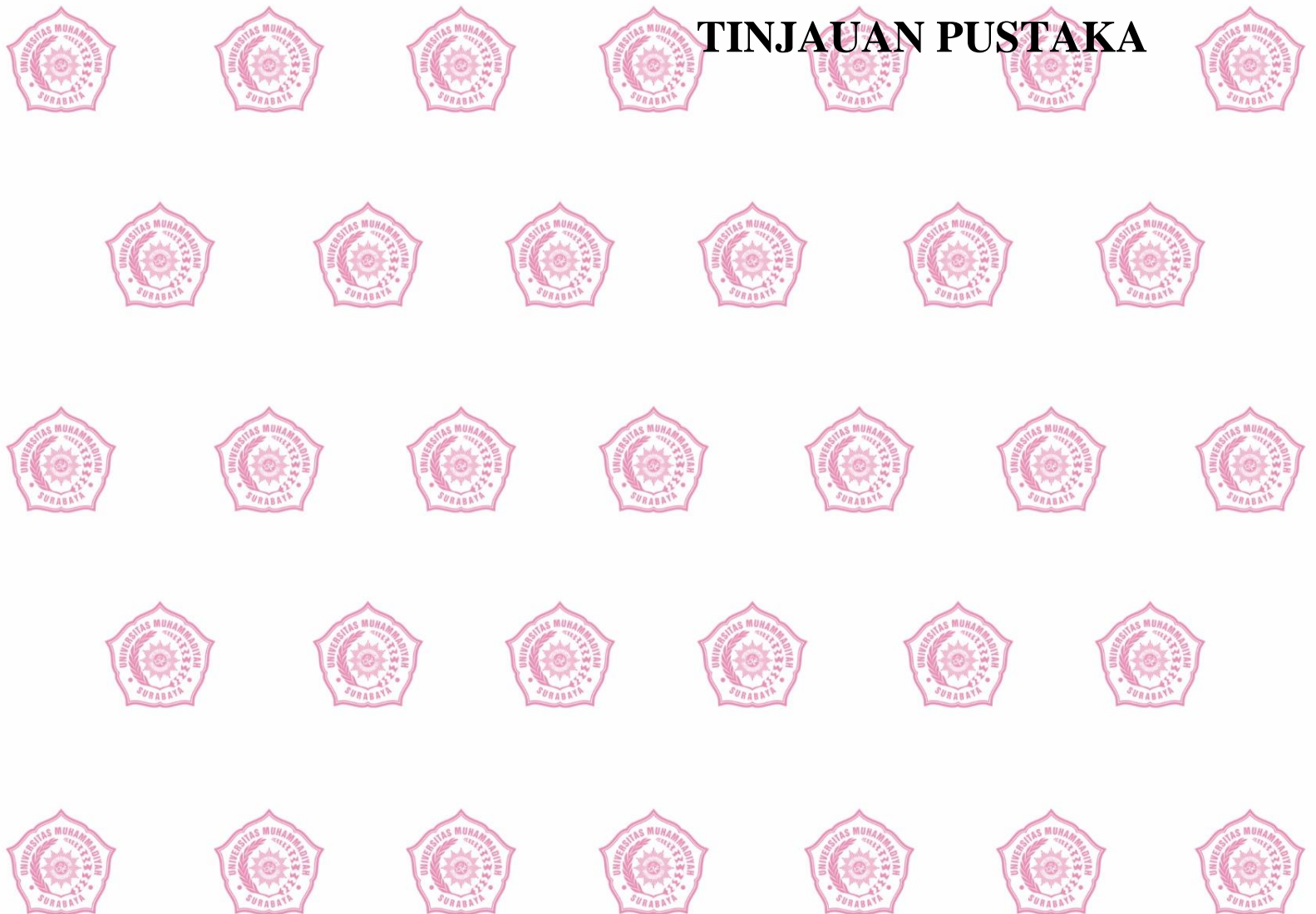




BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA



BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Osteoarthritis

2.1.1 Definisi osteoarthritis

Osteoarthritis adalah jenis arthritis yang paling sering terjadi di dunia yang menyebabkan rasa nyeri dan kelemahan pada sendi (Wang *et al.*, 2019). Osteoarthritis merupakan suatu penyakit sendi degeneratif, yang biasanya disebabkan karena hilangnya kartilago *articular* secara progresif. Penderita osteoarthritis biasanya mengeluhkan gejala klinis dengan intensitas yang semakin parah, semakin sering dan semakin melemahkan dari waktu ke waktu (Hsu *and* Siwiec, 2021).

2.1.2 Epidemiologi osteoarthritis

Osteoarthritis merupakan salah satu penyumbang penyakit muskuloskeletal tertinggi di dunia. Pada tahun 2017, osteoarthritis telah mempengaruhi 303 juta manusia secara global (Kloppenburg *and* Berenbaum, 2020). Pada tahun 2019 berdasarkan data dari *National Health Interview Survey*, osteoarthritis telah mempengaruhi 14 juta manusia di US dengan rerata usia kurang dari 65 tahun (Vina *and* Kwoh, 2018).

Pada sebuah studi menunjukkan bahwa 45.58 % penderita osteoarthritis mempengaruhi populasi dengan usia 60-65 tahun dan 53.26 % mempengaruhi populasi dengan usia lebih dari 65 tahun. Osteoarthritis di Indonesia sangat mempengaruhi pada populasi orang dengan usia 55-60 tahun dengan 89.1 % kasus mempengaruhi sendi lutut (Thaniwattananon *and* Sinaga, 2018).

2.1.3 Faktor risiko osteoartritis

1. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi

a. Trauma

Trauma pada sendi termasuk pembedahan, akan menyebabkan timbulnya osteoartritis. Kejadian tersebut biasa disebut dengan *pasca-trauma osteoarthritis* (PTOA). Hal tersebut disebabkan karena adanya *hyperload* akut jaringan sendi selama cedera sehingga menyebabkan cedera yang tidak dapat diperbaiki (O'Neill, McCabe *and* McBeth, 2018).

b. Pekerjaan

Pekerjaan yang didalamnya terdapat aktivitas berlutut, jongkok, mengangkat beban berat dan memanjat akan meningkatkan risiko terjadinya osteoartritis. Hal tersebut disebabkan karena adanya pengerahan tenaga yang dipaksakan, adanya gerakan fisik yang berulang atau postur yang dipaksakan sehingga akan mengakibatkan stress non-fisiologis pada struktur sendi bahkan dapat menyebabkan cedera *anterior cruciate ligament* (ACL) (Georgiev *and* Angelov, 2019).

c. Kelemahan otot

Telah diketahui secara luas pasien osteoartritis lutut dan panggul akan mengalami penurunan kekuatan otot seperti pada otot *quadriceps* dan *abductors* panggul sehingga akan mendorong penurunan aktivitas pada penderita. Pada beberapa studi menyebutkan, kelemahan otot dapat mendahului timbulnya osteoartritis lutut dan kelemahan ekstensor lutut

secara signifikan akan meningkatkan pengembangan osteoarthritis (O'Neill, McCabe *and* McBeth, 2018).

d. Berat badan

Pada seseorang dengan berat badan berlebih atau obesitas mempunyai faktor risiko yang kuat dalam perkembangan osteoarthritis lutut, hal ini disebabkan karena adanya beban mekanis yang berlebihan pada lutut. Sebaliknya pada seseorang yang menurunkan berat badannya telah dilaporkan mempunyai risiko lebih rendah terhadap perkembangan osteoarthritis (O'Neill, McCabe *and* McBeth, 2018).

e. Komorbid

Terdapat beberapa penyakit komorbid yang dapat memperparah terjadinya osteoarthritis seperti *diabetes*, penyakit *cardiovascular* dan depresi. Pada penderita *diabetes*, *hyperglycemia* yang menetap akan meningkatkan pembentukan oxidant sehingga akan meningkatkan katabolisme matrix pada kartilago. Sedangkan pada osteoarthritis dengan penyakit *cardiovascular* dihubungkan dengan *sedentary lifestyle* dan obesitas. Keduanya akan mempercepat perkembangan satu sama lain. Disebutkan pula depresi juga akan memperparah gejala dari osteoarthritis, meskipun penyebabnya masih dipertanyakan. (Georgiev *and* Angelov, 2019).

2. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi

a. Jenis Kelamin

Pada hampir studi menjelaskan bahwa perempuan memiliki risiko untuk terkena osteoarthritis dibandingkan dengan pria. Pada sebuah studi yang

dilakukan oleh Prieto-Alhambra menemukan bahwa perempuan memiliki risiko 1.52 kali terkena osteoartritis tangan, lutut, dan panggul dibandingkan pria (Abramoff *and* Caldera, 2019).

b. Usia

Penuaan merupakan faktor risiko yang tinggi untuk pengembangan osteoartritis. Diperkirakan dari 9,6% laki-laki dan 18% perempuan dari seluruh dunia dengan usia lebih dari 60 tahun akan mengalami gejala dari osteoartritis. (Abramoff *and* Caldera, 2019).

c. Genetik

Pada sebuah studi dilaporkan pada anak kembar menunjukkan kontribusi genetik faktor risiko osteoartritis sebesar 40% untuk OA tangan, 65% untuk OA lutut, 70% untuk OA panggul dan 70% untuk OA tulang belakang. Komponen Osteoartritis yang diwariskan sekitar 50% dan bersifat poligenik (O'Neill, McCabe *and* McBeth, 2018).

d. Etnis

Osteoartritis lebih sering diderita oleh penduduk Eropa dan Amerika Serikat daripada penduduk Asia, Afrika dan Jamaica (Abramoff *and* Caldera, 2019).

2.1.4 Patofisiologi osteoartritis

Osteoartritis merupakan penyakit sendi yang disebabkan karena ketidakseimbangan antara perbaikan dan penghancuran jaringan sendi yang disebabkan karena adanya faktor mekanik, inflamasi dan metabolik. Selama proses terjadinya osteoartritis, susunan tulang rawan pada sendi akan mengalami perubahan

sehingga akan menyebabkan hilangnya integritas. Pada awalnya erosi hanya terjadi pada permukaan sendi, tetapi semakin lama erosi akan meluas sampai pada zona kartilago yang terkalsifikasi. Menghadapi hal tersebut, kondrosit yang merupakan penyusun dari tulang rawan akan mengalami *hypertrophic* dan menunjukkan peningkatan aktivitas sintetik, tetapi hal tersebut juga menyebabkan pelapasan produk degradasi matrix dan mediator proinflamasi yang menderegulasi fungsi dari kondrosit. *Sinoviosit* juga akan melepaskan proinflamasi yang disertai *hypertrophy* jaringan dan peningkatan vaskularisasi. Pembentukan osteofit disebabkan karena adanya reaktifasi osifikasi endokondral yang disebabkan karena adanya proses inflamasi (Hunter and Bierma-Zeinstra, 2019).

2.1.5 Manifestasi klinis osteoarthritis

Manifestasi klinis dari osteoarthritis menurut *The European League Against Rheumatism* terdiri dari 3 gejala dan 3 tanda. Tiga gejala terdiri dari nyeri yang persisten, kekakuan pada pagi hari, penurunan fungsi sendi. Sedangkan tiga tanda terdiri dari adanya krepitasi, penurunan *range of motion* (ROM) dan adanya pembesaran tulang (Wijaya, 2018). Sedangkan menurut *American Academy of Family Physicians* setiap sendi yang mengalami osteoarthritis memiliki gejala dan tanda yang khas (Sinusas, 2012).

Tabel 2. 1 Manifestasi klinis osteoarthritis (Sinusas, 2012)

No	Bagian Tubuh	Manifestasi Klinis
1	Tangan	Nyeri saat digerakkan, adanya <i>hypertrophic</i> pada <i>distal</i> dan <i>proximal</i> sendi <i>interphalangeal</i> , nyeri pada sendi <i>carpometacarpal</i> ibu jari
2	Bahu	Nyeri saat digerakkan, adanya penurunan ROM terutama pada rotasi <i>external</i> , adanya krepitus pada ROM

3	Lutut	Nyeri saat digerakkan, efusi sendi, krepitus pada ROM, adanya <i>popliteal cyst</i>
4	Panggul	Nyeri saat digerakkan, nyeri pada bokong, penurunan ROM khususnya pada rotasi internal
5	Kaki	Nyeri pada ambulasi, khususnya pada sendi <i>metatarsophalangeal</i> , penurunan ROM pada sendi <i>metatarsophalangeal</i> , adanya deformitas <i>hallux valgus</i>
6	Tulang belakang	Nyeri pada ROM, penurunan ROM, penurunan persepsi sensorik, refleks dan motorik pada ekstremitas bawah, <i>pseudoclaudication</i>

2.1.6 Penegakan diagnosis osteoarthritis

1. Anamnesis

Pada anamnesis kita tanyakan mengenai keluhan yang pasien rasakan sebelum datang ke rumah sakit. Keluhan khas yang muncul pada pasien osteoarthritis meliputi nyeri pada sendi yang memberat ketika digerakkan atau melakukan aktivitas, kekakuan pada pagi hari (kurang dari 30 menit), adanya krepitasi pada gerakan sendi aktif, tidak terdapat gejala sistemik (demam, penurunan berat badan dan lain-lain) (Kalim *and* Wahono, 2019).

2. Pemeriksaan Fisik

Gambaran klinis yang dapat petugas kesehatan temukan pada pemeriksaan fisik berupa nyeri tekan pada sendi seperti :

- a. Penurunan *range of motion* (ROM)
- b. Adanya krepitasi
- c. Adanya efusi sendi
- d. Pembengkakan dan deformitas pada tulang (Abramoff *and* Caldera, 2019).

3. Radiologi

Pemeriksaan foto polos pada sendi yang dicurigai osteoartritis dapat membantu dalam mengonfirmasi diagnosa dan menyingkirkan penyebab lain. Terdapat beberapa skema yang digunakan untuk evaluasi osteoartritis, tetapi skema yang paling sering digunakan pada pasien osteoartritis adalah skema *kellgren-lawrence* (Abramoff and Caldera, 2019).

Pada skema *kellgren-lawrence*, osteoartritis dibedakan menjadi 5 derajat, yaitu

- Grade 0 (A)* : Tidak ditemukan gambaran radiologis osteoartritis
- Grade 1 (B)* : Didapatkan penyempitan celah sendi yang meragukan dan kemungkinan terdapat osteofit
- Grade 2 (C)* : Didapatkan osteofit yang pasti dan kemungkinan didapatkan penyempitan celah sendi
- Grade 3 (D)* : Didapatkan osteofit sedang, penyempitan celah sendi dan kemungkinan adanya deformitas tulang
- Grade 4 (E)* : Didapatkan osteofit yang besar, penyempitan celah sendi, deformitas tulang dan sklerosis berat

(Abramoff and Caldera, 2019)



Gambar 2.1 Derajat osteoartritis menurut *kellgren-lawrence* (Abramoff and Caldera, 2019)

2.1.7 Tatalaksana osteoarthritis

Beberapa organisasi profesional telah mengembangkan beberapa pedoman dalam tatalaksana osteoarthritis. Pada pedoman tersebut menyarankan pasien dengan osteoarthritis untuk diberikan terapi non-farmakologi berupa edukasi, penurunan berat badan dan latihan yang terfokus pada penguatan ekstremitas bawah dan panggul. Kombinasi dari diet dan olahraga dapat menghasilkan penurunan berat badan, penghilang rasa sakit, peningkatan status fungsional dan pengurangan inflamasi penanda, dibandingkan dengan olahraga saja (Freeman, Starr and O'connor, 2021).

1. Terapi Komprehensif

a. Olahraga

Olahraga pada pasien osteoarthritis bertujuan untuk mengurangi rasa sakit dan meningkatkan mobilitas sendi serta mengontrol dan menstabilkan posisi tubuh (Kan *et al.*, 2019). Olahraga yang dianjurkan untuk pasien osteoarthritis berupa berjalan dan bersepeda. (Kolasinski *et al.*, 2020).

b. Penurunan berat badan

Berat badan yang berlebihan sudah menjadi faktor risiko dalam pengembangan keparahan osteoarthritis. Penurunan berat badan dapat dilakukan dengan cara diet rendah kalori, meningkatkan aktivitas fisik, penggunaan obat anti obesitas dan dapat juga dengan pembedahan seperti *gastric bypass* (Kan *et al.*, 2019).

c. *Cognitive behavioral therapy* (CBT)

CBT merupakan salah satu jenis psikoterapi yang digunakan untuk mengatasi berbagai masalah kejiwaan, termasuk stress, depresi dan gangguan kecemasan sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup pasien osteoarthritis (Kolasinski *et al.*, 2020).

d. Menggunakan tongkat dan penyangga lutut

Kedua alat ini akan membantu pasien dalam berjalan, meningkatkan stabilitas dan mengurangi nyeri pada sendi (Kolasinski *et al.*, 2020).

2. Terapi Farmakologi

a. NSAID

Penggunaan obat NSAID sangat efektif dalam meredakan nyeri pada pasien osteoarthritis (Hunter *and* Bierma-Zeinstra, 2019). NSAID topikal dapat digunakan pada pasien dengan osteoarthritis sendi tangan, sedangkan pada pasien osteoarthritis panggul NSAID topikal tidak bisa digunakan dikarenakan letak sendi yang dalam efek dari obat sangat sedikit (Kolasinski *et al.*, 2020). Penggunaan NSAID oral dilakukan ketika NSAID topikal tidak bisa dilakukan atau memiliki efek sedikit. NSAID oral sebaiknya diberikan untuk penggunaan jangka pendek dan dosis seminimal mungkin (Hunter *and* Bierma-Zeinstra, 2019)

b. *Intra-articular corticosteroid*

Intra-articular corticosteroid perlu dipertimbangkan sebagai tambahan terapi untuk menghilangkan nyeri skala sedang hingga berat pada pasien osteoarthritis (Winangun, 2019). Terapi ini dianjurkan pada pasien dengan

osteoarthritis yang tidak respon terhadap NSAID dan analgesik oral. (Hunter *and* Bierma-Zeinstra, 2019).

c. Acetaminophen

Penggunaan acetaminophen diindikasikan pada pasien dengan kontraindikasi pada NSAID. Pemantauan rutin hepatotoksitas diperlukan pada pasien yang menerima pengobatan ini secara teratur. Penggunaan obat ini dianjurkan pada pengobatan jangka pendek dengan dosis maksimal 3 mg (Kolasinski *et al.*, 2020).

3. Pembedahan

Terapi ini hanya diberikan pada pasien dengan osteoarthritis stadium akhir (Kolasinski *et al.*, 2020). Sebelum pembedahan dilakukan persetujuan baik dari pasien dan keluarga pasien sangat dibutuhkan, selain itu pemberian informasi mengenai keberhasilan dan kegagalan dari terapi perlu dilakukan (Kloppenborg *and* Berenbaum, 2020).

2.1.8 Komplikasi osteoarthritis

Komplikasi yang dapat terjadi pada pasien osteoarthritis berupa nyeri, terjatuh, kesulitan berjalan, malaligament sendi, penurunan *range of motion* (ROM), radikulopati (Sen *and* Hurley, 2022).

2.1.9 Prognosis osteoarthritis

Prognosis untuk pasien osteoarthritis tergantung pada sendi mana yang terkena, tingkat gejala dan gangguan fungsional. Beberapa pasien relatif tidak terpengaruh oleh osteoarthritis, sementara yang lain dapat mengalami kecacatan. Dalam beberapa kasus,

operasi penggantian sendi memberikan hasil jangka panjang yang baik. (Sen *and* Hurley, 2022)

2.2 Kadar Asam Urat

2.2.1 Definisi asam urat

Asam urat merupakan hasil metabolisme dari pencernaan protein seperti daging, kacang, beberapa sayuran atau hasil dari penguraian senyawa purin yang nantinya akan dikeluarkan melalui ginjal, feses, dan keringat (Nurhamidah *and* Nofiani, 2015).

2.2.2 Metabolisme asam urat

Sintesis asam urat diawali dengan terbentuknya basa purin dan gugus *ribose*, yaitu *5-phosphorynboyl-1-pirophosphat* (PRPP) yang berasal dari *ribose 5 fosfat*. PRPP akan bereaksi dengan *glutamin* membentuk *fosforibosilamin* yang dikatalisis oleh enzim PRPP *glutamil amidotransferase*, *inosinemonophosphate* (IMP), *adeninemonophosphate* (AMP), *guaninemonophospahte* (GMP). AMP akan mengalami deaminasi menjadi inosin, GMP akan mengalami defosforilasi menjadi *inosin* dan *guanosin* dan IMP akan mengalami defosforilasi menjadi *inosin*, *guanosin* dan *hypoxanthine*. *Hypoxanthine* akan diubah oleh *xanthine oxidase* menjadi *xanthine* serta guanin akan mengalami deaminasi menjadi *xanthine* juga. *Xanthine* akan diubah oleh *xanthine oxidase* menjadi asam urat (Chilappa *et al.*, 2015).

2.2.3. Faktor risiko asam urat

1. Faktor risiko tidak bisa dikontrol

a. Usia

Seseorang dengan usia tua akan lebih berisiko mengalami kenaikan kadar asam urat. Penuaan akan menyebabkan penurunan aktivitas hormon yang berakibat adanya gangguan pada pembentuk enzim *Hypoxanthine Guanine Phosphoribosyl Transferase* (HGPRT) (Riswana and Mulyani, 2022).

b. Jenis Kelamin

Pembuangan asam urat dibantu oleh hormon esterogen dalam urin, hal ini menyebabkan pria akan memiliki risiko untuk mengalami peningkatan asam urat 4 kali lipat dibandingkan dengan perempuan. Peningkatan kadar asam urat pada perempuan akan meningkat apabila sudah memasuki masa menopause karena rendahnya hormon esterogen yang membantu pembuangan asam urat melalui urin (Riswana and Mulyani, 2022).

c. Genetik

Genetik dapat mempengaruhi kadar asam urat, terutama pada pria yang homozigot (Riswana and Mulyani, 2022).

2. Faktor risiko bisa dikontrol

a. Konsumsi alkohol

Konsumsi alkohol dapat menyebabkan peningkatan kadar asam urat melalui dua mekanisme yaitu, peningkatan produksi asam urat dan penurunan ekskresi asam urat. Peningkatan produksi asam urat dikarenakan konsumsi alkohol dapat meningkatkan degradasi ATP menjadi prekursor asam urat. Penurunan ekskresi asam urat dari ginjal terjadi karena alkohol dapat meningkatkan asam laktat pada darah yang menghambat ekskresi (Putra and Putra, 2010).

b. Index massa tubuh (IMT)

Peningkatan IMT akan mempengaruhi peningkatan asam urat. Hal ini dikarenakan karena peningkatan sintesis asam lemak dihati berhubungan dengan peningkatan sintesis purin melalui jalur *de novo*. IMT juga berhubungan dengan resistensi insulin yang pada akhirnya akan mempengaruhi kurangnya ekskresi asam urat (Riswana *and* Mulyani, 2022).

c. Asupan purin

Peningkatan konsumsi purin akan menyebabkan penderita kekurangan *Hypoxanthine Guanine Phosphoribosyl Transferase* (HGPRT), sehingga akan menyebabkan terganggunya metabolisme purin (Riswana *and* Mulyani, 2022).

d. Obat-obatan

Beberapa obat dapat meningkatkan kadar asam urat serum melalui penurunan ekskresi akibat adanya kompetisi antara asam urat dengan obat didalam tubulus ginjal. Agen diuretik seperti furosemide, hidroklorotiazid dan spironolakton akan meningkatkan reabsorpsi asam urat didalam tubulus ginjal sehingga menyebabkan peningkatan kadar asam urat. Obat lain juga dapat menyebabkan peningkatan kadar asam urat yaitu aspirin. Aspirin dosis rendah mampu menghambat ekskresi asam urat didalam tubulus ginjal (Yunita, Fitriana *and* Gunawan, 2018).

2.2.4 Cara pengukuran kadar asam urat

Pemeriksaan asam urat darah di laboratorium dapat dilakukan dengan 2 cara yaitu metode stik dan enzimatik. Pada metode stik menggunakan alat *UAsure blood uric acid* yang digabung dengan teknologi biosensor yang spesifik terhadap asam urat. Sedangkan pada metode enzimatik pemeriksaan dilakukan dengan pemecahan asam urat menjadi *allantoin* dan *hydrogen peroksida* oleh *uricase*. Kemudian, dengan adanya *peroksidase*, *peroksid*, *toos* dan *4-aminophenazone* akan terbentuk warna *quinoneimine* dengan intensitas warna sebanding dengan kadar asam urat (Utami, 2018).

2.4 Hubungan antara Kadar Asam Urat dengan Keparahan Osteoarthritis

Pada suatu studi melaporkan pemeriksaan sendi dengan CT menunjukkan sendi dengan deposisi kristal MSU 5-10 kali memiliki fitur radiografi osteoarthritis, termasuk adanya osteofit, sklerosis subkondral dan penyempitan sendi. Begitu juga pada studi *cadaver* pergelangan kaki menunjukkan deposit MSU terlokalisasi bersama dengan kerusakan tulang rawan yang khas pada osteoarthritis. Dengan demikian, osteoarthritis tampaknya terkait dengan adanya deposisi kristal MSU (Neogi, Krasnokutsky and Pillinger, 2019).

Terdapat satu penelitian yang menunjukkan peningkatan kadar asam urat pada sendi disebabkan karena adanya lapisan *synovial* pada pasien osteoarthritis yang lebih *permeable* terhadap air daripada asam urat. Hal ini menyebabkan resorpsi air dari cairan sendi ke darah lebih cepat daripada resorpsi asam urat. Mengkristalnya asam urat pada sendi disebabkan adanya permukaan *nukleasi* pada kartilago sendi dimana hal tersebut sangat dibutuhkan dalam proses kristalisasi. Kristalisasi ini juga

disebabkan karena adanya molekul intrinsik dari kartilago yaitu *chondroitin sulfat* terutama CS6 yang berada di permukaan kartilago yang berfungsi sebagai penghambat pengendapan asam urat serta CS4 yang berada di lapisan lebih dalam daripada CS6 yang berfungsi sebagai *promotor* pengendapan asam urat. Saat terjadi degradasi dari permukaan kartilago secara bersamaan CS6 yang berada pada permukaan akan ikut hancur, sehingga jumlah CS4 yang lebih banyak akan menyebabkan pengendapan asam urat yang lebih cepat. Kondrosit pada osteoarthritis akan mensekresi matrix *metalloproteinase* (MMPs) seperti MMP3 dan MMP13 dan disaat yang bersamaan *aggrecenase* seperti ADAMTS-4 dan ADAMTS-5 akan mengakibatkan penuaan dan kematian sel lebih awal. Pada beberapa penelitian juga menyebutkan bahwa paparan asam urat dengan kondrosit akan meningkatkan regulasi dari IL-1B, MMPS, sintesis nitrit oxide yang berperan dalam degradasi dari *proteoglycan* serta akan meningkatkan regulasi dari NLRP3 yang bertanggung jawab sebagai aktifator dari IL-1B dan IL-18. Hal tersebut akan menuntun adanya *synovitis*, *screlosis subchondral*, pembentukan osteofit dan lesi dari sumsum tulang (Neogi, Krasnokutsky and Pillinger, 2019)