

Review Article

Studi Literatur: Pengaruh Paparan Hiperglikemia Terhadap Ekspresi Protein Perlekatan Aorta Pada Model Tikus Osteoarthritis (*Rattus Novegicus*) Strain WistarGiwang Kinasih¹, Ibrahim Njoto², Eka Nasrur³¹ Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya² Departemen Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Wijaya Kusuma Surabaya³ Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Wijaya Kusuma Surabaya* Correspondence: ibrahim.njoto@gmail.com**ABSTRAK**

Osteoarthritis (OA) adalah penyakit degeneratif kronik non inflamasi yang menyerang kartilago sendi, lapisan sendi, tulang, dan ligament yang menyebabkan kekakuan dan nyeri pada sendi. Beberapa faktor dapat menyebabkan meningkatnya morbiditas Osteoarthritis salah satunya adalah adanya gangguan pada perlekatan. Perlekatan memiliki berbagai fungsi pada kondrosit salah satunya yaitu untuk menahan adanya integritas matrix tulang rawan dan menghasilkan matrix ekstra seluler. Penelitian ini memiliki tujuan umum untuk mengetahui pengaruh paparan hiperglikemia terhadap ekspresi protein perlekatan aorta pada model tikus osteoarthritis (*Rattus norvegicus strain Wistar*). Penelitian bersifat deskriptif dengan pengumpulan data/informasi, analisis

dan pemecahan masalah melalui penelusuran literatur. Dari hasil penelitian menunjukkan Penyakit osteoarthritis yang diikuti dengan penyakit diabetes mellitus akan menurunkan perlekatan matriks articular dari waktu ke waktu. Selain itu, akan diikuti dengan penurunan respon kondrosit untuk menghasilkan matriks articular Perlekatan. Tampaknya hiperglikemia memiliki kemampuan untuk mengurangi fungsi molekuler dan respon seluler. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat diambil kesimpulan bahwa paparan hiperglikemia meningkatkan keparahan kerusakan kartilago articular dengan penekanan Perlekatan.

Kata kunci: Hiperglikemia, perlekatan, aorta, Osteoarthritis

PENDAHULUAN

Hasil riset *Diabetes federation International* 2019 menyebutkan sekitar 463 juta orang menderita *diabetes mellitus* dengan usia 20-79 tahun, hasil tersebut setara dengan 9,3% dari kelompok usia manusia yang sama. Prevalensi pada tahun 2019 menunjukkan sebanyak 9% wanita dan 9,6% laki-laki menderita *diabetes mellitus* (*Diabetes Federation International* 2019). Negara China, India, Amerika Serikat menempati negara dengan penderita *diabetes mellitus* terbanyak di dunia pada tahun 2019, sedangkan negara Indonesia menempati peringkat ke 3 di Asia tenggara dengan prevalensi sebesar 11,3% dan menempati peringkat ke 7 dari 10 negara penderita *diabetes mellitus* terbanyak di dunia (Kementrian Kesehatan RI, 2019).

Penyakit *Diabetes Mellitus* (DM) atau

yang sering dikenal sebagai penyakit kencing manis oleh masyarakat Indonesia, adalah penyakit bersifat kronik dimana tubuh tidak dapat menghasilkan hormone insulin secara efektif dan/ terjadinya gangguan sensitifitas reseptor insulin yang mengakibatkan meningkatnya kadar glukosa dalam darah (KEMENKES RI, 2014). Insulin dihasilkan oleh organ pankreas sebagai respon terhadap kadar glukosa darah tinggi atau bisa hiperglikemia, jika keadaan hiperglikemia terjadi dalam jangka waktu yang lama akibat gangguan hormone insulin dan reseptornya, menyebabkan kerusakan dari organ-organ disertai dan berlanjut ke komplikasi lainnya (*Diabetes Fedaration International* 2017). *Diabetes Mellitus* memiliki 2 jenis klasifikasi DM tipe 1 dan DM tipe 2.

Insulin Dependent Diabetes Mellitus

(IDDM) atau yang sering disebut dengan DM tipe 1 ini terjadi karena kekebalan tubuh penderita menyerang sel beta pankreas yang merupakan penghasil insulin yang berfungsi mengatur glukosa. Autoimun menjadi penyebab sebagian besar penderita DM tipe 1. Dengan rusaknya sel beta pankreas insulin dalam tubuh menurun dan menyebabkan glukosa dalam darah meningkat atau bisa disebut hiperglikemia yang membuat peningkatan glikasi seluler yang meningkatkan resiko terjadinya *Osteoarthritis*.

Osteoarthritis (OA) adalah penyakit degeneratif kronik non inflamasi menyerang kartilago sendi, lapisan sendi, tulang, dan ligament yang menyebabkan kekakuan dan nyeri pada sendi (CDC, 2014). Perhimpunan Reumatologi Indonesia mendefinisikan *Osteoarthritis* (OA) sebagai penyakit sendi degeneratif karena inflamasi kronik pada sendi dan tulang sekitar sendi tersebut (hamijoyo, 2007). Beberapa faktor dapat menyebabkan meningkatnya morbiditas *Osteoarthritis* salah satunya adalah adanya gangguan pada Perlekan (Njoto *et al.*, 2018).

Perlekan (*perlecan*) merupakan komponen yang berpengaruh pada membran endotel aorta. Perlekan berfungsi pada kondrosit salah satunya yaitu untuk menahan adanya integritas matrix tulang rawan dan menghasilkan matrix ekstra seluler (Njoto *et al.*, 2019). Selain itu *Perlekan* juga terdapat pada pembuluh darah tepatnya menempel pada pembuluh darah di permukaan luminal sel endotelnya, disana *Perlekan* berperan sebagai sensor untuk memberi sinyal aliran sel kembali ke endotel dan otot polos (Melrose, 2020).

Berdasarkan latar belakang diatas, penelitian menjadi tertarik untuk melakukan penelitian tentang pengaruh paparan hiperglikemia terhadap ekspresi protein perlekan aorta pada model tikus *osteoarthritis* (*Rattus norvegicus strain Wistar*).

BAHAN DAN METODE

Penelitian pengaruh paparan hiperglikemia terhadap ekspresi

protein perlekan aorta pada model tikus *osteoarthritis* (*Rattus Norvegicus Strain Wistar*) ini bersifat deskriptif dengan pengumpulan data/informasi, analisis dan pemecahan masalah melalui penelusuran literatur. Penulis mengumpulkan referensi dari teori buku dan juga jurnal. Terdapat kriteria inklusi dan eksklusi. Untuk kriteria inklusi diantaranya jurnal yang membahas dampak hiperglikemia terhadap ekspresi perlekan jantung pada model tikus *osteoarthritis*, jurnal yang berhubungan dengan paparan hiperglikemia terhadap ekspresi perlekan jantung pada model tikus *osteoarthritis*, jurnal membahas pengaruh hiperglikemia terhadap perubahan fungsi jantung pada model tikus *osteoarthritis*, jurnal yang digunakan merupakan jurnal penelitian atau original *research*, jurnal yang berbahasa Indonesia dan berbahasa Inggris, data dan teori yang bersumber dari *textbook*. Jurnal yang didapat kemudian dianalisis untuk menarik kesimpulan dari pertanyaan dan tujuan yang sudah ditentukan.

HASIL

Hiperglikemia berpengaruh terhadap perubahan struktur aorta tikus dengan meningkatkan proses aterosklerotik. Durasi hiperglikemia juga sangat berpengaruh kepada kartilago articular perlekan dengan menurunkan ekspresi perlekan aorta (Sarrazin *et al.*, 2011). Perlekan merupakan komponen yang sangat berpengaruh pada membrane endotel aorta. Perlekan memiliki berbagai fungsi pada kondrosit salah satunya yaitu untuk menahan adanya integritas matrix tulang rawan dan menghasilkan matrix ekstra seluler (Njoto *et al.*, 2019). Berdasarkan studi literatur yang dilakukan diperoleh 6 jurnal yang berhubungan dengan pengaruh hiperglikemia terhadap ekspresi protein perlekan aorta pada model tikus *osteoarthritis* (*Rattus norvegicus strain Wistar*) dapat dilihat pada Tabel 1. di bawah ini.

Tabel 1. Data Jurnal yang berhubungan dengan pengaruh hiperglikemia terhadap ekspresi protein perlecan aorta pada model tikus *osteoarthritis (Rattus norvegicus strain Wistar)*

Nama peneliti	Tahun	Judul Penelitian
Chaterine et., al	2004	<i>High Glucose–Induced Alterations in Subendothelial Matrix Perlecan Leads to Increased Monocyte Binding</i>
Li et., al	2018	Diabetes Reduces Severity of Aortic Aneurysms Depending on the Presence of Cell Division Autoantigen 1 (CDA1)
Njoto et., al	2019	Effect of Hyperglycemia to The mRNA Level and Protein Expression of Perlecan at Rat Model of Osteoarthritis with Diabetes Mellitus Type 1
Duan et., al	2005	Distinct effects of glucose and glucosamine on vascular endothelial and smooth muscle cells: Evidence for a protective role for glucosamine in atherosclerosis
Chanalaris et., al	2019	Heparan Sulfate Proteoglycan Synthesis Is Dysregulated in Human Osteoarthritic Cartilage
Joy et., al	2006	Nature Reviews Molecular Cell Biology

PEMBAHASAN

Penelitian pertama dilakukan oleh Catherine *et al.* (2004) penelitian ini bertujuan untuk meneliti efek glukosa tinggi pada produksi in vitro proteoglikan (PG) oleh sel endotel aorta. Hasil penelitian menunjukkan bahwa produksi heparan sulfate proteoglycans (HSPG) oleh smooth muscle cell (SMC) aorta manusia tidak terpengaruh oleh kondisi glukosa.

Penelitian kedua dilakukan oleh Li *et al.* (2018) penelitian ini bertujuan mengetahui apakah diabetes mengurangi keparahan aneurisma aorta tergantung pada kehadiran pembelahan sel autoantigen 1 (CDA1). Hasil penelitian menemukan bahwa ekspresi CDA1 aorta diturunkan regulasi 70% dalam biopsi dari aorta perut manusia aneurisma. Identifikasi bahwa diabetes terkait dengan upregulasi CDA1 vaskular dan penghapusan CDA1 pada tikus diabetes mempromosikan pembentukan aneurisma memberikan bukti bahwa CDA1 berperan dalam diabetes untuk mengurangi kerentanan terhadap pembentukan aneurisma.

Penelitian ketiga dilakukan oleh Njoto *et al.* (2019) mengenai Pengaruh Hiperglikemia terhadap Kadar mRNA dan Ekspresi Protein Perlecan pada Tikus Model Osteoarthritis dengan Diabetes Mellitus Tipe 1. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekspresi protein Perlecan pada mencit anterior cruciate ligament transection (ACLT)

dengan diabetes mellitus (kelompok DM1, DM2, DM3) secara bertahap menurun sesuai dengan peningkatan durasi hiperglikemia. Sementara itu, ekspresi protein Perlecan pada mencit ACLT tanpa diabetes mellitus (kelompok ACLT1, ACLT2, ACLT3) meningkat. Hasil serupa juga ditunjukkan oleh tingkat mRNA Perlecan. Kelompok DM1, DM2, DM3 menunjukkan penurunan kadar mRNA Perlecan selama durasi hiperglikemia. Sedangkan kelompok ACLT1, ACLT2, dan ACLT3 mengalami peningkatan kadar mRNA Perlecan secara bertahap.

Penelitian keempat dilakukan oleh Duan *et al.* (2005) mengenai efek yang berbeda dari glukosa dan glukosamin pada endotel vaskular dan sel otot polos: Bukti peran protektif untuk glukosamin dalam aterosklerosis. Hasil penelitian menunjukkan Glukosamin secara signifikan mengurangi lesi aterosklerotik pada akar aorta. ($P < 0,05$). Data ini menunjukkan bahwa penyakit makrovaskular yang terkait dengan hiperglikemia tidak mungkin karena glukosamin. Faktanya, glukosamin dengan meningkatkan HSPG menunjukkan efek ateroprotektif.

Penelitian kelima dilakukan oleh Chanalaris *et al.* (2019) mengenai Sintesis Proteoglikan Heparan Sulfat Disregulasi pada Tulang Rawan Osteoarthritis Manusia. Hasil penelitiannya menemukan Ekspresi beberapa protein inti Heparan sulfate (HS),

biosintesis, dan enzim modifikasi meningkat pada kartilago osteoarthritis (OA), sedangkan ekspresi HS proteoglikan syndecan 4 dan betaglikan berkurang. Struktur HS juga diubah, dengan peningkatan kadar 6-O-sulfasi dalam sampel osteoarthritis, yang berkorelasi dengan peningkatan ekspresi HS6ST1, suatu 6-O-sulfotransferase, dan GLCE, suatu epimerase yang mendorong 6-O-sulfasi. Pembungkaman siRNA dari HS6ST1 ekspresi dalam kondrosit OA primer menghambat fosforilasi kinase yang diatur sinyal ekstraseluler sebagai respons terhadap faktor pertumbuhan fibroblas 2, menunjukkan bahwa perubahan dalam 6-O-sulfasi berdampak kunci jalur sinyal tulang rawan. Mengingat berbagai jalur homeostatik dan perbaikan yang HS mengatur, perubahan dalam ekspresi proteoglikan dan struktur HS ini cenderung memiliki pengaruh yang signifikan efek pada kesehatan sendi dan perkembangan OA.

Penelitian keenam dilakukan oleh Joy et al (2006) penelitian ini bertujuan untuk mengetahui adanya hubungan kerjasama antara mekanisme perkembangan pada katup jantung, tulang rawan, tendon dan tulang. penelitian ini ditemukan adanya kesamaan antara mekanisme seluler dan molekuler yang mengatur diferensiasi sel pada katup jantung yang berkembang di tulang rawan, tendon, dan tulang. Pada garis katup jantung tulang rawan, tendon dan tulang sangat diperlukn untuk remodelling dan diferensiasi. Pada pengembangan katup jantung faktor ECM sangat berpengaruh

Durasi hiperglikemia meningkatkan keparahan kerusakan kartilago artikular dengan penekanan Perlekan. Selain itu, ia juga mengurangi kondrosit untuk merespons sebagai sistem perbaikan lingkungan mikroseluler tulang rawan artikular dengan menurunkan tingkat mRNA Perlekan dari waktu ke waktu. Penurunan ekspresi protein Perlekan digambarkan jumlah kuantitas Perlekan pada jaringan tulang rawan artikular.

Sehingga Penyakit osteoarthritis yang diikuti dengan penyakit diabetes mellitus akan menurunkan Perlekan matriks artikular

dari waktu ke waktu. Selain itu, akan diikuti dengan penurunan respon kondrosit untuk menghasilkan matriks artikular Perlekan. Tampaknya hiperglikemia memiliki kemampuan untuk mengurangi fungsi molekuler dan respon seluler.

KESIMPULAN

Dari hasil pembahasan literatur, maka dapat kita simpulkan bahwa adanya dampak hiperglikemia terhadap perubahan fungsi aorta tikus. hiperglikemia meningkatkan keparahan kerusakan kartilago artikular dengan penekanan Perlekan. Selain itu, ia juga mengurangi kondrosit untuk merespons sebagai sistem perbaikan lingkungan mikroseluler tulang rawan artikular dengan menurunkan tingkat mRNA Perlekan dari waktu ke waktu dan akan menimbulkan dampak.

DAFTAR PUSTAKA

- Adelita, M., Arto, K. S., dan Deliana, M. 2020. *Kontrol Metabolik pada Diabetes Mellitus Tipe-1*. Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara/RSP Pendidikan Universitas Sumatera Utara, Medan. CDK-284.47(3), hal.227-231.
- Anani, S., Udiyono, A., dan Ginanjar, P. 2012. *Hubungan Antara Perilaku Pengendalian Diabetes dan Kadar Glukosa Darah Pasien Rawat Jalan Diabetes Mellitus (Studi Kasus di RSUD Arjawinangun Kabupaten Cirebon)*. Jurnal Kesehatan Masyarakat. 2(1), hal.466-478.
- Anggraini, N. E., dan Hedrati, L. Y. 2014. *Hubungan Obesitas dan Faktor-Faktor Pada Individu dengan Kejadian Osteoarthritis Genu*. Jurnal Berkala Epidemiologi. 1(2), hal.93-104.
- Astutik, F. H., Santoso, A., dan Hairuddin. 2014. *Hubungan Kendali Glukosa Darah dengan Osteoarthritis Lutut pada Pasien DM di RSUD Dr. Soebandi*. e-Jurnal Pustaka Kesehatan. 2(2), hal.221-225.

- Atkinson, M. A., Einsenbarth, G. S., and Michels, A. W. 2014. *Type 1 diabetes*.
- Bunga, P. A. 2013. *Pengelolaan Pasien Osteoarthritis Genu, Hipertensi Grade II Dan Obesitas Grade I Dengan Pendekatan Medis Dan Perilaku*. Medula. 1(3), hal. 51-19.
- Chaidir, R, Wahyuni, A. S., dan Furkhani, D. W. 2017. *Hubungan Self Care Dengan Kualitas Hidup Pasien Diabetes Melitus*. Journal Endurance. 2(2), hal. 132-144
- Chanalaris, A., Clarke, H., Guimond, S. E., Vincent, T. L., Tumbull, J. E., Troeberg, L. 2019. Heparan Sulfate Proteoglycan Synthesis Is Dysregulated in Human Osteoarthritic Cartilage. *The American Journal of Pathology*. 189(3): 632-647.
- Chaterine, A., Vorgl-Wilis., and Iris, J. Edwards. 2004. *High Glucose-Induced Alterations in Subendothelial Matrix Perlecan Leads to Increased Monocyte Binding*. *Vascular Biology*. 24(5): 858-863.
- Duan, W., Paka, L., dan Pillarisetti, S. 2005. Distinct effects of glucose and glucosamine on vascular endothelial and smooth muscle cells: Evidence for a protective role for glucosamine in atherosclerosis. *Cardiovascular Diabetology*. 4(16): 1-10.
- Farach-Carson, M. C., dan Carson, D. D. 2007. *Perlecan - a multifunctional extracellular proteoglycan scaffold*. *Glycobiology*. 9(17), hal. 897-905. <https://doi.org/10.1093/glycob/cwm043>
- Gowd, V., Gurukar, A., and Chilkunda, N. D. 2016. *Glycosaminoglycan remodeling during diabetes and the role of dietary factors in its modulation*. *World Journal of Diabetes*. 7(4), hal. 67-73.
- Gubbiotti, M. A., Neil, T and Lozzo, R. V. 2017. *A current view of perlecan in physiology and pathology: A mosaic of functions*. *Matrix Biol*.
- Haryudi, A. C. 2011. *Gambaran Klinis dan Laboratoris Diabetes Melitus Tipe-1 pada Anak*. *Laboratorium Ilmu Kesehatan Anak Rumah Sakit Umum Dr. Saiful Anwar Malang*. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. 26(4), hal. 195-198.
- Ismaningsih dan Selviani, I. 2018. *Penatalaksanaan Fisioterapi Pada Kasus Osteoarthritis Genue Bilateral Dengan Intervensi Neuromuskuler Taping Dan Strengthening Exercise Untuk Meningkatkan Kapasitas Fungsional*. *Jurnal Ilmiah Fisioterapi (JIF)*. 2(1), hal. 38-46.
- Josiane M, Marcos A, Roberto C, et al., 2004, *Structure of The Aortic Wall in The Guinea Pig and Rat*, *Journal Morphology Center of Biological Sciences and Health Brazil*, 21, pp. 35-38,
- Kaneko, H. et al. (2013) 'Synovial perlecan is required for osteophyte formation in knee osteoarthritis', *Matrix Biology*, 32(3-4), pp. 178-187. doi: 10.1016/j.matbio.2013.01.004.
- Kementerian Kesehatan RI (2019) *Diabetes Melitus, Pusat Data dan Informasi - Kementerian Kesehatan Republik Indonesia*. Tersedia pada: <http://pusdatin.kemkes.go.id/article/view/20111800001/diabetes-melitus.html> (Diakses: 10 Oktober 2021)
- Kumar, K. V., Sharief, S. D., Rajkumar, R., Ilango, B., dan Sukumar, E. 2010. *Antidiabetic potential of Lantana aculeate root extract in alloxan-induced diabetic rats*. *Int J Phytomed* 2:299-303.
- Lathifah, N. L. 2017. *Hubungan Durasi Penyakit Dan Kadar Gula Darah Dengan Keluhan Subyektif Penderita Diabetes Melitus*. *Jurnal Berkala Epidemiologi*. 2(5), hal. 231-239.
- Li, J., Huynh, P., Dai, A., Wu, T., Tu, Y., Chow, B., Kiriazis, H, Cooper, M. E., dan Chai, Z. 2018. Diabetes Reduces Severity of Aortic Aneurysms Depending on the Presence of Cell Division Autoantigen 1 (CDA1). *Diabetes*. 67: 755-768.
- Lozzo, R. V. 2005. *Basement membrane proteoglycans: from cell to cell*.

- Marleni, L dan Alhabib, A. 2017. *Faktor Risiko Penyakit Jantung Koroner di RSI SITIKhadijahPalembang*. Jurnal Kesehatan.3(8),hal.478-483.
- Melrose, J. (2020) 'International Journal of Biochemistry and Cell Biology Perlecan , a modular instructive proteoglycan with diverse functional properties', *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 128(August), p. 105849. doi: 10.1016/j.biocel.2020.105849.
- Melrose, J., Roughley, P., Knox, S., Smith, S., Lord, Mand Wtelock, J. 2006. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 6:646-656.
- Njoto, I. *et al.* (2019) 'Effect of Hyperglycemia to The mRNA Level and Protein Expression of Perlecan at Rat Model of Osteoarthritis with Diabetes Mellitus Type 1', 73(3), pp. 144-148. doi: 10.5455/medarh.2019.73.144-148.
- Njoto, I., Fatchiyah, F., Handono, K., Abdurrachman., Djoko, W., Soeatmadji., dan Kalim, K. 2019. *Modulation of Perlecan Protein towards Chondrocyte Secretion Factors at the Articular Cartilage in Hyperglycemic Animal Model*. The Journal of Pure and Applied Chemistry Research. 8(1):80-86.
- Njoto, I., Kalim, H., Soeatmadji, D. W., Handono, K., and Fatchiyah, F. 2019. *Effect of Hyperglycemia to The mRNA Level and Protein Expression of Perlecan at Rat Model of Osteoarthritis with Diabetes Mellitus Type 1*. MedArch. 73(3):144-148.
- Njoto, I., Soekanto, A., Ernawati, E., Abdurrachman, A., Kalim, H., Handoko, K., Soeatmadji, D. W and Fatchiyah, F. 2018. *Chondrocyte Intracellular Matrix Strain Field of Articular Cartilage Surface in Hyperglycemia Model of Rat: Cellular Morphological Study*. 72(5):348-351.
- Sarrazin S, Lamanna WC, Esko JD. 2011. Heparan sulfate proteoglycans. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 3: 1-33.
- Palazzo, C. *et al.* (2016) 'Risk factors and burden of osteoarthritis', *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 59(3), pp. 134-138. doi: 10.1016/j.rehab.2016.01.006.
- Pericellular Matrix of Articular Cartilage. *Abstract Matrix Biol*. 31(6): 320-327.
- Wilusz RE, Defrate LE, Guilak F. A 2012. Biomechanical Role for Perlecan in the World Health Organization (2013) 'Essential medicines and health products - Priority diseases and reasons for inclusion - Osteoarthritis', *World Health Organization*