

CIT REMOVED Quetext 7%
PATOGENESIS OSTEOARTRITIS edit -
Copy.docx
By Radiyati Partan

WORD COUNT

2215

TIME SUBMITTED

01-FEB-2019 04:04PM

PAPER ID

44046110

PATOGENESIS OSTEOARTRITIS

Dr. dr. Radyati Umi Partan, SpPD.K-R, M.Kes
Divisi Reumatologi
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

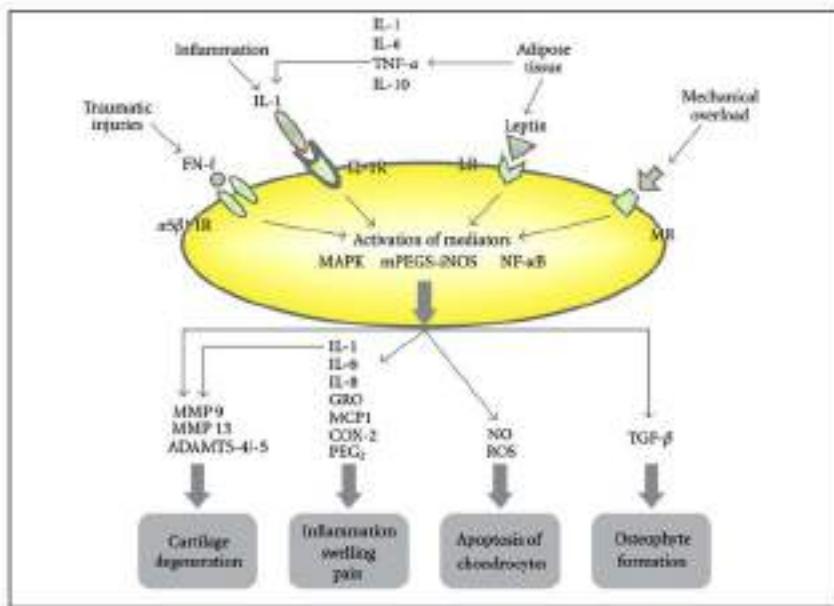
1 . Definisi

Berdasarkan *American Academy of Orthopedic Surgeons* dan *The National Institute of Health*, Osteoarthritis adalah kelainan rawan sendi dengan adanya perubahan morfologi, biokimia, molekuler dan biomekanik pada sel dan substansi dasarnya, fibrilasi, peradangan dan penurunan susunan rawan sendi, sklerosis dan kerusakan tulang subkondral, munculnya osteofit serta kista subkondral¹.

2 . Patogenesis

Osteoarthritis adalah penyakit degeneratif kronik pada sendi yang disebabkan oleh berbagai faktor. Faktor risiko sistemik adalah peningkatan usia, perempuan, ras/etnik, riwayat keluarga/genetik dan nutrisi. Faktor intrinsik sendi adalah riwayat kerawanan sendi, kelemahan otot, peningkatan densitas tulang, *malaignment*, dan defisiensi proprioseptik. Faktor mekanik berupa pembebahan/ penggunaan sendi dan trauma aktivitas fisik. Kerusakan tulang rawan sendi mengakibatkan perubahan sekunder dari sinovium, ligamen, kapsul, serta otot yang menggerakkan sendi yang terlibat. Membran sinovial sering mengalami reaksi inflamasi ringan sampai sedang dan dapat berisi fragmen-fragmen dari tulang rawan sendi yang selanjutnya terjadi efusi dalam kavitas sendi^{2,3}.

Berbagai sitokin turut berperan menstimulasi sel kondrosit dalam menghasilkan enzim perusak rawan sendi. Sitokin-sitokin proinflamasi akan melekat pada reseptor di permukaan kondrosit dan sinoviosit yang menyebabkan transkripsi gene MMP sehingga produksi enzim tersebut meningkat. Berbagai faktor yang berperan dalam proses patogenesis OA dapat dilihat pada gambar di bawah ini.



Gambar 1. Proses inflamasi dan oksidatif yang terjadi pada OA⁴.

2.1 Patogenesis Osteoarthritis pada Obesitas

Obesitas merupakan kondisi kelebihan akumulasi lemak pada jaringan adiposa tubuh yang mempengaruhi keshatan. Salah satu cara penentuan obesitas adalah dengan menggunakan indeks massa tubuh (IMT). Pengukurannya hanya membutuhkan 2 data, yaitu berat badan dan tinggi badan, kemudian berat badan dalam kilogram dibagi dengan kuadrat tinggi badan dalam meter (kg/m^2).

Tabel 1. Pengelompokan status gizi untuk dewasa menurut IMT berdasarkan WHO (2000) untuk Asia⁵.

Status Gizi	IMT (kg/m^2)
Berat badan kurang (<i>Underweight</i>)	< 18,5
Normal	18,5-22,9
Berat badan berlebih (<i>Overweight</i>)	23-24,9
Obes I	25-29,9
Obes II	≥ 30

Ada dua faktor utama yang diduga bertanggung jawab terjadinya progresivitas OA pada pasien dengan obesitas, yaitu faktor biomekanik dan peningkatan kadar adipokin yang dilepaskan oleh sel adiposit (seperti leptin dan adiponektin)^{6,7}.

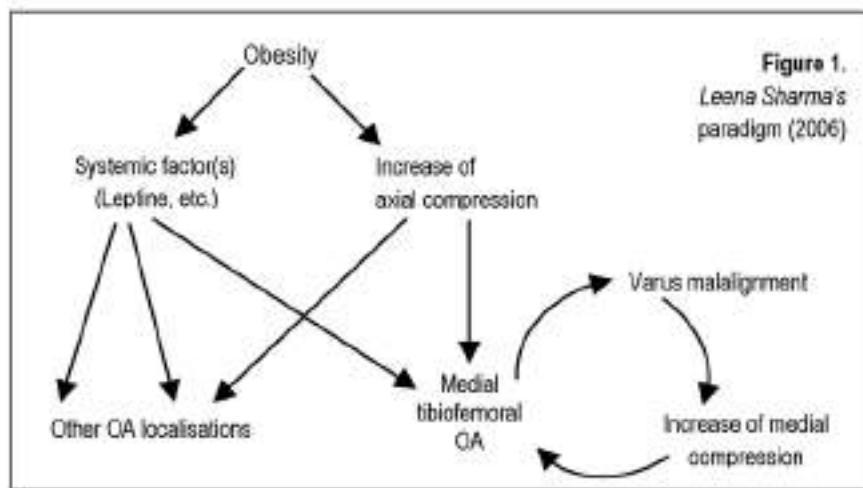


Figure 1.
Leena Sharma's
paradigm (2006)

Gambar 2. Hubungan obesitas pada patogenesis osteoarthritis⁷.

Obesitas merupakan faktor risiko terjadinya osteoarthritis, pada obesitas terjadi peningkatan beban sendi secara biomekanik, sehingga terjadi tekanan beban mekanik berlebihan pada sendi yang memudahkan terjadinya trauma pada sendi. Pada obesitas akan terjadi peningkatan kadar adipokin yang diproduksi oleh sel adiposit, beberapa adipokin bersifat proinflamasi sehingga terjadi kondisi inflamasi pada rawan sendi yang akan menyebabkan terjadinya osteoarthritis^{6,7}.

2.2 Peran Adipokin pada Patogenesis Osteoarthritis dengan Obesitas

Beberapa adipokin mempunyai peran dalam proses terjadinya OA. Sekelompok famili sitokin baru yaitu adipokin (sitokin yang diproduksi jaringan adiposa seperti leptin dan adiponectin) akhir-akhir ini dipandang terlibat dalam patofisiologi OA. Adipokin terdeteksi baik dalam plasma maupun dalam cairan sinovial pasien OA⁸.

2.2.1 Peran Leptin pada Patogenesis Osteoarthritis dengan Obesitas

Leptin merupakan hormon yang menyerupai sitokin, berupa peptida *non-glycosylated* dengan berat molekul 16 kDa, pada manusia terdiri dari 167 rangkaian asam amino. Leptin diproduksi terutama di sel adiposit jaringan adiposa putih dan dihasilkan oleh gen *Ob/Lep* yang terletak di kromosom 7 pada manusia⁹.

Penelitian Presle N. dkk menunjukkan kadar leptin cairan sendi lebih tinggi dari kadar leptin serum pada pasien dengan OA, baik pada wanita dan pria⁹. Dumond H dkk (2003), menunjukkan korelasi positif yang bermakna antara IMT dengan kadar leptin cairan sendi¹⁰.

Dan ada hubungan antara tingkat ekspresi leptin dengan tingkat kerusakan kartilago pada pasien OA. Ku JH. dkk (2009), menunjukkan ada perbedaan bermakna kadar leptin cairan sendi antara pasien OA dan bukan OA¹¹. Dan juga ada perbedaan bermakna antara kadar leptin cairan sendi dengan derajat keparahan OA. Gutierrez (2012), menunjukkan peningkatan kadar leptin berhubungan dengan kejadian OA, setiap peningkatan kadar leptin 5ng/ml berhubungan dengan peningkatan risiko 37% insiden OA lutut¹².

Pengaruh peningkatan leptin cairan sendi dengan perkembangan derajat OA mempunyai dua aspek dalam metabolisme kartilago. Pertama berperan sebagai fungsi anabolik dengan menstimulasi kondrosit untuk sintesis proteoglikan, *insulin growth factor-1* (IGF-1) dan *transforming growth factor-β1* (TGF-β1) di kartilago, sehingga merangsang kondrosit untuk memperbaiki kerusakan matriks ekstra selular dengan membentuk kelompok sel. Didapatkan adanya hubungan peningkatan kadar IGF-1 dan TGF-β1 dengan pembentukan osteosit pada pasien OA¹⁰. Keduanya berperan sebagai katabolik dengan meningkatkan induksi terhadap sel tulang, sel sinovial dan sel kondrosit sehingga melepaskan sitokin-sitokin proinflamasi seperti NO, interleukin 6 (IL-6), interleukin 8 (IL-8), faktor degradatif kartilago seperti *Matrix Metalloproteinases* (MMPs, MMP9-13) dan *aggrecanases a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin motifs* (ADAMTS-4, ADAMTS-5), yang akan merusak kartilago sendi sehingga terjadi OA. Leptin juga berkontribusi terhadap fungsi abnormal osteoblas pada OA, yang ditandai dengan adanya peningkatan leptin di subkondral osteoblas yang abnormal pada OA dikorelasikan dengan peningkatan kadar *alkaline phosphatase* (ALP), *osteocalcin* (OC), kolagen tipe I, dan *transforming growth factor β1* (TGF-β1)^{10,11}.

2.2.2 Peran Adiponektin pada Patogenesis Osteoarthritis dengan Obesitas

Adiponektin merupakan 244 polipeptida asam amino, dikodekan gen AdipoQ yang berlokasi pada kromosom 3q27 dan terlibat dalam pengaturan kadar glukosa serta pemecahan asam lemak sehingga mempengaruhi kerentanan genetik terhadap DM tipe 2 dan obesitas. Telah dibuktikan bahwa adiponektin memberikan efek anti-inflamasi dengan mengurangi pelepasan sitokin pro-inflamasi (misalnya TNF-α dan IL-6) dan juga menginduksi ekspresi sitokin anti-inflamasi. Namun, apakah adiponektin memainkan peran pro-inflamasi atau anti-inflamasi dalam patogenesis penyakit sendi masih menjadi perdebatan^{13,14}.

Adiponektin dilepaskan kartilago OA secara *ex vivo* dan berkorelasi dengan produksi NO, IL-6 dan MMP-3 yang merupakan mediator penting dalam patogenesis OA. Studi *in vitro* menunjukkan pula bahwa adiponektin yang ditambahkan ke dalam media kultur meningkatkan produksi mediator-mediator tersebut pada kartilago OA dan kondrosit OA primer. Produksi

NO, IL-6, MMP-1 dan MMP-3 yang diinduksi adiponektin dimediasi oleh MAPK, terutama oleh p38^{15,16}.

Data terbaru menunjukkan bahwa adiponektin dapat disekresikan oleh sel-sel fibroblas sinovial, kondrosit dan bantalan lemak infrapatellar pada pasien OA dan RA, yang menyebabkan peningkatan produksi IL-6, IL-8, MMP dan NO. Mediator-mediator ini meningkatkan inflamasi dan destruksi sendi. Filkova dkk menemukan kadar adiponektin serum pada pasien OA erosif lebih tinggi dibandingkan dengan pasien OA non-erosif. Distel dkk membuktikan peningkatan produksi IL-6 dan adiponektin dari bantalan lemak infrapatellar pada OA lutut. Kedua penelitian terakhir menunjukkan adiponektin dapat dianggap sebagai molekul yang potensial terlibat dalam gangguan sendi dan degradasi matriks^{14,17}.

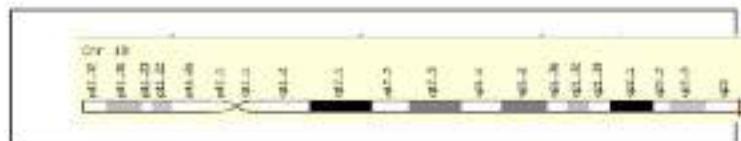
Koskinen dkk menemukan konsentrasi adiponektin berkorelasi positif dengan kadar biomarker OA yang banyak digunakan (COMP dan MMP-3). Kadar adiponektin plasma dan dari kultur kartilago berasosiasi dengan tingkat keparahan OA secara radiologis. Adiponektin dari kultur kartilago juga berkorelasi positif dengan produksi NO, IL-6 dan MMP-3 dari kartilago, menunjukkan hubungan adiponektin dengan degradasi matriks kartilago dan berperan dalam patogenesis (sebagai biomarker) OA. Hasil penelitian ini didukung pula oleh beberapa studi yang menunjukkan korelasi adiponektin dalam sirkulasi dengan erosi sendi pada pasien RA. Salah satunya adalah studi oleh Koskinen dkk yang melaporkan peningkatan konsentrasi adiponektin plasma pada pasien OA dibandingkan dengan kontrol yang sehat¹⁸.

Namun di lain pihak perlu dicatat bahwa data klinis juga mendukung fakta bahwa adiponektin dapat menjadi molekul protektif terhadap OA. Chen dkk menyatakan bahwa adiponektin mungkin memainkan peran demikian dengan menginduksi ekspresi TIMP-2 dan menekan produksi MMP-13 yang diinduksi IL-1b. Studi yang baru-baru ini dikembangkan oleh Honsawek dan Chayanupatkul menunjukkan korelasi terbalik antara adiponektin dan keparahan penyakit. Selain itu telah dilaporkan pasien dengan kadar adiponektin tinggi memiliki penurunan risiko untuk progresivitas OA tangan. Dalam studi mereka, konsentrasi adiponektin dalam plasma dan cairan sinovial lebih rendah pada pasien OA lutut dengan derajat keparahan tinggi¹⁹.

2.3 Peran *Nuclear Factor Activated T Cell 1 (NFATC1)* pada Patogenesis Osteoarthritis

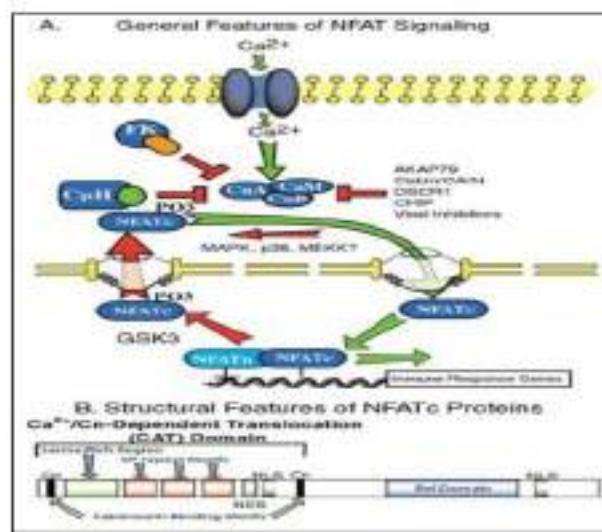
NFATC1 (*nuclear factor activated T cell 1*) adalah gen pengkode protein. NFATC1 merupakan salah satu bentuk isoform dari kelompok gen NFAT (*nuclear factor activated T*). Kelompok gen NFAT telah diidentifikasi sejak 25 tahun yang lalu sebagai kelompok gen transkripsi yang dapat berikatan dengan interleukin 2 untuk mengaktifasi sel T. Sejak pertama

kali ditemukan protein NFAT ikut terlibat dalam aktivasi sel imun, pembentukan katup jantung, hipertrofi jantung, dan perkembangan osteoklas. Kelompok NFAT dibagi menjadi 5 bentuk yaitu; NFAT1 (dikenal sebagai NFAT_p atau NFATc2), NFAT2 (dikenal sebagai NFAT_c atau NFATc1), NFAT3 (dikenal sebagai NFATc4), NFAT4 (dikenal sebagai NFAT_x atau NFATc3), dan NFAT5. Seluruh protein dari kelompok gen NFAT, kecuali NFAT5 diatur oleh sinyal kalsium. Protein NFAT akan terfosforilasi oleh residu serine yang berada didalam sitoplasma pada sel T yang inaktif. Adanya sinyal pelepasan kalsium akan mengaktifkan kalsineurin dan fosfatase serine-teorine yang mengakibatkan defosforilasi protein NFAT, sehingga menyebabkan NFAT bertranslokasi dari sitosol ke nukleus yang dapat mengatur gen target^{20,21}.

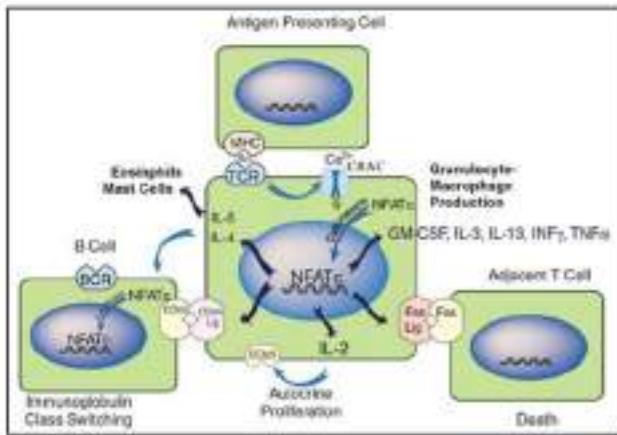


Gambar 6. Struktur gen NFATC1

Produk dari gen NFATC1 merupakan komponen dari *nuclear factor of activated T cells DNA-binding transcription complex*. Kompleks ini terdiri dari dua komponen yaitu; komponen sitosol yang sudah ada sebelumnya yang mentransmisikan ke nukleus pada stimulasi sel T (TCR), dan komponen nukleus yang dapat diinduksi. Penyakit yang berhubungan dengan NFATC1 meliputi *bone epithelioid hemangioma* dan *cherubism*. NFATC1 juga berhubungan dengan stimulasi sinyal *RANK* pada Osteoklas dan *Phospholipase-C Pathway*²⁰.



Gambar 7. Struktur protein NFAT dan NFATC1



Gambar 8. NFAT signalling dan interaksi antar sel limfosit

2.3.1 NFATC1 Dalam Efusi Genu Pada Osteoarthritis

Berdasarkan penelitian metaanalisis yang dilakukan oleh Peters, MJ, Ramos, Y.F.M, et al. 2016 mengenai *association between joint effusion and in the knee and gene expression in levels in the circulation* menyatakan bahwa terdapatnya hubungan antara beratnya derajat efusi sendi dengan tingginya ekspresi NFATC1 (*nuclear factor of activated T cells 1*). Selain berfungsi dalam proses bone remodelling melalui sinyal Kalsium atau kalsineurin, NFATC1 memiliki peran sentral dalam menginduksi gen yang berperan pada sistem imun. Meskipun tidak ditemukan perbedaan ekspresi NFATC1 pada jaringan kartilago yang mengalami osteoarthritis dan tidak mengalami osteoarthritis dengan analisis mikroarray, namun pada deteksi yang dilakukan dengan RT-qPCR, didapatkan reduksi yang signifikan dalam jumlah yang sedikit pada kartilago yang terkena osteoarthritis. Penelitian ini juga menemukan adanya perubahan metilasi DNA yang ditunjukkan dengan adanya proses ablati spesifik dari kartilago oleh NFATC1 sebagai predisposisi timbulnya gejala awal dari osteoarthritis. Oleh karena itu, NFATC1 bisa menjadi biomarker yang untuk deteksi dini Osteoarthritis. Namun, ini harus dibuktikan dalam dengan studi longitudinal yang lebih lanjut^{20,21}.

3. Kesimpulan :

Osteoarthritis adalah penyakit degeneratif kronik pada sendi yang disebabkan oleh berbagai faktor. Patogenesis osteoarthritis saat ini masih menjadi perdebatan, namun sebagian besar ahli

meyakini, bahwa osteoarthritis bukan hanya penyakit degeneratif. Keterlibatan sistem imun pada patogenesis osteoarthritis merupakan suatu hal yang tidak mungkin dinafikan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Adnan, Z. A., Setiyohadi, B. & Kasimir, Y. I. Diagnosis dan Penatalaksanaan Osteoarthritis. in *Temu Ilmiah Reumatologi 2009* 22–24 (2009).
2. Felson, D. T. Osteoarthritis. in *Harrison's Rheumatology, 2nd Ed.* (ed. Fauci, A. S.) 223–234 (McGraw-Hill, 2010).
3. Berenbaum, F., Klipper, J. H. & Stone, J. H. Osteoarthritis: Pathology and Pathogenesis. in *The Pocket Primer on the Rheumatic Diseases* 89–96 (2010).
4. Jerosch, J. Effects Of Glucosamine And Chondroitin Sulfate On Cartilage Metabolism In OA: Outlook On Other Nutrient Partners Especially Omega-3 Fatty Acids. *Int. J. Rheumatol.* 1–17 (2011).
5. Sugondo, S. Obesitas. in *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, Jilid II, Edisi IV* 1919–1925 (Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 2006). 1
6. Issa, R. I. & Griffin, T. Pathobiology Of Obesity And Osteoarthritis: Integrating Biomechanics And Inflammation. *Pathobiol. Aging Age-related Dis.* 2, 1–7 (2012).
7. Sharma, L. & Lou, C. The Mechanism Of The Effect Of Obesity In Knee Osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 43, 568–575 (2000).
8. Gómez, R. et al. What's New In Our Understanding Of The Role Of Adipokines In Rheumatic Diseases? *Nat. Rev. Rheumatol.* 528–536, (2011).
9. Presle, N. P., Pottie, P., Dumond, H. & Al, E. Differential Distribution Of Adipokines Between Serum And Synovial Fluid In Patients With Osteoarthritis. Contribution Of Joint Tissues To Their Articular Production. *Pharmacol. Osteoarthr. Cartil.* 14, 690–695 (2006). 1
10. Dumond, H. et al. Evidence For A Key Role Of Leptin In Osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 48, 3118–3129 (2003). 1
11. Ku, J. ., Lee, C. ., Joo, B. . & Al, E. Correlation Of Synovial Fluid Leptin Concentrations With The Severity Of Osteoarthritis. *Clin Rheumatol.* 28, 1431–1435 (2009). 1
12. Gutierrez, C. A. K. Knee Osteoarthritis: Intersections Of Obesity, Inflammation, And Metabolic Dysfunction. (The University of Michigan, 2012).
13. De Boer, T. et al. Serum Adipokines In Osteoarthritis; Comparison With Controls And Relationship With Local Parameters Of Synovial Inflammation And Cartilage Damage. *Osteoarthr. Cartil.* 20, 846–853 (2012).
14. Jerry, P. A., Jones, S. W., Cicuttini, F. M., Wu, A. E. & Maciewicz, R. A. Temporal Relationship Between Serum Adipokines, Biomarkers Of Bone And Cartilage Turnover, And Cartilage Volume Loss In A Population With Clinical Knee Osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 63, 700–707 (2011).
15. Zhuo, Q., Yang, W., Chen, J. & Wang, Y. Metabolic Syndrome Meets Osteoarthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 8, (2012). 1
16. Qian, G., Ryken, L., Laurence, N., Maury, E. & Brichard, S. M. Adipokines Identified As New Downstream Targets For Adiponectin: Lessons From Adiponectin-Overexpressing Or-Deficient Mice. *Am. J. Physiol. - Endocrinol. Metab.* 301, E 326–335 (2011).
17. Kapoor, M., Pelletier, J. M., Lajeunesse, D., Pelletier, J. P. & Fahmi, H. Role Of Proinflammatory Cytokines In The Pathophysiology Of Osteoarthritis. *Nat. Rev.*

- Rheumatol.* **7**, 33–41 (2011).
- 18. Koskinen, A. *et al.* Adiponectin Associates With Markers Of Cartilage Degradation In Osteoarthritis And Induces Production Of Proinflammatory And Catabolic Factors Through Mitogenactivated Protein Kinase Pathways. *Arthritis Res Ther* **13**, R184 (2011).
 - 19. Honsawek, S. & Chayanupatkul, M. Correlation Of Plasma And Synovial Fluid Adiponectin With Knee Osteoarthritis Severity. *Arch. Med. Res.* **41**, 593–598 (2010).
 - 20. Ramos, Y. F., Bos, S. D., Lakenberg, N. & Al, E. Genes Expressed In Blood Link Osteoarthritis With Apoptotic Pathways. *2Ann Rheum Dis* **73**, 1844–18453 (2014).
 - 21. Mabey, T. & Honsawek, S. Cytokines As Biochemical Markers For Knee Osteoarthritis. *World J. Orthop.* **6**, 95–105 (2015).

CIT REMOVED Quetext 7% PATOGENESIS OSTEOARTRITIS edit - Copy.docx

ORIGINALITY REPORT

10%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

- 1 SALİM, Eddy Mart, PARTAN, Radiyati Umi, MUKTİ, Muhammad and MUHAMMAD, Syarifuddin. "Adiponectin and Leptin Synovial Fluid Concentration as a Marker for the Severity of Knee Osteoarthritis in Obese Patients", Çukurova Üniversitesi, 2015.

Publications

116 words — 5%
- 2 Chabane, N. "Role de l'acetylation/deacetylation des histones dans la regulation de l'expression des genes de la COX-2, iNOS et mPGES-1 dans les tissus articulaires", Proquest, 2014.

ProQuest

26 words — 1%
- 3 UMUL, Ayşe, DEMİRTAŞ, Hakan, ÇELİK, Ahmet Orhan, KARA, Mustafa, YILMAZ, Ömer, DEĞIRMENCİ, Bumin, EKİSLİ, Hasan Ali and ORHAN, Hikmet. "Rotator kılıf tendon patolojilerinin obezite, kronik hastalık ve steroid kullanımı ile ilişkisi", Çukurova Üniversitesi, 2016.

Publications

24 words — 1%
- 4 Machado, Julhyana Guitton(Soler, Maria Aparecida Godoy). "Funcionalização de nanopartículas de óxido de ferro com glucosamina", RIUnB, 2014.

Publications

23 words — 1%
- 5 Liu, . "Regulation of skeletal muscle metabolism by adiponectin: A cell, animal and human study", Proquest, 2014.

ProQuest

19 words — 1%
- 6 KOLUKISA, Şeyma, ATLIĞ, Raife Şirin, İÇAĞASIOĞLU, Afitap and DEMİRHAN, Esma. "Kalça

16 words — 1%

ve diz osteoartritine etki eden parametrelerin incelenmesi ve
yaşam kalitesinin karşılaştırılması", LOGOS Yayıncılık, 2010.

Publications

EXCLUDE QUOTES

OFF

EXCLUDE BIBLIOGRAPHY

OFF

EXCLUDE MATCHES

OFF