



EFEK REMODELING MOLEKULAR DIACEREIN TERHADAP OSTEOARTRITIS

Selama beberapa dekade terakhir, telah terjadi kemajuan signifikan dalam memahami patofisiologi osteoarthritis (OA) yang menyebabkan terjadinya perubahan struktural pada jaringan sendi. OA melibatkan serangkaian proses degradasi dan perbaikan kompleks pada tiga komponen utama sendi, yakni kartilago, membran sinovial dan tulang subkondral. Sitokin-sitokin yang di produksi pada lokasi sinovitis diduga memainkan peranan penting dalam terjadinya inflamasi sinovial dan degradasi kartilago.

produksi diri sendiri, meningkatkan sintesis faktor katabolik sekaligus apoptosis kondrosit dan menekan sintesis dari makromolekul (kartilago). Oleh karenanya IL-1 β merupakan salah satu target penting didalam terapi OA.¹

Saat ini, terapi untuk OA, termasuk *Non Steroidal Anti-inflammatory Drugs* (NSAIDs) atau Anti Inflamasi Non Steroid (AINS), meskipun efektif untuk meredakan gejala klinis, akan tetapi tidak menghentikan progresivitas penyakitnya. Di antara beberapa terapi untuk OA, ada

kondrosit dan secara tidak langsung meningkatkan produksi antagonis reseptor IL-1. Selain berfungsi sebagai antiinflamasi, diacerein juga beraksi sebagai anti katabolik dan pro anabolik pada kartilago dan membran sinovial, sekaligus memberikan efek proteksi melawan proses remodeling subkondrial (Tabel 1).^{1,2}

Data yang lain menunjukkan, diacerein mampu menghambat aktivitas abnormal osteoblas dan osteoklas tulang subkondral pada OA, tanpa mengganggu integritas dan penanda fenotipik sel. EULAR (*European*

bandingkan diacerein dengan placebo, menemukan bahwa obat ini memperbaiki gejala dalam waktu 4 minggu untuk OA lutut dan 6 minggu untuk OA panggul. Studi lain yang membandingkan diacerein dengan piroksikam untuk terapi OA lutut selama 16 minggu, menemukan bahwa diacerein lebih efektif mengurangi nyeri dan mampu memperbaiki fungsi sendi, dan yang menarik, diacerein juga menunjukkan efek terapi yang berkelanjutan (*carry over effect*) selama 8 minggu ke depan walau pemberian diacerein sudah dihentikan. Beberapa studi klinis acak tersamar ganda dengan kontrol plasebo atau AINS juga menemukan hal serupa, bahwa terapi diacerein menurunkan skor nyeri OA dan memperbaiki fungsi sendi secara signifikan dibandingkan grup kontrol.^{1,2,3,4}

Secara umum terapi dengan diacerein membutuhkan beberapa waktu untuk dapat dirasakan manfaatnya. Beberapa studi mengatakan^{3,5}, efektifitas diacerein mulai terasa setelah 1 – 2 bulan pemberian dan disarankan untuk melanjutkan terapi hingga 6 bulan. Hasil meta-analisa terhadap 19 studi klinis yang melibatkan 2637 pasien, menyimpulkan bahwa efikasi diacerein setara dengan AINS selama periode terapi. Pemberian diacerein dalam jangka waktu lama memiliki tingkat keamanan yang lebih baik, serta menunjukkan *carry over effect*

setelah pemberhentian terapi yang tidak di miliki oleh AINS. Pavelka, 2016, dalam studi analisisnya, menyimpulkan bahwa terapi dengan diacerein tampaknya tidak menimbulkan resiko toksik terhadap organ kardiovaskular, salah satu efek samping berat pemberian AINS.^{2,6}

Diacerein diberikan dengan dosis awal 50 mg/hari (1 kapsul/hari) bersamaan dengan makanan selama 2 – 4 minggu pertama. Dosis dapat ditingkatkan sampai 2 x 1 kapsul/hari, dimana 100 mg/hari adalah dosis optimal untuk meredakan gejala klinis OA. Dianjurkan untuk melanjutkan terapi hingga 6 bulan.^{2,5}

Sebagai kesimpulan, diacerein adalah salah satu pilihan untuk terapi OA. Diacerein efektif sebagai terapi OA panggul dan lutut, yang dapat meringankan gejala klinis sekaligus memperbaiki struktur serta fungsi sendi. Selain profil keamanan yang baik, diacerein juga memiliki *carry over effect* selama 2 bulan setelah terapi di hentikan. **DSS**

Tabel 1. Efek Diacerein dalam modifikasi metabolisme abnormal pada jaringan dan sel OA

JARINGAN/SEL	EFEK
Kartilago/kondrosit dan membrane sinovial/sinoviosit	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Sistem IL-1b, (IL, 1b, ICE, IL-1RI) ↓ MMP-3 terinduksi IL-1b, kolagenase, ADAMTS-4, ADAMTS-5, NO, iNOS ↑ PGE2 terinduksi IL-1b, COX-2 ↓ Inhibisi IL-1b terhadap kolagen, proteoglikan
Tulang Subkondral	<ul style="list-style-type: none"> ↓ MMP-13
• Osteoblas	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Vitamin D3-induced osteocalcin ↓ uPA ↑ PGE2/COX-2
• Osteoklas	<ul style="list-style-type: none"> ↓ MMP-13, cathepsin K ↓ Survival, differentiation

Inflamasi membran sinovial ini menyebabkan terjadinya sebuah lingkaran “setan”, dimana matriks kartilago semakin mengalami kerusakan yang pada akhirnya membuat inflamasi semakin kuat. Salah satu faktor yang bertanggung jawab pada proses degradasi jaringan sendi adalah interleukin 1 β (IL-1 β). Dalam patogenesis OA, IL-1 β memainkan peranan penting dengan memberikan efek katabolisme yang beragam. IL-1 β dapat menstimulasi

satu agen terapi yang tidak hanya dapat mengurangi gejala klinis tetapi juga menekan progresivitas penyakitnya, dan agen ini namanya adalah Diacerein. Diacerein termasuk kedalam golongan *Symptomatic Slow Acting Drug in Osteoarthritis (SYSADOA)* atau obat simptomatik kerja lambat untuk OA. Prinsip kerja dari diacerein adalah menghambat produksi IL-1 *converting enzyme*, menekan reseptor IL-1 pada permukaan sel

League Against Rheumatism) menempatkan Diacerein sebagai pilihan terapi OA panggul dan lutut (*Strength of recommendation A, Categories of evidence 1B*). *The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO)* menyatakan bahwa penggunaan diacerein pada OA panggul dan lutut memberikan rasio keuntungan yang lebih besar dibandingkan resiko efek samping yang terjadi. Studi-studi yang mem-

REFERENSI :

1. Pelletier JM & Pelletier JP. Effect of diacerein at the molecular level in the osteoarthritis disease process. *Ther Adv Musculoskel Dis* (2010) 95-104.
2. Pavelka K. et al, Diacerein: Benefits, Risks and Place in the Management of Osteoarthritis. An Opinion-Based Report from ESCEO. *Drugs Aging* (2016) 33:75-85.
3. Louthrenoo. W et al (2007) The efficacy safety and carry over effect of Diacerein in the treatment of painful knee OA.
4. Pendleton. A et al, EULAR recommendation for the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2000;59:936-944.
5. Pavelka K. et al, The Efficacy and Safety of Diacerein in The Treatment of Painful Osteoarthritis of the Knee. *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol.56, No.12, December 2007, pp 4055-4064.
6. Artrodar Patient Information.

