

RINGKASAN

Patogenesis terjadinya kerusakan tulang rawan sendi pada osteoarthritis disebabkan oleh multifaktor, telah diteliti oleh banyak peneliti. Faktor yang berperan dapat saling mempengaruhi satu sama lain atau bergantung satu kepada yang lain, berinteraksi menjadi suatu proses yang membuat perubahan pada komponen sendi antara lain tulang rawan. Perubahan tulang rawan sendi berupa degenerasi akibat kerusakan komponen tulang rawan, antara lain proteoglikan dan kolagen. Penyebab kerusakan tulang rawan dapat berupa bermacam bentuk pemicu yang berbeda, baik berupa rudapaksa, gangguan metabolik dan lain sebagainya. Salah satu bentuk penyebab atau pemicu adalah gangguan biomekanik dari sendi, berupa instabilitas, diskongruensi ataupun beban yang berlebihan. Gangguan biomekanik akan menimbulkan faktor yang menyebabkan terjadinya perubahan di dalam tulang rawan sendi. Faktor tersebut dapat berperan di dalam jalur enzimatik seperti halnya faktor enzim proteolitik metaloprotease, serin protease dan thiol protease, atau faktor nitrik oksid yang berperan di dalam jalur non enzimatik. Faktor sitokin yang memicu peradangan juga berperan di kedua jalur tersebut. Kemungkinan faktor lain ikut juga berperan di dalam patogenesis kerusakan tulang rawan sendi pada osteoarthritis yang disebabkan gangguan biomekanik instabilitas, seperti halnya stres oksidatif oleh karena radikal bebas oksigen. Hal ini mengingat pada penelitian *in vitro*, telah dibuktikan bahwa kondrosit memproduksi radikal bebas oksigen setelah diberikan lingkungan yang menyerupai keadaan hipoksia reperfusi. Penelitian ini dibuat untuk mengungkap peran stres oksidatif radikal bebas oksigen pada kerusakan komponen tulang rawan proteoglikan akibat gangguan biomekanik instabilitas.

Penelitian ini menggunakan metoda eksperimental laboratoris dengan memakai hewan coba kelinci atas dasar mudah dilakukan, mudah membuat persamaan jenis, umur, berat badan dan jenis kelamin hewan coba. Kesamaan dari derajat gangguan biomekanik instabilitas dilakukan dengan cara tindakan operasi yang sama, dan hewan coba kelinci merupakan hewan coba baku yang digunakan untuk eksperimen sendi osteoarthritis, dengan biaya yang memadai.

Derajat gangguan biomekanik instabilitas dikelompokkan dalam perlakuan kategori berat dengan melakukan operasi transeksi ligamentum *cruciatum anterior* digabung dengan menisektomi *medial*, kategori sedang dengan melakukan operasi menisektomi *medial* saja, sedangkan untuk kontrol digunakan *Sham operation*. Operasi dilakukan semua pada lutut kiri dibawah pembiusan umum dan mengikuti kaidah aseptis. Jumlah hewan coba dihitung berdasarkan rancang acak lengkap dan tiap kelompok perlakuan ditentukan 6 (enam) hewan coba kelinci jenis *New Zealand*. Hewan coba pasca operasi dimasukkan ke dalam kandang yang berukuran sama, dengan aktivitas normal, dikeluarkan dari kandang setiap hari selama 2-3 jam, dengan pemberian makanan serupa. Selang 8 (delapan) minggu pasca operasi pertama dilakukan operasi ulangan, mengambil tulang rawan sendi lutut kiri. Setiap tulang rawan diperiksa dalam beberapa variabel yaitu MDA (malondialdehid) dan SOD (superoksid dismutase) mewakili stres oksidatif, iNOS mewakili nitrik oksid

dan GAG (glikosaminoglikan) mewakili proteoglikan. Pemeriksaan MDA dengan metoda asam thiobarbiturik, SOD dengan Oberley, GAG dengan DMMB (*dimethylmethylene blue*) dan imunohistokimia, dan iNOS dengan imunohistokimia. Hasil data dianalisis dengan perhitungan statistik ANOVA, korelasi dan analisis jalur.

Hasil analisis data menunjukkan terdapat perbedaan pengaruh gangguan biomekanik terhadap terjadinya stres oksidatif pada tulang rawan sendi yang disebabkan oleh radikal bebas oksigen. Terdapat hubungan antara stres oksidatif dengan kerusakan proteoglikan ($r=0,585$, $p=0.000$), dan dengan produksi iNOS ($r=0,779$, $p=0.000$). Terdapat hubungan erat antara iNOS sel dengan kerusakan proteoglikan ($r=0,870$, $p=0.000$). Pada analisis jalur yang sesuai konsep dan teori yang ada didapatkan data stres oksidatif secara tidak langsung merusak proteoglikan.

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa stres oksidatif radikal bebas oksigen berperan (berkontribusi 1,27%, dan 42,54% bersama dengan iNOS) di dalam proses kerusakan proteoglikan, tetapi stres oksidatif radikal oksigen tidak berperan langsung. Terjadinya stres oksidatif diduga berasal dari proses hipoksi reperfusi akibat gangguan biomekanik instabilitas. Radikal bebas oksigen yang menyebabkan stres oksidatif lipid peroksidasi mengaktivasi iNOS dan sitokin, yang akan menghasilkan NO^{\bullet} dan enzim proteolitik. Kedua substansi tersebut bersama dengan peroksidasi lemak merusak komponen tulang rawan sendi dan kondrosit. Keadaan itu akan menimbulkan degenerasi tulang rawan osteoarthritis sekunder.

Hasil penelitian ini memberikan kontribusi di dalam khasanah ilmu pengetahuan tentang patogenesis kerusakan tulang rawan sendi osteoarthritis yang disebabkan gangguan biomekanik instabilitas. Selain itu bermanfaat langsung dalam pengelolaan penderita osteoarthritis sekunder untuk pemakaian anti oksidan.

Kata kunci : osteoarthritis, stres oksidatif, instabilitas sendi.

ABSTRACT

Pathophysiology of osteoarthritis had been studied and described by many authors. Mechanical overload and instability is considered to be one of the main factors in the induction of osteoarthritic degeneration of articular cartilage. Nitric oxide, cytokines and metalloproteases had been known as important factors in degradation of cartilage. Since reactive oxygen species (ROS) have been shown produced by chondrocytes, which is induced by PMA (phorbol 12-myristate 13-acetate), in vitro, this experimental study was performed to quantify in vivo the amount of oxidative stress in knee cartilage of rabbit undergone meniscectomy and combination with anterior cruciate ligament transaction.

Eighteen mature New Zealand rabbits were assigned into three groups. First six rabbits were performed medial meniscectomy combined with anterior cruciate ligament transaction (AM group), second group were performed medial meniscectomy alone (M group), and the third group with Sham operation (K group), involving all the left knees. The knees were harvested within eight weeks, and the cartilage were examined for malondialdehyde (MDA) and superoxide dismutase (SOD) for oxidative stress, and glycosaminoglycan (GAG) to assess the cartilage degradation, and iNOS (inducible nitric oxide synthase) to measure the nitric oxide production. The laboratory examination were performed using thiobarbituric test for MDA, Oberley method for SOD using spectrophotometry, DMMB (dimethylmethylene blue) for measuring GAG, immuno histochemical study for iNOS and GAG.

Significant higher concentrations of MDA, iNOS, GAG, and lower SOD were demonstrated in two operated groups comparing control group. There was positive correlation between MDA and GAG ($r=0,585$, $p=0.011$), and there were positive strong correlation between iNOS (cell and matrix) and GAG ($r=0,870$, $p=0.000$). Path analysis showed MDA had no direct effect into GAG. Histological examination using anti Caspase 3, and HE (Hematoxylin Eosin), showed increasing amount of apoptosis and necrosis of chondrocytes in AM and M group.

This study indicate that the ROS produced during oxidative stress which caused by biomechanical alteration of joint, were involved in the degradation of articular cartilage. It is likely that ROS arise from hypoxic reperfusion injury caused by biomechanical alteration on the cartilage. These findings also indicate that oxidative stress by ROS may cause cartilage degradation indirectly.

Keywords: Osteoarthritis, oxidative stress, joint instability.

