

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Osteoarthritis (OA) merupakan penyakit sendi degeneratif yang berkaitan dengan kerusakan tulang rawan sendi. Penyakit ini bersifat progresif pada jaringan sendi seperti tulang rawan, sinovium, dan tulang subkondral. Tulang rawan akan mengalami proses degenerasi sehingga pada permukaan sendi akan terbentuk fisura, ulserasi, dan pada akhirnya tulang rawan akan menjadi tipis. Sendi genu merupakan sendi yang paling sering mengalami osteoarthritis.^{1,2}

Cui A *et al* (2020) melakukan metaanalisis mengenai prevalensi, insiden, dan faktor risiko OA genu secara global dimana insiden OA terjadi pada 203 per 10.000 populasi. Berdasarkan benua, prevalensi OA genu di Benua Asia yaitu 19,2%, Benua Eropa 13,4% dan Benua Amerika 15,8%. Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesmas) (2018) prevalensi penyakit sendi berdasarkan diagnosis di Indonesia sebesar 7,3%. Sementara di Padang, penelitian Hasan H dan Najirman (2007) yang dipublikasikan pada KONAS PAPDI Palembang mendapatkan insiden OA secara keseluruhan di Poli Reumatologi RSUP M Djamil Padang sekitar 41,3%.^{2,3,4}

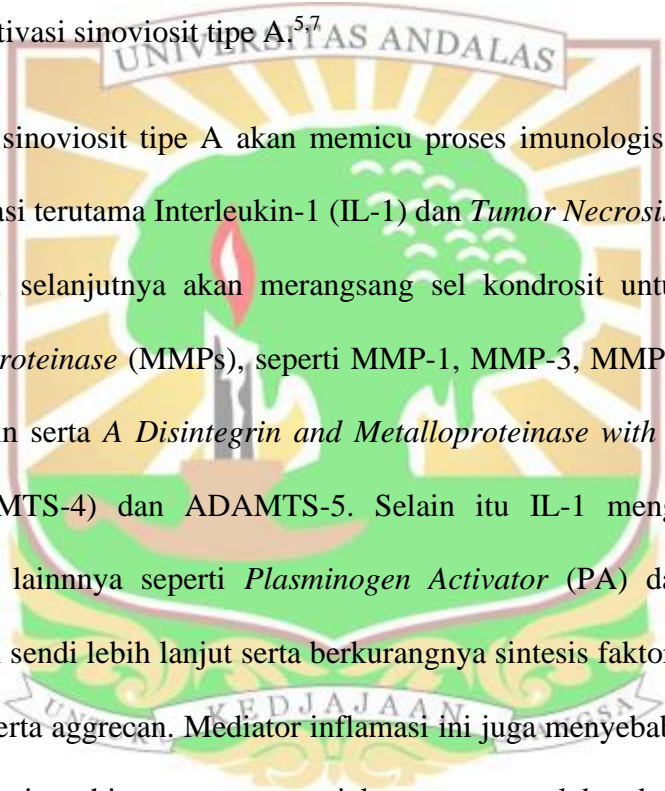
Osteoarthritis merupakan penyebab utama nyeri dan gangguan fungsional pada pasien OA, terutama yang masih bisa bekerja. Vost T *et al* (2010) melaporkan jumlah yang mengalami disabilitas akibat OA semakin meningkat dari tahun 1990 sampai 2010 sebesar 64%. A Turkiewicz *et al* (2014) melaporkan 50% kasus OA pada tahun

2012 di Swedia merupakan OA genu, 17 % dari OA genu tersebut telah menjalankan operasi pergantian sendi lutut. *Global Burden of Disease* (2015) melaporkan sekitar 85% pasien OA di seluruh dunia, sangat terkait dengan OA genu. Hal ini juga terlihat dari peningkatan prevalensi OA genu sebesar 32,7% dari tahun 2005 hingga 2015, menjadikan OA sebagai salah satu penyebab utama *Global Years Living With Disability* (YLD).^{5,6}

Primorac P *et al* (2020) melaporkan OA menyebabkan beban ekonomi pada negara-negara berpenghasilan tinggi setidaknya USD 89,1 miliar pertahun, yaitu mencapai 1-2,5% dari produk domestik bruto di negara-negara berpenghasilan tinggi, dengan penggantian sendi lutut dan panggul yang lebih dominan dari biaya tersebut. Prince MJ *et al* (2015) juga melaporkan OA genu merupakan gangguan muskuloskeletal kedua terbesar dalam perhitungan *Disability Adjusted Life Years* (DALYs) pada populasi usia lanjut.⁵

Osteoarthritis ditandai oleh degradasi dan kehilangan rawan sendi dan disertai *subchondral bone remodeling*, pembentukan osteofit dan inflamasi sinovium. Rawan sendi secara garis besar terdiri atas 2 komponen utama yaitu matrik tulang rawan dan sel tulang rawan (kondrosit). Kondrosit hanya terdiri atas 1-2% dari total volume tulang rawan dan berfungsi membentuk matrik tulang rawan. Sebanyak 65-80% matrik tulang rawan terdiri dari air, sisanya terdiri dari jaringan kolagen dan proteoglikan. Kolagen merupakan molekul yang sangat kuat dan berfungsi sebagai kerangka bagi rawan sendi.^{5,7}

Kondisi fisiologis, terdapat keseimbangan antara proses anabolik dan katabolik (*repair and damage*) pada rawan sendi, dengan bertambahnya usia serta terdapatnya stres biomekanik proses katabolik akan meningkat, sehingga terjadi peningkatan degradasi rawan sendi. Disamping itu, serabut kolagen akan mengalami fragmentasi dan menimbulkan fisura pada rawan sendi. Fragmen rawan sendi yang rusak akan dilepas ke dalam rongga sinovial dan menyebabkan terjadinya sinovitis yang memicu aktivasi sinoviosit tipe A.^{5,7}



Aktivasi sinoviosit tipe A akan memicu proses imunologis, dimulai dengan mediator inflamasi terutama Interleukin-1 (IL-1) dan *Tumor Necrosis Factor-α* (TNF- α). Interleukin-1 selanjutnya akan merangsang sel kondrosit untuk menghasilkan *Matrix Metalloproteinase* (MMPs), seperti MMP-1, MMP-3, MMP-13, *Nitric Oxide* dan prostaglandin serta *A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs-4* (ADAMTS-4) dan ADAMTS-5. Selain itu IL-1 menginduksi sintesis aktivator enzim lainnya seperti *Plasminogen Activator* (PA) dan menyebabkan kerusakan rawan sendi lebih lanjut serta berkurangnya sintesis faktor anabolik seperti kolagen tipe II serta agregan. Mediator inflamasi ini juga menyebabkan peningkatan apoptosis kondrosit, sehingga mengurangi kemampuan sel kondrosit memperbaiki rawan sendi yang sudah rusak tersebut. Terjadinya kerusakan tulang subkondral juga disebabkan karena IL-1 mengaktivasi osteoklas, sehingga terjadi reabsorpsi tulang subkondral yang berlebihan.⁸

Jacques *et al* (2006) melaporkan bahwa IL-1 merupakan mediator inflamasi utama dan sitokin katabolik dalam patogenesis terjadinya OA. Proteinase utama yang

berperan pada OA adalah MMPs yang dihasilkan sel kondrosit. *Matrix Metalloproteinase* mempunyai kemampuan degradasi seluler secara lengkap sehingga keberadaannya dikontrol secara ketat oleh *Tissue Inhibitor of Metalloproteinase* (TIMPs). Keseimbangan antara MMPs dan TIMPs ini, dikendalikan oleh IL-1. Pada keadaan OA terjadi aktivitas degradasi matriks berlebihan oleh MMPs mengakibatkan terjadi ketidakseimbangan peningkatan MMPs dengan TIMPs. *Matrix Metalloproteinase* yang sangat berperan pada OA adalah MMP-1, MMP-3, MMP-9 dan MMP-13.^{9,10,11} Goldring *et al* (2012) melaporkan bahwa MMP-13 merupakan salah satu jenis MMPs yang spesifik diekspresikan oleh rawan sendi pasien OA namun tidak terdapat pada dewasa normal. *Matrix Metalloproteinase* 13 merupakan kolagenase utama yang memiliki aktivitas paling tinggi terhadap kolagen tipe 2 pada pasien OA. Kobayashi *et al* (2005) melaporkan MMP-13 diekspresikan secara berlebihan pada sel kondrosit pasien OA. Gandhi *et al* (2014) melaporkan meskipun patogenesis OA sulit dipahami, namun semakin banyak bukti dari studi epidemiologi menunjukkan bahwa OA sangat terkait dengan sindrom metabolik.^{12,13}

Schett *et al* (2017) melaporkan bahwa pasien OA genu dengan komorbid Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2) memiliki tingkat risiko artoplasti dan tingkat keparahan OA lebih tinggi dibandingkan pasien tanpa DMT2. Eymar *et al* (2015) juga menemukan hasil yang sama, pasien dengan DMT2 memiliki tingkat perkembangan OA genu yang lebih tinggi dibandingkan pasien tanpa DMT2. Nieves *et al* (2013) melakukan penelitian pada populasi Hispanik, mereka menjelaskan

bahwa pasien OA dua kali lebih banyak pada pasien dengan DMT2 dibandingkan pada pasien tanpa DMT2.^{13,14,15}

Vaamonde GC *et al* (2017) melaporkan bahwa kadar glukosa yang tinggi pada intra artikular dapat meningkatkan degradasi rawan sendi karena terjadi peningkatan ekspresi *cyclooxygenase-2* (COX-2) serta *Matrix Metalloproteinase*. Selain itu glukosa yang tinggi dapat mensupresi *autophagy* kondrosit sehingga menyebabkan peningkatan stres oksidatif dengan mensekresikan *Prostaglandin E₂* (PGE₂), IL-1 β , IL-6, IL-10, dan TNF- α , serta mediator inflamasi. Hiperglikemia kronis dapat mengakibatkan peningkatan ekspresi *Glucose Transporter 1* (GLUT-1) yang akan mengakibatkan kerusakan pada fungsi dan struktur sel kondrosit. Kondisi hiperglikemia kronis ini, juga dapat meningkatkan produksi *Advanced Glycated End Products* (AGEs) yang memicu kerusakan rawan sendi dan merangsang pelepasan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) sehingga mengakibatkan angiogenesis pada membran sinovial dan *osteocondral junction*.^{16,17}

Sel kondrosit terletak pada lingkungan non vaskularisasi yang ditandai dengan tekanan oksigen yang rendah, sehingga sangat bergantung pada proses glikolisis untuk bertahan hidup. *Glucose Transporter 1* dapat diinduksi dan diatur secara fisiologis pada saat kekurangan glukosa yang bertujuan untuk memaksimalkan asupan glukosa. Branna *et al* (2006) melaporkan rawan sendi merupakan jaringan avaskular, glukosa mencapai sel kondrosit melalui proses difusi dari cairan sinovial dimana konsentrasi glukosa identik, serta mencerminkan kadar glukosa plasma. Nah SS *et al* (2007) melaporkan AGEs dapat menginduksi sitokin pro inflamasi dan

fenotip katabolik pada tulang rawan sendi dengan berikatan dengan *Receptor* AGEs (RAGE) dan *Toll Like Receptors* pada permukaan sel sehingga mengaktivasi *Mitogen Activated Protein Kinase* (MAPK) dan *Nuclear Factor Kappa Light Chain Enhancer Of Activated B Cells* (NF- κ B) pathways sehingga menurunkan aktivasi dari PPAR γ . Peristiwa ini dapat meningkatkan sintesis MMP-1, MMP-13, IL-1, TNF- α , dan sitokin pro-inflamasi lainnya yang akan mendegradasi matrik rawan sendi.^{16,18}

Sampai saat ini belum pernah dilakukan penelitian tentang perbedaan kadar IL-1 dan MMP-13 pada pasien OA dengan dan tanpa DMT2 di Indonesia. Meskipun beberapa penelitian melaporkan bahwa DMT2 sangat berperan dalam patogenesis OA namun penelitian yang dilakukan oleh Sturmer *et al* (2001) di Jerman pada 809 pasien OA genu. Penelitian ini melaporkan tidak terdapat hubungan antara diabetes melitus dengan osteoarthritis. Shin D (2014) melakukan penelitian di Korea Selatan pada usia ≥ 50 tahun, dengan jumlah sampel sebanyak 2.363 orang. Penelitian ini melaporkan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara DMT2 dengan OA, namun resistensi insulin sangat terkait dengan intensitas nyeri pada pasien OA.^{19,20}

Berdasarkan latar belakang di atas, merupakan salah satu alasan yang menjadikan perlunya penelitian khusus tentang OA dengan DMT2 pada populasi di Indonesia, karena secara genetik terdapat perbedaan ukuran massa tubuh serta volume dan luas tulang rawan sendi antara populasi Indonesia dan luar negeri. Oleh karena itu, kami ingin meneliti perbedaan kadar IL-1 dan MMP-13 serum antara pasien OA genu dengan dan tanpa DMT2.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan kadar Interleukin-1 serum dan *Matrix Metalloproteinase-13* serum antara pasien osteoarthritis genu dengan dan tanpa diabetes melitus tipe 2 ?

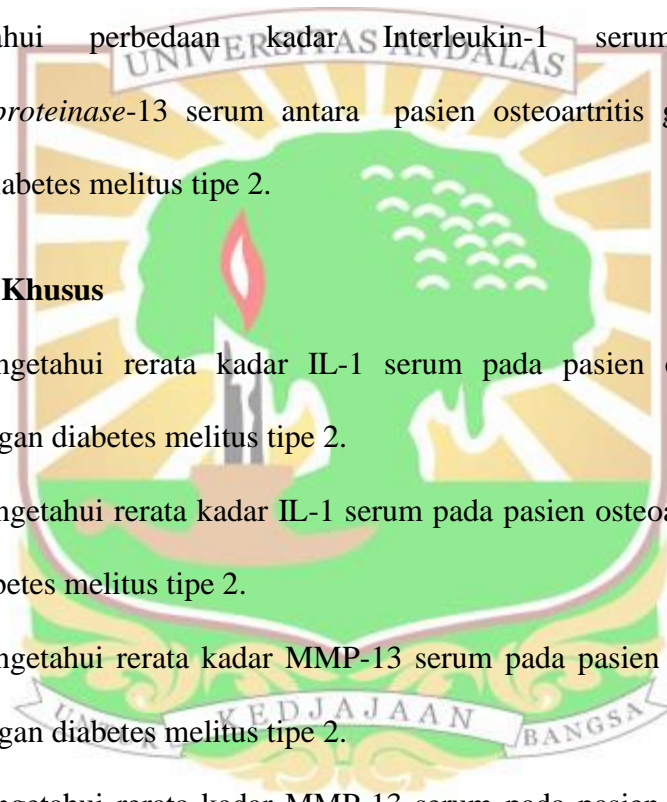
1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan kadar Interleukin-1 serum dan *Matrix Metalloproteinase-13* serum antara pasien osteoarthritis genu dengan dan tanpa diabetes melitus tipe 2.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui rerata kadar IL-1 serum pada pasien osteoarthritis genu dengan diabetes melitus tipe 2.
2. Mengetahui rerata kadar IL-1 serum pada pasien osteoarthritis genu tanpa diabetes melitus tipe 2.
3. Mengetahui rerata kadar MMP-13 serum pada pasien osteoarthritis genu dengan diabetes melitus tipe 2.
4. Mengetahui rerata kadar MMP-13 serum pada pasien osteoarthritis genu tanpa diabetes melitus tipe 2.
5. Mengetahui perbedaan kadar IL-1 serum antara pasien osteoarthritis genu dengan dan tanpa diabetes melitus tipe 2.
6. Mengetahui perbedaan kadar MMP-13 serum antara pasien osteoarthritis genu dengan dan tanpa diabetes melitus tipe 2.



1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bidang Akademik

Penelitian ini dapat meningkatkan pemahaman tentang perbedaan kadar IL-1 serum dan MMP-13 serum pada pasien osteoarthritis genu dengan dan tanpa DM Tipe 2.

1.4.2 Bidang Klinis

Penelitian ini dapat menjadi dasar untuk melakukan pemeriksaan kadar IL-1 dan MMP-13 serum pada pasien osteoarthritis terutama dengan DM Tipe 2, sebagai salah satu variabel untuk menilai risiko progresifitas osteoarthritis tersebut.

1.4.3 Bidang Pelayanan Masyarakat

Penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan kewaspadaan klinisi dan masyarakat terhadap risiko terjadinya osteoarthritis pada pasien DM Tipe 2.

