



Jurnal Ilmu Bedah Indonesia

Indonesian Journal of Surgery

Official Journal of Indonesian Surgeons Association (IKABI)



Jurnal Ilmu Bedah Indonesia

Indonesian Journal of Surgery

Official Journal of Indonesian Surgeons Association (IKABI)

Redaksi

Ketua

DR. Yefra Moenadjat, dr, SpBP(K)
Departemen Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
RS dr Cipto Mangunkusumo, Jakarta.

Wakil Ketua

Prof. DR. Sri Maliawan, dr, SpBS(K)
Departemen Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Udayana
RS Sanglah, Bali.

Staf Redaksi

Prof. DR. IGN Riwanto, dr, SpBKBD
Departemen Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
RS dr Karyadi, Semarang.

Yadita Wira Pasra, dr
Jakarta.

Setyowati Pertiwi

Jakarta.

Rizal

Bandung

Reviewer (Mitra Bestari)

DR. Toar JM Lalisang, dr, SpBKBD
Departemen Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
RS dr Cipto Mangunkusumo, Jakarta.

Bennardus Philippi, dr, SpBKBD
Departemen Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
RS dr Cipto Mangunkusumo, Jakarta.

Prof. DR. IGN Riwanto, dr, SpBKBD
Departemen Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
RS dr Karyadi, Semarang.

DR. Samuel J. Haryono, dr, SpB(K)Onk.
Departemen Bedah RS Kanker Dharmas, Jakarta.

I fran Saleh, dr, SpOT(K)
Departemen Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
RS dr Cipto Mangunkusumo, Jakarta.

Noer Rahmat Lubis, dr, SpOT(K)
Departemen Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya
Palembang

DR. Chaidir A. Mochtar, dr, SpU(K).
Departemen Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
RS dr Cipto Mangunkusumo, Jakarta.

Boyke Sumantri, dr, SpU
Departemen Bedah
RSU Tangerang, Banten

DR. Triwahyu Murni, dr, SpB.TKV.

Departemen Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran
RS Hasan Sadikin, Bandung.

Prof. DR. Hendro S. Yuwono, dr, SpB.KBV
Departemen Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran
RS Hasan Sadikin, Bandung.

Iskandar R. Budianto, dr, SpB.SpBA.
Departemen Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
RS dr Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Prof. DR. Sri Maliawan, dr, SpBS(K)
Departemen Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Udayana
RS Sanglah, Bali.

Nyoman Putu Ryasa, dr, SpBP-RE
Departemen Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Udayana
RS Sanglah, Bali.

Urip Murtedjo, dr, SpB.PGD.Pal.Med.ECU
Laboratorium Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
RSUD dr Sutomo, Surabaya.

DR. Aria Kekalih, dr, MIT.
Departemen Kedokteran Komunitas, Epidemiologi dan Biostatistik
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
Jakarta.

Alamat Redaksi

Jurnal Ilmu Bedah Indonesia (JIBI).
d/a Pengurus Pusat Perhimpunan Dokter Spesialis Bedah Indonesia (IKABI)
Wisma Bhakti Mulya Lt 4 - 401C
Jl. Kramat Raya 160, Jakarta Pusat 10410, Tel. & Faksimili 021 - 3916774.
e-mail: jurnalilumbedahindonesia@yahoo.com dan jibi@ikabi.org

Osteoarthritis

Nur Rachmat Lubis

Abstrak

Osteoarthritis (OA) sendi lutut merupakan penyakit muskuloskeletal ditandai dengan rusaknya tulang rawan sendi dan penyempitan celah sendi.^{1,3} Patogenesis bertambah beratnya osteoarthritis merupakan hal yang kompleks dan terdiri dari beberapa faktor, faktor utama adalah regulasi kondrosit dalam matriks ekstrasel, pengaruh genetik, faktor mekanik lokal dan inflamasi.^{12,13,14} Kondrosit merupakan tipe sel yang unik pada tulang rawan sendi yang matur, fungsinya mempertahankan ekuilibrium yang stabil antara sintesis dan degradasi komponen matriks tulang rawan sendi.¹³ Sesuai dengan usia dan penyakit sendi seperti osteoarthritis, ekuilibrium (keseimbangan) ini terganggu, kehilangan kolagen serta proteoglikans dari matriks lebih besar dari deposit. Kerusakan tulang rawan sendi pada osteoarthritis disebabkan oleh respons kondrosit terhadap perubahan biokimia, yang bisa terjadi secara langsung maupun tidak langsung dengan memproduksi sitokin dan proteinase yang akan merusak matriks rawan sendi. Enzim yang bertanggung jawab untuk degradasi kartilago adalah *matrix metalloproteinases* (MMPs), enzim ini disekresi baik oleh sel sinovial maupun kondrosit. Pada pasien yang menderita osteoarthritis sendi lutut, peningkatan tingkat MMPs dalam tulang rawan sendi dan sinovium merupakan penyebab utama degradasi kartilago.^{15,16,17} (J I Bedah Indones. 2013;41(1):S19-27)

Pendahuluan

Faktor yang bertanggung jawab untuk induksi sintesis MMPs salah satunya adalah interleukin-1 (IL-1). IL-1 adalah suatu *pro-inflammatory* sitokin poten, in vitro menginduksi kondrosit dan sel sinovial mensintesis MMPs lebih lanjut, IL-1 mensupresi sintesis kolagen tipe II dan proteoglikans, dan menghambat *transforming growth factor B*, menyebabkan stimulasi proliferasi kondrosit.^{13,18}

Cartilage oligomeric matrix protein (COMP) pertama kali dideskripsikan pada tahun 1992 oleh kelompok riset Profesor Dick Heinegard dari Universitas Lund Swedia. Molekulnya berbentuk protein pentamerik dengan lima disulfida *subunit linked* yang identik. Massa total 434 kDa. Beberapa peneliti men-

dapatkan hubungan antara COMP dengan terjadinya osteoarthritis, gambaran dan tingkat ekspresi COMP berhubungan dengan tingkat kerusakan rawan sendi.

Epidemiologi

Osteoarthritis merupakan bentuk arthritis yang paling sering ditemukan di dunia, dan merupakan penyebab utama keterbatasan kemampuan yang disebabkan gangguan pada lutut dan atau panggul secara kronis. Sebagai contoh, pada penelitian Rotterdam, hanya 135 dari 1040 orang dengan rentang usia 55–65 tahun yang bebas dari osteoarthritis secara radiologik (adanya osteofit, atau lebih berat) pada tangan, lutut, panggul ataupun tulang belakang. WHO memperkirakan bahwa osteoarthritis menjadi penyebab keterbatasan kemampuan kurang lebih 10% dari populasi dengan usia di atas 60 tahun.⁵ Saat ini pengobatan terhadap osteoarthritis dapat mengurangi gejala, tetapi tidak dapat memperlambat progresifitas penyakit.

Konsensus Definisi

Setelah abad ke 20, sesuai dengan konsensus terkini

Alamat Korespondensi

dr Nur Rachmat Lubis, SpOT

Email: noerrl1@yahoo.com

No. REG. PUBLIKASI DOSEN UPKK FAKULTAS KEDOKTERAN UNSRI	
TGL	
No REG	

definisi osteoarthritis berubah dari hipertrofik arthritis menjadi suatu penyakit yang disebabkan perubahan baik mekanik maupun biologik, menyebabkan gangguan stabilitas degradasi dan sintesis normal kondrosit pada tulang rawan sendi dan matriks ekstra sel, dan juga tulang subkondral.^{5,14,26} Penyakit osteoarthritis dimanifestasikan dengan perubahan morfologi, biokimia, molekular, dan biomekanik, baik pada sel maupun matriks yang akan menjadi lunak, fibrilasi, ulserasi, kehilangan kartilago articular, sklerosis dan eburnasi pada tulang subkondral, osteofit dan kista subkondral.

Karakteristik gambaran klinik osteoarthritis adalah adanya nyeri sendi, nyeri tekan, keterbatasan gerak, krepitasi, kadang-kadang terdapat efusi dan derajat bervariasi adanya inflamasi tanpa efek sistemik.⁵ Pasien dengan gejala osteoarthritis lutut dapat mengikuti program edukasi dan dapat menangani sendiri keluhanannya seperti mengurangi berat badan, latihan dan *strengthening* kuadrisep. Panduan ini merekomendasikan cara cepat mengurangi rasa nyeri baik dengan analgetik maupun kortikosteroid intra artikular.²⁷

Patofisiologi

Osteoarthritis merupakan penyakit pada kartilago. Kartilago adalah suatu jaringan yang unik dengan bentuk viskoelastik dan dapat menahan kompresi yang dibentuk oleh matriks ekstrasel dengan komposisi predominan kolagen tipe II dan proteoglikans.¹⁴ Dalam keadaan normal matriks ini mengalami proses *remodeling* yang dinamik, dimana tingkat degradasi dan aktivitas sintesis enzim berada dalam keadaan seimbang, sehingga volume kartilago akan tetap.

Kerusakan kartilago disebabkan trauma, dampak trauma, penekanan sendi yang tidak normal, beban berlebih merupakan salah satu bagian proses penuaan yang mengawali perubahan pada komposisi, struktur, dan material jaringan.¹⁸ Perubahan ini akan berpengaruh terhadap kemampuan kartilago untuk berfungsi dan hidup pada lingkungan yang secara normal ditemukan pada sendi yang menopang berat badan.⁵ Pada

kartilago yang mengalami osteoarthritis, enzim yang mendegradasi matriks akan meningkat, sehingga keseimbangan akan bergeser kearah degradasi dengan akibat terjadinya kehilangan kolagen dan proteoglikans dari matriks. Sebagai respons dari keadaan ini kondrosit akan berproliferasi dan mensintesis molekul kolagen dan proteoglikans. Bila penyakit berlanjut, perbaikan tidak akan sesuai dengan progresivitas degradasi kartilago. Fibrilasi, erosi, dan retak pada fase awal akan tampak di daerah lapisan luar kartilago dan berlanjut sesuai dengan waktu ke lapisan yang lebih dalam, dengan akibat akan tampak terjadinya erosi.

Osteoarthritis dengan perkataan sederhana adalah suatu proses degradasi matriks kartilago secara progresif dengan perbaikan yang tidak efektif.¹⁴ Permukaan articular memainkan peran penting dalam transfer beban dalam sendi dan terdapat bukti bahwa kondisi ini akan menyebabkan peningkatan transfer beban dan atau pola yang berubah dari distribusi beban akan dapat mempercepat terjadinya dan menyebabkan progresivitas osteoarthritis.¹⁰

Enzim yang bertanggung jawab untuk degradasi kartilago adalah MMPs, enzim ini disekresi baik oleh sel sinovial maupun kondrosit dan digolongkan ke dalam 3 golongan umum yaitu:^{2,29} a). collagenases, b) stromelysins, dan c) gelatinases. Dalam keadaan normal, sintesis dan aktivasi MMP diatur secara ketat dalam beberapa tingkat. Mereka disekresikan sebagai proenzym yang tidak aktif dan membutuhkan pemecahan enzimatik untuk menjadi aktif. Sekali menjadi aktif, MMPs menjadi *susceptible* terhadap MMP inhibitor, alfa 2 makroglobulin dan *tissue inhibitor of MMPs* (TIMPs) yang juga disekresikan oleh sel sinovial dan kondrosit. Pada osteoarthritis, sintesis MMPs meningkat dan inhibitor menurun dengan akibat terjadi degradasi. Faktor yang bertanggung jawab untuk induksi sintesis metalloproteinase salah satunya adalah interleukin-1.(IL-1).¹⁸ IL-1 adalah suatu *pro-inflammatory* sitokin yang poten, in vitro menginduksi kondrosit dan sel sinovial untuk mensintesis MMPs, lebih lanjut, IL-1 mensupresi sintesis kolagen tipe

II dan proteoglikans dan menghambat *transforming growth factor* β menstimuli proliferasi kondrosit. Adanya IL-1 RNA dan protein telah dikonfirmasi pada sendi yang mengalami osteoarthritis. Jadi IL-1 tidak hanya secara aktif mempromosi degradasi kartilago tetapi juga melakukan supresi pada saat dilakukan repair, pada osteoarthritis sebagai tambahan dari efek ini, IL-1 menginduksi produksi Nitric oxide, apoptosis kondrosit dan sintesis prostaglandin yang akan menambah kerusakan kartilago.^{10,26} Dalam keadaan normal, reseptor antagonis IL-1 endogen meregulasi aktivitas IL-1. Kadar normal IL-1 serum adalah 29.40 ± 7.81 pg/mL.⁶⁵ Defisiensi reseptor antagonis IL-1 akan menyebabkan destruksi kartilago yang karakteristik pada osteoarthritis, kemungkinan sitokin lain atau sebagian material dari kartilago yang rusak akan berpengaruh terhadap inflamasi, dan proses degradasi matriks kartilago.

COMP (Cartilage Oligomeric Matrix Protein)

COMP dimurnikan dari kartilago artikular manusia. Poliklonal antibodi dipergunakan untuk mendeteksi COMP di dalam jaringan *cryosections* dan ekstrak protein.¹⁹ COMP adalah keluarga dari thrombospondin dan menstimulasi kolagen fibril tipe 2. Kadarnya meningkat di dalam cairan sinovial dan serum pasien osteoarthritis dengan korelasi positif dengan aktivitas penyakit.^{14,19-22} COMP ditentukan secara kuantitatif dan kualitatif dalam serum dan cairan sinovial dengan immunoabsorben assay competitive enzyme linked dan imunoblotting. Cut off point serum COMP adalah 1097,5 ng/ml.²⁰ Cairan sinovial sendi lutut diambil dari 9 kadaver dan 6 kontrol hidup, 52 pasien osteoarthritis, 85 pasien rematoid arthritis dan 60 pasien dengan bentuk lain arthritis inflamasi. Degradasi potensial cairan sinovial pada COMP diuji in vitro. Konsentrasi COMP tertinggi diukur pada kartilago artikular dan meniskus, terendah pada tulang iga dan trakea.¹⁹ COMP dapat dipakai sebagai indikator adanya efusi cairan sinovial.⁴⁸ Konsentrasi COMP dalam cairan sinovial meningkat 36% dan dalam serum meningkat 50% dibandingkan dengan kontrol. Jumlah *fragmen low molecular weight* COMP (50+70 kDa) dalam

cairan sinovial ditemukan secara signifikan pada 84% pasien yang menderita rematoid arthritis serta 60% pasien menderita arthritis inflamasi. Sebagai kontras, fragmen dalam cairan sinovial tampak hanya pada 21% penderita osteoarthritis, lebih lanjut 13 % cairan sinovial yang diambil dari osteoarthritis atau bentuk lain dari arthritis inflamasi dapat mendegradasi COMP *in vitro* mempergunakan penghambat, terlibatnya serine proteinase dapat ditunjukkan hanya pada 8% kasus, berdasarkan hasil tersebut, tingkat absolut COMP di dalam cairan sinovial dan serum, dan gambaran fragmentasi dalam cairan sinovial, terlihat marker yang menjanjikan metabolisme jaringan sendi dan mendiagnosa osteoarthritis pada stadium awal.^{19,24,49,56} Kadar COMP meningkat sewaktu olah raga pada individu dengan osteoarthritis, dan menurun sewaktu istirahat.^{49,50}

Kartilago

Pada fase awal osteoarthritis permukaan kartilago menjadi ireguler dan tampak terdapat adanya cekukan pada permukaan jaringan. Bila keadaan bertambah buruk cekukan bertambah dalam, permukaan yang ireguler bertambah, sehingga kartilago artikularis akan mengalami ulserasi, yang akan menampakkan tulang di bawahnya.^{2,11,14,51} Perbaikan awal dapat terlihat dengan meningkatnya jumlah kondrosit yang membentuk *clusters* atau *clones*, dengan 50 atau lebih sel dalam satu *cluster*. Pembentukan osteofit marginal, memperlihatkan produksi penulangan baru yang ditutupi oleh pembentukan baru hyalin dan fibokartilago yang ireguler.² Perubahan biokimiawi yang terjadi pada kartilago artikular bervariasi dari stadium awal sampai akhir selama proses penyakit. Pada osteoarthritis awal, terjadi peningkatan cairan di dalam kartilago artikular menyebabkan jaringan membengkak dan mempengaruhi biomekanik.¹³ Kemungkinan fenomena ini disebabkan oleh terjadi kelemahan jaringan kolagen. Serabut kolagen tipe II mempunyai diameter lebih kecil dibandingkan dengan serabut pada kartilago normal. Pada osteoarthritis stadium lanjut, konsentrasi kolagen tipe I yang terdapat dalam matriks ekstraselular men-

ingkat, dan konsentrasi proteoglikans menurun sebesar 50% atau kurang dibandingkan dengan normal, dengan agregasi yang berkurang serta rantai samping glikosaminoglikans yang pendek. Konsentrasi keratan sulfat menurun, dan rasio kondroitin-4-sulfat dengan kondroitin-6-sulfat meningkat, menggambarkan sintesis proteoglikan oleh kondrosit tipikal untuk kartilago imatur. Konsentrasi proteoglikans berkurang secara progresif sampai stadium akhir, dimana pewarnaan histologis mendeteksi minimal atau tidak adanya proteoglikans.¹³

Sesuai dengan bertambah beratnya osteoarthritis, sintesis dan sekresi enzim yang merusak matriks yang dihasilkan oleh kondrosit meningkat. Awal degenerasi kartilago pada osteoarthritis kebanyakan sebagai hasil enzim keluarga MMP yang akan mendegradasi proteoglikans (*aggrecanases*) dan kolagen (*collagenases*).^{21,28} Kolagenases secara tipikal membuat cekukan pertama pada triple heliks kolagen, membuat degradasi lebih lanjut oleh protease yang lain. Aggrecanases dengan hubungannya dengan MMP yang lain akan mendegradasi agrekan. MMP dapat mendegradasi molekul matriks kartilago ekstraselular lain dengan tambahan pada kolagen. Bila dikombinasi dengan plasmin (yang dapat mengaktivasi banyak MMP), MMP secara cepat akan menghancurkan kartilago. Kadar normal MMP-9 dalam serum adalah 27.4 ± 10.2 ng/ml.¹⁷ Pada osteoarthritis, kolagenase, stromelisin, dan gelatinase disekresikan sebagai proenzim oleh kondrosit. Diregulasi oleh IL-1 atau *Tumor Necrosis Factor* (TNF). Proenzim ini, exhibit sekuens katalitik zinc binding, mengandung tiga histidine residu dan glutamin residu, semuanya harus diaktivasi oleh pemecahan proteolitik pada sekuens amino terminal. Beberapa peneliti mengemukakan bahwa IL-1 adalah mediator utama dalam degradasi matriks kartilago.² IL-1 disintesa oleh sel mononuklear (termasuk sel sinovial) pada sendi yang mengalami inflamasi dan oleh kondrosit sebagai aktivitas autokrin. IL-1 menstimulasi sintesa dan sekresi banyak degradatif enzim pada kartilago, termasuk kolagenase, stromelisin, gelatinase serta *tissue plasminogen activator*.

COMP dapat dipakai sebagai indikator adanya efusi cairan sinovial.⁴⁸ Konsentrasi COMP dalam cairan sinovial meningkat 36% dan dalam serum meningkat 50% dibandingkan dengan kontrol. Jumlah *fragmen low molecular weight* COMP (50+70 kDa) dalam cairan sinovial ditemukan secara signifikan pada 84% pasien yang menderita rematoid arthritis serta 60% pasien menderita arthritis inflamasi. Sebagai kontras, fragmen dalam cairan sinovial tampak hanya pada 21% penderita osteoarthritis, lebih lanjut 13 % cairan sinovial yang diambil dari osteoarthritis atau bentuk lain dari arthritis inflamasi dapat mendegradasi COMP in vitro mempergunakan penghambat, terlibatnya serine proteinase dapat ditunjukkan hanya pada 8% kasus, berdasarkan hasil tersebut, tingkat absolut COMP di dalam cairan sinovial dan serum, dan gambaran fragmentasi dalam cairan sinovial, terlihat marker yang menjanjikan metabolisme jaringan sendi dan mendiagnosa OA pada stadium awal.^{19,24,49,56} Level COMP meningkat sewaktu olah raga pada individu dengan OA, level akan menurun sewaktu istirahat.^{49,50} Terdapat dua teori biomekanikal terhadap patogenesis osteoarthritis yaitu stres mekanik menyebabkan kerusakan kondrosit, menyebabkan pengeluaran enzim degradatif,² dan juga stres mekanik awal menyebabkan kerusakan jaringan kolagen menyebabkan kerusakan matriks. Kerusakan matriks ekstrasel pada kartilago osteoarthritis disebabkan 1) Kehilangan elastisitas serta kekuatan kompresif menyebabkan peningkatan stres mekanik pada kondrosit, dan 2) Peningkatan permeabilitas hidraulik, menghasilkan kehilangan cairan interstisium sewaktu kompresi dan peningkatan diffusi cairan melalui matriks. Salah satu konsekuensi yang penting adalah kerusakan lubrikasi sendi normal dan kelainan menahan beban pada cairan sinovial yang mengalami inflamasi.² Friksi sendi, lubrikasi, dan kontak mekanik berpengaruh negatif lebih lanjut karena hilangnya proteoglikan kartilago.

Respon kartilago artikular normal terhadap trauma menghasilkan perbaikan sub optimal, dan trauma ini sering akibat osteoarthritis sekunder. Kartilago artiku-

lar melakukan perbaikan jaringan tidak sama dengan struktur aslinya atau seperti kartilago normal. Salah satu alasan mengapa proses perbaikan kartilago berbeda dengan proses perbaikan pada jaringan lain adalah bahwa avaskular. Proses perbaikan jaringan yang mempunyai vaskular terdiri dari 3 fase utama: nekrosis, inflamasi, dan repair. Kartilago mempunyai insial nekrosis sebagai respon terhadap trauma walaupun secara khas jumlah sel yang menjadi mati lebih sedikit dibandingkan dengan jaringan yang vaskular. Hal ini disebabkan karena kondrosit relatif insensitif terhadap hipoksia.

Fase inflamasi secara awal pada jaringan lain dimeiasi secara umum oleh sistem vaskular sedangkan pada kartilago ini tidak terdapat vaskular. Dan fase repair sangat terbatas karena vaskularisasi yang sedikit, tidak terdapat hiperemia lokal, tidak terbentuk jaringan fibrin, tidak terdapat klot yang bertindak sebagai perantara untuk pertumbuhan jaringan, tidak terdapat migrasi seluler, kondrosit dewasa mempunyai potensial yang kecil untuk replikasi dan repair implisit. Terdapat 3 kategori trauma kartilago artikular, yaitu: 1) Kerusakan mikro atau trauma berulang terhadap matriks dan sel. 2) Trauma superfisial atau fraktur kondral, trauma permukaan artikular yang tidak menembus jaringan subkondral. 3) Trauma osteokondral yang meluas sampai ke tulang sub kondral.

Gambaran karakteristik osteoarthritis adalah peningkatan produksi sitokin pro inflamasi IL-1 β dan TNF- α oleh kondrosit artikular.² IL-1 β dan TNF- α mempunyai efek katabolik terhadap metabolisme kondrosit, menurunkan sintesis kolagen proteoglikan dan meningkatkan pengeluaran aglikan melalui induksi protease degradatif. IL-1 β dan TNF- α juga menginduksi kondrosit dan sel sinovial untuk memproduksi mediator inflamasi lain, seperti IL-8, IL-6, nitrit oksid, dan prostaglandin E2. Aksi dari semua sitokin dimediasi oleh aktivasi transkripsi faktor nuklear KB, yang akan meningkatkan ekspresinya dalam protein katabolisme seperti *inducible nitric oxide synthase* (iNOS) dan syklooksigenase -2 (COX-2) membentuk kaskade otolitik yang membuat kerusakan sendiri

kartilago artikular.

Kondrosit

Karakteristik kondrosit berbentuk bundar atau poligonal terbenam di dalam matriks rawan sendi, kekecualian pada perbatasan jaringan, seperti pada permukaan artikular sendi, dimana kondrosit berbentuk gepeng atau diskoid.¹³ Gambaran intrasel termasuk endoplasmik retikulum yang kasar, aparatus golgi, deposit glikogen merupakan hal yang karakteristik untuk sel yang aktif. Stockwell dan Meachim menghitung densitas sel pada rawan kondilus femur manusia adalah 14.5(+3.0)x10³ sel/mm² dari usia 20 sampai 30 tahun. Morfologi, densitas, dan aktivitas sintesis kondrosit dewasa bervariasi tergantung posisinya di dalam lapisan yang berbeda pada rawan sendi.¹³ Matriks ekstrasel kartilago sendi adalah target utama degenerasi kartilago pada osteoarthritis. Walaupun demikian sel kondrosit mempunyai *pivotal role* pada waktu osteoarthritis, mereka bertanggung jawab pada keseimbangan anabolik-katabolik yang dibutuhkan untuk memantau fungsi jaringan. Sebagai tambahan terhadap perubahan dalam matriks ekstrasel, sel juga menunjukkan abnormalitas pada saat degenerasi kartilago osteoarthritis, seperti aktivitas anabolik dan katabolik yang tidak seimbang dan berubahnya jumlah sel seperti pada proses proliferasi dan apoptosis. Sel-sel itu di stimulus oleh keadaan non fisiologik dan oleh hasil destruksi matriks, seperti pada tingkat abnormalitas sitokin dan *growth factor*. Keadaan ini dapat membuat respon sel yang mungkin lebih berguna atau merugikan pada jaringan kartilago. Kemungkinan, walaupun mempertahankan keseimbangan homeostasis jaringan, *neighboring osteoarthritis chondrocyte* memperlihatkan heterogenitas yang kuat di dalam fenotipnya, pola ekspresi gen dan respon sel.¹² Dalam perjalanan penyakitnya, osteoarthritis, kondrosit tidak lagi memantau integritas jaringan. Bukti-bukti telah menunjukkan bahwa penuaan sel sangat penting di dalam patogenesis osteoarthritis, oleh sebab itu strategi menahan penuaan (*antiageing*) merupakan terapi yang dapat dilakukan yang berhubungan dengan

anabolisme, katabolisme, inflamasi, dan proses apoptosis yang perlu dilakukan untuk patogenesis dari osteoarthritis.^{12,18} Preservasi kartilago artikular tergantung dari mempertahankan bentuk arsitektur kartilago dalam keadaan utuh. Kekuatan dan fungsi kartilago tergantung baik dari parameter jaringan dan struktur. Struktur utama makro molekul adalah kolagen & proteoglikan (agregan). Selama hidup keseimbangan matriks kartilago dimediasi oleh kompleks autokrin dan parakrin, faktor anabolik dan katabolik. Aksi ini terjadi pada kondrosit dan dapat menyebabkan repair, remodeling atau proses katabolik seperti yang terjadi pada osteoarthritis. Karakteristik osteoarthritis adalah terjadinya degradasi dan kehilangan kartilago artikular, remodeling tulang subkondral. Pada stadium klinis penyakit ini terjadi proses inflamasi pada membran sinovial. Perubahan pada kartilago osteoarthritis terdapat berbagai bentuk, dan juga mengenai perubahan morfologis metabolik kondrosit seperti juga perubahan biokimia dan struktur matriks makro molekul ekstraseluler.¹⁴ Telah dilakukan penelitian terhadap konsentrasi serum didalam 2 molekul matriks ekstrasel selama lebih dari 3 tahun pada individu yang mengalami nyeri lutut kronis, hal ini dilakukan untuk menyelidiki pengukuran serum didalam kartilago dan tulang yang berasal dari fragmen molekuler pada osteoarthritis lutut stadium dini. 38 individu dengan nyeri lutut kronis (≥ 3 bulan dari saat kejadian) dengan atau tanpa gambaran radiologis osteoarthritis lutut, *follow up* 3 tahun berdasarkan pemeriksaan radiologis. Konsentrasi serum COMP & BSP meningkat secara signifikan pada 23 individu dengan *follow up* radiologik suatu osteoarthritis lutut, sementara sisanya yaitu 15 individu tidak berubah dengan *follow up* radiologik normal.⁵¹

Konsentrasi *baseline* ke 2 variabel tidak berbeda di antara ke 2 kelompok. Temuan ini menerangkan proses patologik yang terjadi dalam kartilago dan tulang sub kondral yang menyebabkan terjadinya suatu osteoarthritis dan tampak dengan terjadinya pengeluaran tingkat makromolekul yang dikeluarkan oleh kartilago dan tulang. Perubahan tingkat serum COMP &

BSP adalah petunjuk penting dalam studi terhadap osteoarthritis sendi lutut pada subjek yang mengalami nyeri lutut kronis.⁵¹

Daftar Pustaka

1. Sun BH, Wu CW, Kalunian KC. New developments in osteoarthritis. *Rheuma Dis Clin North Am*. 2007; 33: 135–48.
2. Di Cesare PE, Abramson SB, Samuels J. Pathogenesis of osteoarthritis. Dalam: Firestein Kelley's Textbook of Rheumatology. 8th ed. WB Saunders Co. 2008. diunduh dari <http://www.mdconsult.com/das/book/body/112544761-11/0/1807/674> Desember 2008
3. Chronic Rheumatic Condition. Dalam *Chronic disease and health promotion*. diunduh dari: <http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/> tgl 27 Agustus 2011.
4. Symmons D, Mathers C, Pflieger B. Global burden of osteoarthritis in the year 2000. *Glob Burd Dis*. 2000; WHO. diunduh dari http://www.who.int/healthinfo/statistics/bod_osteoarthritis.pdf. 27 Agustus 2011
5. Poole AR, Guilak F, Abramson SB. Etiopathogenesis of osteoarthritis. Dalam: Moskowitz W, Altman RD, Hochberg MC, Buckwalter JA, Goldberg VM, editor. *Osteoarthritis: Diagnosis and medical/surgical management*. Edisi ke-4. Philadelphia: William & Wilkins, a Wolter Kluwer business. 2007; 27–50.
6. Laporan Hasil Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) Nasional 2007. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Departemen Kesehatan. 2007; 48–52.
7. Smith PGM. Osteoarthritis, genetic and molecular mechanisms. *Biogerontol*. 2002; 3: 85–88.
8. Shiel WC Jr. Osteoarthritis (OA or Degenerative Arthritis) causes, diagnosis symptoms, and treatment. (diunduh 24 Agustus 2011) Tersedia dari: <http://www.medicinenet.com>
9. Ling SM, Patel DD, Gamero P. Serum protein signatures detect early radiographic osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartil*. 2009; 17: 43–48.
10. Goldring MB, Goldring SR. Osteoarthritis. *J Cell Physiol*. 2007; 213: 626–634.
11. Felson DT. Osteoarthritis of the knee. *NEJM*. 2006; 354:

841-8.

12. Aigner T, Soder S, Gebhard PM, Mac Alinden A, Haag J. Mechanism of disease: Role of chondrocytes in the pathogenesis of osteoarthritis—structure, chaos and senescence. *Rheumatol*. 2007; 3(7): 391–99.
13. Goldring MB. Cartilage and chondrocytes. Dalam: Firestein Kelley's Textbook of Rheumatology. 8th ed. WB Saunders Co. 2008 diunduh dari <http://www.mdconsult.com/das/book/body/112544761-12/0/1807/26> 4 Desember 2008.
14. Pelletier JM, Boileau C, Pelletier, Roughley PJ. Cartilage in normal and osteoarthritis condition. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008; 22(2): 351–84.
15. Sharma L., Kapoor D. Epidemiology of Osteoarthritis dalam Moskowitz RW, Altman RD, Hochberg MC, Buckwalter JA, Goldberg VM, editor. *Osteoarthritis: diagnosis and medical / surgical mangement*. Edisi ke-4. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins, a Wolters Kluwer health. 2007; 3–49.
16. Fernandes JC, Pelletier JM, Pelletier JP. The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology. *Biorheol*. 2002; (1–2): 237–46.
17. Naito K, Takahashi M, Kushida K. Measurement of matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitor metalloproteinases-1 in patients with knee osteoarthritis: comparison with generalized osteoarthritis. *Rheumatol*. 1999; 38: 510–515.
18. Vinther MU, Maloney MD, Schwarz EM, Rosier R, O'Keefe R. Cartilage biology. *J Am Acad Ortho Surg*. 2003; 11(6): 421–30.
19. Neidhart M, Hauser N, Paulsson M, Dicesare PE, Michel BA and Hauselman HJ. Small fragments of cartilage oligomeric protein in synovial fluid and serum as markers for cartilage degradation. *Br J Rheumatol*. 1997; 36: 1151–60.
20. Awadallah AM, Sabry GH, Khater TM. Serum level of Cartilage Oligomeric Matrix Protein as a screening modality for osteoarthritis among knee joint pain patients. *J Am Sci*. 2010; 6(12): 1059–1066.
21. Clark GA, Jordan JM, Vilim V, Renner JB, Dragomir AD, Luta G, Kraus VB. Serum cartilage oligomeric matrix protein reflects osteoarthritis presence and severity. *Arthr Rheumatism*. 1999; 42(11): 2356–64.
22. Sharif M, Kirwan JR, Elson CJ, Granell R, Clarke S. Suggestion of nonlinear or phasic progression of knee osteoarthritis based on measurements of serum cartilage oligomeric matrix protein levels over five years. *Arthr Rheumatism*. 2004; 50(8): 2479–88.
23. Sharif M, Granell R, Johansen J, Clarke S, Elson C, Kirwan JR. Serum cartilage oligomeric matrix protein and other biomarker profiles in tibia femoral and patello femoral osteoarthritis of the knee. *Rheumatol*. 2006; 45: 522–526.
24. Tseng S, Reddi H, Di Cessare PE. Cartilage oligomeric matrix protein (COMP): A biomarker of arthritis. *Biomarker Insights*. 2009; 4: 33–44.
25. Anderson MLE, Peterson IF, Karlsson KE, Jonsson EN, Mansson B, Heinegard D. Diurnal variation in serum levels of cartilage oligomeric matrix protein in patients with knee osteoarthritis or rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65: 1490–94.
26. Goldring MB. The role of the chondrocyte in osteoarthritis. *Arthr Rheumatism*. 2000; 43(9): 1916–1926.
27. Richmond J, Hunter D, Irrgang PTJ, Jones MH. Treatment of Osteoarthritis of the knee (nonarthroplasty). *J Am Acad Orthop Surg*. 2009; 17: 591–600.
28. Tetlow LC, Adlam DJ, Wooley DE. Matrix Metalloproteinase and proinflammatory cytokine production by chondrocyt of human osteoarthritic cartilage. *Arthr Rheumatism*. 2001; 44(3): 585–594.
29. Woolf JC. Pain: Moving from Symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med*. 2004; 140: 441–451.
30. Vadivelu N, Whitney CJ, and Sinatra RS. Pain pathway and acute pain processing. Dalam: Sinatra RS (editor). *Acute Pain Management*. Cambridge University Press. 2009: 3–11.
31. Kidd BL, Urban LA. Mechanism of inflammatory pain. *Br J Anaesth*. 2001; 87: 3–11
32. Katz WA. Cyclooxygenase-2- selective inhibitors in the management of acute and perioperative pain. *Cleveland*

Clin J Med. 2002; 69(S): 65–75.

33. Samad TA, Moore KA, Sapirstein A, Billet S, Alchorne A, Poole S, Bonventre JVI. Interleukin-1 β -mediated induction of COX-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity. *Nature*. 2001; 410: 471–475.
34. Mandl L. Treating the pain of osteoarthritis—where do we go from here? *J Rheumatol*. 2011; 38(8): 1535–1537.
35. Dieppe PA, Lohmander S. Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis. *Lancet*. 2005; 365: 965–73.
36. Curatolo M, Nielsen LA, Felix SP. Central hypersensitivity in chronic pain: Mechanism and clinical implications. *Phys Med Rehabil Clin North Am*. 2006; 17: 287–302.
37. Merskey H, Bogduck N. Classification of chronic pain, description of chronic pain syndrome and definition of pain terms 2nd ed. Seattle. IASP Press. 1994.
38. Pasero C. Pathophysiology of neuropathic pain. *Pain Manag Nurs*. 2004; 5:3–8.
39. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthrosis. *Ann Rheum Dis*. 1957;16: 494–502.
40. Hart DJ, Spector TD. Kellgren & Lawrence grade 1 osteophytes in the knee—doubtful or definite. *Osteoarthritis Cartil*. 2003; 11: 149–1506.
41. Gelber AC HM, Mead LA, Wang NY, Wigley FM, Klag MJ. Body mass index in young men and the risk of subsequent knee and hip osteoarthritis. *Am J Med*. 1999 107(6):542–8.
42. M Reijman HAP, Bergink AP, Hazes JMW, Belo JN, Lieveense AM, Bierma-Zeinstra SMA. Body mass index associated with onset and progression of osteoarthritis of the knee but not of the hip: The Rotterdam study. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66: 158–62.
43. Manek NJ, Hart D, Spector TD, and Mac Gregor AJ. Association of body mass index and osteoarthritis of the knee Joint. *Arthritis Rheumatism*. 2003; 48(4): 1024–9.
44. Messier SP. Obesity and osteoarthritis: Disease genesis and nonpharmacologic weight management. *Rheuma Dis Clin North Am*. 2008; 34: 713–729.
45. Griffin TM, Fermor B, Huebner JL, Kraus VB, Rodriguez RM, Wetsel W, et.al. Diet induced obesity differentially regulates behavioral, biomechanical, and molecular risk factors for osteoarthritis in mice. *Arthritis Res Ther*. 2010; 12: 1–18.
46. Losina E, Walensky RP, Reichman WM, Holt H, Gerlovini H, Solomon DH, et.al. Impact of obesity and knee osteoarthritis on morbidity and mortality in older Americans. *Ann Intern Med*. 2011; 154: 217–226.
47. Marks R. Obesity Profiles with knee osteoarthritis: Correlation with pain, disability, disease progression. *Obesity*. 2007; 15: 1867–1874.
48. Zivanovic S, Rackov LP, Zivanovic A, Jevtic M, Nicolice S, Kocic S. Cartilage oligomeric matrix protein—inflammation biomarker in knee osteoarthritis. *Bosnian J Basic Med Sci*. 2011;11(1):27–32.
49. Jordan JM, Luta G, Stabler T, Renner BR, Dragomir AD, Vilim V, Hochberg MC. Ethnic and Sex differences in Serum levels of Cartilage Oligomeric Matrix Protein. *Arthritis Rheumatism*. 2003; 48(3): 657–81.
50. Anderson MLE, Thortensson CA, Roos ME, Peterson IF, Heinegard D, Saxne T. Serum levels of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) increase temporarily after physical exercise in patients with knee osteoarthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2006; 7: 1–8.
51. I. F. Petersson TB, B. Svenson, D. Heinegard and T. Saxne. Changes in cartilage and bone metabolism identified by serum markers in early osteoarthritis of the knee joint. *Br J Rheumatol*. 1998; 37: 46–50.
52. Farr JN, Going SB, McKnight PE, Kassel S, Cussler E, Cornett M. Progressive resistance training improves overall physical activity levels in patients with early osteoarthritis of the knee: A randomized controlled trial. *Phys Ther*. 2010; 90(3): 356–366.
53. Roddy E, Zhang W, Dherty M, Arden NK, Barlow J, Birrell F, et.al. Evidence based recommendation for the role of exercise in the management of osteoarthritis of the hip or knee—MOVE consensus. *Rheumatol*. 2005; 44: 67–73.
54. M. V. Hurley DLS. Improvements in quadriceps sensorimotor function and disability of patients with knee osteoarthritis following a clinically practicable exercise program. *Br J Rheumatol*. 1998; 37: 1181–87.

55. Fitzgerald GK, Oatis C. Role of physical therapy in management of knee osteoarthritis. *Rheumatol.* 2004; 16: 143–147.
56. Ingle PV, Lathi VK, Patil PH, Surana SJ. Biomarker in osteoarthritis. *J Orthop.* 2009; 6(4): e10.
57. Marks R. The effect of isometric quadriceps strength training in mid range for osteoarthritis of the knee. *Arthr Care Res.* 1993; 6(1): 52–6.
58. Lin CWC, Taylor D, Bierma-Zintra SMA, Maher CG. Exercise for osteoarthritis of the knee. *Physic Ther.* 2010; 90(6): 839–842.
59. Karatosun V, Unver B, Gocen Z, Sen A, Gunal I. Intra-articular hyaluronic acid compared with progressive knee exercises in osteoarthritis of the knee: a prospective randomized trial with long term follow-up. *Rheumatol Int.* 2006;26:277–84.
60. Cycling for Knee Rehabilitation. *Cartilage Health.* diunduh 30–12–2011 dari <http://www.cartilagehealth.com/cycling.html>
61. Lange AK, Vanwanseele B, Singh MAF. Strength training for treatment of osteoarthritis of the knee: A Systematic Review. *Arthritis Rheum* 2008; 59(10):1488–94.
62. Hicks–Little CA, Hubbard TJ, Cordova ML. The role in the treatment of knee osteoarthritis. *Human Kinetics.* 2008;13(3):7–10.
63. Valderrabano V, Steiger C. Treatment and prevention of osteoarthritis through exercise and sports. *J Aging Res.* 2011;10:1–6.
64. Villareal DT, Chode S, Parimi N, Sinacore DR, Hilton T, Napoli N, et al. Weight Loss, Exercise, or Both and Physical Function in Obese Older Adults. *NEJM.* 2011; 364: 1218–29.
65. Jung C, Gerdes N, Fritzenwangerm Figulla HR. Circulating level of Interleukin–1 in overweight adolescents. Hindawi Publishing Corporation, *Mediators of Inflammation.* 2010;1–6.
66. Morrow J. Does Obesity Cause Arthritis? Diunduh dari <http://www.jarrettmorrow.com/recent-study-comparing-body-mass-index/>, 21–1–2010.
67. COMP ELISA. Medical & Biological Laboratories Co. Ltd. Diunduh dari: <http://www.mbl.co.jp/diagnostic/products/comp/html> 27 Agustus 2011.