

KARYA AKHIR

**PENGARUH INJEKSI ASAM HIALURONAT
INTRA ARTIKULAR PADA PENDERITA OSTEOARTRITIS
GENU TERHADAP PERUBAHAN FUNGSI KLINIS SELAMA
SATU TAHUN**

***EFFECT OF INTRA-ARTICULAR HYALURONIC ACID
INJECTION ON CLINICAL FUNCTION IN PATIENTS WITH
KNEE OSTEOARTHRITIS FOR ONE YEAR***

JAMES SETIADY

C045181008



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1 (Sp - 1)
PROGRAM STUDI ILMU BEDAH
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

KARYA AKHIR

**PENGARUH INJEKSI ASAM HIALURONAT
INTRA ARTIKULAR PADA PENDERITA OSTEOARTRITIS
GENU TERHADAP PERUBAHAN FUNGSI KLINIS SELAMA
SATU TAHUN**

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis Bedah

Program Studi Ilmu Bedah

Disusun dan Diajukan Oleh

JAMES SETIADY
C045181008

Kepada

**PROGRAM STUDI ILMU BEDAH
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

LEMBAR PENGESAHAN

**PENGARUH INJEKSI ASAM HIALURONAT
INTRA ARTIKULAR PADA PENDERITA OSTEOARTRITIS GENU TERHADAP
PERUBAHAN FUNGSI KLINIS SELAMA SATU TAHUN**

Disusun dan diajukan oleh :

James Setiady

Nomor Pokok : C045181008

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Spesialis Program Studi Ilmu Bedah
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 21 Agustus 2023
dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama

Pembimbing Anggota


Dr. dr. M. Nasser Mustari, Sp.OT

NIP : 196712231998031002


dr. Firdaus Hamid , Ph.D, Sp MK(K)

NIP: 197712312002121002

Ketua Program Studi

Dekan Fakultas Kedokteran


Dr.dr. Sachraswaty R. L. Sp.B,Sp.BPRE,Subsp.KM(K)

NIP: 197601122006042001


Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, KGH, Sp-GK

NIP: 196805301996032001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama	:	James Setiady
Nomor Induk mahasiswa	:	C045181008
Program studi	:	Ilmu Bedah

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 15 Agustus 2023

Yang menyatakan,



James Setiady

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur saya panjatkan kepada Allah SWT berkat karunia dan kemurahan-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan penyusunan karya akhir ini sebagai salah satu prasyarat dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Bedah di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar.

Saya menyadari banyak hambatan dan tantangan yang saya hadapi dalam penyusunan karya akhir ini tetapi atas kerja keras, bantuan yang tulus, semangat dan dukungan yang diberikan pembimbing saya, dr. M. Nasser Mustari, Sp.OT, dr. Jufri Latief, Sp.B, Sp.OT , dr. Firdaus Hamid, Ph.D, Dr. dr. Sachraswaty R. Laiding, Sp.B, Sp.BP-RE, sehingga penulisan karya ini dapat selesai sesuai dengan waktunya.

Pada kesempatan ini saya ingin menyampaikan rasa terima kasih dan penghargaan sebesar-besarnya kepada Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M. Sc selaku Rektor Universitas Hasanuddin; Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes., Sp.PD-KGH, Sp.GK, FINASIM sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Unhas; dr. Agussalim Bukhari, MClInMed, PhD, Sp.GK sebagai Wakil Dekan Bidang Akademik dan Kemahasiswaan yang telah memberi kesempatan kepada saya untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Juga kepada Prof. Dr. dr. Prihantono, Sp.B(K)Onk , sebagai Ketua Departemen Ilmu Bedah, Dr. dr. Sachraswaty R. Laiding, Sp.B, Sp.BP-RE sebagai Ketua Program Studi dan dr. M. Ihwan Kusuma, Sp.B-KBD sebagai Sekretaris Program Studi Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang dengan sabar mendidik, membimbing serta menanamkan rasa percaya diri dan profesionalisme yang kuat dalam diri saya.

Terima kasih penulis juga ucapkan kepada para Guru Besar dan seluruh Staf Dosen Departemen Ilmu Bedah terutama Marlina Rajab dan Nunung Mujiwiyanti (alm) yang telah mendidik dan membimbing kami dengan sabar dalam meningkatkan ilmu dan keterampilan pada diri kami.

Terima kasih kepada para sejawat Residen Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah memberikan bantuan, semangat dan doa

sehingga penelitian ini dapat terlaksana. Secara khusus saya ucapkan terima kasih kepada teman seperjuangan dan saudara Residen Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Periode Juli 2018, terima kasih untuk dukungan dan semua bantuan yang telah diberikan.

Terima kasih juga saya sampaikan kepada semua pihak yang telah membantu dalam penyelesaian karya akhir ini namun tidak dapat saya sebutkan satu persatu.

Ungkapan teristimewa saya haturkan kepada Ayahanda Purnomo Setiady (Alm) dan Ibunda Wiwik senantiasa memberi dukungan dan semangat untuk menyelesaikan penelitian saya.

Sebagai penutup, penulis selalu mendoakan semoga Tuhan Yang Maha Esa melimpahkan karunia-Nya kepada semua pihak yang mencurahkan budi baik, pengorbanan dan bantuan kepada saya selama pendidikan, penelitian dan penulisan karya akhir ini.

Makassar, 15 Agustus 2023

Yang menyatakan,

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'James Setiady', written in a cursive style.

James Setiady

ABSTRAK

JAMES SETIADY. *Pengaruh Injeksi Asam Hialuronat Intraartikular pada Penderita Osteoarthritis Genu terhadap Perubahan Fungsi Klinis Selama Satu Tahun* (dibimbing oleh M. Nasser Mustari dan Firdaus Hamid).

Asam hialuronat (AH) sangat penting dalam menjaga integritas struktural dan fungsional kartilago serta viskoelastisitas cairan sinovia, dan merupakan salah satu terapi *osteoarthritis* (OA) Genu. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui efek pemberian AH terhadap perbaikan fungsi klinis pasien yang dinilai dengan skor *The Knee Injury and Osteoarthritis Outcome* (KOOS) pasien OA Genu. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimen dengan rancangan pra-pasca uji kelompok kontrol dengan teknik penyampelan konsekutif. Pengevaluasian pasien OA Genu primer mulai dari ringan sampai dengan berat (*Kellgren-Lawrence grade 2-6*) di Makassar antara November 2020 hingga Februari 2022. Perbaikan klinis pasien dinilai dengan skor KOOS. Evaluasi dilakukan tiga bulan, enam bulan, dan dua belas bulan pascapengobatan. Hasil penelitian menunjukkan sebanyak 35 subjek diikutsertakan dalam studi ini dengan rata-rata usia $59,77 \pm 8,196$ tahun (rentang terbanyak 51–55 tahun). Terdapat perbedaan nilai KOOS yang signifikan sebelum dan sesudah injeksi AH ($p=0.0001$) dan terdapat peningkatan skor *pain*, *symptom*, *activity*, *sport*, dan *quality of life* pada KOOS meningkat secara signifikan hingga 12 bulan setelah injeksi masing-masing ($p=0.0001$, $p<0.05$). Disimpulkan bahwa injeksi AH dapat meringankan nyeri, *symptom*, *activity*, *sport*, dan *quality of life* secara signifikan yang dinilai dari skor KOOS pada pasien dengan OA Genu hingga dua belas bulan. Terdapat hubungan yang signifikan antara IMT pasien dan perbaikan gejala klinis hingga bulan ke-12 pascainjeksi. Injeksi AH dapat memperbaiki fungsi klinis pasien dengan OA Genu dengan puncak perbaikan pada bulan ke-6 sehingga pasien dapat kontrol kembali ke dokter enam bulan hingga satu tahun pascainjeksi.

Kata kunci: *osteoarthritis*, asam hialuronat, skor *The Knee Injury and Osteoarthritis Outcome* (KOOS)



ABSTRACT

JAMES SETIADY. *The Effect of Intra Articular Hyaluronic Acid Injection on Changes in Clinical Function Among Knee Osteoarthritis Patients in One Year* (supervised by M. Nasser Mustari and Firdaus Hamid)

Hyaluronic acid (HA) is crucial to maintain the structural and functional integrity of cartilage and the viscoelasticity of synovial fluid. It is also one of the therapies for knee osteoarthritis (OA). The aim of this study is to determine the effect of HA on the improvement of clinical function in patients assessed by the Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) in patients with knee OA. This research was an experimental study with a pre-post test control group design using consecutive sampling technique. The patients were evaluated with mild to severe primary knee OA (Kellgren-Lawrence grade 2-4) in Makassar from November 2019 to February 2021. Clinical improvement of patients was assessed using the KOOS score. Evaluations were performed three months, six months, and twelve months after treatment. The results show that a total of 35 subjects are included in this study with a mean age of 59.778.196 years (ranging from 51 to 55 years). There is a significant difference in KOOS scores before and after HA injection ($p = 0.0001$), and a significant increase in pain, symptom, activity, sport, and quality of life scores on the KOOS after the injection until twelve months after injection ($p = 0.0001$, $p < 0.05$, respectively). In conclusion, intra-articular HA injection significantly alleviates pain, symptoms, activity, sport, and quality of life as assessed by the KOOS score in patients with knee OA for up to twelve months. There is a significant relationship between the patient's BMI and improvement in clinical symptoms up to the 12th month post-injection. Intra-articular HA injection can improve the clinical function of patients with Genu OA with peak improvement at the 6th month, so patients can return to the doctor for control six months to one year post injection.

Keywords: osteoarthritis, hyaluronic acid, Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iv
KATA PENGANTAR.....	v
ABSTRAK.....	vii
ABSTRACT.....	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian.....	2
1.4 Manfaat Penelitian.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Anatomi Artikulasio Genu.....	4
2.2 Definisi Osteoarthritis	6
2.3 Faktor Resiko	7
2.4 Faktor Prediposisi.....	7
2.5 Patogenesis osteoarthritis	11
2.6 Diagnosis osteoarthritis	14

2.7 Penatalaksanaan Osteoarthritis	18
2.8 Kelebihan dan Keterbatasan Pengobatan dengan Asam Hialuronat	27
2.9 Prognosis Pasien Osteoarthritis Setelah Pengobatan	28
BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP	31
3.1 Kerangka Teori	31
3.2 Kerangka Konsep	32
BAB IV METODE PENELITIAN	33
4.1 Rancangan Penelitian	33
4.2 Waktu dan Lokasi Penelitian	33
4.3 Partisipan Penelitian	33
BAB V HASIL PENELITIAN	42
5.1 Hasil	42
5.2 Pembahasan	53
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	61
6.1 Kesimpulan	61
6.2 Saran	61
DAFTAR PUSTAKA	62
LAMPIRAN	70

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Klasifikasi Kellgren dan Lawrence foto radiologi sendi pasien osteoartritis	17
Tabel 2.	Rekomendasi terapi non farmakologi untuk penanganan osteoartritis genu	21
Tabel 3.	Rekomendasi terapi farmakologi pada penanganan awal osteoartritis genu	22
Tabel 4.	Data demografi pasien yang menjalani injeksi Asam Hialuronat	42
Tabel 5.	Analisis komparasi gejala sebelum dan sesudah injeksi Asam Hialuronat	43
Tabel 6.	Korelasi beberapa variabel terhadap derajat Osteoartritis	47
Tabel 7.	Korelasi peningkatan KOOS terhadap IMT	48
Tabel 8.	Korelasi peningkatan KOOS terhadap usia	49
Tabel 9.	Korelasi peningkatan KOOS terhadap jenis kelamin.....	50
Tabel 10.	Hubungan peningkatan Skor KOOS dengan jenis kelamin.....	52

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Anatomi artikulasio genu	4
Gambar 2. Ligamen pada artikulasio genu tampak anterior	5
Gambar 3. Ligamen pada artikulasio genu tampak posterior.....	5
Gambar 4. Struktur artikulasio genu.....	6
Gambar 5. Skema faktor risiko mayor osteoarthritis	7
Gambar 6. Faktor yang terlibat terhadap kejadian osteoarthritis.....	10
Gambar 7. Siklus deformasi kartilago sendi dan kerusakan kolagen pada sendi	12
Gambar 8. Perbandingan sendi normal dan sendi dengan osteoarthritis	13
Gambar 9. Perubahan degeneratif stadium dini pada sendi yang osteoarthritis	13
Gambar 10. Perubahan degeneratif stadium lanjut pada sendi yang osteoarthritis	14
Gambar 11. Klasifikasi diagnosis osteoarthritis genu berdasarkan kriteria <i>American College of Rheumatology</i>	15
Gambar 12. Diagram alur pendekatan diagnosis osteoarthritis.....	16
Gambar 13. Gambaran Foto X Ray pada pasien osteoarthritis genu.....	17
Gambar 14. Langkah pendekatan yang disarankan untuk penatalaksanaan osteoarthritis.....	18
Gambar 15. Algoritma tatalaksana osteoarthritis genu.....	19
Gambar 16. Teknik injeksi intra artikular genu.....	27
Gambar 17. Kriteria pertanyaan dan penilaian <i>The Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)</i>	30
Gambar 18. Kerangka teori.....	31
Gambar 19. Kerangka konsep	32
Gambar 20. Alur penelitian.....	40
Gambar 21. Peningkatan fungsi klinis setelah injeksi AH.....	46

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Naskah Penjelasan Untuk Responden (Subyek).....	70
Lampiran 2. Formulir Persetujuan Mengikuti Penelitian.....	72
Lampiran 3. Lembar Kuesioner Penelitian	74
Lampiran 4. <i>Knee Injury And Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)</i>	75
Lampiran 5. Etika Penelitian.....	77
Lampiran 6. Biodata	78
Lampiran 7. Data Penelitian.....	79
Lampiran 8. Uji Statistik.....	80

DAFTAR SINGKATAN

<i>ACL</i>	: <i>Anterior Cruciate Ligament</i>
<i>ACR</i>	: <i>American College of Rheumatology</i>
<i>ADAMTS</i>	: <i>A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs</i>
<i>AH</i>	: <i>Asam Hialuronat</i>
<i>ANA</i>	: <i>Anti Nuclear Antibodies</i>
<i>DNA</i>	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
<i>FDA</i>	: <i>Food and Drug Administration</i>
<i>IGF-1</i>	: <i>Insulin-Like Growth Factor-1</i>
<i>IL-1</i>	: <i>Interleukin-1</i>
<i>IMT</i>	: <i>Indeks Massa Tubuh</i>
<i>KOOS</i>	: <i>The Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score</i>
<i>LCL</i>	: <i>Lateral Cruciate Ligament</i>
<i>LFC</i>	: <i>Lateral Femoral Condyle</i>
<i>MCL</i>	: <i>Medial Cruciate Ligament</i>
<i>MMP</i>	: <i>Matriks Metalloproteinase</i>
<i>OA</i>	: <i>Osteoarthritis</i>
<i>OAINS</i>	: <i>Obat Anti Inflamasi Non Steroid</i>
<i>OPL</i>	: <i>Oblique Popliteal Ligament</i>
<i>PCL</i>	: <i>Posterior Cruciate Ligament</i>
<i>PDB</i>	: <i>Produk Domestik Bruto</i>
<i>PFL</i>	: <i>Patellofemoral Ligament</i>
<i>QoL</i>	: <i>Quality of life</i>
<i>LED</i>	: <i>Laju Endap Darah</i>
<i>TIMP</i>	: <i>Tissue Inhibitor of Metalloproteinase</i>
<i>TNF</i>	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
<i>TPA</i>	: <i>Tissue Plasminogen Activator</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Osteoarthritis (OA) adalah penyakit sendi degeneratif yang menyebabkan kerusakan jaringan kartilago dan jaringan di sekitarnya. Selain kerusakan dan hilangnya kartilago artikular, terjadi degradasi tulang subartikular, pembentukan osteofit, kelemahan ligamen, kelemahan otot periartikular dan inflamasi sinovial. Perubahan ini dapat terjadi sebagai akibat dari ketidakseimbangan antara kerusakan dan perbaikan jaringan sendi (Litwic *et al.*, 2013).

Prevalensi OA sangat bergantung pada keparahan faktor risiko yang terjadi pada populasi. Osteoarthritis menjadi lebih sering terjadi setelah usia 50 tahun dan lebih banyak pada wanita. Sebuah penelitian oleh Rotterdam yang dilaksanakan pada tahun 1995 menunjukkan bahwa dari 3906 pasien yang berusia 55 tahun atau lebih, dilaporkan bahwa sebesar 67% wanita dan 55% pria pernah menderita OA tangan melalui diagnosis radiografi, sedangkan orang yang berusia lebih dari 80 tahun, dilaporkan sebanyak 53% wanita dan 33% pria pernah menderita OA yang dibuktikan dengan pemeriksaan radiografi artikulasio genu. Prevalensi OA genu adalah 240 per 100.000 orang per tahun (Bijlsma, *et al.*, 2011).

Prevalensi OA di Indonesia cukup tinggi yaitu 5% pada usia > 40 tahun, 30% pada usia 40-60 tahun dan 65% pada usia > 61 tahun (Kapoor, *et al.*, 2011). Berdasarkan studi yang dilakukan di pedesaan Jawa Tengah ditemukan bahwa prevalensi OA mencapai 52% pada pria dan wanita antara usia 40-60 tahun dimana 15,5% pada pria dan 12,7% pada wanita (Mandelbaum, *et al.*, 2005).

Tingginya angka prevalensi OA tidak hanya mengakibatkan keluhan dari sisi kesehatan namun juga dari sisi ekonomi, hal ini dapat dijelaskan dalam beberapa penelitian di seluruh dunia. Biaya medis untuk perawatan penyakit sendi di Amerika Serikat setiap tahun mencapai angka 65 miliar dolar yang mana menyumbang 1,4% dari Produk Domestik Bruto (PDB) di Amerika Serikat. Biaya untuk perawatan OA konservatif di HongKong berkisar antara 11.690 - 40.180 dolar Hong Kong per orang tiap tahun. Total biaya ini merupakan akumulasi dari perawatan medis maupun perawatan konservatif untuk OA (Sakalauskiene, 2016).

Penatalaksanaan OA saat ini semakin banyak dikembangkan guna kepentingan penelitian (Felson, 2017). Salah satu terapi lain dari OA yang banyak digunakan adalah injeksi intra artikular dengan Asam Hialuronat (AH). Senyawa AH merupakan polisakarida penyusun matriks ekstraseluler yang paling banyak ditemukan pada jaringan kartilago, utamanya diproduksi dari fibroblas dan sel jaringan penyokong yang terspesialisasi. Senyawa AH paling banyak ditemukan di dalam cairan dan membran sinovia (Nganvongpanit, *et al.*, 2008).

Asam Hialuronat sangat penting dalam menjaga integritas struktural dan fungsional dari kartilago artikular dan viskoelastisitas cairan sinovia (Braun, *et al.*, 2009). Adanya AH ini, cairan sinovia dapat selalu terlubrikasi dengan baik. Peningkatan AH sebagai biomarker OA telah ditunjukkan dalam beberapa penelitian (Alan, *et al.*, 2014). Peningkatan AH ini terjadi karena terjadinya inflamasi pada sinovium disertai degenerasi kartilago pada pasien-pasien yang menderita inflamasi pada OA (Sasaki, *et al.*, 2015).

Walaupun OA mengakibatkan peningkatan AH pada serum, namun AH terdistribusi secara meluas pada jaringan penyokong tubuh, maka peningkatannya tidak identik terhadap kejadian OA. Serum AH juga dapat meningkat pada beberapa keadaan seperti hipotiroidisme, psoriasis, kanker, gangguan fungsi ginjal, serta penyakit hepar (Elliott, *et al.*, 2015). Peningkatan AH juga memiliki nilai prediksi terhadap progresivitas OA. Pada penelitian yang dilakukan oleh Sasaki, *et al* disebutkan bahwa nilai *cut-off* AH serum adalah 51,9 ng/mL, dimana nilai diatas 51,9 ng/mL mengindikasikan risiko tinggi terjadinya OA genu (Sasaki, *et al.*, 2015).

Peran AH menjaga integritas struktural dan fungsional dari kartilago artikular dan viskoelastisitas cairan sinovia yang dikaitkan dengan efek pemberian AH terhadap perbaikan fungsi klinis pasien dan perubahan marker laboratorium pasien akan menjadi latar belakang dilakukan penelitian ini.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana efek pemberian AH terhadap perubahan fungsi klinis pasien OA genu?
2. Bagaimana efek pemberian AH terhadap perubahan marker inflamasi pasien OA genu?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui efek pemberian AH terhadap perbaikan fungsi klinis pasien OA genu.

2. Tujuan Khusus

- a. Untuk menilai hubungan variabel jenis kelamin, usia, IMT, pekerjaan, dan derajat OA terhadap perbaikan fungsi klinis pasien OA genu post- injeksi AH.
- b. Untuk menilai hubungan antar variable
- c. Untuk menilai prediktor jangka waktu efek pemberian AH, dan dapat mengetahui kapan pasien dapat kontrol kembali ke dokter.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Manfaat praktis

Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi bagi klinisi maupun masyarakat tentang gambaran derajat fungsional pasien OA genu secara umum sehingga upaya preventif terhadap terjadinya OA dapat dilakukan.

2. Manfaat klinis

Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi tentang efek pemberian injeksi asam hialuronat intraartikular terhadap derajat fungsional pasien OA genu. Hasil ini dipantau selama 12 bulan kemudian dapat dijadikan dasar dalam penentuan jenis dan dosis terapi yang paling tepat untuk pasien OA.

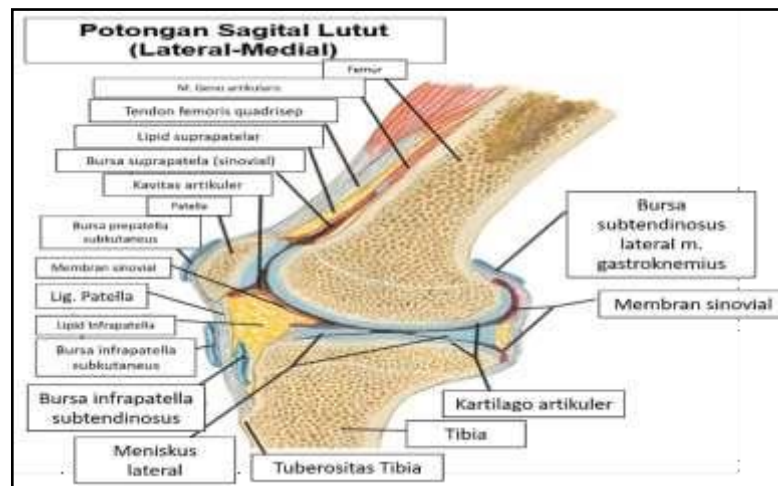
3. Manfaat teoritis

Hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai dasar pengembangan untuk penelitian lanjutan tentang manfaat efek pemberian injeksi asam hialuronat intraartikular terhadap derajat fungsional pasien OA genu untuk pengembangan studi dengan perspektif berbeda.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anatomi Artikulasio Genu



Gambar 1 Anatomi artikulasio genu (Thompson, 2010)

Struktur yang terdapat pada artikulasio genu antara lain:

a. Tulang

Artikulasio genu terbentuk dari tulang femur bagian distal, tibia bagian proksimal, dan patella.

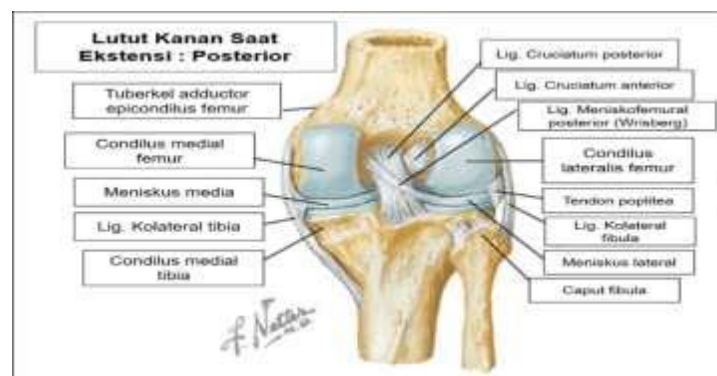
b. Ligamentum dan kapsul sendi

1. Ligamentum Krusiatum Anterior (ACL), originnya pada aspek posteromedial *condylus* femoral lateral dan insersinya pada eminensia tibia anterior.
2. Ligamentum Krusiatum Posterior (PCL), originnya pada aspek lateral *condylus* femoral medial dan insersinya pada tibia proksimal posterior.
3. Ligamentum Kolateral Medial Superfisial (MCL), originnya pada epikondilus medial dan insersinya pada tibia 5 – 7 cm di bawah garis sendi.
4. Ligamentum Kolateral Medial Profunda (MCL), originnya pada epikondilus medial dan insersinya pada meniskus medial dan tibia *plateau*.

5. Ligamentum Kolateral Laterale (*LCL*), originnya pada epikondilus lateral dan insersinya pada caput fibula medial.
6. Ligamentum Poplitea Oblik (*OPL*), originnya pada insersio semimembranosus tibia posterior dan insersinya pada posterior *Lateral Femoral Cutaneus* (*LFC*) dan kapsul.
7. Ligamentum Bular Poplitea (*PFL*), originnnnya pada muskulotendinosus poplitea dan insersinya pada caput fibula.



Gambar 2 Ligamen pada artikulasio genu tampak anterior (Thompson, 2010)



Gambar 3 Ligamen pada artikulasio genu tampak posterior (Thompson, 2010)

c. Muskulus

1. Muskulus ekstensor

Muskulus (m) quadriseap femoris merupakan muskulus ekstensor terbesar dari ekstremitas bawah, menyatu dengan ligamentum patella menutupi patella, insersi pada tuberositas tibia, terdiri dari m. vastus

lateralis, m. intermedius, m. medialis, dan m. rektus femoris (Joewono, *et al.*, 2006).

2. Muskulus fleksor

Muskulus hamstring (semi membranous, semitendinosus, dan biceps femoris (Joewono, *et al.*, 2006).

3. Muskulus rotator

Muskulus biceps femoris (rotasi eksternal tibia dan fibula), semitendinosus /rotasi internal (Joewono, *et al.*, 2006).

4. Artikulasio atau kompartemen

Terdapat tiga artikulasio yaitu artikulasio femur tibia medial dan lateral serta artikulasio femur patella. Ketiga artikulasio tersebut dapat mengalami proses degenerasi. Pada biomekanik garis beban artikulasio genu normal melewati pusat dari artikulasio femur tibial. Selama aktivitas beban menjadi dua sampai tiga kali berat badan melalui artikulasio genu. Kompartemen medial mengalami tekanan atau gaya maksimal sehingga kompartemen medial lebih sering terkena dibanding kompartemen lainnya (Joewono, *et al.*, 2006).



Gambar 4 Struktur artikulasio genu (Thompson, 2010)

2.2 Definisi Osteoarthritis

Osteoarthritis merupakan penyakit sendi degeneratif dimana keseluruhan struktur dari sendi mengalami perubahan patologis. Hal ini ditandai dengan kerusakan kartilago hialin sendi, meningkatnya ketebalan serta sklerosis dari

lempeng tulang, pembentukan osteofit pada tepian sendi, meregangnya kapsul sendi, timbulnya peradangan, dan melemahnya otot-otot yang menghubungkan sendi (Kapoor, *et al.*, 2011)

2.3 Faktor Risiko Osteoarthritis

Secara garis besar terdapat dua pembagian faktor risiko OA yaitu faktor predisposisi dan faktor biomekanis. Faktor predisposisi merupakan faktor yang memudahkan seseorang terjadinya OA, sedangkan faktor biomekanik lebih cenderung kepada faktor gerak tubuh yang memberikan beban atau tekanan pada artikulasio genu sebagai alat gerak tubuh, sehingga meningkatkan risiko terjadinya OA (Vincent, *et al.*, 2012).



Gambar 5. Skema faktor risiko mayor osteoarthritis (ACR, 2000)

2.4 Faktor Predisposisi

a. Usia

Proses penuaan dianggap sebagai penyebab meningkatnya kelemahan struktur di sekitar sendi, penurunan kelenturan sendi, kalsifikasi kartilago, dan penurunan fungsi kondrosit yang semuanya mendukung terjadinya OA (Giuseppe, *et al.*, 2015).

b. Jenis Kelamin

Prevalensi Osteoarthritis pada laki-laki sebelum usia 50 tahun lebih tinggi dibandingkan perempuan, tetapi setelah usia lebih dari 50 tahun

prevalensi perempuan menderita OA lebih tinggi dibanding laki-laki. Perbedaan tersebut menjadi semakin berkurang setelah menginjak usia 50-80 tahun. Hal tersebut diperkirakan pada usia 50-80 tahun wanita mengalami pengurangan hormon estrogen yang signifikan (Giuseppe, *et al.*, 2015).

c. Ras

Prevalensi Osteoarthritis Genu pada pasien di Negara Eropa dan Amerika tidak berbeda, sedangkan suatu penelitian membuktikan bahwa ras Afrika-Amerika memiliki risiko menderita OA genu dua kali lebih besar dibanding ras Kaukasia (Vincent, *et al.*, 2012).

d. Faktor genetik

Faktor genetik juga berperan pada kejadian Osteoarthritis genu, hal tersebut berhubungan dengan kelainan kode genetik untuk sintesis kolagen yang bersifat diturunkan (Giuseppe, *et al.*, 2015).

e. Faktor gaya hidup

1. Kebiasaan merokok

Banyak penelitian telah membuktikan bahwa merokok meningkatkan kandungan racun dalam darah dan mematikan jaringan akibat kekurangan oksigen yang memungkinkan terjadinya kerusakan kartilago. Rokok juga dapat merusak sel kartilago sendi. Hubungan antara merokok dengan hilangnya kartilago pada OA dapat dijelaskan sebagai berikut (Giuseppe, *et al.*, 2015):

- a. Merokok dapat merusak sel dan menghambat proliferasi sel kartilago sendi
- b. Merokok dapat meningkatkan tekanan oksidan yang mempengaruhi hilangnya kartilago
- c. Merokok dapat meningkatkan kandungan karbon monoksida dalam darah, menyebabkan jaringan kekurangan oksigen, dan dapat menghambat pembentukan kartilago

2. Obesitas

Obesitas merupakan faktor risiko utama yang dapat di modifikasi. Selama berjalan, setengah berat badan bertumpu pada sendi. Peningkatan berat badan akan melipatgandakan beban sendi saat berjalan terutama artikulasio genu (Giuseppe, *et al.*, 2015).

f. Penyakit lain

Osteoarthritis genu terbukti berhubungan dengan diabetes melitus, hipertensi dan hiperurisemia dengan catatan pasien tidak mengalami obesitas (Giuseppe, *et al.*, 2015). Menurut Mandelbaum, dkk (2005) osteoporosis merupakan salah satu faktor risiko yang dapat menyebabkan osteoarthritis. Alkohol merupakan salah satu faktor risiko osteoporosis, semakin sering mengonsumsi alkohol akan mudah menderita osteoporosis pada akhirnya menjadi osteoarthritis.

g. Faktor biomekanis

1. Riwayat trauma pada lutut

Trauma lutut yaitu robekan pada ligamen krusiatum dan meniskus yang merupakan faktor risiko timbulnya OA Genu. Studi Framingham menemukan bahwa mereka dengan riwayat trauma lutut memiliki risiko 5-6 kali lipat untuk menderita OA Genu (Giuseppe, *et al.*, 2015).

2. Kelainan anatomis

Faktor risiko timbulnya OA genu antara lain kelainan lokal pada artikulasio genu seperti Genu Varum, Genu Valgus, *Legg-Calve Perthes Disease* dan *Dysplasia Acetabulum*. Kelemahan m. quadrisep dan laksitas ligamentum pada artikulasio genu termasuk kelainan lokal yang juga menjadi faktor risiko OA Genu (Giuseppe, *et al.*, 2015).

3. Pekerjaan

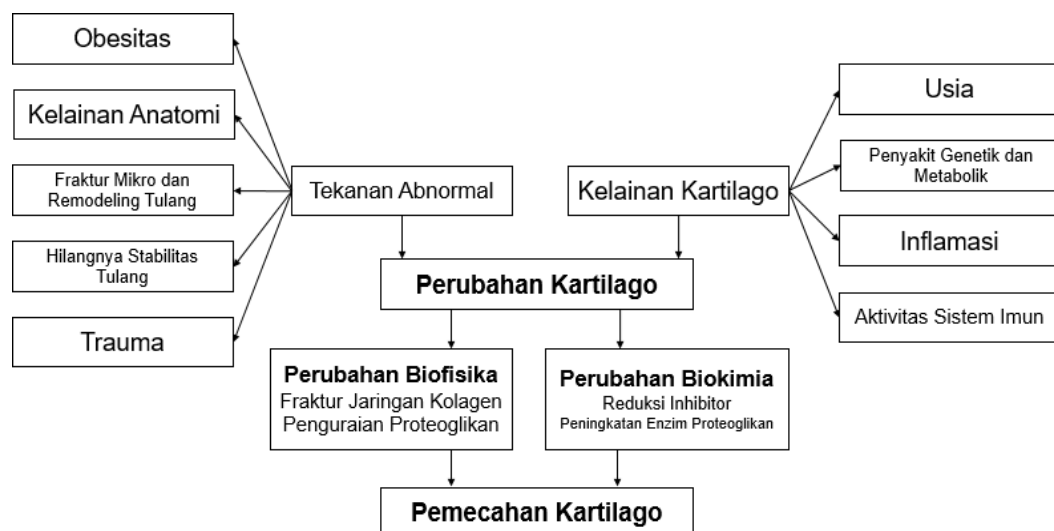
Kejadian OA banyak ditemukan pada pekerja fisik berat terutama yang banyak menggunakan kekuatan bertumpu pada lutut dan pinggang. Prevalensi OA genu lebih tinggi pada pekerja kuli pelabuhan, petani dan penambang dibanding pekerja yang tidak menggunakan kekuatan lutut seperti pekerja administrasi. Terdapat hubungan signifikan antara

pekerjaan yang menggunakan kekuatan lutut dengan kejadian OA Genu (Giuseppe, *et al.*, 2015).

4. Aktivitas fisik

Aktivitas fisik berat seperti berdiri lama (dua jam atau lebih setiap hari), berjalan jauh (dua jam atau lebih setiap hari), mengangkat barang berat (10-20 kg) selama sepuluh kali atau lebih setiap minggu), dan naik turun tangga setiap hari merupakan faktor risiko OA Genu (Giuseppe, *et al.*, 2015).

Menurut Vincent, *et al.*, (2012) atlet olahraga yang mengalami benturan keras dan membebani lutut seperti atlet sepak bola, lari maraton dan atlet *kung fu* memiliki risiko menderita OA Genu. Kelemahan m. quadrisept primer merupakan faktor risiko terjadinya OA melalui proses penurunan stabilitas sendi dan pengurangan syok yang menyerap materi otot. Disisi lain seseorang yang memiliki aktivitas yang kurang sehari-harinya juga berisiko mengalami OA. Ketika seseorang tidak mengalami gerakan, maka aliran cairan sendi akan berkurang dan berakibat aliran nutrisi yang masuk ke sendi juga berkurang. Hal tersebut mengakibatkan proses degeneratif berlebihan.



Gambar 6. Faktor yang terlibat terhadap kejadian osteoarthritis (Vincent, *et al.*, 2012)

2.5 Patogenesis Osteoarthritis

Kartilago berfungsi sebagai pelindung sendi, dilumasi oleh cairan sendi sehingga menghilangkan gesekan antara tulang yang terjadi saat bergerak. Kekakuan kartilago yang kompresibel berfungsi sebagai penyerap benturan yang diterima oleh sendi. Perubahan pada sendi sebelum timbulnya Osteoarthritis dapat dilihat pada kartilago sehingga penting untuk mengetahui lebih banyak tentang kartilago. Ada dua jenis makromolekul utama dalam kartilago yaitu kolagen tipe 2 dan agregan. Kolagen tipe 2 saling terkait erat, membatasi molekul-molekul agregan di antara kumpulan-kumpulan kolagen (Mandelbaum, *et al.*, 2005).

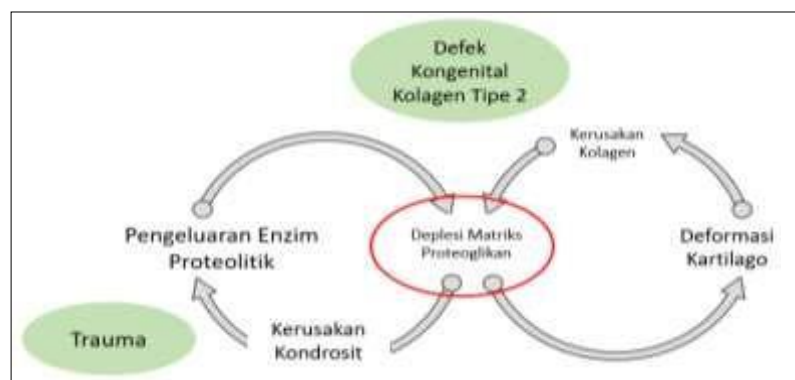
Agregan adalah molekul proteoglikan yang mengikat AH dan memberikan kepadatan pada kartilago. Kondrosit adalah sel dalam jaringan avaskular yang mensintesis semua elemen yang ada dalam matriks kartilago. Kondrosit menghasilkan enzim pemecah matriks yaitu sitokin *Interleukin-1* (IL-1), *Tumor Necrosis Factor* (TNF), dan faktor pertumbuhan. Umpan balik yang diberikan enzim akan merangsang kondrosit untuk mensintesis dan membentuk molekul matriks baru. Pembentukan dan penguraian ini dipertahankan oleh sitokin faktor pertumbuhan dan faktor lingkungan. Kondrosit mensintesis Matriks Metalloproteinase (MPM) untuk memecah kolagen tipe 2 dan agregan. MPM bekerja di dalam matriks yang dikelilingi oleh kondrosit. Namun pada fase awal osteoarthritis, aktivitas dan efek MPM menyebar ke permukaan kartilago (ACR, 2000). Enzim *A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs* (ADAMTS) yaitu *Aggrecanases* akan mendegradasi Agregan. Peningkatan degradasi Agregan oleh enzim ADAMTS adalah salah satu indikasi dari stadium awal OA dan memberikan kontribusi yang signifikan terhadap hilangnya struktur kartilago dan fungsi (Mandelbaum, *et al.*, 2005).

Pada kartilago yang sehat, aktivitas degradasi enzim diseimbangkan dan diregulasi oleh faktor pertumbuhan dan inhibitor degradasi enzim. Faktor pertumbuhan ini menginduksi kondrosit untuk mensintesis DNA dan protein seperti kolagen dan proteoglikan. Faktor pertumbuhan yang berperan adalah *Insulin-Like Growth Factor* (IGF-1), *Growth Hormone*, *Transforming Growth Factor b* (TGF-b) dan *Coloni Stimulating Factors* (CSFs). Tetapi pada keadaan inflamasi, sel

menjadi kurang sensitif terhadap efek *IGF-1*. *Tissue Inhibitor of Metalloproteinase (TIMP)* dan *Plasminogen Activator Inhibitor (PAI-1)* merupakan inhibitor-inhibitor enzim yang berfungsi untuk mendegradasi Kolagenase dan *Aggrecanase* (Mandelbaum, *et al.*, 2005).

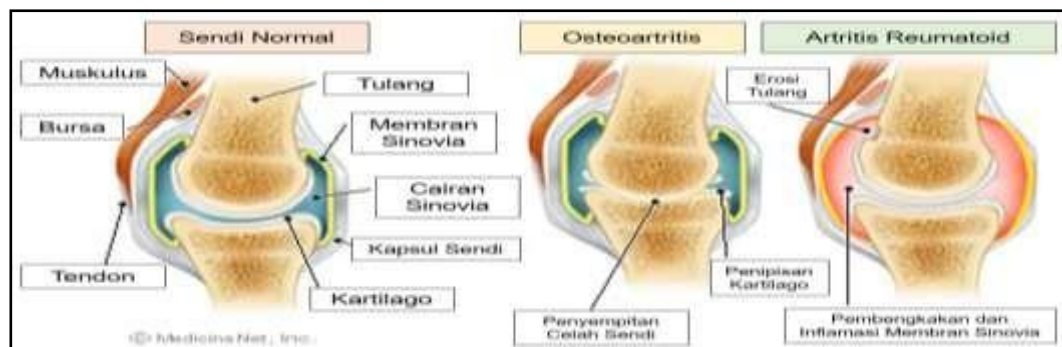
Kartilago memiliki metabolisme yang lambat dengan perubahan matriks yang lambat dan keseimbangan yang teratur antara sintesis dan degradasi. Tetapi pada awal perkembangan Osteoarthritis, kartilago sendi memiliki metabolisme yang sangat aktif. Proses terjadinya OA, kondrosit yang terstimulasi melepaskan suatu agregan dan kolagen tipe II yang tidak memadai ke dalam kartilago dan cairan sendi. Agregan pada kartilago akan sering habis dan serat kolagen akan mudah mengendur. Kegagalan mekanisme pertahanan oleh komponen pertahanan sendi akan meningkatkan kejadian OA pada sendi (ACR, 2000).

Osteoarthritis disebabkan oleh perubahan biomekanikal kartilago yang terjadi oleh adanya penyebab multifaktorial antara lain karena umur, stres mekanis akibat penggunaan sendi yang berlebihan, defek anatomik, obesitas, genetik, humoral dan faktor kebudayaan dimana akan terjadi ketidakseimbangan antara degradasi dan sintesis kartilago. Ketidakseimbangan ini menyebabkan pengeluaran enzim-enzim degradasi dan pengeluaran kolagen yang akan mengakibatkan kerusakan kartilago sendi dan sinovium (sinuvitis sekunder) akibat terjadinya perubahan matriks dan struktur. Selain itu, akan terjadi pembentukan osteofit sebagai suatu proses perbaikan untuk membentuk kembali persendian sehingga dipandang sebagai kegagalan sendi yang progresif (Mandelbaum, *et al.*, 2005).



Gambar 7. Siklus deformasi kartilago sendi dan kerusakan kolagen pada sendi (Solomon, *et al.*, 2010)

Pembentukan dan perkembangan OA dipercaya melibatkan inflamasi bahkan pada tahap awal penyakit. Keseimbangan aktivitas sendi terganggu melalui suatu kaskade degradatif dan penyebab terpenting adalah IL-1 dan TNF. Sekresi dari faktor inflamasi seperti sitokin merupakan mediator yang bisa menyebabkan terganggunya proses metabolisme dan meningkatkan proses katabolik pada sendi, dimana IL-1 dan TNF yang diproduksi oleh kondrosit, sel mononuklear, osteoblas dan sinovial menstimulasi sintesis dan sekresi MPM dan *Tissue Plasminogen Activator* (TPA) serta menekan sintesis proteoglikan di dalam sendi (Mandelbaum, et al., 2005).



Gambar 8. Perbandingan sendi normal dan sendi dengan osteoarthritis (Joewono, et al., 2006)



Gambar 9. Perubahan degeneratif stadium dini pada sendi yang mengalami osteoarthritis (Thompson, 2010)



Gambar 10. Perubahan degeneratif stadium lanjut pada sendi yang mengalami osteoarthritis (Thompson, 2010)

2.6 Diagnosis Osteoarthritis Genu

Gejala OA Genu umumnya dimulai saat usia dewasa dengan manifestasi klinis yaitu kaku sendi pada pagi hari atau kaku sendi setelah istirahat. Sendi dapat mengalami pembengkakan tulang, didapatkan krepitasi saat sendi digerakkan, dapat disertai keterbatasan gerak sendi. Peradangan umumnya tidak ditemukan atau sangat ringan (PAPDI, 2014).

a. Anamnesis

Pasien ditanyakan riwayat keluhan seperti nyeri pada sendi yang dirasakan berangsur-angsur (*onset gradual*), gambaran nyeri, derajat nyeri (skala nyeri yang dirasakan pasien), nyeri sendi saat beraktivitas, nyeri tidak disertai adanya inflamasi, kaku pada sendi yang dirasakan <30 menit dan bila disertai inflamasi, umumnya disertai perabaan hangat, bengkak yang minimal, dan tidak disertai kemerahan pada kulit, keluhan tidak disertai gejala sistemik (PAPDI, 2014).

Pasien juga ditanyakan adanya faktor-faktor risiko OA, misalnya usia pasien saat pertama kali onset, riwayat keluarga dengan OA generalisata, aktivitas fisik berat yang sering dilakukan pasien sehari-hari, riwayat mengalami obesitas, dan riwayat trauma sebelumnya atau deformitas pada sendi yang bersangkutan. Perlu juga ditanyakan kepada pasien riwayat penyakit lain yang menyertai sebagai pertimbangan dalam pilihan terapi, misalnya riwayat menderita ulkus peptikum, perdarahan saluran pencernaan, penyakit liver, penyakit kardiovaskular (hipertensi, penyakit jantung iskemik, stroke, gagal jantung),

gangguan ginjal, asma bronkiale terkait penggunaan aspirin atau OAINS, dan depresi yang menyertai (PAPDI, 2014).

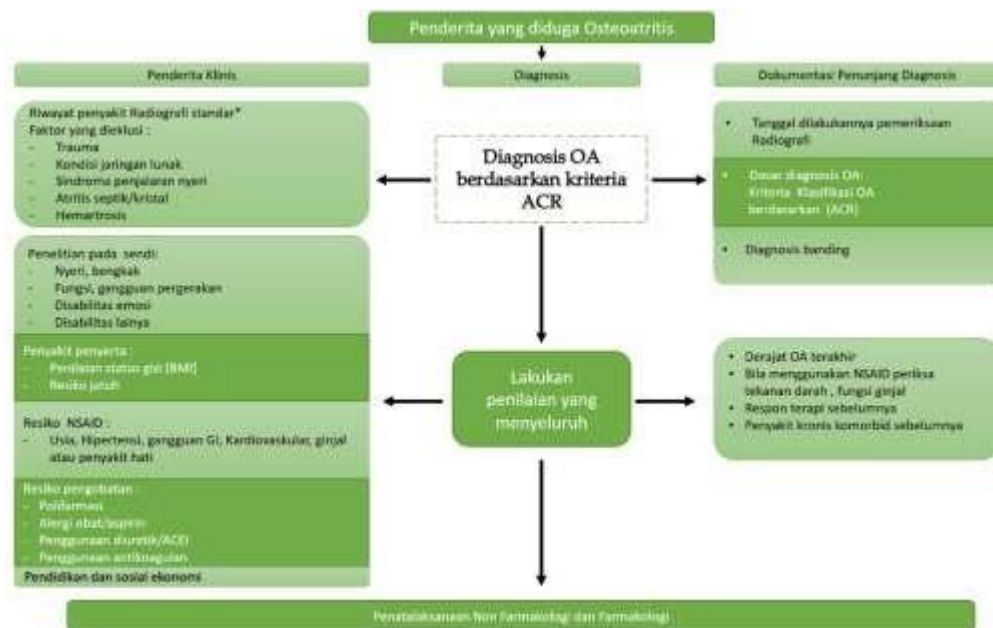
Faktor-faktor lain yang mempengaruhi keluhan nyeri dan fungsi sendi adalah keluhan nyeri saat malam hari (*night pain*), adanya gangguan pada aktivitas sehari-hari, kemampuan berjalan, dan ditanyakan risiko jatuh, isolasi sosial, depresi (PAPDI, 2014).

b. Pemeriksaan fisik

Pemeriksaan fisik yang dilakukan pada pasien dengan keluhan OA yaitu menentukan Indeks Massa Tubuh (IMT), memperhatikan gaya berjalan pasien, mencari adanya kelemahan atau atrofi otot, mencari tanda-tanda inflamasi/efusi sendi, memeriksa lingkup gerak sendi (*Range of Motion*), saat pemeriksaan fisik ditanyakan adanya nyeri saat sendi digerakkan secara pasif atau aktif atau nyeri di akhir gerakan, menilai adanya nyeri tekan pada sendi dan periartikular, menilai adanya krepitus, melihat adanya deformitas/bentuk sendi berubah, menilai adanya gangguan fungsi/keterbatasan gerak sendi, mencari adanya penonjolan tulang (Nodul *Bouchard's* dan *Heberden's*) dan pembengkakan jaringan lunak, menilai adanya instabilitas sendi (PAPDI, 2014).

Klasifikasi diagnosis OA lutut ICD-10 kode: M17	
• Berdasarkan kriteria klinis :	
Nyeri sendi lutut dan paling sedikit 3 dari 6 kriteria di bawah ini :	
1. Krepitus saat gerakan aktif	
2. Kaku sendi <30 menit	
3. Umur >50 tahun	
4. Pembesaran tulang sendi lutut	
5. Nyeri tekan tepi tulang	
6. Tidak teraba hangat pada sinovium sendi lutut	
Sensitivitas 95% dan spesifisitas 69%	
• Berdasarkan kriteria klinis dan radiologis:	
Nyeri sendi lutut dan adanya osteofit dan paling sedikit 1 dari 3 kriteria di bawah ini:	
1. Kaku sendi < 30 menit	
2. Umur > 50 tahun	
3. Krepitus pada gerakan sendi aktif	
Sensitivitas 91% dan spesifisitas 86%	
• Berdasarkan kriteria klinis dan laboratoris	
Nyeri sendi lutut dan paling sedikit 5 dari 9 kriteria berikut ini:	
1. Usia > 50 tahun	
2. Kaku sendi < 30 menit	
3. Krepitus pada gerakan aktif	
4. Nyeri tekan tepi tulang	
5. Pembesaran tulang	
6. Tidak teraba hangat pada sinovium sendi terkena	
7. LED <40 mm/jam	
8. RF < 1:40	
9. Analisis cairan sinovium sesuai OA	
Sensitivitas 92% dan spesifisitas 75%	

Gambar 11. Klasifikasi diagnosis osteoarthritis genu berdasarkan kriteria American College of Rheumatology (Hochberg, et al., 2012)



Gambar 12. Diagram alur pendekatan diagnosis osteoarthritis (PAPDI, 2014)

c. Pemeriksaan diagnostik

Pada pasien OA dilakukan pemeriksaan radiografi pada sendi yang terkena sudah cukup untuk memberikan suatu gambaran diagnostik. Gambaran radiografi sendi yang menyokong diagnosis OA adalah (Giuseppe, *et al.*, 2015):

1. Penyempitan celah sendi yang seringkali asimetris
2. Peningkatan densitas tulang subkondral (sklerosis)
3. Kista pada tulang atau osteofit pada pinggir sendi
4. Perubahan struktur anatomi sendi



Gambar 13. Gambaran Foto X Ray pada Pasien osteoarthritis genu (A) anteroposterior and (B) lateral (1) tampak penyempitan celah sendi dan (2) tampak osteofit (Sinusas, K., 2012)

Berdasarkan temuan-temuan radiografi di atas, maka OA genu dapat diklasifikasikan berdasarkan derajatnya. Kriteria OA genu berdasarkan temuan radiografis dikenal sebagai kriteria Kellgren and Lawrence yang membagi OA dimulai dari tingkat ringan hingga tingkat berat. Perlu diingat bahwa pada awal penyakit, gambaran radiografi sendi masih terlihat normal. Hasil pemeriksaan laboratorium darah tepi (hemoglobin, leukosit, laju endap darah) dalam batas-batas normal. Pemeriksaan imunologi *Anti Nuclear Antibodies (ANA)*, Faktor Reumatoid dan komplemen juga normal (Giuseppe, *et al.*, 2015).

Tabel 1. Klasifikasi Kellgren and Lawrence pada gambaran foto radiologi sendi pasien osteoarthritis (Cooper, *et al.*, 1996)

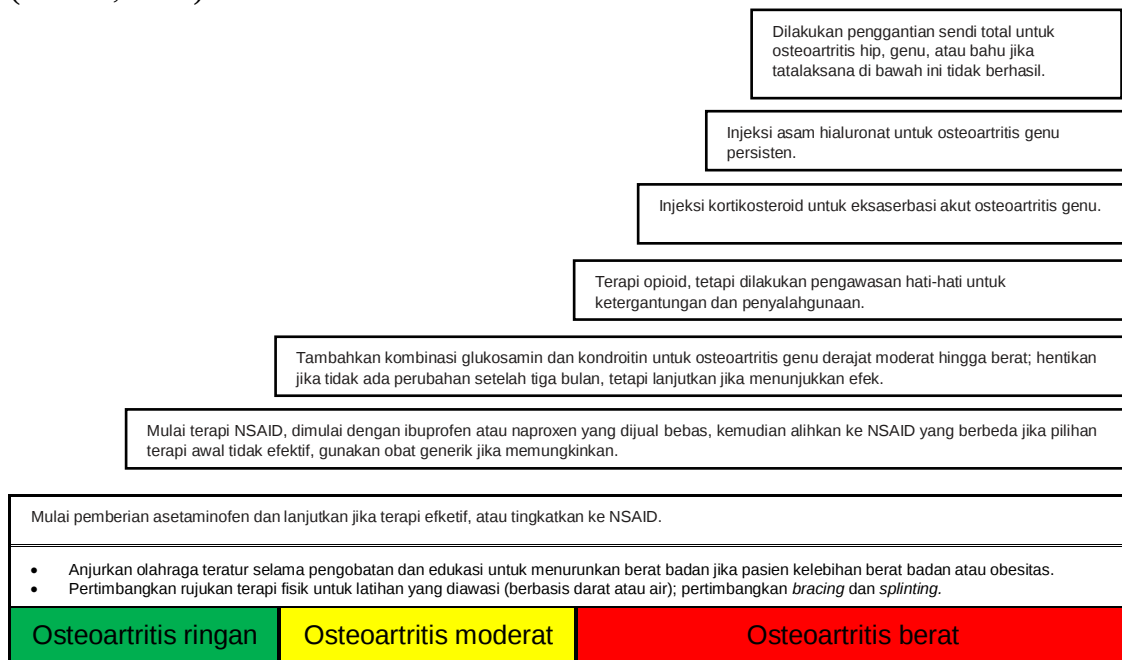
Gambaran Foto X Ray Genu					
Grading OA	0	I	II	III	IV
Klasifikasi	Normal	Meragukan	Ringan	Sedang	Berat
Deskripsi	Tidak ada gambaran OA	Tampak osteofit kecil; Signifikansi meragukan	Tampak osteofit jelas; Tidak tampak penyempitan celah sendi	Ada osteofit; Tampak penyempitan celah sendi sedang	Penyempitan celah sendi berat; Tampak Sklerosis Subkondral

Pada OA yang disertai peradangan, didapatkan penurunan viskositas, pleositosis ringan sampai sedang, peningkatan sel peradangan ($<8000/m$) dan peningkatan protein (PAPDI, 2014).

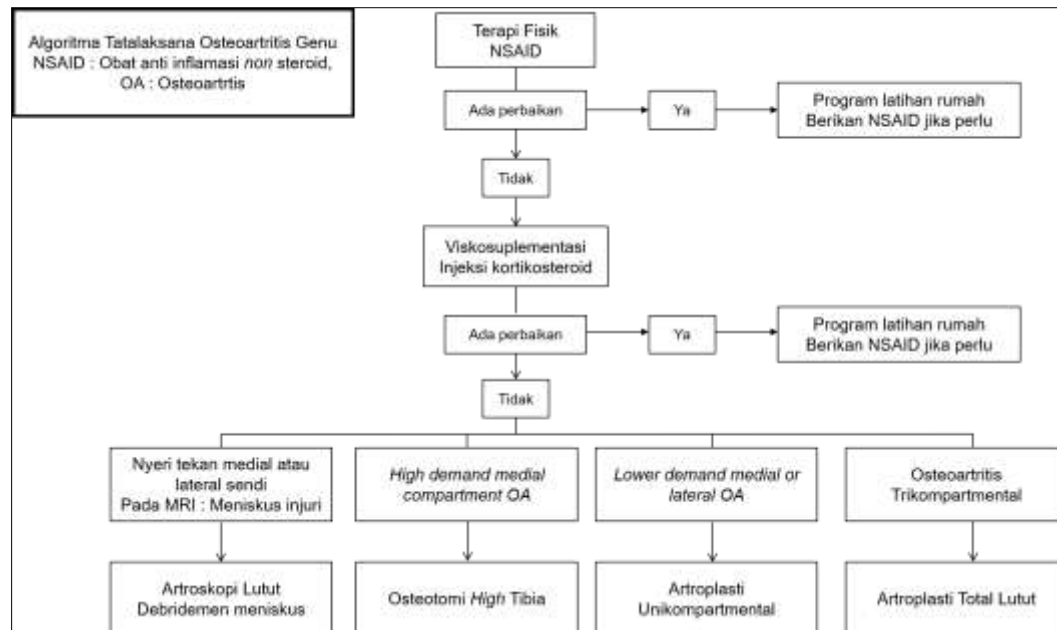
2.7 Penatalaksanaan Osteoartritis

Strategi penatalaksanaan pasien dan pilihan jenis pengobatan ditentukan berdasarkan letak sendi yang mengalami Osteoartritis, sesuai dengan karakteristik pasien masing-masing, dan kebutuhannya. Oleh karena itu diperlukan penilaian yang cermat pada sendi dan pasiennya secara keseluruhan, agar penatalaksanaannya aman, sederhana, memperhatikan edukasi pasien serta melakukan pendekatan multidisiplin (PAPDI, 2014).

Tujuan penatalaksanaan osteoartritis adalah mengurangi atau mengendalikan nyeri, mengoptimalkan fungsi gerak sendi, mengurangi keterbatasan aktivitas fisik sehari-hari (ketergantungan kepada orang lain) sehingga meningkatkan kualitas hidup, menghambat progresivitas penyakit, dan mencegah terjadinya komplikasi (PAPDI, 2014).



Gambar 14. Langkah pendekatan yang disarankan untuk penatalaksanaan osteoartritis. NSAID = Obat Antiinflamasi Nonsteroid (Sinusas, K., 2012)



Gambar 15. Algoritma tatalaksana osteoarthritis genu

a. Terapi *non*-farmakologi

1. Edukasi pasien

Dua hal yang menjadi tujuan edukasi adalah bagaimana mengatasi nyeri dan disabilitas. Edukasi yang diberikan pada pasien ini yaitu memberikan pengertian bahwa OA merupakan penyakit yang kronik, sehingga perlu dipahami bahwa dalam derajat tertentu akan tetap merasakan rasa nyeri pada sendi, kaku dan keterbatasan gerak serta fungsi. Agar nyeri sendi berkurang, pasien dianjurkan mengurangi aktivitas atau pekerjaannya untuk tidak terlalu banyak menggunakan artikulasio genu dan lebih banyak beristirahat. Pasien juga dianjurkan melakukan kontrol kembali ke dokter sehingga dapat diketahui apakah penyakitnya sudah membaik atau ternyata timbul efek samping dari obat yang diberikan (PAPDI, 2014).

2. Modifikasi gaya hidup

Diet bertujuan untuk menurunkan berat badan pada pasien osteoarthritis yang disertai komorbid obesitas. Hal ini sebaiknya menjadi program utama pengobatan OA. Penurunan berat badan seringkali dapat mengurangi keluhan dan peradangan. Selain itu Obesitas dapat meningkatkan risiko

progresifitas dari OA. Pada pasien OA disarankan untuk mengurangi berat badan dengan mengatur diet rendah kalori sampai mendekati berat badan ideal. Prinsipnya adalah mengurangi kalori yang masuk dibawah energi yang dibutuhkan (Solomon, *et al.*, 2010).

Penurunan asupan energi yang aman dianjurkan pemberian defisit energi antara 500-1000 kalori perhari, sehingga diharapkan akan terjadi pembakaran lemak tubuh dan penurunan berat badan 0,5-1 Kg per minggu. Biasanya intake energi diberikan 1200-1300 kal per hari dan paling rendah 800 kal per hari. Formula yang dapat digunakan untuk kebutuhan energi berdasarkan berat badan adalah 22 kal/KgBB aktual/hari, dengan cara ini didapatkan defisit energi 1000 kal/hari. Pada pasien di anjurkan untuk diet 1200 kal perhari agar mencapai berat badan idealnya yakni setidaknya mencapai 55 Kg. Ketika berat badan berlebih ($IMT > 25 \text{ Kg/m}^2$) maka dilakukan program penurunan berat badan, setidaknya penurunan 5% berat badan dengan target $IMT 18,5\text{-}25 \text{ Kg/m}^2$ (Solomon, *et al.*, 2010).

3. Program latihan kebugaran aerobik *low impact*

Terapi fisik melibatkan latihan untuk meningkatkan ruang gerak sendi dan menguatkan otot (*quadriceps/groin*) (Solomon, *et al.*, 2010).

4. Terapi okupasi

Terapi Okupasi meliputi perlindungan sendi dan konservasi energi, menggunakan bebat dan alat bantu gerak untuk aktivitas fisik sehari - hari (Solomon, *et al.*, 2010).

Tabel 2. Rekomendasi terapi non farmakologi untuk penanganan osteoarthritis genu (Hochberg, et al., 2012)

• Direkomendasikan pada pasien OA genu untuk melakukan senam aerobik (kardiovaskular), latihan <i>Resistance Land-Base</i>, latihan akuatik, dan menurunkan berat badan jika <i>overweight</i>. • Direkomendasikan untuk mengikuti program <i>self-management</i>, menerima terapi kombinasi dengan latihan dibawah pengawasan, menerima intervensi psikososial, menggunakan <i>patellar tapping</i> medial langsung, diinstruksikan penggunaan modalitas termal, memakai alat bantu jalan, diinstruksikan untuk penggunaan stimulasi transkutaneus elektrik. • Kami tidak merekomendasikan mengikuti latihan keseimbangan saja atau kombinasi dengan latihan kekuatan, menggunakan insole <i>wedge</i>, menerima terapi manual saja, menggunakan <i>braces</i> lutut, dan menggunakan <i>patellar tapping</i> di bagian lateral. • Direkomendasikan pemberian injeksi Asam Hialuronat, Duloxetine, dan Analgesik Opioid.
Modalitas terapi ini hanya direkomendasikan kepada pasien OA Genu kronik dengan nyeri sedang sampai berat dan pasien yang merupakan kandidat untuk diberikan artroplasti lutut namun menolak prosedur, pasien yang memiliki komorbid medis lainnya sehingga kontraindikasi relatif atau absolut untuk rekomendasi prosedur di atas.

b. Terapi farmakologi

Jika pasien tidak menunjukkan respon klinis yang memuaskan terhadap pengobatan asetaminofen dosis penuh, maka dapat diganti dengan OAINS oral, topikal atau injeksi AH intra artikular. Pasien yang berusia di atas 75 tahun, dapat diberikan OAINS topikal dan bukan oral. Pada kasus ini direkomendasikan pemberian tramadol, duloxetine, atau injeksi AH intraartikular (Hochberg, et al., 2012).

Tabel 3. Rekomendasi terapi farmakologi pada penanganan awal osteoarthritis genu (Hochberg, et al., 2012)

• Direkomendasikan pada pasien osteoarthritis genu memperoleh pengobatan yaitu Asetominofen, OAINS oral, OAINS topikal, tramadol, dan injeksi asam hialuronat intra artikular. • Direkomendasikan pemberian kondritin sulfat, glukosamin, dan capsaicin topikal. • Direkomendasikan pemberian injeksi asam hialuronat, duloxetine, dan analgesik opioid.
Tidak terdapat rekomendasi kuat untuk terapi farmakologi awal pasien OA genu. Untuk pasien yang tidak menunjukkan respon klinis adekuat, maka lihat terapi alternatif lainnya. OAINS: Obat Anti Inflamasi <i>Non Steroid</i>

Pada kasus di mana pasien OA mengonsumsi Aspirin dosis rendah (≤ 325 mg per hari), maka untuk kardio proteksi klinisi memilih menggantinya dengan OAINS oral. Selain itu sangat disarankan memberikan OAINS *non*-selektif selain Ibuprofen dalam kombinasi dengan *Proton Pump Inhibitor*. Rekomendasi ini didasarkan pada peringatan *Food and Drug Administration (FDA)* bahwa penggunaan Ibuprofen dan Aspirin dosis rendah secara bersamaan dapat membuat Aspirin menjadi kurang efektif bila digunakan untuk kardiovaskular protektor dan pencegahan stroke akibat interaksi farmakodinamiknya (Hochberg, et al., 2012).

Tidak ada rekomendasi khusus mengenai pemberian OAINS pada individu lainnya. Berdasarkan praktik klinis yang baik, OAINS oral tidak boleh diberikan kepada pasien dengan penyakit ginjal kronis stadium IV atau V dengan perkiraan laju filtrasi glomerulus di bawah 30 cc / menit (Hochberg, et al., 2012).

Akhirnya untuk pasien OA genu simptomatik yang belum menunjukkan respon yang memadai terhadap terapi *non* farmakologi dan farmakologi yang diberikan dan tidak mau menjalani atau bukan kandidat untuk dilakukan prosedur total artroplasti sendi, maka sangat disarankan diberikan analgesik Opioid dan juga secara kondisional merekomendasikan pemberian Duloxetine (Hochberg, et al., 2012).

Menurut Hochberg, et al (2012) klinisi harus mengikuti rekomendasi dari *American Pain Society / American Academy of Pain Medicine* dalam pemberian

analgesik Opioid untuk penanganan nyeri kronis non-kanker pasien OA genu. Rekomendasi ini memberikan panduan tentang:

- a. Pemilihan pasien dan stratifikasi risiko
- b. Persetujuan berdasarkan informasi dan rencana pengobatan dengan Opioid
- c. Inisiasi dan titrasi terapi opioid kronis
- d. Pemantauan pasien yang menggunakan opioid kronis, termasuk cara eskalasi dosis, terapi opioid dosis tinggi, rotasi opioid, dan indikasi untuk penghentian terapi
- e. Pencegahan dan penanganan efek samping yang berhubungan dengan opioid
- f. Terobosan manajemen nyeri
- g. Indikasi untuk tindakan lebih lanjut (Solomon, *et al.*, 2010):
 1. Adanya kecurigaan atau bukti adanya radang sendi baik berupa bursitis atau efusi sendi yang memerlukan injeksi atau aspirasi diagnostik dan terapeutik
 2. Adanya kecurigaan atau bukti radang sendi mengalami infeksi (kasus darurat dan risiko sepsis tinggi pasien harus dirawat di rumah sakit)
 3. Pasien dengan gejala klinis OA berat, gejala persisten atau nyeri bertambah berat setelah menerima pengobatan standar yang sesuai dengan rekomendasi baik *non*-farmakologi dan farmakologi (gagal terapi konvensional)
 4. Pasien yang mengalami keluhan progresif dan mengganggu aktivitas fisik sehari-hari
 5. Keluhan nyeri mengganggu kualitas hidup pasien yaitu menyebabkan gangguan tidur (sulit tidur), kehilangan kemampuan untuk hidup mandiri, timbul gejala atau gangguan kejiwaan akibat penyakit yang dideritanya
 6. Timbul deformitas varus atau valgus (> 15 hingga 20 derajat) pada OA Genu
 7. Timbul subluksasi ligamentum lateral atau dislokasi medial rekonstruksi retinakular, rekonstruksi patela distal, dan pelepasan lateral
- 1) Adanya gejala mekanis yang parah, seperti gangguan jalan, sensasi lutut terkunci, tidak mampu jongkok, dan adanya kelainan struktural sendi seperti adanya *meniscus tear*. Olehnya itu kemungkinan dilakukan

tindakan artroskopi atau tindakan unikompartmental penggantian lutut atau osteotomi / penataan ulang osteotomi. Penggantian lutut adalah operasi penggantian lutut penuh, unikompartmental medial, patellofemoral dan jarang lateral unikompartmental pada pasien dengan Nyeri sendi pada malam hari yang sangat mengganggu, kekakuan sendi yang berat, mengganggu aktivitas fisik sehari-hari (Solomon, *et al.*, 2010).

c. Injeksi intra artikular atau *intra-lesion*

Injeksi intra artikular atau peri artikular bukan pilihan utama dalam pengobatan OA. Pada dasarnya terdapat dua indikasi untuk pengobatan injeksi intra artikular simptomatik dengan steroid dan viskosuplementasi dengan AH untuk memodifikasi perjalanan penyakit (Solomon, *et al.*, 2010).

Indikasi pemberian injeksi AH intra artikular adalah pasien OA Genu yang melibatkan satu atau dua sendi dengan keluhan nyeri sedang hingga berat yang kurang responsif terhadap pemberian OAINS atau tidak dapat mentolerir OAINS atau memiliki penyakit komorbiditas lain yang merupakan kontra indikasi terhadap pemberian OAINS dan injeksi AH juga diberikan kepada pasien OA genu dengan efusi sendi atau pada pemeriksaan fisik ditemukan tanda-tanda inflamasi lain (Solomon, *et al.*, 2010).

d. Injeksi intra artikular viskosuplemen dengan asam hialuronat

Menurut Cooper dkk (1996) injeksi intra artikular AH dapat diberikan untuk artikulasio genu. Terdapat dua jenis AH di Indonesia yaitu AH berat molekul tinggi dan berat molekul rendah atau jenis campuran (Endang, 2013). Karakteristik injeksi AH ini adalah onset lambat, namun memiliki efek jangka panjang dan dapat mengendalikan gejala klinis yang lebih lama bila dibandingkan dengan pemberian injeksi AH intra articular (Bowman, *et al.*, 2018).

1. Fisiologi Asam Hialuronat dalam cairan sinovia sendi

Asam Hialuronat merupakan molekul dengan berat molekul tinggi, terdapat di dalam kartilago dan cairan sinovial, terdiri dari *N-asetil-glukosamin* dan

residu asam *d-glukuronat* yang terikat oleh ikatan β (1-4) dan β (1-3) dengan massa molekul berkisar antara 6500 hingga 10.900 kDa (Solomon, *et al.*, 2010).

Pemberian AH berfungsi sebagai pelumas, *scavenger* radikal bebas, dan untuk pengaturan aktivitas seluler seperti pengikatan protein. Fungsinya dalam lubrikasi sendi yaitu sebagai pengisi ruang untuk memungkinkan sendi tetap terbuka dan pengaturan aktivitas seluler seperti pengikatan protein. Selama berkembangnyanya klinis OA, AH endogen dalam sendi didepolimerisasi dari yang memiliki berat molekul tinggi (6500-10,900 kDa) menjadi berat molekul yang lebih rendah (2700-4500 kDa) sehingga dapat mengurangi sifat mekanik dan viskoelastis dari cairan sinovial sendi yang terkena dengan demikian injeksi AH eksogen digunakan secara klinis untuk mengurangi fungsi maserasi dari AH endogen terdepolimerasi pada pasien OA. Meskipun AH eksogen tidak mengembalikan dan menggantikan sifat dan aktivitas penuh dari AH endogen yang terdepolimerisasi dari cairan sinovia sendi namun masih dapat menginduksi hilangnya nyeri pada sendi melalui beberapa mekanisme (Solomon, *et al.*, 2010).

Mekanisme yang dimaksud adalah sintesis proteoglikan dan/atau glikosaminoglikan, efek anti inflamasi, dan mempertahankan viskoelastisitas. Namun demikian terdapat heterogenitas yang jelas dalam lintasan terapeutik bagi pasien OA setelah injeksi AH. Beberapa penelitian melaporkan terdapat efek menguntungkan secara keseluruhan sementara penelitian lain melaporkan bahwa hanya terdapat sedikit manfaat dari injeksi AH. Salah satu alasan potensial untuk efek dari pemberian injeksi AH pada pasien OA adalah kadar Hialuronidase dalam cairan sinovia pasien. Hialuronidase adalah enzim yang mendegradasi AH melalui pemutusan ikatan β pada AH dan memecah molekul besar menjadi potongan-potongan yang lebih kecil sebelum menurunkannya (Maheu, *et al.*, 2016).

Pasien yang paling berespon terhadap injeksi AH adalah pasien OA moderat pada foto *X-ray* Genu (Kellgren-Lawrence *grade* 2 bukan 3), usia pasien OA tidak terlalu tua, dan memiliki tingkat gejala yang tinggi (Koiri, *et al.*, 2018).

2. Indikasi pemberian injeksi Asam Hialuronat menurut *The Health Sciences* (2015) antara lain:

- Dipertimbangkan pada pasien OA simptomatik yang belum berespon adekuat terhadap terapi *non-farmakologis* dan farmakologis atau tidak toleran terhadap terapi tersebut, misalnya terdapat gangguan gastrointestinal terkait dengan konsumsi obat anti-inflamasi
- Pasien yang tidak diindikasikan untuk dilakukan *Total Knee Replacement* atau yang telah gagal pada operasi lutut sebelumnya untuk artritis, seperti dilakukan debridemen artroskopik
- *Total Knee Replacement* pada pasien yang lebih muda bisa ditunda dengan pemberian injeksi AH

d. Cara pemberian injeksi asam hialuronat

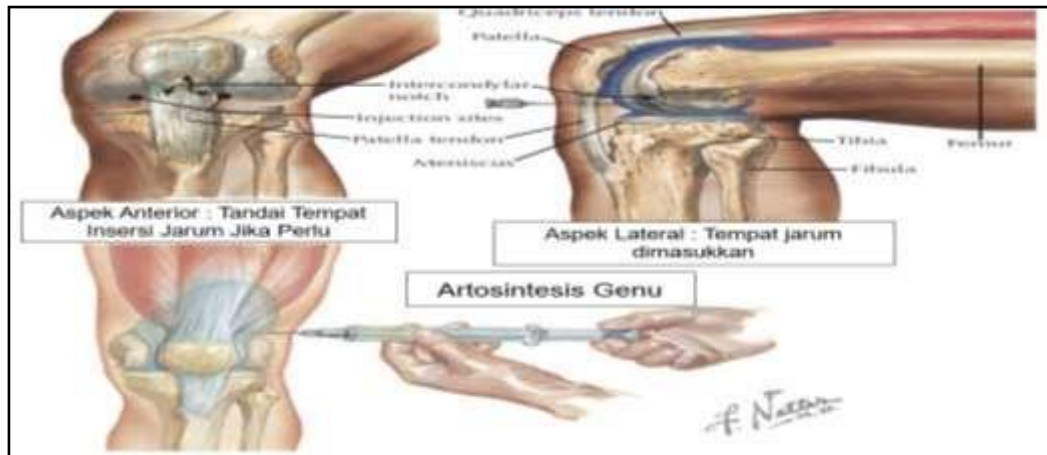
Injeksi Asam Hialuronat diberikan berturut-turut lima sampai enam kali dengan interval satu minggu dengan 2-2,5 ml AH untuk berat molekul tipe rendah, satu kali untuk jenis berat molekul tinggi, dan dua kali pemberian pada interval satu minggu untuk jenis campuran. Teknik injeksi harus aseptik, tepat dan benar. Jika tidak, dapat timbul komplikasi seperti artritis septik, nekrosis jaringan dan abses steril. Perlu diperhatikan faktor alergi terhadap unsur atau bahan dasar Hialuronan, maka perlu ditanyakan riwayat alergi pasien (Bowman, *et al.*, 2018).

e. Teknik injeksi intra artikular

Menurut Maheu, *et al* (2016) teknik injeksi harus aseptik, tepat, dan benar untuk menghindari terjadinya komplikasi. Sebagian besar literatur tidak menganjurkan diinjeksikan lebih dari sekali dalam periode tiga bulan atau setahun tiga kali terutama untuk sendi besar penyangga tubuh. Artikulasio genu dapat diinjeksikan dengan beberapa cara, antara lain (*The Health Sciences*, 2015):

- Pasien dalam posisi duduk dengan kaki di sisi meja atau kursi
- Pasien dalam posisi telentang dengan lutut difleksikan 90 derajat atau 20-30 derajat
- Pasien dalam posisi telentang dengan lutut diekstensikan

Untuk pasien dalam posisi duduk, kaki berada di sisi meja atau kursi. Berikan tanda pada tempat yang akan dilakukan injeksi kemudian kulit bersihkan dengan *povidone iodine* (*Betadine*) dan alkohol. Untuk menemukan tempat injeksi, palpasi tendon patela pada sisi medial atau lateral. Adanya depresi (*dimple*) tepat di bawah patela adalah tempat dilakukan injeksi (*The Health Sciences*, 2015).



Gambar 16. Teknik injeksi intra artikular genu (Thompson, 2010)

Jika terdapat pembengkakan pada artikulasio genu oleh karena efusi, maka lakukan aspirasi terlebih dahulu. Jika tidak terdapat efusi yang nyata, maka lakukan injeksi sekitar 1 cm di atas tibial *plateau* dan arahkan 15°-45° dari garis tengah vertikal pada aspek anterior artikulasio genu ke arah ruang sendi intraartikular (gambar 16). Jika periosteum bertemu dengan ujung jarum, arahkan kembali. Lakukan aspirasi untuk menyingkirkan kemungkinan tusukan ke dalam pembuluh darah. Kemudian injeksikan AH sambil memasukkannya jika dirasa terdapat halangan aliran, maka arahkan ulang atau sesuaikan ujung jarum lagi. Dorong seluruhnya, tarik jarum dan pasangkan plester (*The Health Sciences*, 2015).

2.8 Kelebihan dan keterbatasan pengobatan dengan Asam Hialuronat

Seperti yang dinyatakan sebelumnya, pengobatan AH telah memberikan banyak manfaat menguntungkan menurut studi dan eksperimen seperti sebagai pelumasan pada intra artikular, anti inflamasi, efek analgesik dan kondroprotektif, namun mengingat besarnya biaya maka pengobatan ini tidak selalu disarankan untuk pasien OA (Maheu, *et al.*, 2016).

Menurut pedoman *Osteoarthritis Research Society International* tahun 2012 dan pedoman *American College of Rheumatology* tahun 2013, pengobatan AH tidak direkomendasikan karena ketidakkonsistenan studi klinis. Untuk sejumlah besar penelitian yang diteliti, efek plasebo besar terlihat membatasi ruang lingkup data. Terapi ini juga tidak memberikan pertolongan segera untuk sebagian besar pasien, karena penelitian telah menunjukkan bahwa dibutuhkan sekitar lima minggu untuk merasakan manfaat terapi ini. Meskipun terdapat manfaat yang besar yang ditunjukkan dan keamanan pemberian AH, namun terdapat beberapa efek samping terkait yaitu nyeri lokal dan pembengkakan pada tempat suntikan yang sering (Maheu, *et al.*, 2016).

Efek samping asam hialuronat intra artikular

Efek samping pemberian AH intra artikular yaitu timbul artralgia, bengkak pada sendi, pendarahan pada tempat suntikan, nyeri, kemerahan, reaksi alergi, pseudoseptik, dan pruritus (Maheu, *et al.*, 2016).

2.9 Prognosis pasien osteoarthritis setelah pengobatan

Prognosis pada pasien dengan OA tergantung pada sendi yang terlibat dan tingkat keparahan kondisi pasien. Sebuah tinjauan sistematis menemukan gambaran klinis berikut terkait dengan progresifitas OA genu yang lebih cepat pada pasien usia tua, IMT tinggi, disertai varus deformitas, dan sendi yang terlibat multipel (Roos, *et al.*, 2003).

a. *The Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)*

The Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) merupakan kuesioner yang dirancang untuk menilai prognosis jangka pendek dan panjang pasien OA genu. Penilaian KOOS mencakup lima hal yaitu nyeri lutut, gejala, aktivitas hidup sehari-hari, fungsi olahraga dan rekreasi, serta kualitas yang berhubungan dengan lutut. KOOS memenuhi kriteria dasar untuk menilai prognosis pasien dan dapat digunakan untuk mengevaluasi progresifitas OA Genu dan hasil pengobatannya. KOOS mudah digunakan dan dibutuhkan sekitar sepuluh menit untuk mengisi kuesioner (Mabey, *et al.*, 2015).

Lima kriteria yang relevan dengan pasien KOOS diberi skor secara terpisah yaitu nyeri (sembilan pertanyaan), simptom (tujuh pertanyaan), fungsi Aktivitas Hidup Sehari-hari (17 pertanyaan), fungsi olahraga dan rekreasi (5 pertanyaan), dan kualitas hidup (4 pertanyaan). Sebuah skala *likert* digunakan dan setiap pertanyaan memiliki lima pilihan jawaban yang dimungkinkan dari nilai 0 (tidak ada masalah) hingga 4 (masalah ekstrim) dan masing-masing dari lima skor dihitung dari jumlah pertanyaan yang dimasukkan (Mabey, *et al.*, 2015).

1. Instruksi penilaian KOOS

Tetapkan skor untuk setiap pertanyaan pada masing – masing kriteria (nyeri, gejala, aktivitas hidup sehari-hari, fungsi olahraga dan rekreasi, serta kualitas hidup (*QoL*) pada kotak-kotak seperti di bawah ini (Mabey, *et al.*, 2015):

<i>None</i>	<i>Mild</i>	<i>Moderate</i>	<i>Severe</i>	<i>Extreme</i>
☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4

Setiap skor pada setiap kriteria dihitung secara terpisah. Setidaknya 50% dari semua pertanyaan pada tiap kriteria harus dijawab, kemudian menghitung skor rata-rata. Jika lebih dari 50% pertanyaan pada setiap kriteria tidak dijawab, maka skornya dianggap tidak valid. Untuk kriteria nyeri berarti minimal lima pertanyaan harus dijawab, untuk kriteria gejala terdapat empat pertanyaan, kriteria *ADL* 9 pertanyaan, kriteria olahraga/rekreasi tiga pertanyaan, dan untuk kriteria *QoL* dua pertanyaan untuk menghitung skor tiap kriteria. Skor tiap kriteria bersifat independen dan dapat dilaporkan beberapa kriteria saja untuk setiap individu yaitu jika kriteria tertentu tidak dianggap valid, maka hasil dari kriteria lainnya dapat dilaporkan pada titik waktu ini (Mabey, *et al.*, 2015).

Hitung skor rata-rata dari tiap kriteria (misalnya KOOS nyeri), kemudian dibagi 4 dan dikalikan 100, hasilnya kemudian dikurangi 100, sehingga didapatkan skor untuk setiap kriteria tertentu dari masing-masing pasien. Untuk perhitungan manual, gunakan rumus yang disediakan di bawah ini untuk setiap kriteria (Mabey, *et al.*, 2015) :

1. PAIN	$100 - \frac{\text{Mean Score (P1-P9)} \times 100}{4} = \text{KOOS Pain}$
2. SYMPTOMS	$100 - \frac{\text{Mean Score (S1-S7)} \times 100}{4} = \text{KOOS Symptoms}$
3. ADL	$100 - \frac{\text{Mean Score (A1-A17)} \times 100}{4} = \text{KOOS ADL}$
4. SPORT/REC	$100 - \frac{\text{Mean Score (SP1-SP5)} \times 100}{4} = \text{KOOS Sport/Rec}$
5. QOL	$100 - \frac{\text{Mean Score (Q1-Q4)} \times 100}{4} = \text{KOOS QOL}$

Gambar 17. Kriteria pertanyaan dan penilaian *The Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score* (Mabey, *et al.*, 2015).

2. Interpretasi skor

Skor ditransformasikan ke skala 0-100 dengan nilai 0 mewakili masalah lutut yang ekstrim dan 100 mewakili tidak terdapat masalah lutut seperti halnya dalam skala ortopedi dan langkah-langkah umum. Skor antara 0 dan 100 mewakili persentase total skor yang mungkin dicapai (Mabey, *et al.*, 2015).