

PERANAN RADIKAL BEBAS PADA PENYAKIT DEGENERATIF SENDI

*Sayan Wongso**

PENDAHULUAN

Peranan radikal bebas pada berbagai penyakit sendi telah banyak diteliti baik diluar negeri^{1,2,3,4,5} maupun dalam negeri^{6,7}

Radikal bebas merupakan sebuah molekul atau atom yang memiliki satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan pada orbit luar, molekul ini sangat labil dan mudah membentuk senyawa baru. Pembentukan radikal bebas muncul sebagai respon akibat proses biokimia dalam keadaan fisiologis (normal) maupun patologis (abnormal). Biasanya melalui proses otooksidasi sistem rantai pernafasan dan proses oksidasi (siklooksigenase, lipooksigenase, dehidrogenase, dan peroksidase). Proses oksidasi dapat terjadi pada mitokondria, membran plasma, lisosom, peroksisom, endoplasmik retikulum. Radikal bebas dalam tubuh dapat berasal dari radikal bebas eksogen (asap rokok, polutan, radiasi, obat-obatan, peptisida dan hiperoksid), masuk dalam tubuh melalui proses respirasi digestif, suntikan dan absorpsi kulit. Pada penelitian Cardier J.E 1995⁸, menemukan bahwa lipid peroksida berpengaruh terhadap sistim imunologi manusia. Proses radikal bebas pada tubuh manusia terutama pada membran plasma, ini oleh karena komponen utama membran plasma adalah polyunsaturated fatty acid yang mudah teroksidasi sehingga terbentuk senyawa hidroperoksida, ekposida dan aldehid. Peristiwa ini disebut sebagai lipid proksidasi.

Berkurangnya asam lemak esensial pada membran akan mengganggu permeabilitas membran, sehingga mempermudah radikal bebas masuk intrasel, apabila radikal bebas mengenai komponen seluler lisosom akan merusak DNA dan dapat menyebabkan mutagenesis.

Reseptor sel terganggu apabila radikal bebas merusak karbohidrat sel sedangkan kerusakan pada lemak polyunsaturated fatty acid membran sel akan terbentuk hidrogen paroksida, aldehid, dan senyawa lain dengan hasil oksidasi akhir senyawa malondialdehid (MDA) dan hidroksinonenal. MDA yang terbentuk dapat dijadikan sebagai

* Sub Bagian Reumatologi Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUA/RSUP Dr.M.Djamil Padang

indikator kadar lipoperoksida dalam tubuh. Peninggian kadar MDA dalam darah dapat ditemukan dalam beberapa penyakit kronis seperti : Osteo artritis (OA), Artritis Reumatoid (AR), Artritis Pirai (AP), Arterosklerosis ataupun pada psoriasis sebagai akibat pemecahan sel. Pada proses dimana terlibat sel-sel makrofag, netrofil, limposit, sel endotelial pembuluh darah semua ini menstimulasi pembentukan senyawa oksigen yang menyebabkan pemecahan proteoglikan, glikosaminoglikan (GAG), lemak, karbohidrat dan DNA, yang akan menimbulkan gangguan keseimbangan antara oksidan dan antioksidan yang disebut "Stres Oksidative", stres oksidative ini diduga kuat mendasari hampir semua patofisiologi penyakit yang disebabkan radikal bebas. Pada beberapa penyakit sendi seperti Artritis Reumatoid (AR) yang mendasari lebih cenderung pada otto imune dan Artritis Pirai (AP) adalah gangguan metabolik walaupun pada kedua penyakit tersebut melibatkan radikal bebas pada proses inflamasi sendi. Penyakit degeneratif sendi yang dibicarakan pada makalah ini ditekankan pada Osteoartritis (OA).

OA adalah penyakit degeneratif sendi yang terjadi sebagai akibat perubahan-perubahan seluler, biokimiawi, biomekanik pada rawan sendi sinovium, dan tulang subkondrial. Keadaan ini berlangsung dalam waktu lama, yang dapat menimbulkan keluhan dan gangguan fungsi sendi.^{9,10} Dilain pihak karena gambaran histopatologis sendi Osteoartritis selain penipisan rawan sendi didapatkan pula usaha perbaikan, maka ada yang mengusulkan nama "Regenerative Joint Disease" disamping nama "Degenerative Joint Disease". Penelitian epidemiologi menunjukkan insiden sebesar 50% pada pria dan wanita pada usia 55 th meningkat dramatik dengan bertambahnya usia menjadi 85% pada dekade ke tujuh, jadi Osteoartritis merupakan penyakit yang menyerang manusia dengan morbiditas yang sangat tinggi. Walaupun terjadi peningkatan insiden Osteoartritis ternyata proses Osteoartritis bukan sekedar "Proses Aging atau "Wear and tear"¹¹

RAWAN SENDI (Struktur dan Fungsi)^{9,10}

Osteoartritis adalah penyakit yang primer gangguannya pada rawan sendi dan tulang. Rawan hialin merupakan organ tanpa pembuluh darah, persyarafan dan pembuluh limpatik. Diantara sendi terdapat cairan sinovial yang merupakan media perantara (lubricant) persendian, yang selalu mengalami kompresi diantara duasendi. Cairan ini memberikan nutrisi pada rawan sendi secara difusi.

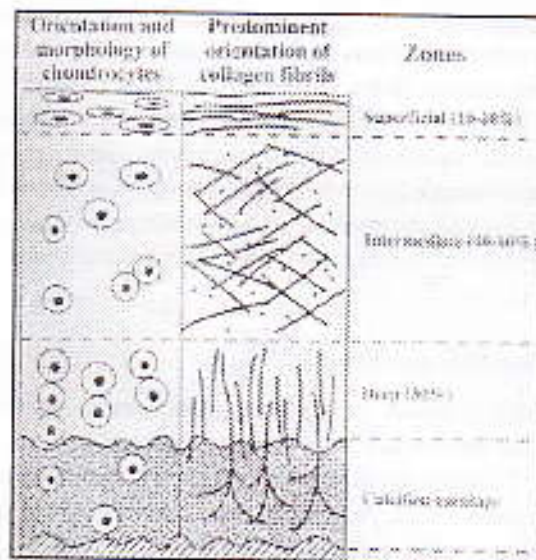
Sebelum membicarakan osteoartritis lebih lanjut, perlu diketahui struktur dan fungsi dari rawan sendi.

Kondrit

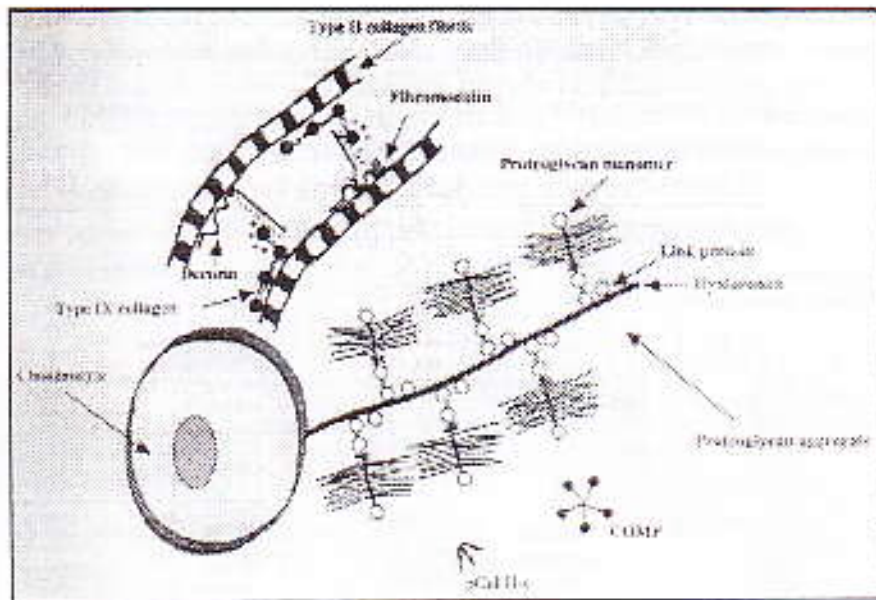
Sel kondrit terdapat dalam rawan sendi dan merupakan bagian yang paling penting, sel ini berada dalam matriks yang kompak, dan bertanggung jawab pada produksi dan metabolisme proteoglikan, kolagen dan enzim untuk kelangsungan hidup rawan sendi.

Dalam keadaan normal aktifitas anabolik dan katabolik berjalan seimbang, dengan demikian jumlah matriks (kolagen, proteoglikan) kartilago tetap stabil sehingga struktur dan fungsi kartilago dapat dipertahankan. Sedangkan melalui aktifitas katabolik kondrosit mampu memproduksi enzim yang menghancurkan kolagen proteoglikan. Pada OA terdapat gangguan keseimbangan dimana katabolisme melebihi proses anabolisme dari bahan matrix ekstra seluler sehingga proses perbaikan tak cukup untuk mempertahankan integritas rawan sendi.

Kondrosit menghasilkan hydrogen peroksida (H_2O_2) yang dengan adanya logam transisi (Cu & Zn) membentuk Hidroksil radikal (OH) yang menembus ikatan protein dan protein intiagrekan, yaitu suatu proteoglikan yang kaya dengan khondroitin sulfat.



Gambar 1. Struktur rawan sendi : Morphologi Sel dan kolagen pada beberapa zona kedalaman rawan



Gambar 2. Komponen rawan sendi Ghosh, 1998
 COMP = Cartilage oligomeric protein
 Pcal I - Iic = type II kollogen-peptida

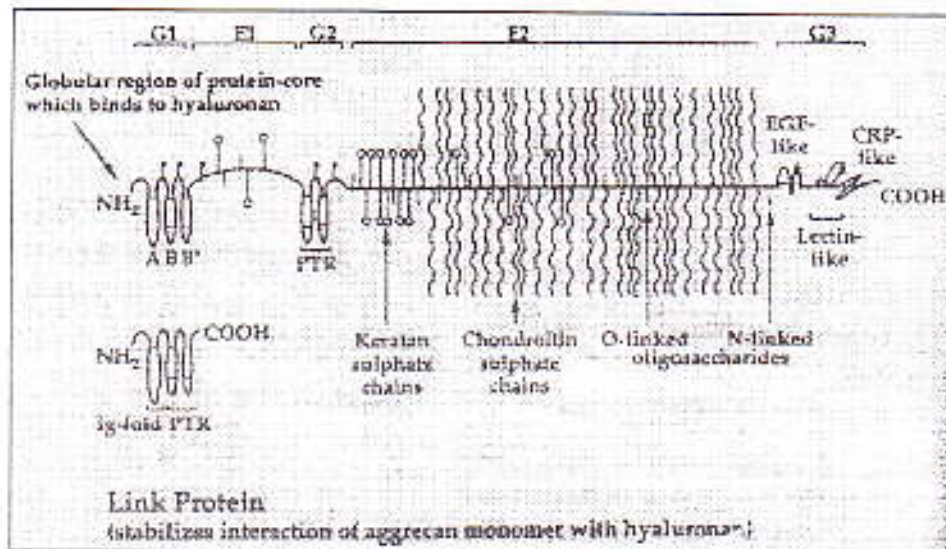
Kolagen

Kolagen tipe II adalah protein yang terbanyak dalam rawan sendi, bersama dengan kolagen tipe IX dan XI menyusun suatu gel proteoglikan yang mengelilingi kondrosit. Semua tatanan ini membentuk jaringan yang liat dan kuat. Kolagen tipe IX bersatu dengan fibril kolagen tipe II mengikat proteoglikan (gambar 2). Disamping itu kolagen IX dengan dermatan sulfat dan keratan sulfat membentuk proteoglikan decorin dan fibro modullin untuk memperkuat kolagen tipe II. Pada binatang percobaan defisiensi kolagen tipe XI menyebabkan kelainan yang menyerupai suatu OA.

Proteoglikan

Proteoglikan adalah gliko protein yang membentuk matrik rawan sendi. fungsinya adalah menarik air dari cairan sinovial, hal ini terjadi oleh karena per-

mukaan rawan sendi yang cukup luas dan terjadi secara difusi. Pada proses ini terjadi pemasukan nutrisi untuk kondrosit, Proteoglikan merupakan makromolekul berikatan dengan asam hialuronat membentuk proteoglikan agregan. Molekul ini terdiri dari 3 protein inti (G1, G2, dan G3 globular domain). Ujung akhir G1 dan G2 domain merupakan gugus amino, sedangkan G3 berujung akhir karboxil.



Gambar 3. Diagram yang menggambarkan struktur proteoglikan agregan monomer dan beberapa protein lain yang menyalin ikatan kuat dengan hyaluron.

Keterangan gambar 3 :

G 1 = globular domain 1

E 1 = ikatan perantara domain 1

G = globular domain 2

E 2 = ikatan perantara domain 2 tempat lekat glycos Aminoglycan

G 3 = globular domain 3

COOH : carboxil ujung inti protein

NH₂ : amino ujung inti protein

Asam Hialuronat

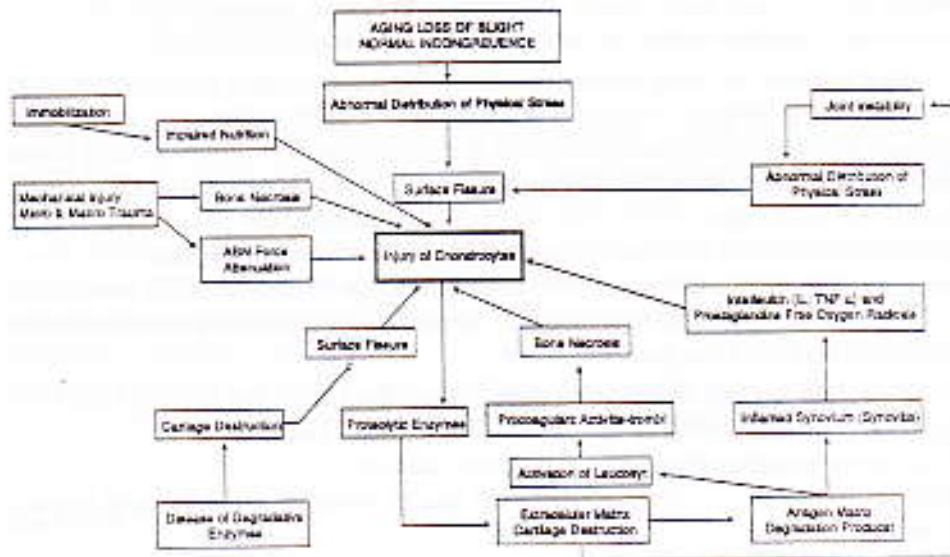
Berfungsi mempertahankan proteoglikan agregan pada matriks ekstra seluler, rawan sendi, juga dirusak oleh superoksida (O₂⁻).

ETIO PATOGENESIS OSTEOARTRITIS 10.11.12

Dari beberapa penelitian mengumpulkan ada 3 teori patogenesis OA :

1. Adanya tekanan mekanik dan kegagalan biomaterial pada rawan sendi.
2. Kegagalan fungsi kondrosit dalam degradasi dan regenerasi rawan sendi.
3. Sebab diluar rawan sendi seperti kelainan cairan sinovial, vaskuler dan mikrofraktur.

Ketiga hal tersebut diatas bersama-sama dengan proses ketuaan ("Aging process") akan mempercepat timbulnya OA.



Gambar 1. Skema Patofisiologi OA GOSH. 1992

RADIKAL BEBAS DAN PROSES DEGRADASI MATRIX RAWAN SENDI PADA OSTEOARTRITIS

Degradasi atau katabolisme matrix rawan sendi meliputi penghancuran molekul-molekul matrix seluler terutama oleh proteinase dan radikal bebas yang dihasilkan oleh sel PMN dan kondrosit. Proses degradasi molekul matrix tidak selalu patologis tetapi juga terjadi pada mekanisme keseimbangan antara proses katabolik dan anabolik rawan sendi dewasa normal. Mekanisme tersebut dikendalikan oleh sitokin

yang mengatur sintesa proteinase, proteinase inhibitor dan struktur molekul matrix. Pada OA terjadi peningkatan proteinase dan penurunan inhibitor sehingga terjadi perubahan struktur, komposisi dan distribusi matrix. tulang rawan sendi akibat proses lain kelebihan stromelisin memecah kolagen tipe II, IX dan XI pada daerah-daerah non helical, sedangkan kolagenase memecah kolagen di daerah helical.^{9,12,13}

Mediator peradangan terutama IL 1 dan TNF alfa bersama dengan radikal bebas mempercepat degradasi matrix rawan sendi, baik proteoglikan kalogen, maupun asam hialuronat. Radikal bebas terutama hidroksi radikal (OH) yang terbentuk dari hidrogen peroksida (H_2O_2) dengan adanya transisi metal (Cu & Zn), memutuskan rantai protein pada posisi antara 2 histidin dekat gugus amin terminal dari asam hialuronat. Hidroksi radikal juga dapat memutuskan rantai protein dari proteoglikan.

Radikal bebas lain yang berperan pada peradangan sendi yaitu Nitric oxydes (NO) bila bergabung dengan anionsuperoxide terbentuk proteinnitrit yang merupakan perasak jaringan sekitarnya. NO disintesa dari asam amino L. Arginine melalui enzim NO sintetase mempunyai peranan penting pada regulasi dan fungsi sel, termasuk kondrosit, pada sintesa proteoglikan, dan osteoclast pada resorpsi tulang³. Nitric oxyde juga dilepaskan oleh sel fibrosit sinovium kedalam cairan sinovial yang mengalami inflamasi. Telah di ketahui pula bahwa superoxidative dismutase (SOD) merupakan "Scavenger" untuk radikal bebas oksigen, aktifitas SOD berbanding terbalik dengan peroksida fosfolipid dan proses penuaan.

Penelitian tentang radikal bebas pada Artritis Reumatoid dan Artritis Pirai telah dilakukan oleh Sri Sulastri dkk 1998⁵, dengan mengukur kadar MDA, sebagai indikator peroksidase lipid oleh radikal bebas, dari cairan plasma 25 penderita Artritis Pirai dan 15 penderita Artritis Reumatoid dan 10 orang sebagai kelompok kontrol normal.

MDA kelompok kontrol normal rata-rata 1.28 (0,37 nmol/ml. MDA kelompok Artritis Pirai (AP) rata-rata : 3,92 (2.10 nmol/ml dan MDA rata-rata Artritis Reumatoid (AR) 7.21 ± 1.92 nmol/ml.

Dari hasil diatas didapatkan perbedaan bermakna MDA rata-rata AR & MDA rata-rata AP > MDA rata-rata kontrol normal ($P < 0.001$), dan MDA rata-rata AR lebih rendah bermakna dari pada MDA rata-rata AP ($P < 0,001$). Rendahnya MDA rata-rata Artritis Reumatoid ini menunjukkan bahwa pada kelompok Artritis Pirai (dengan asam urat yang meninggi) merupakan anti oksidan yang menyebabkan penurunan MDA².

Pada penelitian Handono K.dkk⁷, yang memeriksa MDA dan SOD pada 85 penderita OA, menemukan MDA rata-rata penderita (OA berat) 4,5 nmol/ml dan aktifitas SODnya rata-rata 23,21 nmol/ml

Sedangkan pada (OA ringan) rata-rata MDA 1,22 nmol/ml dan aktifitas SODnya rata-rata 34,76 nmol/ml. Lune.CY.dkk, 19815 melakukan penelitian radikal bebas (peroksidase) pada 65 cairan sendi penderita OA & RA dan 58 serum penderita AR dan 30 serum kontrol normal. Dari hasil penelitian yang menemukan 90% dari cairan sendi penderita dengan AR kadar peroksidasinya lebih tinggi dari pada OA.

Dari penelitian-penelitian diatas disimpulkan bahwa radikal bebas kemungkinan berperan proses inflamasi sendi.

PROSPEK MASA DEPAN PENGOBATAN OA

Prospek pengobatan OA dari berbagai penelitian yang sedang dilakukan 9.13.14, antara lain : Pemberian Free radical Antagonist seperti superoxida dismutase (SOD) dan NO blocker, yang dapat menghambat efek radikal bebas.

Pemberian enzyme inhibitor seperti TIMP (Tissue Inhibitor Metalo Proteinase) yang dapat menghambat penghancuran rawan sendi,. Obat yang merangsang pertumbuhan growth factor seperti IGF, dan TGF (, dapat merangsang perbaikan kartilago yang sudah beredar di Indonesia saat ini ialah preparat hyaluronidase (Hyalgan), glycosamin glycon polysulphate ester (Arteparon), pentason polysulphate (Cartop-eron), disuntikan intra artikuler mempunyai efek anti inflamasi, fibrinolytic, dan anti radikal bebas.⁹

DAFTAR PUSTAKA

1. Ozgunes H., gUrerh., and Tuners : Correlation between plasma Malon dialdehyde and Cerulo plasmine activity values in Rheumatoid Arthritis Clinical Biochemistry 28(2):194-194,1995.
2. Mur F.E., Zabernigg, And Hilbe.W. et all : Oxidative burst of neutrophils patients with Rheumatoid Arthritis : Influence of Various cytokines and Medication. Clinical and Experimental Rheumatology 15 (3) : 233-237, 1997.
3. Hickery.M.S, Palmer.R.M.J and Charles. J.G. et all : The role of nitric oxide in IL1 induced inhibition of proteoglycan synthesis in human Articular Cartilage. British Journal of Rheumatology 33(Supl I) (Abstract.supl.171) : 1994.

4. Gebrowski, P.S, Benjamin.N and Ralston.SH : Nitricoxide (NO) is generated in human synovial fibroblast in respons to inflammatory cytokines. *British Journal of Rheumatology* 33, (supl.1 170) : 1994
5. Lunt C.J., Halloran.S.P., and while.G.A : Free radical Oxidation (Peroxidation) Product in serum and synovial fluid in Rheumatoid Arthritis. *The Journal of Rheumatology* 8,(2).233-245. 1981
6. Susilastri, Sayan Wongso dan Osri Kamin : Gambaran malondial dehid MDA pada Artritis laporan penelitian OPF No.072 / Rutin / VIII / 1997.FKUA Padang
7. Kalim.H dan Tini RI : Peran radikal bebas pada patogenesis Osteoarthritis. Kumpulan makalah seminar dan lokakarya radikal bebas patogenesis penyakit. Malang, 1997.
8. Carmier JE., Romano E., and Soyano : Lipid peroksidation and changes in Tlymphocytes subsets and lymphocyte proliferation response in experimental overload. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 17(5) : 401-409. 1996
9. Ghosh.P and Smith.MM : Osteoarthritis current status and future directions. In *Applar Journal of Rheumatology* 2 (1) : 27-42, 1998.
10. Keuter, K. Eugene, T. And Aydelotte M : Articular Cartilage -Structure and chondrocyte metabolism. In *Mechanismof Articular Cartilage and Repair in OA . An International Symposium 6th Seapal Tokyo Japan. Congress of Rheumatology* : 11-30, 1998.
11. Ghosh.P : Future treatment of Osteoarthritis. *Proceeding of the 7th APPLAR Congress of Rheumatology* : 255-258 . 1992
12. Fassenbender., H.G : Role of Chondrocytes in the Development of Osteoarthritis. *The Am. Journ. Of Med.* 83 (Supl 5A) : 17-24. 1987
13. Jean, P.P. and Johanne.M.P : Recent advances in Arthritis research (Cytokine, Prostaglandins and NISAID in cartilage integrity). G.D Searle & Co. ISBN0-9654414-0-7 USA : 1-28. 1997.
14. Evans.C, and Robbins P.D : Proseplects for Treating Arthritis by gene therapy. In *Rheumatology Up date. Medicine Digest* : 11-15. 1995.