



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus Tipe 2

2.1.1 Definisi

Diabetes melitus (DM) merupakan gangguan metabolik berupa tingginya kadar glukosa atau hiperglikemia tubuh. Diabetes melitus ditandai dengan gangguan pada metabolisme karbohidrat, protein dan lemak. Disregulasi metabolik yang parah, koma hiperosmolar nonketotik atau ketoasidosis dapat terjadi (Holt, 2019). Diabetes melitus dapat terjadi karena kelainan pada sekresi insulin, kerja insulin yang terganggu atau keduanya (Perkeni, 2021). Insulin khususnya memainkan peran yang penting sebagai hormon anabolik yang bisa memengaruhi metabolisme. Pada kelainan metabolik terkait dengan diabetes melitus terutama berpengaruh pada jaringan yaitu jaringan adiposa, otot rangka, juga hati karena resistensi insulin (Antar *et al.*, 2023). Diabetes melitus diklasifikasikan menjadi diabetes melitus tipe 1 (DMT1), diabetes melitus tipe 2 (DMT2), diabetes melitus gestasional (GDM) serta tipe spesifik yang berkaitan dengan penyebab lain sesuai tabel 2.1 (Perkeni, 2021).

Tabel 2.1 Klasifikasi Diabetes melitus (Perkeni, 2021)

Klasifikasi	Definisi
Diabetes melitus tipe 1	Destruksi sel beta pankreas, umumnya berhubungan dengan defisiensi insulin absolut - Autoimun - Idiopatik
Diabetes melitus tipe 2	Bervariasi, mulai yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin.
Diabetes melitus Gestasional	Diabetes yang didiagnosis pada trimester kedua atau ketiga kehamilan dimana sebelum kehamilan tidak didapatkan diabetes.

Tabel 2.1 Lanjutan

Klasifikasi	Definisi
Tipe spesifik yang berkaitan dengan penyebab lain	- Sindroma diabetes monogenik (diabetes neonatal, <i>maturity onset diabetes of the young</i> [MODY]) - Penyakit eksokrin pankreas (fibrosis kistik, pankreatitis) - Disebabkan oleh obat atau zat kimia (misalnya penggunaan glukokortikoid pada terapi HIV/AIDS atau setelah transplantasi organ)

Diabetes melitus tipe 2 merupakan jenis diabetes yang paling umum, yaitu mencakup sekitar 90% yang ditandai dengan sekresi insulin oleh sel β pulau pancreas yang kurang, adanya resistensi insulin jaringan (IR) serta respons sekresi insulin kompensasi tidak memadai. Perkembangan penyakit menyebabkan sekresi insulin tidak bisa mempertahankan homeostasis glukosa, sehingga menghasilkan hiperglikemia. Pasien DMT2 sebagian besar mengalami obesitas, memiliki persentase lemak tubuh lebih tinggi, terutama di daerah perut. Pendorong utama DMT2 adalah meningkatnya obesitas global, juga gaya hidup yang kurang bergerak, pola makan yang berkalori tinggi serta penuaan populasi (Galicia-garcia *et al.*, 2020).

2.1.2 Epidemiologi

Diabetes merupakan penyakit yang menyebar secara global. Perubahan gaya hidup dan meningkatnya angka obesitas menyebabkan prevalensi diabetes terus meningkat di seluruh dunia. Pada tahun 2024, jumlah penderita diabetes secara global mencapai 589 juta orang. Menurut Internasional Diabetes Federation (IDF), sekitar 10% populasi di Amerika mengalami diabetes pada tahun 2015, dengan 7 juta di antaranya belum terdiagnosis. Risiko diabetes juga meningkat seiring bertambahnya usia, di mana sekitar 25% populasi berusia di atas 65 tahun menderita penyakit ini.

Berbagai studi epidemiologi menunjukkan tren peningkatan angka kejadian dan prevalensi diabetes tipe 2 di berbagai belahan dunia. WHO memperkirakan bahwa jumlah penderita diabetes tipe 2 akan mengalami peningkatan signifikan dalam beberapa tahun mendatang. Di Indonesia, WHO memprediksi jumlah penderita diabetes tipe 2 akan meningkat dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. Selain itu, prediksi dari International Diabetes Federation (IDF) juga menunjukkan bahwa jumlah penderita diabetes di Indonesia akan meningkat dari 10,7 juta pada tahun 2019 menjadi 13,7 juta pada tahun 2030 (Perkeni, 2021).

2.1.3 Manifestasi Klinis

Berbagai gejala dapat ditemukan pada pasien DM. Gejala klasik pada pasien diabetes melitus meliputi *poliuria*, *polidipsia*, *polifagia* dan terjadinya penurunan berat badan tidak dapat dijelaskan penyebabnya (Mariadoss *et al.*, 2022). Gejala lain dari diabetes melitus dapat berupa badan terasa lemah, kesemutan, kulit gatal, mata menjadi kabur, dan terjadinya disfungsi ereksi pada laki-laki, serta pruritus vulva pada perempuan (Perkeni, 2021).

2.1.4 Faktor Risiko

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) dipengaruhi oleh kombinasi faktor genetik, metabolik, dan lingkungan yang saling berinteraksi (Galicia-garcia *et al.*, 2020). Faktor risiko DM tipe 2 terdiri dari faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi, faktor risiko yang dapat dimodifikasi dan faktor lain dengan risiko DM (KEMENKES, 2020).

2.1.4.1 Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi

Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi terdiri dari ras dan etnik, riwayat keluarga DM, risiko menderita intoleransi glukosa dengan meningkatnya usia >45 tahun, riwayat melahirkan dengan BB bayi >4000 gr atau riwayat menderita DM gestasional, riwayat lahir memiliki berat badan kurang dari 2,5 kg (KEMENKES, 2020). Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi, seperti etnis dan riwayat keluarga dengan diabetes, memiliki dasar genetik yang kuat (Galicia-garcia *et al.*, 2020).

2.1.4.2 Faktor risiko yang dapat dimodifikasi

Faktor risiko yang dapat dimodifikasi meliputi berat badan lebih atau obesitas, kurangnya aktivitas fisik, hipertensi dengan tekanan darah >140/80 mmHg, Dislipidemia (HDL<35mg/dL dan/atau trigliserida>250mg/dL), diet tidak sehat dengan gula tinggi dan rendah serat (KEMENKES, 2020). Namun, penelitian menunjukkan bahwa banyak kasus DMT2 dapat dicegah dengan mengelola faktor risiko yang dapat dimodifikasi terdiri dari obesitas, kurangnya aktivitas fisik, dan pola makan yang tidak sehat (Galicia-garcia *et al.*, 2020). Faktor lingkungan juga berperan besar dalam perkembangan DMT2. Obesitas menjadi faktor utama, di mana kelebihan berat badan dapat memicu peradangan melalui sitokin seperti TNF- α dan IL-6, yang kemudian menyebabkan resistensi insulin dan gangguan metabolisme lemak (Decroli, 2019). Selain obesitas, pola makan berlebihan, kebiasaan merokok, konsumsi alkohol, hipertensi, serta kurangnya aktivitas fisik juga meningkatkan risiko DMT2 (Mariadoss *et al.*, 2022).

2.1.5 Patogenesis

Patomekanisme utama penyebab DM2 adalah defek produksi insulin dan terjadinya resistensi insulin pada jaringan perifer (Mlynarska *et al.*, 2025). Insulin tidak dapat bekerja secara optimal di sel otot, lemak, dan hati sehingga memaksa pankreas mengkompensasi untuk memproduksi insulin lebih banyak. Ketika produksi insulin oleh sel beta pankreas tidak adekuat guna mengkompensasi peningkatan resistensi insulin, maka kadar glukosa darah akan meningkat, pada saatnya akan terjadi hiperglikemia kronik. Hiperglikemia kronik pada DM2 semakin merusak sel beta di satu sisi dan memperburuk resistensi insulin di sisi lain, sehingga penyakit DM2 semakin progresif. Secara klinis, makna resistensi insulin adalah adanya konsentrasi insulin yang lebih tinggi dari normal yang dibutuhkan untuk mempertahankan normoglikemia. Pada tingkat seluler, resistensi insulin menunjukkan kemampuan yang tidak adekuat dari insulin signaling mulai dari pre reseptor, reseptor, dan post reseptor. Secara molekuler beberapa faktor yang diduga terlibat dalam patogenesis resistensi insulin antara lain, perubahan pada protein kinase B, mutasi protein *Insulin Receptor Substrate* (IRS), peningkatan fosforilasi serin dari protein IRS, Phosphatidylinositol 3 Kinase (PI3 Kinase), protein kinase C, dan mekanisme molekuler dari inhibisi transkripsi gen IR (*Insulin Receptor*) (Decroli, 2019). Dalam kondisi ini, insulin tidak bekerja dengan baik, sehingga tubuh berusaha mengimbangnya dengan meningkatkan produksi insulin untuk menjaga kadar gula darah tetap stabil. Namun, seiring waktu, produksi insulin menurun, yang akhirnya menyebabkan diabetes melitus tipe 2.

Diabetes melitus tipe 2 (T2DM) pada dasarnya disebabkan oleh dua mekanisme utama, yaitu gangguan sekresi insulin oleh sel β pankreas dan resistensi

insulin (IR) pada jaringan perifer. Gangguan fungsi sel β pankreas mengurangi kemampuan tubuh dalam menghasilkan insulin yang cukup untuk mempertahankan kadar glukosa darah. Sementara itu, IR menyebabkan peningkatan produksi glukosa di hati dan menurunnya penyerapan glukosa oleh otot serta jaringan adiposa. Kondisi ini menimbulkan lingkaran patologis antara sekresi dan kerja insulin yang pada akhirnya berujung pada hiperglikemia (Młynarska *et al.*, 2025).

Resistensi insulin didefinisikan sebagai penurunan sensitivitas sel target terhadap aksi insulin, sehingga insulin tidak mampu secara optimal menurunkan kadar glukosa darah. Kondisi ini dapat dipicu oleh penurunan sekresi insulin, adanya faktor penghambat kerja insulin di dalam plasma, maupun berkurangnya respons jaringan target. Selain itu, kelebihan produksi hormon tertentu seperti glukagon, glukokortikoid, dan katekolamin juga dapat memperburuk terjadinya IR. Keseimbangan antara insulin dan glukagon menjadi sangat penting karena menentukan aktivitas enzim-enzim metabolik yang berperan dalam regulasi kadar glukosa (Młynarska *et al.*, 2025).

2.1.5.1 Resistensi Insulin pada Otot Rangka.

Otot rangka merupakan salah satu jaringan utama dalam metabolisme glukosa. Pada kondisi normal, insulin memicu translokasi GLUT4 ke membran sel sehingga glukosa dapat masuk ke dalam sel otot dan disimpan sebagai glikogen. Gangguan pada reseptor insulin, GLUT4, maupun jalur pensinyalan intraseluler akan menghambat proses ini dan mengakibatkan hiperglikemia. Faktor lingkungan, seperti obesitas, juga berkontribusi melalui mekanisme infiltrasi sel imun dan pelepasan molekul proinflamasi yang memicu peradangan otot dan meningkatkan

IR. Sebaliknya, aktivitas fisik terbukti meningkatkan penyerapan glukosa oleh otot dan memperbaiki sensitivitas insulin (Młynarska *et al.*, 2025).

2.1.5.2 Resistensi Insulin pada Jaringan Adiposa.

Resistensi insulin pada jaringan adiposa ditandai dengan berkurangnya kemampuan insulin menekan lipolisis dan penyerapan glukosa. Akibatnya, pelepasan Free Fatty Acid (FFA) ke dalam plasma meningkat. Akumulasi FFA di hati akan mengganggu sinyal insulin dan merangsang glukoneogenesis, sehingga memperburuk hiperglikemia. Pada obesitas, peningkatan massa jaringan adiposa memicu hipoksia, fibrosis, dan peradangan yang menyebabkan pelepasan sitokin proinflamasi. Kondisi inflamasi metabolik kronis yang timbul berperan penting dalam patogenesis IR dan T2DM (Młynarska *et al.*, 2025).

2.1.5.3 Resistensi Insulin pada Hati.

Insulin memiliki fungsi penting dalam regulasi metabolisme hati, antara lain menghambat glukoneogenesis, meningkatkan sintesis glikogen, serta mengatur metabolisme lipid. Namun, pada kondisi IR, hati gagal memberikan respons yang sesuai terhadap insulin meskipun kadarnya meningkat. Akibatnya, hati tetap memproduksi glukosa secara berlebihan, mengurangi penyimpanan glikogen, serta meningkatkan lipogenesis dan produksi sitokin proinflamasi. Mekanisme ini berkontribusi terhadap terjadinya hiperglikemia sekaligus memperkuat kondisi inflamasi sistemik yang semakin memperburuk IR (Młynarska *et al.*, 2025).

2.1.6 Penegakan diagnosis

Diabetes melitus (DM) didiagnosis berdasarkan pemeriksaan kadar glukosa darah dan/atau HbA1c sesuai table 2.2. Pengukuran kadar glukosa darah sebaiknya dilakukan dengan metode enzimatik menggunakan sampel plasma darah dari vena.

Hasil pemeriksaan menunjukkan DM jika hasil pemeriksaan glukosa plasma puasa minimal 8 jam ≥ 126 mg/dL atau pemeriksaan Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) glukosa plasma 2-jam ≥ 200 mg/dL atau pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL atau pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ (Perkeni, 2021).

Tabel 2.2 Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus (Perkeni, 2021)

Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam. Atau
Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dL 2-jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram. Atau
Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL dengan keluhan klasik atau krisis hiperglikemia. Atau
Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh National Glycohaemoglobin Standardization Program (NGSP) dan Diabetes Control and Complications Trial assay (DCCT).

2.1.7 Tatalaksana

Pengobatan diabetes melitus tipe 2 (DMT2) terdiri dari tatalaksana farmakologi dan nonfarmakologi. Tatalaksana nonfarmakologi meliputi perubahan gaya hidup, seperti menjaga pola makan dan rutin berolahraga (Decroli, 2019). Terapi farmakologi dapat berupa obat-obatan yang diminum (oral) atau suntikan.

Obat antihiperglikemia oral terbagi menjadi beberapa kelompok. Pertama, obat pemacu sekresi insulin (*insulin secretagogue*), seperti sulfonilurea, yang merangsang pankreas untuk memproduksi lebih banyak insulin. Contoh obatnya adalah glibenclamide, glipizide, dan glimepiride. Namun, obat ini bisa menyebabkan efek samping seperti gula darah rendah (*hipoglikemia*) dan peningkatan berat badan. Kelompok lain yang serupa adalah glinid, yang bekerja lebih cepat tetapi sudah tidak tersedia di Indonesia (Perkeni, 2021).

Selanjutnya, ada obat yang meningkatkan sensitivitas tubuh terhadap insulin (insulin sensitizers). Metformin adalah pilihan pertama dalam terapi DMT2 karena mengurangi produksi glukosa di hati dan membantu tubuh menyerap glukosa lebih baik. Namun, metformin tidak dianjurkan untuk pasien dengan gangguan ginjal atau hati yang serius. Selain itu, ada tiazolidinedion (TZD), seperti pioglitazone, yang meningkatkan respons tubuh terhadap insulin, tetapi dapat menyebabkan penumpukan cairan sehingga kurang cocok untuk pasien dengan penyakit jantung (Perkeni, 2021).

Ada juga obat yang bekerja dengan menghambat penyerapan glukosa di usus, seperti penghambat alfa glukosidase, contohnya acarbose. Efek sampingnya bisa berupa perut kembung dan gas berlebihan. Sementara itu, penghambat enzim DPP-4, seperti sitagliptin, vildagliptin, dan linagliptin, membantu menjaga hormon pengatur gula darah tetap aktif, sehingga meningkatkan produksi insulin dan mengurangi pelepasan glukagon. Obat lain yang cukup efektif adalah penghambat SGLT-2, yang mencegah ginjal menyerap kembali glukosa, sehingga gula darah dikeluarkan melalui urin (Perkeni, 2021).

Selain obat oral, terapi suntik juga digunakan dalam pengobatan DMT2. Insulin diberikan kepada pasien dengan kadar HbA1c di atas 7,5% meskipun sudah menggunakan obat oral, atau dalam kondisi darurat seperti ketoasidosis dan hiperglikemia berat. Ada juga agonis GLP-1, yang bekerja dengan meningkatkan sekresi insulin setelah makan serta membantu menurunkan berat badan (Perkeni, 2021).

Dalam beberapa kasus, kombinasi beberapa jenis obat dapat diberikan untuk mengontrol gula darah dengan lebih efektif. Selain mengonsumsi obat, pasien juga

harus tetap menjaga pola makan sehat dan rutin berolahraga agar pengobatan bekerja dengan optimal (Perkeni, 2021).

2.2 Osteoarthritis

2.2.1 Definisi

Osteoarthritis adalah penyakit sendi yang bersifat kronis dan degeneratif, yang terjadi karena kerusakan tulang rawan pada sendi. Kondisi ini menyebabkan gejala seperti nyeri, bengkak, dan kekakuan di sekitar sendi (IRA, 2023). Penyakit ini dapat menyerang semua jenis sendi, dengan gejala nyeri, kekakuan, dan penurunan mobilitas yang tidak hanya menyebabkan ketidaknyamanan tetapi juga membatasi aktivitas sehari-hari (Bliddal, 2020). Osteoarthritis sering disebut penyakit degenerasi tulang rawan karena kerusakan sendi yang semakin memburuk seiring waktu. Beberapa faktor yang meningkatkan risiko OA meliputi kelebihan berat badan, usia lanjut, riwayat cedera sendi berulang, tindakan bedah pada sendi, dan faktor genetik (Coaccioli *et al.*, 2022). Pada sendi yang terkena OA, terdapat perubahan seperti kerusakan progresif pada tulang rawan artikular, penebalan tulang di bawah tulang rawan (subkondral), pembentukan tonjolan tulang kecil (osteofit), peradangan pada lapisan sendi (sinovium), degenerasi ligamen dan meniskus, serta penebalan kapsul sendi (Krishnan & Grodzinsky, 2018).

2.2.2 Etiologi

Penyebab OA bersifat beragam dan melibatkan banyak faktor, seperti cedera sendi, obesitas, penuaan, dan faktor keturunan (Chen *et al.*, 2017). Osteoarthritis primer terjadi tanpa riwayat trauma atau penyakit lain yang mendasari, tetapi sering dikaitkan dengan faktor risiko seperti yang disebutkan. Sementara itu, osteoarthritis

sekunder muncul akibat adanya gangguan pada sendi sebelumnya. Beberapa kondisi yang dapat menyebabkan OA sekunder meliputi cedera atau trauma pada sendi, kelainan bawaan pada sendi, arthritis inflamasi, nekrosis avaskular, infeksi pada sendi (arthritis infeksius), penyakit Paget, osteoporosis, osteochondritis dissecans, serta gangguan metabolik seperti hemochromatosis dan penyakit Wilson. Selain itu, beberapa penyakit genetik seperti sindrom Ehlers-Danlos dan sindrom Marfan, serta kelainan darah seperti hemoglobinopati, juga dapat memicu OA sekunder (Ahmed & Al-Ghafoor, 2022).

2.2.3 Epidemiologi

Secara global didapatkan hasil 607 juta orang menderita OA dengan kasus baru sebanyak 46,6 juta dan 21,3 juta DALY tahun 2021. Angka insiden, prevalensi, serta DALY pada OA lutut lebih dari 56%. Angka OA yang distandarisasi pada usia lebih tinggi perempuan dibandingkan dengan laki-laki. Eropa Barat, Asia Timur dan Asia Selatan adalah tiga wilayah teratas, sedangkan Amerika Serikat, Tiongkok dan India adalah tiga negara teratas yang memiliki beban tertinggi. Indeks massa tubuh (IMT) di atas normal menghasilkan 4,43 juta DALY yang meningkat sebesar 205,10% (Qiao *et al.*, 2024).

Di Indonesia, prevalensi OA lutut berdasarkan pemeriksaan radiologi mencapai 15,5% pada pria dan 12,7% pada wanita usia 40–60 tahun. Sebuah penelitian di Bandung pada pasien yang berobat ke Klinik Reumatologi Rumah Sakit Hasan Sadikin menunjukkan bahwa OA adalah kasus reumatik terbanyak. Pada tahun 2007, OA menyebabkan 74,48% dari total 1.297 kasus reumatik, dengan 69% penderitanya adalah wanita, dan sebagian besar merupakan osteoarthritis lutut (87%). Pada tahun 2010, dari 2.760 kasus reumatik, 73% diantaranya adalah OA.

Data ini menunjukkan bahwa OA semakin sering ditemui dalam praktik medis sehari-hari di Indonesia (IRA, 2023).

2.2.4 Manifestasi Klinis

Gejala klinis OA meliputi kekakuan pada sendi, terutama di pagi hari atau setelah periode istirahat. Sendi yang terpengaruh bisa mengalami pembengkakan pada tulang, terdengar suara krepitus saat digerakkan, serta adanya keterbatasan dalam pergerakan sendi. Peradangan umumnya tidak terjadi atau hanya terjadi dalam skala ringan. Osteoarthritis dapat mempengaruhi berbagai sendi, terutama di lutut, jari tangan, jari kaki, tulang belakang, dan panggul (IRA, 2023). Osteoarthritis merupakan diagnosis klinis yang dapat dipastikan jika ditemukan gejala pada pasien dengan beberapa kriteria yaitu, nyeri yang semakin buruk saat beraktivitas dan membaik saat beristirahat, usia lebih dari 45 tahun, kekakuan pagi hari yang berlangsung kurang dari 30 menit, pembesaran sendi tulang, dan keterbatasan gerakan (Ahmed & Al-Ghafoor, 2022).

2.2.5 Klasifikasi

Osteoarthritis dapat diklasifikasikan dengan berbagai cara untuk membantu memahami dan mengelola penyakit ini lebih baik. Secara klinis, OA dibagi menjadi dua jenis: OA primer dan OA sekunder (Wise *et al.*, 2018). Osteoarthritis primer atau OA idiopatik penyebabnya tidak diketahui tetapi OA primer sering dihubungkan proses penuaan dan degenerasi. Sedangkan penyebab osteoarthritis sekunder antara lain metabolik, kelainan anatomi atau struktur sendi, trauma dan inflamasi (IRA, 2023).

Osteoarthritis Primer sering terjadi pada lansia, volume air di kartilago meningkat tetapi susunan protein terdegenerasi, sehingga kartilago mengelupas.

Pada usia tua, terdapat kehilangan total di bantalan kartilago. Penggunaan berulang-ulang dari sendi dapat menyebabkan bantalan tulang mengalami iritasi dan meradang, sehingga terjadi nyeri dan pembengkakan sendi. Hilangnya bantalan kartilago bisa menyebabkan gesekan pada tulang, nyeri serta keterbatasan mobilisasi sendi. Inflamasi di daerah kartilago bisa menyebabkan terjadinya pertumbuhan tulang baru pada sekitar sendi (Ken Siwi, 2022). Osteoarthritis sekunder merupakan OA yang terdapat kelainan endokrin, metabolik, inflamasi, pertumbuhan serta imobilisasi yang lama. Osteoarthritis sekunder memiliki faktor risiko yaitu obesitas, operasi struktur sendi berulang, dan sebagainya (Ken Siwi, 2022).

Sistem klasifikasi osteoarthritis berdasarkan derajat keparahan menggunakan skala *Kellgren dan Lawrence*. Pendekatan menggunakan radiologi dapat dilakukan dengan penilaian skala *Kellgren dan Lawrence* untuk mengklasifikasikan osteoarthritis berdasarkan perubahan yang terlihat pada sinar-X (Cueva *et al.*, 2022).

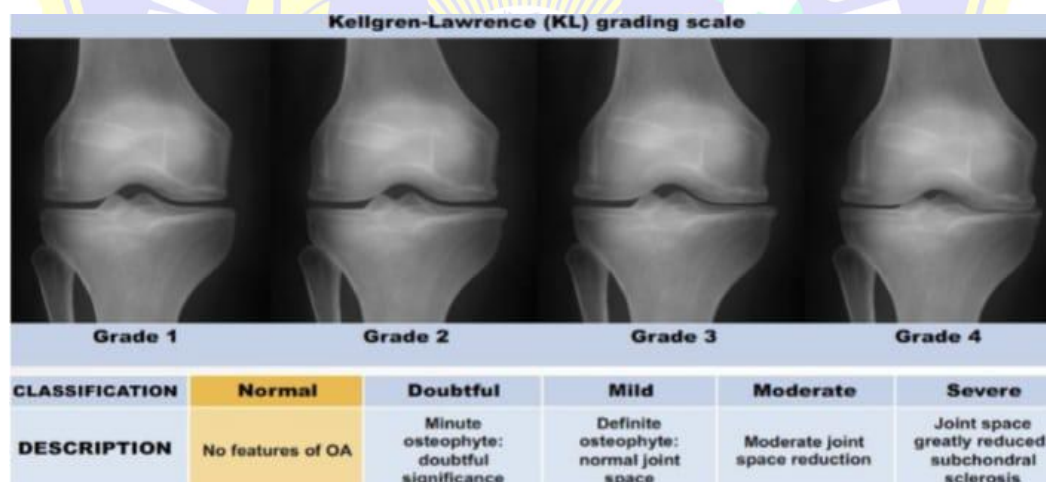
2.2.6 Derajat Keparahan

Pemeriksaan radiografi polos dapat menunjukkan perubahan struktural pada sendi pasien dengan OA. Beberapa temuan yang dapat terlihat melalui pemeriksaan ini meliputi penyempitan celah sendi, osteofit (tulang tambahan), sklerosis subkondral (pengerasan tulang di bawah sendi), kista subkondral, hiperosteogenesis di tepi sendi, dan efusi (penumpukan cairan). Untuk menilai keparahan OA, digunakan sistem klasifikasi *Kellgren dan Lawrence*, yang membagi tingkat keparahan OA lutut dalam lima derajat (0 hingga 4) berdasarkan kombinasi penilaian osteofit dan penyempitan celah sendi (Ken Siwi, 2022). Pasien yang diduga menderita OA lutut akan menjalani pemeriksaan radiografi dengan proyeksi

anteroposterior, dalam posisi berdiri dengan lutut ditekuk 20° dan kaki diputar ke luar sekitar 5°. Meta-analisis menunjukkan bahwa radiografi polos memiliki keandalan yang baik dalam menilai derajat keparahan OA berdasarkan penyempitan celah sendi (IRA, 2023).

Tabel 2.3 Derajat Keparahan OA (Kohn *et al.*, 2016).

Derajat	Keterangan
0	Tidak ada OA
1	Penyempitan ruang sendi yang diragukan dengan kemungkinan pembentukan osteofit
2	Kemungkinan penyempitan ruang sendi dengan pembentukan osteofit yang pasti
3	Penyempitan ruang sendi yang pasti, pembentukan osteofit sedang, beberapa sklerosis, dan kemungkinan deformitas ujung tulang
4	Pembentukan osteofit yang besar, penyempitan ruang sendi yang parah dengan sklerosis yang nyata dan deformitas ujung tulang yang pasti.



Gambar 2.1 Derajat Keparahan OA (Ahmed & Al-Ghafoor, 2022)

2.2.7 Faktor Risiko

Faktor risiko OA dapat dikelompokkan menjadi dua kategori. Pertama, faktor kerentanan individu, seperti usia yang semakin bertambah, obesitas, jenis kelamin perempuan, biomekanika sendi, dan faktor genetik. Kedua, faktor yang memengaruhi stabilitas biomekanik sendi, seperti cedera, penggunaan sendi secara

berulang akibat pekerjaan atau aktivitas rekreasi, serta kelainan poros atau malalignment sendi (Coaccioli *et al.*, 2022).

2.2.8 Patogenesis

Sendi lutut memiliki berbagai struktur yang bekerja sama untuk memberikan dukungan mekanis dan menjaga kesehatan sendi. Tulang subkondral, yang kaya akan kolagen tipe I, membantu tulang rawan artikular yang sebagian besar terdiri dari kolagen tipe II dan proteoglikan dalam menyediakan permukaan yang halus untuk pergerakan sendi. Meniskus, yang tersusun dari air, proteoglikan, dan kolagen, berfungsi untuk meredam gaya mekanis yang diterima sendi. Selain itu, cairan sinovial, yang berfungsi melumasi ruang sendi, diproduksi oleh membran sinovial dan mengandung asam hialuronat serta lubrisin (disebut juga proteoglikan 4 atau PRG4). Lapisan tulang rawan superfisial berperan penting dalam menjaga keseimbangan kadar air di tulang rawan. Jika lapisan ini rusak, kadar air terganggu sehingga kemampuan tulang rawan dalam menahan beban menurun (Giorgino *et al.*, 2023).

Pada tahap awal OA lutut, terjadi perubahan pada struktur kolagen dan proteoglikan, serta degenerasi meniskus. Perubahan ini mengganggu mekanisme perlindungan alami sendi, sehingga menyebabkan kerusakan meniskus dan erosi tulang rawan artikular. Selain itu, sitokin proinflamasi yang memicu peradangan berperan dalam mempercepat kerusakan sendi. Kondrosit, yaitu sel yang bertugas memelihara tulang rawan, awalnya mencoba memperbaiki kerusakan dengan meningkatkan produksi matriks tulang rawan. Namun, respons ini juga menghasilkan mediator inflamasi yang memperburuk kerusakan (Giorgino *et al.*, 2023).

Seiring waktu, kondrosit mengalami apoptosis (kematian sel), menyebabkan ketidakseimbangan antara produksi dan penghancuran kolagen serta proteoglikan, sehingga mempercepat kerusakan tulang rawan. Kerusakan ini juga mempengaruhi jaringan lain di sendi, seperti membran sinovial dan tulang subkondral, yang menjadi lebih tebal dan kaku. Akhirnya, celah atau retakan terbentuk di permukaan tulang rawan, menghasilkan fragmen tulang rawan yang terlepas ke ruang sendi. Fragmen ini memicu peradangan di membran sinovial dan mengurangi produksi cairan sinovial, termasuk lubrisin dan asam hialuronat, yang sangat penting untuk melumasi sendi. Pada tahap ini, produksi kolagen tipe II juga menurun, karena kondrosit dewasa tidak mampu memproduksinya kembali, yang semakin memperburuk kondisi (Giorgino *et al.*, 2023).

2.2.9 Penegakan Diagnosis

Diagnosis OA dapat ditegakkan melalui anamnesis dan pemeriksaan fisik menyeluruh. Pada anamnesis, gejala utama OA biasanya berupa nyeri yang muncul secara bertahap, terasa saat beraktivitas, dan disertai kekakuan sendi yang berlangsung kurang dari 30 menit. Lokasi sendi yang sering terkena adalah sendi tangan dan lutut. Penting untuk mengetahui faktor-faktor yang memengaruhi nyeri, seperti nyeri saat malam hari, gangguan dalam aktivitas sehari-hari, kesulitan berjalan, risiko jatuh, serta dampaknya terhadap kondisi mental seperti isolasi sosial dan depresi. Perlu juga dicatat tingkat nyeri yang dirasakan pasien dan faktor risiko OA, seperti usia lanjut, riwayat keluarga, aktivitas fisik berat, obesitas, trauma sebelumnya, atau deformitas sendi. Selain itu, penyakit penyerta, seperti ulkus peptikum, penyakit kardiovaskular, ginjal, atau asma, juga perlu dipertimbangkan dalam menentukan terapi (IRA, 2023).

Pemeriksaan fisik mencakup pengukuran indeks massa tubuh (IMT), pengamatan gaya berjalan, kekuatan atau atrofi otot, serta tanda-tanda inflamasi dan efusi sendi. *Range of Motion* (ROM), nyeri saat pergerakan, krepitus (bunyi saat sendi digerakkan), deformitas sendi, hingga keterbatasan fungsi sendi juga dievaluasi. Pemeriksaan nyeri tekan di sekitar sendi, pembengkakan pada jaringan lunak, instabilitas sendi, serta penonjolan tulang seperti nodul Bouchard's dan Heberden's (IRA, 2023).

Pemeriksaan penunjang seperti radiografi polos bisa membantu menegakkan diagnosis dan menyingkirkan kemungkinan diagnosis banding. Jika diagnosis masih meragukan, pemeriksaan darah atau cairan sinovial dapat dilakukan untuk menyingkirkan penyakit inflamasi sendi lainnya (IRA, 2023).

2.2.10 Tatalaksana

Rekomendasi penatalaksanaan OA sangat diperlukan untuk memudahkan koordinasi yang meliputi multidisiplin, pemantauan, dengan patient-centred care yang bersifat kontinyu/terus menerus, komprehensif dan konsisten, sehingga penatalaksanaan nyeri OA kronik dapat dilakukan secara efektif dan efisien. Penatalaksanaan OA secara umum meliputi tatalaksana non farmakologi dan farmakologi (IRA, 2023).

Tatalaksana non farmakologis mencakup berbagai tindakan yang sifatnya invasif maupun tidak dan melibatkan tim multidisipliner termasuk tim Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi (KFR). Pengobatan OA non farmakologi dapat dilakukan dengan berbagai cara untuk membantu mengurangi gejala dan meningkatkan kualitas hidup pasien. Edukasi mengenai penyakit OA, faktor risiko, pemeriksaan, rencana terapi, komplikasi, dan prognosis sangat dianjurkan bagi penderita OA

pada tangan, lutut, dan panggul. Menurunkan berat badan juga penting bagi pasien OA lutut dan panggul yang mengalami kelebihan berat badan atau obesitas, karena dapat mengurangi tekanan pada sendi. Selain itu, latihan fisik seperti tai-chi dan yoga direkomendasikan untuk meningkatkan fleksibilitas serta mengurangi nyeri pada pasien dengan OA tangan, lutut, dan panggul (IRA, 2023).

Untuk membantu mobilitas, alat bantu jalan seperti tongkat, tripod, dan walker dapat digunakan dalam kondisi tertentu bagi penderita OA lutut dan panggul. Penyangga lutut (brace) juga dapat digunakan pada beberapa kondisi untuk memberikan dukungan tambahan pada sendi yang lemah. Metode lain yang dapat membantu mengurangi nyeri adalah *kinesiotaping*, yang direkomendasikan untuk OA lutut dan OA sendi *carpometacarpal* (CMC) tahap awal. Selain itu, penggunaan ortosis tangan juga dapat membantu pasien dengan OA pada sendi CMC (IRA, 2023).

Beberapa terapi tambahan seperti akupunktur, termoterapi (terapi panas), dan stimulasi listrik (TENS) dapat digunakan untuk mengurangi nyeri pada pasien OA lutut dalam kondisi tertentu. Jika pengobatan lain tidak memberikan hasil yang optimal, ablasi radiofrekuensi dapat menjadi alternatif bagi pasien OA lutut yang tidak memungkinkan menjalani operasi penggantian sendi total (*total knee replacement*). Selain itu, terapi laser tingkat rendah (*low level laser therapy*) juga dapat digunakan pada beberapa kondisi untuk membantu meredakan nyeri pada pasien OA lutut (IRA, 2023).

Tatalaksana farmakologi OA dapat dilakukan dengan berbagai jenis obat untuk membantu mengurangi nyeri dan peradangan pada sendi. Parasetamol dapat digunakan dalam kondisi tertentu untuk meredakan nyeri pada pasien dengan OA

tangan, lutut, dan panggul. Selain itu, obat anti inflamasi non-steroid (OAINS) dalam bentuk oral juga sering direkomendasikan untuk mengurangi nyeri dan peradangan pada pasien dengan OA di area yang sama (IRA, 2023).

Beberapa obat lain juga dapat digunakan sesuai dengan kondisi pasien. Duloxetine bisa diberikan dalam kondisi tertentu untuk membantu mengatasi nyeri akibat OA tangan, lutut, dan panggul. Untuk pasien yang mengalami nyeri saraf (*neuropatik*), pregabalin dapat digunakan sebagai terapi tambahan bersama OAINS, terutama pada OA tangan dan lutut. Jika nyeri tidak dapat dikendalikan dengan obat-obatan lain, tramadol dapat menjadi pilihan dalam kondisi tertentu pada pasien dengan OA tangan, lutut, dan panggul (IRA, 2023).

Selain obat oral, terdapat juga terapi topikal dan injeksi yang dapat membantu mengurangi nyeri. OAINS dalam bentuk krim atau gel dapat digunakan langsung pada area yang terkena, terutama untuk pasien dengan OA tangan dan lutut. Untuk kasus OA lutut yang tidak membaik dengan terapi standar, injeksi asam hialuronat dapat membantu mengurangi nyeri, terutama pada OA lutut dengan derajat *Kellgren-Lawrence* 1-3. Sementara itu, injeksi kortikosteroid direkomendasikan bagi pasien OA lutut yang mengalami peradangan akut, kronis, atau terdapat penumpukan cairan di sendi (efusi sendi) (IRA, 2023).

2.3 Hubungan Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Osteoartritis

Metabolisme tulang dan tulang rawan artikular dapat sangat dipengaruhi oleh kondisi hiperglikemia, yang dapat terbukti merugikan. Integritas tulang rawan artikular dan matriks ekstraseluler dapat terganggu dalam lingkungan proinflamasi;

sudah pasti bahwa pasien diabetes lebih rentan mengalami perubahan inflamasi dalam lingkungan seluler (Chowdhury *et al.*, 2022).

Diabetes Melitus tipe 2 (DMT2) dapat mempengaruhi OA melalui dua cara utama. Pertama, kadar gula darah yang tinggi dalam jangka panjang dapat menyebabkan stres oksidatif, peningkatan produksi zat inflamasi, dan pembentukan *advanced glycation end-products* (AGE) di jaringan sendi. Ini dapat mengurangi kemampuan sel punca untuk berkembang dan juga menyebabkan penumpukan AGE di sendi (Alenazi *et al.*, 2020). AGE ini dapat mengeras jaringan ikat, merusak saraf (neuropati), pembuluh darah, dan tulang, serta menyebabkan radang kronis dan ketidakseimbangan faktor insulin. Peningkatan insulin dan *insulin-like growth factor* (IGF) juga dapat mengganggu pembentukan tulang. Selain itu, AGE dapat merusak protein struktural seperti kolagen dan mengganggu fungsi sel dengan mengikat reseptor AGE, yang dapat menyebabkan disfungsi sel. Akumulasi AGE berperan dalam kerusakan osteoblas dan memperburuk osteoporosis (Puspasari & Hidayati, 2020).

Resistensi insulin yang terjadi pada DMT2 menyebabkan peradangan ringan yang berlangsung lama, baik di area sendi maupun di seluruh tubuh, yang dapat berkontribusi pada pembentukan osteofit (tulang tambahan) dan pengerasan tulang di bawah permukaan sendi (Puspasari & Hidayati, 2020).

Tulang rawan tidak memiliki pembuluh darah atau saraf, sehingga nutrisinya bergantung pada hubungan dengan tulang subkondral dan cairan sendi. Kondrosit, sel pada tulang rawan, memanfaatkan transporter glukosa (GLUT) untuk menyerap glukosa, terutama GLUT-1, GLUT-3, dan GLUT-9. Kondrosit akan menyesuaikan ekspresi GLUT tergantung pada kadar glukosa di sekitarnya, Jadi saat glukosa

tinggi atau kondisi hiperglikemia akan menyebabkan ekspresi GLUT turun. Ekspresi GLUT ini juga dipengaruhi oleh faktor inflamasi seperti TNF-alpha dan IL-1, serta kondisi metabolik dan hipoksia yang terjadi selama OA (Puspasari & Hidayati, 2020).

Selain itu, hiperglikemia dapat meningkatkan glikosuria, yang menyebabkan hiperkalsiuria dan penurunan kadar kalsium dalam tubuh, memperburuk kualitas tulang. Peningkatan radikal bebas akibat DM juga dapat mengganggu sistem antioksidan tubuh, berkontribusi pada perkembangan dan komplikasi OA. Kelemahan otot dan sendi pada pasien DM, akibat neuropati diabetik, juga dapat menjadi faktor risiko untuk berkembangnya OA (Puspasari & Hidayati, 2020).

