

Struktur Rawan Sendi dan Perubahannya pada Osteoartritis

Harry Isbagio

Sub Bagian Reumatologi, Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
Rumah Sakit Dr Cipto Mangunkusumo, Jakarta

PENDAHULUAN

Osteoartritis (OA) merupakan penyakit sendi yang karakteristik dengan menipisnya rawan sendi secara progresif, disertai dengan pembentukan tulang baru pada trabekula subkondral dan terbentuknya rawan sendi dan tulang baru pada tepi sendi (osteofit). Secara histopatologik proses OA ditandai dengan menipisnya rawan sendi disertai pertumbuhan dan *remodelling* tulang di sekitarnya (*bony overgrowth*) diikuti dengan atrofi dan destruksi tulang di sekitarnya.

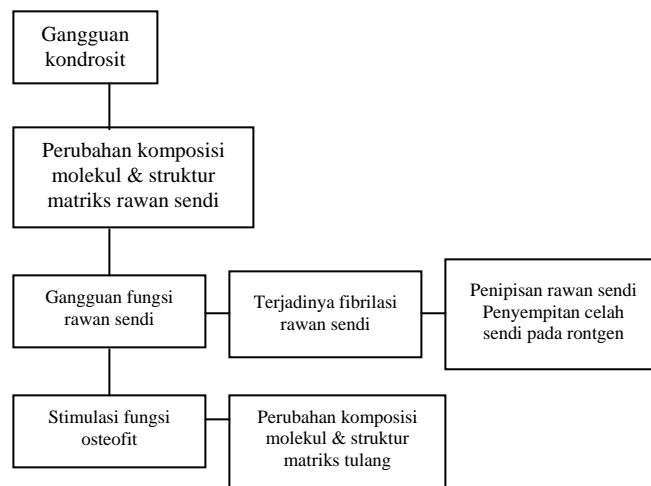
PATOGENESIS

Walaupun insidens OA meningkat dengan bertambahnya usia, ternyata proses OA bukan sekedar sautu proses *wear and tear* yang terjadi pada sendi di sepanjang kehidupan. Dikatakan demikian karena beberapa hal⁽²⁾.

- 1) Perubahan biokimiawi rawan sendi pada tingkat molekuler yang terjadi akibat proses menua berbeda dengan yang terjadi pada rawan sendi akibat OA.
- 2) Perubahan menyerupai OA dapat terjadi pada rawan sendi percobaan berusia muda yang dirangsang dengan berbagai trauma seperti tekanan mekanik dan zat kimia.

Penyebab OA bukan tunggal, OA merupakan gangguan yang disebabkan oleh multifaktor, antara lain usia, mekanik, genetik, humoral dan faktor kebudayaan. Menipisnya rawan sendi diawali dengan retak dan terbelahnya permukaan sendi di beberapa tempat yang kemudian menyatu dan disebut sebagai fibrilasi.

Di lain pihak pada tulang akan terjadi pula perubahan sebagai reaksi tubuh untuk memperbaiki kerusakan. Perubahan itu adalah penebalan tulang subkondral dan pembentukan osteofit marginal, disusul kemudian dengan perubahan komposisi molekuler dan struktur tulang⁽³⁾. (**Gambar 1**)

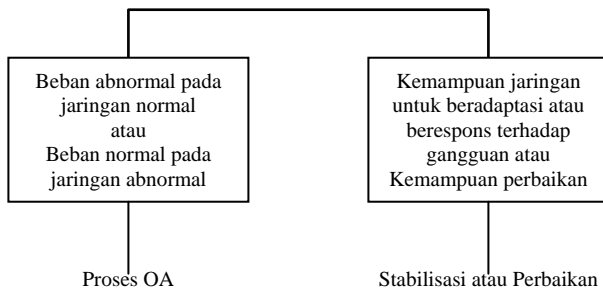


ETIOPATOGENESIS

Etiopatogenesis osteoartritis sampai saat ini belum dapat dijelaskan melalui satu teori yang pasti. Telah diketahui bahwa tidak ada satupun pemeriksaan tunggal yang dapat menjelaskan proses kerusakan rawan sendi pada OA⁽⁵⁾. Etiopatogenesis OA diduga merupakan interaksi antara faktor intrinsik dan ekstrinsik dan OA merupakan keseimbangan di antara faktor etiologik dan proses jaringan. (**Gambar 2**)⁽⁶⁾.

FAKTOR RISIKO

Faktor risiko yang berperan pada osteoartritis dapat dibedakan atas dua golongan besar, yaitu⁽⁷⁾ :

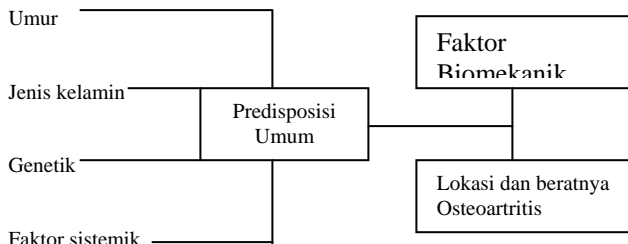


Gambar 2. OA merupakan keseimbangan antara Faktor Etiologik dan Proses Jaringan

- 1) Faktor predisposisi umum : antara lain umur, jenis kelamin, kegemukan, hereditas; hipermobilitas, merokok, densitas tulang, hormonal dan penyakit reumatik kronik lainnya.
- 2) Faktor mekanik : antara lain trauma, bentuk sendi, penggunaan sendi yang berlebihan karena pekerjaan/aktivitas.

Beberapa faktor risiko tersebut mungkin saja ditemukan pada satu individu dan saling menguatkan.

Dua mekanisme utama OA ialah gangguan biomekanik serta gangguan biokimia^(8,9). Pada mekanisme pertama faktor beban tubuh serta friksi dan kemampuan rawan sendi sebagai bantalan tekanan mekanik yang memegang peranan utama. Mekanisme kedua adalah terjadinya perubahan biokimiawi, hal ini mungkin dapat menjelaskan terjadinya OA pada persendian yang bukan tergolong sendi penopang berat badan. Agaknya kedua mekanisme tersebut saling berinteraksi **(Gambar 3)**⁽¹⁰⁾.



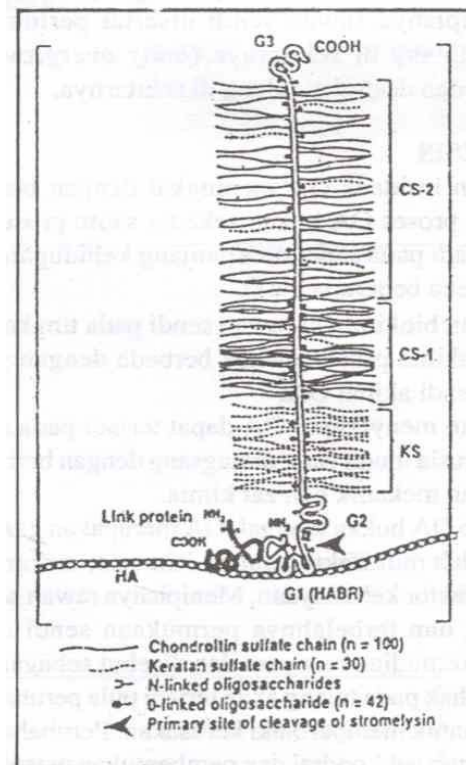
Gambar 3. Faktor Etiopatogenesis OA

RAWAN SENDI NORMAL

Rawan sendi normal merupakan jaringan ikat khusus avaskuler dan tidak memiliki jaringan saraf yang melapisi permukaan tulang dari sendi diartrodial. Rawan sendi berperan sebagai bantalan yang menerima (meredam) beban benturan yang terjadi selama gerakan sendi normal dan meneruskannya ke tulang di bawah sendi. Keunikan rawan sendi terletak pada komposisi dan struktur matriks ekstraseluler yang terutama mengandung agregat proteoglikan dalam konsentrasi tinggi dalam sebuah ikatan yang erat dengan serabut kolagen (*collagen fiber*) dan sejumlah besar air⁽¹²⁾.

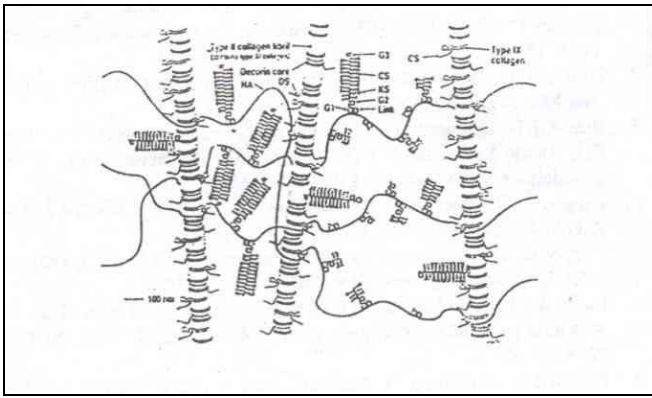
komposisi rawan sendi normal mengandung hanya satu jenis sel yang sangat spesifik yaitu kondrosit yang berperan dalam mensintesis dan memelihara matriks ekstraseluler. Matriks rawan sendi terutama mengandung kolagen, proteoglikan dan air. Kolagen merupakan molekul protein yang sangat

kuat; ada beberapa tipe kolagen pada matriks ekstraseluler tetapi sebagian besar ialah kolagen tipe B. Kolagen berfungsi sebagai kerangka bagi rawan sendi yang akan membatasi pengembangan berlebihan agregat proteoglikan. Proteoglikan merupakan molekul kompleks yang tersusun atas inti protein dan molekul glikosaminoglikan. Bersama-sama dengan asam hialuronat, proteoglikan membentuk agregat yang dapat mengisap air dari sekitarnya sehingga mengembang sedemikian rupa membentuk bantalan yang baik sesuai dengan fungsi rawan sendi. Bagian proteoglikan yang melekat pada asam hialuronat adalah terminal-N dari inti proteinnya, pada terminal ini juga melekat *protein link*. Terminal karboksi dari inti protein proteoglikan merupakan ujung bebas yang mungkin berperan dalam interaksinya dengan matriks ekstraseluler lainnya⁽¹³⁾. Proteoglikan merupakan susunan 3 globular utama (G1, G2, G3) yang dipisahkan oleh perpanjangan segmen (E1 dan E2) yang membawa kondroitin sulfat (CS, pada *domain* kaya CS) dan keratan sulfat (KS, pada *domain* yang kaya keratan sulfat, pada segmen E1 dan sebagian pada *domain* kaya CS). Pada *domain* G1 dan G2 serta LP (*link protein*) terdapat struktur *loop* ganda yang disebut *proteoglycan tandem repeat* (RPT), selain itu pada *domain* G1 dan LP terdapat pula bentuk *loop* lainnya yang disebut *Immunoglobulin fold* (*Ig fold*) yang secara selektif berinteraksi dengan asam hialuronat membentuk agregat **(Gambar 4 dan 5)**⁽¹⁴⁾.



Gambar 4. Struktur biokimia proteoglikan.

Di dalam rawan sendi normal, komponen matriks ekstraseluler walaupun lambat secara terus menerus mengalami pergantian (*turn-over*), molekul tua akan diganti yang baru.



Gambar 5. Ikatan antara proteoglikan dengan asam hialuronat dan link protein.

Proteoglikan mengalami *turn-over* yang lebih cepat dibandingkan kolagen, karena proteoglikan lebih peka terhadap enzim degradasi. Pada *turn-over* normal akan dilepaskan sejumlah besar fragmen proteoglikan yang menunjukkan bahwa bagian yang terputus (*cleavage*) adalah pada inti protein di tempat yang berdekatan dengan *domain G1* dan *G2* sehingga memisahkan ikatan HA dari regio pembawa glikosaminoglikan. Degradasi makromolekul ini dikontrol oleh enzim proteolitik yang disintesis oleh kondrosit⁽²⁾. Enzim proteolitik yang berperan pada proses ini ialah Metaloprotease 1 (MMP1 atau kolagenase) dan Metaloprotease 3 (MMP 3 atau stromelisin). Aktivitas enzim tersebut dikontrol oleh inhibitor endogen yang dikenal sebagai *Tissue Inhibitor of Metalloproteinase* (TIMP)⁽¹⁵⁾. Kecepatan degradasi ditentukan pula oleh kadar enzim sintesis dan aktivitas dalam jaringan.

Pada keadaan normal, proses degradasi dan sintesis harus terkoordinasi secara reguler agar jumlah makromolekul tetap terpelihara. Berbagai faktor berperan dalam menjaga keseimbangan antara proses degradasi dan sintesis matriks makromolekuler ini, tetapi secara *in vivo* kontrol mekanisme ini belum diketahui secara pasti. Berbagai faktor anabolik dan katabolik diketahui mempunyai kemampuan untuk mempengaruhi metabolisme kondrosit dalam *turn-over* matriks rawan sendi. Sitokin, seperti interleukin-1 (IL-1) dan tumor necrosis factor- α (TNF- α) merangsang sintesis enzim proteolitik dan menginduksi degradasi kolagen dan proteoglikan yang secara simultan menghambat sintesa proteoglikan. Sitokin ini terutama disintesis oleh makrofag, yang lebih nyata pada keadaan inflamasi sendi. Hormon pertumbuhan seperti *transforming growth factor* (TGF- β) dan *Insulin-like growth factor-1* (IGF-1) sebaliknya mempunyai efek anabolik terhadap metabolisme kondrosit. Perannya sangat unik karena tidak hanya menstimulasi sintesis proteoglikan tetapi punya efek melawan aksi IL-1 pada metabolisme kondrosit dengan menghambat efek katabolik pada rawan sendi⁽¹⁶⁾.

RAWAN SENDI OSTEOARTRITIS

Pada Osteoarthritis hilangnya rawan sendi merupakan titik sentral, rawan sendi secara bertahap akan mengalami degradasi dengan penurunan progresif jumlah proteoglikan. Oleh karena

sintesis proteoglikan kolagen dan hialuronan meningkat pada OA, berarti aktivitas kataboliknya sangat tinggi. Walaupun mungkin penggunaan sendi berlebih merupakan faktor terjadinya kehilangan rawan sendi tetapi peranan lysozom protease (Cathepsin) dan metalloprotease seperti stromelisin, kolagenase dan gelatinase cukup besar. Banyak peneliti berpendapat bahwa interleukin-1 sangat berperan pada progresivitas kerusakan rawan sendi. Sitokin ini diproduksi oleh sel mononuklear termasuk sel sinovia. IL-1 akan menstimulasi sintesis dan sekresi dan stromelisin, kolagenase, gelatinase dan tissue plasminogen activator. Diduga jumlah reseptor II-1 pada kondrosit sangat meningkat, sehingga meningkatkan sensitivitas terhadap IL-1. *Growth factor* berperan pada proses perbaikan, faktor pertumbuhan ini akan memodulasi metabolisme kondrosit baik pada faktor katabolik maupun pada faktor anabolik. *Growth factor* tidak hanya meningkatkan sintesa proteoglikan, tetapi juga mengurangi reseptor II-1 pada kondrosit dan menurunkan degradasi proteoglikan. Kualitas rawan sendi yang diperbaiki umumnya tidak sebagus rawan sendi normal dalam menghadapi tekanan mekanik dan akhirnya sintesis proteoglikan akan merosot, kondrosit tidak mampu lagi memelihara rawan sendi dan terjadilah stadium akhir dari OA yang disertai dengan hilangnya seluruh rawan sendi.

Tabel 1. Uji Fungsi Rawan Sendi

Komponen yang dinilai	Anabolik	Katabolik
Kolagen tipe	Propeptide	Piridinolin
Proteoglikan	Epitop 3B3	Keratan sulfat
Protease	TIMP	Stromielisin, kolagenase
Sitokin	TGF β	IL- β , TNF- α

PETANDA DIAGNOSTIK

Hingga saat ini diagnosis osteoarthritis masih didasarkan pada gejala klinik dan penemuan radiologik. Pemeriksaan laboratorik tidak ada yang spesifik. Kekurangan dari diagnosis yang didasarkan gejala klinik dan radiologik ialah penyakit sudah berlangsung lama dan lanjut. Diagnosis dini dan pemantauan aktivitas penyakit diperlukan terutama untuk menilai hasil pengobatan bila di kemudian hari digunakan obat yang dapat menghambat perjalanan penyakit ini (Disease Modifying Osteoarthritis Drugs = DMOA). Pada **tabel 2** dapat dilihat berbagai marker serum yang sedang diteliti, sayang sekali hingga saat ini hasilnya belum spesifik dan masih diperlukan penelitian yang lebih mendalam.

PENGobatan

Pengobatan OA yang ada saat ini barulah bersifat simptomatik dengan obat anti inflamasi non steroid (OAINS) dikombinasi dengan program rehabilitasi dan proteksi sendi. Pada stadium lanjut dapat dipikirkan berbagai tindakan operatif. Pengetahuan tentang patogenesis OA mendorong para peneliti untuk mengembangkan obat-obatan yang dapat menghambat perjalanan/progresivitas penyakit yang disebut sebagai *Disease-Modifying Osteoarthritis Drugs* (DMOA), sayang hingga saat ini obat tersebut masih dalam taraf penelitian. (**Tabel 2**)⁽¹⁷⁾

Tabel 2. Obat-obatan pada Penatalaksanaan OA

Pengobatan simptomatik (* dalam penelitian)
<i>Short acting</i> Obat antiinflamasi non steroid Analgetik non-antiinflamasi (opioid, non-opioid) Antispasmodik <i>Long acting</i> Depokortikosteroid infra-artikuler Asam hialuronat infra-artikuler* S-adenosilmethionin (SAM)* Kondroitin-sulfat oral* Glukosamin-sulfat (Dona)* Orgotein intra-artikuler* Diacerhein* Avocado/soy nonsaponifiables*

Disease Modifying Osteoarthritis Drugs (* dalam penelitian)
Tetrasiklin* Glycosaminoglycan polysulfuric acid (GAPS)* Glycosaminoglycan peptide complexes* Pentosan polysulfate* Growth factors dan sitokin (TGF- α)* Tetapi genetik* Transplantasi stem cell dan Osteochondral Graft*

KEPUSTAKAAN

1. Brandt KD. Osteoarthritis A. Epidemiology, pathology and pathogenesis. In: Schumacher HR, Klippel JH et al (eds). Primer on the Rheumatic Diseases. 10th ed. Atlanta: Arthritis Foundation 1993; 184-8.
2. Ghosh P. Osteoarthritis and future prospects for management. Not published.
3. Kris Jasani M. Current issues and prospects in osteoarthritis. In Feng PH et al (eds). Fourth Asean Congress of Rheumatology. Proc. 31st October 4th November 1993. Singapore : Communication Consultants 1993; 127-42.
4. Hutton CW. Osteoarthritis : The cause not result of joint failure? Ann Rheum Dis. 48 : 948-61.
5. Brandt KD. Osteoarthritis : Clinical pattern and pathology. On : Kelly EH, Ruddy S, Spedje CB (eds). Textbook of Rheumatology 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co 1985; 1431-48.
6. Dieppe P. Osteoarthritis. Introduction. In : Klipel J, Dieppe J (eds). Rheumatology. New York : Mosby. 1994; 7.2.1-6.
7. Cooper C. The Epidemiology of osteoarthritis. In : Klippel J, Dieppe P (eds). Rheumatology. New York : Mosby 1994; 18-24.
8. Hertz AJ, Fischer ME, Brit G, et al (eds). The association of obesity with joint pain and osteoarthritis. in the HANES data. J Chron Dis 1986; 39 (4) : 311-9.
9. Felson DT, Anderson JJ, Naimark A et al (eds). Obesity and knee osteoarthritis. Ann Intern Med. 1988; 109 : 18-24.
10. Dieppe PA. Advances in osteoarthritis. In : Nasution AR, Darmawan J, Isbagio H (eds). Rheumatology APLAR 1992 New York : Churchill Livingstone 1992; 29-31.
11. Kalim H. Rawan Sendi. Dalam : Noer MS dkk (ed) Buku Ilmu Penyakit Dalam Jilid I. Edisi 3. Jakarta: PAPDI 1996; 7-11.
12. Pelletier JP, Pelletier JM.B. Articular cartilage. In : McCarty DJ, Koopman WJ (eds). Primer on the Rheumatic Diseases. 10th ed. Atlanta : Arthritis Foundation 1993; 8-11.
13. Pooled AR. Cartilage in health and disease. In : McCarty DJ, Koopman WJ (eds) Arthritis and Allied Conditions. 12th ed. Philadelphia : Lea & Febiger 1993; 279-334.
14. Hardingham TE, Fosang AJ. The Structure of aggrecan and its turn over in cartilage: J Rheumatol 1995; (suppl 43) 22.
15. Shinmei M, Kabayashi T, Yashihara Y, et al (eds). Significance of the level of carboxy terminal type II procollagen peptide, chondroitin sulfate isomers, TIMP and metalloproteinase in OA joint fluid. 1 Rheumatol 1995; (suppl 43) 22 : 78-81.
16. Campion B, Watt I. Imaging and laboratory investigation. In: Klippel J. Dieppe P (eds). Rheumatology. New York: Mosby 1994; 7.5.1-14.
17. Lozada CJ, Altman RD. Management of Osteoarthritis. In : Koopman WJ (ed). Arthritis and Allied Condition. 13th ed. Baltimore: William & Wilkins 1997; 2013-26.

*Chance generally favours the prudent
(Joubert)*