factor beta receptor</i>
TGF- β	: <i>transforming growth factor beta</i>
TNF- α	: <i>tumor necrosis factor alpha</i>
TNFR	: <i>tumor necrosis factor receptor</i>
TRADD	: <i>tumor necrosis factor receptor type-1 associated death domain</i>
TRAF	: <i>TNF receptor associated factor</i>
VEGF	: <i>vascular endothelial growth factor</i>

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Osteoarthritis (OA) merupakan bentuk penyakit sendi yang paling umum ditemukan di dunia dan diasosiasikan oleh usia, menjadikan OA sebagai salah satu permasalahan kesehatan yang serius. Sebuah studi bahkan menunjukkan bahwa lebih dari 80% orang berusia di atas 55 tahun setidaknya memiliki satu sendi mengalami osteoarthritis.¹ Osteoarthritis dapat mengganggu *activity daily living* penderitanya dengan serius dikarenakan penyakit ini menyerang sendi, mengakibatkan kegagalan fungsi seperti berkurangnya *range of movement* dan rasa nyeri pada sendi penderita. Selain gangguan secara fisik, penurunan kualitas hidup yang dialami oleh penderita OA pun dapat menjadi pencetus terjadinya gangguan psikis pada penderitanya dikarenakan gangguan fisik yang dialami membuat mereka mengalami keterbatasan dalam bekerja, melakukan aktivitas fisik, dan melakukan hobi mereka.²

Berdasarkan data *Global Burden of Disease* tahun 2019, menyatakan bahwa sekitar 528 juta penduduk dunia mengalami osteoarthritis pada tahun 2019. Dari angka tersebut, 73% di antaranya adalah kelompok usia di atas 55 tahun dengan wanita menjadi kelompok yang memimpin dengan angka 60%.³ Dengan prevalensi angka 365 juta, sendi lutut tercatat sebagai sendi yang kerap mengalami osteoarthritis, diikuti panggul dan tangan.⁴ Di Indonesia, 70% pasien osteoarthritis adalah mereka yang berusia di atas 65 tahun.⁵ Dilansir dari Badan Pusat Statistik, per tahun 2022, angka harapan hidup penduduk Indonesia mencapai pada kisaran angka 69-74 tahun.⁶ Seiring meningkatnya angka harapan hidup, maka prevalensi osteoarthritis di Indonesia tentu saja mengalami peningkatan pula mengingat penyakit ini merupakan penyakit yang berkaitan erat dengan usia.

Osteoarthritis bermula pada titik dimana dinamika antara faktor anabolik dan katabolik yang berperan pada metabolisme kartilago sudah mulai menghilang, oleh karena itulah kejadian ini kerap terjadi pada mereka yang sudah lanjut usia. Normalnya, sel akan terus melakukan regenerasi termasuk sel-sel kondrosit pada

kartilago artikular. Saat sel kondrosit pada kartilago mengalami mekanisme kematian terprogram atau apoptosis, maka akan terjadi pelepasan debris yang akan mengisi celah sendi. Debris tersebut selanjutnya akan memicu aktivasi sistem imun dan terjadinya proses fagositosis debris yang menstimulasi pelepasan sitokin proinflamasi sebagai faktor katabolik, antara lain TNF- α , IL-1 β , dan IL-6. Pada kondisi normal, sitokin proinflamasi tersebut akan bekerja secara dinamis dengan komponen faktor anabolik pada kartilago, seperti TGF- β , IGF-1, dan BMP yang dimana mereka bekerja untuk memicu terjadi regenerasi sel kondrosit yang hilang, mengisi kembali kartilago artikular dengan sehat. Namun, seiring berjalannya waktu kemampuan regenerasi tersebut menurun dan dikenal dengan fenomena *wear-and-tear* yang menyebabkan awal mula mekanisme osteoarthritis dimulai. Pada osteoarthritis, faktor anabolik tersebut menurun drastis, sedangkan pelepasan debris secara terus menerus membuat faktor katabolik meningkat. Ketidakseimbangan tersebut akan menghasilkan sebuah lingkaran setan yang dimana aktivasi faktor katabolik yang berinteraksi dengan reseptornya akan menghasilkan kembali sitokin proinflamasi yang lain dan protease yang merusak matriks ekstraseluler kartilago artikular.^{7,8} Salah satu sitokin proinflamasi yang memainkan peran besar dalam kejadian ini adalah TNF- α . Apabila TNF- α berikatan dengan reseptornya, maka akan terbentuk dua kompleks yang menghasilkan *output* yang berbeda dan tentunya merugikan untuk komponen kartilago artikular. Kompleks pertama TNF- α akan mengaktifasi jalur MAPK dan NF- κ B yang dimana hasil dari aktivasi jalur persinyalan tersebut adalah peningkatan berbagai mediator inflamasi dan produksi protease yang mendegradasi matriks ekstraseluler kartilago artikular. Selain itu, adapula kompleks kedua yang memicu terjadinya aktivasi enzim procaspase 8/10 dan caspase 3 untuk mengirimkan sinyal apoptosis.⁸

Hingga saat ini, belum ada pengobatan yang benar-benar menyembuhkan penyakit degeneratif ini selain *total knee replacement* yang dilakukan saat kondisi osteoarthritis sudah benar-benar memburuk.⁹ Biasanya, seseorang dengan osteoarthritis mengonsumsi obat anti inflamasi non steroid (OAINS) sebagai terapi simptomatik untuk mengelola rasa sakit yang dirasakan akibat inflamasi kronik yang terjadi pada sendi yang terlibat dan bukanlah tata laksana kuratif untuk

osteoarthritis. Pemberian obat tersebut didasari atas minimnya pengobatan kuratif untuk osteoarthritis.¹ Penggunaan obat ini dalam jangka panjang bukan tanpa efek samping. Studi menunjukkan, penggunaan OAINS dalam jangka panjang akan menyebabkan terjadinya lesi gastroduodenal, gambaran gastritis erosif.¹⁰ Pada studi yang dilakukan pada tahun 1996 menggunakan pemeriksa endoskopi, diperkirakan 50% dari pasien yang mengonsumsi OAINS secara rutin memiliki gambaran erosi pada mukosa lambung dan 10% - 30% memiliki ulserasi.¹¹ Hal ini pun menjadi kekhawatiran dikarenakan berbagai komplikasi yang dapat disebabkan dari kejadian ini tentunya akan mempengaruhi kualitas hidup pasien. Oleh karena itu, hingga saat ini dunia kesehatan terus melakukan penelitian demi menemukan temuan baru untuk pengobatan kuratif osteoarthritis.

Terapi biologis merupakan pilihan yang cukup menjanjikan dalam untuk mengobati osteoarthritis secara kuratif yang dimana terapi kuratif juga dapat mengurangi bahkan menghilangkan simptom sebuah penyakit. Secara definitif, terapi biologis adalah bentuk terapi/pengobatan yang bahannya didapatkan dari organisme hidup yang dapat memodifikasi sistem imun penerimanya.¹² Apabila ditilik kembali, osteoarthritis terjadi karena adanya gangguan aspek biologis pada tubuh, sehingga pendekatan biologis merupakan pilihan yang baik untuk menyelesaikan permasalahan ini. Sejatinya, tubuh manusia memiliki mekanismenya sendiri untuk memperbaiki kerusakan dan mempertahankan jaringan di tubuh. Salah satu komponen yang berperan dalam mekanisme tersebut adalah *growth factor*. *Growth factor* merupakan kumpulan protein yang berperan dalam menstimulasi berbagai kerja sel saat mereka teraktivasi karena berikatan dengan reseptornya, seperti diferensiasi, proliferasi, dan reparasi jaringan tubuh.¹³ Banyak studi yang sedang berlomba-lomba untuk mengembangkan *growth factor* sebagai pilihan terapi baru untuk berbagai penyakit kronis. Salah satunya, sebuah studi yang dilakukan oleh Engel, dkk. pada tahun 2019 menunjukkan bahwa, pemberian terapi *targeted* VEGF menginduksi pemulihan ginjal dalam jangka pada penyakit ginjal kronis.¹⁴ Selain itu, adapula sebuah studi yang menyatakan bahwa terapi pemberian *growth factor* merupakan strategi terapi yang sangat potensial untuk mengontrol

inflamasi kronik dan meningkatkan kemampuan perbaikan kartilago pada osteoarthritis.¹⁵

Platelet merupakan reservoir penting dalam pelepasan *growth factor* di dalam tubuh dan memiliki peran krusial dalam penyembuhan jaringan dan respons imun. Platelet sendiri menghasilkan *growth factor* dari bagiannya yang disebut sebagai *specific α -granules*. Berbagai *growth factor* dilepaskan oleh platelet, antara lain adalah PDGF dan TGF- β sebagai *growth factor* yang paling banyak terkandung di platelet. Selain kedua *growth factor* tersebut, adapula *growth factor* lain yang berperan menguntungkan untuk tubuh seperti IGF-1, FGF, VEGF, dan EGF.¹⁶ Dapat dilihat di masa yang modern ini, banyak sekali terapi yang menggunakan platelet sebagai bahan utamanya, seperti terapi *platelet-rich plasma* (PRP) yang banyak ditemukan sebagai pengobatan alternatif. Hal ini dikarenakan platelet kaya akan *growth factor* yang mendorong berbagai proses penyembuhan.

Oleh karena itu, melihat potensi platelet yang kaya akan *growth factor*, peneliti tertarik untuk melakukan studi yang bertujuan untuk mengetahui pengaruh faktor pertumbuhan platelet terhadap kadar TNF- α tikus putih model osteoarthritis.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat pengaruh dari pemberian faktor pertumbuhan platelet terhadap kadar *Tumor Necrosis Factor Alpha* pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar model osteoarthritis?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui adanya pengaruh dari pemberian faktor pertumbuhan platelet terhadap kadar *Tumor Necrosis Factor Alpha* pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar model osteoarthritis.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui rerata kadar sitokin proinflamasi *Tumor Necrosis Factor Alpha* pada masing-masing kelompok perlakuan hewan uji setelah diberikan faktor pertumbuhan platelet yang dinilai menggunakan metode sandwich ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*).

2. Menganalisis perbedaan hasil rerata kadar sitokin proinflamasi *Tumor Necrosis Factor Alpha* pada masing-masing kelompok perlakuan hewan uji.

1.4 Hipotesis Penelitian

- H₀** : Faktor pertumbuhan platelet tidak memiliki pengaruh terhadap kadar *Tumor Necrosis Factor Alpha* pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar model osteoarthritis.
- H₁** : Faktor pertumbuhan platelet memiliki pengaruh terhadap kadar *Tumor Necrosis Factor Alpha* pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar model osteoarthritis.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritis

1. Penelitian ini dapat dijadikan sebagai referensi bagi para sejawat terkait manajemen baru osteoarthritis.
2. Penelitian ini meningkatkan eksplorasi potensi faktor pertumbuhan dari platelet dalam pengelolaan penyakit kronis

1.5.2 Manfaat Klinis

1. Diharapkan faktor pertumbuhan platelet dapat dilakukan uji klinis sebagai terapi alternatif osteoarthritis apabila memiliki efektivitas yang signifikan.
2. Masyarakat mendapatkan tatalaksana osteoarthritis terbaru yang bekerja dengan cara meminimalisir agen pencetus kerusakan kartilago artikular dengan melakukan injeksi faktor pertumbuhan platelet secara intraartikular.

DAFTAR PUSTAKA

1. Blom A, Warwick D, Whitehouse MR. Apley & Solomon's System of Orthopaedics and Trauma (10th ed.). 2018.
2. Kim DJ. A Study on the Physical Activities, Mental Health, and Health-Related Quality of Life of Osteoarthritis Patients. *Osong Public Health Res Perspect*. 2019 Dec;10(6):368–75.
3. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020 Oct 17;396(10258):1204–22.
4. Long H, Liu Q, Yin H, Wang K, Diao N, Zhang Y, et al. Prevalence Trends of Site-Specific Osteoarthritis From 1990 to 2019: Findings From the Global Burden of Disease Study 2019. *Arthritis Rheumatol*. 2022 Jul;74(7):1172–83.
5. Sananta P, Qurotu'ain NA, Widasmara D, Noviyya E. Correlation between Grade of Knee Osteoarthritis with Quality of Life of Patient in Secondary Referral Hospital in Indonesia. *Open Access Maced J Med Sci*. 2022 Apr 12;10(B):993–6.
6. Badan Pusat Statistik. Angka Harapan Hidup (AHH) Menurut Provinsi dan Jenis Kelamin (Tahun), 2020-2022 [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 5]. Available from: <https://www.bps.go.id/indicator/40/501/1/angka-harapan-hidup-ahh-menurut-provinsi-dan-jenis-kelamin.html>
7. Koh RH, Jin Y, Kim J, Hwang NS. Inflammation-Modulating Hydrogels for Osteoarthritis Cartilage Tissue Engineering. *Cells*. 2020 Feb 12;9(2):419.
8. Mathiessen A, Conaghan PG. Synovitis in osteoarthritis: current understanding with therapeutic implications. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2017 Dec 2;19(1):18. Available from: <http://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-017-1229-9>
9. Palmer S, Cross M. Total Knee Arthroplasty (TKA) [Internet]. 2022. [cited 2023 Aug 5]. Available from:

- <https://emedicine.medscape.com/article/1250275-overview#:~:text=The%20primary%20indication%20for%20total,Radiograph%20demonstrating%20posttraumatic%20osteoarthritis>.
10. Rogoveanu OC, Streba CT, Vere CC, Petrescu L, Trăistaru R. Superior digestive tract side effects after prolonged treatment with NSAIDs in patients with osteoarthritis. *J Med Life*. 2015;8(4):458–61.
 11. Laine L. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Gastropathy. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 1996 Jul;6(3):489–504.
 12. Gotwals J, Felson S, Gersten T. Biological Therapy (Immunotherapy) [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 5]. Available from: <https://www.urmc.rochester.edu/encyclopedia/content.aspx?ContentTypeID=85&ContentID=P00566#:~:text=Biological%20therapy%20is%20medicine%20that,Immunotherapy>
 13. Stone WL, Leavitt L, Varacallo M. Physiology, Growth Factor. 2023.
 14. Engel JE, Williams E, Williams ML, Bidwell GL, Chade AR. Targeted VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) Therapy Induces Long-Term Renal Recovery in Chronic Kidney Disease via Macrophage Polarization. *Hypertension*. 2019 Nov;74(5):1113–23.
 15. Parris W, Roides B. Platelet rich plasma in osteoarthritis: More than a growth factor therapy. *Musculoskelet Regen*. 2018 May 21;3.
 16. Pavlovic V, Ciric M, Jovanovic V, Stojanovic P. Platelet Rich Plasma: a short overview of certain bioactive components. *Open Med (Wars)*. 2016;11(1):242–7.
 17. Mobasher A, Batt M. An update on the pathophysiology of osteoarthritis. *Ann Phys Rehabil Med*. 2016 Dec;59(5–6):333–9.
 18. Hsu H, Siwiec RM. Knee Osteoarthritis. 2023.
 19. Johnson VL, Hunter DJ. The epidemiology of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014 Feb;28(1):5–15.
 20. Cui A, Li H, Wang D, Zhong J, Chen Y, Lu H. Global, regional prevalence, incidence and risk factors of knee osteoarthritis in population-based studies. *EClinicalMedicine*. 2020 Dec;29–30:100587.

21. Green JA, Hirst-Jones KL, Davidson RK, Jupp O, Bao Y, MacGregor AJ, et al. The potential for dietary factors to prevent or treat osteoarthritis. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2014 May 26;73(2):278–88.
22. Litwic A, Edwards MH, Dennison EM, Cooper C. Epidemiology and burden of osteoarthritis. *Br Med Bull*. 2013 Mar 1;105(1):185–99.
23. Hussain SM, Cicuttini FM, Alyousef B, Wang Y. Female hormonal factors and osteoarthritis of the knee, hip and hand: a narrative review. *Climacteric*. 2018 Apr;21(2):132–9.
24. Silverwood V, Blagojevic-Bucknall M, Jinks C, Jordan JL, Protheroe J, Jordan KP. Current evidence on risk factors for knee osteoarthritis in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Apr;23(4):507–15.
25. Nedunchezhiyan U, Varughese I, Sun AR, Wu X, Crawford R, Prasadam I. Obesity, Inflammation, and Immune System in Osteoarthritis. *Front Immunol*. 2022;13:907750.
26. Aubourg G, Rice SJ, Bruce-Wootton P, Loughlin J. Genetics of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022 May;30(5):636–49.
27. Palazzo C, Nguyen C, Lefevre-Colau MM, Rannou F, Poiraudeau S. Risk factors and burden of osteoarthritis. *Ann Phys Rehabil Med*. 2016 Jun;59(3):134–8.
28. Abdel-Hafiz HA, Horwitz KB. Role of epigenetic modifications in luminal breast cancer. *Epigenomics*. 2015 Aug;7(5):847–62.
29. Lu B, Ahmad O, Zhang FF, Driban JB, Duryea J, Lapane KL, et al. Soft drink intake and progression of radiographic knee osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative. *BMJ Open*. 2013;3(7).
30. Lu B, Driban JB, Xu C, Lapane KL, McAlindon TE, Eaton CB. Dietary Fat Intake and Radiographic Progression of Knee Osteoarthritis: Data From the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Mar;69(3):368–75.

31. Dai Z, Niu J, Zhang Y, Jacques P, Felson DT. Dietary intake of fibre and risk of knee osteoarthritis in two US prospective cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2017 Aug;76(8):1411–9.
32. Joseph GB, McCulloch CE, Nevitt MC, Neumann J, Lynch JA, Lane NE, et al. Associations Between Vitamins C and D Intake and Cartilage Composition and Knee Joint Morphology Over 4 Years: Data From the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Sep;72(9):1239–47.
33. Misra D, Booth SL, Tolstykh I, Felson DT, Nevitt MC, Lewis CE, et al. Vitamin K deficiency is associated with incident knee osteoarthritis. *Am J Med*. 2013 Mar;126(3):243–8.
34. LaPrade CM, Dornan GJ, Granan LP, LaPrade RF, Engebretsen L. Outcomes After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction Using the Norwegian Knee Ligament Registry of 4691 Patients: How Does Meniscal Repair or Resection Affect Short-term Outcomes? *Am J Sports Med*. 2015 Jul;43(7):1591–7.
35. Henriksen M, Creaby MW, Lund H, Juhl C, Christensen R. Is there a causal link between knee loading and knee osteoarthritis progression? A systematic review and meta-analysis of cohort studies and randomised trials. *BMJ Open*. 2014 Jul 15;4(7):e005368–e005368.
36. Drake RL, Vogl AW, Mitchell AWM. *Gray's Basic Anatomy*. Philadelphia: Elsevier, Inc; 2012.
37. Mescher A. *Histologi Dasar Junquiera: Teks & Atlas, Edisi 12*. Jakarta: EGC; 2011.
38. Goldring MB. . Cartilage and Chondrocytes. In: *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 9th ed. Saunders; 2013.
39. Sulzbacher I. Osteoarthritis: histology and pathogenesis. *Wien Med Wochenschr*. 2013 May;163(9–10):212–9.
40. Scanzello CR. Chemokines and inflammation in osteoarthritis: Insights from patients and animal models. *Journal of Orthopaedic Research*. 2017 Apr;35(4):735–9.

41. Marcu KB, Otero M, Olivotto E, Borzi RM, Goldring MB. NF-kappaB signaling: multiple angles to target OA. *Curr Drug Targets*. 2010 May;11(5):599–613.
42. Hoffmann A, Baltimore D. Circuitry of nuclear factor kappaB signaling. *Immunol Rev*. 2006 Apr;210:171–86.
43. Yasuda T. Activation of Akt leading to NF-κB up-regulation in chondrocytes stimulated with fibronectin fragment. *Biomed Res*. 2011 Jun;32(3):209–15.
44. Yao Q, Wu X, Tao C, Gong W, Chen M, Qu M, et al. Osteoarthritis: pathogenic signaling pathways and therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther*. 2023 Feb 3;8(1):56.
45. Romashkova JA, Makarov SS. NF-kappaB is a target of AKT in anti-apoptotic PDGF signalling. *Nature*. 1999 Sep 2;401(6748):86–90.
46. Molnar V, Matišić V, Kodvanj I, Bjelica R, Jeleč Ž, Hudetz D, et al. Cytokines and Chemokines Involved in Osteoarthritis Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 26;22(17).
47. Westacott CI, Barakat AF, Wood L, Perry MJ, Neison P, Bisbinas I, et al. Tumor necrosis factor alpha can contribute to focal loss of cartilage in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2000 May;8(3):213–21.
48. Wojdasiewicz P, Poniatowski ŁA, Szukiewicz D. The Role of Inflammatory and Anti-Inflammatory Cytokines in the Pathogenesis of Osteoarthritis. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:1–19.
49. Zelová H, Hošek J. TNF-α signalling and inflammation: interactions between old acquaintances. *Inflammation Research*. 2013 Jul 18;62(7):641–51.
50. Dinarello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev*. 2018 Jan;281(1):8–27.
51. Boraschi D, Tagliabue A. The interleukin-1 receptor family. *Semin Immunol*. 2013 Dec 15;25(6):394–407.
52. He Y, Li Z, Alexander PG, Ocasio-Nieves BD, Yocum L, Lin H, et al. Pathogenesis of Osteoarthritis: Risk Factors, Regulatory Pathways in Chondrocytes, and Experimental Models. *Biology (Basel)*. 2020 Jul 29;9(8).

53. Ege F. Pathogenesis, Pathology and Genetics of Osteoarthritis. In: Rheumatoid Arthritis. IntechOpen; 2022.
54. Kiapour AM, Sieker JT, Proffen BL, Lam TT, Fleming BC, Murray MM. Synovial fluid proteome changes in ACL injury-induced posttraumatic osteoarthritis: Proteomics analysis of porcine knee synovial fluid. *PLoS One*. 2019;14(3):e0212662.
55. Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Castruita-De la Rosa C, Ramirez-Acuña JM, Perez-Romero BA, Guerrero-Rodriguez JF, et al. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 20;21(24).
56. Heinemeier KM, Schjerling P, Heinemeier J, Møller MB, Krogsgaard MR, Grum-Schwensen T, et al. Radiocarbon dating reveals minimal collagen turnover in both healthy and osteoarthritic human cartilage. *Sci Transl Med*. 2016 Jul 6;8(346):346ra90.
57. Rim YA, Ju JH. The Role of Fibrosis in Osteoarthritis Progression. *Life (Basel)*. 2020 Dec 23;11(1).
58. Pritzker KPH, Gay S, Jimenez SA, Ostergaard K, Pelletier JP, Revell PA, et al. Osteoarthritis cartilage histopathology: grading and staging. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006 Jan;14(1):13–29.
59. Hwang HS, Kim HA. Chondrocyte Apoptosis in the Pathogenesis of Osteoarthritis. *Int J Mol Sci*. 2015 Oct 30;16(11):26035–54.
60. Sen R, Hurley JA. Osteoarthritis. 2023.
61. Williams O, Sergent SR. Histology, Platelets. 2023.
62. Hall JE. Guyton dan Hall: Buku Ajar Fisiologi Kedokteran, Edisi ke-13. Singapore: Elsevier, Pte Ltd; 2019.
63. Wang Y, Rehemian A, Spring CM, Kalantari J, Marshall AH, Wolberg AS, et al. Plasma fibronectin supports hemostasis and regulates thrombosis. *J Clin Invest*. 2014 Oct;124(10):4281–93.
64. Hoffbrand AV, Moss PAH. Essential Haematology. 6th ed. New Jersey: Wiley-Blackwell; 2011.
65. Bakta IM. Hematologi Klinik Ringkas. Jakarta: EGC; 2006.

66. Andrews RK, Berndt MC. Platelet physiology and thrombosis. *Thromb Res.* 2004;114(5–6):447–53.
67. Repsold L, Joubert AM. Platelet Function, Role in Thrombosis, Inflammation, and Consequences in Chronic Myeloproliferative Disorders. *Cells.* 2021 Nov 5;10(11).
68. Das D, Adhikary S, Banerjee A, Kumar A, Pathak S, Dutharoy AK. Non-Hemostatic Functions of Human Blood Platelets: Effects of Bioactive Compounds. 2022;
69. Gabriel A. Wound Healing and Growth Factors [Internet]. 2018 [cited 2023 Jun 29]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1298196-overview>
70. Laiva AL, O'Brien FJ, Keogh MB. Innovations in gene and growth factor delivery systems for diabetic wound healing. *J Tissue Eng Regen Med.* 2018 Jan;12(1):e296–312.
71. Cieslik-Bielecka A, Bielecki T, Gazdzik TS, Arendt J, Król W, Szczepanski T. Autologous platelets and leukocytes can improve healing of infected high-energy soft tissue injury. *Transfus Apher Sci.* 2009 Aug;41(1):9–12.
72. Mishra A, Harmon K, Woodall J, Vieira A. Sports medicine applications of platelet rich plasma. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012 Jun;13(7):1185–95.
73. Gilbert S. *Developmental Biology.* 7th ed. Sunderland, MA: Sinauer Associates; 2003.
74. Rodwell VW. *Harper's illustrated biochemistry.* 30th ed. New York: McGraw Hill; 2015.
75. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev.* 2004 Aug;25(4):581–611.
76. Fredriksson L, Li H, Eriksson U. The PDGF family: four gene products form five dimeric isoforms. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2004 Aug;15(4):197–204.
77. Tallquist M, Kazlauskas A. PDGF signaling in cells and mice. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2004 Aug;15(4):205–13.

78. Heldin CH. Targeting the PDGF signaling pathway in tumor treatment. *Cell Commun Signal*. 2013 Dec 20;11:97.
79. Drabsch Y, ten Dijke P. TGF- β signalling and its role in cancer progression and metastasis. *Cancer Metastasis Rev*. 2012 Dec;31(3–4):553–68.
80. Herbst RS. Review of epidermal growth factor receptor biology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;59(2 Suppl):21–6.
81. Charoenlarp P, Rajendran AK, Iseki S. Role of fibroblast growth factors in bone regeneration. *Inflamm Regen*. 2017;37:10.
82. Ornitz DM, Itoh N. The Fibroblast Growth Factor signaling pathway. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*. 2015;4(3):215–66.
83. Wamsley HL, Iwaniec UT, Wronski TJ. Selected Extraskkeletal Effects of Systemic Treatment with Basic Fibroblast Growth Factor in Ovariectomized Rats. *Toxicol Pathol*. 2005 Aug 25;33(5):577–83.
84. Griffeth RJ, Bianda V, Nef S. The emerging role of insulin-like growth factors in testis development and function. *Basic Clin Androl*. 2014;24:12.
85. Brahmkhatri VP, Prasanna C, Atreya HS. Insulin-like growth factor system in cancer: novel targeted therapies. *Biomed Res Int*. 2015;2015:538019.
86. Nakamura T, Mizuno S. The discovery of hepatocyte growth factor (HGF) and its significance for cell biology, life sciences and clinical medicine. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2010;86(6):588–610.
87. Bakshi N, Khan M, Bedi A. Growth Factors. In: *Biologics in Orthopaedic Surgery*. Elsevier; 2019. p. 19–25.
88. Wulandari E, Hendarmin LA. *Integrasi Biokimia dalam Modul Kedokteran*. Jakarta: Lembaga Penelitian UIN Syarif Hidayatullah; 2010.
89. Waltenberger J. Modulation of Growth Factor Action. *Circulation*. 1997 Dec 2;96(11):4083–94.
90. Song B, Estrada KD, Lyons KM. Smad signaling in skeletal development and regeneration. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2009;20(5–6):379–88.
91. Ellman MB, Yan D, Ahmadinia K, Chen D, An HS, Im HJ. Fibroblast growth factor control of cartilage homeostasis. *J Cell Biochem*. 2013 Apr;114(4):735–42.

92. Xie Y, Zinkle A, Chen L, Mohammadi M. Fibroblast growth factor signalling in osteoarthritis and cartilage repair. *Nat Rev Rheumatol*. 2020 Oct;16(10):547–64.
93. Nash TJ, Howlett CR, Martin C, Steele J, Johnson KA, Hicklin DJ. Effect of platelet-derived growth factor on tibial osteotomies in rabbits. *Bone*. 1994;15(2):203–8.
94. Brandl A, Angele P, Roll C, Prantl L, Kujat R, Kinner B. Influence of the growth factors PDGF-BB, TGF-beta1 and bFGF on the replicative aging of human articular chondrocytes during in vitro expansion. *J Orthop Res*. 2010 Mar;28(3):354–60.
95. Guérit E, Arts F, Dachy G, Boulouadnine B, Demoulin JB. PDGF receptor mutations in human diseases. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2021 Apr 15;78(8):3867–81.
96. Liu S, Deng Z, Chen K, Jian S, Zhou F, Yang Y, et al. Cartilage tissue engineering: From proinflammatory and anti-inflammatory cytokines to osteoarthritis treatments (Review). *Mol Med Rep*. 2022 Mar;25(3).
97. Balcom NT, Berg-Johansen B, Dills KJ, Van Donk JR, Williams GM, Chen AC, et al. In vitro articular cartilage growth with sequential application of IGF-1 and TGF- β 1 enhances volumetric growth and maintains compressive properties. *J Biomech Eng*. 2012 Mar;134(3):031001.
98. Wen C, Xu L, Xu X, Wang D, Liang Y, Duan L. Insulin-like growth factor-1 in articular cartilage repair for osteoarthritis treatment. *Arthritis Res Ther*. 2021 Oct 30;23(1):277.
99. Sun K, Luo J, Guo J, Yao X, Jing X, Guo F. The PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in osteoarthritis: a narrative review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2020 Apr;28(4):400–9.
100. Massagué J, Xi Q. TGF- β control of stem cell differentiation genes. *FEBS Lett*. 2012 Jul 4;586(14):1953–8.
101. Qian Y, Han Q, Chen W, Song J, Zhao X, Ouyang Y, et al. Platelet-Rich Plasma Derived Growth Factors Contribute to Stem Cell Differentiation in Musculoskeletal Regeneration. *Front Chem*. 2017;5:89.

102. Wang W, Rigueur D, Lyons KM. TGF β signaling in cartilage development and maintenance. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2014 Mar;102(1):37–51.
103. Huang F, Chen YG. Regulation of TGF- β receptor activity. *Cell Biosci*. 2012;2(1):9.
104. van der Kraan PM. The changing role of TGF β in healthy, ageing and osteoarthritic joints. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 Mar;13(3):155–63.
105. van der Kraan PM, Goumans MJ, Blaney Davidson E, ten Dijke P. Age-dependent alteration of TGF- β signalling in osteoarthritis. *Cell Tissue Res*. 2012 Jan;347(1):257–65.
106. Wang J, Zohar R, McCulloch CA. Multiple roles of alpha-smooth muscle actin in mechanotransduction. *Exp Cell Res*. 2006 Feb 1;312(3):205–14.
107. Agarwal C, Britton ZT, Alaseirlis DA, Li Y, Wang JHC. Healing and Normal Fibroblasts Exhibit Differential Proliferation, Collagen Production, α -SMA Expression, and Contraction. *Ann Biomed Eng*. 2006 Apr 28;34(4):653–9.
108. Hu B, Wu Z, Phan SH. Smad3 Mediates Transforming Growth Factor- β -Induced α -Smooth Muscle Actin Expression. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2003 Sep;29(3):397–404.
109. Terada S, Ota S, Kobayashi M, Kobayashi T, Mifune Y, Takayama K, et al. Use of an antifibrotic agent improves the effect of platelet-rich plasma on muscle healing after injury. *J Bone Joint Surg Am*. 2013 Jun 5;95(11):980–8.
110. Jang DI, Lee AH, Shin HY, Song HR, Park JH, Kang TB, et al. The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) in Autoimmune Disease and Current TNF- α Inhibitors in Therapeutics. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 8;22(5).
111. Atzeni F, Sarzi-Puttini P. Tumor Necrosis Factor. In: *Brenner's Encyclopedia of Genetics*. Elsevier; 2013. p. 229–31.
112. Idriss HT, Naismith JH. TNF alpha and the TNF receptor superfamily: structure-function relationship(s). *Microsc Res Tech*. 2000 Aug 1;50(3):184–95.

113. Jiang Y, Yu M, Hu X, Han L, Yang K, Ba H, et al. STAT1 mediates transmembrane TNF- α -induced formation of death-inducing signaling complex and apoptotic signaling via TNFR1. *Cell Death Differ.* 2017 Apr 10;24(4):660–71.
114. Grell M, Douni E, Wajant H, Löhden M, Clauss M, Maxeiner B, et al. The transmembrane form of tumor necrosis factor is the prime activating ligand of the 80 kDa tumor necrosis factor receptor. *Cell.* 1995 Dec;83(5):793–802.
115. Pobeziinskaya YL, Liu Z. The role of TRADD in death receptor signaling. *Cell Cycle.* 2012 Mar 28;11(5):871–6.
116. Pasparakis M, Vandenabeele P. Necroptosis and its role in inflammation. *Nature.* 2015 Jan 15;517(7534):311–20.
117. Brenner D, Blaser H, Mak TW. Regulation of tumour necrosis factor signalling: live or let die. *Nat Rev Immunol.* 2015 Jun 26;15(6):362–74.
118. Kim JJ, Lee SB, Park JK, Yoo YD. TNF- α -induced ROS production triggering apoptosis is directly linked to Romo1 and Bel-XL. *Cell Death Differ.* 2010 Sep 5;17(9):1420–34.
119. Probert L. TNF and its receptors in the CNS: The essential, the desirable and the deleterious effects. *Neuroscience.* 2015 Aug;302:2–22.
120. Johnson GL, Nakamura K. The c-jun kinase/stress-activated pathway: regulation, function and role in human disease. *Biochim Biophys Acta.* 2007 Aug;1773(8):1341–8.
121. Morgan MJ, Liu ZG. Reactive oxygen species in TNF α -induced signaling and cell death. *Mol Cells.* 2010 Jul;30(1):1–12.
122. Maynard RL, Downes N. Introduction to the Skeleton. In: *Anatomy and Histology of the Laboratory Rat in Toxicology and Biomedical Research.* Elsevier; 2019. p. 11–22.
123. Kendall E. Brown Rat [Internet]. *Encyclopedia Britannica.* 2023 [cited 2023 Jul 23]. Available from: <https://www.britannica.com/animal/brown-rat>.
124. Warmink K, Rios JL, van Valkengoed DR, Korthagen NM, Weinans H. Sprague dawley rats develop more joint damage compared to wistar-han rats

- in a high fat-high sucrose groove model of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021 Apr;29:S138.
125. Clifford CB, Giknis MLA. *Clinical Laboratory Parameters for Crl:WI(Han)*. 2008.
 126. He Q, Su G, Liu K, Zhang F, Jiang Y, Gao J, et al. Sex-specific reference intervals of hematologic and biochemical analytes in Sprague-Dawley rats using the nonparametric rank percentile method. *PLoS One*. 2017;12(12):e0189837.
 127. Vigneshwar R, Arivuchelvan A, Mekala P, Imayarasi K. Sex-specific reference intervals for Wistar albino rats: hematology and clinical biochemistry. *Indian Journal of Animal Health*. 2021 Jun 1;60(1):58–65.
 128. Hidayat R, Patricia Wulandari. Protocol for Anesthesia Animal Model in Biomedical Study. *Bioscientia Medicina : Journal of Biomedicine and Translational Research*. 2021 Mar 8;5(3):522–6.
 129. Pitcher T, Sousa-Valente J, Malcangio M. The Monoiodoacetate Model of Osteoarthritis Pain in the Mouse. *J Vis Exp*. 2016 May 16;(111).
 130. Hidayat R, Patricia Wulandari. Euthanasia Procedure of Animal Model in Biomedical Research. *Bioscientia Medicina : Journal of Biomedicine and Translational Research*. 2021 Mar 8;5(3):517–21.
 131. American Veterinary Medical Association. AVMA Guidelines for the Euthanasia of Animals: 2020 Edition [Internet]. 2020 [cited 2023 Aug 4]. Available from: <https://www.avma.org/KB/Policies/Documents/euthanasia.pdf>
 132. Hidayat R, Patricia Wulandari. Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) Technique Guideline. *Bioscientia Medicina : Journal of Biomedicine and Translational Research*. 2021 Jan 29;5(2):352–8.
 133. Sakamoto S, Putalun W, Vimolmangkang S, Phoolcharoen W, Shoyama Y, Tanaka H, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay for the quantitative/qualitative analysis of plant secondary metabolites. *J Nat Med*. 2018 Jan;72(1):32–42.

134. Silva TA, Ferreira LF de C, Pereira MC de S, Calvet CM. Differential Role of TGF- β in Extracellular Matrix Regulation During Trypanosoma cruzi-Host Cell Interaction. *Int J Mol Sci*. 2019 Sep 29;20(19).
135. Cavallo C, Roffi A, Grigolo B, Mariani E, Pratelli L, Merli G, et al. Platelet-Rich Plasma: The Choice of Activation Method Affects the Release of Bioactive Molecules. *Biomed Res Int*. 2016;2016:6591717.
136. Parisa N, Hidayat R, Maritska Z, Prananjaya BA. Evaluation of the anti-gout effect of Sonchus Arvensis on monosodium urate crystal-induced gout arthritis via anti-inflammatory action - an in vivo study. *Med Pharm Rep*. 2021 Jul;94(3):358–65.
137. Ängeby Möller K, Klein S, Seeliger F, Finn A, Stenfors C, Svensson CI. Monosodium iodoacetate-induced monoarthritis develops differently in knee versus ankle joint in rats. *Neurobiol Pain*. 2019;6:100036.
138. CMHC Committee. Prosedur Pemeriksaan ELISA [Internet]. 2022 [cited 2023 Aug 4]. Available from: pada: https://cattleyapublicationservices.com/?p=383#google_vignette
139. de Sousa Valente J. The Pharmacology of Pain Associated With the Monoiodoacetate Model of Osteoarthritis. *Front Pharmacol*. 2019 Sep 18;10.
140. Zhu P, Wang Z, Sun Z, Liao B, Cai Y. Recombinant platelet-derived growth factor-BB alleviates osteoarthritis in a rat model by decreasing chondrocyte apoptosis in vitro and in vivo. *J Cell Mol Med*. 2021 Aug;25(15):7472–84.
141. Zheng L, Zhang Z, Sheng P, Mobasheri A. The role of metabolism in chondrocyte dysfunction and the progression of osteoarthritis. *Ageing Res Rev*. 2021 Mar;66:101249.
142. Guilak F, Nims RJ, Dicks A, Wu CL, Meulenbelt I. Osteoarthritis as a disease of the cartilage pericellular matrix. *Matrix Biology*. 2018 Oct;71–72:40–50.
143. Loeser RF. Aging and osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2011 Sep;23(5):492–6.
144. Mobasheri A, Rayman MP, Gualillo O, Sellam J, van der Kraan P, Fearon U. The role of metabolism in the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 May 6;13(5):302–11.

145. Jenei-Lanzl Z, Meurer A, Zaucke F. Interleukin-1 β signaling in osteoarthritis – chondrocytes in focus. *Cell Signal*. 2019 Jan;53:212–23.
146. He Y, Wu Z, Xu L, Xu K, Chen Z, Ran J, et al. The role of SIRT3-mediated mitochondrial homeostasis in osteoarthritis. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2020 Oct 28;77(19):3729–43.
147. Hamilton B, Tol JL, Knez W, Chalabi H. Exercise and the platelet activator calcium chloride both influence the growth factor content of platelet-rich plasma (PRP): overlooked biochemical factors that could influence PRP treatment. *Br J Sports Med*. 2015 Jul;49(14):957–60.
148. Huang F, Chen YG. Regulation of TGF- β receptor activity. *Cell Biosci*. 2012;2(1):9.
149. Agarwal C, Britton ZT, Alaseirlis DA, Li Y, Wang JHC. Healing and normal fibroblasts exhibit differential proliferation, collagen production, alpha-SMA expression, and contraction. *Ann Biomed Eng*. 2006 Apr;34(4):653–9.
150. Wang Y, Jin Z, Jia S, Shen P, Yang Y, Huang Y. Mechanical stress protects against chondrocyte pyroptosis through TGF- β 1-mediated activation of Smad2/3 and inhibition of the NF- κ B signaling pathway in an osteoarthritis model. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2023 Mar;159:114216.
151. van der Kraan PM. Inhibition of transforming growth factor- β in osteoarthritis. Discrepancy with reduced TGF β signaling in normal joints. *Osteoarthr Cartil Open*. 2022 Mar;4(1):100238.
152. Qureshi HY, Ahmad R, Sylvester J, Zafarullah M. Requirement of phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling pathway for regulation of tissue inhibitor of metalloproteinases-3 gene expression by TGF-beta in human chondrocytes. *Cell Signal*. 2007 Aug;19(8):1643–51.
153. Leivonen SK, Lazaridis K, Decock J, Chantry A, Edwards DR, Kähäri VM. TGF- β -elicited induction of tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP)-3 expression in fibroblasts involves complex interplay between Smad3, p38 α , and ERK1/2. *PLoS One*. 2013;8(2):e57474.