

KEDOKTERAN BERKELANJUTAN
ILMU PENYAKIT DALAM
RSUD DA SOFTOMO



Naskah Lengkap

PENDIDIKAN KEDOKTERAN BERKELANJUTAN XXVI

ILMU PENYAKIT DALAM 2011





RSUD Dr. SOETOMO
SURABAYA

Naskah Lengkap
PENDIDIKAN KEDOKTERAN
BERKELANJUTAN XXVI

ILMU PENYAKIT DALAM
2011

Tim Editor

Askandar Tjokroprawiro
Chairul Effendi
Joewono Soeroso
Moch Thaha

PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS PENYAKIT DALAM INDONESIA
DEPARTEMEN - SMF ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN UNAIR
RSUD Dr. SOETOMO SURABAYA

Naskah Lengkap
Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXVI
Ilmu Penyakit Dalam

Editor :

Askandar Tjokroprawiro, Chairul Effendi, Joewono Soeroso, Moch. Thaha

Editor Pelaksana :

Budi Widodo, Musofa Rusli, Cahyo Wibisono Nugroho

©2011 Departemen - SMF Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga - RSUD. Dr. Soetomo Surabaya

409 + xii hlm

ISSN 1412-6664

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

Dilarang memperbanyak, mencetak, dan menerbitkan sebagian atau seluruh isi buku ini dengan cara dan bentuk apapun juga tanpa seizin penulis dan Departemen - SMF Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga - RSUD. Dr. Soetomo, Surabaya

Diterbitkan pertama kali oleh :

Departemen - SMF Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga - RSUD. Dr. Soetomo
Surabaya, Agustus 1987

Contributors

Prof. Dr. Agung Pranoto dr, MKes, Sp.PD, K-EMD, FINASIM
Division of Endocrinology and Metabolism-Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine Airlangga University -Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Prof.Dr. Askandar Tjokroprawiro dr, Sp.PD, K-EMD, FINASIM
Division of Endocrinology and Metabolism-Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine Airlangga University -Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Prof. Dr. Djoko Soemantri, dr, Sp.JP(K) FIHA
Department of Cardiology and Vascular Medicine
Faculty of Medicine Airlangga University -Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Prof. H.R. Mohammad Yogiantoro dr, Sp.PD, K-GH, FINASIM
Division of Nephrology and Hypertension-Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine Airlangga University -Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Prof. Iswan A. Nusi dr, Sp.PD,K-GEH, FINASIM
Division of Gastroentero-Hepatology-Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine Airlangga University -Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Prof. Dr. Nasronudin, dr, Sp.PD, K-PTI, FINASIM
Division of Tropical and Infectious Diseases - Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine Airlangga University -Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Prof. Soebandiri dr, Sp.PD,K-HOM, FINASIM
Division of Hematology and Medical Oncology-Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine Airlangga University -Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Prof. Dr. Suharto dr, MSc, MPdK, DTMH, Sp.PD, K-PTI, FINASIM
Division of Tropical and Infectious Diseases - Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine Airlangga University -Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Dr. Ami Ashariati, dr, Sp.PD,K-HOM, FINASIM
Division of Hematology and Medical Oncology - Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine Airlangga University-Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Dr. Ari Sutjahjo, dr, Sp.PD,K-EMD
Division of Endocrinology and Metabolism-Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine Airlangga University -Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Dr. Joewono Soeroso, dr, MSc, Sp.PD, K-R, FINASIM
Division of Rheumatology - Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine Airlangga University -Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Dr. Usman Hadi, dr, Sp.PD, K-PTI, FINASIM
Division of Tropical Medicin and Infectious - Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine Airlangga University-Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Dr. Yuliasih, dr, Sp.PD,K-R
Division of Rheumatology - Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine Airlangga University -Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Moch. Thaha, dr, Ph.D., Sp.PD,K-GH, FINASIM
Division of Nephrology and Hypertension - Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine Airlangga University-Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Ari Baskoro dr, Sp.PD, K-AI, FINASIM
Division of Allergy and Immunology-Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine Airlangga University -Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Chandra Irwanadi dr, Sp.PD,K-GH, FINASIM
Division of Nephrology and Hypertension - Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine Airlangga University -Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Chairul Effendi dr, Sp.PD,K-AI, FINASIM
Division of Allergy and Immunology-Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine Airlangga University -Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Gatot Soegiarto dr, Sp.PD, K-AI, FINASIM
Division of Allergy and Immunology-Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine Airlangga University-Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Hadiq Firdausi, dr, Sp.PD
Department of Internal Medicine Faculty of Medicine Airlangga University -Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Herry Purbayu dr, Sp.PD, K-GEH, FINASIM
Division of Gastroentero-Hepatology-Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine Airlangga University-Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Jusri Ichwani dr, Sp.PD, K-Ger, FINASIM
Division of Geriatry - Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine Airlangga University-Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Nunuk Mardiana, dr, Sp.PD,K-GH, FINASIM
Division of Nephrology and Hypertension - Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine Airlangga University-Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Soetomo Boedi Setiawan, dr, Sp.PD, K-GEH, FINASIM
Division of Gastroentero-Hepatology - Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine Airlangga University-Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Pranawa, dr, Sp.PD, K-GH, FINASIM
Division of Nephrology and Hypertension - Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine Airlangga University-Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Slamet Hariadi Z, dr, Sp.P(K)
Department of Pulmonology
Faculty of Medicine Airlangga University-Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Soebagijo Adi S., dr, Sp.PD,K-EMD, FINASIM
Division of Endocrinology and Metabolism-Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine Airlangga University-Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Sri Murtiwi, dr, Sp.PD,K-EMD, FINASIM
Division of Endocrinology and Metabolism-Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine Airlangga University -Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

Titong Sugihartono, dr, Sp.PD,K-GEH, FINASIM
Division of Gastroentero-Hepatology-Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine Airlangga University-Dr.Soetomo Teaching Hospital, Surabaya

KATA SAMBUTAN KETUA PANITIA PKB XXVI FK UNAIR – RSUD Dr. SOETOMO SURABAYA

Assalamualikum. Wr. Wb.

Sejawat yang terhormat,

Puji syukur ke hadirat Allah Swt, dengan rahmat dan hidayahnya yang tak pernah putus, kita bisa menerbitkan buku naskah lengkap PKB XXVI Ilmu Penyakit Dalam ini. Kita semua telah menyadari bahwa Ilmu Penyakit Dalam termasuk subspecialisasinya tidak pernah berhenti berkembang. Kita juga harus mengikuti perkembangan tersebut agar tidak tertinggal, menjaga dan meningkatkan profesionalisme dan daya saing menghadapi globalisasi, dan agar dapat memberikan pelayanan medis yang terbaik bagi penderita.

Penyegaran ilmu pengetahuan kita memang dapat dilakukan dengan melalui internet, majalah-majalah kedokteran, jurnal-jurnal kedokteran dll, tetapi Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan (PKB) tetap merupakan media terbaik untuk menyegarkan pengetahuan kita dan untuk mengikuti perkembangan ilmu kedokteran yang terbaru. Berkaitan dengan itu, PAPDI cabang Surabaya bekerjasama dengan Departemen/ SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Unair – RSUD Dr. Soetomo, menyelenggarakan PKB XXVI pada tanggal 22-24 Juli 2011, dengan tema

Problems and Decision Making in Internal Medicine

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan ini akan membahas topik-topik yang terkait dengan perkembangan terbaru dunia kedokteran dari cabang-cabang ilmu subspecialisasi antara lain Alergi-Imunologi, Endokrin-Metabolik, Hematologi-Onkologi, Kardiologi, Nefrologi-Hipertensi, Pulmonologi, Rematologi, Tropik-Infeksi, Gastro-Entero-Hepatologi, dan Geriatri.

Oleh karena keterbatasan waktu dalam penyusunan dan penyuntingan, mungkin menyebabkan beberapa kesalahan dan kekurangan pada buku ini. Untuk itu kami mohon maaf dan mohon saran untuk edisi berikutnya.

Kami mengucapkan banyak terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada para penulis yang di tengah kesibukannya masing-masing masih menyempatkan diri memberikan sumbangsinya. Kami juga berterima kasih kepada para editor, dan semua pihak yang memungkinkan terbitnya buku ini. Semoga Allah SWT memberikan balasan atas segala amal dan kebaikannya karena telah

berbagi ilmunya kepada kita semua. Semoga bermanfaat untuk menyelamatkan, menyembuhkan, dan memberikan pelayanan yang baik bagi pasien, dan semoga kita senantiasa diberi rahmat kesehatan, sukses dan kebahagiaan.

Wassalamualaikum.Wr.Wb.

Surabaya, 22 Juli 2011

Ketua Panitia PKB XXVI Ilmu Penyakit Dalam



Ari Baskoro, dr, Sp.PD,K-AI

KATA SAMBUTAN KETUA PAPDI CABANG SURABAYA

Assalamualikum. Wr. Wb.

Pertama-tama kita panjatkan puji syukur ke hadirat Allah SWT, yang telah memberikan rahmat dan hidayah-Nya sehingga pada hari ini kita dapat menghadiri acara Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan (PKB) XXVI Ilmu Penyakit Dalam ini.

Pendidikan kedokteran tidak berhenti hanya setelah mendapatkan gelar saja, karena selalu terjadi perkembangan ilmu kedokteran yang semakin pesat. Dokter harus selalu melakukan pengembangan dan mengikuti perkembangan terakhir di dunia ilmu kedokteran, untuk menjaga pengetahuan sehingga kualitas pelayanan kepada penderita dapat semakin meningkat. Selain itu untuk bersaing pada era globalisasi dimana tenaga kesehatan dan sarana kesehatan asing akan masuk ke Indonesia

PAPDI sebagai lembaga berhimpunnya para ahli penyakit dalam merasa berkewajiban untuk meningkatkan pelayanan kesehatan di bidang penyakit dalam. Bekerjasama dengan Departemen Penyakit Dalam FK Unair – RSU dr. Soetomo Surabaya, PAPDI Cabang Surabaya mengadakan Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan (PKB) Ilmu Penyakit Dalam XXVI, yang saat ini mengambil tema

Problems and Decision Making in Internal Medicine.

PKB ini kami harapkan dapat memberikan informasi perkembangan ilmu kedokteran terbaru, contoh kasus dan mendiskusikannya kepada para pakar di bidangnya masing-masing, dan dapat diikuti oleh para dokter spesialis, dokter umum, dan pihak-pihak yang tertarik dengan ilmu penyakit dalam.


Kepada para narasumber, terima kasih telah meluangkan waktunya untuk membuat makalah dan membagikan ilmunya demi kemajuan ilmu kedokteran, ketua panitia beserta seluruh panitia yang telah bekerja keras demi terselenggaranya PKB XXVI ini. Kepada mitra kerja yang tidak dapat kami sebutkan satu persatu, kami ucapkan terima kasih. Karena tanpa kerjasamanya, acara ini tidak dapat terselenggara dengan baik.

Akhirnya kami mengucapkan selamat mengikuti PKB XXVI Ilmu Penyakit Dalam, mudah-mudahan para peserta dapat mengikuti acara dengan baik dan dapat menyerap ilmu yang diberikan untuk meningkatkan kualitas pelayanan kepada penderita. Mohon maaf apabila terdapat kekurangan-kekurangan yang tidak disengaja pada acara ini.

Semoga kegiatan ilmiah ini dapat memberikan kontribusi dalam peningkatan dan perbaikan mutu pelayanan kepada penderita.

Wassalamualaikum. Wr.Wb.

Ketua PAPDI Cabang Surabaya



Poernomo Budi Setiawan, dr, Sp.PD, K-GEH, FINASIM

Daftar Isi

1. Daftar Kontributor	ii
2. Kata Pengantar Ketua Panitia PKB XXVI	v
3. Kata Pengantar Ketua PAPDI Cabang Surabaya	vi
4. Emergencies in Diabetes Mellitus and Thyroid (Clinical Experiences with Several Practical Formulas) <i>Prof. Dr. Askandar Tjokroprawiro, dr, Sp.PD,K-EMD</i>	1
5. Emergencies in SLE <i>Dr. Joewono Soeroso, dr, MSc., Sp.PD,K-R</i>	10
6. Hipertensi dan Sindroma Metabolik <i>Dr. Ari Sutjahjo, dr, Sp.PD,K-EMD</i>	22
7. Fixed Dose Combination Therapy of ARB & Diuretic in Hypertension Patients: The Safety and Efficacy <i>Prof. H. R. Moh. Yogiartoro, dr, Sp.PD,K-GH</i>	27
8. Allergic Inflammation <i>Ari Baskoro, dr, Sp.PD,K-AI</i>	39
9. Initiation and Further Intensification of Insulin Treatment in Type2 Diabetes Mellitus <i>Sri Murtiwi, dr, Sp.PD,K-EMD</i>	48
10. Management of Extended Spectrum β -laktamase Infection (ESBL) <i>Dr. Usman Hadi, dr, Sp.PD,K-PTI</i>	61
11. The Role of Antihistamine in Allergic Diseases <i>Ari Baskoro, dr, Sp.PD,K-AI</i>	71
12. Inlacin® (DLBS 3233): The Novel Insulin Sensitizer with Multiple Unique Mechanisms (Its Clinical Benefits for Patients with Diabetes Mellitus) <i>Prof. Dr. Askandar Tjokroprawiro, dr, Sp.PD,K-EMD</i>	79
13. Saxaglyptin: The New DPP-IV Inhibitor <i>Prof. Dr. Agung Pranoto, dr, M.Kes., Sp.PD,K-EMD</i>	86
14. "Geriatric Giants" Sebagai Manifestasi Utama Kegawat Daruratan Geriatri <i>Jusri Ichwani, dr, Sp.PD,K-Ger</i>	92

15. Ulkus Dekubitus <i>Hadiq Firdausi, dr, Sp.PD</i>	101	28. Diabetes Mellitus - Capita Selecta in Daily Clinical Practice <i>Prof. Dr. Askandar Tjokroprawiro, dr, Sp.PD,K-EMD</i>	262
16. The New Insight Pathomechanisms of Escherichia Coli Infection <i>Dr. Usman Hadi, dr, Sp.PD,K-PTI</i>	107	29. Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism <i>Prof. Soebandiri, dr, Sp.PD,K-HOM</i>	273
17. Cardiogenic Pulmonary Edema <i>Prof. Dr. Djoko Soemantri, dr, Sp.JP(K) FIHA</i>	113	30. Trombosis Pada Keganasan <i>Dr. Ami Ashariati, dr, Sp.PD,K-HOM</i>	287
18. Pulmonary Edema : Pathogenesis and Treatment <i>Slamet Hariadi Z, dr, Sp.P(K)</i>	120	31. The Role of Diuretic in Cirrhotic Patients <i>Titong Sugihartono, dr, Sp.PD,K-GEH</i>	300
19. Hipertensi pada Kehamilan <i>Moch. Thaha, dr, Ph.D., Sp.PD,K-GH</i>	135	32. Controversies of Steroid in Stevens Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis <i>Ari Baskoro, dr, Sp.PD,K-AI</i>	307
20. Konsensus Nasional Penatalaksanaan Imobilisasi dan Komplikasi Akibat Imobilisasi pada Orang Usia Lanjut PB PERGEMI <i>Jusri Ichwani, dr, Sp.PD,K-Ger</i>	146	33. Controversies Steroid Management in Sepsis <i>Prof. Dr. Nasronudin, dr, Sp.PD,K-PTI</i>	315
21. Staging System for HCC and the Value of Evidence Based Guidelines <i>Poernomo Boedi Setiawan, dr, Sp.PD,K-GEH</i>	167	34. Allergic March <i>Chairul Effendi, dr, Sp.PD,K-AI</i>	320
22. Exploring Targeted Therapy Focus: Tyrosin Kinase Inhibitor in HCC patients <i>Dr. Ami Ashariati, dr, Sp.PD,K-HOM</i>	174	35. New Insights in the Management of Allergic Diseases <i>Gatot Soegiarto, dr, Sp.PD,K-AI</i>	323
23. Incretin Treatment Managing Diabetes Focused on Upcoming Liraglutide a GLP-1 Analog <i>Prof. Dr. Agung Pranoto, dr, M.Kes.,Sp.PD,K-EMD</i>	182	36. The Role of PPI in Gastrointestinal Disease With Pregnancy <i>Prof. Iswan A. Nusi, dr, Sp.PD,K-GEH</i>	338
24. The Roles of Vitamin B in Diabetic Vascular Complications (New Emerging Properties of High Dose Vit. B1, Vit B6, and Vit. B12) <i>Prof. Dr. Askandar Tjokroprawiro, dr, Sp.PD,K-EMD</i>	193	37. Strategies to Prevent CVD in Diabetes: Diabetic dyslipidemia. <i>Soebagijo Adi S., dr, Sp.PD,K-EMD</i>	346
25. Microalbuminuria and Macroalbuminuria from Basics to Clinics The Role of Vitamin B in Preventing of Diabetic Kidney Complications <i>Prof. H. R. Moh. Yogiantoro, dr, Sp.PD,K-GH</i>	217	38. Emergencies in chronic hepatitis B Infection focus on acute on chronic hepatitis and acute hepatic flare <i>Poernomo Boedi Setiawan, dr, Sp.PD,K-GEH</i>	351
26. Paradigma Baru Patogenesis Osteoarthritis <i>Dr. Yuliasih, dr, Sp.PD,K-R</i>	243	39. Impaired Fibrinolysis and Insulin Resistance in patients with Hypertension <i>Soebagijo Adi S., dr, Sp.PD,K-EMD</i>	357
27. Kriteria ACR-EULAR 2010 Untuk Diagnosis Arthritis Reumatoid <i>Dr. Joewono Soeroso, dr, MSc., Sp.PD,K-R</i>	256	40. Diagnosis and Treatment of Sepsis : Update on Basic Diagnosis and Management <i>Prof. Dr. Suharto, dr, MSc., DTM&H., MPdK., Sp.PD,K-PTI</i>	361
		41. Hypertension in The Elderly <i>Nunuk Mardiana, dr, Sp.PD,K-GH</i>	377

42. <i>Neglected Tropical Infectious Disease : Problem dan Penanggulangannya</i> <i>Prof. Dr. Suharto, dr, MSc., DTM&H., MPdK., Sp.PD,K-PTI.....</i>	387
43. <i>The Role of Diuretics on Kidney Diseases</i> <i>Chandra Irwanadi M., dr, Sp.PD,K-GH.....</i>	398

Emergencies in Diabetes Mellitus and Thyroid (Clinical Experiences with Several Practical Formulas)

Askandar Tjokroprawiro

Surabaya Diabetes and Nutrition Center – Dr. Soetomo Teaching Hospital
Faculty of Medicine Airlangga University, Surabaya

PENDAHULUAN

Kali ini kuliah umum yang saya berikan adalah dalam bahasa Indonesia dan tidak seperti biasanya yang saya tulis dalam bahasa Inggris. Meskipun dengan judul "Emergencies", sebagai awal dari presentasi saya nanti dan rangkuman dalam makalah ini akan saya dahului dengan beberapa informasi yang termasuk "most recent" yang kurang lebih mencakup sepertiga dari jumlah slide yang saya presentasikan.

Isi dari kuliah umum ini dapat saya klasifikasikan sebagai berikut :

- I. Non Emergencies
- II. Emergencies in Diabetes Mellitus
- III. Emergencies in Thyroid

I. NON EMERGENCIES

Meliputi informasi terbaru tentang beberapa kriteria diagnosis diabetes dan prediabetes.

- A. Kriteria diagnosis diabetes dan prediabetes menurut American Diabetes Association (ADA) 2011
- B. Kriteria diagnosis diabetes menurut American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) 2011
- C. Pentingnya A1C sebagai salah satu target untuk menekan angka kejadian komplikasi "diabetic cardiovascular"

A1C seperti yang tertera pada kriteria DM menurut ADA 2011 dan AACE 2011 memiliki beberapa keuntungan antara lain:

1. A1C menggambarkan rata-rata kadar glukosa darah 2-3 bulan sebelumnya
2. Variasi nilainya tidak sebesar glukosa darah puasa (FPG)
3. Secara kimiawi lebih stabil
4. Lebih nyaman
5. Tidak perlu puasa karena A1C dapat dilakukan kapan saja
6. Berhubungan erat dengan resiko retinopati diabetik
7. Cukup sensitif dan spesifik.

Abbreviation: VEGF = Vascular Endothelial Growth Factor; SDF-1 α = Stromal Cell Derived Factor-1 α ; EPC = endothelial progenitor cell; KAD = Ketoasidosis Diabetik; HONK = Hiperosmoler Non Ketotik; KAAL = Koma Asidosis Asam Laktat; MCC = Metabolic, Cardiovascular and Cancer;

11. Vaziri ND. Roles of Oxidative Stress and Antioxidant Therapy in Chronic Kidney Disease and Hypertension, *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13 : 93-99.
12. Willerson JT, Kereiakes DJ. Endothelial Dysfunction. *Circulation* 2003; 108: 2060-2061.
13. Wilmer WA et al. Management of Glomerular Proteinuria: A Commentary. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 : 3217-3232.
14. Jadidi RB et al. Prevention of Incipient Diabetic Nephropathy by High-Dose Thiamine and Benfotiamine. *Diabetes* Vo. 2, Agustus 2003.
15. N. Rabbani et al. High-dose thiamine therapy for patients with type 2 diabetes and microalbuminuria: a randomised, double-blind placebo-controlled pilot study. Published online, 5 December 2008.
16. Thornalley PJ. The Potential Role of Thiamine (Vitamin B1) in Diabetic Complications. *Current Diabetes Reviews*, 2005, Vol. 1, No. 3
17. Thornalley PJ et al. High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease. *Diabetologia*, 23 February 2007.

--- oOo ---

Paradigma Baru Patogenesis Osteoarthritis

Yuliasih

SubBagian Rematologi-Penyakit Dalam RSUD Dr Soetomo Universitas Airlangga
Surabaya

PENDAHULUAN

Patogenesis osteoarthritis sampai saat ini masih menjadi perdebatan, dahulunya osteoarthritis dianggap hanya suatu proses degeneratif murni. Saat ini dipercaya bahwa osteoarthritis bukan merupakan suatu proses dinamik patologik, biokimia, biomekanik yang menyebabkan kerusakan struktur rawan sendi. Ditandai dengan regenerasi, peningkatan *turnover* komponen matrik, remodeling, *incomplete repair* tidak dan pembentukan tulang baru.

Mekanisme patogenesis osteoarthritis sangat kompleks melibatkan kerusakan tulang rawan, sinovial, tulang dan sumsum tulang, ligamen, otot yang menentukan progresivitas penyakit. Peran sinovium otot, ligamen mungkin tidak diperkirakan sebelumnya. Remodeling rawan sendi diatur tingkat molekuler. Kerusakan osteoarthritis adalah akibat kelainan jaringan rawan sendi dan jaringan sekitarnya terhadap reaksi stres strain yang menimbulkan dampak kerusakan integritas sendi.

Osteoarthritis merupakan salah satu penyakit rematik yang banyak dijumpai di masyarakat dan masih menimbulkan problema yang cukup besar dalam mempengaruhi kualitas hidup penderita. Osteoarthritis menimbulkan kecacatan khususnya pada penderita lansia.

Osteoarthritis merupakan penyakit multi faktorial yang dicetuskan oleh faktor mekanik yang berlebihan saat aktivitas, instabilitas sendi, trauma yang berulang, kelainan metabolik yang terkait dengan faktor usia, obesitas dan faktor herediter.

Osteoarthritis merupakan *slow progresif disease* yang ditandai dengan perubahan metabolik, biokemis, struktur rawan sendi dan jaringan sekitarnya yang menyebabkan kehilangan fungsi sendi secara progresif, nyeri, kerusakan tulang rawan, remodeling tulang subkondral, penebalan kapsul sendi dan peningkatan sekresi jaringan sinovial.

Karakteristik osteoarthritis adalah terjadinya proliferasi sel kondrosit. Penurunan sintesa matrik rawan sendi dan peningkatan degradasi rawan sendi yang ditandai dengan hilangnya perlahan-lahan proteoglikan dan kolagen tipe II, fibrilasi dan pembentukan fibrocartilage serta osteofit. Hasil akhir osteoarthritis adalah kehilangan hemostasis rawan sendi yang menimbulkan kerusakan sendi yang permanen. Sampai saat ini tidak ada terapi kuratif, terapi hanya ditujukan untuk mengontrol nyeri dan memperbaiki fungsi sendi.

Saat ini patogenesis osteoarthritis makin dikenali lebih jelas, osteoarthritis bukan sekedar proses "wear and tear" tetapi juga disertai inflamasi pada rawan sendi.

Inflamasi pada rawan sendi menyebabkan sinovitis dan pembentukan radikal bebas, kedua kondisi ini merangsang produksi sitokin proinflamasi. Sitokin proinflamasi menyebabkan beredarnya progresivitas osteoarthritis. Progresivitas osteoarthritis makin berat bila disertai mekanikal stres, karena mekanikal stres merangsang produksi sitokin proinflamasi. Proses ini menimbulkan inflamasi kronik pada sinovial yang menyebabkan erosi kartilage yang semakin lanjut. Sitokin proinflamasi merupakan kritikal mediator yang merupakan faktor katabolisme rawan sendi. Sitokin-sitokin yang dikenal sebagai katabolik faktor yaitu IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-15, IL-17, IL-18, IL-21, *leukocyte inhibitory factor* (LIF) dan kemokin.

Rawan sendi

Struktur rawan sendi

Rawan sendi merupakan jaringan yang sangat kompleks terdiri dari matriks protein yang dengan jumlah yang bervariasi mulai dari superficial sampai lapisan paling dalam yang fungsinya untuk menahan beban. Rawan sendi merupakan jaringan aktif selalu menjaga keseimbangan komposisi rawan sendi baik selularitas maupun komposisi matrik. Hal ini penting karena untuk mempertahankan fungsinya yang elastik yang berguna meredam beban atau tekanan pada sendi.

Rawan sendi disusun dengan cara sedemikian rupa yang merefleksikan tenaga kompresi dan peregangan dengan memotong tekanan yang ada pada jaringan, juga disebut daerah tangensial, yang juga berfungsi sebagai penyangga beban berat secara statis maupun dinamis yang berulang-ulang dalam jangka waktu yang lama. Fungsi rawan sendi haruslah bersifat *viscoelastis* yang artinya apabila tulang rawan menerima beban tekanan yang tetap, maka perubahan bentuk rawan sendi menjadi tebal dan meningkat dengan berjalannya waktu, yang akan terus berubah sehingga mencapai keseimbangan.

Area *viscoelastis* ini merupakan tempat dimana jaringan menerima tekanan terbesar, tenaga rentang maupun gesekan pada sendi. Keseluruhan fungsi tersebut dilakukan oleh susunan dan kemampuan serat kolagen pada matriks yang lebih dangkal, lebih tipis, dan sering tersusun sejajar satu dengan lainnya serta sejajar pula dengan permukaan sendi, dalam lapisan ini proteoglikan yang kecil lebih banyak terkonsentrasi, sedangkan agregan proteoglikan yang besar muncul pada konsentrasi rendah.

Rawan sendi merupakan jaringan yang dinamis dimana selalu terjadi sintesa anabolisme atau sintesa degradasi dari matriks dan fungsi ini dikendalikan oleh kondrosit. Osteoarthritis merupakan kelainan akibat biomekanik atau kombinasi genetik dan non genetik.

Rawan sendi merupakan jaringan elastik dengan komposisi sebagian besar matrik ekstraseluler dan hanya 2% dari berat keseluruhannya adalah kondrosit. Kondrosit adalah sel yang berada di dalam rawan sendi, dan merupakan satu-satunya sel yang bertanggung jawab untuk produksi dan pemeliharaan dari komponen matriks ekstraseluler. Kondrosit tersebut terletak didalam lakuna

disepanjang matriks rawan sendi dan dikelilingi oleh sekelompok jaringan yang berisi matriks yang kaya akan proteoglikan yang berisi kondroitin sulfat dan air. Kondrosit mengalami aktivitas metabolisme sebagai respon atas kebutuhan lokal. Perubahan biokimiawi dan tekanan mekanik mengakibatkan kenaikan produksi matriks ekstraseluler.

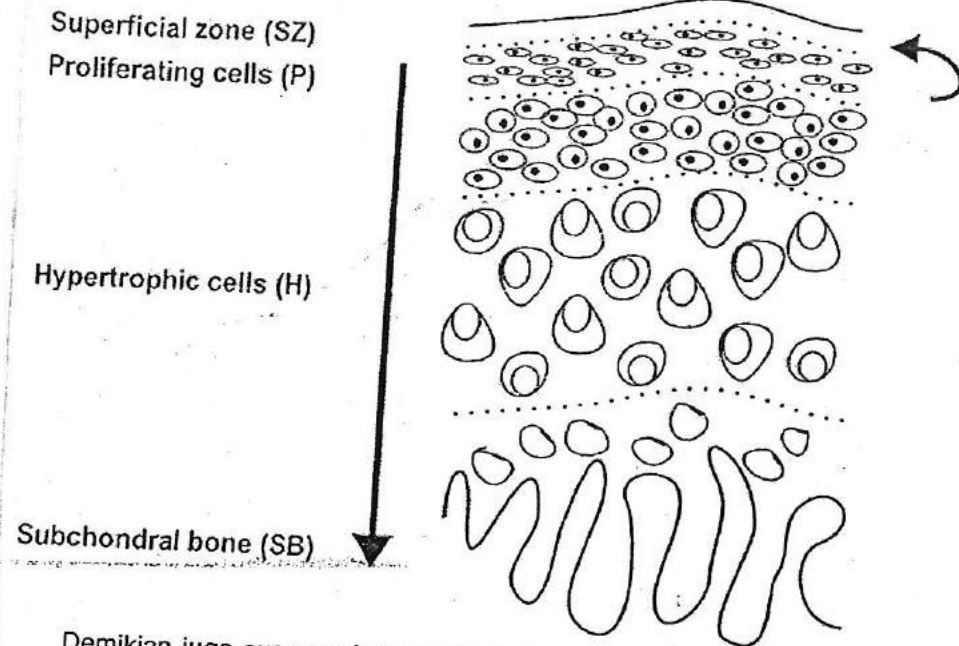
Rawan sendi pada dewasa adalah avaskuler dimana kondrosit merupakan komponen seluler yang sangat unik, pada keadaan normal tidak melakukan pembelahan tetapi selalu menjaga rawan sendi. Kondrosit merupakan satu-satunya sel yang berada di rawan sendi yang spesifik merangsang matriks rawan sendi. Kondrosit memegang peranan dalam menjaga keseimbangan ini. Keseimbangan kartilage ini dipertahankan sejak fase embrio sampai dewasa. Rawan sendi akan dipertahankan oleh kondrosit dalam kondisi normal oleh beberapa faktor yaitu antara lain TGF- β , *insulin growth factors* (IGFs).

Dalam kondisi normal kondrosit jarang dijumpai mengadakan proliferasi, meskipun aktif melakukan metabolisme sehingga seluleritas rawan sendi kondisi normal selalu dipertahankan konstan. Pada usia lanjut pada umumnya ditemukan seluleritas pada rawan sendi berkurang sehingga didapatkan kualitas dan kuantitas rawan sendi menurun. Proliferasi kondrosit dijumpai pada respon rawan sendi terhadap *injury*.

Matrik ekstraseluler mengandung komposisi spesifik, seperempatnya merupakan matrik organik yang terdiri dari agrekan, glikoaminoglikan, dan sepertiganya merupakan kolagen tipe II. Komposisi kolagen pada daerah superficial hampir 87% pada berat kering sedangkan pada lapisan dalam jumlahnya lebih sedikit yaitu 67% berat kering komposisi kolagen yang utama adalah jenis kolagen tipe II sedangkan tipe yang lain juga dijumpai dalam jumlah yang kecil yaitu kolagen tipe VI, IX, X dan XI.

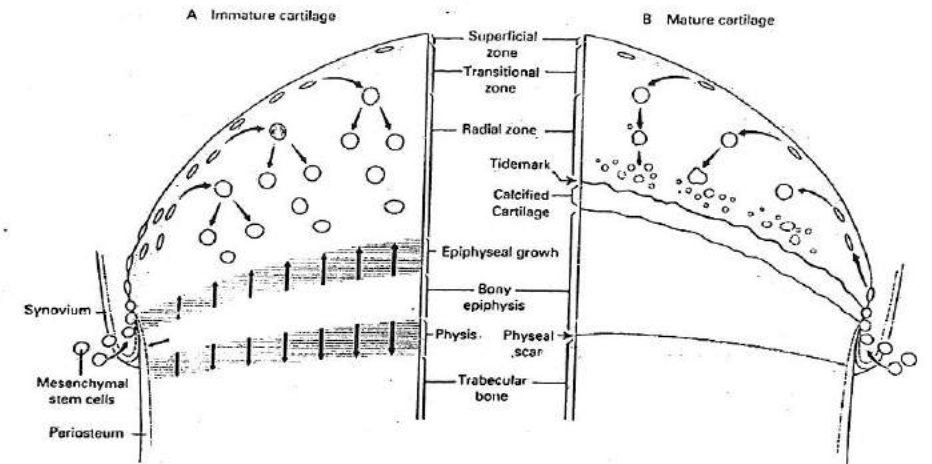
Glycosaminoglican (GAGs) merupakan polisakarida yang bermuatan negatif yang berfungsi meningkatkan kapasitas kompresi rawan sendi dengan cara menahan air. Proteoglikan merupakan protein yang mempunyai berat molekul besar dengan inti protein dengan cabang-cabang protein kondroitin sulphate (CS), dermatan sulphate (DS), heparan sulphate (HS). Proteoglikan dengan cabang-cabangnya disebut *agrecan*. Proteoglikan dengan berat molekul kecil antara lain decorin dan *biglycan*. Proteoglikan dengan berat molekul kecil melekat pada kolagen membentuk jaringan kolagen.

Rawan sendi terbagi dalam zona yang terdiri dari superficial, tengah dan lapisan dalam. Zona-zona ini dibedakan oleh karena perbedaan bentuk selnya dan komposisi matrik rawan sendi. Dari zona yang paling superficial sampai pada zona yang terdalam jumlah kondrosit makin menurun tetapi ukurannya makin ke dalam makin besar serta aktivitas metabolismenya.



Demikian juga susunan kolagen berbeda setiap zona. Kolagen tersusun paralel pada lapisan superficial dan makin kedalam tersusun vertikal yang terpusat pada daerah basal rawan sendi tidak dilengkapi serat sarat nyeri dan pembuluh darah.

Ditinjau antara komposisi matrik dan sel kondrosit maka rawan sendi ini terbagi dalam tiga lapis. Lapisan superficial (*tangensial zone*) jumlah sel kondrosit tidak padat berbentuk pipih dan mempunyai kapasitas sintesa matrik rendah dibanding dengan lapisan lainnya, kolagen fibril tersusun paralel dan makin kepermukaan makin tipis, kadar proteoglycan agregan rendah. Lapisan tengah (*mid zone, transitional zone*) bentuk kondrosit bulat dan sekitarnya dipenuhi matrik ekstraseluler, lapisan tengah ini disebut juga zona transisional. Pada lapisan dalam (*radial zone*) kondrosit tersusun prependicular, sel berada pada titik terendah dengan kondrosit hipertropik pada *growth plate*.



Copyright © 2007, University of Washington. All rights reserved.

Cairan sinovial merupakan komponen yang ikut berfungsi di dalam transmisi tekanan pada sendi. Cairan sendi berperan di dalam fungsi friksi, lubrikasi, dan keausan akibat gesekan kedua permukaan rawan sendi pada setiap pergerakan sendi, selain itu cairan sendi berfungsi memberikan nutrisi dan oksigenasi pada rawan sendi.

Metabolisme rawan sendi

Organisasi matrik makromolekul sangat unik, bila ditinjau kapasitas rawan sendi yang mampu mentransfer tekanan yang menimpa sendi, yang mana kemampuan ini diperankan komponen agrekan, sedangkan kemampuan peregangan diperankan kolagen tipe II. Normal rawan sendi mempertahankan kemampuan ini dengan menjaga keseimbangan komposisinya, dengan cara melakukan keseimbangan antara degradasi dan sintesa matrik (*turnover*), prosesnya berjalan lambat.

Saat ini telah jelas diketahui peranan enzim proteolitik pada proses degradasi matrik, misalnya dideteksinya enzim MMP3 atau MMP1 pada cairan sinovial berkorelasi dengan tingkat degradasi rawan sendi baik pada arthritis inflamasi maupun yang non inflamasi. Ditengarai enzim MMP3 mempunyai peran sangat penting dalam *turnover* komponen matrik. Setiap enzim mempunyai spesifisitas dalam memecah matrik.

Ada beberapa enzim proteolitik yang dikenal antara lain *Metalloproteinase* (MMPs), *Streomyolisine*, *gelatinase A, B*, *Kaptensin*. *Metalloproteinase* mempunyai peranan penting dalam pemecahan matrik makromolekul. Enzim ini disekresi dalam bentuk proenzim yang dapat diaktifkan oleh enzim lainnya misal: MMP-1 diaktifkan oleh *streomyolisine*, MMP-3 diaktifkan oleh *gelatinase A*, sedangkan enzim pengaktif MMP diaktifkan oleh plasmin yang berasal dari plasminogen yang diaktifkan oleh enzim sejenis *urokinase* yang disintesa oleh kondrosit.

PATOGENESIS OSTEOARTRITIS

Patogenesis osteoarthritis merupakan gabungan kelainan mekanik, biologik yang menyebabkan destabilisasi antara proses degradasi dan sintesis dari tulang rawan sendi baik kondrosit, matriks ekstraseluler dan tulang subkondral, meskipun banyak faktor yang terlibat seperti genetik, metabolik, trauma, patogenesis osteoarthritis akan melibatkan semua jaringan pada sendi diartrodial akhirnya perubahan morfologik, bio-mekanik, molekuler, pada sel kondrosit ataupun matriks ekstraseluler akan menyebabkan terjadinya pelunakan, fibrilasi, ulserasi dan kehilangan tulang rawan sendi serta sklerosis, eburnasi tulang subkondral, osteofit dan pembentukan kista subkondral. Pada akhirnya manifestasi klinik berupa nyeri sendi, nyeri gerak, keterbatasan gerak sendi, efusi dan berbagai variasi tingkat inflamasinya tanpa disertai gejala sistemik.

Pada dasarnya patogenesis osteoarthritis disebabkan oleh stress sendi karena obesitas, abnormalitas anatomi, remodeling tulang dan mikrofraktur, kehilangan stabilitas sendi, dan trauma. Penyebab lain osteoarthritis adalah penuaan, penyakit metabolik dan genetik, inflamasi, aktivitas sistem imun. Dasar kelainan osteoarthritis adalah pada rawan sendi.

Tingkat sel perubahan yang terjadi pada osteoarthritis adalah proliferasi, perubahan remodeling matrik baik pada rawan sendi maupun tulang dalam usaha untuk mempertahankan integritas sendi. Kondrosit meningkatkan sintesa matrik ekstraseluler tetapi terkendala oleh karena adanya sitokin proinflamasi yang merusak matrik yang baru tersintesa. Enzim-enzim perusak matrik yaitu MMPs dan ADAMTS. Proses remodeling menjadi terganggu, terjadi gangguan keseimbangan antara anabolisme dan katabolisme menimbulkan kehilangan komponen matrik serta perubahan strukturnya yang menyebabkan perubahan bentuk dari rawan sendi.

Sel kondrosit menjadi hipertropi akibat dari VEGF, RUNX2 dan MMP-13. Selain hipertropi disertai kalsifikasi matriks ekstraseluler sekitar kondrosit yang menimbulkan penipisan rawan sendi, sehingga terjadi perubahan garis demarkasi intra artikuler. Pada tulang subkondral terjadi sklerosis tulang yang disertai penebalan pada *cortical plate*. Remodeling yang berlebihan pada trabekula dan pembentukan osteofit. Perubahan pada daerah subkondral dan trabekula dihubungkan dengan siklus remodeling dari tulang, mungkin terjadi *micro damage* pada tulang.

Ada hubungan biomekanik antara kartilage dan tulang subkondral, yaitu dengan osteoblas, osteoklas dan osteosit. Dalam kondisi normal jaringan subkondral dan rawan sendi merupakan jaringan yang tidak permiabel. Pada osteoarthritis, batasan antara rawan sendi dan tulang subkondral menjadi tidak permiabel karena proses angiogenesis, *fissure* dan robekan rawan sendi, sehingga cairan eksudatif bisa melampaui rawan sendi yang akhirnya merusak rawan sendi.

Pada osteoarthritis, osteoblas menghasilkan IL-6 dan MMPs serta *angiogenic factor*, maka terjadi kerusakan rawan sendi makin hebat. Komunikasi tingkat molekuler, kerusakan kartilage dan tulang melalui jalur MAPK

crossstalk antara osteoblas dan kondrosit yang menimbulkan kerusakan rawan sendi disertai dengan kerusakan jaringan subkondral. Dibuktikan pada pemeriksaan histopatologi pada rawan sendi osteoarthritis didominasi degradasi matrik ekstraseluler yang menyebabkan hilangnya rawan sendi dan dijumpai produksi matrik makromolekul berlebihan antara lain kolagen tipe X, yang mana kolagen ini tidak ditemukan pada rawan sendi normal. Hal ini menandakan bahwa kondrosit telah berubah dalam merespon injury dengan mensintesa matrik dengan kualitas kurang yang baik.

Stres mekanik

Stres mekanik menyebabkan kerusakan rawan sendi yang tidak bersamaan, awalnya terlokalisir pada satu tempat, bila kerusakan ini tidak diperbaiki maka area kerusakan rawan sendi makin meluas yang selanjutnya meningkatkan stres pada sendi. Stres pada sendi mengakibatkan kehilangan rawan sendi lebih lanjut, dan bila sejumlah besar area kehilangan rawan sendi tanpa disertai remodeling rawan sendi menimbulkan mal alignment. Mal alignment akan meningkatkan beban lokal sendi yang tidak merata, semua ini menimbulkan proses lingkaran yang tidak terputus.

Stres mekanik pada daerah subkondral menimbulkan microtrauma, remodeling, penebalan, osteochondral. Perubahan ini menurunkan elastisitas dan energi, rawan sendi selama pergerakan. Instabilitas sendi menyebabkan *laxity* (kelemahan) dari ligamen yang menyebabkan kelemahan otot-otot penyangga sendi. Kelemahan instabilitas sendi menyebabkan ketegangan daripada sinovitis meningkat yang menimbulkan produksi cairan sendi meningkat. Bila tekanan intra artikuler meningkat akan langsung menyebabkan timbulnya stres mekanik pada rawan sendi. Seperti juga peningkatan mekanikal stres pada tulang subkondral juga merangsang terjadinya sinovitis.

Pada studi *in vitro* dilaporkan bahwa, tekanan mekanik pada sendi meningkatkan MMP. Laporan-laporan studi yang terakhir melaporkan bahwa tekanan mekanik dan reaksi inflamasi bersinergisme merangsang katabolik respon yang dirangsang oleh IL-1. Tampaknya tekanan mekanik yang merangsang timbulnya respon degradasi kartilage yang di induksi IL-1.

Terjadinya overloading stres signal sitokin inflamasi yang disebabkan perubahan jaringan sekitarnya merangsang aktivasi NFκB, akhirnya menimbulkan sekresi sitokin pro-inflamasi meningkat. Sitokin pro-inflamasi meningkat ini akan menimbulkan enzim degradasi, selain meningkatkan enzim degradasi menyebabkan apoptosis dan kalsifikasi kondrosit serta pembentukan osteofit.

Rawan sendi dapat rusak karena proses trauma, beban sendi yang berlebihan, ataupun merupakan proses penuaan sehingga terjadi perubahan komposisi, struktur serta matrik rawan sendi. Perubahan ini sebenarnya untuk mempertahankan fungsi rawan sendi. Trauma yang berulang pada sendi akan mengakibatkan kondrosit mengalami perubahan struktur dan sintesa matriks rawan sendi. Pada fase awal setelah trauma, kondrosit merespon trauma

dengan melakukan hidrasi matriks akibat kerusakan jaringan kolagen, yang diikuti dengan hilangnya kelenturan dari lapisan superficial zone.

Trauma sendi yang berulang pada sendi akan mempengaruhi kondrosit dalam produksi enzim-enzim proteolitik serta matrik rawan sendi. Stres mekanik merangsang sitokin proinflamasi melalui jalur janus kinase dan NF κ B. Sitokin proinflamasi ini merangsang peningkatan enzim matrix metalloproteinase 1,2 dan 13 (MMP) dan *aggrecanase* 1 dan 2, ADAMTS merupakan enzim yang bertanggung jawab dalam degradasi kartilage.

Pada osteoarthritis terdapat peningkatan enzim-enzim ini yaitu antara lain *stromelysin* 1 (MMP3), *gelatinase* A (MMP2), *gelatinase* B (MMP-9), *kolagenase* 1 (MMP-1), *kolagenase* 2 (MMP-2), *kolagenase* 3 (MMP-13), MT1-MMP, plasminogen aktivator dan kaptasin B. Kerusakan rawan sendi pada osteoarthritis selain disebabkan oleh enzim-enzim degradasi, namun diperparah dengan adanya sitokin proinflamasi. Faktor lain yaitu produk hasil dari degradasi matrik merangsang proses degradasi, kondisi ini menimbulkan progresivitas degradasi matrik yang tidak terhentikan. Pada osteoarthritis kondrosit gagal merespon degradasi matrik yang berlebihan. Dengan demikian faktor yang memegang peranan penting dalam patogenesis osteoarthritis adalah stres pada sendi yang memicu diproduksinya sintesa enzim proteolitik dan sitokin proinflamasi.

Peran Sitokin Pada Patogenesis Osteoarthritis

Peningkatan sitokin pro-inflamasi pada percobaan in vitro, tekanan biomekanikal menyebabkan signaling pathway pada kondrosit yang mengaktifkan faktor transkripsi menimbulkan kerusakan rawan sendi. Sitokin proinflamasi yang disekresi oleh kondrosit memicu degradasi rawan sendi makin berat karena sitokin ini merangsang kondrosit mensekresi enzim degradasi, MMPs meningkat, peningkatan ADAMTS, penurunan agrecan dan penurunan kolagen tipe II. Pengaruh sitokin menyebabkan degradasi rawan sendi semakin meningkat. Sitokin yang berperan dalam menimbulkan abnormalitas rawan sendi yaitu IL-1 β dan TNF- α . IL-1, TNF- α , IL-6 menurunkan respon kondrosit mensintesa proteoglikan.

IL-1 merupakan sitokin proinflamasi yang terlibat dalam patogenesis osteoarthritis khususnya IL-1 β , interleukin ini terkait dengan kerusakan rawan sendi yang bersinergisme dengan TNF- α . Kedua sitokin ini diproduksi oleh kondrosit, sel mononuklear, osteoblast dan jaringan sinovial. Pada pasien osteoarthritis, kadar IL-1 β dan TNF- α meningkat pada cairan sinovial, membran sinovial, tulang subkondral dan rawan sendi. Ekspresi reseptor IL-1 β meningkat pada kondrosit dan sinovial fibroblast penderita osteoarthritis. Demikian juga ekspresi reseptor TNF- α .

IL-1 β dan TNF- α melakukan down regulasi sintesa matriks ekstraseluler dan menghambat aktivitas anabolik matrik ekstraseluler. Hal ini ditunjukkan pada binatang coba yang diberi IL-1 β menunjukkan sekresi kolagen tipe II dan agrecan menurun, dimana kolagen tipe II dan agrecan ini merupakan komponen terbesar dari rawan sendi. IL-1 β dan TNF- α merangsang kondrosit melepas

beberapa enzim proteolitik antara lain MMP1 (interstitial collagenase), MMP3 (stromelysin) dan MMP13 (collagenase 3). Ketiga enzim protease ini merupakan kunci regulator katabolisme rawan sendi. IL-1 dan TNF- α merangsang ADAMTS dimana ADAMTS ini merupakan enzim katabolik. Enzim ADAM-TS4 dan ADAM-TS5 dapat memecah agrecan tanpa melibatkan enzim metalloproienase.

IL-1 β dan TNF- α secara sinergisme merangsang produksi sitokin proinflamasi antara lain IL-6, kemokin, monocyte chemoattractant, RANTES. IL-1 β dan TNF- α juga merangsang sitokin mediator inflamasi yang berdampak pada kelainan patologi osteoarthritis.

IL-1 β dan TNF- α juga merangsang ekspresi dari *nitric oxide synthase* (iNOS), *soluble phospholipase A2*, *cyclooxygenase* 2, prostaglandin E, *nitric oxide*. *Nitric oxide* (NO) dan prostaglandin E merangsang aktivasi intra artikuler dan detruksi rawan sendi dengan mengaktifasi dan merangsang produksi MMP serta menghambat sintesa anabolik rawan sendi yaitu kolagen dan proteoglikan.

IL-17 merangsang fibroblas sinovial, memproduksi proangiogenik faktor yang bekerja sama dengan TNF- α . IL-17 juga menimbulkan inflamasi rawan sendi dengan cara merangsang kondrosit dan sinovial fibroblas melepas kemokin.

TGF- β mempunyai sifat anabolik dan proliferasi efek pada kondrosit. TGF- β disintesa oleh fibroblas untuk membentuk kolagen tipe II sebagai mekanisme pemulihan rawan sendi. Namun kolagen yang dibentuk oleh fibroblas tetap dihancurkan oleh enzim MMPs, sehingga kolagen tipe II pada sendi tetap mengalami penurunan meskipun TGF- β melakukan pemulihan. Tetapi efek TGF- β tidak sekuat IGF1 atau IGF2. Pada osteoarthritis, TGF β dan IGF merupakan growth faktor dalam pembentukan osteofit.

Rawan sendi yang menipis diawali dengan proses *focal* yang selanjutnya diikuti proses perubahan *turnover* matrik sendi. Proses ini mulainya pada lapisan atas rawan sendi baru diikuti pada lapisan yang lebih dalam proses ini biasanya terjadi bertahun-tahun menurut penelitian berangsur sekitar 3-4 tahun, pada makroskopik tampak rawan sendi yang hipertropik yang disertai dengan meningkatnya sintesa agrecan tetapi sintesa kolagen menurun yang selanjutnya diikuti dengan meningkatnya *turnover* matrik tetapi tidak diikuti dengan peningkatan kualitas matrik sehingga komposisi matrik tidak sempurna lagi pada proses yang lanjut menyebabkan rawan sendi kehilangan serabut kolagen.

Tampaknya faktor yang sangat berperan terhadap mekanisme terjadinya osteoarthritis adalah perubahan biomekanik dan umur yang menimbulkan perubahan fungsi kondrosit menyebabkan inflamasi dan disertai aktivitas sitokin meningkat menyebabkan katabolisme rawan sendi meningkat. Ini dibuktikan pada percobaan in vitro maupun in vivo bahwa peran sitokin proinflamasi sangat besar terhadap kerusakan rawan sendi, terutama pada IL-1 β dan TNF- α .

Peran Radikal Bebas

Pada reaksi inflamasi dihasilkan spesies radikal bebas. Radikal oksigen bebas ini juga meningkat dengan adanya stres mekanik pada sendi. Peran ROS dalam kerusakan sendi adalah merangsang kondrosit mensekresi enzim-enzim degradasi serta merangsang produksi sitokin.

Penelitian menunjukkan kondrosit memproduksi superoksida (O_2^-) dan radikal hidroksil (OH) akibat dari timbulnya proses hipoksia atau tekanan mekanik pada sendi. Terbentuknya radikal hidroksil (OH) menyebabkan terjadinya peroksidasi lemak yang merusak kondrosit. Radikal superoksida (O_2^- dan OH tidak langsung merusak proteoglikan, tetapi kedua radikal bebas oksigen tersebut akan bereaksi dengan NO membentuk $ONOO^-$ yang bersifat toksik terhadap sel dan menimbulkan apoptosis.

Meskipun radikal OH tidak langsung merusak proteoglikan, namun menimbulkan peroksidasi lemak pada kondrosit dengan akibat nekrosis sel. Keadaan ini akan menurunkan sintesis proteoglikan oleh kondrosit dan akan memperberat ketidakseimbangan antara sintesis dan degradasi proteoglikan sehingga akan memperberat kerusakan tulang rawan sendi.

Radikal bebas oksigen yang terbentuk baik O_2^- maupun OH akan memicu kondrosit meningkatkan ekspresi iNOS dan sitokin diantaranya IL-1 β dan TNF- α . Dengan demikian maka terjadi peningkatan dari produksi NO dan enzim MMP diantaranya adalah stromelisin yang merusak proteoglikan. Seperti yang diuraikan diatas, NO mempunyai peran penting di dalam proses timbulnya osteofit. ROS yang menimbulkan stres oksidatif dalam hal ini O_2^- akan bereaksi dengan NO membentuk $ONOO^-$ yang akan berubah kembali menjadi OH, sehingga dengan demikian akan terjadi suatu proses lingkaran setan yang akan memperberat kerusakan komponen tulang rawan.

O_2^- dan OH memicu sinyal transduksi intraseluler mengaktifasi gen sitokin proinflamasi, dan sitokin ini memicu sekresi enzim MMPs dan iNOS. Hal ini menyebabkan peningkatan produksi NO oleh kondrosit, yang telah terbukti di dalam penelitian in vitro.

IL-1 β dan TNF- α juga merangsang reaktif oksigen spesies terutama NO dan superoxide anion yang menghasilkan oksigen peroksida, peroxynitrite dan radikal hidroksil, dimana ketiga radikal bebas ini menimbulkan degradasi rawan sendi yang semakin meningkat.

Peran sinovitis

Sinovitis adalah radang dari sinovium yang ditandai dengan pembengkakan sendi karena penebalan sinovium dan terbentuknya cairan sendi. Sinovitis ditandai dengan kemerahan, bengkak, nyeri, dan pada perabaan terasa hangat. Gejala sinovitis bila pasien mengeluh nyeri yang semakin meningkat nyerinya terjadi pada malam hari terjadi kaku sendi yang kurang dari 30 menit. Sinovitis yang berat menandakan destruksi kartilage yang cepat, sehingga ditandai dengan inflamasi sinovial yang hebat.

Sinovitis merupakan problema yang serius pada osteoarthritis karena akan merubah struktur sendi bila tidak ditangani dengan segera. Sinovitis bertanggung jawab secara langsung terhadap beberapa symptom osteoarthritis dan merupakan tanda kerusakan struktur secara progresif karena proses osteoarthritis. Sinovitis disebabkan oleh beberapa mediator terlarut. Secara klinis sinovitis dapat dideteksi yaitu ditandai adanya tanda radang pada sendi. Sinovitis dapat terjadi pada awal osteoarthritis dan merupakan tanda terjadinya kerusakan kartilage.

Tanda dari sinovitis yaitu gerakan sendi yang terbatas pada jaringan sinovial yang mengalami inflamasi melepaskan molekul sinovial atau sitokin proinflamasi yang menimbulkan kerusakan kartilage. Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan peningkatan C reaktif protein yang berhubungan dengan tingkat inflamasi terjadi juga peningkatan IL-6 yang mana sitokin ini hanya disekresi oleh jaringan sinovial. Sitokin ini dapat dideteksi pada cairan sinovial. Kadar sitokin ini berkorelasi dengan jumlah lekosit. Tingginya kadar CRP dapat diprediksi terjadi progresivitas penyakit yang sangat cepat, jadi kadar CRP pada osteoarthritis dihubungkan dengan derajat beratnya manifestasi klinik, kecacatan, jumlah sendi yang terkena dan tingkat nyeri. CRP dapat dipakai sebagai biomarker inflamasi sinovial pada osteoarthritis.

Gambaran histopatologis sinovitis pada osteoarthritis hanya didapatkan hipertropi dan hiperklasi dengan peningkatan jumlah lapisan sel sinovial disertai infiltrasi sel mononuklea pada jaringan sublining. Berbeda pada RA, sinovitis pada osteoarthritis tidak bersifat destruktif. Selain sel monosit dijumpai kalsium irofosphatdihidrat (CDPD). CDPD kristal ini merupakan proinflamatori akut. Aktivasi sel T dan sel B makrofag merupakan komponen terbesar pada infiltrat sinovial. Makrofag selain infiltrasi sel juga peningkatan pembentukan pembuluh darah ICAM, VICAM, VEGF. Sel T yang menginfiltirasi sinovium adalah CD4. Sel B jarang sekali di jumpai pada infiltrat.

VEGF merupakan potent angiogenic factor meregulasi kondrosit metabolisme, yaitu menimbulkan invasi pembuluh darah dan hipertropi sinovial, remodeling rawan sendi dan osifikasi. VEGF diekspresi oleh osteoblast, hipertropi kondrosit, superficial articular kondrosit, makrofag. Fibroblas yang berada di sinovium, VEGF ekspresinya meningkat pada kondrosit osteoarthritis, biasanya terletak pada kondrosit yang berada didaerah superficial. Sitokin proinflamasi, hipoksia, stres mekanik menyebabkan fenotip kondrosit berubah, demikian juga dengan ekspresi VEGF. IL-1 merangsang VEGF melalui janus kinase. Hipoksia merangsang ekspresi VEGF pada kondrosit. Ekspresi VEGF meningkat diinduksi oleh overload mekanik atau stres yang menimbulkan stres, kompresi, tension, strain. VEGF memfasilitasi sekresi MMP dan menurunkan inhibitor metaloproteinase, sehingga kadar MMP lebih tinggi dari pada TIMP. Ketidakseimbangan ini menimbulkan degradasi matrik meningkat.

Angiogenesis menimbulkan nyeri, tetapi bagaimana mekanismenya sampai sekarang belum diketahui. Diduga oleh karena inervasi jaringan dan sitokin inflamasi yang menimbulkan nyeri.

Pada kondisi normal, sinovium sangat vaskuler untuk menyuplai makanan pada rawan sendi yang avaskuler. Pada osteoarthritis terjadi proliferasi sel endotel dan pembentukan pembuluh darah. Angiogenesis dan inflamasi merupakan proses yang terintegrasi, proses ini mungkin yang menyebabkan terjadinya progresivitas penyakit dan timbulnya nyeri.

Mediator sinovitis antara lain NO, prostaglandin, lekotrin B₄ yang mengakselerasi metabolisme rawan sendi. Jadi sinovitis juga berperan dalam menambah kerusakan rawan sendi. Sinovial sel juga memproduksi MMP serta ADAMTS-4. Makrofag pada sinovial mensekresi IL-1 β . IL-1 β bersifat parakrin maupun autokrin, merangsang MMP dan mencetuskan new epitop yang dikenali oleh sel T sinovial. Aktivasi sel B oleh karena IFN-gamma dan IL-2 menimbulkan kronik inflamasi. Inflamasi sinovial juga disebabkan karena produk breakdown dari rawan sendi. Saat rawan sendi didegradasi sinovial sel, monofagositosis, produk dari katabolisme rawan sendi yang berada pada cairan sinovial. Akibatnya membran sinovial menjadi hipertropi. Enzim-enzim degradasi juga mengaktifkan sel sinovial, melepaskan sitokin proinflamasi kolagenase dan hidrolitic enzim.

Dengan demikian sinovitis bagian dari osteoarthritis yang memicu sitokin proinflamasi dan menjadi lingkaran yang Proses ini menjadi proses lingkaran yang tidak terputus dalam patogenesis osteoarthritis.

Daftar Pustaka

1. Martel-Pelletier Je and Pelletier JP. Effects of diacerein at the molecular level in the osteoarthritis disease process. 2010. 2(2):95-104.
2. Martin JA and Buckwalter JA. The Role of Chondrocyte Senescence in the Pathogenesis of Osteoarthritis and in Limiting Cartilage Repair. 2003. J Bone Joint Surg Am. 85:106-110.
3. Pearle AD, Warren RF and Rodeo SA. Basic Science of Articular Cartilage and Osteoarthritis. Clin Sports Med. 2005. 24:1-12.
4. Ashraf S and Walsh DA. Angiogenesis in osteoarthritis. Curr Opin Rheumatol. 2008. 20:573-580.
5. Lories RJ and Luyten FP. The bone-cartilage unit in osteoarthritis. Nat Rev Rheumatol. 2011. 7:43-49.
6. Sellam J and Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. Nat Rev Rheumatol. 2011. 6:625-635.
7. Heinegard D and Saxne T. The role of the cartilage matrix in osteoarthritis. Nat Rev Rheumatol. 2011. 7:50-56.

8. Poole AR, Kobayashi M, Yasuda T, Lavery S, Mwale F, Kojima T, *et al.* Type II collagen degradation and its regulation in articular cartilage in osteoarthritis. Ann Rheum Dis. 2002. 61:ii78-ii81.
9. Kobayashi M, Squires GR, Mousa A, Tanzer M, Zukor DJ, Antoniou J, Feige U and Poole AR. Role of Interleukin-1 and Tumor Necrosis Factor α in Matrix Degradation of Human Osteoarthritis Cartilage. Arthritis & Rheumatism. 2005. 52(1):128-135.
10. Goldring MB, Otero M, Plumb DA, Dragomir C, Favero M, Hachem KE, Hashimoto K, Roach HI, Olivotto E, Borzi RM and Marcu KB. Roles of inflammatory and anabolic cytokines in cartilage metabolism: signals and multiple effectors converge upon MMP-13 regulation in osteoarthritis.
11. Aigner T, Soeder S dan Haag J. IL-1 β and BMPS – Interactive players of cartilage matrix degradation and regeneration. European Cells and Materials. 2006. 12:49-56.
12. Sturmer T, Brenner H, Koenig W and Gunther KP. Severity and extent of osteoarthritis and low grade systemic inflammation as assessed by high sensitivity C reactive protein. Ann Rheum Dis. 2004. 63:200-205.
13. Benito MJ, Veale DJ, FitzGerald O, van den Berg WB and Bresnihan B. Synovial tissue inflammation in early and late.
14. Goldring MB. The Role of Cytokines as Inflammatory Mediators in Osteoarthritis: Lessons from Animal Models. Connective Tissue Research. 1998. 40(1):1-11.
15. Aigner T, Soder S, Gebhard PM, McAlinden A and Haag J. Mechanisms of Disease: role of chondrocytes in the pathogenesis of osteoarthritis-structure, chaos and senescence. Nature Clinical Practice Rheumatology. 2007. 3(7):391-399.
16. Honorati MC, Cattini L and Facchini A. IL-17, IL-1 β and TNF- α stimulate VIGF production b dedifferentiated chondrocytes. OsteoArthritis and Cartilage. 2004. 12:683-691.

--- oOo ---