

TINJAUAN SISTEMATIS HISPATOLOGI GOUT ARTRITIS: PERAN SEL IMUN DALAM PROSES INFLAMASI DAN KERUSAKAN JARINGAN

A Systematic Review of Gout Arthritis Histopathology: The Role of Immune Cells in the Inflammatory Process and Tissue Damage

Veny Larasati¹, Nita Parisa^{2*}, Albert Amadeus Valentino³, Msy. Farah Diba⁴

¹Bagian Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Indonesia

²Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Indonesia

³Bagian Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Indonesia

⁴Bagian Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Indonesia

*Email: nitaparisa@unsri.ac.id

ABSTRACT

Gout arthritis is a joint inflammation caused by increased uric acid levels, leading to the formation of monosodium urate (MSU) crystals. The study aimed to deepen the understanding of the role of MSU crystals in triggering both acute and chronic inflammatory responses, as well as the formation of tophi, which damage joint and bone tissues. The method used is the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). The reviewed articles were obtained from the Science Direct, Semantic Scholar, and PubMed databases using the keywords "Gout Arthritis," "Histopathology," "Inflammation," and "Tophus." The publication period was limited to 2019-2024. Out of 745 articles found, 12 were selected based on inclusion criteria, which included experimental, observational, and case study reports. The results show that MSU crystals induce inflammation through the infiltration of inflammatory cells such as neutrophils and macrophages. In chronic Gout, the formation of tophi, granulomatous lesions with a crystalline core, leads to bone and joint destruction. Understanding the histopathological aspects is crucial for more accurate diagnosis and more effective management of Gout arthritis. The progression of the disease is related to acute and chronic inflammation, as well as the destructive effects of tophi on joints and bones. In conclusion, MSU crystals play a significant role in triggering inflammation and tissue damage in Gout arthritis, and understanding histopathology can improve diagnostic accuracy and therapeutic efficacy.

Keywords: *gout arthritis, histopathology, inflammation, tophus*

ABSTRAK

Gout arthritis merupakan peradangan sendi akibat peningkatan kadar asam urat yang memicu pembentukan kristal monosodium urat (MSU). Tujuan penelitian adalah untuk memahami lebih dalam peran kristal MSU dalam memicu respon inflamasi akut dan kronik, serta pembentukan tofus yang merusak jaringan sendi dan tulang. Metode yang digunakan adalah *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Artikel yang direview diperoleh dari database Science Direct, Semantic Scholar, dan PubMed dengan kata kunci "Gout Arthritis," "Histopathology," "Inflammation," dan "Tophus." Batasan waktu publikasi adalah 2019-2024. Dari 745 artikel yang ditemukan, 12 artikel dipilih berdasarkan kriteria inklusi, meliputi laporan penelitian eksperimental, observasional, dan studi kasus. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kristal MSU memicu inflamasi melalui infiltrasi sel inflamasi seperti neutrofil dan makrofag. Pada *Gout* kronik, pembentukan tofus, berupa lesi granulomatosa dengan kristal di bagian inti, menyebabkan kerusakan tulang dan sendi. Pentingnya pemahaman aspek histopatologi untuk diagnosis yang lebih akurat dan manajemen *Gout* arthritis yang lebih efektif. Progresi penyakit terkait dengan inflamasi akut dan kronik, serta efek

destruktif tofus terhadap sendi dan tulang. Kesimpulannya, kristal MSU berperan penting dalam memicu inflamasi dan kerusakan jaringan pada *Gout* arthritis, dan pemahaman histopatologi dapat meningkatkan akurasi diagnosis serta efektivitas terapi

Kata kunci: *gout* arthritis, histopathologi, inflamasi, tofus

PENDAHULUAN

Gout arthritis merupakan manifestasi klinis pertama dari penyakit *Gout* yang umumnya bersifat akut dan episodik. Penyakit ini disebabkan oleh peningkatan kadar asam urat serum di atas ambang batas normal, yang berujung pada pembentukan kristal monosodium urat (MSU). Kristal MSU tersebut kemudian terdeposit pada berbagai jaringan, terutama pada sendi, menyebabkan reaksi inflamasi lokal yang kuat. Ketika kristal MSU terakumulasi dalam rongga sendi, hal ini menginduksi peradangan akut yang ditandai dengan rasa nyeri, kemerahan, pembengkakan, dan gangguan fungsi sendi. Serangan pertama dari *Gout*, yang dikenal sebagai podagra, paling sering terjadi pada sendi metatarsophalangeal pertama (MTP1), yakni sendi di pangkal jempol kaki, yang menjadi lokasi deposisi kristal MSU paling umum[1].

Secara global, *Gout* adalah kondisi yang prevalensinya terus meningkat. Pada tahun 2017, tercatat sekitar 7,44 juta kasus *Gout* di seluruh dunia, dengan prevalensi lebih tinggi pada laki-laki (0,79%) dibandingkan dengan perempuan (0,25%). Kecenderungan peningkatan prevalensi ini terus terjadi setiap tahun dari 1990 hingga 2017. *Gout* tidak hanya berdampak pada kualitas hidup pasien karena nyeri dan keterbatasan gerak yang ditimbulkannya, tetapi juga dikaitkan dengan risiko kematian. Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO), diperkirakan 0,68 juta kematian pada tahun 2016 disebabkan oleh *Gout*, dan angka ini diperkirakan akan terus bertambah seiring waktu[2].

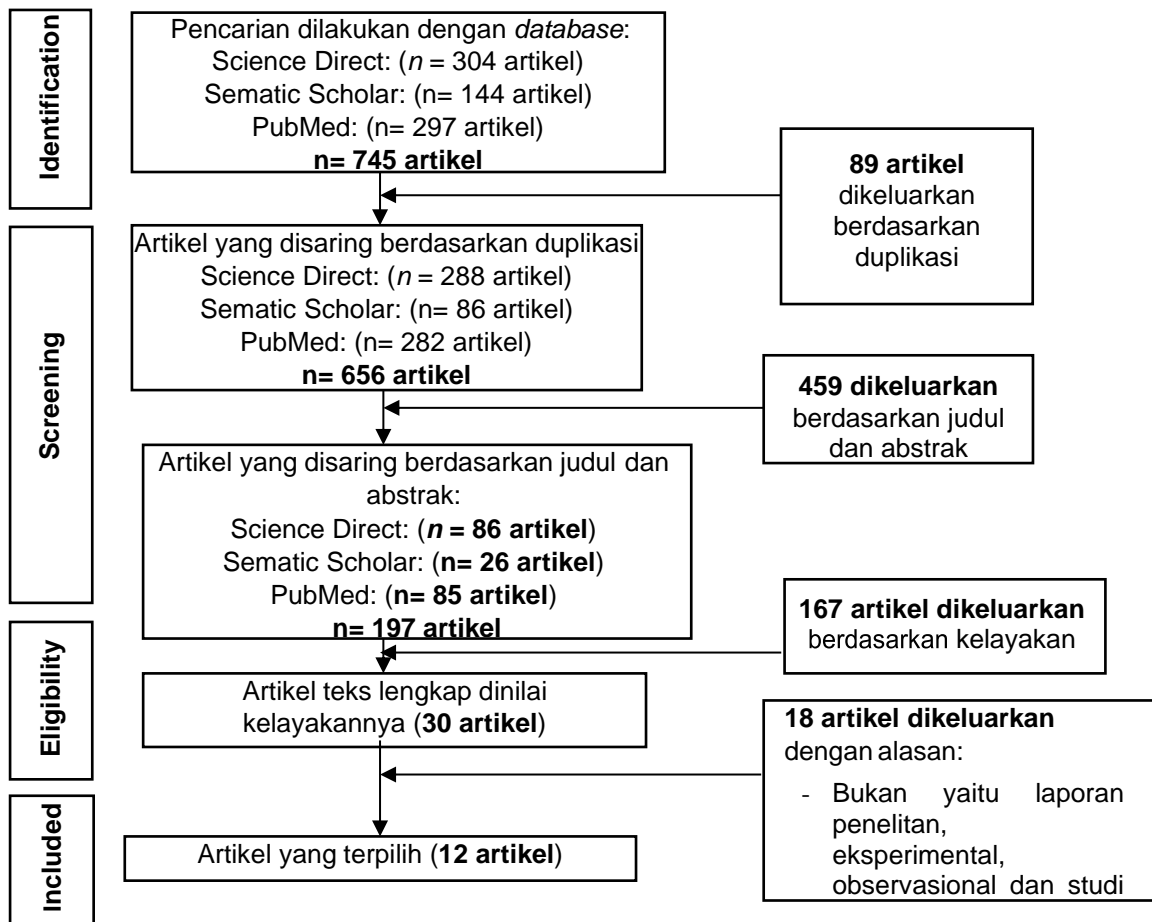
Gout dapat muncul dalam berbagai spektrum penyakit. Perjalanan *Gout* dimulai dari hiperurisemia tanpa gejala, *Gout* arthritis akut, fase interkritikal, dan *Gout* arthritis kronik [3]. Hiperurisemia tanpa gejala ditandai dengan kadar asam urat serum >7 mg/dL (~0,42 mmol/L) pada laki-laki dan >6 mg/dL (~0,36 mmol/L) pada perempuan [4]. *Gout* arthritis akut terjadi dalam hitungan jam dan ditandai dengan tanda-tanda inflamasi [5]. *Gout* arthritis akut dapat mengalami resolusi setelah 7 sampai 14 hari dan akan masuk ke dalam fase interkritikal [4]. Dalam fase interkritikal tidak terdapat tanda-tanda inflamasi, akan tetapi proses inflamasi tetap berlangsung. *Gout* yang berlangsung lama dapat menjadi *Gout* arthritis kronik. *Gout* arthritis kronik ditandai dengan pembentukan tofus yang terbentuk dari akumulasi kristal [5].

Diagnosis *Gout* umumnya didasarkan pada deteksi *kristal monosodium urat (MSU)* dalam cairan sinovial atau tofus melalui pemeriksaan mikroskopik, yang dianggap sebagai *standar emas*. Namun, jika kristal MSU tidak ditemukan, diagnosis dapat dilakukan melalui gambaran klinis, pemeriksaan laboratorium, dan pencitraan [1]. Gambaran klinis *Gout* mencakup serangan nyeri sendi mendadak disertai kemerahan, bengkak, dan panas, terutama pada sendi metatarsophalangeal pertama (MTP1) [1]. Pemeriksaan laboratorium biasanya melibatkan pengukuran kadar asam urat serum, dengan hiperurisemia diidentifikasi bila kadar asam urat >7 mg/dL pada pria dan >6 mg/dL pada wanita [4]. Pencitraan seperti ultrasonografi dan CT scan dual-energi digunakan untuk mendeteksi kristal MSU pada sendi, bahkan sebelum gejala klinis muncul [6], [7]. Pemahaman yang mendalam tentang aspek histopatologi *Gout* arthritis menjadi penting untuk meningkatkan akurasi diagnosis dan efektivitas terapi. Artikel ini bertujuan untuk memaparkan kajian histopatologi yang mendalam pada kasus *Gout* arthritis, yang diharapkan dapat memberikan kontribusi pada pengembangan metode diagnosis yang lebih baik serta pendekatan manajemen yang lebih efektif untuk kondisi ini.

METODE

Proses pemilihan dan seleksi artikel menggunakan metode *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses* (PRISMA) [8]. Proses penyeleksian artikel yang sesuai dengan tujuan penelitian melewati tahapan proses pencarian melalui kata kunci “*Gout Arthritis*” AND “*Histopathology*” OR “*Inflammation*” OR “*Tophus*” pada database Science Direct, Sematic Scholar, dan PubMed yang diterbitkan pada tahun 2019 - 2024.

Pemilihan artikel dilakukan dengan analisis dan sintesis berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi pemilihan artikel yang digunakan yaitu laporan penelitian, eksperimental, observasional dan studi kasus terkait histopatologi *Gout* arthritis. Kriteria eksklusi yang diterapkan berupa tipe publikasi tidak *article full text* beserta tidak jurnal akademik. Pencarian artikel dilakukan pada bulan September 2024. Berdasarkan pencarian awal yang berasal dari database diperoleh artikel sebanyak 745 artikel, selanjutnya dipilih artikel berdasarkan kriteria inklusi sehingga diperoleh 656 artikel. Hasil pemilihan artikel tersebut disaring berdasarkan kesesuaian judul dan abstrak sehingga diperoleh hasil sebanyak 30 artikel. Jumlah artikel yang digunakan dalam penelitian ini yang memenuhi studi kelayakan sebanyak 12 artikel. Adapun urutan pencariannya disajikan dalam gambar 1 berikut.



Gambar 1. Diagram Alir Pemilihan Artikel

HASIL

Hasil *review* artikel dari beberapa studi penelitian yang memenuhi kriteria disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Artikel

No	Penulis, Judul (Tahun)	Tujuan	Metode	Hasil
1	B. Bengana Et Al.; Ultrasound Assessment of Gout Lesions in an Algerian Population with Asymptomatic Hyperuricemia (2021)	Menilai lesi <i>Gout</i> pada populasi Aljazair dengan hiperurisemia asimtomatik menggunakan ultrasonografi	Penilaian ultrasonografi pada populasi Aljazair dengan hiperurisemia asimtomatik	Ultrasonografi dapat mendeteksi lesi <i>Gout</i> pada pasien dengan hiperurisemia asimtomatik. Temuan ini menunjukkan bahwa adanya kristal urat tidak selalu disertai gejala klinis, yang mungkin berdampak pada strategi diagnosis dan manajemen klinis pada tahap dini.
2	A. Akhter et al.; Acute presentation of spinal Gouty arthritis: A case report and review of literature (2019)	Melaporkan kasus <i>Gout</i> arthritis pada tulang belakang dan meninjau literatur	Laporan kasus dan tinjauan literatur	<i>Gout</i> spinal merupakan kondisi yang sangat jarang dan sering salah didiagnosis sebagai kondisi neurologis lainnya. Temuan ini menyoroti pentingnya mempertimbangkan <i>Gout</i> dalam diagnosis banding pada pasien dengan nyeri tulang belakang akut yang tidak dapat dijelaskan.
3	M. Rizwan et al.; Association Of Psoriasis And Serum Uric Acid Levels: A Case Control Study (2019)	Menyelidiki hubungan antara psoriasis dan kadar asam urat serum	Studi kasus kontrol	Pasien psoriasis memiliki kecenderungan peningkatan kadar asam urat serum yang lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol. Hal ini mengindikasikan bahwa psoriasis mungkin berhubungan dengan metabolisme purin yang terganggu, dan pasien psoriasis perlu dimonitor untuk risiko <i>Gout</i> .
4	Z. Doležel et al.; Severe hyperuricemia in two children with acute gastroenteritis: answers (2020)	Melaporkan kasus hiperurisemia parah pada dua anak dengan gastroenteritis akut	Studi kasus pada dua pasien anak dengan hiperurisemia dan gastroenteritis akut	Peningkatan kadar asam urat yang ekstrem pada anak dengan gastroenteritis menunjukkan bahwa infeksi gastrointestinal dapat memicu gangguan metabolik yang serius. Penanganan anak dengan gastroenteritis perlu mempertimbangkan risiko hiperurisemia akut.
5	S. A. Essa et al.; Association Between Serum Uric Acid And Obesity (2015)	Meneliti hubungan antara kadar asam urat serum dan obesitas	Studi korelasi	Obesitas memiliki hubungan yang signifikan dengan peningkatan kadar asam urat, yang menunjukkan bahwa obesitas merupakan faktor risiko utama untuk pengembangan <i>Gout</i> . Manajemen obesitas mungkin menjadi strategi penting dalam pencegahan <i>Gout</i> .
6	C. Yokose et al.; Radiologic evidence of	Meneliti distribusi kristal monosodium urat	Analisis cluster menggunakan	Kristal monosodium urat pada pasien <i>Gout</i> seringkali terdistribusi secara simetris dan

	symmetric and polyarticular monosodium urate crystal deposition in <i>Gout</i> - A cluster pattern analysis of dual-energy CT (2020)	secara simetris dan poliartrikular pada pasien <i>Gout</i> melalui CT dual-energi	CT dual-energi	mempengaruhi beberapa sendi secara bersamaan. Temuan ini membantu dalam meningkatkan ketepatan diagnosis radiologis <i>Gout</i> dan menyarankan bahwa CT dual-energy dapat digunakan untuk memantau progresivitas penyakit <i>Gout</i> .
7	C.-Y. Qiao et al.; Management of <i>Gout</i> -associated MSU crystals-induced NLRP3 inflammasome activation by procyanidin B2: targeting IL-1 β and Cathepsin B in macrophages (2020)	Meneliti pengaruh procyanidin B2 dalam mengatur aktivasi inflammasome NLRP3 yang diinduksi oleh kristal MSU pada <i>Gout</i>	Studi in vitro pada makrofag dengan menggunakan procyanidin B2 sebagai agen intervensi	Procyanidin B2 terbukti menekan aktivasi inflammasome NLRP3 dan produksi IL-1 β , yang berperan dalam mengurangi peradangan akibat kristal urat. Ini menunjukkan potensi procyanidin B2 sebagai agen terapi anti-inflamasi yang efektif untuk <i>Gout</i> .
8	P. Agarwal et al.; Tophaceous <i>Gout</i> with Multiple Unusual Large Tophi and Severe Joints Destruction – A Pictorial Case Report (2017)	Melaporkan kasus <i>Gout</i> tofus dengan tophi besar yang tidak biasa dan kerusakan sendi parah	Laporan kasus	Kasus ini menyoroti adanya tophi besar yang tidak biasa, menyebabkan kerusakan sendi yang sangat parah. Hal ini memperlihatkan bahwa dalam beberapa kasus, <i>Gout</i> yang tidak ditangani dapat mengakibatkan destruksi sendi yang signifikan, menekankan pentingnya intervensi dini pada pasien dengan <i>Gout</i> kronis.
9	S.-H. Deng et al.; Differential Diagnosis of Acute and Chronic <i>Gouty</i> Arthritis by Multijoint Ultrasound (2021)	Meneliti diagnosis banding antara artritis <i>Gout</i> akut dan kronis menggunakan ultrasonografi multi-sendai	Studi diagnostik menggunakan ultrasonografi	Penggunaan ultrasonografi multi-sendai dapat membedakan dengan akurat antara <i>Gout</i> akut dan kronis berdasarkan perubahan struktural yang terlihat. <i>Gout</i> akut cenderung menunjukkan peradangan yang lebih jelas, sementara <i>Gout</i> kronis ditandai oleh deposisi kristal yang lebih luas.
10	C. Pineda et al.; Animal model of acute <i>Gout</i> reproduces the inflammatory and ultrasonographic joint changes of human <i>Gout</i> (2015)	Animal model of acute <i>Gout</i> reproduces the inflammatory and ultrasonographic joint changes of human <i>Gout</i>	Model hewan <i>Gout</i> akut	model hewan <i>Gout</i> akut berhasil mereplikasi perubahan inflamasi dan ultrasonografi yang terjadi pada <i>Gout</i> manusia, termasuk deposisi kristal urat dan perubahan pada sendi. Model ini menunjukkan penanda inflamasi yang serupa dengan <i>Gout</i> pada manusia, seperti peningkatan sitokin proinflamasi (IL-1 β , TNF- α , dan IL-6), akumulasi neutrofil di area inflamasi, serta pengendapan kristal asam urat yang memicu respons imun. Perubahan ini

				menyebabkan gejala klinis seperti pembengkakan, nyeri, dan kekakuan sendi, yang dapat diamati melalui ultrasonografi, menjadikan model ini alat yang berguna untuk studi patogenesis dan pengobatan <i>Gout</i> .
11	M. Wang et al.; Single-Cell Analysis in Blood Reveals Distinct Immune Cell Profiles in <i>Gouty</i> Arthritis (2023)	Menganalisis profil sel imun pada artritis <i>Gout</i> menggunakan pendekatan analisis sel tunggal	Analisis sel tunggal pada darah pasien artritis <i>Gout</i>	Analisis sel tunggal pada darah pasien dengan artritis <i>Gout</i> berhasil mengidentifikasi profil unik sel imun yang terkait dengan kondisi ini. Studi tersebut menemukan adanya peningkatan populasi sel imun pro-inflamasi, seperti monosit, makrofag, neutrofil, dan sel T, khususnya subset Th17 yang memproduksi IL-17, yang semuanya berperan penting dalam respons inflamasi terhadap kristal asam urat. Temuan ini memberikan wawasan baru tentang mekanisme imun pada <i>Gout</i> , yang dapat berkontribusi pada pengembangan terapi yang lebih terarah dan efektif untuk mengatasi penyakit ini.
12	C. Liao et al.; Advanced oxidation protein products increase TNF- α and IL-1 β expression in chondrocytes via NADPH oxidase 4 and accelerate cartilage degeneration in osteoarthritis progression (2019)	Meneliti dampak produk oksidasi protein lanjutan terhadap ekspresi TNF- α dan IL-1 β pada kondrosit dan degradasi tulang rawan dalam osteoarthritis	Studi laboratorium pada kondrosit	Penelitian ini menyoroti peran produk oksidasi protein lanjutan (advanced oxidation protein products/AOPPs) dalam mempercepat degradasi tulang rawan pada osteoarthritis. AOPPs meningkatkan ekspresi TNF- α dan IL-1 β pada kondrosit melalui jalur NADPH oksidase 4 (NOX4). Kedua penanda inflamasi ini, TNF- α dan IL-1 β , dikenal sebagai sitokin pro-inflamasi yang berperan penting dalam memicu dan memperburuk kerusakan tulang rawan.

PEMBAHASAN

1. Perjalanan Penyakit *Gout*

Gout dimulai dari hiperurisemia tanpa gejala lalu berubah menjadi *Gout* artritis. Hiperurisemia asimtomatik dapat memicu timbulnya asam urat, terutama pada pria dan mereka yang mengalami obesitas serta kadar asam urat tinggi, tetapi juga pada wanita yang mengonsumsi diuretik [9].

Asam urat merupakan produk akhir hasil metabolisme purin. Metabolisme purin, adenosin dan guanin, melibatkan banyak proses enzimatik. Adenosin monofosfat (AMP) dikonversi menjadi inosin melalui dua mekanisme yang berbeda, yaitu dengan proses deaminasi menjadi inosin monofosfat (IMP) oleh enzim deaminase dan diikuti oleh

defosforilasi menjadi inosin oleh enzim nukleotidase, atau dengan proses defosforilasi menjadi adenosin oleh enzim nukleotidase dan diikuti proses deaminasi menjadi inosin oleh enzim deaminase. Guanin monofosfat (GMP) dikonversi menjadi guanosin oleh enzim nukleotidase. Guanosin dan inosin akan dikonversi lebih lanjut guanin dan hipoxantin, oleh *purine nucleoside phosphorylase* (PNP). Guanin lalu akan mengalami deaminasi membentuk xantin oleh enzim guanin deaminase, sedangkan hipoxantin mengalami oksidasi menjadi xantin oleh enzim xantin oksidase (XO). Xantin kemudian dioksidasi kembali oleh xantin oksidase membentuk asam urat [10].

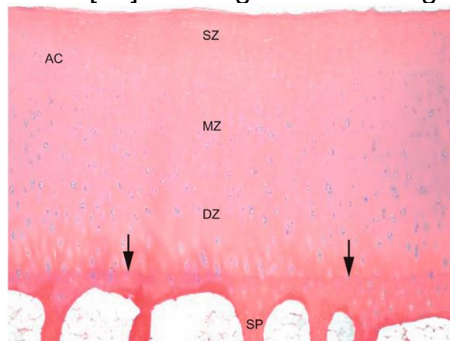
Asam urat yang terbentuk dieliminasi oleh tubuh melalui dua jalur, yaitu oleh ginjal dan oleh saluran gastrointestinal. Sekitar 65-75% asam urat yang diproduksi setiap hari dikeluarkan oleh ginjal, sedangkan sisanya 25-35% keluar melalui tinja [11]. Peningkatan laju produksi asam urat dapat terjadi pada beberapa kondisi yang menyebabkan peningkatan pemecahan asam nukleat, seperti psoriasis dan obesitas. Sedangkan penurunan laju eliminasi dapat terjadi pada beberapa kondisi yang menyebabkan gangguan pada transporter asam urat di ginjal, yaitu pada urate transporter/channel (urat) dan organic anion transporter (OAT1 dan OAT3)[12], [13].

Asam urat yang meningkat dalam darah melebihi ambang batas menyebabkan adanya deposisi kristal asam urat. Deposisi kristal asam urat dalam bentuk kristal MSU, terutama pada sendi, dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti pH cairan sinovial, konsentrasi cairan, jumlah ion natrium, dan suhu [6]. Kristal MSU yang terdeposisi pada jaringan akan difagosit oleh makrofag dan mengaktifasi inflamasi *NOD-LLR-and pyrin domain containing protein 3* (NLRP3), yang akan merangsang pelepasan IL-1 β dan memicu inflamasi [14].

2. Aspek Histopatologi

Jaringan yang paling sering terdampak dari adanya *Gout* adalah sendi, kulit, dan ginjal. Komponen sendi memiliki karakteristik histologi yang khas, dimana jaringan terbanyak adalah jaringan tulang dan kartilago [15].

Kartilago hialin terdiri dari beberapa komponen seluler, meliputi kondrosit, kolagen tipe 2, dan matriks ekstraseluler [15]. Kartilago sendi terbagi menjadi empat zona.



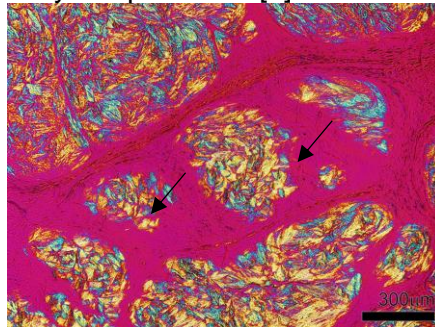
Gambar 2. Potongan Sendi [16].

Gambar 2 menunjukkan gambaran potongan sendi dan bagian bagian sendi. Pada gambar tersebut dapat dilihat terlihat 4 zona, yaitu zona superfisial (SZ), zona intermedia (MZ), zona dalam (DZ), dan lempeng tulang subkondral (SP). Di antara zona dalam (DZ) dan zona lempeng tulang subkondral (SP) terdapat *tidemark* yang ditandai dengan tanda panah hitam.

Zona pertama atau zona superfisial tersusun dari sel berukuran kecil dan pipih yang tersusun parallel terhadap permukaan sendi. Zona ke dua atau zona intermedia tersusun dari sel yang berukuran lebih besar dan terdistribusi secara acak. Zona ketiga atau zona dalam, tersusun dari sel yang berukuran lebih besar dari zona sebelumnya yang tersusun secara radial mengikuti serabut kolagen. Zona keempat atau zona terkalsifikasi berada sebelum tulang subkontral dengan matriks yang termineralisasi tanpa adanya

sel hidup. Terdapat garis ireguler antara zona ketiga dan keempat yang disebut *tidemark*.

Gout arthritis terbagi menjadi dua spektrum, yaitu *Gout* arthritis akut dan *Gout* arthritis kronik. *Gout* arthritis akut ditandai dengan adanya respon inflamasi yang bersifat *self-limiting* dengan infiltrasi neutrofil pada membran dan cairan sinovial [7]. Inflamasi disebabkan karena adanya respon seluler terhadap kristal MSU. Di bawah mikroskop, kristal MSU tampak sebagai kristal berbentuk silinder atau jarum panjang, dengan ukuran panjang rata-rata $16.9\mu\text{m}$ yang dapat mencapai $80\mu\text{m}$ dengan ukuran tebal 50\AA . Akumulasi kristal MSU memiliki berbagai variasi warna, termasuk eosinofilik, basofilik, dan tidak berwarna. Kristal MSU memiliki karakteristik gambaran *negative birefringent* apabila diamati di bawah cahaya terpolarisasi [3].

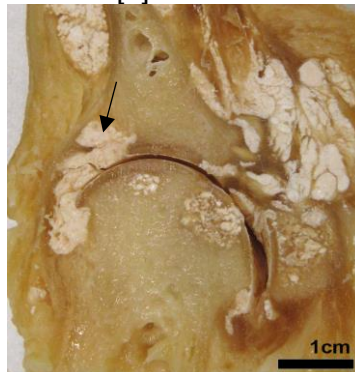


Gambar 3. Gambaran *negative birefringent* kristal MSU di bawah cahaya terpolarisasi [3].

Gambar 3 menunjukkan hasil pemeriksaan kristal monosodium urat (MSU) yang bersifat birefringent negatif dalam tophus bursa olecranon. Pemeriksaan ini dilakukan dengan menggunakan mikroskop cahaya terpolarisasi yang dilengkapi dengan kompensator berwarna, serta menggunakan potongan jaringan yang tidak diwarnai. Penggunaan teknik ini memungkinkan pengamatan yang lebih jelas terhadap karakteristik dan distribusi kristal MSU dalam jaringan.

Inflamasi sinovium akut biasanya disertai dengan gambaran deposisi kristal MSU pada membran sinovium dan permukaan sendi [17]. Inflamasi sinovium akut memiliki gambaran infiltrasi sel inflamasi perivaskular, terutama neutrofil, yang sering disertai dengan adanya tanda degranulasi [17]. Terdapat juga edema dan proliferasi sel pelapis membran sinovium. Selain neutrofil, terdapat juga sel inflamasi lainnya, seperti limfosit, makrofag, dan sel plasma. Pada beberapa kasus juga ditemukan sel datia benda asing pada lapisan membran sinovium [17].

Hiperurisemia yang persisten memungkinkan terjadinya perkembangan *Gout* arthritis akut menjadi kronik. Tofus menjadi pertanda dari *Gout* arthritis kronik. Tofus biasanya terbentuk di dalam jaringan subkutan dan sendi. Keberadaan tofus tidak menimbulkan rasa nyeri. Akan tetapi, tofus dapat menyebabkan masalah kosmetik, gangguan gerakan sendi, dan disabilitas muskuloskeletal [7].



Gambar 4. Deposisi kristal MSU yang membentuk tofus dan kerusakan sendi [3].

Gambar 4 memperlihatkan potongan sagital dari sendi metatarsophalangeal sinistra. Dalam gambar tersebut, dapat diamati penumpukan kristal monosodium urat (MSU), keberadaan tophus, serta kerusakan makroskopik pada sendi yang ditunjukkan dengan tanda panah hitam. Terdapat septa fibrosa yang memisahkan deposit kristal MSU dan tophus. Selain itu, Gambar 4 juga menunjukkan adanya erosi pada tulang serta kerusakan kartilago di area yang berdekatan dengan deposit kristal MSU dan tophus.

Secara mikroskopis, tofus tampak sebagai lesi granulomatosa kronik yang terdiri dari kumpulan makrofag mononuklear dan multinuklear yang mengelilingi inti kristal MSU dan dilapisi oleh jaringan ikat padat [7]. Lapisan-lapisan tersebut membentuk tiga zona utama, yaitu inti kristalin, zona korona, dan zona fibrovaskular. Inti kristalin, bersifat aseluler, terdiri dari kumpulan kristal MSU. Inti kristalin dikelilingi oleh zona korona, bersifat selular, yang terdiri dari sel datia benda asing, histiosit, fibroblas, limfosit, dan sel plasma. Zona korona dikelilingi oleh zona fibrovaskular yang terinfiltrasi oleh sel mononuklear.

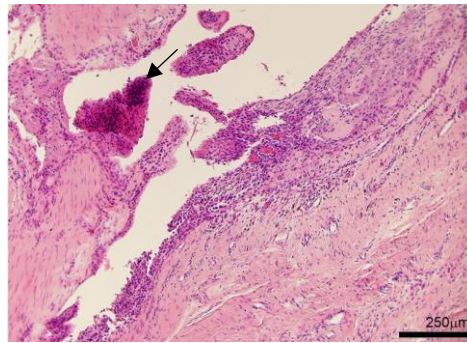
Sel imun yang banyak ditemukan pada potongan jaringan tofus antara lain sel T, makrofag, dan sel datia benda asing. Sel B dan sel plasma juga ditemukan menyebar bersama dengan neutrofil pada jaringan tofus. Sistem imun yang membentuk tofus terdiri dari sistem imunitas bawaan dan adaptif. Sistem imun bawaan yang paling banyak teridentifikasi pada tofus adalah makrofag dan sel mast. Makrofag, baik mononuclear maupun multinuclear, paling banyak terdapat pada zona korona dan menghasilkan IL-1 β serta TGF β 1, yang berperan dalam proses inflamasi. Sel mast paling banyak terdapat pada zona fibrovaskular. Sementara itu, sistem imun adaptif yang terdapat pada tofus meliputi sel T CD8+ dan sel plasma. Sel T CD8+ terdapat pada lapisan inti kristalin dan zona fibrovaskular dalam kepadatan sel yang rendah. Sel plasma memiliki kepadatan selular tertinggi pada zona korona, dan mereka menghasilkan imunoglobulin, termasuk IgM dan IgG, sebagai respon seluler terhadap kristal MSU [18].

Proses adaptif ini terutama berkaitan dengan respon inflamasi kronis, di mana sel T CD8+ dan sel plasma berperan dalam pengenalan antigen kristal MSU serta memicu aktivasi lebih lanjut dari makrofag dan fibroblas [19]. Aktivasi tersebut kemudian berkontribusi terhadap proliferasi fibroblast, ekspresi sitokin, angiogenesis, dan diferensiasi osteoklas, yang semuanya memainkan peran penting dalam pembentukan dan perkembangan tofus [20].

Tofus berkaitan erat dengan kerusakan tulang dan sendi pada *Gout* arthritis kronik. Hal ini disebabkan oleh adanya tekanan pada tulang yang menyebabkan kerusakan matriks tulang. Selain itu, produksi *matrix metalloproteinase* dan *tumor necrosis factor α* (TNF- α) juga dapat berperan dalam kerusakan tulang dan sendi. Ekspresi IL-1 β oleh makrofag dapat menyebabkan kerusakan matriks tulang melalui modulasi osteoklastogenesis dan induksi enzim degradasi matriks oleh sel stroma [20].

Kerusakan yang terjadi pada tulang akibat adanya tofus dapat berupa erosi kistik, fraktur korteks, dan destruksi fokal trabekula tulang. Kerusakan. Infiltrasi sel inflamasi juga tampak pada daerah tulang yang mengalami kerusakan. Pada permukaan tulang yang berdekatan dengan tofus terjadi penurunan jumlah osteoblas dibandingkan dengan tulang yang tidak terdampak oleh tofus [9].

Pada kartilago yang terdampak, kerusakannya dideskripsikan seperti gelombang, celah, erosi. Jaringan kartilago sehat juga digantikan dengan jaringan ikat. Tampak juga lakuna kondrosit yang kosong tanpa adanya kondrosit yang hidup. Selain adanya pembentukan tofus, terdapat juga gambaran inflamasi kronik pada membran sinovium. Pada membran sinovium yang mengalami inflamasi kronik terjadi proliferasi dan mengalami penebalan. Terlihat pembentukan pannus yang terdiri dari jaringan granulasi vaskuler [9].



Gambar 5. Inflamasi kronik membran sinovium [3].

Gambar 5 menunjukkan hasil pemeriksaan mikroskopis dari microtophi sinovial pada jari manis ruas pertama. Jaringan dipersiapkan dengan diwarnai menggunakan hematoksilin dan eosin. Gambaran 5 menunjukkan adanya peradangan kronik pada persendian yang ditandai dengan banyaknya dijumpai sel radang (yang ditandai dengan panah hitam).

Pada sendi, tofus dapat terdeposisi pada jaringan lunak disekitar struktur sendi, seperti tendon dan ligamen. Tofus dideskripsikan dengan tampilan semi padat atau berpasir. Tendon juga tampak mengalami penebalan atau hipertrofi. Hal ini menyebabkan tendon mengalami degenerasi dan kehilangan kelenturannya. *Gout* tidak hanya terbatas pada jaringan sendi dan tulang. *Gout* dapat menyebabkan perubahan pada berbagai jaringan organ, seperti kulit, ginjal, jantung, usus, prostat dan mata. Gambaran histologi *Gout* ekstra artikular memiliki gambaran yang sama dengan *Gout* artritis, yaitu berupa inflamasi dan disertai dengan adanya deposisi kristal MSU [14].

SIMPULAN

Gout artritis merupakan inflamasi yang disebabkan oleh adanya respon imun sel inflamasi, seperti makrofag, terhadap kristal monosodium urat (MSU). Inflamasi pada artritis *Gout* dapat dibagi menjadi dua fase, yaitu inflamasi akut dan kronik. Pada inflamasi akut, sel yang paling dominan adalah neutrofil, yang berperan dalam fagositosis kristal MSU, sedangkan pada inflamasi kronik terdapat keterlibatan limfosit T, makrofag, dan sel plasma. Limfosit T, terutama sel T CD4+ dan CD8+, berperan penting dalam memperkuat respon inflamasi dengan mengaktifkan makrofag serta memproduksi sitokin seperti TNF- α dan IFN- γ , yang meningkatkan proses inflamasi kronis. Selain itu, sel plasma menghasilkan imunoglobulin, yang berperan dalam mengenali kristal MSU sebagai "antigen asing" dan memperkuat respon imun. Pada artritis *Gout* kronis, terbentuk tofus yang merupakan deposisi kristal MSU secara kronis dan dapat dijumpai tidak hanya di tulang dan sendi, tetapi juga di jaringan lain.

UCAPAN TERIMAKASIH

Publikasi artikel ini dibiayai oleh Anggaran DIPA Badan Layanan Umum Universitas Sriwijaya Tahun Anggaran 2023. SP DIPA-023.17.2.677515/2023, tanggal 30 November 2022, Sesuai dengan SK Rektor 0189/UN9.3.1/SK/2023 tanggal 18 April 2023.

DAFTAR RUJUKAN

- [1] L. Wilson and J. J. Saseen, "Gouty Arthritis: A Review of Acute Management and Prevention," *Pharmacotherapy*, vol. 36, no. 8, pp. 906–922, 2016, doi: 10.1002/phar.1788.
- [2] C. Mattiuzzi and G. Lippi, "Recent updates on worldwide gout epidemiology," *Clin. Rheumatol.*, vol. 39, no. 4, pp. 1061–1063, Apr. 2020, doi: 10.1007/S10067-019-04868-9.
- [3] P. Towiwat, A. Chhana, and N. Dalbeth, "The anatomical pathology of gout : a systematic

- literature review,” *BMC Musculoskelet. Disord.*, pp. 1–14, 2019.
- [4] Q. Li *et al.*, “Diagnosis and treatment for hyperuricemia and gout: a systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements,” *BMJ Open*, vol. 9, no. 8, p. e026677., Aug. 2019, doi: 10.1136/bmjopen-2018-026677.
- [5] G. Ragab, M. Elshahaly, and T. Bardin, “Gout: An old disease in new perspective – A review,” *J. Adv. Res.*, vol. 8, no. 5, p. 495, Sep. 2017, doi: 10.1016/J.JARE.2017.04.008.
- [6] C. Yokose *et al.*, “Radiologic evidence of symmetric and polyarticular monosodium urate crystal deposition in gout - A cluster pattern analysis of dual-energy CT,” *Semin. Arthritis Rheum.*, 2020, doi: 10.1016/J.SEMARTHRT.2019.07.002.
- [7] S.-H. Deng *et al.*, “Differential Diagnosis of Acute and Chronic Gouty Arthritis by Multijoint Ultrasound,” *Ultrasound Med. Biol.*, 2021, doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2021.05.005.
- [8] M. J. Page *et al.*, “The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews,” *BMJ*, vol. 372, 2021, doi: 10.1136/bmj.n71.
- [9] B. Bengana *et al.*, “Ultrasound Assessment Of Gout Lesions In An Algerian Population With Asymptomatic Hyperuricemia,” *Ann. Rheum. Dis.*, 2021, doi: 10.1136/ANNRHEUMDIS-2021-EULAR.1161.
- [10] A. Akhter, A. Mohyeldin, and A. Grossbach, “Acute presentation of spinal gouty arthritis: A case report and review of literature,” *Surg. Neurol. Int.*, vol. 10, 2019, doi: 10.25259/SNI_528_2019.
- [11] Z. Doležel, P. Ješina, and B. Stiburkova, “Severe hyperuricemia in two children with acute gastroenteritis: Questions,” *Pediatr. Nephrol.*, vol. 35, no. 8, pp. 1429–1430, Aug. 2020, doi: 10.1007/s00467-020-04491-w.
- [12] M. Rizwan and A. Khan, “Association Of Psoriasis And Serum Uric Acid Levels: A Case Control Study,” *Pakistan Armed Forces Med. J.*, vol. 69, no. 2, pp. 408–412, 2019, [Online]. Available: <https://pafmj.org/PAFMJ/article/view/2764>
- [13] S. Aboud Essa and A. Khairi Mishari, “Association Between Serum Uric Acid And Obesity,” *J. Babylon Univ. Appl. Sci.*, vol. 2, no. 23, pp. 899–903, 2015.
- [14] C.-Y. Qiao *et al.*, “Management of Gout-associated MSU crystals-induced NLRP3 inflammasome activation by procyanidin B2: targeting IL-1 β and Cathepsin B in macrophages,” *Inflammopharmacology*, vol. 28, pp. 1481–1493, 2020, doi: 10.1007/s10787-020-00758-8.
- [15] P. Agarwal, V. Kaushik, and S. Chand, “Tophaceous Gout with Multiple Unusual Large Tophi and Severe Joints Destruction – A Pictorial Case Report,” *Indian Pract.*, vol. 70, pp. 22–25, 2017.
- [16] C. Jerome, B. Hoch, and C. S. Carlson, *Skeletal System*. Elsevier Inc., 2017. doi: 10.1016/B978-0-12-802900-8.00005-1.
- [17] C. Pineda *et al.*, “Animal model of acute gout reproduces the inflammatory and ultrasonographic joint changes of human gout,” *Arthritis Res. Ther.*, vol. 17, no. 1, p. 37, Feb. 2015, doi: 10.1186/s13075-015-0550-4.
- [18] M. Wang *et al.*, “Single-Cell Analysis in Blood Reveals Distinct Immune Cell Profiles in Gouty Arthritis,” *J. Immunol.*, 2023, doi: 10.4049/jimmunol.2200422.
- [19] F. Renaudin *et al.*, “Gout and pseudo-gout-related crystals promote GLUT1-mediated glycolysis that governs NLRP3 and interleukin-1 β activation on macrophages,” *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 79, no. 11, pp. 1506–1514, Nov. 2020, doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217342.
- [20] C. Liao *et al.*, “Advanced oxidation protein products increase TNF- α and IL-1 β expression in chondrocytes via NADPH oxidase 4 and accelerate cartilage degeneration in osteoarthritis progression,” *Redox Biol.*, vol. 28, 2019, doi: 10.1016/j.redox.2019.101306.