



Peran Diabetes Melitus pada Gejala Klinis Osteoarthritis Lutut

Riska Puspasari,¹ Hanik Badriyah Hidayati²

¹Peserta PPDS I Neurologi, ²Staf pengajar SMF/Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya, Indonesia

ABSTRAK

Osteoarthritis (OA) adalah penyakit sendi degeneratif kronik progresif yang umum dan menyebabkan gangguan mobilitas sendi, sehingga membatasi aktivitas sehari-hari. Hiperglikemia kronik pada DM diduga dapat meningkatkan peradangan sendi dan degradasi kartilago yang meningkatkan risiko kejadian OA dan progresivitasnya. Hasil observasi pada pasien OA lutut di unit rawat jalan saraf RSUD Dr Soetomo Surabaya menunjukkan pasien OA lutut dengan intensitas berat lebih banyak pada penderita DM.

Kata kunci: Diabetes melitus, nyeri lutut, osteoarthritis, sendi lutut

ABSTRACT

Osteoarthritis (OA) of the knee is a common degenerative joint disease which limits daily activities. Many studies suggest a significant relationship between diabetes mellitus (DM) and OA. Chronic hyperglycemia in DM is suspected to increase joint inflammation and cartilage degradation which increases the risk of OA events and their progression. Observations in the neurological outpatient unit of Dr. Soetomo Public Hospital Surabaya showed that worse knee OA were more likely to develop among DM patients. Riska Puspasari, Hanik Badriyah Hidayati. Role of Diabetes Melitus on Clinical Features of Knee Osteoarthritis

Keywords: Diabetes mellitus, knee joint, knee pain, osteoarthritis

PENDAHULUAN

Osteoarthritis (OA) lutut adalah penyebab kecacatan umum yang mempengaruhi aktivitas sehari-hari pasien.¹ Berdasarkan studi *Global Burden of Disease* tahun 2010, prevalensi OA lutut simtomatik yang dikonfirmasi dengan gambaran radiologi adalah 4,8% pada wanita dan 2,8% pada laki-laki. Prevalensi mencapai puncaknya pada usia sekitar 50 tahun. Pada tahun 2010, prevalensi tertinggi OA lutut ada di Asia Pasifik, diikuti Oseania dan Afrika Utara/Timur Tengah. Prevalensi terendah ada di Asia Selatan dan Tenggara.² Di Indonesia, prevalensi OA lutut mencapai 15,5% pada pria dan 12,7% pada wanita.³

Studi metaanalisis tahun 2017¹ menunjukkan bahwa HbA1c sebagai alat kontrol DM memiliki hubungan signifikan dengan OA lutut pada wanita. Hiperglikemia kronik pada DM dapat meningkatkan peradangan sendi dan degradasi kartilago.⁴ DM merupakan faktor metabolik terkuat progresivitas OA lutut pria dibandingkan faktor metabolik lain

seperti hipertensi, dislipidemia, dan obesitas.⁴

EPIDEMIOLOGI OSTEOARTRITIS LUTUT

Osteoarthritis merupakan penyakit radang sendi terbanyak yang menyebabkan disabilitas pada orang lanjut usia. Insidens OA adalah 10-15% populasi umum di seluruh dunia.⁵ Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesmas) tahun 2013 hasil wawancara pada populasi berusia ≥ 15 tahun rata-rata prevalensi penyakit sendi/rematik sebesar 24,7%. Provinsi Nusa Tenggara Timur (NTT) merupakan provinsi dengan prevalensi OA tertinggi, yaitu sekitar 33,1%, dan terendah adalah Riau, yaitu sekitar 9%. Prevalensi di Jawa Timur sekitar 27%.⁶ Pada penelitian di Korea tahun 2010 sampai 2012, prevalensi OA simtomatik lutut pada pria adalah 4,5% dan pada perempuan adalah 19%.⁷ Muraki, dkk. di Jepang menggunakan studi kohort berbasis populasi berskala besar, melaporkan bahwa prevalensi OA lutut simtomatik adalah 5% pada pria dan 11,3% pada wanita.⁸

FAKTOR RISIKO OSTEOARTRITIS LUTUT

OA lutut adalah penyakit heterogen dengan fenotip berbeda dengan beberapa faktor risiko dengan mekanisme berbeda. Faktor risiko OA lutut di antaranya:¹²

1. Trauma Lutut

Sebuah meta-analisis yang menggabungkan 24 penelitian observasional (20.997 peserta) menyimpulkan bahwa trauma/cedera lutut merupakan faktor risiko utama progresivitas OA lutut.¹² Sebuah penelitian multisenter menunjukkan bahwa cedera meniskus yang tidak diobati setelah observasi 30 bulan memiliki *odds ratio* (OR) 5,7 untuk insidens OA dan risiko 4 kali lipat setelah observasi 16 tahun pasca-menisektomi.¹²

2. Gangguan Fungsi Otot

Kelemahan otot, pola aktivasi otot yang berubah dan defisit proprioseptif umumnya ditemukan pada OA lutut.¹² Peningkatan kekuatan otot (terutama paha depan) adalah komponen kunci



manajemen konservatif OA lutut dan tidak hanya terbukti efektif memperbaiki rasa nyeri, fungsi fisik, dan kualitas hidup, tetapi juga mengurangi risiko progresivitas OA simtomatik.¹² Ada teori bahwa ekstensi lutut berfungsi menumpu dan menstabilkan lutut selama ada beban, mengakibatkan stres mekanik berlebihan pada tulang rawan artikular.¹²

3. Pekerjaan Fisik Berat

Kegiatan yang memiliki getaran, gerakan berulang, berlutut berjam-jam, berjongkok, dan berdiri telah terbukti terkait dengan risiko progresivitas OA lutut.¹² Menekuk lutut adalah aktivitas yang berhubungan langsung dengan degenerasi tulang rawan.¹² Sebuah penelitian di Jerman pada 1.101 pasien menunjukkan hubungan antara berlutut/berjongkok dan OA lutut simtomatik. Hubungan ini akan makin kuat dengan tingginya indeks massa tubuh (IMT).¹²

4. Indeks Massa Tubuh (IMT) dan Sindrom Metabolik

Studi Manninen, dkk. menunjukkan bahwa risiko OA lutut meningkat sebesar 36% untuk setiap 2 unit indeks massa tubuh (IMT) (tiap 5 kg kenaikan berat badan). Studi ini juga menunjukkan bahwa obesitas memiliki hubungan dengan OA sendi panggul, tangan dan sendi lutut.¹³ Penelitian di Universitas Kairo tahun 2014 menunjukkan bahwa wanita dengan IMT 30-35 memiliki risiko 4 kali mengalami OA lutut dibandingkan wanita non-obese.¹⁴ Obesitas adalah faktor risiko utama untuk kejadian OA lutut bilateral, sedangkan OA unilateral lebih sering dikaitkan dengan faktor mekanik.¹³ Hubungan obesitas dengan progresivitas OA lutut tidak harus proporsional dengan tingkat keparahan obesitas, melainkan sangat terkait dengan gangguan metabolisme glukosa dan lemak. Sitokin yang terkait dengan jaringan lemak termasuk leptin, adiponektin, dan resistin, dapat mempengaruhi OA melalui degradasi sendi secara langsung atau proses inflamasi lokal.¹² Faktor risiko metabolik termasuk obesitas, hipertensi, dislipidaemia, dan gangguan toleransi glukosa (secara kolektif dikenal sebagai 'sindroma metabolik') tidak hanya meningkatkan risiko terkena OA, tapi juga progresivitasnya.¹²

5. Jenis Kelamin

Wanita kehilangan tulang rawan artikular lutut lebih cepat daripada pria.¹² Tulang rawan artikular bisa berfungsi lebih baik bila tersedia estrogen dan tulang rawan artikular pria lebih responsif terhadap metabolisme vitamin D daripada wanita, reseptor vitamin D, dan mRNA untuk sitokin inflamasi pada degradasi tulang rawan berbeda secara spesifik terkait jenis kelamin.¹² Sebuah penelitian kasus kontrol menunjukkan bahwa asupan rendah vitamin D dan C pada perempuan di Indonesia adalah faktor risiko OA.¹²

6. Usia

Penuaan adalah faktor risiko paling signifikan untuk OA lutut. Hasil penelitian di Iran tahun 2018 sekitar 13% wanita dan 10% pria berusia 60 tahun ke atas memiliki OA simtomatik lutut. Selama periode satu tahun, 25% orang berusia di atas 55 tahun dapat menunjukkan episode nyeri lutut yang terus berlanjut. Sekitar 10% orang berusia di atas 55 tahun dengan OA lutut mengeluh nyeri lutut berat dan seperempatnya mengalami kecacatan.¹²

OSTEOARTRITIS LUTUT DAN DIABETES MELITUS TIPE II

Studi metanalisis William, dkk. tahun 2014-2016 atas 10 penelitian melaporkan bahwa DM tipe II memiliki hubungan signifikan dengan prevalensi OA simtomatik bahkan setelah pengendalian variabel perancu seperti indeks massa tubuh dan berat badan.¹⁸ *The Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) di Amerika Serikat menunjukkan bahwa prevalensi OA lutut penderita DM adalah 11%, lebih tinggi dibandingkan prevalensi OA pada populasi umum, yaitu 6%, sehingga dapat disimpulkan bahwa DM adalah faktor risiko OA lutut. Penelitian sebelumnya juga melaporkan bahwa hiperglikemia secara signifikan lebih banyak terjadi pada populasi OA dibandingkan populasi tanpa OA (masing-masing 30,7% vs 11,2%).⁵

Hubungan antara DM dan OA pertama kali dijelaskan pada tahun 1961.⁴ Studi besar pertama dengan metode akurat untuk mengeksplorasi hubungan ini adalah studi dari Schett, dkk. tahun 2007.⁴ Penelitian dengan populasi besar ini menunjukkan bahwa pasien DM tipe II memiliki tingkat

artroplasti lutut atau pinggul 2 kali lebih tinggi pada OA yang merupakan penanda keparahan OA dibanding pasien OA bukan penderita DM. Studi ini juga menemukan bahwa risiko artroplasti berkorelasi dengan durasi menderita DM tipe II. Pasien DM tipe II juga memiliki lebih banyak radang sinovium (sinovitis) dan intensitas nyeri lebih berat. Eymard, dkk. menemukan bahwa penderita DM tipe II memiliki tingkat progresivitas OA lutut lebih tinggi daripada non-DM setelah *follow up* selama 3 tahun.⁴ Hasil metaanalisis tersebut menemukan risiko OA lebih besar pada DM tipe 2 dengan *odds ratio* (OR) = 1,46 (95% CI: 1,08 sampai 1,96).⁴

Kualitas hidup yang buruk pada pasien DM sering dikaitkan dengan keluhan rasa nyeri.¹⁹ Eymard, dkk. (2015) menyimpulkan bahwa DM menjadi faktor risiko independen untuk progresivitas OA lutut dan didapatkan intensitas nyeri (dinilai dengan *visual analog scale*) yang lebih tinggi dibandingkan pasien non-diabetes. Studi ini menggunakan *the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index* (WOMAC OA Index) untuk evaluasi status kesehatan pasien dengan OA lutut.⁴ Penelitian Eithner, dkk. (2017) menggunakan KOOS (perluasan WOMAC) menunjukkan bahwa pasien OA lutut dengan komorbid DM tipe II memiliki risiko 8,2 kali mengalami intensitas nyeri berat pada sendi lutut dibandingkan non-DM.²⁰

PATOFISIOLOGI OSTEOARTRITIS LUTUT PADA DIABETES MELITUS TIPE II

DM tipe 2 memiliki efek patogen pada OA melalui 2 jalur utama. Pertama, hiperglikemia kronis menginduksi stres oksidatif, kelebihan produksi sitokin pro-inflamasi, dan *advanced glycation end product* (AGE) pada jaringan sendi; juga mengurangi potensi diferensiasi sel punca. Kedua, resistensi insulin bisa berperan pada inflamasi ringan kronik baik secara lokal maupun sistemik.²¹ Resistensi insulin yang menjadi penanda DM tipe II diduga juga terlibat dalam pembentukan osteofit dan sklerosis tulang subkondral.⁵ Tulang rawan tidak mempunyai vaskularisasi ataupun inervasi, sehingga nutrisi diterima dari hubungannya dengan tulang subkondral dan cairan sinovial melalui rongga sendi. Kondrosit adalah sel glikolitik dan mengekspresikan transporter glukosa (GLUT/*Glucose transporter*), terutama GLUT-1, GLUT-3, dan GLUT-9, mampu merasakan konsentrasi



glukosa di media dan untuk menyesuaikan ekspresi GLUT dan penggabungan membran. Saat kekurangan glukosa kondrosit akan meningkatkan ekspresi GLUT-1 dan pembentukan membran dan sebaliknya jika kadar glukosa tinggi. Selanjutnya, ekspresi GLUT ditingkatkan melalui rangsangan pro-inflamasi seperti *TNF-alpha* dan IL-1 melalui fosfokinase C, juga dipengaruhi faktor metabolik dan hipoksia yang meningkat selama OA.²¹

Hiperglikemia dan gangguan metabolik terkait diabetes dapat menyebabkan kondisi seperti: glikosilasi protein non-enzimatik yang mengakibatkan pembentukan AGE, sehingga terjadi pengerasan jaringan ikat, kerusakan saraf (neuropati), kerusakan vaskular, hiperurisemia, berkurangnya kepadatan tulang, radang ringan kronik, kadar insulin, dan *insulin like growth factor* yang abnormal.²¹ *Insulin like growth factor* dan hiperinsulinemia dapat menyebabkan anomali tulang.²¹ Insulin merangsang sintesis kolagen dan mempengaruhi komposisi proteoglikan tulang dan tulang rawan, sementara faktor pertumbuhan insulin (seperti IGF-1) merangsang aktivitas osteoblas.²¹

Peningkatan AGE juga dilaporkan

berhubungan dengan komplikasi mikrovaskular DM.²¹ Penumpukan AGE dapat merusak sel karena mengganggu fungsi protein dan memodifikasi protein struktural ekstraseluler, seperti kolagen dan protein intraseluler.^{21,22} AGE juga dapat mengubah fungsi seluler melalui pengikatan reseptor AGE. Pengikatan AGE ke reseptornya menghasilkan sinyal seluler yang menyebabkan disfungsi sel.²¹ Akumulasi AGE dalam tubuh dapat merangsang apoptosis osteoblas, sehingga berkontribusi terhadap proses osteoporosis.²² Efek tidak langsung hiperglikemia lain adalah glikosuria, yang menyebabkan hiperkalsiuria sehingga menurunkan kadar kalsium dalam tubuh dan kualitas tulang buruk.^{4,21,22}

Pada DM terjadi peningkatan produksi radikal bebas sehingga pertahanan antioksidan terganggu, diduga memberikan kontribusi utama spesies oksigen reaktif pada *onset*, progresi, dan konsekuensi patologis penyakit.²¹ Selain neuropati diabetikum yang merupakan penyebab, kelemahan otot dan kelemahan sendi dapat menjadi faktor risiko OA pada pasien DM.²¹

OSTEOARTRITIS LUTUT DI RSUD DR SOETOMO SURABAYA

Hasil observasi di unit rawat jalan saraf RSUD

Dr Soetomo Surabaya selama periode Juli – September 2018 didapatkan 60 pasien OA lutut terdiri dari 48 wanita dan 12 laki-laki; 30% penderita diabetes melitus (DM) dan 51,7% dengan obesitas (IMT >27 kg/m²). Pasien-pasien OA lutut tersebut memiliki rentang usia 42-80 tahun dengan rerata 60,08 tahun, di mana 60%-nya ibu rumah tangga.

Intensitas nyeri lutut pada pasien OA lutut di RSUD Dr Soetomo Surabaya dinilai dengan *visual analog scale* (VAS), dengan pembagian nyeri ringan ($\leq 3,4$), sedang ($\geq 3,5$ sampai $\leq 6,4$), dan berat ($\geq 6,5$). Didapatkan 20% nyeri ringan, 46,7% nyeri sedang, dan 33,3% nyeri berat. Didapatkan juga bahwa 61,1% pasien OA lutut dengan nyeri berat adalah juga penderita DM. Peran DM terhadap intensitas nyeri pada pasien OA lutut memerlukan penelitian lebih lanjut dengan metode yang sesuai.

RINGKASAN

Hiperglikemia kronik pada DM diduga dapat meningkatkan peradangan sendi dan degradasi kartilago yang meningkatkan risiko kejadian OA dan progresivitasnya. Hasil observasi pada pasien OA lutut di unit rawat jalan saraf RSUD Dr Soetomo Surabaya menunjukkan lebih banyak OA lutut dengan intensitas berat pada penderita DM.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wallace IJ, Worthington S, Felson DT, Jurmain RD, Wren KT, Majjanen H. Knee Osteoarthritis Has Doubled in Prevalence since the Mid-20th Century. *Havard University. PubMed Central.* 2017; 114: 9332–6
2. Cross M, Smith E, Hoy D, Nolte S, Ackerman I, Fransen M. The Global Burden of Hip and Knee Osteoarthritis : Estimates from the Global Burden of Disease 2010 Study. *University of Sydney, Institute of Bone & Joint Research. BMJ Journals.* 2014; hal 1323–1330.
3. Kurniawan R, Ahmad Faesol. Hubungan Usia dengan Osteoarthritis Lutut Ditinjau dari Gambaran Radiologi Di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta. *Universitas Muhammadiyah Yogyakarta.* 2016;1-8.
4. Eymard F, Parsons C, Edwards MH, Petit-Dop F, Reginster JY, Bruyere O. Diabetes is a Risk Factor for Knee Osteoarthritis Progression. *University of Leige. Osteoarthritis and Cartilage J.* 2015;23: 851–859.
5. Neogi T. Joint Pain Epidemiology. *Fact Sheet. IASP.* 2016;18–20.
6. Depkes RI. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. 2015;1-8.
7. Park J, Hong J, Han K, dkk. Prevalence of Symptomatic Hip, Knee, and Spine Osteoarthritis Nationwide Health Survey Analysis of an Elderly Korean Population. *Seoul. Pubmed Central.* 2017; 96(12): 1-6
8. Muraki S, Tanaka S, Yoshimura N. Epidemiology of Knee Osteoarthritis. *OA Sports Medicine.* 2013; 1–6
9. PB PAPDI. Rekomendasi Diagnosis dan Penatalaksanaan Osteoarthritis. *PAPDI. Jakarta.* 2014;p 1-32.
10. Wojdasiewicz P, Poniatowski AA, Szukiewicz D. The Role of Inflammatory and Anti-Inflammatory Cytokines in the Pathogenesis of Osteoarthritis. *Medical University of Warsaw. Pubmed Central.* 2014:1-20
11. Gs M, Mologhianu G. Osteoarthritis Pathogenesis – a Complex Process that Involves the Entire Joint. *Europe PMC.* 2014; 7(1): 37–41.
12. El-Tawil S, Arendt E, Parker D. Position statement : The Epidemiology, Pathogenesis and Risk Factors of Osteoarthritis of The Knee. *J ISAKOS.* 2016; 1: 219–228.
13. Pandey R, Kumar N, Paroha S, Prasad R. Impact of Obesity and diabetes on arthritis : An update. *India. Scient Res J.* 2013; 5(1): 143–156
14. Hafez AR, Mohammed A. Knee Osteoarthritis : A Review of Literature. *Physical Med Rehabil Internat J.* 2014;1(5):1–8.
15. Behzad H. Knee Osteoarthritis Prevalence, Risk Factors, Pathogenesis and Features: Part I. *Caspian J Internal Med.* 2011; 2(2): 1-9.
16. Cristina I, De Souza C. Pathophysiology and Etiology of Osteoarthritis. *Federal University of Pelotas. OMICS group.* 2015; 1: p 1–7.
17. Salehi-Abari I. ACR Revised Criteria for Early Diagnosis of Knee Osteoarthritis. *Rheumatology Research Center, Amir Alam Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Iran. Autoimmune Dis Theurapeut Approaches J.* 2016; 3(1): 1-5

ANALISIS



18. William MF, dkk. Type 2 diabetes and osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Complications*. 2016; 30(5): 1-7
19. Hussin FY, Salow SA. Association between Knee Osteoarthritis and Type 2 Diabetes Melitus Department of Medicine, College of Medicine, University of Mosul, Ninevah Directorate of Health. *Iraqi J Med Sci*.2012;1(1): 7-13
20. Either A dkk. Pain Sensation in Human Osteoarthritic Knee Joints is Strongly Enhanced by Diabetes Melitus.PubMedCentral. 2017; 158(9):1743-1753
21. Kumar A. Musculoskeletal Disorder in Long Standing Type 2 Diabetes Melitus and Role of Inflammatory. *Nat J Med Allied Sci*. 2014; 3(2): 48-56
22. Schett G, Kleyer A, dkk. Diabetes is an independent predictor for severe osteoarthritis: Results from a longitudinal cohort study. *PubMed Central*. 2013; 36(2): 403-9



**KALBE
MED**

www.kalbemed.com/CPD/Doctor