



SERTIFIKAT KEHADIRAN

Diberikan kepada

Dr. Radiyati Umi Partan, SPPD

Sebagai

Pembicara

Simpodium Temu Ilmiah Penyakit Dalam 2011

"HOLISTIC APPROACH IN INTERNAL MEDICINE"

Hotel Horison, Palembang 13 - 14 Mei 2011

Ketua Bagian Penyakit Dalam FK Unsril Palembang,

Dr. H. A. Fuad Bakry, SPPD, K-GEH, FINASIM

Ketua PAPDI Cabang Sumsel,

DR. Dr. Zulhair Ali, SPPD, K-GH, FINASIM

Ketua Panitia,

Dr. Suyata, SPPD, K-GEH, FINASIM

PANITIA PELAKSANA
Temu Ilmiah Penyakit Dalam 2011
Bagian Penyakit Dalam RSUP . Dr. Moh. Hoesin / FK UNSRI
Jl. Jenderal Sudirman KM.3,5 Palembang 30126 Telp/Fak.0711-376 684, 378 011

Palembang, 13 Mei 2011

Hal : Permohonan Menjadi Pembicara

Kepada Yth.:

Dr. Radiyah Umi Partan, SpPD, CCD, FINASIM

Dengan hormat,
Sehubungan akan diselenggarakannya acara "**Temu Ilmiah Penyakit Dalam 2011**". Pada tanggal 13 Mei 2011 di Palembang. Dengan ini panitia mengharapkan kesediaan sejawat untuk menjadi Pembicara pada:

1. Tanggal : 13 Mei 2011
Waktu : 10.10-13.30
Judul : **Holistic Approach in Internal Medicine**

Kesediaan sejawat sangat kami harapkan dan untuk itu mohon jawaban secepatnya dengan mengirimkan formulir kesediaan .

Demikian, atas perhatian dan kerjasama yang baik kami ucapkan terima kasih.

Ketua Panitia,



Dr. Suyata, SpPD, K-GEH, FINASIM



TEMU ILMIAH PENYAKIT DALAM 2011

*Palembang
13-14 Mei 2011*

NASKAH LENGKAP

**NASKAH LENGKAP
TEMU ILMIAH PENYAKIT DALAM FK UNSRI 2011
"HOLISTIC APPROACH IN INTERNAL MEDICINE:
FROM SYMPTOMS TO TREATMENT"**

ISBN: 978-979-3229-13-3

Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang

Dilarang memperbanyak, mencetak dan menebitikan sebagian atau seluruh isi buku ini dengan cara dan bentuk apapun juga tanpa seizin penulis dan penerbit.



PERAN DIACERIN PADA PENATALAKSANAAN OSTEOARTRITIS

Radyati Unti Purton

Sub Bagian Reumatologi Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK UNSRI / RSMH Palembang



FAKULTAS KEKOKORAN	
UNIVERSITAS INDONESIA	
KEMENTERIAN KESEHATAN	
REPUBLIC OF INDONESIA	
PUSAT PUBLIKASI DOSEN	
FAKULTAS KEDOKTERAN UNSRI	
TOL	11-05-2012
NO	091300077707
REG	00000

Abstrak

Osteoarthritis (OA) adalah penyakit rematik yang paling sering ditemukan di masyarakat dan menimbulkan dampak kesehatan yang besar. OA mempengaruhi aktivitas sehari-hari, pekerjaan dan sosial. Patogenesisnya diyakini tidak hanya proses degeneratif saja, namun juga melibatkan berbagai unsur dalam proses inflamasi, terutama sinovitis serta keterlibatan tulang subkondral.

Tujuan terapi osteoarthritis adalah untuk mengurangi nyeri dan memperbaiki fungsi dari sendi yang terkena osteoarthritis. Pengobatan rasa nyeri umumnya dilakukan dengan pemberian Non Steroid Anti Inflammatory Drug (NSAID). Disamping dampak efek samping terhadap gastrointestinal serta kardiovaskuler. Diacerein ini bisa menjadi harapan baru terhadap penatalaksanaan Osteoarthritis di masa mendatang.

Mekanisme Kerja Diacerein adalah dengan penghambatan IL-1 β yang dapat menghambat proses inflamasi dan perbaikan kartilago dengan cara *upregulation* produksi *growth factor*.

PENDAHULUAN

Osteoarthritis (OA) adalah penyakit rematik yang paling sering ditemukan di masyarakat dan menimbulkan dampak kesehatan yang besar. OA mempengaruhi aktivitas sehari-hari, pekerjaan dan sosial. OA juga memberikan dampak ekonomi yang besar untuk biaya pengobatan dan akibat penurunan produktivitas pasiennya. Perawatan OA meningkat seiring dengan bertambahnya usia. Di Jakarta, laporan dari RSCM, kekerapannya mencapai 56,7%. Insidensinya pada usia kurang dari 20 tahun hanya sekitar 10% dan meningkat menjadi lebih dari 80% pada usia di atas 55 tahun.



jumlah penduduk usia lanjut yang semakin meningkat menyebabkan pengaruh OA akan semakin besar

Forma penyakit ini mengenai keseluruhan struktur sendi, termasuk rawan sendi, tulang sinovial, tulang subkondral, ligamentum dan otot sekitar sendi. Proses ini adalah penyakit inflamasi, nyeri sendi, masanya struktur sendi dan menurunnya fungsi sendi. Patogenesisnya diyakini tidak hanya proses degeneratif saja, namun juga melibatkan berbagai unsur dalam proses inflamasi, terutama sinovitis serta perubahan tulang subkondral. Proses inflamasi ini yang menjadi dasar pendekatan pengobatan yang bertujuan untuk pengendalian gejala dan proses patologi selulernya.

Tujuan terapi osteoarthritis adalah untuk mengurangi nyeri dan memperbaiki fungsi sel sendi yang terkena osteoarthritis. Pengobatan rasa nyeri umumnya dilakukan dengan pemberian Non Steroid Anti Inflammatory Drug (NSAID). Disamping itu, terapi fisik, seperti latihan gerak, fisioterapi serta kardiovaskuler. Diacerein ini memiliki harapan baru terhadap penatalaksanaan Osteoarthritis di masa mendatang.

Patofisiologi Interleukin-1

Proses inflamasi rawan sendi dapat dimulai dari pembentukan rawan sendi abnormal, misalnya akibat trauma atau proses inflamasi dan dapat juga disebabkan adanya stress abnormal terhadap rawan sendi normal. Interleukin-1 merupakan aktivasi kaskade inflamasi atau degradasi enzimatik terhadap rawan

sendi. Interleukin-1 tersebut menyebabkan terjadi proses katabolisme yang terjadi akibat adanya terutama interleukin-1 (IL-1) yang dikeluarkan oleh kondrosit dan sel-sel lain dalam rawan sendi. Interleukin-1 menyebabkan kerusakan matriks rawan sendi atau oleh sel lain misalnya sinoviosit, yang penting pada proses patofisiologi dan penghancuran rawan sendi.

Interleukin-1 termasuk IL-1 pada proses inflamasi ini juga akan menyebabkan kerusakan sel lainnya. Selanjutnya akan terjadi kerusakan sel dan mulai terjadi peningkatan fosfolipid hingga terbentuknya prostaglandin E2 (PGE2) yang merupakan mediator inflamasi.



Farmakodinamik diacerein

Pada percobaan binatang dan manusia *in vivo*, diacerein menghambat kerja IL-1β dan ekspresi kolagenase, mengurangi aktivitas fibroblastik pada cairan sinovial dan fibroblas sinovial, menghambat produksi anion *sulfazida*, pelepasan asam lemak bebas, menghambat produksi anion *sulfazida*, pelepasan asam lemak bebas, menghambat produksi anion *sulfazida*, pelepasan asam lemak bebas, menghambat produksi anion *sulfazida*, pelepasan asam lemak bebas.

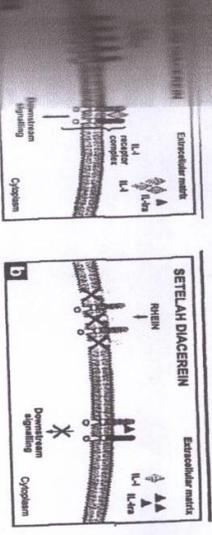
Mekanisme kerja diacerein

IL-1β didapatkan pada membran sinovial, cairan sinovial pada sendi osteoartritis. Juga pada kondrosit dan matriks ekstraseluler pada osteoartritis. Diduga mekanisme kerja diacerein dengan metabolisme *down regulate* produksi dan aktivitas *pro inflamasi*, *pro katabolik*, sitokin-sitokin IL-1β pada lapisan superficial dan lapisan dalam kartilago juga pada membran sinovial, sementara diacerein menghambat produksi TGF-β dan komponen-komponen matriks ekstraseluler seperti proteoglikan, agregran, *agresan core protein*, *hyaluronan* dan kolagen tipe II.

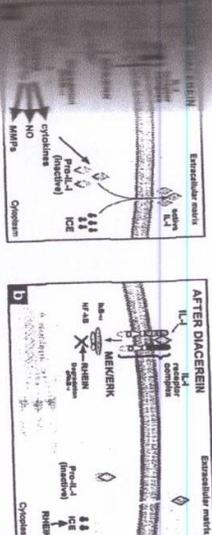
Diacerein dan rhin bekerja pada IL-1β level membran pre sel dan level membran *post set* tetapi tidak mempengaruhi level gen. Pada level pre membran diacerein *down regulate* aktivitas IL-1β dengan menunukan reseptor IL-1 (IL-1R) pada permukaan sel dan meningkatkan sintesis reseptor antagonis (IL-1ra) pada kondrosit. Pada level post membran diacerein dan rhin *down regulate* IL-1β menginduksi inflamasi dan pemecahan kartilago pada osteoartritis dengan cara mencegah IL-1β menginduksi sinyal transduksi kinase ERK 1/ ERK 2 dan aktivasi NF-κβ dan AP-1 tanpa menimbulkan efek pada c-fos dan c-jun level protein. NF-κβ dan AP-1 bertanggung jawab pada transkripsi gen-gen *pro inflamasi* seperti IL-1β, IL-6, TNF-α dan beberapa MMPs, termasuk MMP-1 kolagenase dan MMP-13 juga diaktifkan oleh NF-κβ. IL-1β menginduksi produksi NO pada kondrosit dan berperan pada apoptosis kondrosit pada osteoartritis. Diacerein dan rhin menghambat aktivasi NF-κβ dengan cara menghambat degradasi inhibitor I-κβα (I-κβα) (Gambar 3 dan Gambar 4).

Dengan menghambat IL-1β maka diacerein dan rhin dapat mempengaruhi siklus kejadian inflamasi, produksi matriks kartilago, enzim-enzim degradasi serta remodeling tulang subkondral pada sendi osteoartritis sementara itu diacerein dan rhin menghambat perubahan kartilago dengan cara *upregulating* produksi *Growth factor* kartilago seperti TGF-β1 dan TGF-β2. Pada penelitian yang menggunakan kultur

dan kartilago yang didapat pada pasien osteoartritis dan kultur da...
Kondrosit articular menunjukkan bahwa rhin menghambat prolifera...
Kondrosit tanpa menyebabkan apoptosis.²⁴ Selain mempunyai efe...
dan sinovium, diacerein dan rhin secara *in vitro* menunjukkan dos...
IL-1β menginduksi produksi MMP-13 pada tulang subkondr...
ini dihanbat oleh ERK 1/2 dan p38. Pada osteoclast aksi...
aktivitas MMP-13 dan cathepsin K. Obat ini memblok *in vitro* efek IL...
berhenti osteoklas dan survival osteoklas yang matur.



Gambar 3: Diacerein level pre membrane



Gambar 4: Diacerein level post membrane



Penelitian Tentang Diacerein

Bermacam penelitian dilakukan untuk mengetahui manfaat diacerein pada penderita osteoarthritis panggul. Dilakukan studi (ECHODIAH) yang berkesinambungan untuk mengevaluasi efek diacerein pada penderita osteoarthritis panggul selama 3 tahun dengan melihat progresifitas penyempitan ruang sendi sebagai kriteria sakralitas dan didapatkan progresifitas yang sedikit bermakna pada penyempitan ruang sendi pada penderita yang diterapi dengan diacerein dari 0,18 per tahun menjadi 0,13 tahunnya pada akhir tahun ketiga. Untuk pertama kalinya didapat efek yang signifikan pada penelitian diacerein dibandingkan dengan plasebo obat ini pada ekaseserabi akut osteoarthritis panggul didokumentasikan pada 30 peneliti. Didapatkan bahwa penggunaan diacerein lebih bermanfaat dibanding plasebo NSAID tenoxicam. Diacerein juga efektif untuk memodifikasi gejala dan struktur pada penderita osteoarthritis lutut.

Penelitian yang dilakukan oleh Rintelen B dan kawan-kawan melakukan uji terhadap 23 uji klinis acak dengan kontrol (RCT-randomized controlled trial) walaupun hanya 19 yang memenuhi syarat. Hasil yang dipublikasikan menunjukkan bahwa diacerein lebih superior dibandingkan plasebo dan sama efektifnya dengan NSAID. Penelitian menunjukkan adanya keunggulan dalam efek mengurangi nyeri dan efek tersebut yang masih tampak hingga 3 bulan setelah obat tersebut dihentikan. Hal ini dikenal sebagai *carry-over effect*. Sebagai penelitian ini secara individual memperlihatkan benang hasil baik efek simptomatik maupun perlambatan cacat struktural. Kombinasi diacerein dan pengobatan standar lain lebih efektif dalam mengurangi nyeri dan perbaikan fungsi sendi pada osteoarthritis lutut dan panggul dalam satu penelitian selama 6 bulan.

Kesimpulan:

Pemahaman tentang patogenesis osteoarthritis yang tidak hanya proses degeneratif tetapi juga proses inflamasi, membuka harapan baru pada diacerein untuk menghambat proses patologi dan penghilangan simptom nyerinya.



1. Kontorovski. Penggunaan Diacerein pada Osteoarthritis. Temu Ilmiah Rheumatologi, 2007;20:23

2. Himmerson, Temu Ilmiah Rheumatologi, 2007;20:23

3. Yl. Efektivitas dan keamanan Diacerein pada penderita Osteoarthritis. Temu Ilmiah Rheumatologi, 2005;48:50

4. Singh K, Tandon VR, et al. Diacerein: A New Symptomatic Slow Acting Drug for Osteoarthritis. JK Science, 2006;8:173-175

5. H. Neuman K, Leeb B, A Metaanalysis of controlled clinical studies with diacerein and placebo in osteoarthritis. Arch Intern Med, 2006;166:1899-1906

6. IAC. Definition of Hip Osteoarthritis for Epidemiological Studies. Ann Rheum Dis, 2007;66:433-435

7. M. Management of Limb osteoarthritis. Sharma L, Berenbaum F. Osteoarthritis: A Companion to a Rheumatology 1st Edition. Mosby, Philadelphia, 2007;232-246

8. Patogenesis osteoarthritis. Proses degeneratif atau inflamasi? Dalam: Setiowati B, Yl, ed. Temu Ilmiah Rheumatologi. Jakarta: Ikatan Rheumatologi Indonesia Cabang Jakarta, 2007;13

9. MO J, A, Ko A, Henriksen DB, et al. Effects of hyprofen on molecular markers cartilage turnover in patients with knee osteoarthritis. Ann Rheum Dis, 2004;63:857-861

10. Arden S, P, K, Pakstis, A, Sen, R., Wainia, S., 2007. Diacerein: A New Disease Modifying Antirheumatic Drug. Arthritis Care Clin, 2007;16:10-14

11. Arden NK, Doherty M, et al. EULAR recommendations 2003: An evidence-based approach to the management of knee osteoarthritis. Report of Task Force of the Standing Committee for Osteoarthritis Research. Ann Rheum Dis, 2003;62:1497-1508

12. F. Osteoarthritis. In Luggan A, Meiner S, eds. Care of the Older Adult With Arthritis. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 2002;9-22

13. F. Osteoarthritis. In Luggan A, Meiner S, eds. Care of the Older Adult With Arthritis. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 2002;9-22

14. F. Osteoarthritis. In Luggan A, Meiner S, eds. Care of the Older Adult With Arthritis. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 2002;9-22

15. F. Osteoarthritis. In Luggan A, Meiner S, eds. Care of the Older Adult With Arthritis. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 2002;9-22

16. F. Osteoarthritis. In Luggan A, Meiner S, eds. Care of the Older Adult With Arthritis. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 2002;9-22

17. F. Osteoarthritis. In Luggan A, Meiner S, eds. Care of the Older Adult With Arthritis. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 2002;9-22

18. F. Osteoarthritis. In Luggan A, Meiner S, eds. Care of the Older Adult With Arthritis. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 2002;9-22

19. F. Osteoarthritis. In Luggan A, Meiner S, eds. Care of the Older Adult With Arthritis. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 2002;9-22

20. F. Osteoarthritis. In Luggan A, Meiner S, eds. Care of the Older Adult With Arthritis. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 2002;9-22