

KARYA TULIS ILMIAH
**STUDI LITERATUR EFEK SAMPING PENGGUNAAN OBAT *NON-
STEROID ANTI-INFLAMATORY DRUG (NSAID)* PADA PASIEN
*OSTEOARTHRITIS (OA)***



OLEH :

FITRIANI (517020008)

PROGRAM STUDI D III FARMASI
FAKULTAS ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH MATARAM

2019/2020

HALAMAN PERSETUJUAN**STUDI LITERATUR EFEK SAMPING PENGGUNAAN OBAT NON-
STEROID ANTI-INFLAMATORY DRUG (NSAID) PADA PASIEN
OSTEOARTHRITIS (OA)****KARYA TULIS ILMIAH****Disusun Oleh :****FITRIANI****NIM. 517020008****Mataram, 2020****Telah dipertahankan di depan penguji
dan dinyatakan memenuhi syarat****Pembimbing I****Apt Baiq Leny Nopitasari, M.Farm.
NIDN. 0807119001****Pembimbing II****Apt Cyntiya Rahmawati, M.K.M.
NIDN. 0822128801****Ketua Tim Penguji****Apt Nurul Qiyam, M.Farm.,Klin.
NIDN : 0827108402****Mengetahui,****Ketua Program Studi DIII Farmasi
Universitas Muhammadiyah Mataram****(Apt Baiq Nurbaety, M. Sc.)****NIDN. 0829039001**

HALAMAN PENGESAHAN

STUDI LITERATUR EFEK SAMPING PENGGUNAAN OBAT NON-
STEROID ANTI-INFLAMATORY DRUG (NSAID) PADA PASIEN
OSTEOARTHRITIS (OA)

KARYA TULIS ILMIAH

Disusun oleh :

FITRIANI

NIM : 517020008

Telah dipertahankan di depan penguji pada :
Hari/Tanggal :

Dewan Penguji :

Tanda Tangan

1. Ketua Tim Penguji : Apt Baiq Leny Nopitasari, M.Farm. (.....)
2. Penguji 1 : Apt Nurul Qiyaam, M.Farm.,Klin. (.....)
3. Penguji 2 : Apt Cyntiya Rahmawati, M.K.M. (.....)

Mengetahui,

Universitas Muhammadiyah Mataram
Fakultas Ilmu Kesehatan



Apt Nurul Qiyaam, M.Farm.,Klin.

NIDN. 0827108402

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Fitriani
NIM : 517020008
Program Studi : DIII Farmasi
Fakultas : Ilmu Kesehatan

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya tulis ilmiah yang saya tulis benar-benar merupakan hasil karya sendiri dan belum diajukan dalam bentuk apapun kepada perguruan tinggi manapun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan tercantum dalam daftar pustaka dibagian akhir Karya Tulis Ilmiah ini.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dibuktikan Karya Tulis Ilmiah ini hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Mataram, 17 September 2020
Yang membuat pernyataan



Fitriani
517020008



UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH MATARAM

UPT. PERPUSTAKAAN

Jl. K.H.A. Dahlan No. 1 Mataram Nusa Tenggara Barat

Kotak Pos 108 Telp. 0370 - 633723 Fax. 0370-641966

Website: <http://www.umm-mataram.ac.id> E-mail: uip.perpustakaan@gmail.com

SURAT PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH

Sebagai sivitas akademika Universitas Muhammadiyah Mataram, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : FITRIANI
NIM : 517020008
Tempat/Tgl Lahir : Tumpang 5 Juni 1985
Program Studi : DS - Farmasi
Fakultas : Ilmu Kesehatan
No. Hp/Email : 081207167319 / fitriani14456@gmail.com
Jenis Penelitian : ☐ Skripsi ☒ KTI ☐

Menyatakan bahwa demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada UPT Perpustakaan Universitas Muhammadiyah Mataram hak menyimpan, mengalih-media/format, mengelolanya dalam bentuk pangkalan data (*database*), mendistribusikannya, dan menampilkan/mempublikasikannya di Repository atau media lain untuk kepentingan akademis tanpa perlu meminta ijin dari saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta atas karya ilmiah saya berjudul:

Studi Literatur Efek Samping penggunaan Obat NSAID (Non-steroid Anti-inflammatory Drug) pada pasien OA (Osteoarthritis)

Segala tuntutan hukum yang timbul atas pelanggaran Hak Cipta dalam karya ilmiah ini menjadi tanggungjawab saya pribadi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya tanpa ada unsur paksaan dari pihak manapun.

Dibuat di : Mataram

Pada tanggal : 17/09 2020

Penulis


FITRIANI
NIM 517020008

Mengetahui,

Kepala UPT. Perpustakaan UMMAT


NIDN 0802048904

UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH MATARAM
FAKULTAS ILMU KESEHATAN PROGRAM STUDI DIII FARMASI
TAHUN 2020

**STUDI LITERATUR EFEK SAMPING PENGGUNAAN OBAT *NON-
STEROID ANTI-INFLAMATORY DRUG (NSAID)* PADA PASIEN
*OSTEOARTHRITIS (OA)***

Fitriani, 2020

Email : hanafifitriani@gmail.com

Pembimbing : (I) Baiq Leny Nopitasari, (II) Cynthia Rahmawati, (III) Nurul Qiyaam

ABSTRAK

Osteoarthritis (OA) adalah penyakit degeneratif dikarenakan menyebabkan peradangan sendi dengan penipisan tulang rawan yang berkaitan. Ketika tulang rawan rusak karena cedera, infeksi atau efek penuaan pergerakan sendi semakin terganggu. Akibatnya, jaringan pada sendi mengalami iritasi sehingga menyebabkan rasa nyeri dan pembengkakan. *Osteoarthritis* di terapi dengan NSAID (Nonsteroid Anti Inflammatory Drug), obat-obat golongan NSAID memiliki efek anti-inflamasi (anti-nyeri) sehingga obat ini paling banyak digunakan dalam menangani OA. Pemilihan NSAID dalam penanganan OA dikarenakan NSAID lebih berefek dari pada analgesik. Pemberian NSAID telah dikaitkan dengan terjadinya efek samping ginjal termasuk gangguan cairan dan elektrolit, nefritis tubulointerstitial, nekrosis papiler, lesi glomerulus, dan gagal ginjal akut. Sampai dengan 5% dari pasien mungkin mengalami efek samping ginjal sebagai konsekuensi dari NSAID. Komplikasi ini dapat disebabkan oleh penurunan NSAID-induced dalam sintesis prostaglandin. Inhibisi COX yang disebabkan oleh NSAID dapat mengganggu mekanisme kompensasi ini dan memudahkan terjadinya gagal ginjal akut, sehingga penggunaan obat NSAID haruslah tepat, jika penggunaan tidak tepat dapat menimbulkan efek samping pada penggunaannya. Penelitian ini menggunakan metode literature review yang bertujuan untuk mengetahui efek samping yang ditimbulkan pada penggunaan obat NSAID pada pasien yang menderita *osteoarthritis* , dengan hasil yang diperoleh yaitu sebagian besar pada jurnal menggunakan obat meloksikam (golongan NSAID). Dari studi literatur ini diperoleh kesimpulan yaitu efek samping NSAID yang sering terjadi adalah gangguan saluran cerna (seperti iritasi lambung, mual dan muntah).

Kata kunci : *Osteoarthritis*, NSAID, efek samping

MUHAMMADIYAH UNIVERSITY OF MATARAM
FACULTY OF HEALTH SCIENCE STUDY PROGRAM DIII
PHARMACY 2020

THE LITERATURE STUDY OF SIDE EFFECTS OF NON-STEROID
ANTI-INFLAMMATORY DRUG (NSAID) FOR *OSTEOARTHRITIS*
(OA) PATIENTS

Fitriani, 2020

Email : hanafifitriani@gmail.com

Advisors: (I) Baiq Leny Nopitasari, (II) Cynthia Rahmawati, (III) Nurul
Qiyaam

ABSTRACT

Osteoarthritis (OA) is a degenerative disease caused by joint inflammation with the associated depletion of cartilage. When cartilage is damaged due to injury, infection, or the aging effects of joint movement is further impaired. As a result, the tissue in the joints becomes irritated, causing pain and swelling. *Osteoarthritis* is treated with NSAID (Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug). NSAID contains anti-inflammatory (anti-pain) effects, so it is the most widely used in treating the OA. The choice of NSAID in the treatment of OA is because of the NSAID is more effective than analgesics. The administration of NSAID has been associated with renal side effects, including fluid and electrolyte disturbances, tubulointerstitial nephritis, papillary necrosis, glomerular lesions, and acute renal failure. Up to 5% of patients may experience renal side effects as a consequence of NSAID treatment. The NSAID-induced decrease in prostaglandin synthesis can cause this complication. COX inhibition caused by NSAID can interfere with this compensatory mechanism and facilitate the occurrence of acute renal failure, so the use of NSAID drugs must be appropriate. The inappropriate use can cause side effects for the users. This study employed a literature review method to determine the side effects of using NSAID for patients suffering from *osteoarthritis*. The most used drugs were meloxicam (included in the NSAID group). Based on this literature study, it was concluded that the side effects of NSAID, which often occur, were related to gastrointestinal disorders (such as gastric irritation, nausea, and vomiting).

Keywords: *Osteoarthritis*, NSAID, side effects



KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikumWr. Wb.

Segala puji dan syukur dipanjatkan kehadiran Allah SWT atas limpahan rahmat-Nya yang terus mengalir hingga detik ini. Shalawat serta salam tercurah pada junjungan kita Nabi Muhammad SAW sebagai anugerah terindah bagi umat manusia sebab suritauladan beliau menjadi tuntunan menuju jalan yang lurus. Dengan terselesaikannya Karya Tulis Ilmiah ini dengan judul “Studi Literatur Efek Samping Penggunaan Obat NSAID (Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug) Pada Pasien *Osteoarthritis*” sebagai salah satu persyaratan untuk memperoleh gelar ahli madya dalam bidang farmasi di Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Mataram.

Selama proses penulisan Karya Tulis Ilmiah ini penulis banyak menerima masukan, saran serta bimbingan dari berbagai pihak. Untuk itu ucapan terimakasih yang sebesar- besarnya dan penghargaan setinggi-tingginya penulis sampaikan kepada:

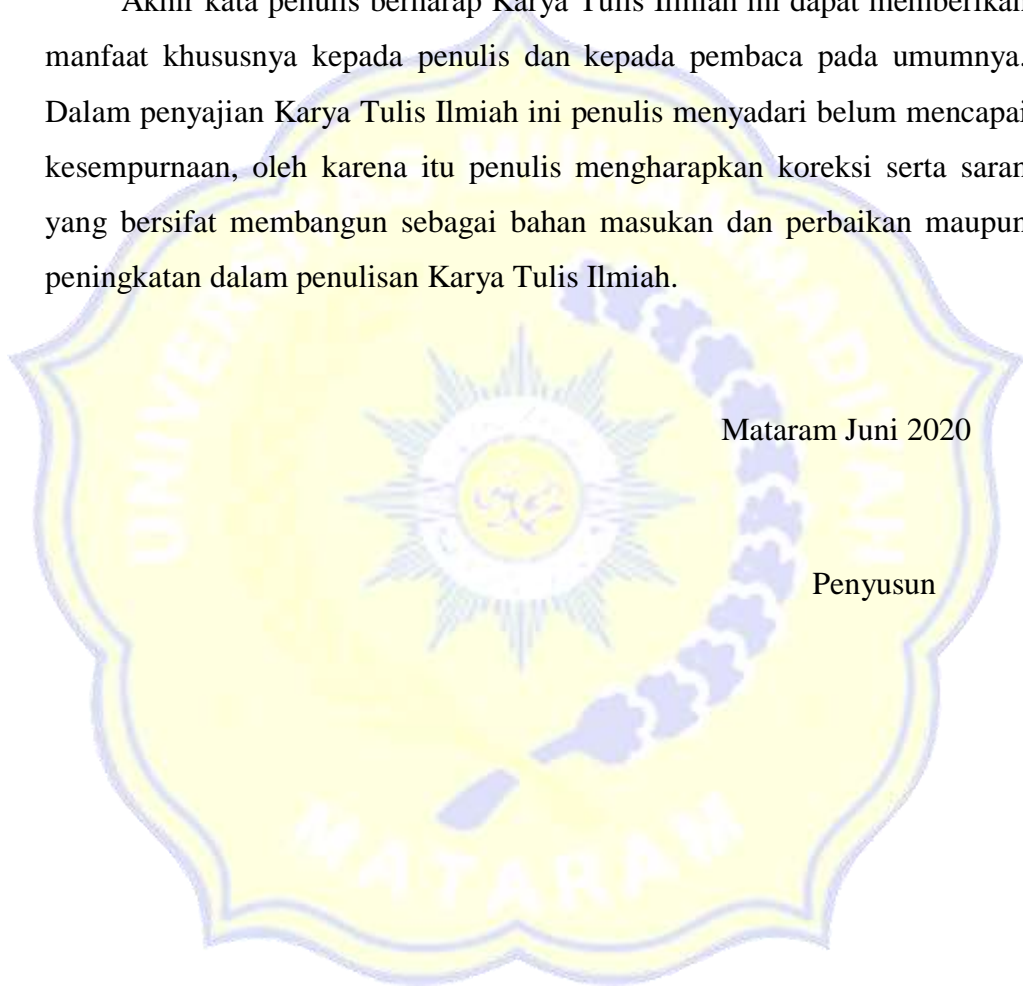
1. Apt Nurul Qiyaam, M.Farm, Klin. selaku Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Mataram.
2. Cahaya Indah Lestari, M.Keb selaku wakil Dekan I Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Mataram.
3. Ana Pujianti Harahap, M.Keb selaku wakil Dekan II Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Mataram.
4. Apt Baiq Nurbaety, M.Sc. selaku Ketua Program Studi Diploma Farmasi Universitas Muhammadiyah Mataram.
5. Apt Baiq Leny Nopitasari, M.Farm. sebagai pemnbimbing I yang penuh kesabaran dan ketekunan memberikan bimbingan, pengarahan, serta saran dalam pembuatan Karya Tulis Ilmiah ini mulai dari awal sampai akhir.

6. Apt Cyntiya Rahmawati, M.K.M. selaku pembimbing II yang banyak membantu dan memberikan masukan sehingga Karya Tulis Ilmiah ini dapat terselesaikan.
7. Semua pihak yang telah membantu memberikan dukungan dalam pembuatan Karya Tulis Ilmiah ini, baik dukungan materil maupun moral kepada penulis.

Akhir kata penulis berharap Karya Tulis Ilmiah ini dapat memberikan manfaat khususnya kepada penulis dan kepada pembaca pada umumnya. Dalam penyajian Karya Tulis Ilmiah ini penulis menyadari belum mencapai kesempurnaan, oleh karena itu penulis mengharapkan koreksi serta saran yang bersifat membangun sebagai bahan masukan dan perbaikan maupun peningkatan dalam penulisan Karya Tulis Ilmiah.

Mataram Juni 2020

Penyusun



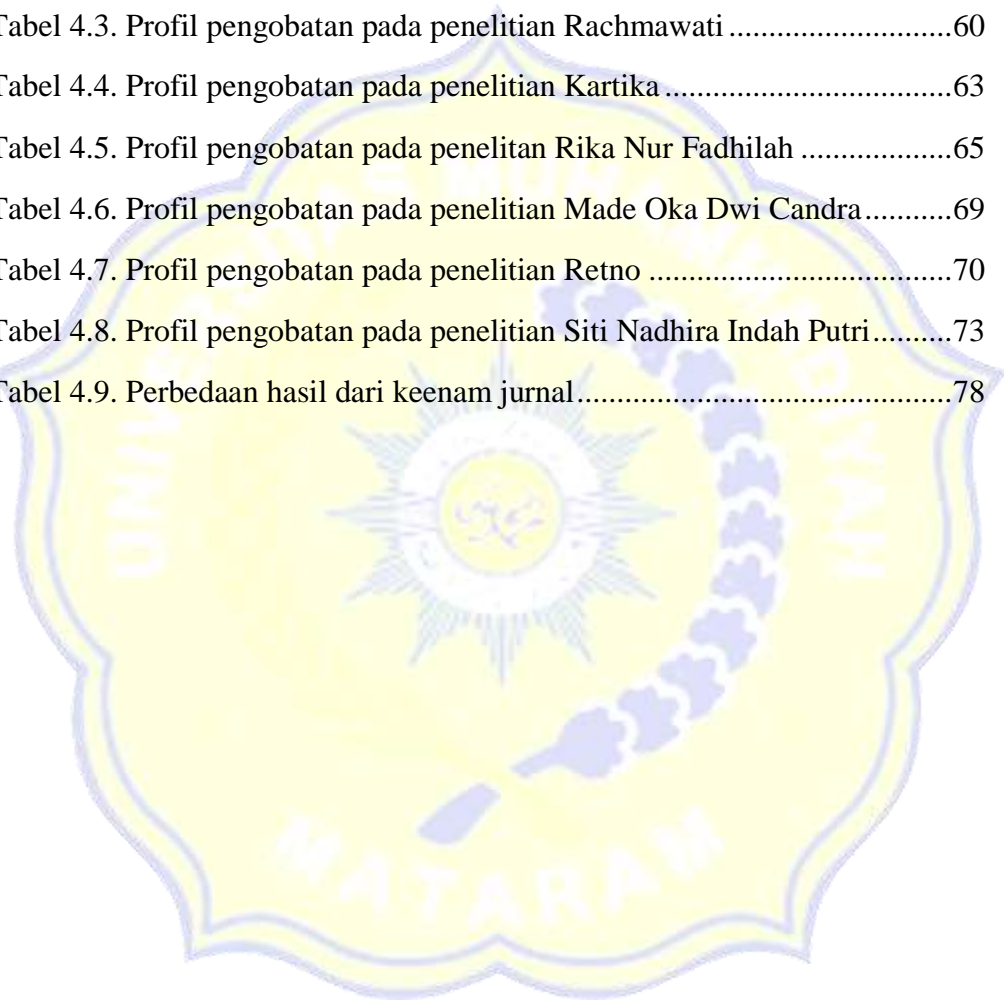
DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSETUJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
KEASLIAN PENELITIAN	iv
SURAT PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI	v
ABSTRAK.....	vi
KATA PENGANTAR	viii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian.....	5
1.4. Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1. <i>Osteoarthritis</i>	6
2.1.1. Epidemiologi.....	8
2.1.2. Etiologi.....	9
2.1.3. Gejala Klinis	9
2.1.4. Patofisiologi <i>Osteoarthritis</i>	11
2.1.5. Mediator Nyeri Pada <i>Osteoarthritis</i>	18
2.1.6. Karakteristik dan Klasifikasi <i>Osteoarthritis</i>	21
2.1.7. Faktor Resiko <i>Osteoarthritis</i>	23
2.1.8. Diagnosis <i>Osteoarthritis</i>	27
2.1.9. Penatalaksanaan / Terapi <i>Osteoarthritis</i>	28

2.1.10. Dosis Obat <i>Osteoarthritis</i>	46
2.2. Kerangka Teori	49
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....	50
3.1. Desain Penelitian	50
3.2. Waktu Penelitian.....	50
3.3. Definisi Operasional	50
3.4. Populasi dan Sampel	51
3.5. Kriteria Sampel	53
3.6. Metode Pengumpulan Data.....	54
3.7. Metode Pengolahan Data	54
3.8. Alur Literatur Review	54
3.9. Pengumpulan/Pencairan Literatur.....	54
3.10. Analisis Hasil Temuan.....	55
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	57
4.1. Distribusi Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin.....	57
4.2. Distribusi Pasien Berdasarkan Kategori Usia	58
4.3. Gambaran Efek Samping NSAID	60
4.3.1. Penelitian Menurut Rachmawati, et al (2013).....	60
4.3.2. Penelitian Menurut Kartika (2016).....	63
4.3.3. Penelitian Menurut Rika Nur Fadhillah (2016).....	65
4.3.4. Penelitian Menurut Made Oka Dwi Candra (2016)	69
4.3.5. Penelitian Menurut Retno (2018)	70
4.3.6. Penelitian Menurut Siti Nadhira Indah Putri (2018)	73
BAB V PENUTUP.....	80
5.1. Kesimpulan	80
5.2. Saran	80
5.3. Keterbatasan Penelitian.....	80
Daftar Pustaka	82

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Pengobatan yang digunakan dalam terapi OA	46
Tabel 3.1. Populasi, sampel dan teknik sampling pada jurnal	52
Tabel 4.1 Distribusi pasien <i>osteoarthritis</i> berdasarkan jenis kelamin.....	57
Tabel 4.2 Distribusi pasien berdasarkan kategori usia	58
Tabel 4.3. Profil pengobatan pada penelitian Rachmawati	60
Tabel 4.4. Profil pengobatan pada penelitian Kartika	63
Tabel 4.5. Profil pengobatan pada penelitian Rika Nur Fadhillah	65
Tabel 4.6. Profil pengobatan pada penelitian Made Oka Dwi Candra.....	69
Tabel 4.7. Profil pengobatan pada penelitian Retno	70
Tabel 4.8. Profil pengobatan pada penelitian Siti Nadhira Indah Putri.....	73
Tabel 4.9. Perbedaan hasil dari keenam jurnal.....	78



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Sendi normal dan sendi yang terkena <i>osteoarthritis</i>	7
Gambar 2.2. Sensitisasi perifer. Kontribusi dari nosiseptor perifer untuk nyeri. a. Acute pain: Noxious stimuli mengaktifkan high threshold ion channels dengan propagasi resultan dari potensial akson. b. Early phase sensitization: mediator, termasuk prostaglandin E ₂ , mengaktifkan kinase untuk memfosforilasi reseptor/saluran ion dan threshold yang lebih rendah untuk pengaktifan. c. Late phase sensitization: induksi gen dalam menanggapi growth factors yang mengakibatkan perubahan fenotipe sel.....	13
Gambar 2.3. <i>Central sensitization</i> . Kontribusi neuron sumsum tulang belakang untuk nyeri a. <i>Acute pain</i> : Aktivasi reseptor AMPA oleh glutamat. Reseptor NMDA diblokir. b. <i>Early phase sensitization</i> : Aktivasi Reseptor NMDA berikut penghapusan blok ion magnesium (dimediasi oleh substansi P (SP) yang bekerja pada reseptor NK1 [masing-masing diwakilkan oleh lingkaran hitam dan segitiga]). c. <i>Late phase sensitization</i> : induksi gen dengan meningkatkan produksi prostaglandin dan mediator lokal lainnya. Modulasi dengan menurunkan facilitatory/inhibitory pathways	14
Gambar 2.4. Bentuk keselarasan sendi; (a) Kelainan bentuk lutut Valgus (juga dikenal sebagai 'ketukan lutut') (b) Normal (c) varus deformitas lutut (juga dikenal sebagai 'kaki busur')	27
Gambar 2.5. Kerangka Teori	49
Gambar 3.1. Alur Literatur Rieview	54
Gambar 3.2. Skema Analisis	56

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Osteoarthritis adalah sebuah sindrom nyeri dan kekakuan pada bagian tubuh seseorang dengan masalah fungsional terkait yang memiliki suatu pengaruh substansial terhadap peningkatan kualitas hidup seseorang dan merupakan masalah besar yang terus berkembang saat penuaan dan kelebihan berat badan (Philip, 2012). *Osteoarthritis* juga merupakan penyakit yang terjadi akibat rusak dan hilangnya sendi tulang rawan (seperti lutut, pinggul dan tangan) (Snizek *et.al*,2002)

Osteoarthritis lebih dikenal sebagai penyakit degeneratif dikarenakan menyebabkan peradangan sendi dengan penipisan tulang rawan yang berkaitan. Ketika tulang rawan rusak karena cedera, infeksi, atau efek penuaan pergerakan sendi semakin terganggu. Akibatnya, jaringan pada sendi mengalami iritasi sehingga menyebabkan rasa nyeri dan pembengkakan (Singhealth,2017). *Osteoarthritis*(OA) merupakan suatu penyakit yang sering ditemui dan yang menyebabkan lanjut usia dan orang dewasa mengalami disabilitas (WHO,2017). Sebagai bentuk penyakit sendi yang paling umum diderita orang lanjut usia, osteoartritis merupakan penyebab utama seseorang mengalami morbiditas dan kecacatan (Pierre,1999).

Manifestasi klinik dari OA berupa rasa nyeri yang dalam, kekakuan pada sendi yang terkena serta ketidakstabilan pada sendi penyangga beban (Depkes RI, 2006). OA dapat menghambat kerja sehari-hari, kehidupan sosial, dan kehidupan keluarga. Rasa sakit, mobilitas berkurang, efek samping dari pengobatan atau terapi yang dilakukan dan faktor lain yang terkait dengan OA dapat menyebabkan efek kesehatan negatif yang tidak terkait langsung dengan penyakit sendi, hal ini yang menjadikan OA yang jika tidak ditangani akan membahayakan (Arthritis Foundation, 2017).

Nyeri yang terjadi pada pasien *osteoarthritis* yang tidak ditangani berdampak nyata bagi penderitanya dan juga keluarganya. Survei yang dilakukan oleh *American Pain Society* menyatakan bahwa nyeri mempunyai dampak yang negatif pada peningkatan kualitas hidup. Rasa nyeri yang dirasakan memiliki dampak seperti berkurangnya kemampuan untuk berkonsentrasi, melakukan pekerjaan, olahraga, bersosialisasi, tidur nyenyak, melakukan pekerjaan rumah tangga, dan berhubungan seks (*American Pain Society*, 1999 dalam NFMCPA, 2017).

Angka kejadian OA di Indonesia sendiri didiagnosis oleh tenaga kesehatan sejak tahun 1990 hingga 2010 telah mengalami peningkatan sebanyak 44,2%, 5% pada usia 40 tahun, 30% pada usia 40 – 60 tahun, dan 65% pada usia tua lebih dari 61 tahun. (Ireneu et al, 2017).

Terapi untuk OA dibagi menjadi dua, yaitu terapi secara farmakologi dan non farmakologi. Terapi OA secara non farmakologi adalah dengan meningkatkan aktifitas tubuh seperti perbanyak olah raga

dan latihan meningkatkan otot tubuh (CDC, 2017). Selain meningkatkan aktivitas tubuh, terapi lainnya berupa penurunan berat badan dan edukasi untuk pasien (Philip, 2012). Program penurunan berat badan penting agar dapat mengurangi sakit atau rasa nyeri pada tulang saat menopang tubuh. Penurunan berat badan ini berupa mengatur pola makan dan memilih makanan yang sehat serta tidak berlebihan.

Selain terapi secara non farmakologi, OA juga diterapi secara farmakologi. Terapi secara farmakologi yang umum digunakan untuk *osteoarthritis* adalah obat analgesik golongan acetaminophen (Posey, et al, 2009). Pengobatan lini pertama dalam menangani OA adalah dengan menggunakan acetaminophen. Terapi OA lain yang digunakan jika acetaminophen tidak memberikan efek adalah terapi dengan NSAID (Dipiro et al, 2009). Obat golongan NSAID lain yang sering digunakan dalam menangani osteoarthritis adalah aspirin, diklofenak, ibuprofen, ketorolac, meloxicam, piroxicam, dan celecoxib (Finkel et al, 2009).

Obat-obat golongan NSAID memiliki efek anti-inflamasi (anti-nyeri) sehingga obat ini paling digunakan dalam menangani OA. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Bensen., et al (1999) menunjukan bahwa golongan NSAID berkhasiat mengurangi rasa nyeri pada penderita OA (Bensen., et al 1999). Pemilihan NSAID dalam penanganan OA dikarenakan NSAID lebih berefek dari pada analgesik lainnya (WHO, 2001). Selain penanganan menggunakan obat NSAID, pengobatan lainnya menggunakan kortikosteroid dan suplemen.

Pemberian NSAID telah dikaitkan dengan terjadinya efek samping ginjal termasuk gangguan cairan dan elektrolit, nefritis tubulointerstitial, nekrosis papiler, lesi glomerulus, dan gagal ginjal akut. Sampai dengan 5% dari pasien mungkin mengalami efek samping ginjal sebagai konsekuensi dari NSAID. Komplikasi ini dapat disebabkan oleh penurunan NSAID-*induced* dalam sintesis prostaglandin. Dalam kondisi patologis seperti gagal jantung kongestif, sirosis hati, hipovolemia, nefrosis atau gangguan ginjal kronis, pemeliharaan aliran darah ginjal dan filtrasi glomerulus tergantung pada aktivitas lokal COX-derived prostaglandins. Inhibisi COX yang disebabkan oleh NSAID dapat mengganggu mekanisme kompensasi ini dan memudahkan terjadinya gagal ginjal akut, sehingga penggunaan obat NSAID haruslah tepat, jika penggunaan tidak tepat dapat menimbulkan efek samping pada penggunaannya. (WHO, 1985).

Berdasarkan latar belakang yang dipaparkan, peneliti tertarik melakukan penelitian mengenai Studi Literatur Efek Samping Penggunaan Obat NSAID Pada pasien *Osteoarthritis*.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, rumusan masalah dalam penelitian ini adalah :

Apakah efek samping yang ditimbulkan pada penggunaan obat NSAID pada pasien yang menderita *Osteoarthritis* berdasarkan kajian studi literature ?

1.3. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah :

Untuk mengetahui efek samping yang ditimbulkan pada penggunaan obat NSAID pada pasien yang menderita *osteoarthritis* berdasarkan kajian studi literatur.

1.4. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat bagi:

1.4.1. Ilmu pengetahuan

Hasil penelitian ini diharapkan mampu memberikan manfaat khususnya dalam bidang medis dan farmasi, dan serta menambah informasi mengenai terapi lini pertama yang paling tepat diberikan pada pasien nyeri *osteoarthritis*.

1.4.2. Penulis

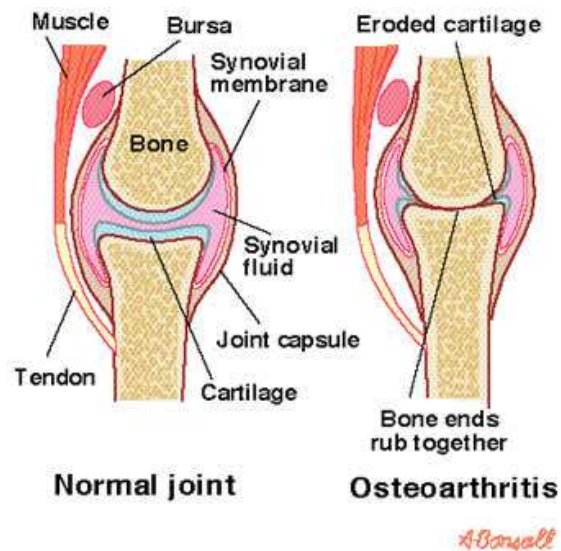
Usulan Karya Tulis Ilmiah (KTI) ini selain untuk memenuhi salah satu persyaratan untuk melakukan penelitian, juga untuk memperoleh pengalaman belajar dalam merencanakan, melaksanakan, menyusun, dan mengkomunikasikan suatu karya ilmiah yang dilakukan sendiri baik secara lisan maupun tertulis.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Osteoarthritis

Osteoarthritis merupakan penyakit paling umum dari artritis yang merupakan penyebab utama seseorang mengalami kecacatan (Greene dan Norman, 2008). *Osteoarthritis* (OA) disebut juga sebagai penyakit degeneratif yang terjadi saat tulang rawan pecah dan secara bertahap menjadi lebih kasar dan lebih tipis. Selain tulang rawan (jaringan yang keras dan halus yang menutupi ujung tulang) yang rusak dan semakin rapuh, terjadi juga pembengkakan di lapisan sendi (membran sinovial) menjadi teriritasi dan menghasilkan cairan berlebihan yang terkumpul dalam sendi (America Medical, 2011). Tulang rawan, jaringan ikat yang menutupi permukaan sendi artikular, sangat penting untuk fungsi sendi, karena memungkinkan ujung tulang untuk meluncur satu sama lain dengan lancar saat bergesekan (Snizek et., al, 2002).



Gambar 2.1. Sendi normal dan sendi yang terkena *Osteoarthritis* (AmericaMedical, 2011)

Osteoarthritis (OA) disebut juga penyakit sendi degeneratif atau artritis hipertropi. Penyakit ini merupakan kerusakan tulang rawan sendi yang berkembang lambat dan berhubungan dengan orang usia lanjut (Mansjoer, dkk, 2001). Pada tahun 2000 *World health organisation* (WHO) menafsirkan data bahwa 40% penduduk dunia yang berusia diatas 70 tahun akan menderita osteoarthritis sendi lutut tepat setelah itu, di tahun 2000 sampai 2010 telah dicanangkan sebagai dekade sendi dan tulang di Indonesia, pada tahun 2010 diperkirakan akan terjadi peningkatan jumlah penderita gangguan sendi. Dampak dari hal tersebut adalah munculnya penyakit-penyakit degeneratif, yang salah satunya adalah OA sendi lutut (Herlambang, 2000).

Frekuensi *osteoarthritis* sendi lutut lebih banyak dialami pada wanita dari pada pria. Hal ini menunjukkan adanya peran hormonal pada patogenesis osteoarthritis (Soeroso, dkk, 2006).

Osteoarthritis pada sendi lutut merupakan penyakit rematik yang bisa mengenai sendi lutut dan sering menimbulkan rasa sakit serta ketidakmampuan untuk mencapai fungsinya sebagai penumpu berat badan serta aktifitas lain seperti jongkok, berdiri, dan berjalan. Rasa sakit dan ketidakmampuan akan bertambah dengan munculnya kelemahan otot kuadrisep dan atrofi otot. Otot merupakan kemampuan yang penting dalam membantu menstabilkan persendian, sedangkan kelemahan otot kuadrisep dapat mengakibatkan semakin parahnya *osteoarthritis* tersebut (Suyono, Yudhi, 2000).

2.1.1. Epidemiologi

Secara global, OA panggul dan lutut menempati peringkat ke-11 sebagai penyumbang disabilitas terbesar dan ke-38 pada *disability-adjusted life years*. Prevalensi OA lebih tinggi pada wanita dibandingkan pria (Cross M, et al. 2014). Prevalensi OA lutut yang tampak secara radiologis di Indonesia mencapai 15,5% pada pria dan 12,7% pada wanita yang berumur antara 40-60 tahun.

Angka kejadian OA di Indonesia sendiri didiagnosis oleh tenaga kesehatan sejak tahun 1990 hingga 2010 telah mengalami peningkatan sebanyak 44,2%, 5% pada usia 40 tahun, 30% pada usia 40 – 60 tahun, dan 65% pada usia tua lebih dari 61 tahun. (Ireneu et al, 2017).

2.1.2. Etiologi

Osteoarthritis terbagi atas 2 kelas etiologi utama. *Primary (idiopathic)* OA, merupakan jenis yang paling umum, tidak memiliki penyebab yang bisa diidentifikasi. *Secondary* OA merupakan OA dengan penyebab yang diketahui, seperti rheumatoid atau *inflammatory arthritis* lainnya, trauma, kelainan metabolik atau endokrin, dan faktor kongenital (Dipiro J, et al. 2008). Etiologi OA bersifat multifaktorial dan tidak sepenuhnya dipahami (Alldredge BK, et al. 2013). Morfologi dan komplikasi klinis adalah hasil dari konvergensi beberapa faktor risiko (Alldredge BK, et al. 2013) seperti obesitas, trauma sendi, penggunaan sendi secara berulang, pekerjaan, dan *exercise*, kelemahan pada otot, usia, *gender*, genetic, etnis, abnormalitas anatomis, serta densitas tulang yang tinggi.

2.1.3. Gejala klinis

a. Nyeri

Nyeri pada *osteoarthritis* lutut kemungkinan terjadi antara lain: (1) nyeri yang berasal dari tulang akibat adanya peningkatan tekanan interoseous pada tulang subkondral, (2) nyeri berasal dari periosteum yang terelevasi akibat pembentukan osteofit pada tulang, (3) peregangan kapsul sendi akibat efusi sendi atau proses sinovitis, (4) adanya sindroma parartikuler sekunder, bursitis atau tenosinovitis, (5)

dan nyeri muscular akibat regangan pada otot karena efusi sendi atau spasme otot (Dieppe, 1995).

Keluhan nyeri *osteoarthritis* lutut yang lain berasal dari menebalnya ligamen, kapsul, kartilago, fibrotik tunika fibrosa, sinovitis, kelemahan otot, peningkatan vena karena kista di subchondral bone, bentukan osteofit baru mampu deformitas sendi. Kesemuanya itu akan meningkatkan tekanan pada sensoris nerve ending sehingga ujung saraf teriritasi. Dari beberapa faktor yang dapat mempengaruhi perkembangan penyakit *osteoarthritis* minimal tiga faktor yang berpengaruh diantaranya usia. Faktor mekanik, dan faktor metabolik (Kuntono, 2005).

b. Kekakuan sendi

Gejala yang paling sering dijumpai pada *osteoarthritis* lutut, terjadi kesulitan atau rasa kaku pada saat akan memulai gerakan pada kapsul, ligamen, otot, permukaan sendi (Kuntono, 2005).

c. Keterbatasan gerak sendi

Keterbatasan lingkup gerak sendi diakibatkan oleh timbulnya osteofit dan penebalan kapsuler, muscle spasme serta nyeri yang membuat pasien tidak mampu menggerakkan secara maksimal sampai batas normal, sehingga dalam waktu tertentu mengakibatkan keterbatasan lingkup gerak sendi lutut (Kuntono, 2005).

d. Krepitasi

Krepitasi adalah suatu kondisi dimana terjadi bunyi saat sendi digerakan, hal ini disebabkan oleh permukaan sendi yang kasar karena degradasi rawan sendi (Kuntono, 2005).

e. Deformitas

Osteoarthritis lutut yang berat akan menyebabkan destruksi kartilago, tulang dan jaringan lunak sekitar sendi. Terjadi deformitas varus bila terjadi kerusakan pada kopartemen medial dan kendornya ligamen, serta variasi sublukasi karena perpindahan titik tumpu pada lutut atau diakibatkan oleh pembatasan osteofit yang besar (Kuntono, 2005).

f. Instabilitas sendi lutut

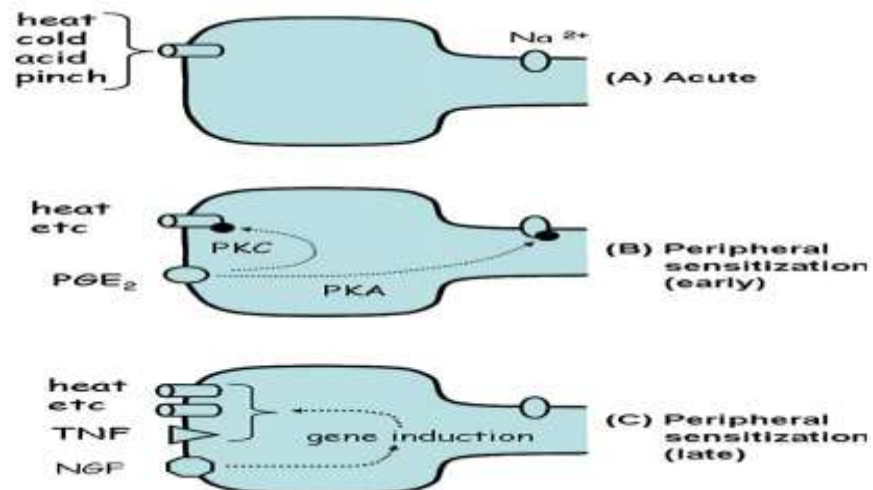
Terjadi karena berkurangnya kekuatan otot pada sekitar sendi lutut yang mencapai 1/3 dari kekuatan otot normal dan oleh kendornya ligamen-ligamen sekitar sendi lutut (Kuntono, 2005).

2.1.4. Patofisiologi *osteoarthritis*

Nyeri OA melibatkan integrasi kompleks sensorik, afektif, dan kognitif proses yang mengintegrasikan berbagai normal mekanisme seluler di tingkat sistem saraf perifer dan sentral.

a. Mekanisme perifer

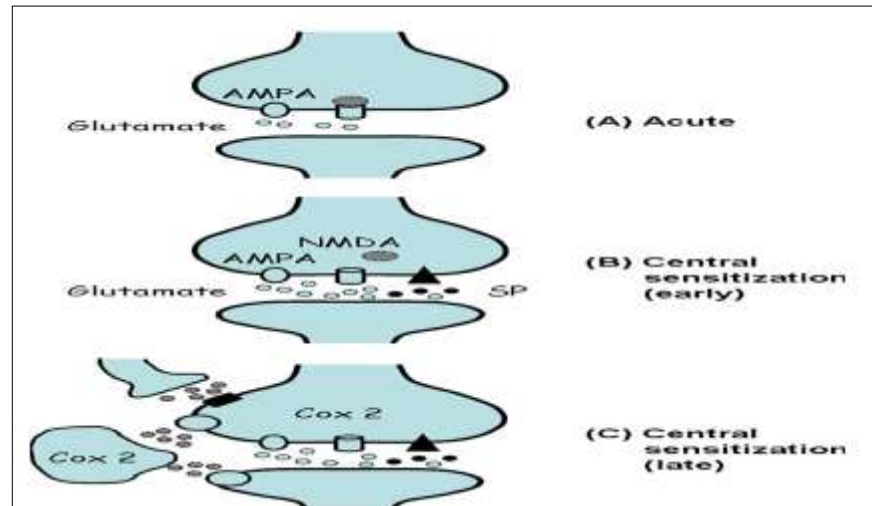
Nosiseptor tersebar di seluruh sendi di jaringan perifer hingga kartilago, termasuk kapsul sendi, ligamen, periosteum, dan tulang subchondral. Kartilago sendi dan cedera sinovial mempengaruhi neuron peripheral afferent dan dorsal root ganglion (DRG) dan mensensitasi persepsi nyeri simptomatis (Lee AS, et al.2013). Sinovial sendi kaya akan serabut saraf sensorik, yang merupakan terminal untuk mengekspos beberapa reseptor yang khas menjadi aktif pada intensitas stimulus dengan rentang yang relatif sempit. Sensitivitas reseptor ini diatur oleh interaksi kritis dengan microenvironment lokal maupun oleh faktor yang berhubungan dengan rangsangan sebelumnya. Mekanisme seluler dimana perubahan ini terjadi melibatkan perubahan pasca-translasi awal ke saluran ion reseptor dan kemudian keterlibatan mekanisme *longer lasting transcription dependent* mengubah fenotif kimia sel (gambar 2.2).(Kidd B, 2012) Input nosiseptif dari sendi diproses dan peradangan berpotensi mengurangi ambang batas untuk stimulus nosiseptif. Pemicu ini ditransmisikan melalui DRG, di mana mereka kemudian melewati traktus spinotalamikus ke pusat-pusat kortikal untuk diproses.(Lee AS,et al.2013)



Gambar 2.2.Sensitisasi perifer.Kontribusi dari nosiseptor perifer untuk nyeri. a. Acute pain: Noxious stimuli mengaktifkan high threshold ion channels dengan propagasi resultan dari potensial akson. b. Early phase sensitization: mediator, termasuk prostaglandin E₂, mengaktifkan kinase untuk memfosforilasi reseptor/saluran ion dan threshold yang lebih rendah untuk pengaktifan. c. Late phase sensitization: induksi gen dalam menanggapi growth factors yang mengakibatkan perubahan fenotipe sel (Kidd B, 2012).

b. Mekanisme sentral

Pada beberapa individu, mekanisme sentral seperti disfungsi dari *descending inhibitory control* atau perubahan *cortical processing* dari informasi berbahaya (noxious), dapat memainkan peran yang lebih besar (Lee AS, et al.2013). Perubahan paralel dengan yang diamati di perifer juga terjadi pada tingkat sentral atau sensitisasi sentral (Gambar 2.3). Pada tingkat spinal, melibatkan respon berlebihan untuk rangsangan yang normal bersama dengan perluasan ukuran *receptive field* menghasilkan tenderness dan menunjukkan nyeri di area yang jauh dari situs cedera.(Kidd B. 2012).



Gambar 2.3. *Central sensitization*. Kontribusi neuron sumsum tulang belakang untuk nyeri a. *Acute pain*: Aktivasi reseptor AMPA oleh glutamat. Reseptor NMDA diblokir. b. *Early phase sensitization*: Aktivasi Reseptor NMDA berikut penghapusan blok ion magnesium (dimediasi oleh substansi P (SP) yang bekerja pada reseptor NK1 [masing-masing diwakilkan oleh lingkaran hitam dan segitiga]). c. *Late phase sensitization*: induksi gen dengan peningkatan produksi prostaglandin dan mediator lokal lainnya. Modulasi dengan menurunkan facilitatory/inhibitory pathways (Kidd B, 2012).

Ciri patologis penting dari OA adalah kartilago artikular yang abnormal, namun kartilago bersifat avaskular dan aneural sehingga kerusakan kartilago tidak dapat menghasilkan nyeri secara langsung. Berbeda dengan tulang subchondral, periosteum, ligamen periartikular, otot periartikular, sinovium dan kapsul sendi, dipersarafi dengan sangat baik, sehingga dapat menjadi sumber nyeri OA. Penyebab nyeri pada pasien dengan OA meliputi microfraktur subchondral, bone stretching karena pembentukan osteofit, remodelling dan repair lesi di sumsum tulang, dan angina tulang karena berkurangnya aliran darah dan meningkatnya tekanan intra-osseus. (Pain OF. 2014)

Magnetic resonance imaging (MRI) menunjukkan bahwa perubahan anatomi yang signifikan seperti lesi sumsum tulang, sub-articular bone attrition, sinovitis, dan efusi berhubungan dengan nyeri lutut pasien OA. Edema sumsum tulang berkorelasi dengan infark tulang atau nekrosis, fibrosis tulang, nekrosis sumsum tulang, dan abnormalitas tulang trabekular. Studi lain menemukan bahwa jaringan fibrovaskular juga berkorelasi dengan edema sumsum tulang. Terdapat korelasi yang erat antara edema sumsum tulang dan nyeri. (Pain OF. 2014).

Penyebab terkait tulang lainnya pada nyeri termasuk periostitis terkait dengan pembentukan osteofit, mikrofraktur subchondral dan angina tulang karena penurunan aliran darah dan meningkatnya tekanan intra-osseus. Penyebab nyeri yang dihasilkan masih belum diketahui, meskipun peningkatan tekanan tulang trabekular, iskemia, dan peradangan mungkin terjadi (Pain OF, 2014).

Inflamasi sinovial (sinovitis) juga berpengaruh pada mekanisme nyeri OA. Sinovitis umum terjadi pada OA dan ditandai dengan infiltrasi sel imun, seperti makrofag, sel T dan sel mast. Di antara sitokin yang diselidiki, sitokin pro-inflamasi $\text{TNF-}\alpha$ dan $\text{IL-1}\beta$ yang paling sering terdeteksi pada synovial tissue (ST) pasien OA. Peradangan lokal memainkan peranan penting yang didukung oleh temuan konsentrasi TNF di cairan sinovial berkorelasi dengan nyeri pada OA lutut (De Lange-Bokaar BJE, et al. 2012). Sinovitis sering

hadir dalam OA, dan terdapat korelasi antara sinovitis dan nyeri, bahkan pada pasien tanpa bukti radiografi OA. Selain itu, pada pasien dengan OA lutut ditemukan korelasi antara sinovitis dan kerusakan kartilago (Seminowicz DA, et al 2011). Penyebab nyeri sinovial termasuk iritasi sensorik ujung saraf dalam sinovium karena osteofit, dan radang sinovial, yang setidaknya sebagian karena rilis prostaglandin, leukotrien, protease, neuropeptida dan sitokin. Telah ditunjukkan bahwa penebalan sinovial sekitar infra-patellar fat pad, dapat divisualisasikan dengan cara MRI non-kontras, secara histologi sesuai dengan sinovitis kronis.

Nyeri sendi pada OA mungkin mengandung keterlibatan saraf. Mengikuti cedera sendi dan ruptur ligamen, saraf yang bertanggung jawab untuk *re-innervating healing soft tissue* melepaskan bahan kimia algesik yang terlalu berlimpah, seperti substansi P dan *calcitonin gene-related peptide* (CGRP).

Hipotesis lain menunjukkan korelasi antara angiogenesis dan nyeri. Artikular kartilago dipisahkan dari tulang subchondral oleh lapisan kalsifikasi kartilago yang mengalami perubahan besar dalam komposisi dan struktur selular selama OA. Proses ini ditandai dengan pembuluh darah menembus kartilago terkalsifikasi dari tulang subchondral, dan kehadiran struktur saraf sensorik perivaskular mungkin sebagian menjelaskan adanya nyeri terkait dengan angiogenesis. Serabut saraf non-mielin dapat memperkuat respon

inflamasi dengan melepaskan zat vasoaktif (neuropeptida) seperti sebagai substansi P dan CGRP. Selain itu, hipoksia di jaringan yang meradang adalah stimulator ampuh dari angiogenesis, serta penyebab peradangan lebih lanjut dan nyeri karena pembentukan pembuluh darah baru dan persarafannya. Osifikasi endokondral dan pembentukan osteofit terjadi di persimpangan osteochondral dalam menanggapi angiogenesis, sehingga memperburuk peradangan dan nyeri yang terkait (Pain OF. 2014).

Fibrosis pada sendi juga berdampak pada nyeri OA. Fibrosis sinovial, yang ditandai dengan proliferasi fibroblast dan ketidakseimbangan antara sintesis kolagen dan degradasi kolagen, merupakan ciri dari OA. Hasil dari ketidakseimbangan ini adalah deposisi kolagen yang berlebihan ke dalam extracellular matrix (ECM) yang menyebabkan penebalan dan kekakuan membran sinovial, yang diyakini menjadi kontributor utama untuk nyeri dan kekakuan sendi (Remst DFG, et al.2014).

Dua pemain utama dalam fibrosis, yang kadarnya juga meningkat pada OA adalah *transforming growth factor beta* (TGF- β) dan *connective tissue growth factor* (CTGF). Mediator TGF- β mengontrol proliferasi sel, diferensiasi dan memainkan peran yang berbeda dalam imunitas dan penyembuhan luka. Pemblokiran terhadap TGF- β dapat mencegah fibrosis sinovial. Namun, bukan merupakan pilihan pada OA karena TGF- β sangat penting untuk

pemeliharaan dan perbaikan kartilago. Mediator CTGF dapat diinduksi oleh TGF- β melalui elemen respon TGF- β , namun juga bisa fungsi independen dari TGF- β . Selama masa dewasa, CTGF diekspresikan dalam endotel dan neuron di korteks serebral yang mana mempromosikan angiogenesis dan integritas jaringan. Ketika itu diekspresikan dalam jaringan lain, hal tersebut sebagian besar terkait dengan penyembuhan luka, penyakit pembuluh darah, dan fibrosis (Remst DFG, et al.2013).

2.1.5. Mediator nyeri pada *osteoarthritis*

Banyak mediator berkontribusi baik jalur degradatif dan nosiseptif terkait dengan perkembangan OA. Rangsangan inflamasi memulai kaskade *event*, termasuk pelepasan sitokin oleh kondrosit, yang mengarah ke kompleks biokimia dan pengaruh mekanik dengan mediator biologis lainnya untuk mendorong dan mempromosikan nyeri OA. Mediator tertentu kemudian menstimulasi hiperalgesia dengan sejumlah aksi langsung dan tidak langsung. Contohnya termasuk anggota pro-inflamasi dari famili interleukin (IL-1, IL-6, dan IL-17), TNF- α , dan prostaglandin E2 (PGE2). Setiap mediator tersebut tidak hanya merangsang produksi *cartilage-degrading* proteases untuk menginduksi degradasi ECM, tetapi juga memberikan kontribusi jalur nyeri OA (Lee AS, et al.2013).

a. Interleukin-1 (IL-1)

Interleukin-1 memainkan peran penting dalam degradasi kartilago dan stimulasi jalur nosiseptif. Mediator ini menunjukkan aktivitas poten dalam menghambat sintesis ECM dan mempromosikan kerusakan kartilago, merepresi ekspresi komponen ECM penting (yaitu agregkan dan kolagen tipe II) di kondrosit, dan menginduksi spektrum enzim proteolitik seperti kolagenase, yaitu *matrix metalloproteinase* (MMP-1) serta *matrix metalloproteinase* 13 (MMP-13) dan *A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 4* (ADAMTS-4), di kondrosit dan fibroblas sinovial. Interleukin-1 β juga menginduksi berbagai sitokin lain, (IL-6, IL-8, dan *leukemia inducing factor* [LIF]), yang berinteraksi untuk menginduksi efek aditif atau sinergis dalam kaskade katabolik. Mediator IL-1 β mengaktifkan nosiseptor secara langsung melalui aktivasi kinase intraseluler, dan juga menyebabkan sensitisasi nosiseptif tidak langsung melalui produksi kinin dan prostanoide (Lee AS, et al.2013).

b. IL-6

Sitokin ini terlibat dalam degradasi kartilago dan dikaitkan dengan hiper-algesia dan hipersensitivitas pada jaringan sendi. Mediator ini berperan penting dalam patogenesis rheumatoid arthritis, dan konsentrasinya meningkat pada serum dan sinovial cairan pasien arthritis. Neuron aferen primer juga menanggapi IL-

6, menunjukkan peran IL-6 dalam propagasi nyeri pada *arthritic states* (Lee AS, et al.2013).

c. TNF- α

Selain efek katabolik yang poten dalam patofisiologi OA, TNF- α meng-aktifkan neuron sensorik langsung melalui reseptor TNFR1 dan TNFR2, dan memulai kaskade reaksi inflamasi melalui produksi IL-1, IL-6 dan IL-8. Aplikasi TNF- α secara langsung di perifer menginduksi nyeri neuropatik. Terapi anti TNF- α dengan antibodi TNF menghasilkan penurunan nyeri OA dalam jangka waktu yang diperpanjang, dan studi netralisasi TNF- α pada mencit mengatasi hiperalgesia mekanik dan proses inflamasi (Lee AS, et al.2013).

d. PGE-2

PGE-2 dianggap menjadi kontributor utama nyeri peradangan dalam kondisi arthritis. PGE-2 memberikan efeknya melalui berbagai reseptor E prostanoid (EP), yaitu EP1, EP2, EP3, EP4, yang terdapat pada neuron sensorik perifer dan sumsum tulang belakang. Aktivasi reseptor ini menginduksi varietas efek, mulai dari masuknya kalsium hingga aktivasi atau inhibisi cAMP. Sensitisasi perifer dari nosiseptor oleh PGE2 disebabkan oleh peningkatan arus natrium yang dimediasi cAMP setelah fosforilasi *ion channel*. Namun, di *spinal cord*, PGE-2 bertindak melalui reseptor berbeda dari perifer, menunjukkan kompleksitas lebih lanjut dalam regulasi nyeri dari prostanoid. Interleukin-1 β

merangsang dan menghasilkan PGE-2 dalam tingkatan yang tinggi yang dapat menyebabkan nyeri dan degenerasi pada OA. PGE-2 memanfaatkan reseptor EP2 dan EP4 untuk menginduksi efek katabolik hilir, dan PGE-2 dapat memediasi jalur nyeri di kartilago artikular melalui efek stimulasi pada faktor nyeri yang berhubungan dengan IL-6 dan *inducible nitric oxide synthase* (iNOS). Selanjutnya, bila dikombinasikan dengan sitokin katabolik IL-1, PGE-2 secara sinergis meregulasi IL-6 dan tingkat iNOS mRNA secara *invitro* (Lee AS, et al. 2013).

2.1.6. Karakteristik dan klasifikasi *osteoarthritis*

a. Karakteristik *osteoarthritis*

OA memiliki karakteristik berikut (Russell dan Norman, 2008):

- 1) Perubahan struktur tulang rawan sendi, terkadang dengan klasifikasi, dan kehilangan tulang rawan.
- 2) Hilangnya 'ruang sendi' pada sinar-X, yang juga menunjukkan osteofit, yaitu pertumbuhan tulang dari pinggiran tulang yang terkena, dan pengerasan (sklerosis) yang berdekatan dengan sendi yang terkena. Perhatikan bahwa 'Ruang Sendi' yang terlihat biasanya diduduki oleh lawan lapisan tulang rawan yang berlawanan.

- 3) Sendi yang lebih besar adalah yang paling terpengaruh, yaitu pinggul, lutut dan pergelangan kaki, tapi pergelangan tangan, jari, kaki dan sendi tulang belakang mungkin ikut terpengaruh.
- 4) Peradangan adalah ciri utama yang kecil dan mungkin sekunder akibat iritasi pada jaringan lunak yang mengelilingi sendi yang terkena dampak oleh osteophytes. Tingkat variabel peradangan sekunder sangat umum terjadi, namun tidak menyebabkan peningkatan ESR dan CRP.

b. Klasifikasi *osteoarthritis*

Osteoarthritis dibagi menjadi dua kelompok, yaitu *osteoarthritis* primer (idiopatik) dan sekunder. *Osteoarthritis* primer adalah kelompok OA yang tidak diketahui asal muasalnya dan mungkin dilokalisasi ke satu sendi atau melibatkan tiga atau lebih kelompok sendi. Sedangkan untuk osteoarthritis sekunder, kelompok ini berupa tekanan sendi yang berlebihan, akibat yang ditimbulkan karena trauma, bawaan atau perkembangan, turunan (misal penyakit metabolik) dan neuropatik (Russel dan Norman, 2008). *Osteoarthritis* diklasifikasi menjadi 3 kriteria yaitu kriteria OA tangan, OA panggul dan OA lutut (Philip, 2012).

Nyeri yang dirasakan ditangan disebabkan oleh pembesaran jaringan keras dari ≥ 2 dari 10 sendi yang dipilih, *metacarpophalangeal* bengkak di <2 sendi, pembesaran jaringan keras ≥ 2 sendi interphalangeal distal atau kelainan bentuk ≥ 2 dari

10 sendi tangan yang dipilih. Untuk OA lutut dirasakan seperti krepitasi, kekakuan pagi > 30 min dan pembesaran tulang. OA panggul dirasakan berupa rentang gerak $\geq 15^\circ$ rotasi internal, kekakuan pagi hari di pinggul ≤ 60 min di usia > 50 tahun (Philip, 2012).

2.1.7. Faktor resiko *osteoarthritis*

Faktor resiko *osteoarthritis* dapat di katakan sebagai predisposisi umum untuk penyakit ini bersamaan dengan factor biomekanik lokal. Pentingnya masing-masing faktor resiko (saling terkait satu sama lain) berbeda tergantung pada letak anatomis OA. Meskipun ada beberapa tumpang tindih antara profil faktor risiko untuk kejadian OA dan perkembangan *osteoarthritis*, profil ini tidak identik. Berikut adalah faktor resiko dari *osteoarthritis* (Philip, 2012):

- a. Faktor Genetika. Sudah lama diketahui bahwa OA primer memiliki unsur genetik.

Bagi pasien dengan nodus Heberden, ibu mungkin dua kali lebih memiliki nodus Herberden, dan saudara perempuannya mungkin tiga kali lebih, untuk menunjukkan perubahan OA yang sama. Sebuah studi pada wanita kembar menunjukkan adanya pengaruh genetik hingga 65%, namun interaksi kompleks faktor genetik dan lingkungan jauh dari yang dipahami dan meskipun metode yang dipakai telah di tingkatkan, sebagian besar heritabilitas ini tetap tidak dapat dijelaskan.

b. Obesitas atau kelebihan berat badan.

Sejumlah penelitian telah menunjukkan hubungan antara peningkatan berat badan dan OA lutut (klinis dan struktural), namun hubungan dengan OA pinggul lebih rendah. Secara mengejutkan, hubungan dengan OA tangan mungkin juga ada, walaupun kurang kuat, menunjukkan faktor sistemik selain pemuatan mekanis yang mungkin penting. Mayoritas studi longitudinal obesitas di OA berkaitan dengan kejadian (perkembangan baru) OA, dan penelitian *cross-sectional* terhadap kehadiran OA tidak ada. Meskipun penelitian lebih sedikit berfokus pada perkembangan OA, hubungan dengan indeks massa tubuh tampak kurang jelas, dan mungkin dimediasi oleh malalignment.

c. Kepadatan mineral tulang.

Penelitian terdahulu telah menunjukkan hubungan negatif osteoporosis dengan OA, terutama di pinggul, walaupun banyak dari penelitian ini bersifat *cross-sectional*. Studi telah menunjukkan peningkatan massa tulang secara umum pada wanita dengan OA tangan, menambah teori tentang peran tulang subchondral pada patogenesis OA. Namun, peningkatan BMD tidak menjelaskan berkurangnya risiko patah tulang, mungkin karena masalah lokomotor terkait OA. Hubungan antara perkembangan BMD dan OA di lutut belum sepenuhnya dijelaskan. Temuan sebelumnya

bahwa BMD yang lebih rendah dikaitkan dengan risiko pengembangan yang lebih besar mungkin karena penyusutan oleh tingkat aktivitas fisik yang lebih rendah.

d. Seks/hormon wanita.

OA meningkat pada wanita setelah menopause. Hal ini menyebabkan banyak penelitian (kebanyakan *cross-sectional*) meneliti hubungan antara status hormonal dan OA, dengan hasil yang bertentangan. Terapi penggantian estrogen yang protektif juga belum sepenuhnya dijelaskan.

e. Nutrisi.

Mekanisme dimana nutrisi dapat mempengaruhi perkembangan OA sangat banyak dan dapat mencakup perlindungan dari oksidan seperti oksigen reaktif dan modulasi respons inflamasi yang kompleks. Tingkat vitamin D yang lebih rendah (komponen penting dari biologi tulang normal) telah dikaitkan dengan risiko pengembangan OA lutut yang lebih besar dalam beberapa penelitian, namun asosiasi tetap kontroversial. Beberapa studi terdahulu memiliki 41 Etiologi yang menyarankan adanya hubungan antara lipid serum dan lesi sumsum tulang MRI, meskipun mekanisme hubungan tidak jelas.

f. Aktivitas fisik.

Ada bukti epidemiologi yang baik, termasuk beberapa penelitian longitudinal, hubungan antara pekerjaan tertentu dan

kejadian OA, terutama pinggul dan lutut. Misalnya, mereka yang terlibat dalam pekerjaan yang melibatkan pembengkokan lutut, seperti petani dan pekerja konstruksi, memiliki peningkatan risiko OA lutut. Efek pekerjaan pada perkembangan OA tidak diketahui.

g. Keselarasan sendi

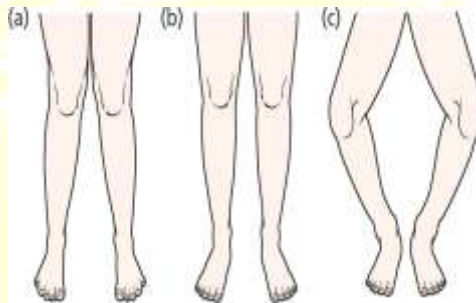
Penyesuaian varus statis lutut (kaki bengkok) telah dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker medial kompartemen lutut OA, dan kelurusan valgus (ketukan) dengan perkembangan lateral. Dinamika malalignment, seperti pada varus atau valgus didorong dengan berjalan kaki, mungkin juga berperan. Kekebalan sendi lutut, terutama kelemahan vaskular, juga dapat dikaitkan dengan progresi yang dipercepat. Perubahan bentuk tulang, seperti dislokasi congenital pinggul, pelampiasan *femoroacetabular* dan *dysplasia epifisis* juga dapat mempengaruhi OA.

h. Trauma.

Sendi lutut mungkin telah dipelajari dengan baik dalam kategori ini, terutama pada atlet yang memuat muatan berulang yang dikaitkan dengan peningkatan tingkat OA. Riwayat cedera sendi merupakan faktor risiko yang signifikan untuk perkembangan OA lutut dan juga pinggul di kemudian hari. Pada tingkat intra-artikular, baik meniscectomy maupun anterior cruciate ligament tears meningkatkan risiko OA.

i. Aktivitas atletik elit.

Meskipun ada beberapa studi longitudinal yang bagus di bidang ini, tampaknya aktivitas atletik di tingkat elit (yaitu kompetisi nasional / internasional) dikaitkan dengan peningkatan risiko OA setelah disesuaikan dengan cedera. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa aktivitas fisik dan atletik rekreasi (tidak di tingkat elit) tidak meningkatkan risiko pengembangan OA lutut di sendi yang sehat.



Gambar 2.4. Bentuk keselarasan sendi; (a) Kelainan bentuk lutut Valgus (juga dikenal sebagai 'ketukan lutut') (b) Normal (c) varus deformitas lutut (juga dikenal sebagai 'kaki busur') (Philip, 2012)

2.1.8. Diagnosis *osteoarthritis*

Osteoarthritis (OA) didiagnosis secara klinis namun membutuhkan pemeriksaan bandingan untuk membantu diagnosis atau dalam menilai tingkat keparahan structural dari OA (Philip, 2012). Dokter dapat mendiagnosis pasien yang menderita OA dengan melihat gejala dan riwayat penyakit. Ketika melakukan pemeriksaan, dokter akan merasakan sendi yang terkena dampak pembengkakan seperti pertumbuhan tulang, bergerak atau mencoba meregangkan sendi yang sakit untuk melihat apakah gerakan mereka terbatas, dan

mendengarkan dan merasakan krepitasi. Selain merasakan sendi yang membengkak, dokter juga menggunakan sinar X atau MRI yang dapat menunjukan seberapa parah tulang yang rusak dan tingkat tekanan yang di terima saraf (America Medical, 2011).

Tujuan dilakukannya diagnostik utama adalah mendiskriminasikan OA primer dan sekunder dan mengklarifikasi sendi yang terlibat, tingkat keparahan keterlibatan bersama, dan respons terhadap terapi sebelumnya, memberikan dasar untuk rencana perawatan. selain pemeriksaan secara klinis, pemeriksaan fisik juga dilakukan guna melihat apakah pasien mengalami nyeri ringan, sedang, atau berat. Rentang gerakan yang terbatas dapat disertai dengan ketidakstabilan sendi (Posey, et al, 2009). Perijinan kriteria resmi telah dikeluarkan untuk sendi dan OA yang berbeda dan telah dikembangkan oleh *America College of Rheumatology*. Kriteria yang digunakan melibatkan elemen klinis, laboratorium dan radiologi, namun studi yang berbasis populasi belum menggunakan kriteria ketat seperti tadi (Philip, 2012).

2.1.9. Penatalaksanaan / terapi *osteoarthritis*

Terapi untuk *osteoarthritis* dibagi menjadi dua yaitu terapi non-farmakologi dan terapi farmakologi. Terapi non-farmakologi berupa edukasi untuk pasien yang menjelaskan tentang proses terjadinya penyakit, tingkatan penyakitnya, prognosis dan pilihan

pengobatannya. Sedangkan terapi secara farmakologi menggunakan obat untuk meredakan nyeri (Posey., et al, 2009).

a. Terapi non farmakologi

Menurut Philip (2012) ada 8 terapi secara non farmakologi yaitu:

1)Edukasi.

Menjelaskan kepada pasien apa itu OA dan cara penanganannya, biasanya menggunakan brosur dalam konsultasinya.

2) Management sendiri.

Pendidikan dan olahraga menjadi poin penting dalam management sendiri. Pemahaman yang tepat mengenai aktifitas serta istirahat dapat meningkatkan kepatuhan terhadap program olahraga dan pemahaman akan diet juga dapat menurunkan berat badan yang sangat berkontribusi mensukseskan program management sendiri.

3) Latihan/Olahraga.

Olahraga atau latihan sangat berguna dalam peningkatan kekuatan dan daya tahan tubuh, posisi sendi menjadi lebih akurat, peningkatan komorbiditas dan pengurangan kecemasan atau depresi. Sejumlah penelitian telah meneliti manfaat

olahraga untuk OA lutut dan beberapa penelitian telah menilai manfaat olahraga untuk OA pinggul.

4) Penurunan berat badan.

Penelitian terbaru menunjukkan penurunan berat badan yang di kombinasikan dengan olahraga dapat mengurangi rasa sakit/nyeri dan meningkatkan fungsi fiik lebih signifikan.

5) Alat.

Peralatan yang digunakan berupa tongkat penyangga saat berjalan. Penggunaan tongkat penyangga perlu latihan penguatan khusus sehingga dapat digunakan.

6) Elektroterapi.

Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) yang melibatkan frekuensi stimulasi listrik bolak-balik, telah populer untuk penanganan nyeri kronis selama beberapa tahun. Bukti sebelumnya tentang potensi manfaat TENS di OA lutut tidak dikonfirmasi dalam tinjauan sistematis, walaupun uji coba berkualitas tinggi kurang. Beberapa penelitian yang baik telah menunjukkan efek menguntungkan yang meyakinkan untuk modalitas lain seperti laser medan elektromagnetik berdenyut dan terapi USG di OA lutut, namun hanya ada sedikit data tentang OA di tempat lain.

7) Akupunktur.

Terapi ini populer di kalangan dokter dan pasien. Akupunktur diterapkan dengan berbagai macam cara, baik dengan cara tradisional (penambahan bahan herbal) atau pendekatan dengan teknik modern.

8) Diet dan suplemen diet.

Meskipun banyak mitos tentang efek diet pada persendian, tidak ada bukti bagus untuk efek apa pun selain yang dimediasi oleh obesitas. Uji coba yang dirancang dengan baik menunjukkan bahwa suplemen vitamin E tidak efektif dalam mengurangi gejala OA di lutut.

b. Terapi farmakologi

Terapi farmakologi pada OA menggunakan obat-obatan yang bertujuan membantu pasien dalam menghilangkan rasa nyeri (Posey, et al, 2009). Selain bertujuan sebagai pembantu secara simptomatik (pengurangan rasa nyeri dan ketidak nyamanan), terapi secara farmakologis juga sebagai eksaserbasi inflamasi, penghilang/mengurangi depresi dan kecemasan pada penderita (Russel dan Norman, 2008). Pasien yang menderita OA dan mengalami pembengkakan atau peradangan, menggunakan obat golongan NSAID (*Non-Steroidal anti-Inflammatory drugs*) (Noor,

2012). Selain NSAID terapi farmakologi lain menggunakan acetaminophen, kortikosteroid dan suplemen (Dipiro et al, 2009).

1) *Nonsteroidal anti-Inflammatory Drugs* (NSAID)

NSAID merupakan suatu kelompok agen yang berlainan secara kimiawi dan memiliki perbedaan dalam aktifitas antipiretik, analgesik dan anti-inflamasinya (Finkel, et al, 2009). NSAID (*Non-steroidal anti-Inflammatory Drugs*) adalah obat- obat yang digunakan untuk mengurangi nyeri dan peradangan pada sendi-sendi (Noor, 2012). NSAID berkhasiat sebagai analgetis, antipiretis serta anti radang (antiflogistik) dan banyak digunakan untuk menghilangkan gejala rema seperti RA (*Rheumatoid Arthritis*), *Artrosis* (*Osteoarthritis*) dan *Spondylosis* (Hoan dan Raharja, 2013).

2) Mekanisme Kerja NSAID

Mekanisme kerja dari NSAID adalah menghambat enzim sikloksigenase sehingga konversi asam arakidonat menjadi PGG₂ terganggu. Setiap obat yang menghambat sikloksigenase memiliki kekuatan dan selektivitas yang berbeda (Wilaman dan Sulistia, 2011). NSAID yang ideal hanya menghambat COX-2 (peradangan) tidak COX-1 (perlindungan mukosa lambung) dan menghambat

lipooxygenase (pembentukan leukotrien) (Tan dan Kirana, 2013).

Enzim siklooksigenase terdapat dalam dua isoform disebut COX-1 dan COX-2. Kedua isoform tersebut dikode oleh gen yang berbeda dan epresinya bersifat unik. COX-1 memelihara berbagai fungsi dalam kondisi normal di berbagai jaringan khususnya ginjal, saluran cerna dan trombosit. Di mukosa lambung, COX-1 menghasilkan prostasiklin yang bersifat sitoprotektif (Freedy dan Sulistia, 2011).

COX-2 mempunyai fungsi fisiologis di ginjal, jaringan vascular dan pada proses perbaikan jaringan. Tromboksan A₂ yang disintesis trombosit oleh COX-1 menyebabkan agregasi trombosit, vasoconstriksi dan proliferasi otot polos. Sebaliknya prostasiklin disintesis oleh COX-2 di endotel makrovaskular melawan efek tersebut dan menyebabkan penghambatan agregasi trombosit, vasodilatasi dan efek anti-proliferatif (Wilamana dan Sulistia, 2011). Aspirin 166 kali lebih kuat dalam menghambat COX-1 dari pada COX-2, penghambat COX-2 dikembangkan dalam mencari penghambat COX yang baik untuk pengobatan inflamasi dan nyeri yang kurang memberikan efek samping berupa toksisitas dan

pendarahan/iritasi saluran cerna (Wilmana dan Sulistia, 2011).

3) Efek Farmakodinamik NSAID

Menurut Wilmana dan Sulistia (2011) obat mirip-aspirin bersifat antipiretik, analgesik dan anti-inflamasi. Berbeda dengan parasetamol (asetaminophen) yang anti-inflamasinya lemah. Berikut adalah efek farmakodinamik dari NSAID menurut Wilmana dan Sulistia (2011):

a) Efek analgesik.

Hanya efektif untuk mengobati nyeri dengan intensitas rendah sampai sedang, seperti sakit kepala, myalgia, artralgia, dan nyeri lain yang berasal dari integument terutama nyeri yang berkaitan dengan inflamasi.

b) Efek antipiretik.

Hanya digunakan untuk menurunkan suhu badan atau hanya digunakan saat demam saja.

c) Efek anti-inflamasi.

Kebanyakan obat baru digunakan sebagai pengobatan pada kelainan musculoskeletal, seperti

arthritis reumatoid, osteoarthritis dan spondylitis ankylosa.

4) Efek Samping NSAID

Pemberian NSAID telah dikaitkan dengan terjadinya efek samping ginjal termasuk gangguan cairan dan elektrolit, nefritis tubulointerstitial, nekrosis papiler, lesi glomerulus, dan gagal ginjal akut. Sampai dengan 5% dari pasien mungkin mengalami efek samping ginjal sebagai konsekuensi dari NSAID. Komplikasi ini dapat disebabkan oleh penurunan NSAID-induced dalam sintesis prostaglandin. Dalam kondisi patologis seperti gagal jantung kongestif, sirosis hati, hipovolemia, nefrosis atau gangguan ginjal kronis, pemeliharaan aliran darah ginjal dan filtrasi glomerulus tergantung pada aktivitas lokal COX-derived prostaglandins. Inhibisi COX yang disebabkan oleh NSAID dapat mengganggu mekanisme kompensasi ini dan memudahkan terjadinya gagal ginjal akut.³⁹ Sehingga penggunaan obat NSAID haruslah tepat, jika penggunaan tidak tepat dapat menimbulkan efek samping pada penggunaannya.(WHO, 1985).

5) Obat-obat golongan NSAID

a) Asam Karboksilat

Lebih dikenal sebagai asetosal atau aspirin adalah obat golongan analgesik antipiretik dan anti-inflamasi yang luas digunakan dan digolongkan dalam obat bebas. Obat golongan ini menjadi standar penilaian untuk obat serupa lainnya (Wilmana dan Sulistia, 2011). 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 anti-inflamasi, 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 terapeutik 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 artritis tetapi tidak menghentikan perjalanan penyakit atau pun menginduksi remisinya. Sebagai penghilang nyeri, prostaglandin E₂ (PGE₂) diduga menyebabkan sensitisasi ujung saraf terhadap kerja bradikin, histamine dan mediator kimiawi lainnya yang dilepaskan secara total oleh proses inflamasi. Oleh sebab itu, dengan 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 musculoskeletal 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 sintesi 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, antipirin, aminopirin dan dipiron (Gilman dan Goodman, 2001). Dipiron masuk kedalam golongan ini. Dipiron adalah derivat metansulfonat 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 dan Sulistia, 2011).

Kelompok obat ini tinggi berikatan dengan proteinnya. Fenilbutazon (butazolidin) 96%

berikatan dengan protein telah dipakai selama bertahun-tahun untuk mengobati artritis rheumatoid 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 aplastic. Fenilbutazon hanya boleh dipakai untuk artritis dan keadaan NSAID yang berat di mana NSAID lainnya kurang toksik telah digunakan dan tidak memberikan hasil (Kee dan Evelyn, 1993).

c) Asam Asetat

Kelompok obat ini meliputi etodolak, diklofenak, indometasin, ketorolac dan nebumeton (Dipiro et al, 2009). Obat-obat ini bekerja dengan menghambat siklooksigenase secara reversible (Finkel et al. 2009). Efek antiradang indometasin terlihat jelas pada pasien dengan artritis rheumatoid dan artritis jenis lainnya termasuk pirai akut. Meski indometasin lebih poten daripada aspirin dosis yang ditolerir oleh pasien artritis rheumatoid biasanya tidak menghasilkan efek yang lebih unggul dari

salisilat. Indometasin memiliki sifat analgesik yang berbeda dari efek antiradangya 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 anoreksia, mual dan nyeri abdomen. Untuk reaksi hematopoietic mencakup neutropenia, trombositopenia dan yang jarang anemia aplastik (Gilman dan Goodman, 2001).

Etodolak merupakan inhibitor siklooksigenase dan mempunyai aktivitas antiradang. Namun ada perbedaan yang sangat besar antara dosis yang menghasilkan efek antiradang dan dosis yang menyebabkan iritasi lambung pada hewan coba. Hal ini terbukti bahwa 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. Efek samping etodolak berupa toksisitas lambung tetapi jauh lebih

rendah daripada inhibitor COX nonselektif. Sekitar 5% pasien yang menggunakan obat ini sampai setahun menghentikan obat ini karena efek sampingnya yang meliputi ruam kulit dan efek SSP (Gilman dan Goodman, 2001).

d) Asam Propionat

Obat yang masuk golongan ini adalah Ibuprofen, Fenoprofen, Flurbiprofen, Ketoprofen, Naproxen, Naproxen Sodium dan Oxaprosin (Dipiro et al, 2009). Indikasi yang diizinkan untuk penggunaan salah satu turunan asam propionate antara lain, penanganan simptomatik artritis rheumatoid, osteoarthritis, spondylitis ankylosa dan artritis pirai akut. Senyawa ini juga digunakan sebagai analgesik untuk tendinitis dan bursitis akut dan untuk dismenorea 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 darahnya sekitar 2 jam. Efek

samping dari ibuprofen berupa intoleransi saluran cerna, nyeri epigastric, mual, nyeri ulu hati dan rasa penuh di saluran cerna (Gilman dan Goodman, 2001).

Selain ibuprofen, obat lain yang masuk dalam golongan ini adalah naproxen. Naproxen diabsorbsi seluruhnya jika diberikan secara oral. Kecepatan absorpsi ini dipengaruhi oleh adanya makanan dalam lambung tetapi jumlah yang diabsorbsi tidak. Walaupun insidensi efek samping saluran cerna dan SSP kira-kira sama dengan yang disebabkan oleh indometasin, naproxen ditoleransi dengan baik dalam kedua hal tersebut. Efek samping dari naproxen berupa dyspepsia ringan, rasa tidak nyaman pada lambung, nyeri ulu hati sampai mual, muntah dan perdarahan lambung (Gilman dan Goodman, 2001).

e) 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. Efek samping paling umum (terjadi pada sekitar 25% dari seluruh pasien) melibatkan sistem saluran cerna. Biasanya efek samping 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).

Efek samping yang kemungkinan parah yang terlihat pada kasus tertentu adalah aemia 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).

f) Oxycam

Obat-obat yang masuk golongan ini adalah piroksikam dan meloksikam (Dipiro et al, 2009). Kedua obat ini digunakan untuk mengobati RA, ankilosis spondylitis, dan OA. 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 antiradang yang lain. piroksikam diabsorbsi dengan baik setelah pemberian oral. Waktu paruhnya mencapai puncak dalam plasma terjadi dalam 2-4 jam. Efek samping dari piroksikam berupa gangguan pada lambung (Gilman dan Goodman, 2001).

Selain piroksikam obat lain dalam golongan ini adalah meloksikam. Meloksikam adalah suatu suatu enolkarboksamid yang berkaitan dengan piroksikam, tetapi lebih cenderung menghambat COX-2 daripada COX-1, terutama pada dosis terapeutik terendahnya 7,5 mg/hari. Obat ini tidak selektif selekoksib dan dapat dianggap cenderung selektif daripada 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).

g) Coxib

Celecoxib diabsorpsi 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).

Efek samping 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, depleksi volume darah atau gagal hati (Finkel et al. 2009).

2.1.10. Dosis obat *osteoarthritis*

Berikut adalah obat dan dosis yang diberikan dalam penanganan

OA sebagai berikut:

Tabel 2.1. Pengobatan yang digunakan dalam terapi OA (Dipiro et al, 2009)

Terapi	Dosis dan Frekuensi	Max. Dosis (mg/hari)
Analgesic oral		
Asetaminophen	325-650 mg tiap 4-6 jam 1g 3 atau 4 kali sehari	4,000
Tramadol	50-100 mg tiap 4-6 jam	400
Asetaminophen/codein	300-1,000 mg/15-60 mg tiap 4 jam sesuai kebutuhan	4,000/360
Asetaminofen/oxycodone	325-650 mg/2.5-10 mg tiap 6 jam sesuai kebutuhan	4,000/40
Analgesik Topikal		
Capsaicin 0.025% atau 0.075%	Oleskan pada sendi yang terkena, 3-4 kali sehari	-
Suplemen nutrisi		
Glucosaminesulfate/chondroitin Sulfate	500mg/400mg 3 kali sehari	1,500/1,200
Nonsteroid anti-inflammatory drugs (NSAID)		
Asam Karboksilat		
Asetil Salisilat		
Aspirin, polos, buffer, atau dilapisi enteric	325-650mg tiap 4-6 jam untuk nyeri; dosisi anti- inflammatory dimulai	3,600 ^a

	pada 3,600 mg/hari dalam dosis terbagi	
Non Asetil Salisilat		
Salsalat	500–1,000 mg 2 sampai 3 kali sehari	3,600 ^a
Diflunisal	500–1,000 mg 2 kali sehari	1,500
Kolin Salisilat ^b	500–1,000 mg 2 sampai 3 kali sehari	3,600 ^a
Kolin Magnesium Salisilat	500–1,000 mg 2 sampai 3 kali sehari	3,600 ^a
Asam Asetat		
Etodolac	800–1,200mg/hari dalam dosis terbagi	1,200
Diclofenac	100–150 mg/hari dalam dosis terbagi	200
Indometasin	25 mg 2 sampai 3 kali/hari; 75 mg SR sekali sehari	200; 150
Ketorolac ^c	10 mg setiap 4–6 jam	40
Nebumetone ^d	500–1,000 mg 1 sampai 2 kali sehari	2,000
Asam Propionat		
Fenoprofen	300–600 mg 3 sampai 4 kali sehari	3,200
Flurbiprofen	200–300 mg/hari dalam 2–4 dosis terbagi	300
Ibuprofen	1,200–3,200 mg/hari dalam 3–4 dosis terbagi	3,200
Ketoprofen	150–300 mg/hari dalam 3–4 dosis terbagi	300

Naproxen	250–500 mg 2 kali sehari	1,500
Naproxen sodium	275–550 mg 2 kali sehari	1,375
Oxaprosin	600–1,200 mg harian	1,800
Fenamat		
Meclofenamat	200–400 mg/hari dalam 3–4 dosis terbagi	400
Asam Mefenamat ^e	250 mg tiap 6 jam	1,000
Oxycam		
Piroksikam	10–20 mg sehari	20
Meloxicam	7.5 mg sehari	15
Coxib		
Celecoxib	100 mg 2 kali sehari atau 200 mg sekali sehari	200 (400 untuk RA)

Keterangan:

RA (rheumatoid arthritis); SR (sustained-release/lepas lambat 8-12 jam)

a Pantau kadar serum salisilat lebih dari 3-3,6 g/hari

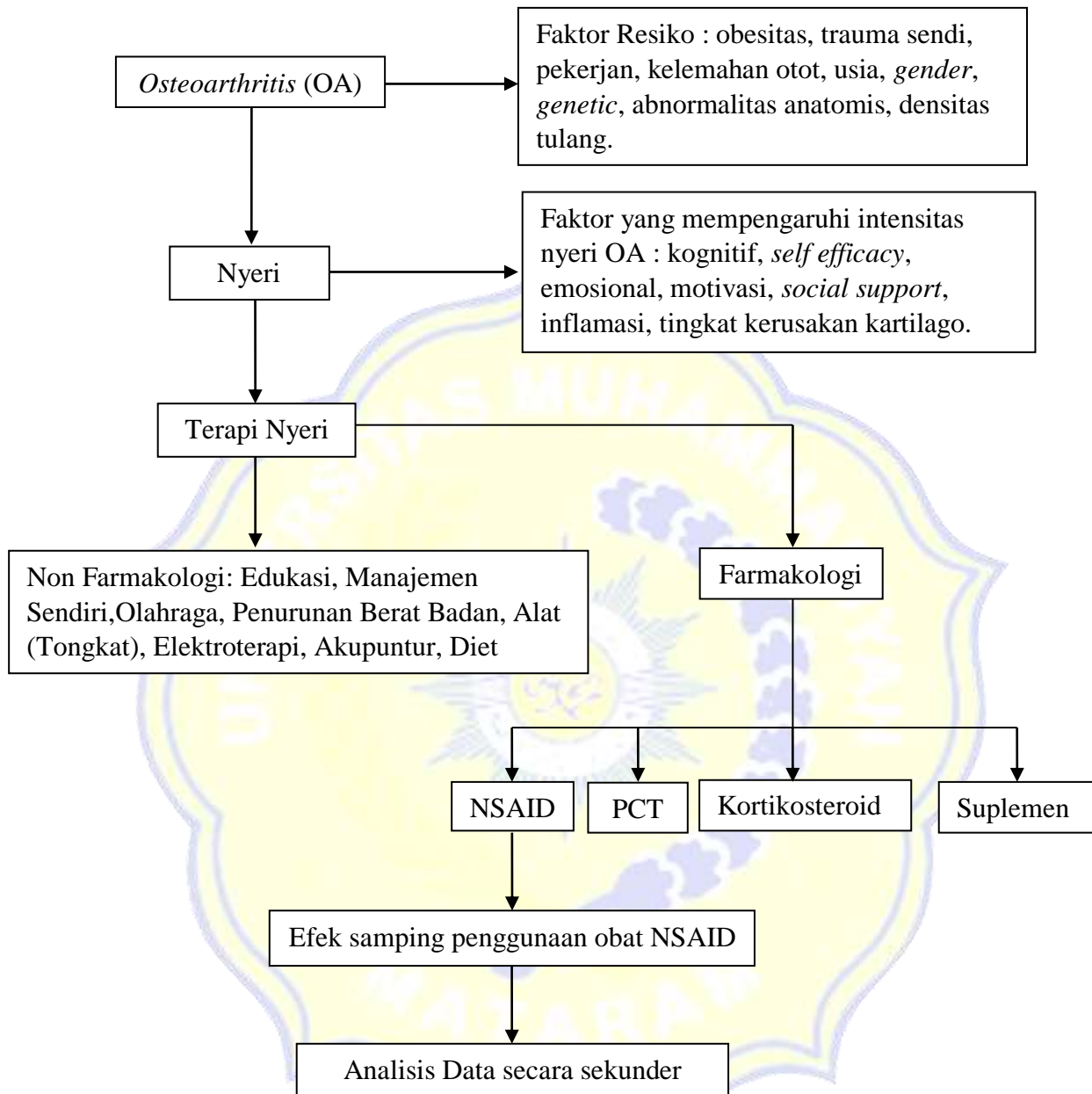
b Hanya tersedia sebagai cairan; 870 mg salisilat/5 mL.

c Tidak disetujui untuk pengobatan OA selama lebih dari 5 hari.

d Asam nonorganik tapi metabolit adalah asam asetat.

e Tidak disetujui untuk pengobatan OA.

2.2. Kerangka Teori



Gambar 2.5. Kerangka Teori

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

3.1. Desain Penelitian

Metode penelitian yang digunakan adalah *literatur review*. Metode *literatur review* merupakan bentuk penelitian yang dilakukan melalui penelusuran dengan membaca berbagai sumber baik buku, jurnal, dan terbitan-terbitan lain yang berkaitan dengan topik penelitian, untuk menjawab isu atau permasalahan yang ada (Neuman, 2011).

3.2. Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan selama empat bulan yaitu dari bulan April – Juli 2020.

3.3. Definisi Operasional

1. *Osteoarthritis* adalah sebuah sindrom nyeri dan kekakuan pada bagian tubuh seseorang dengan masalah fungsional terkait yang memiliki suatu pengaruh substansial terhadap peningkatan kualitas hidup seseorang dan merupakan masalah besar yang terus berkembang saat penuaan dan kelebihan berat badan (Philip, 2012).
2. NSAID adalah obat non-steroid anti-inflamasi yang umum digunakan untuk mengobati gangguan musculoskeletal. NSAID juga dapat mengurangi suhu tubuh, peradangan. NSAID sering digunakan untuk meredakan peradangan dalam kondisi seperti rheumatoid arthritis dan *osteoarthritis*.

3. Efek samping NSAID adalah efek yang tidak diinginkan, yang timbul akibat penggunaan obat NSAID, contohnya efek samping ginjal termasuk gangguan cairan dan elektrolit, nefritis tubulointerstitial, nekrosis papiler, lesi glomerulus, dan gagal ginjal akut.
4. Study literatur / Studi pustaka adalah istilah lain dari kajian pustaka, tinjauan pustaka, kajian teoritis, landasan teori, telaah pustaka (*literature review*), dan tinjauan teoritis. Yang dimaksud penelitian kepustakaan adalah penelitian yang dilakukan hanya berdasarkan atas karya tertulis, termasuk hasil penelitian baik yang telah maupun yang belum dipublikasikan (Embun, 2012).

3.4. Populasi Dan Sampel

3.4.1. Populasi

Populasi dalam studi literatur ini adalah seluruh jurnal yang membahas mengenai efek samping penggunaan obat NSAID pada pasien *osteoarthritis* yang diperoleh dari sumber data based elektronik (*Google Scholar*).

3.4.2. Sampel

Sampel dalam penelitian ini adalah sebagian dari populasi jurnal yang membahas mengenai efek samping penggunaan obat NSAID pada pasien *osteoarthritis* yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memiliki kondisi pada kriteria eksklusi.

3.4.3. Populasi, Sampel dan Teknik Sampling pada Jurnal yang Digunakan

Tabel 3.1 Populasi, Sampel dan Teknik Sampling pada Jurnal

No	Peneliti	Populasi	Sampel	Teknik Sampling	Jenis Penelitian
1	Retno (2018)	Data rekam medik dan laboratorium pasien <i>Rheumatoid Arthritis</i> yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi di Instalasi Rawat Inap RSUD Dr Moewardi periode 2013-2017	Data rekam medik pasien <i>Rheumatoid Arthritis</i> yang memenuhi kriteria inklusi di Instalasi Rawat Inap RSUD Dr Moewardi periode 2013-2017	Retrospektif	Deskriptif
2	Kartika (2016)	Data rekam medik pasien poli ortopedi RS TNI AU Dr. Salamun Bandung periode 1 Maret-30 Mei 2016	34 pasien	Retrospektif	Deskriptif
3	Made Oka Dwi Candra (2016)	Seluruh pasien yang mengalami nyeri OA dengan skala NRS ≥ 4 atau Wong Baker Faces Pain Rating Scale yang berobat di RSUD Dr Moh Soewandhie Surabaya	68 pasien	<i>Consecutive Sampling</i>	Analitik
4	Rachmawati (2018)	Pasien OA usia di atas 60 tahun di instalasi rawat jalan yang mendapat pengobatan di RSD dr. H Koesnadi selama bulan Januari sampai Desember tahun 2013	Seluruh pasien OA usia di atas 60 tahun di instalasi rawat jalan yang mendapat pengobatan terakhir di instalasi rawat jalan RSD dr. H Koesnadi Bondowoso selama	Total Sampling	<i>Non Eksperimental</i>

			bulan Januari-Desember tahun 2013 yang memenuhi kriteria inklusi, berjumlah 108 rekam medic.		
5	Siti Nadhira Indah Putri (2018)	Rekam medis responden terdiagnosa OA yang dirawat jalan di RS TNI AD Robert Wolter Mongisidi Manado berjumlah 232 pasien	35 responden yang sesuai dengan kriteria inklusi.	<i>Purposive Sampling</i>	Kuantitatif
6	Rika Nur Fadhillah (2016)	Seluruh pasien yang didiagnosis penyakit OA di Rawat Jalan Poli Penyakit Dalam RS Universitas Airlangga Surabaya.	Pasien OA di Rawat Jalan Poli Penyakit Dalam RS Universitas Airlangga Surabaya periode Maret – Mei 2016 yang memenuhi kriteria inklusi yaitu sebanyak 60 pasien	<i>consecutive sampling</i>	observasional deskriptif

3.5. Kriteria Sampel

1. Kriteria inklusi

- a. Artikel merupakan *full paper* dan tidak terbatas pada metode penelitian tertentu.
- b. Artikel yang terpublikasikan secara nasional maupun internasional.
- c. Artikel yang mengandung kata kunci yang sama dengan topik penelitian.

2. Kriteria eksklusi

Artikel yang tidak *full paper*.

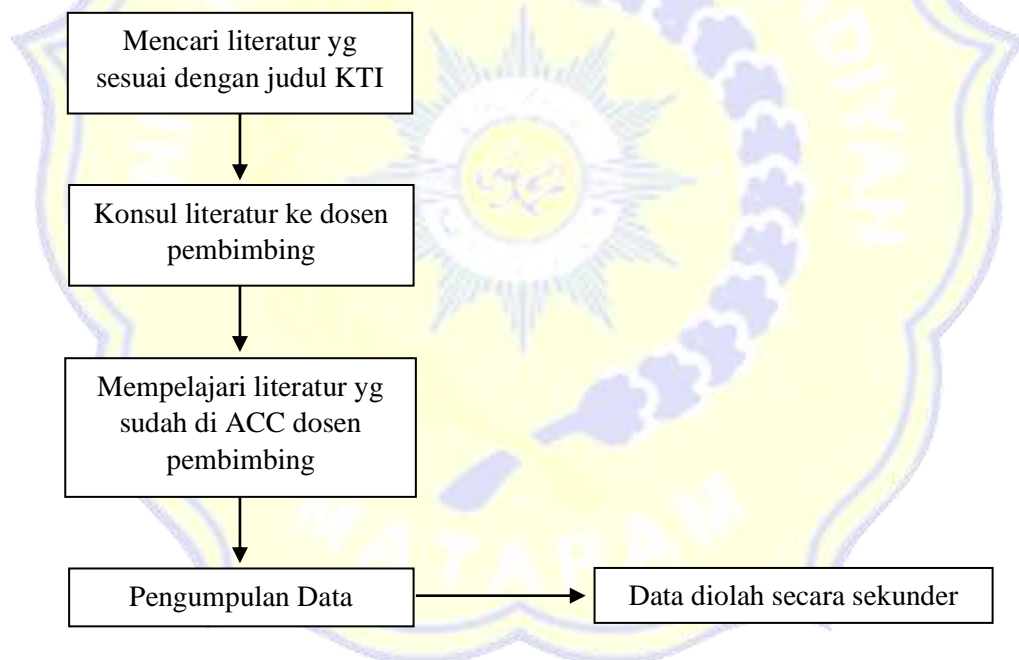
3.6. Metode Pengumpulan Data

Pada penelitian ini metode yang digunakan untuk mengumpulkan data yaitu dengan mengambil data di pustaka, membaca, mencatat, dan mengolah bahan penelitian.

3.7. Metode Pengolahan Data

Data yang diperoleh dikompulsi, diolah, dan disimpulkan sehingga mendapatkan kesimpulan mengenai studi literatur.

3.8. Alur Literatur Review



Gambar 3.1. Alur Literatur Review

3.9. Pengumpulan/Pencarian Literatur

Sumber pencarian literatur pada Karya Tulis Ilmiah ini dengan menggunakan database elektronik yang terakreditasi / terindeks sinta yaitu melalui *Google*

Scholar. Proses pencarian yang dilakukan dengan menyebutkan kata kunci yakni Efek Samping Penggunaan Obat NSAID pada Pasien OA.

Penelusuran dilakukan sejak tanggal 15 bulan April 2020 hingga tanggal 15 bulan Juli 2020.

3.10. Analisis Hasil Temuan

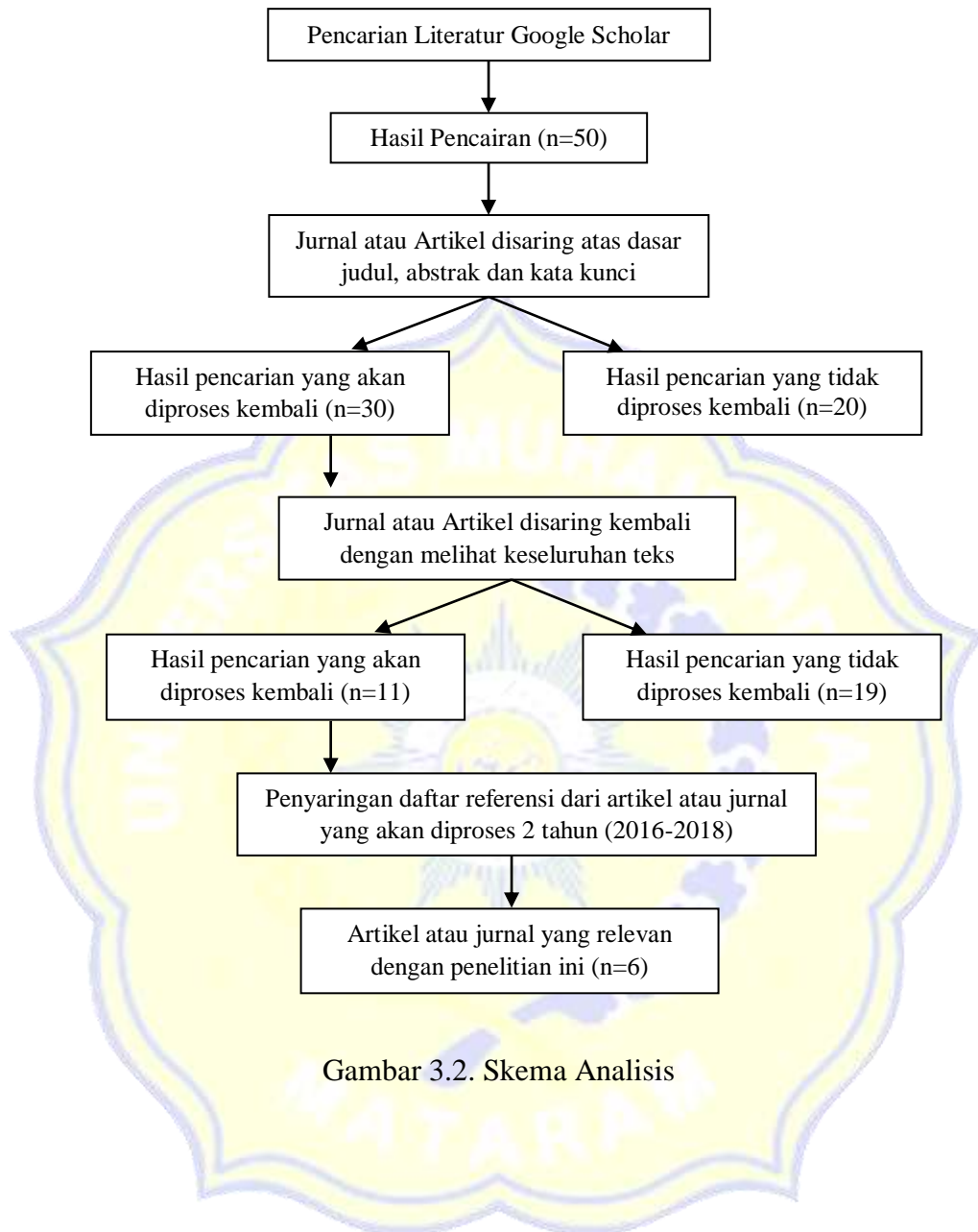
Literatur yang ditemukan selanjutnya dianalisis dengan pendekatan kriteria, antara lain:

1. Artikel yang mengandung kata kunci yang sama dengan topik penelitian.
2. Artikel merupakan *full paper* dan tidak terbatas pada metode penelitian tertentu.
3. Artikel merupakan terbitan 5 tahun terakhir.

Selanjutnya disajikan dalam bentuk tabel sebagai berikut:

Data Based	Temuan	Literatur Terpilih
Google Scholer	50	6
Jumlah	50	6

Adapun skema analisisnya adalah sebagai berikut:



Gambar 3.2. Skema Analisis