

BAB 2

TINJAUAN TEORITIS

2.1 *Advers Drugs Reactions (ADR)*

2.1.1 Definisi

ADR adalah semua respons terhadap suatu obat yang merugikan dan tidak diinginkan, yang terjadi pada dosis yang biasanya digunakan pada manusia untuk pencegahan, diagnosis, atau terapi penyakit atau untuk modifikasi fungsi fisiologis.

2.1.2 Klasifikasi

Klasifikasi jenis ADR terdiri dari :

- a. Tipe a adalah jenis ADR yang berhubungan dengan aksi farmakologis obat, tergantung dosis dan kejadiannya dapat diprediksi. Angka kejadian tinggi dengan angka kematian rendah dan angka morbiditas tinggi. Contoh ADR tipe A adalah perdarahan saluran cerna akibat obat NSAID dan antikoagulan, hipoglikemia akibat obat hipoglikemia oral, ileus paralitik akibat obat antispasmodik dan antikolinergik, dan stomatitis akut akibat kemoterapi.
- b. Tipe b merupakan ADR yang tidak berhubungan dengan farmakologis obat, tidak tergantung dosis, dan tidak dapat diprediksi kejadiannya. Insiden ADR tipe B rendah dengan mortalitas tinggi dan morbiditas rendah. Contoh dari reaksi ini adalah sindrom Stevens-Johnson akibat antibiotik. Salah satu faktor risiko yang dapat menginduksi terjadinya ADR adalah usia, dimana proses penuaan pada manusia mengakibatkan penurunan fungsi sistem organ seperti sistem sensorik, saraf pusat, pencernaan, kardiovaskular, dan sistem respirasi. Ditambah penggunaan obat yang terlampaui banyak dalam

waktu yang bersamaan (polifarmasi) dan reaksi alergi obat yang berbeda pada masing masing individu membuat peluang ADR muncul lebih besar. Teori radikal bebas menyatakan proses penuaan terjadi akibat akumulasi radikal bebas yang menyebabkan kerusakan pada tingkat selular berakibat menurunnya fungsi jaringan dan organ (Zajko C *et al*, 2009). Penurunan fungsi fisiologis dan kognitif bersifat progresif dan kerentanan kondisi sakit pada usia lanjut meningkat. Laju dan dampak proses menua pada tiap individu berbeda karena pengaruh faktor genetik dan lingkungan (Zajko C *et al*, 2009). Misalnya fungsi hati yang menurun sehingga obat tidak dapat dimetabolisme secara maksimal di dalam tubuh atau penurunan fungsi ginjal sehingga eliminasi sempurna obat tak dapat tercapai.

2.1.3 Monitoring ADR

a. Monitoring ADR yang difasilitasi BPOM

Badan pengawasan obat dan makanan (BPOM) Republik Indonesia bertanggung jawab atas keamanan, khasiat dan mutu obat yang beredar memenuhi persyaratan yang sesuai. Pemantauan aspek keamanan, kemanfaatan dan mutu obat dilakukan BPOM sebagai upaya untuk menjamin keamanan pasien. Saat ini monitoring ADR di Indonesia telah dilakukan oleh tenaga kesehatan namun masih bersifat sukarela (voluntary reporting) menggunakan formulir kuning yang diserahkan dan dievaluasi oleh BPOM dilakukan terhadap seluruh obat yang beredar dan dalam pelayanan kesehatan di Indonesia (BPOM,2012).

b. Monitoring ADR di Puskesmas

Upaya melakukan pemantauan dan pelaporan ADR juga telah dilakukan di Puskesmas menggunakan lembar informasi ADR. Informasi yang diperlukan dalam pelaporan ADR dengan formulir ADR meliputi: data identitas pasien (nama pasien, umur, alamat, jenis kelamin), informasi yang berkaitan dengan obat yang menimbulkan efek samping (obat yang digunakan, obat yang dicurigai, jumlah, tanggal peresepan), serta penjelasan efek samping obat pada pasien (manifestasi ADR, penanganan/ tindak lanjut).

2.2 Non Steroid Anti Inflammatory Drug (NSAID)

2.2.1 Definisi NSAID

NSAID merupakan suatu kelompok yang berlainan secara kimiawi dan memiliki perbedaan dalam aktifitas antipiretik, analgesik dan anti –inflamasinya (Finkel, etal, 2012). NSAID berkhasiat sebagai analgetis, anapiretik serta anti radang (antiflogistik) dan banyak digunakan untuk menghilangkan gejala rematik seperti RA (RheumatoidArthritis), Arthritis (Osteoarthritis) dan Spondylosis (Hoan dan Raharja, 2013).

2.2.2 Mekanisme NSAID

Obat *Non Steroid Anti Inflammatory Drug* (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. Isoform COX-2 ekspresinya meningkat pada keadaan inflamasi, sedangkan COX-1 yang konstitutif bersifat mempertahankan mukosa lambung dan trombosit dalam keadaan yang utuh. Pada NSAID tradisional dimana NSAID tersebut tidak selektif dalam menghambat kedua isoform COX-1 dan COX-2, sehingga ADR pada gastrointestinal meningkat. Dekade yang lalu ditemukan COX-2 yang selektif sehingga ADR yang terjadi pada mukosa lambung sangat menurun akan tetapi ADR pada kardiovaskuler malahan meningkat, sehingga beberapa golongan coxib seperti rofecoxib dan valdecoxib ditarik dari pasaran.

2.2.3 Obat-obat golongan NSAID

a. Asam karboksilat

Lebih dikenal dengan asetosal atau aspirin adalah obat golongan analgesik, antipiretik dan anti-inflamasi yang luas digunakan dan digolongkan dalam obat bebas. Ada dua sediaan salisilat yang paling umum digunakan adalah natrium salisilat dan aspirin, kedua obat ini hanya digunakan untuk pengobatan secara sistemik (Gilman dan Goodman, 2001).

Aspirin diasetilasi secara cepat oleh esterase dalam tubuh yang menghasilkan salisilat yang berefek antiinflamasi, antipiretik dan analgesik. Efek antipiretik dan anti-inflamasi salisilat terutama dihasilkan karena penghambatan sintesis prostaglandin pada pusat termoregulasi pada hipotalamus dan lokasi target perifer. Dengan diturunkan sintesis prostaglandin, salisilat juga mencegah sensitisasi reseptor nyeri terhadap rangsangan mekanis dan kimia. Aspirin dapat menekan rangsangan nyeri pada area subkorteks (thalamus dan hipotalamus) (Finkel, et al, 2009).

NSAID termasuk aspirin mempunyai 3 kerja teraupetik utama yaitu mengurangi inflamasi, nyeri dan demam. Sebagai anti-inflamasi, aspirin menghambat siklooksigenase, menurunkan pembentukan prostaglandin sehingga memodulasi aspek-aspek inflamasi ketika prostaglandin bekerja sebagai mediator. Aspirin menghambat inflamasi pada arthritis tetapi tidak menghentikan perjalanan penyakit ataupun menginduksi remisinya. Sebagai penghilang nyeri, prostaglandin E₂(PGE₂) diduga menyebabkan sensitisasi ujung saraf kerja bradikin, histamine dan mediator kimiawi lainnya yang dilepaskan secara total oleh proses inflamasi. Oleh sebab itu, untuk menurunkan sintesis PGE₂ aspirin dan NSAID lainnya menekan sensasi nyeri. Salisilat digunakan terutama dalam penatalaksanaan nyeri dengan intensitas rendah hingga sedang yang berasal dari gangguan muskuluskletal dan bukan yang berasal dari visceral (Finkel, et al, 2009).

Demam terjadi bila titik pengaturan pusat termoregulasi dalam hipotalamus anterior meningkat. Hal ini dapat disebabkan oleh sintesis PGE₂ yang dirangsang ketika suatu agen penghasil demam endogen (pyrogen) seperti sitokinin dilepaskan dari sel darah putih yang diaktifkan oleh infeksi, hipersensitivitas dan inflamasi (Finkel, et al, 2009).

b. Derivat Pirazolon

Obat yang masuk golongan ini adalah fenilbutazon, oksifenbutazon, anti-pirin, aminopirin dan dipirin (Gilman dan Goodman, 2001). Dipiron masuk dalam golongan ini. Dipiron adalah derivat metan sulfonat dari aminopirin yang larut baik dalam air dan dapat diberikan secara intravena. Saat ini dipiron hanya digunakan sebagai analgesik-antipiretik karena efek

anti-inflamasinya yang rendah. Antipirin dan aminopirin sudah tidak digunakan lagi karena tingkat toksisitas yang lebih tinggi dari dipiron. Obat ini akan diberikan kepada pasien yang sudah tidak tahan dengan obat aman (Wilmana & Sulistia, 2011).

Kelompok obat ini tinggi berikatan dengan proteinnya. Fenilbutazon (butozolidin) 96% berikatan dengan protein telah dipakai selama bertahun-tahun untuk mengobati arthritis reumatoid dan gout akut. Obat ini memiliki waktu paruh yang sangat panjang 50-65 jam sehingga sering muncul reaksi yang merugikan dan akumulasi obat terjadi. Reaksi merugikan yang paling berbahaya dari kelompok ini adalah diskripsi darah seperti agranulositosis dan anemia plastik. Fenilbutazon hanya boleh dipakai untuk arthritis dan keadaan NSAID yang berat dimana NSAID lainnya kurang toksik telah digunakan dan tidak memberikan hasil.

c. Asam Asetat

Kelompok obat ini meliputi etodolak, diklofenak, indometasin, ketorolac dan nebuton (Dipiro, et al, 2009). Obat-obat ini bekerja dengan menghambat siklooksigenase secara reversible (Finkel et, al. 2009). Efek anti radang indometasin terlihat jelas pada pasien dengan arthritis reumatoid dan arthritis jenis lainnya termasuk pirai akut. Meski indometasin lebih paten daripada aspirin dosis yang ditolerir oleh pasien arthritis reumatoid biasanya tidak menghasilkan efek yang lebih unggul dari salisilat. Indometasin memiliki sifat analgesik yang berbeda dari efek anti radangnya dan terbukti melalui kerja pusat dan kerja perifer, zat ini merupakan suatu antipiretik. Efek yang tidak diinginkan dari indometasin seperti keluhan saluran cerna yang terdiri atas mual, anoreksia dan nyeri

abdomen. Untuk reaksi hematopoietic mencakup neutropenia, trombositopenia dan yang jarang anemia plastik (Gilman dan Goodman, 2001).

d. Etodolak

Merupakan inhibitor siklooksigenase dan mempunyai aktivitas anti radang. Namun ada perbedaan yang sangat besar antara dosis yang menghasilkan efek anti radang dan dosis yang menyebabkan iritasi lambung pada hewan coba. Hal ini terbukti etodolak adalah inhibitor COX-2 selektif. Etodolak diabsorpsi dengan baik dan cepat setelah pemberian oral sekitar 99% terikat pada protein plasma. Obat ini dimetabolisme secara aktif oleh hati menjadi berbagai metabolit yang banyak dieksresi di urin. Etodolak dapat mengalami sirkulasi enterohepatic pada manusia waktu paruhnya dalam plasma sekitar 7 jam. ADR Ketodolak berupa toksisitas lambung tetapi jauh lebih rendah daripada inhibitor COX nonselektif. Sekitar 5% pasien yang menggunakan obat ini sampai setahun menghentikan obat ini karena ADR nya yang meliputi ruam kulit dan efek SSP (Gilman dan Goodman, 2001).

e. Asam Propionat

Obat yang masuk golongan ini adalah ibuprofen, fenoprofen, flurbiprofen, ketoprofen, naproxen, naproxen sodium dan oxaprofen (Dipiro, *et al*, 2009). Indikasi yang diizinkan untuk penggunaan adalah salah satu turunan asam propionat antara lain, penanganan simptomatis arthritis reumatoid, Osteoarthritis, spondylitis ankylosa dan arthritis piriformis akut. Senyawa ini juga digunakan sebagai analgesik untuk tendinitis dan bursitis dan untuk dismenore primer (Gilman dan Goodman, 2001). Ibuprofen adalah salah satu obat golongan

asam propionate yang diabsorpsi dengan cepat setelah pemberian oral dan konsentrasi puncak dalam plasma teramati setelah 15-30 menit. Waktu paruh dalam plasma darah sekitar 2 jam. ADR dari ibuprofen berupa intoleransi saluran cerna, nyeri epigastik, mual, nyeri ulu hati dan rasa penuh disaluran cerna (Gilman dan Goodman, 2001). Selain ibuprofen, obat lain yang masuk dalam golongan ini adalah naproxen. Naproxen diabsorpsi seluruhnya jika diberikan secara oral. Kecepatan absorpsi ini dipengaruhi oleh adanya makanan dalam lambung tetapi jumlah yang diabsorpsi tidak. Walaupun insidensi ADR saluran cerna dan SSP kira-kira sama dengan yang disebabkan oleh indometasin, naproxen, ditoleransi dengan baik dalam kedua hal tersebut. ADR dari naproxen berupa dyspepsia ringan, rasa tidak nyaman pada lambung, nyeri ulu hati sampai mual muntah dan perdarahan lambung (Gilman dan Goodman, 2001).

f. Fenamat

Obat golongan ini memiliki sifat antiradang, antipiretik dan analgesik. Pada uji analgesia, asam mefenamat merupakan satu-satunya fenamat yang menunjukkan kerja pusat dan juga kerja perifer. Berbeda dengan NSAID lain, asam mefenamat dapat mengantagonis efek prostaglandin tertentu. ADR paling umum (terjadi pada sekitar 25% dari seluruh pasien) melibatkan sistem saluran cerna. Biasanya ADR ini berupa dyspepsia atau rasa tidak nyaman pada saluran cerna bagian atas. Namun diare yang mungkin parah dan disertai dengan steatorea dan radang usus, juga relative umum terjadi (Gilman dan Goodman, 2001). ADR yang kemungkinan parah yang terlihat pada kasus tertentu adalah anemia hemolitik yang kemungkinan merupakan suatu tipe autoimun. Senyawa

fenamat dikontraindikasikan pada pasien dengan riwayat penyakit saluran cerna. Jika tampak diare atau ruam kulit obat ini harus segera dihentikan (Gilman dan Goodman, 2001).

g. Coxib

Celecoxib diabsorbsi dengan mudah mencapai konsentrasi puncaknya dalam waktu 3 jam. Obat ini dimetabolisme secara ekstensi dalam hati oleh sitokrom P450 (CYP2C9) dan dieksresikan dalam feses dan urin. Waktu paruh obat ini sekitar 11 jam tetapi dapat diberikan dalam dosis terbagi dua kali sehari (Finkel et al. 2009). ADR dari obat golongan ini berupa sakit kepala, dyspepsia dan nyeri abdomen. Obat ini dikontraindikasikan pada pasien dengan alergi terhadap sulfonamide. Selain itu celecoxib harus dihindari pada pasien dengan riwayat insufisiensi ginjal kronis, penyakit jantung yang berat, deplesi volume darah atau gagal hati (Finkel et al. 2009).

h. Oxycam

Obat – obat yang masuk golongan ini adalah piroksikam dan meloksikam (Dipiroet al, 2009). Kedua obat ini digunakan untuk mengobati RA, ankilosis spondylitis, dan osteoarthritis. Kedua obat ini memiliki waktu paruh yang panjang, ini yang menyebabkan obat ini hanya diberikan sekali sehari (Finkel et al. 2009). Piroksikam adalah obat anti radang yang efektif, potensinya sebagai inhibitor biosintesis prostaglandin in vitro, kira-kira sama dengan indometasin. Obat ini dapat menghambat aktivitas neutrophil yang tidak tergantung pada kemampuannya untuk menghambat siklooksigenase dengan demikian diduga merupakan cara kerja anti radang yang lain. Piroksikam diabsorbsi dengan baik setelah pemberian oral.

Waktu paruhnya mencapai puncak dalam plasma terjadi dalam 2-4 jam. ADR dari piroksikam berupa gangguan pada lambung (Gilman dan Goodman, 2001). Selain piroksikam obat lain dalam golongan ini adalah meloksikam. Meloksikam adalah suatu enolkarboksamid yang berkaitan dengan piroksikam, tetapi lebih cenderung menghambat COX2 daripada COX-1, terutama pada dosis terapeutik terendahnya 7,5 mg/hari. Obat ini tidak selektif selekoksib dan dapat dianggap cenderung selektif dari pada sangat selektif. Obat ini lebih jarang menyebabkan gejala dan penyulit saluran cerna dibandingkan dengan piroksikam, diklofenak dan naproxen. Sementara meloksikam diketahui dapat menghambat sintesis Tromboksan A₂, bahkan pada dosis subpraterapi blockade terhadap tromboksan A₂ tidak mencapai tingkat yang menyebabkan penurunan fungsi *invivo* trombosit (Katzung, 2012).

i. Inhibitor COX-2

selektif Kelompok penghambat COX-2 dikembangkan untuk menghindari ADR gangguan cerna saat digunakan (Freedy dan Sulistia, 2011). Koksibini secara selektif mengikat dan menghambat tempat aktif enzim COX-2 jauh lebih efektif daripada COX-1. Inhibitor COX-2 memiliki efek analgesik, antipiretik dan anti-inflamasi tetapi memiliki ADR separuhnya. COX2 memperantai penghambatan sintesis prostasiklin di endotel vascular. Akibatnya inhibitor ini tidak memiliki efek kardioprotektif seperti yang dimiliki AINS sehingga sebagian pasien yang menggunakan.

2.2.4 ADR NSAID

ADR NSAID yaitu gangguan saluran cerna, gangguan fungsi ginjal, gangguan sistem kardiovaskular, gangguan sistem hati dan gangguan sistem hematologi. Frekuensi ADR berbeda-beda tiap obat dan dosis yang diberikan serta lama penggunaannya, kecuali efeknya pada trombosit (Tan dan Kirana, 2007).

- a. ADR pada lambung kemungkinan disebabkan oleh penghambatan COX-1, mencegah penciptaan prostaglandin yang melindungi mukosa lambung. Kerusakan lebih mungkin terjadi pada pasien yang memiliki riwayat ulkus peptikum sebelumnya. Karena spesifik COX-1, penggunaan NSAID selektif COX-2 adalah alternatif risiko yang lebih rendah.
- b. ADR pada ginjal adalah karena COX-1 dan COX-2 memfasilitasi produksi prostaglandin yang berperan dalam hemodinamik ginjal. Pada pasien dengan fungsi ginjal normal, penghambatan sintesis prostaglandin tidak menimbulkan masalah besar; Namun, pada pasien dengan disfungsi ginjal, prostaglandin ini memainkan peran yang lebih besar dan dapat menjadi sumber masalah ketika dikurangi melalui NSAID. Komplikasi yang dapat terjadi karena ini adalah disfungsi ginjal akut, kelainan cairan dan elektrolit, nekrosis papiler ginjal, dan sindrom nefrotik / nefritis interstitial.
- c. ADR pada kardiovaskular juga dapat ditingkatkan dengan penggunaan NSAID, termasuk tromboemboli dan fibrilasi atrium. Diklofenak tampaknya menjadi NSAID dengan peningkatan kejadian kardiovaskular merugikan tertinggi yang dilaporkan.

- d. ADR pada hati jarang terjadi. Risiko hepatotoksisitas terkait NSAID (peningkatan kadar aminotransferase) tidak terlalu umum, dan rawat inap terkait gangguan hati sangat jarang. Diantara NSAID, Diklofenak memiliki tingkat efek hepatotoksik yang lebih tinggi.
- e. ADR pada hematologis mungkin terjadi, terutama dengan NSAID nonselektif karena aktivitas antiplateletnya. Efek antiplatelet ini hanya menimbulkan masalah jika pasien memiliki riwayat ulkus GI, penyakit yang merusak aktivitas trombosit (hemofilia, trombositopenia).
- f. ADR minor lainnya termasuk reaksi anafilaktoid yang melibatkan kulit dan sistem paru, seperti urtikaria dan penyakit pernapasan yang diperparah dengan aspirin.

2.3 Osteoarthritis

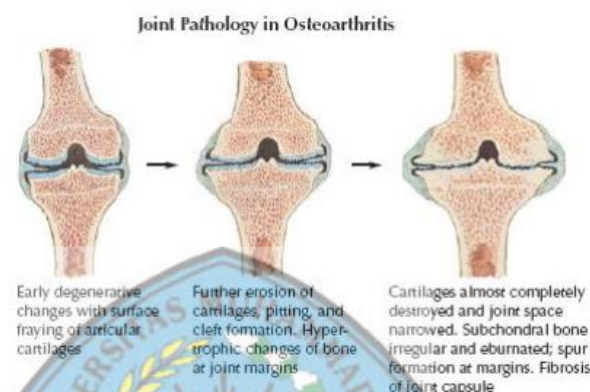
2.3.1 Definisi Osteoarthritis

Osteoarthritis merupakan suatu gangguan kesehatan degeneratif dimana terjadi kekakuan dan peradangan pada persendian yang ditandai dengan kerusakan rawan sendi sehingga dapat menyebabkan nyeri pada sendi tangan, leher, punggung, pinggang, dan yang paling sering adalah pada sendi lutut (Kalim & Wahono, 2019). Osteoarthritis biasanya menimbulkan gejala kerusakan progresif dan menipisnya tulang rawan artikular disertai rasa nyeri dan kekakuan (Brandth, 2010). Penyebab osteoarthritis dipengaruhi oleh banyak faktor diantaranya yaitu hilangnya tulang rawan, hipertrofi tulang, dan penebalan kapsul tulang (Yubo *et al*, 2017).

2.3.2 Patofisiologi Osteoarthritis

Osteoarthritis terjadi karena adanya perubahan pada metabolisme tulang rawan sendi khususnya sendi lutut. Peningkatan aktivitas enzim yang bersifat merusak makromolekul matriks tulang rawan sendi dan menurunnya sintesis proteoglikan dan kolagen. Pada proses degenerasi kartilago articular akan menghasilkan zat yang bisa menimbulkan suatu reaksi inflamasi yang merangsang makrofag untuk menghasilkan IL-1 sehingga meningkatkan enzim proteolitik untuk degradasi matriks ekstraseluler (Sembiring, 2018).

Perubahan proteoglikan mengakibatkan tingginya resistensi tulang rawan untuk menahan kekuatan tekanan dari sendi dan pengaruh yang lain yang dapat membebani sendi. Menurunnya kekuatan tulang rawan akan disertai perubahan yang tidak sesuai dengan kolagen dan kondrosit akan mengalami kerusakan. Selanjutnya akan terjadi perubahan komposisi molekuler dan matriks rawan sendi yang diikuti oleh kelainan fungsi matriks rawan sendi. Jika dilihat melalui mikroskop, terlihat permukaan tulang rawan mengalami fibrilasi dan berlapis-lapis. Hilangnya tulang rawan akan menyebabkan penyempitan rongga sendi (Sembiring, 2018).



Gambar 2.1 Patofisiologi NSAID

Terjadi pembentukan osteofit pada tepi sendi terhadap tulang rawan yang rusak. Pembentukan osteofit merupakan suatu respon fisiologis untuk memperbaiki dan membentuk kembali sendi. Dengan penambahan luas permukaan sendi untuk menerima beban, osteofit diharapkan dapat memperbaiki perubahan awal tulang rawan pada osteoarthritis. Semakin lama akan terjadi pengikisan yang progresif yang menyebabkan tulang dibawahnya akan ikut terkikis. Pada tekanan yang melebihi kekuatan biomekanik tulang, akan mengakibatkan tulang subkondrial merespon dengan meningkatkan selularitas dan vascular sehingga tulang akan menjadi tebal dan padat. Proses ini disebut eburnasi yang nantinya mengakibatkan sclerosis tulang subkondrial. Tulang rawan sendi menjadi aus, rusak, dan menimbulkan gejala osteoarthritis seperti nyeri sendi, kaku, dan deformitas (Sembiring, 2018).

2.3.3 Epidemiologi Osteoarthritis

Osteoarthritis merupakan sebagian besar bentuk arthritis dan penyebab utama disabilitas pada lansia. OA merupakan penyebab beban utama untuk pasien, pemberi pelayanan kesehatan, dan masyarakat. WHO melaporkan 40% penduduk dunia yang lansia akan menderita OA, dari jumlah tersebut 80% mengalami keterbatasan gerak sendi. Penyakit ini biasanya terjadi pada usia diatas 70 tahun. Bisa terjadi pada pria dan wanita, tetapi pria bisa terkena pada usia yang lebih muda. Prevalensi Osteoarthritis di Indonesia cukup tinggi yaitu 5% pada usia > 40 tahun, 30% pada usia 40-60 tahun dan 65% pada usia > 61 tahun.⁷ Berdasarkan studi yang dilakukan di pedesaan Jawa Tengah menemukan prevalensi untuk OA mencapai 52% pada pria dan wanita antara usia 40-60 tahun dimana 15,5% pada pria dan 12,7% pada wanita (Kapoor, 2011)

Dari sekian banyak sendi yang dapat terserang OA, lutut merupakan sendi yang paling sering dijumpai terserang OA. Osteoarthritis lutut merupakan penyebab utama rasa sakit dan ketidakmampuan dibandingkan OA pada bagian sendi lainnya.

2.3.4 Gejala Osteoarthritis

Gejala klinis pada Osteoarthritis yang biasanya muncul menurut Rekomendasi IRA tahun 2014 yaitu :

- a. Nyeri OA diakibatkan oleh 3 penyebab mayor: akibat gerakan dari faktor mekanis, akibat inflamasi synovial. Pada OA tidak selalu ditemukan adanya inflamasi. Hanya kira-kira 40% kasus yang disertai inflamasi yang disebabkan oleh lepasnya Kristal kalsium-pirofosfat atau serpihan rawan sendi ke rongga sendi. Pada kasus yang terjadi adalah nyeri akibat gerakan faktor mekanis. Perubahan mekanikal disebabkan oleh perubahan anatomis yang lanjut akibat beratnya penyakit. Nyeri mekanikal timbul setelah penderita melakukan aktivitas dan tidak timbul pada pagi hari serta tidak disertai dengan kaku sendi (*joint stiffness*).
- b. Kaku pagi Nyeri atau kaku sendi dapat timbul setelah pasien berdiam diri atau tidak melakukan banyak gerakan, seperti duduk di kursi atau mobil dalam waktu yang cukup lama atau bahkan setelah bangun tidur di pagi hari.
- c. Hambatan gerak sendi, biasanya bertambah berat perlahan sejalan dengan pertambahan rasa nyeri. Hambatan gerakan dapat konsentris (seluruh arah gerakan) atau eksentris (satu arah gerakan).
- d. Krepitasi saat gerakan aktif karena adanya pergesekan kedua permukaan tulang sendi pada saat sendi digerakkan atau dimanipulasi secara pasif. Krepitasi yang semakin jelas berhubungan dengan bertambah beratnya penyakit.

- e. Pembengkakan sendi akibat adanya osteofit marginal yang muncul pada permukaan tulang rawan dan dapat mengubah permukaan sendi. Sendi yang terkena secara perlahan-lahan dapat membesar. Tandatanda adanya peradangan pada sendi (nyeri tekan, gangguan gerak, rasa hangat yang merata, dan warna kemerahan) dapat dijumpai pada OA karena sinovitis.
- f. Gangguan pada aktivitas sehari-hari

2.3.5 Faktor Risiko

Faktor resiko pada osteoarthritis menurut Ganong tahun 2011 terdiri dari :

- a. Usia Usia sangat mempengaruhi osteoarthritis karena berkaitan dengan akumulasi gangguan sendi, penurunan fungsi neuromuscular, dan menurunnya mekanisme perbaikan.
- b. Aktivitas Aktivitas dalam pekerjaan seperti jongkok, naik turun tangga, mengangkat beban dapat meningkatkan resiko osteoarthritis karena aktivitas tersebut dapat membebani sendi.
- c. Obesitas Semakin berat seseorang maka resiko terjadinya osteoarthritis semakin besar khususnya pada sendi lutut karena sendi bekerja lebih berat untuk menopang beban sehingga menimbulkan stress mekanis abnormal dan meningkatkan frekuensi penyakit.
- d. Jenis kelamin Wanita memiliki resiko lebih besar terkena osteoarthritis dibandingkan pria. Hal tersebut dikarenakan berkaitan dengan hormonal. Estrogen dan pembentukan tulang memiliki peran dalam perkembangan progresivitas penyakit OA (Prices & Wilson, 2012). Estrogen berpengaruh terhadap pembentukan osteoblast dan sel endotel. Jika terjadi penurunan estrogen maka transforming growth factor β (TGF β) yang dihasilkan oleh osteoblast dan nitric oxide yang dihasilkan sel endotel akan ikut menurun sehingga mengakibatkan

diferensiasi dan maturasi osteoklas meningkat. Pada wanita menopause akan terjadi penurunan estrogen oleh karena itu wanita memiliki lebih besar terkena osteoarthritis.

2.3.6 Klasifikasi Osteoarthritis

Osteoarthritis berdasarkan penyebabnya diklasifikasikan menjadi 2 yaitu osteoarthritis primer dan sekunder (Moskowitz *et al*, 2012).

- a. Idiopatik (Primer) Pada osteoarthritis primer tidak diketahui penyebabnya dan tidak ada hubungannya dengan penyakit sistemik maupun proses perubahan lokal sendi.
- b. Sekunder Osteoarthritis sekunder disebabkan karena adanya perubahan degeneratif yang terjadi pada sendi yang sudah deformitas, perubahan metabolik, kelainan anatomi/struktur sendi, trauma, dan inflamasi.

2.3.7 Penatalaksanaan Osteoarthritis

Strategi penatalaksanaan pasien dan pilihan jenis pengobatan ditentukan oleh letak sendi yang mengalami OA, sesuai dengan karakteristik masing-masing serta kebutuhannya (Lane *et al*, 2017).

Tujuan dari penatalaksanaan OA ini yaitu :

- a. Mengurangi/mengendalikan nyeri
- b. Mengoptimalkan fungsi gerak sendi
- c. Mengurangi keterbatasan aktivitas fisik sehari-hari (ketergantungan pada orang lain) dan meningkatkan kualitas hidup.
- d. Menghambat progresivitas penyakit.
- e. Mencegah terjadinya komplikasi.

Berdasarkan Rekomendasi *Guidelines American College Rheumatology* (ACR) pada tahun 2017, penatalaksanaan osteoarthritis meliputi terapi farmakologi dan non farmakologi.

2.3.7.1 Terapi Farmakologi

- 1) Pada OA dengan gejala nyeri ringan sampai sedang dapat diberikan salah satu obat :
 - a) Acetaminophen (kurang dari 4 gram per hari)
 - b) Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAID)
- 2) Pada OA dengan gejala nyeri sampai sedang dengan resiko sistem pencernaan (usia > 60 tahun, disertai riwayat ulkus peptikum, riwayat perdarahan saluran cerna, mengkonsumsi kortikosteroid atau antikoagulan) dapat diberikan :
 - a) Acetaminophen (kurang dari 4 gram per hari).
 - b) Obat NSAID topical.
 - c) Obat NSAID non selektif dengan pemberian obat pelindung gaster (gastro-protective agent). Obat NSAID harus dimulai dari dosis analgesik yang rendah dan dapat dinaikkan apabila pemberian analgesik dosis rendah respon kurang efektif.
- 3) Untuk nyeri sedang hingga berat serta pembengkakan sendi, aspirasi dan tindakan injeksi glukokortikoid intraartikular (misal triamsinolon hexatonide 40mg) untuk penanganan nyeri jangka pendek (satu sampai 3 minggu) dapat diberikan.
- 4) Injeksi intraartikular/intra lesi Dalam penggunaan terapi ini, sangat diperlukan kehati-hatian dikarenakan dapat menimbulkan efek merugikan yang bersifat lokal maupun sistemik.

2.3.7.2 Terapi Non Farmakologi

- 1) Edukasi pasien
- 2) Program penatalaksanaan mandiri (self-management programs) dengan modifikasi gaya hidup.
- 3) Bila berat badan berlebih ($BMI > 25$), anjurkan program penurunan berat badan (minimal penurunan 5% dari berat badan) dengan target BMI 18,5-25.
- 4) Program latihan aerobik (low impact aerobic fitness exercise)
- 5) Terapi okupasi meliputi proteksi sendi dan konservasi energi, menggunakan splint dan alat bantu gerak sendi untuk aktivitas fisik.
- 6) Hold Relax Exercise Latihan perbaikan lingkup gerak sendi, penguatan otot-otot (quadriceps/pangkal paha) dan alat bantu gerak sendi (assistive devices for ambulation), latihan isometrik.