

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Osteoarthritis

2.1.1 Definisi Osteoarthritis

Osteoarthritis merupakan kelainan kronis sendi dimana ada disintegrasi progresif kartilago artikular disertai dengan pertumbuhan tulang baru yang disebut osteofit, pembentukan kista dan sklerosis di tulang subklondral, sinovitis ringan dan fibrosis kapsul (Solomon, 2010). Bagian yang paling sering terjadi OA adalah panggul, lutut, vertebra, serta pergelangan kaki (Soeroso *et al.*, 2014).

2.1.2 Faktor Resiko Osteoarthritis

2.1.2.1 Usia yaitu faktor resiko terkuat timbulnya OA. Prevelensi dan berat OA semakin meningkat dengan bertambahnya usia (Soeroso *et al.*, 2014).

2.1.2.2 Trauma juga bisa menyebabkan kerusakan pada tulang rawan, sehingga bisa lebih rentan kerusakan lebih lanjut. (Muthuri *et al.*, 2011).

2.1.2.3 Cedera pada lutut juga meningkatkan resiko terkena OA (Muthuri *et al.*, 2011).

2.1.2.4 Obesitas meningkatkan beban dan inflamasi pada sendi (Conde *et al.*, 2011). Resiko terkena OA meningkat sebanyak 3 kali lebih dengan obesitas (Blagojevic, 2010).

2.1.2.5 Jenis kelamin dan Hormonal. Frekuensi OA lebih banyak diderita wanita daripada pria karena di perkirakan turunnya kada estrogen yang signifikan setelah menopause (Soeroso *et al.*, 2014). Wanita yang mendapat Estrogen Replacement Therapy (ERT) mempunyai kemungkinan menderita OA pinggul dan lutut lebih kecil daripada tidak mendapatkan terapi estrogen (Juhakoski, 2013).

2.1.3 Patofisiologi Osteoarthritis

OA ditandai dengan factor kerusakan sendi dan struktur sendi diarthrodial yang ditandai oleh kerusakan progresif tulang rawan sendi, hilangnya artikular hialin tulang rawan, terjadinya penebalan tulang subkondral dan kapsul sendi, renovasi tulang, pembentukan osteofit, sinovitis ringan, serta perubahan lainnya (Epstein *et al.*, 2011).

Menurut (Brand, 2014) OA terbentuk didasarkan dari 2 keadaan, yaitu:

2.1.3.1 Sifat kartilago sendi dan tulang subkondral normal, tetapi terjadi beban berlebihan terhadap sendi sehingga jaringan rusak.

2.1.3.2 Beban yang ada secara fisiologi normal, tetapi sifat kartilago sendi kurang baik.

2.1.4 Patogenesis Osteoarthritis

Ciri – cirri utama terjadinya penyakit OA menurut (Solomon, 2010) yaitu:

2.1.4.1 Kerusakan kartilago secara progresif.

2.1.4.2 Pembentukan kista subkondral.

2.1.4.3 Sklerosis tulang di sekitarnya.

2.1.4.4 Pembentukan osteofit, serta

2.1.4.5 Fibrosis kapsuler.

Nyeri OA berasal dari ujung aksonal bebas yang terletak di kapsul, ligamen, meniskus, periosteum, dan tulang subchondral, tetapi tidak di kartilago. Reseptor tipe IV, juga disebut polymodals, merupakan jenis reseptor pada sendi yang paling penting untuk nyeri, terdapat di semua struktur sendi kecuali di kartilago. Reseptor tipe IV biasanya tidak diaktifkan dan disebut polymodals karena diaktifkan oleh rangsangan mekanik, termal, dan kimia, dalam kondisi patologis seperti inflamasi. Reseptor ini terlibat dalam sensasi rasa sakit yang disebabkan oleh lesi sendi. Reseptor ini juga peka dengan peningkatan tekanan intra-artikular

(Perrot, 2015). Pada sendi normal, tekanan intra-artikular adalah antara 2 dan 10 mm Hg. Dalam kasus peradangan atau lesi artikular lokal, tekanan dapat meningkat hingga 20 mm Hg. Kerusakan tulang rawan dapat menyebabkan hiperpresi tulang subkondral. Dalam sendi, ada nosiseptor spesifik yang secara khusus diaktifkan oleh stimulus mekanik. Pelepasan fosfolipase, siklooksigenase, lipo-oksigenase, leukotrien, radikal bebas, dan NO yang disebabkan oleh peradangan lokal juga terlibat dalam mekanisme nyeri di OA (Karsdal *et al.*, 2011).

2.1.5 Diagnosis Osteoarthritis

Diagnosis klinis OA apabila pasien menunjukkan gejala (Glyn-Jones *et al.*, 2015). Diagnosis OA biasanya didasarkan kepada gambaran klinis dan radiografis. Pemeriksaan diagnostik secara visualisasi dapat digunakan seperti alat roentgen, *Magnetic Resonance Imaging* (MRI), *Optical Coherence Tomography* (OCT), dan *Ultrasound* (US). Radiografi berfungsi untuk penilaian dari struktur tulang, OCT berfungsi untuk mengevaluasi tulang rawan artikular, serta US berfungsi untuk evaluasi ligament dan sinovium. MRI kemungkinan visualisasi dari semua struktur intra artikular, meskipun US atau OCT mungkin preferensial dalam beberapa keadaan. Untuk menegakkan diagnose OA, kombinasi semua teknik visualisasi mungkin diperlukan untuk mendapatkan gambaran diagnosis yang paling komprehensif dari penyakit OA (Braunn *et al.*, 2011).

Tabel 2.1 Diagnosa OA menurut American College of Rheumatology, 2000

Osteoarthritis Lutut			
No.	Criteria klinis dan Lab nyeri lutut dan minimal 5 dari :	No.	Criteria klinis dan radiologi nyeri lutut, osteofit dan minimal 1 dari :
1.	Usia >50 tahun	1.	Usia >50 tahun
2.	<30 menit kekakuan terjadi pada pagi hari	2.	<30 menit kekakuan terjadi pada pagi hari
3.	Krepitus	3.	Krepitus

4.	Pembesaran tulang	4.	-
5.	Nyeri tekan pada tulang	5.	-
6.	Tidak ada kehangatan teraba	6.	-
7.	Laju sedimentasi eritrosit >40 mm per jam	7.	-
8.	Analisis cairan synovial : bening, kental, jumlah sel darah putih <2.000 per μL (2,00 x 10 ⁹ per L)	8.	-
9.	Factor rheumatoid <1:40	9.	-

Tabel 2.2 Diagnosa OA menurut American College of Rheumatology, 2000

Osteoarthritis Panggul			
No.	Criteria klinis dan Lab nyeri panggul dan minimal 5 dari:	No.	Criteria klinis dan radiologi nyeri panggul dan minimal 2 dari :
1.	Rotasi internal panggul $\geq 15^\circ$	1.	Osteofit (femoral atau acetabular)
2.	Nyeri saat rotasi internal panggul	2.	<30 menit kekakuan terjadi pada pagi hari
3.	Kekakuan ≤ 60 menit pada pagi hari	3.	Joint space narrowing atau penyempitan ruang sendi
4.	Usia >50 tahun	4.	Laju sedimentasi eritrosit ≤ 20 mm per jam
	Atau	5.	-
5.	Rotasi internal panggul $\leq 15^\circ$	6.	-
6.	Laju sedimentasi eritrosit ≤ 45 mm per jam	7.	-

2.1.6 Manifestasi Klinik

Nyeri sendi gejala yang sering terjadi pada pasien OA. Nyeri terjadi karena pemakaian sendi dan menghilangkannya dengan istirahat. Nyeri yang terjadi pada malam hari sering pada OA panggul, dan dapat mengganggu waktu tidur. Pada saat pagi hari atau setelah tidak beraktivitas, sering juga terjadi kekakuan sendi yang akan berlangsung selama 20 menit. Pembengkakan tulang sendi juga menyebabkan terganggunya pergerakan tulang normal (Jackson et al., 2009).

Tabel 2.3 Penyebab nyeri sendi yang terjadi pada pasien OA.

Sumber	Mekanisme
Sinovium	Peradangan
Tulang Subkhondrial	Hipertensi medularis, mikrofraktur
Osteofit	Peregangan ujung syaraf peristeum
Ligamentum	Peregangan
Kapsul	Peradangan dan distensi
Otot	Kejang

Sumber: Brandt (2014).

2.2 Penatalaksanaan OA

2.2.1 Modifikasi gaya hidup

Penurunan berat badan pada pasien obesitas dapat mengurangi resiko perkembangan OA simptomatik dan memperbaiki gejala setelah ditemukannya penyakit tersebut (Gudbergsen, 2012).

2.2.2 Terapi Farmakologi

2.2.2.1 Analgesik Non Opioid

Menurut *The American Collage Of Rheumatology (ACR)* dan *The Amerika Pain Society (APS)*, parasetamol yaitu obat lini pertama untuk pengobatan OA. Parasetamol lebih efektif, murah serta lebih relative aman untuk penggunaan OA ringan hingga OA sedang (Jackson *et al.*, 2009).

Parasetamol bekerja pada sentral yang menghasilkan analgesic dengan menghambat sintesis prostaglandin di otak serta sumsum tulang belakang dengan menghambat kerja enzim siklooksigenas. Namun, penghambatan biosintesis prostaglandin lemah, sehingga efektif sebagai NSAID untuk nyeri sendi ringan hingga sedang serta tidak menyebabkan terjadinya ritasi lambung (Syarif *et al.*, 2012).

2.2.2.2 Analgesik Topikal

NSAID Topikal juga dapat berfungsi untuk mengatasi rasa nyeri pada pasien OA. Salah satu sediaan yang sering digunakan adalah diklofenak topikal dalam pembawa DMSO, sediaan ini aman serta efektif untuk mengatasi nyeri pada pasien OA lutut. Mekanisme kerja dari NSAID topikal ini dengan menghambat enzim COX-2 secara local. Hal tersebut dapat mengurangi paparan sistemik dan dapat menurunkan resiko efek samping toksisitas saluran cerna dibandingkan NSAID oral (Herowati, 2014).

2.2.2.3 Analgesik Opioid

Analgesik Opioid digunakan bila parasetamol, analgesik lokal dan NSAIDs tidak memberikan respon yang adekuat. Pemilihan sebuah analgesic opioid untuk lansia dengan nyeri kronis dipengaruhi oleh factor – factor seperti intensitas nyeri, usia terkait perubahan dalam sifat farmakokinetik dan farmakodinamik, kondisi komorbiditas, dan efek samping obat (O’Neil *et al.*, 2012).

Salah satu analgesik opioid lemah yang biasa digunakan adalah tramadol. Tramadol yaitu analog sintetik kodein yang merupakan agonis reseptor opioid yang lemah dalam SSP. Efek yang ditimbulkan dari analgesiknya yaitu hambatan ambilan serotonin dan neropinefrin (Syarif *et al.*, 2012). Hal ini efektif digunakan untuk pengobatan dengan nyeri ringan (Epstein *et al.*, 2011).

2.2.2.4 NSAID

NSAID digunakan apabila terapi analgesik non opioid kurang efektif, pada dosis yang tepat, semua NSAID menimbulkan analgesic dan efek anti-inflamasi yang sama. NSAID bekerja

dengan memblok sintesis prostaglandin dengan cara menghambat enzim COX-1 dan COX-2 dan factor- factor lainnya yang dapat menyebabkan rasa sakit dan inflamasi. Terdapat dua NSAID yaitu NSAID Non Selektif serta Selektif menghambat COX-2 (McAlindon *et al.*, 2014).

Kebanyakan NSAID bersifat Non Selektif inhibitor seperti ibuprofen, naproxen, dan lainnya yang dapat menghambat baik enzim COX-1 dan COX-2. Penghambatan COX-1 isoenzim menyebabkan efek samping seperti gangguan GI dan dapat meningkatkan resiko pendarahan dengan menghambat blockade agresi platelet (Buys and Elliott, 2008).

Jika menggunakan obat NSAID Non Selektif dalam jangka panjang, maka harus dikombinasikan dengan proton pump inhibitor. Kombinasi dengan misoprostol 200 mg sebanyak 3 kali sehari juga dapat mengurangi efek samping ulser pada lambung dan duodenum (Jackson *et al.*, 2009).

Banyaknya efek samping yang terjadi, maka dikembangkan lah NSAID Selektif COX-2 inhibitor dengan harapan lebih efektif daripada NSAID Non Selektif dalam mengurangi rasa sakit dan peradangan, serta dapat meminimalkan toksisitas terhadap GI dan efek antiplatelet. Selektivitas NSAID meningkat, resiko terjadinya toksisitas GI menurun, sedangkan resiko kardiovaskular meningkat. Obat yang termasuk dari golongan ini adalah coxibs. COX-2 inhibitor juga memiliki efikasi yang sama dengan NSAID non spesifik sebagai analgesik seperti celecoxib 200mg/hari (Efstein *et al.*, 2008).

Tabel 2.4 Obat, frekuensi pemberian, dan dosis maksimum terapi penyakit OA (Efstain *et al.*, 2008)

Obat	Dosis dan frekuensi pemberian	DM (mg/hari)
Obat analgsics		
Paracetamol	325 mg tiap 4-6 jam atau 1 gr tiap 6-8 jam	4000
Tramadol	50-100 mg tiap 4-6 jam CrCl kurang dari 30 mL/menit : 50 – 100 mg tiap 200 12 jam	400 (300 untuk lanjut usia)
NSAIDs Non-Selektif		
Asam Salisilat		
Aspirin	325 – 650 mg tiap 4-6 jam	3600
Salisilat	500 – 1000 mg 2-3 kali sehari	3000
Asam Asetat		
Etodolak	300-600mg dua kali sehari 400-1000 mg sekali sehari (<i>extended - release</i>)	1200
Diklofenak	50 mg 2-3 kali sehari 75 mg dua kali sehari (<i>delayed - release</i>)	150
Indometasin	100 mg sekali sehari (<i>extended - release</i>)	200
Nabumeton	25 mg 2 – 3 kali sehari 75 mg 1-2 kali sehari (<i>sustained-release</i>)	
Ibuprofen	500- 1000 mg 1-2 kali sehari 400-800 mg 3 – 4 kali sehari 250 – 500 mg 2 kali sehari	2000 3200 1500
Naproxen	750- 1000 mg sekali sehari (<i>controlled – release</i>) 275 – 550 mg 2 kali sehari (<i>naproxen - sodium</i>)	
COX-2 Selektive Agent		
Meloxicam	7.5 – 15 mg sekali sehari	15
Celecoxib	100 mg 2 kali sehari atau 200 mg sekali sehari	200
Analgesik Topikal		
Capsaisin Cream 0.025% or 0.075%	Diaplikasikan ke sendi yang sakit tiap 6-8 jam	-
Nutrisi Suplemen		

Glucosamine sulfat	500 mg 3 kali sehari atau 1500 mg sekali sehari	1500
Chondroitin	400-800 mg 3 kali sehari dengan glukosamin	1200

Tabel 2.5 Nama-nama obat yang termasuk NSAID Selektif

NO.	<i>Obat NSAIDs Selektif</i>
1.	Meloxicam
2.	Piroxicam
3.	Celecoxib
4.	Etorixocib

Tabel 2.6 Nama-nama obat yang termasuk NSAID Non Selektif.

NO.	<i>Obat NSAIDs Non-Selektif</i>
1.	Aspirin
2.	Salisilat
3.	Etodolak
4.	Diklofenak
5.	Indometasin
6.	Nabumeton
7.	Ibuprofen
8.	Naproxen

a. **Klasifikasi NSAID**

Umumnya NSAID dibagi berdasarkan struktur kimia, waktu paruh plasma dan selektifitas terhadap COX-1 dan COX-2. Kebanyakan NSAID strukturnya asam organik dengan pKa yang rendah sehingga obat ini akan terakumulasi pada daerah yang mengalami inflamasi. NSAID yang waktu paruhnya lebih panjang membutuhkan waktu yang lebih lama untuk memperoleh konsentrasi stabil (*steady state*) pada plasma, misalnya obat yang waktu paruhnya lebih dari 12 jam dapat diberikan sehari 1-2 kali dan konsentrasi pada plasma meningkat dalam beberapa hari sampai beberapa minggu dan kemudian menjadi konstan pada pemberian diantara dua dosis, sehingga

kosentrasi pada plasma dan sinovial mencapai titik keseimbangan. Tanpa memandang dosis obat, kebanyakan NSAID diabsorpsi di traktus gastrointestinal dan 90% obat akan berikatan dengan protein plasma, bilamana protein plasma mengalami saturasi dengan obat, kosentrasi obat yang aktif meningkat dengan cepat dibandingkan total kosentrasi obat. NSAID dimetabolisme di hati dan metabolit inaktif dikeluarkan lewat empedu dan urin (Indonesian Rheumatology Association, 2014).

Tabel 2.7 Klasifikasi NSAID secara lengkap (Indonesian Rheumatology Association, 2014).

Obat	Waktu konsentrasi puncak (jam)	Waktu paruh (jam)	Dosis	Selektivitas
Salisilat				
Aspirin	0,5 – 1	0,3	q 4 – 6 jam	COX 1 = COX 2
Diflunisal	2 – 3	12	q 8 – 12 jam	Tad
Asam Asetat				
Indometasin	1,5	2,5	q 12 jam	COX 1 > COX 2
Sulindac	8	13	q 12 jam	Tad
Etodolac	1	7	q 6 – 8 jam	COX 2 > COX 1
Asam anthranilic				
Asam mefenamat	2 – 4	3 – 4	q 6 jam	Tad
Sulfonanilida				
Nimelsulide	1 – 3	2 – 5	q 12 jam	COX 2 >> COX 1
Asam asetat heteroaryl				

Diklofenak	2 – 3	1 – 2	q 8 – 12 jam	COX 2 >> COX 1
Ketorolac	0,5 – 1	5	q 4 – 6 jam	Tad
Asam arylpropion at				
Ibuprofen	1 – 2	2	q 6 – 8 jam	COX 1 > COX 2
Naproxen	2	4	q 12 jam	COX 1 > COX 2
Ketoprofen	1 – 2	2	q 6 – 8 jam	Tad
Asam enolat				
Piroxicam	3 – 5	45 – 50	qd	COX 1 > COX 2
Meloxicam	5 – 10	15 – 20	qd	COX 2 > COX 1
Alkanone				
Nabumetone	4 – 5	24	q 12 – 24 jam	COX 1 = COX 2
Coxib				
Celexocib	2 – 3	11	q 12 – 24 jam	COX 2 >> COX 1
Etoricoxib	2 – 3	15 – 22	Qd	COX 2 >> COX 1

Tad = tidak ada; q = setiap; qd = sekali sehari

b. Mekanisme Kerja NSAID

NSAID merupakan terapi farmakologi yang banyak dipakai untuk mengatasi nyeri baik pada penyakit-penyakit reumatik ataupun penyakit-penyakit lain seperti pada kanker, kelainan neurologik dan lain-lain. Meskipun secara struktur NSAID berbeda tetapi mempunyai kemampuan untuk menghambat sintesis prostaglandin sehingga NSAID mempunyai efek analgesik, anti inflamasi dan antipiretika. Hambatan terhadap enzim prostaglandin terjadi pada level molekuler yang dikenal sebagai siklooksigenase (COX).

Seperti diketahui terdapat dua isoform prostaglandin yang dikenal sebagai COX-1 dan COX-2. COX-1 yang konstitutif bersifat mempertahankan mukosa lambung dan trombosit dalam keadaan yang utuh, sedangkan Isoform COX-2 ekspresinya meningkat pada keadaan inflamasi.

1. Pada NSAID tradisional dimana NSAID tersebut Non Selektif dalam menghambat kedua isoform COX-1 dan COX-2, sehingga efek samping pada gastrointestinal meningkat.
2. COX-2 yang Selektif efek samping yang terjadi pada mukosa lambung sangat menurun akan tetapi efek samping pada kardiovaskuler malahan meningkat, sehingga beberapa golongan coxib seperti rofecoxib dan valdecoxib ditarik dari pasaran (Indonesian Rheumatology Association, 2014).

Efek terapi dan efek samping NSAID berhubungan dengan mekanisme kerja sediaan ini pada enzim COX-1 dan COX-2 yang dibutuhkan dalam biosintesis prostaglandin. Prostaglandin sendiri merupakan mediator proinflamasi, tetapi juga melindungi lambung. Oleh karena itu NSAID dengan selektifitas menghambat COX-2 diharapkan bebas dari efek samping pada saluran cerna, pada kenyataannya tidak satupun NSAID dengan selektifitas penghambat COX-2 bebas dari efek samping saluran cerna dan berbagai efek samping diluar saluran cerna, misalnya pada sistem kardiovaskuler. Enzim COX-1 terdapat pada keadaan normal (konstitutif), enzim ini akan mempertahankan fungsi fisiologik jaringan tubuh yaitu lambung dan ginjal. Aktifasi terhadap enzim ini misalnya akan menyebabkan produksi prostasiklin (PGI₂) yang bersifat anti

trombogenik ketika dilepaskan oleh endotel jaringan, sedangkan bila dilepaskan oleh mukosa lambung akan bersifat sitoprotektif terhadap mukosa lambung. Begitu pula pada system trombosit, dimana tromboksan A₂ yang di lepas akan menyebabkan agregasi trombosit sehingga akan mencegah perdarahan yang tidak diinginkan. Aksi sitoprotektif prostaglandin mencegah perdarahan, erosi dan ulkus diperankan terutama oleh PGI₂ dan PGE₂ yang mana akan mengurangi produksi asam lambung dan menyebabkan vasodilatasi dari mukosa lambung. Enzim ini juga akan memacu prostanoid mengeluarkan mukus bikarbonat, sebagai barrier fisik terhadap asam lambung, sedangkan COX-2 merupakan enzim yang diekspresi pada situs inflamasi, meskipun secara fisiologis COX-2 juga terdapat pada otak, ginjal dan ovarium. Gen COX-1 terletak pada region promoter pada gen pemeliharaan (housekeeping gene) yang secara berkesinambungan mengekspresi COX-1, sedangkan gen COX-2 terletak khas pada region dengan struktur tipikal teregulasi tinggi jika terinduksi dan segera turun ekspresinya sesudah induksi hilang, Stimuli yang utama bagi COX-2 adalah IL-1, TNF α , growth factors dan stimuli lain yang berkaitan dengan inflamasi, Walaupun demikian aktivitas enzimatik dan lokasi seluler kedua isoform tersebut adalah serupa (Indonesian Rheumatology Association, 2014).

c. Efek Samping NSAID

Pemakaian NSAID mempunyai risiko terjadinya efek samping yang tidak diinginkan oleh karena itu penggunaan NSAID harus mempertimbangkan rasio risiko dan

manfaatnya, dosis, lamanya pemberian dan toksitas obat ini pada beberapa system organ.

Tabel 2.8 efek samping NSAID pada beberapa sistem organ (Indonesian Rheumatology Association, 2014).

Sistem Organ		NSAID Non Selektif	NSAID Selektif
Gastrointestinal	Dyspepsia	+	↓
	Ulkus GI	+	↓
	Colitis	+	↓
	Perdarahan	+	↓
Renal	Hipertensi	+	+
	Retensi cairan dan garam	+	+
	Nefritis interstisial	+	+
	Nekrosis papilaris	+	+
Hepar	Gagal ginjal akut	+	+
	Peningkatan serum transaminase	+	+
Paru	Serangan asma	+	+
Kulit	Alergi sulfa	-	+
Kardiovaskular	Thrombosis	-	+
SSP	Vertigo	+	+
	Disfungsi kognitif	-	+

1) Sistem Gastrointestinal

Efek samping gastrointestinal merupakan komplikasi yang terbanyak hal ini karena NSAID pada gastrointestinal mempunyai efek secara langsung yang mana secara alamiah obat ini merupakan bahan asam dan juga efek secara sistemik yang menghambat sekresi mukus, bikarbonat dan prostaglandin. Efek samping penggunaan NSAID pada gastrointestinal

yang terbanyak berturut-turut adalah perdarahan saluran cerna bagian atas, ulkus atau perforasi dan obstruksi serta dispepsia, sedangkan komplikasi yang agak jarang ulkus dan striktur pada usus halus. Keluhan dispepsia tidak selalu berkorelasi dengan berat ringan ulkus, kadang pasien perdarahan lambung yang berat tidak disertai riwayat dispepsia sebelumnya. Lesi pada gastrointestinal bagian atas baik berupa peradangan atau ulkus adalah komplikasi yang paling sering dijumpai pada penggunaan NSAID kemungkinan ini karena hambatan terhadap COX-1. Studi prospektif dari Arthritis Rheumatism and Aging Medical Information System (ARAMIS) memperlihatkan 13 dari 1000 pasien dengan artritis reumatoid yang menggunakan NSAID selama 1 tahun akan mendapat efek samping gastropati yang serius. Menurut US food and drug administration (FDA) perdarahan gastrointestinal terjadi antara 1-2 % pasien yang menggunakan NSAID selama 3 bulan dan bila digunakan lebih lama (kurang lebih setahun) kejadiannya meningkat 3-5%. Dengan ditemukan NSAID yang spesifik terhadap COX-2 memang risiko gastropati NSAID agak menurun. Beberapa faktor risiko dan strategi pencegahan perdarahan GI pada penggunaan NSAID tampak pada Tabel 2.9 (Indonesian Rheumatology Association, 2014).

Tabel 2.9 Faktor risiko dan pencegahan perdarahan gastrointestinal pada penggunaan OAINS.

Risiko Gastrointestinal (GI)
<ul style="list-style-type: none"> • Umur diatas 65 tahun • Riwayat perdarahan lambung sebelumnya • Penggunaan bersamaan dengan antikoagulan • Penggunaan bersamaan dengan kortikosteroid • Penyakit sistemik yang berat • OAINS dosis tinggi atau kombinasi OAINS (termasuk aspirin dosis rendah)
Risiko yang mungkin terjadi
<ul style="list-style-type: none"> • Perokok • Alkohol • Infeksi Helikobakter pylori
Strategi perlindungan
<ul style="list-style-type: none"> • Penghambat pompa proton • Misoprostol • Penghambat spesifik COX-2

2) Ginjal

Prostaglandin ginjal berperan sangat penting untuk pengaturan garam dan air dan mempertahankan aliran darah ginjal. Pengaruh NSAID pada ginjal adalah dapat mempengaruhi keseimbangan elektrolit dan kerusakan fungsi ginjal berupa nefritis interstisialis atau nekrosis papilaris. Terjadinya retensi air dan garam maka dapat menimbulkan terjadi edema dan atau kenaikan tekanan darah selama penggunaan NSAID (Indonesian Rheumatology Association, 2014).

Pada keadaan normal prostaglandin jarang menimbulkan atau tidak mempengaruhi fisiologi fungsi ginjal, tetapi pada keadaan hemodinamik terganggu seperti gagal jantung, sirosis hati atau sudah ada gangguan fungsi ginjal

maka pemberian NSAID harus hati-hati. Berapa studi memperlihatkan efek tidak berbeda antara penggunaan NSAID yang tidak spesifik dan penghambat COX-2 spesifik terhadap hemodinamik fungsi ginjal. Faktor risiko terjadinya toksisitas NSAID pada ginjal tampak pada Tabel 2.10 (Indonesian Rheumatology Association, 2014).

Tabel 2.10 Faktor risiko toksitas pada ginjal.

Risiko tinggi
<ul style="list-style-type: none"> • Depleksi volume tubuh • Gagal jantung kongestif • Sirosis hati
Risiko sedang-rendah
<ul style="list-style-type: none"> • Kelainan ginjal intrinsik (nefropati diabetik/hipertensi) • Induksi obat anestesi
Risiko yang mungkin
<ul style="list-style-type: none"> • Usia lanjut

3) Kardiovaskular

Pengaruh pada kardiovaskular akibat hambatan COX biasanya dihubungkan dengan pemakaian NSAID yang bersifat COX-2 spesifik. Peran prostaglandin pada sistem kardiovaskular yang fisiologik sebenarnya sangat kompleks, enzim COX-1 yang diekspresikan pada trombosit memacu tromboksan A₂ sehingga agregasi trombosit berjalan normal, sedangkan COX-2 yang memacu prostasiklin (bersifat anti trombogenik) akan menghambat adesi dan agregasi dari trombosit. Oleh karena itu hambatan terhadap COX-2 akan menyebabkan produksi prostasiklin menurun sehingga sifat anti

trombogeniknya menurun sehingga cardiovascular event meningkat (Indonesian Rheumatology Association, 2014).

4) Hati

Yang sering terjadi berupa kenaikan serum transaminase kurang lebih 1% dari kasus pada penggunaan NSAID dan keadaan ini umum bersifat sementara dan akan kembali normal bila NSAID dihentikan. Jarang sekali terjadi kasus dengan hepatitis yang berat disertai dengan ikterus atau hepatitis fulminant (Indonesian Rheumatology Association, 2014).

5) Kehamilan & Laktasi

Penggunaan NSAID pada kehamilan dapat meningkatkan risiko terjadinya keguguran, dan juga bisa menimbulkan beberapa gangguan pada perkembangan janin seperti gastroschisis, penutupan prematur duktus arteriosus dan lain- lain. Pada masa laktasi dilaporkan penggunaan aspirin dapat menyebabkan sindroma Reye, sedangkan penggunaan ibuprofen dan diklofenak cukup aman bagi bayi (Indonesian Rheumatology Association, 2014).

6) Asma Bronkial

Aspirin dan NSAID telah dikaitkan dengan eksaserbasi asma. Asma yang diinduksi oleh aspirin adalah suatu sindroma klinis yang melibatkan intoleransi terhadap aspirin dan NSAID.

Penghambatan enzim siklooksigenase yang menyebabkan perubahan dalam metabolisme asam arakidonat sehingga terjadi produksi berlebih leukotrien yang mengakibatkan serangan asma (Indonesian Rheumatology Association, 2014).

Dalam penelitian ini ingin melihat efektivitas antara NSAID Non Selektif dan Selektif COX-2 terhadap pasien OA dan efek samping mana yang lebih aman untuk pasien OA. Secara literature menyatakan bahwa NSAID Non Selektif dapat menyebabkan efek samping GI. (Indonesian Rheumatology Association, 2014).

2.2.2.5 Kortikosteroid

Penggunaan kortikosteroid sistemik tidak disarankan pada pasien OA karena dapat menimbulkan banyak efek samping yang muncul pada penggunaan jangka panjang, sehingga manajemen terapi OA merekomendasikan injeksi artikular. Injeksi kortekosteroid bekerja dengan cara memperlambat infiltrate sel *macrophage-like synovium* pada pasien OA (Herowati, 2014).

2.2.2.6 Glukosamin dan kondroitin sulfat

Glukosamin ditemukan secara alami di dalam tulang rawan artikular dan berperan dalam pembentukan serta perbaikan tulang rawan. Glukosamin adalah precursor untuk sintesis protein terglukosilasi dan lemak (Sherman *et al.*, 2012).

Kondroitin juga ada didalam tubuh serta memiliki peran dalam mencegah degradasi artikular kartilago oleh enzim tubuh. *Condroitin sulfat* yaitu glikosaminoglikan tersulfatasi yang biasa ditemukan terikat pada protein sebagai bagian dari proteoglikan (Sherman *et al.*, 2012).

2.2.2.7 Terapi Bedah

Terapi bedah ini diberikan apabila terapi farmakologis tidak berhasil untuk mengurangi rasa sakit dan juga mengatasi apabila terjadi defotmitas sendi yang mengganggu aktivitas sehari – hari si penderita OA (Soeroso *et al.*, 2014).

2.3 Nyeri

2.3.1 Definisi Nyeri

Rasa nyeri merupakan rasa yang sering dikeluhkan oleh pasien osteoarthritis kepada dokter pada awal mula datang ke pelayanan kesehatan atau Rumah Sakit. Rasa nyeri merupakan kunci penting yang menunjukkan arah pasien tersebut sedang mengalami ketidakmampuan. *International Association for the Study of Pain (IASP)* mendefinisikan nyeri sebagai pengalaman sensori dan emosional yang tidak menyenangkan akibat dari kerusakan jaringan yang aktual dan potensial (Melzack, 2009). Nyeri merupakan ungkapan suatu proses patologik dalam tubuh kita. Nyeri dapat diungkapkan sebagai rasa kemeng, ngilu, linu, sengal ataupun pegal. Nyeri yang bersumber pada visera bersifat difus, biasanya berasal dari otot skelet sehingga sering dinyatakan sebagai rasa pegal, nyeri osteogenik sering dinyatakan sebagai kemeng, linu, atau ngilu, sedangkan nyeri yang bersumber dari saraf perifer bersifat tajam dan menjalar (Mardjono and Sidharta, 2009). Seseorang dengan nyeri OA akan terjadi disfungsi sendi dan otot sehingga akan mengalami keterbatasan gerak, penurunan kekuatan dan keseimbangan otot. Sekitar 18% mengalami kesulitan dan keterbatasan dalam beraktifitas, kehilangan fungsi kapasitas kerja dan penurunan kualitas hidup (Reis *et al.*, 2014).

2.3.2 Klasifikasi Nyeri

2.3.2.1 Nyeri neuromuskuloskeletal non-neurogenik

Nyeri yang dirasakan pada anggota gerak akibat proses patologik pada jaringan yang dilengkapi dengan serabut nyeri. Misalnya altralgia yaitu nyeri yang disebabkan karena proses patologik pada persendian, mialgia merupakan nyeri yang disebabkan proses patologis pada otot, dan entesialgia merupakan proses patologik yang terjadi akibat proses patologik di tendon, fasia, jaringan miofasial dan periosteum). Proses patologis tersebut bisa disebabkan karena adanya bakteri, proses imunologis, non-infeksi atau perdarahan sehingga menyebabkan inflamasi pada daerah tersebut. Nyeri bisa diungkapkan dengan ketiak dengan penekanan atau ketika anggota tubuh tersebut digerakkan secara pasif (Mardjono and Sidharta, 2009).

2.3.2.2 Nyeri neuromuskuloskeletal neurogenic

Nyeri yang diakibatkan iritasi langsung pada serabut saraf sensorik perifer. Ciri khas dari nyeri neurogenik adalah nyeri menjalar sepanjang kawasan distal saraf yang bersangkutan dan penjaran nyeri berpangkal pada saraf yang terkena. Serabut syaraf sensorik perifer menyusun radiks posterior, saraf spinal, pleksus, fasikel dan segenap saraf perifer (Mardjono and Sidharta, 2009).

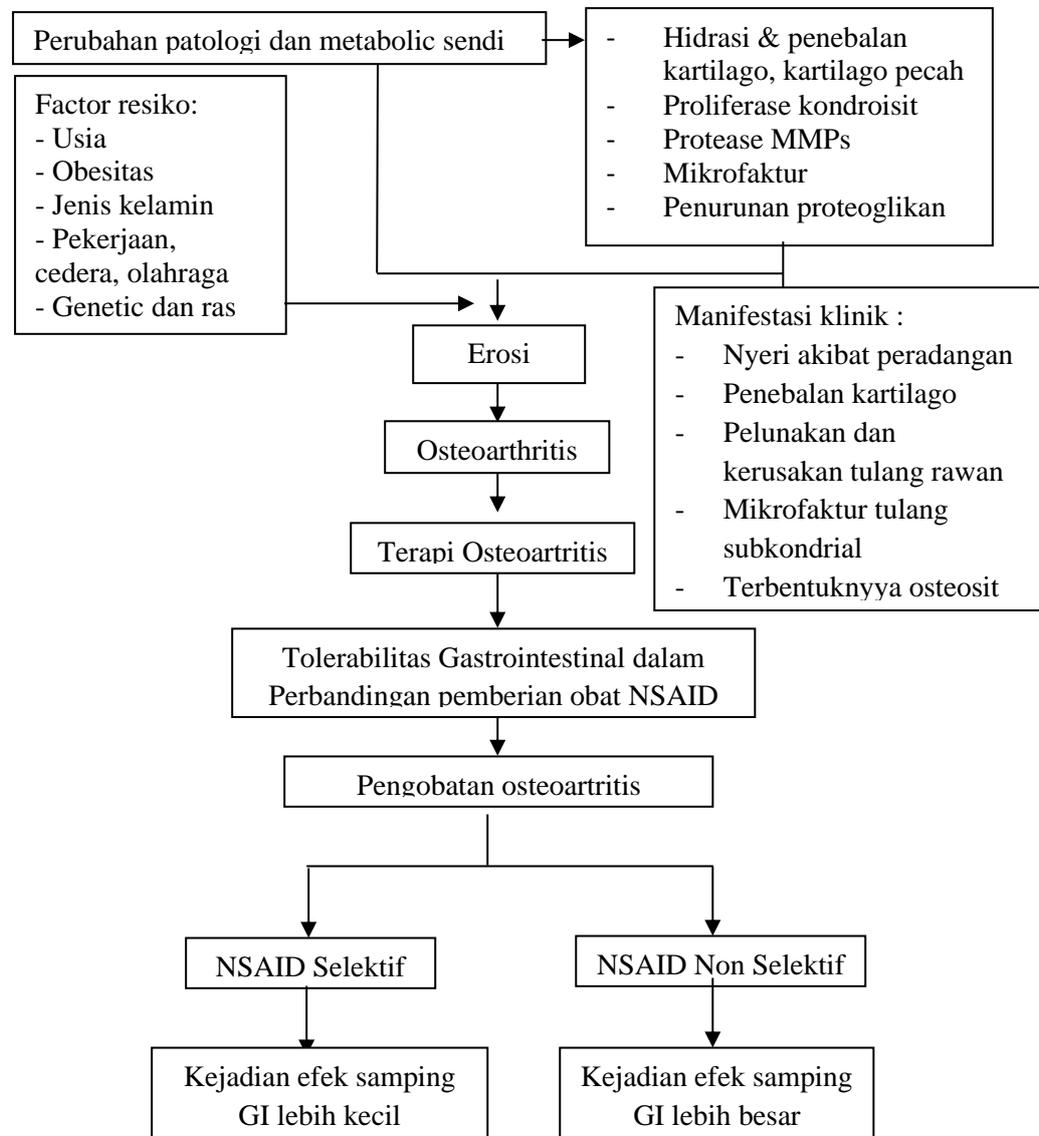
2.3.2.3 Nyeri radikuler

Nyeri yang berasal dari radiks posterior. Radiks anterior dan posterior yang bergabung menjadi satu berkas di foramen intervertebra, berkas ini dinamakan saraf spinal. Segala bentuk yang merangsang serabut saraf sensorik dan foramen intervertebra dapat menimbulkan nyeri radikuler, yaitu nyeri yang terasa pada tulang belakang tertentu dan menjalar sepanjang kawasan radiks yang bersangkutan. Misalnya pada herpes zooster dirasakan nyeri radikular di T5, nyeri radikular pada

hernia nukleus pulposus (HNP). Selain itu nyeri radikular yang menjalar sepanjang lengan sering disebut dengan brakialgia, serta nyeri yang terasa menjalar sepanjang tungkai dinamakan iskialgia (Mardjono and Sidharta, 2009).

Singkatnya, Osteoarthritis merupakan kelainan kronis sendi dimana ada disintegrasi progresif kartilago artikular disertai dengan pertumbuhan tulang baru yang disebut osteofit, pembentukan kista dan sklerosis di tulang subklondral, sinovitis ringan dan fibrosis kapsul (Solomon, 2010). Osteoarthritis juga menyebabkan terjadinya nyeri pada si penderita. Oleh karena itu sangat berkaitan dengan pengobatan NSAID pada penelitian ini karena ingin mengetahui apakah NSAID Selektif atau NSAID Non Selektif yang lebih efektif untuk pengobatan OA untuk mengurangi rasa nyeri yang diderita oleh pasien dan ingin melihat setelah penggunaan NSAID Selektif dan Non Selektif manakan yang meminimalisir efek samping yang tidak diinginkan.

2.4 Kerangka konsep



Gambar 2.1 : Kerangka konsep