

KARYA AKHIR

**PENGARUH INJEKSI ASAM HIALURONAT
INTRA ARTIKULAR PADA PENDERITA OSTEOARTRITIS
GENU TERHADAP PERUBAHAN FUNGSI KLINIS
DAN FAKTOR INFLAMASI**

***THE EFFECT OF INTRA-ARTICULAR HYALURONIC ACID
(HA) INJECTION IN GENU OSTEOARTHRITIS (OA)
PATIENTS ON CHANGES OF CLINICAL FUNCTION AND
INFLAMMATORY FACTORS***

ASRUL MAPPIWALI

C104216104



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1 (SP 1)
PROGRAM STUDI ILMU BEDAH
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

KARYA AKHIR

**PENGARUH INJEKSI ASAM HIALURONAT
INTRA ARTIKULAR PADA PENDERITA OSTEOARTRITIS
GENU TERHADAP PERUBAHAN FUNGSI KLINIS
DAN FAKTOR INFLAMASI**

***THE EFFECT OF INTRA-ARTICULAR HYALURONIC ACID (HA)
INJECTION IN GENU OSTEOARTHRITIS (OA) PATIENTS ON
CHANGES OF CLINICAL FUNCTION AND INFLAMMATORY FACTORS***

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis Bedah

Program Studi Ilmu Bedah

Disusun dan Diajukan Oleh

ASRUL MAPPIWALI

C104216104

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
PROGRAM STUDI ILMU BEDAH FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**PENGARUH INJEKSI ASAM HIALURONAT
INTRA ARTIKULAR PADA PENDERITA OSTEOARTRITIS
GENU TERHADAP PERUBAHAN FUNGSI KLINIS
DAN FAKTOR INFLAMASI**

Disusun dan diajukan oleh

Asrul Mappiwali
C104216104

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 23 Juni 2021 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama



dr. Jufri Latief, Sp.B, Sp.OT
NIP. 196109071990011 001

Pembimbing Pendamping




dr. Joko Hendarto, M.Biomed., Ph.D
NIP. 198906092014042 001

Ketua Program Studi



Dr. dr. Prihantono, Sp.B(K)Onk.M.Kes
NIP. 19740629 200812 1 001

Dekan Fakultas Kedokteran

Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M (K),M.Med.Ed
NIP. 196612311995031009

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Asrul Mappiwali
Nomor Induk mahasiswa : C104216104
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, 23 Juni 2021

Yang menyatakan,



Asrul Mappiwali
Asrul Mappiwali

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. Jufri Latief, Sp.B, Sp.OT, dr. Nasser Mustari, Sp.OT, dr. Joko Hendarto, M.Biomed, Ph.D, Dr. dr. Prihantono, Sp.B (K) Onk, Dr. dr. Nita Mariana, Sp.BA, M.Kes 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. Dwia Aries Tina Palubuhu, MA selaku Rektor Universitas Hasanuddin; dr. Uleng Bahrnun, Sp.PK(K), Ph.D selaku Manajer Program Pasca Sarjana Unhas; serta Prof. dr. Budu, Ph.D, SP.M (K) sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Unhas; Dr. dr Irfan Idris, M.Kes. sebagai Wakil Dekan Bidang Akademik, Riset dan Inovasi; dan Prof. Dr. dr. Andi Asadul Islam, Sp.BS(K) sewaktu menjabat sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Unhas yang telah memberi kesempatan kepada saya untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Juga kepada Dr. dr. Warsinggih, SpB.-KBD, sebagai Ketua Departemen Ilmu Bedah, Dr. dr. William Hamdani, SpB(K)Onk dan Dr. dr. Prihantono, Sp.B(K)Onk saat menjabat 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 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 2016, terima kasih untuk dukungan dan semua bantuan yang telah diberikan.

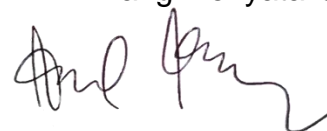
Terima kasih juga saya sampaikan kepada semua pihak yang telah membantu dalam penyelesaian karya akhir ini namun tidak dapat saya sebutkan satu persatu.

Ungkapan teristimewa saya haturkan kepada Ayahanda Mappiwali BA (Alm) dan Ibunda Nur Alam, S.Pd, mertua saya Drs. Andi Massalangka, S.Pd, M.Pd dan Rosmawati, S.Pd, M.Pd, terkhusus kepada istri saya tercinta Ir. Andi Evi Arida Febriani, Putra saya Andi Ibnu Sina Al-Zahrawi dan calon adiknya yang senantiasa memberi dukungan dan semangat untuk menyelesaikan penelitian saya.

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

Makassar, 23 Juni 2021

Yang menyatakan,



Asrul Mappiwali

ABSTRAK

ASRUL M. *Pengaruh Injeksi Asam Hialuronat Intraartikular pada Penderita Osteoarthritis Genu terhadap Perubahan Fungsi Klinis dan Faktor Inflamasi (dibimbing oleh Jufri Latief dan Joko Hendarto).*

Tujuan penelitian ini adalah mengetahui efek pemberian asam hialuronat terhadap perbaikan fungsi klinis pasien yang dinilai dengan skor *The Knee Injury and Osteoarthritis Outcome* (KOOS) dan perubahan marker inflamasi pasien osteoarthritis (OA) Genu.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimen dengan rancangan pra uji dan pasca uji kelompok kontrol yang ditunjang dengan teknik penyampelan konsekutif. Semua pasien OA genu primer ringan sampai dengan berat (Kellgren-Lawrence *grade* 2-4) diperiksa. Penelitian dilakukan di Makassar selama November 2019 sampai dengan Februari 2021. Perbaikan klinis pasien dinilai dengan skor KOOS dan penanda inflamasi dengan laju endap darah (LED) sebagai respon terhadap injeksi intraartikular AH. Evaluasi dilakukan tiga bulan pascapengobatan.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa jumlah pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebanyak 35 orang dengan rata-rata usia 60 tahun (rentang terbanyak 51-55 tahun). Skor *pain, symptom, activity, sport*, dan *quality of life* pada KOOF meningkat secara signifikan setelah injeksi (dengan nilainya masing-masing $p=0,0001$ dan $p<0,05$). Namun, kadar LED meningkat signifikan setelah injeksi AH. Usia, jenis kelamin, indeks massa tubuh (IMT), derajat OA, dan kejadian komplikasi tidak berhubungan secara signifikan terhadap perbaikan klinis pasien. Artinya, terdapat pengaruh injeksi AH setelah tiga bulan pada pasien OA genu derajat 2 sampai dengan 4 terhadap perbaikan klinis yang dinilai dengan KOOS.

Kata kunci: osteoarthritis, genu, asam hialuronat, injeksi intraartikular, skor *The Knee Injury and Osteoarthritis Outcome* (KOOS), laju endap darah (LED)



ABSTRACT

ASRUL M. *The Effect of Intra-Articular Hyaluronic Acid (HA) Injection in Genu Osteoarthritis (OA) Patients on Changes of Clinical Function and Inflammatory Factors* (supervised by Jufri Latief and Joko Hendarto).

The research aims to investigate the effect of the intra-articular HA injection on the patients' clinical function improvement assessed using the *Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)* and inflammatory marker changes in the patients with the knee osteoarthritis.

This was an experimental research with the *pre-post test control group design* using the *consecutive sampling* technique. The patients with the mild-to-severe (Kellgren Lawrence' grades 2 – 4) primary knee osteoarthritis in Makassar were evaluated. The research was conducted from November 2019 to February 2021. The patients' clinical improvements were assessed using the *Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)* and inflammatory marker with the *erythrocyte sedimentation rate (ESR)* as the response towards the intra-articular HA injection. The evaluation was conducted three months of post-treatment.

The number of patients meeting the inclusive and exclusive criteria is as many as 35 people with the average age of 60 years old (mostly ranging from 51 to 55 years old). The pain, symptom, activity, sport, life quality scores in KOOS improve significantly after the injection. (each $p = 0.0001$, $p < 0.05$). However, ESR content improves significantly after the HA injection. The age, gender, body mass index (BMI), OA degree, and complication incident are not correlated significantly with the patients' clinical improvement. It can be concluded that there is the effect of HA injection after three months in the patients with knee OA of degree 2 to 4 on the clinical improvement assessed using KOOS.

Key words: Osteoarthritis, genu, hyaluronic acid, intra-articular injection, Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS), erythrocyte sedimentation rate (ESR).



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL _____	i
ABSTRAK _____	vi
DAFTAR ISI _____	vii
DAFTAR GAMBAR _____	x
DAFTAR TABEL _____	xi
DAFTAR SINGKATAN _____	xii
BAB I PENDAHULUAN _____	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA _____	5
2.1 Anatomi Artikulasio Genu	5
2.2 Definisi Osteoarthritis	8
2.3 Faktor Risiko Osteoarthritis	8
2.4 Faktor Predisposisi	9
2.5 Patogenesis Osteoarthritis	13
2.6 Diagnosis Osteoarthritis Genu.....	18
2.7 Penatalaksanaan Osteoarthritis.....	22
2.8 Kelebihan dan keterbatasan pengobatan dengan Asam Hialuronat	34
2.9 Prognosis pasien osteoarthritis setelah pengobatan	35
BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP _____	45
BAB IV METODE PENELITIAN _____	47
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN _____	59
5.1 Hasil	59
5.2 Pembahasan.....	67
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN _____	78
DAFTAR PUSTAKA _____	79
LAMPIRAN-LAMPIRAN _____	87

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Anatomi artikulasio genu	5
Gambar 2. Ligamen pada artikulasio genu tampak anterior	6
Gambar 3. Ligamen pada artikulasio genu tampak posterior	7
Gambar 4. Struktur artikulasio genu	8
Gambar 5. Skema faktor risiko mayor osteoarthritis	9
Gambar 6. Faktor yang terlibat terhadap kejadian osteoarthritis	13
Gambar 7. Siklus deformasi kartilago sendi dan kerusakan kolagen pada sendi ..	16
Gambar 8. Perbandingan sendi normal dan sendi dengan osteoarthritis	17
Gambar 9. Perubahan degeneratif stadium dini pada sendi yang osteoarthritis	17
Gambar 10. Perubahan degeneratif stadium lanjut pada sendi yang osteoarthritis ..	17
Gambar 11. Klasifikasi diagnosis osteoarthritis genu berdasarkan kriteria <i>American College of Rheumatology</i>	20
Gambar 12. Diagram alur pendekatan diagnosis osteoarthritis	20
Gambar 13. Gambaran Foto X Ray pada pasien osteoarthritis genu	21
Gambar 14. Langkah pendekatan yang disarankan untuk penatalaksanaan osteoarthritis	23
Gambar 15. Algoritma tatalaksana osteoarthritis genu.....	24
Gambar 16. Teknik injeksi intra artikular genu	34
Gambar 17. Kriteria pertanyaan dan penilaian <i>The Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)</i>	37
Gambar 18. Hasil pengukuran LED dengan metode Westergren.....	43
Gambar 19. Kerangka teori.....	45
Gambar 20. Kerangka konsep.....	46
Gambar 21. Alur penelitian.....	57
Gambar 22. Peningkatan fungsi klinis setelah injeksi AH.....	63

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Klasifikasi Kellgren dan Lawrence foto radiologi sendi pasien osteoartritis	22
Tabel 2. Rekomendasi terapi non farmakologi untuk penanganan osteoartritis genu	26
Tabel 3. Rekomendasi terapi farmakologi pada penanganan awal osteoartritis genu	27
Tabel 4. Data demografi pasien yang menjalani injeksi Asam Hialuronat	59
Tabel 5. Analisis komparasi gejala sebelum dan sesudah injeksi Asam Hialuronat	60
Tabel 6. Korelasi beberapa variabel terhadap derajat Osteoartritis	63
Tabel 7. Korelasi peningkatan KOOS terhadap IMT	65
Tabel 8. Korelasi peningkatan KOOS terhadap usia	66
Tabel 9. Korelasi peningkatan KOOS terhadap jenis kelamin	66

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 Hong Kong 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 articular 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 articular 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 dan perubahan marker inflamasi pasien OA genu.

2. Tujuan Khusus

- a. Untuk mengetahui derajat fungsional pasien OA genu.
- b. Untuk mengetahui kadar biomarker inflamasi pasien OA genu.
- c. Untuk mengetahui hubungan kadar biomarker inflamasi terhadap derajat fungsional pasien OA genu.
- d. Untuk mengetahui efek injeksi asam hialuronat intra artikular pada penderita OA

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 hubungan kadar biomarker inflamasi terhadap derajat fungsional pasien OA genu. Hasil ini kemudian dapat dijadikan dasar dalam penentuan jenis dan dosis terapi yang paling tepat untuk pasien OA.

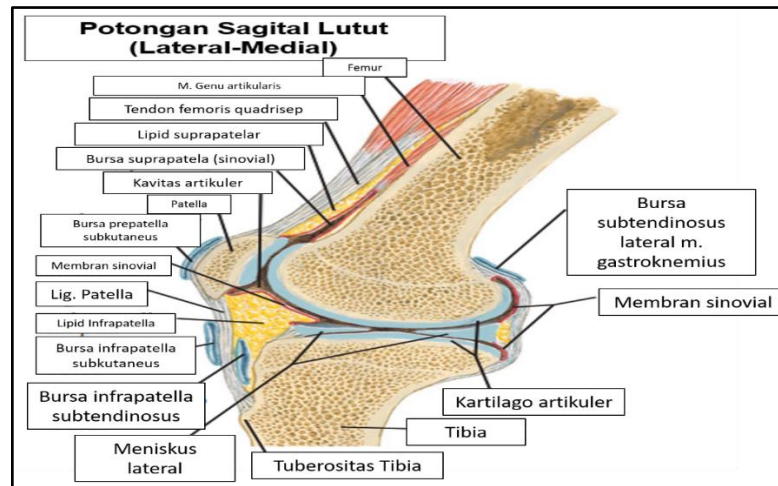
3. Manfaat teoritis

Hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai dasar pengembangan untuk penelitian lanjutan tentang hubungan kadar biomarker inflamasi terhadap derajat fungsional pasien OA genu untuk pengembangan studi dengan perspektif berbeda.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anatomi Artikulasi Genu



Gambar 1 Anatomi artikulasio genu (Thompson, 2010)

Struktur yang terdapat pada artikulasio genu antara lain:

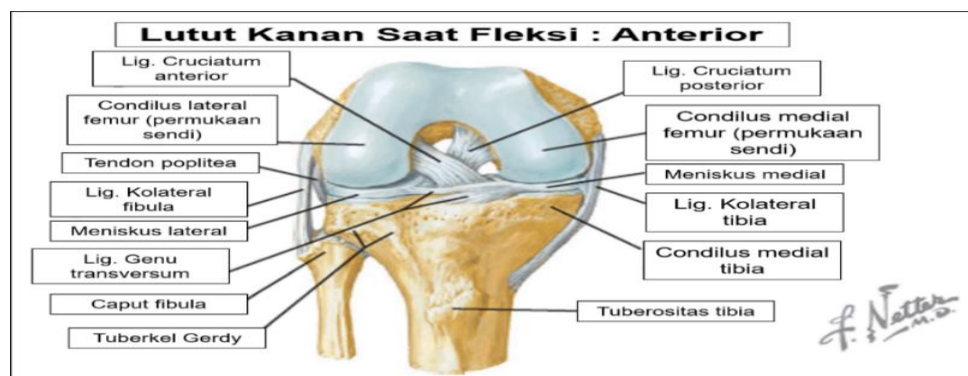
a. Tulang

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

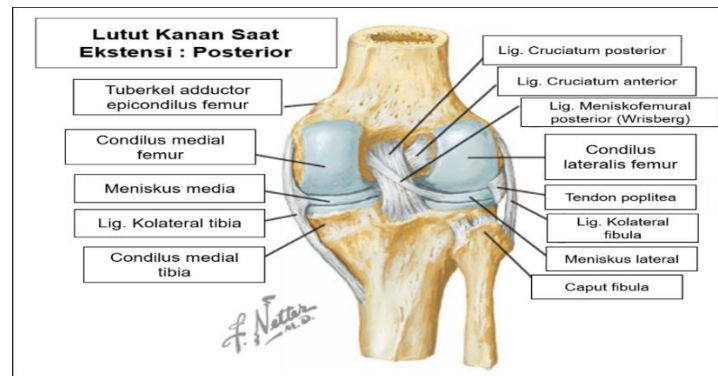
b. Ligamentum dan kapsul sendi

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*), originnya 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) quadrisept 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 bisept femoris (Joewono, *et al.*, 2006).

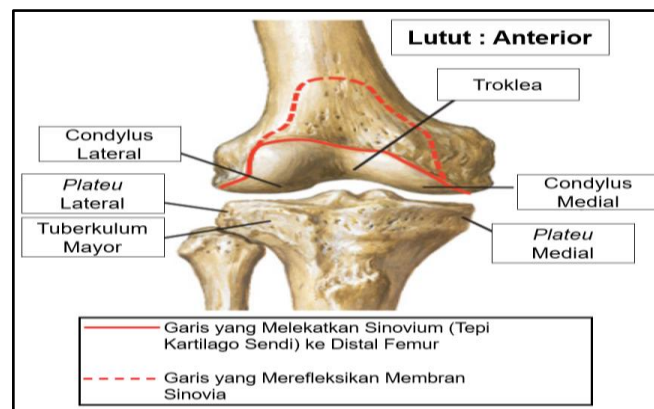
3. Muskulus rotator

Muskulus bisept femoris (rotasi eksternal tibia dan fibula), semi tendinosus /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)

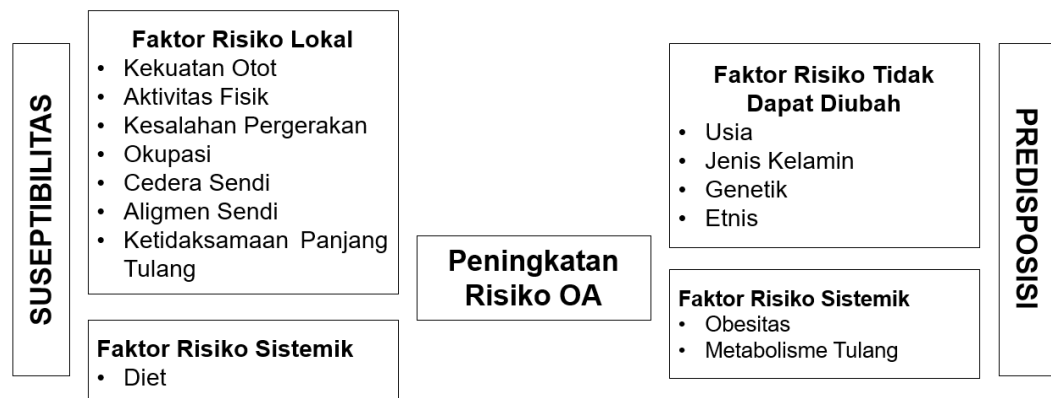
2.2 Definisi Osteoarthritis

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).

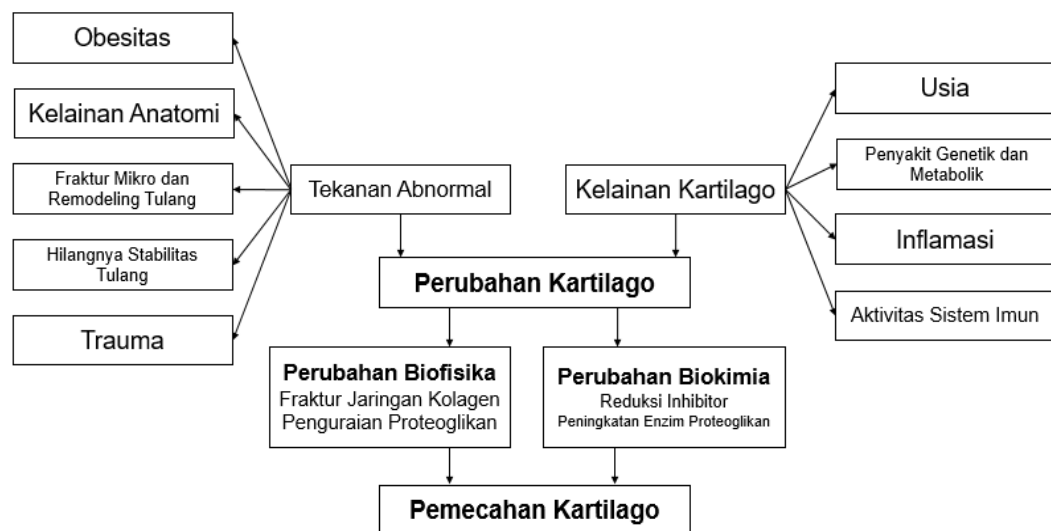
3. Pekerjaan

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).

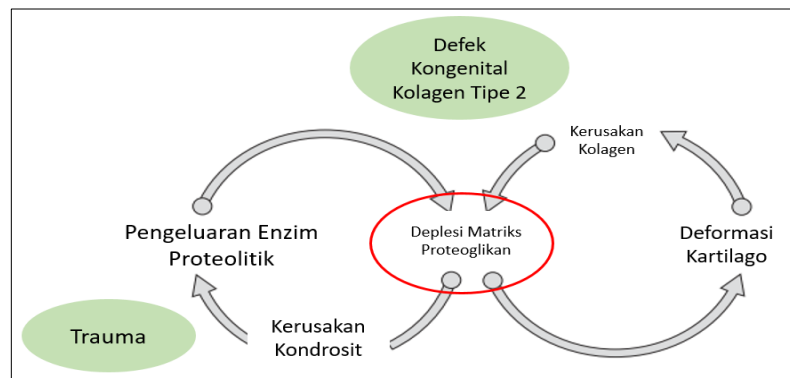
Pada kartilago yang sehat, aktivitas degradasi enzim diseimbangkan dan diregulasi oleh faktor pertumbuhan dan inhibitor degradasi enzim. Faktor

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).

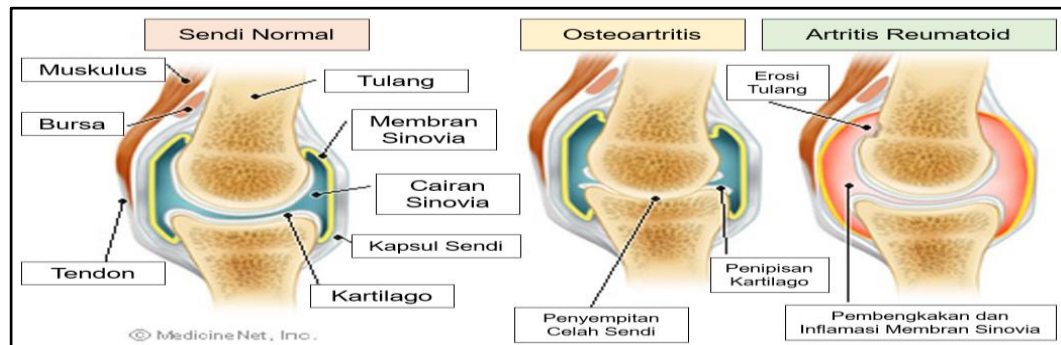
Osteoarthritis disebabkan oleh perubahan biomekanikal kartilago yang terjadi oleh adanya penyebab multifaktorial antara lain karena umur, stres mekanis akibat penggunaan sendi yang berlebihan, defek anatomik, obesitas, genetik, humoral dan faktor kebudayaan dimana akan terjadi ketidakseimbangan antara degradasi dan sintesis kartilago. Ketidakseimbangan ini menyebabkan pengeluaran enzim-enzim degradasi dan pengeluaran kolagen yang akan mengakibatkan kerusakan kartilago sendi dan sinovium (sinovitis 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

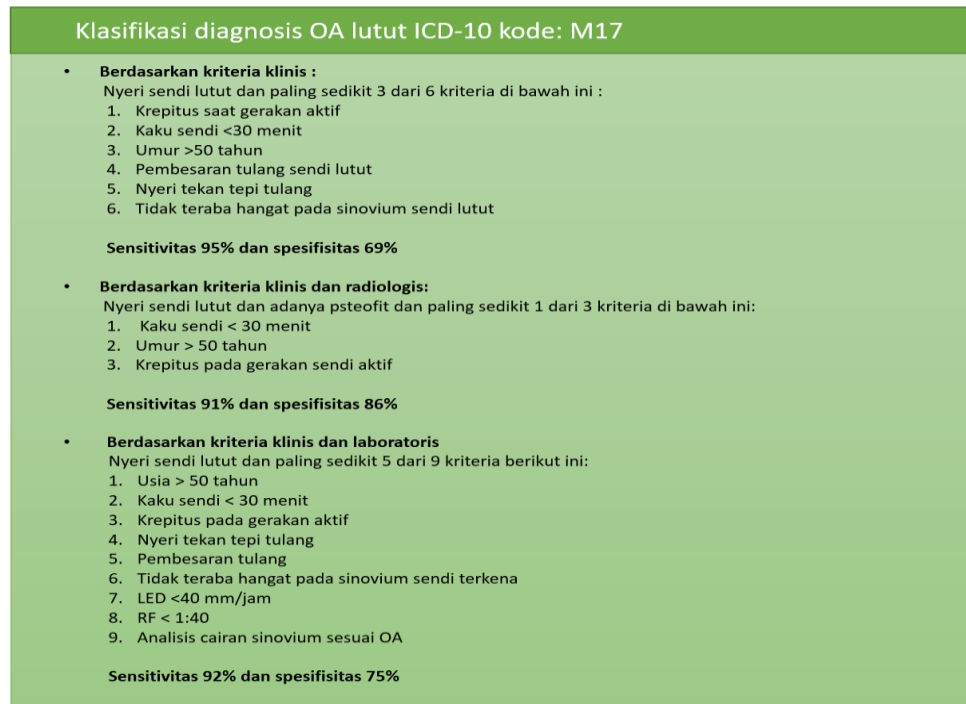
Pasien ditanyakan riwayat keluhan seperti nyeri pada sendi yang dirasakan berangsur-angsur (*onset gradual*), gambaran nyeri, derajat nyeri (skala nyeri yang dirasakan pasien), nyeri sendi saat beraktivitas, nyeri tidak disertai adanya inflamasi, kaku pada sendi yang dirasakan <30 menit dan bila disertai 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).

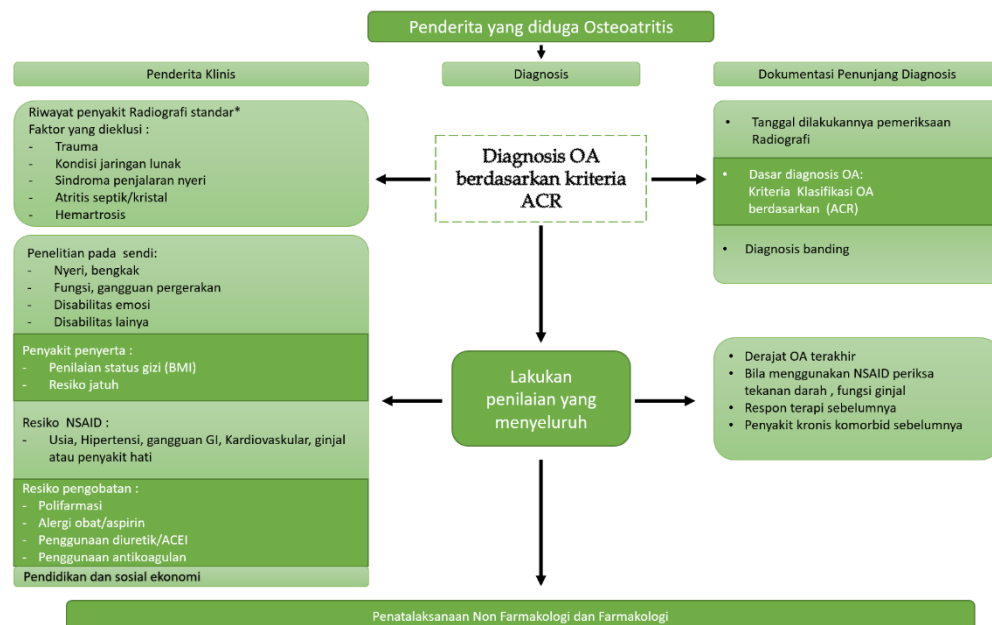
Faktor-faktor lain yang mempengaruhi keluhan nyeri dan fungsi sendi adalah keluhan nyeri saat malam hari (*night pain*), adanya gangguan pada aktivitas sehari-hari, kemampuan berjalan, dan ditanyakan risiko jatuh, isolasi sosial, depresi (PAPDI, 2014).

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).



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 dan 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

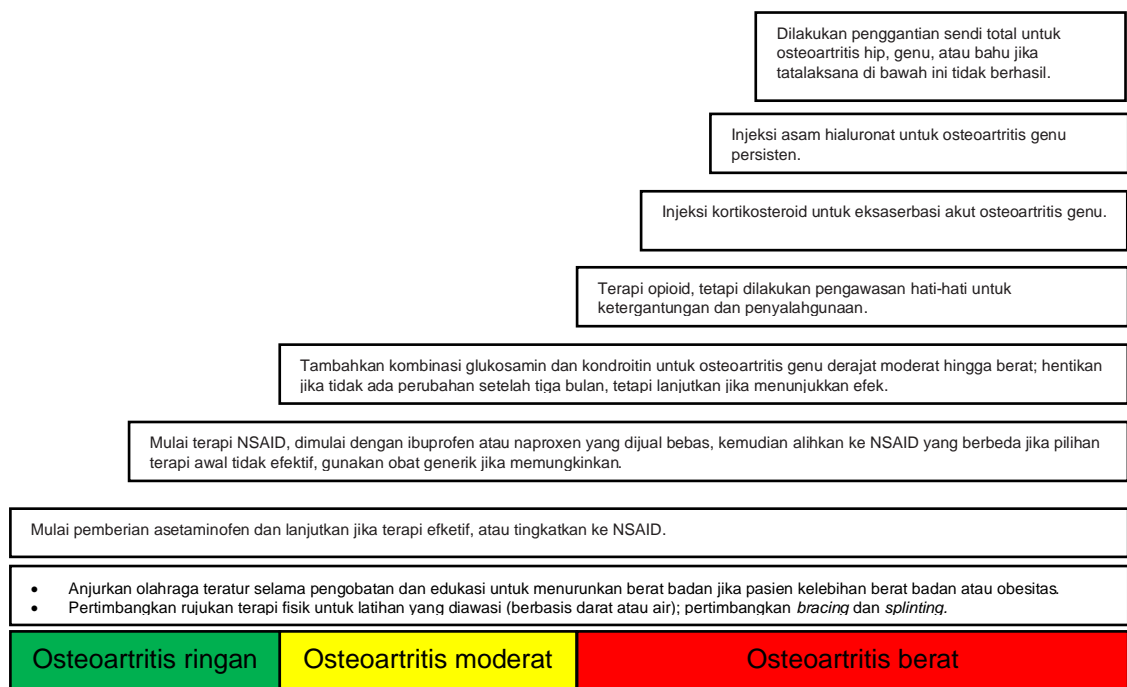
Tabel 1. Klasifikasi Kellgren and Lawrence pada gambaran foto radiologi sendi pasien osteoarthritis (Cooper, *et al.*, 1996)

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

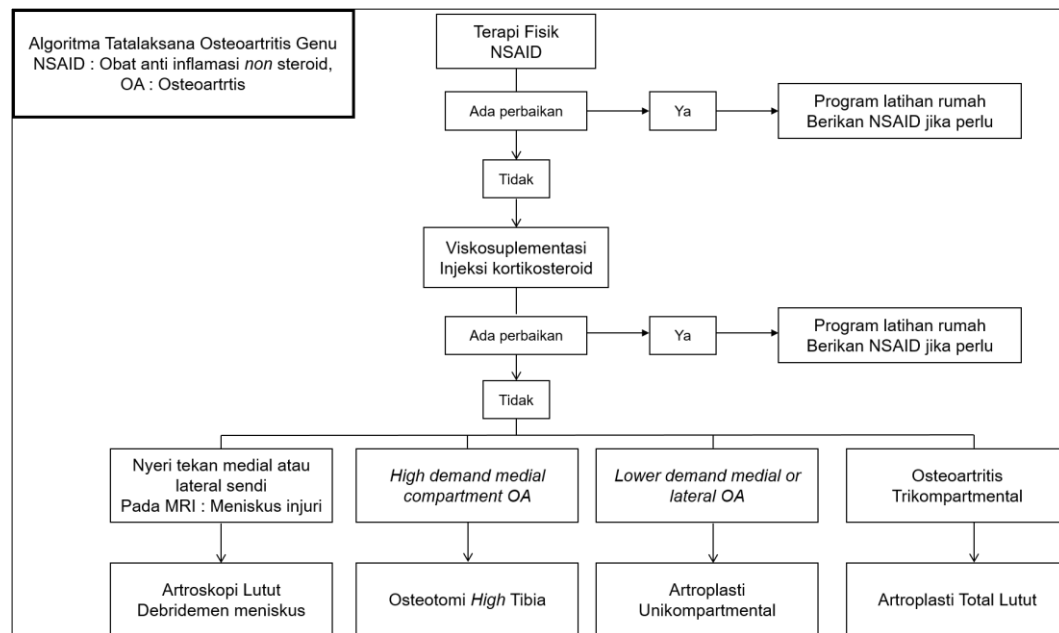
2.7 Penatalaksanaan Osteoarthritis

Strategi penatalaksanaan pasien dan pilihan jenis pengobatan ditentukan berdasarkan letak sendi yang mengalami Osteoarthritis, 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 osteoarthritis 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 osteoarthritis. NSAID = Obat Antiinflamasi Nonsteroid (Sinusas, K., 2012)



Gambar 15. Algoritma tatalaksana osteoartritis 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 $IMT 18,5-25 \text{ Kg/m}^2$ (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)

<ul style="list-style-type: none"> • 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, penggunaan 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.
<p>Modalitas terapi ini hanya direkomendasikan kepada pasien OA Genu kronik dengan nyeri sedang sampai berat dan pasien yang merupakan kandidat untuk diberikan artoplasti lutut namun menolak prosedur, pasien yang memiliki komorbid medis lainnya sehingga kontraindikasi relatif atau absolut untuk rekomendasi prosedur di atas.</p>

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)

<ul style="list-style-type: none"> • Direkomendasikan pada pasien osteoarthritis genu memperoleh pengobatan yaitu Asetaminofen, 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.
<p>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</i> Steroid</p>

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 simtomatik 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 simtomatik 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

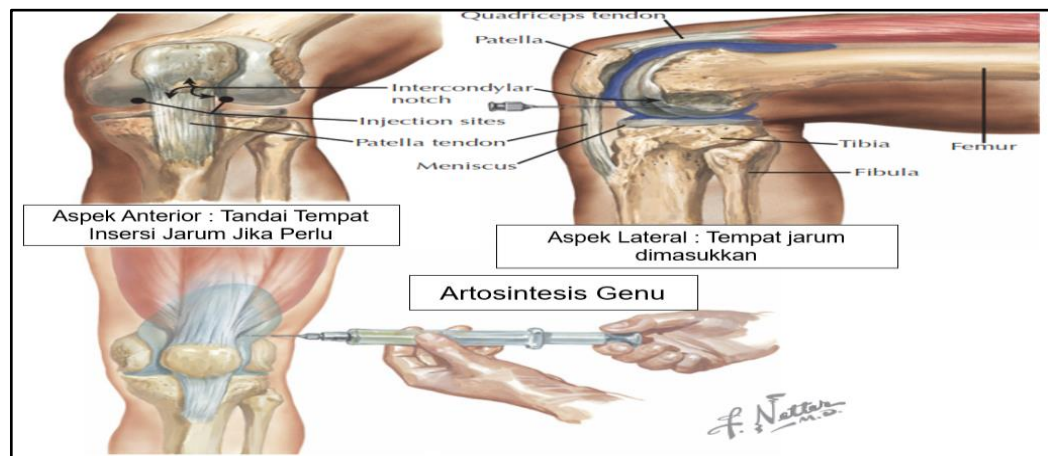
dan benar. Jika tidak, dapat timbul komplikasi seperti artritis septik, nekrosis jaringan dan abses steril. Perlu diperhatikan faktor alergi terhadap unsur atau bahan dasar Hialuronan, maka perlu ditanyakan riwayat alergi pasien (Bowman, *et al.*, 2018).

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), simtom (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>
<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 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).

b. Pemeriksaan Laju Endap Darah (LED) pada osteoarthritis

Inflamasi semakin dianggap sebagai proses patologi penting terjadinya osteoarthritis. Inflamasi dapat terjadi secara lokal di dalam sinovium ataupun secara sistemik dengan sitokin pro inflamasi bersirkulasi di dalam darah. Sitokin proinflamasi telah terbukti berperan penting dalam terjadinya degradasi kartilago, sinovitis, dan timbulnya nyeri. Tingkat keparahan dan bentuk inflamasi tampaknya berubah seiring dengan progresitas penyakit dengan berbagai tanda sitokin hadir pada stadium dini dan lanjut. Sejumlah sitokin proinflamasi terus dipelajari sebagai penanda biokimia potensial (Hanada, *et al.*, 2016).

Sitokin merupakan protein kecil yang dilepaskan dari beragam sel, termasuk sel imun (makrofag, limfosit B, limfosit T, sel *mast*, sel *natural killer*, sel epitel, sel endotel, sel dendritik, fibroblas, dan sel stroma). Berbagai sel menggunakan sitokin, kemokin (sitokin kemotaksis), dan adipokin (sitokin yang dilepaskan oleh jaringan adiposa) sebagai bagian dari respons inflamasi untuk mengatur pensinyalan sel dan interaksi di dalam sel itu sendiri dan di antara sel lain. Sitokin dapat memiliki sifat proinflamasi atau antiinflamasi dan sering bekerja secara bersamaan untuk mempertahankan homeostasis sel. Konsentrasi sitokin SF (*IL-1a*, *IL-18* dan *Tumor Necrosis Factor (TNF) -a*) dikaitkan dengan tingkat keparahan OA. *Interleukin-18*

(*IL-18*) juga menandakan progresitas OA. Kadar serum *Interleukin-16 (IL-6)* dan *TNF- α* juga berperan dalam terjadinya penyempitan celah sendi dan prediksi hilangnya kartilago pada lutut. Kadar serum *TNF- α* secara efektif telah digunakan untuk memantau manfaat pengobatan OA pada kelinci, dilakukan dengan metode penelitian *multi-center*, acak, dan *double blind* (Hanada, *et al.*, 2016).

Derajat perkembangan dan keparahan OA sering dievaluasi dengan temuan radiografi, namun pada stadium awal OA, gambaran radiografi mungkin kurang jelas. Olehnya itu lebih baik menggunakan serum dan/ atau penanda biokimia pada urin untuk menilai artritis pada stadium awal dan untuk memantau efikasi pengobatan. Terdapat beberapa laporan bahwa inflamasi lokal dapat memengaruhi patogenesis OA. Laju endap darah (LED) merupakan penanda laboratorium paling umum dari penyakit peradangan sistemik. Sebelumnya dianggap bahwa OA bukan merupakan penyakit peradangan dan serum penanda inflamasi tidak meningkat pada pasien dengan OA, namun terdapat beberapa laporan terbaru bahwa LED meningkat pada OA (Xu, *et al.*, 2018).

Terdapat banyak penelitian tentang penyebab peningkatan LED pada Osteoarthritis. Beberapa peneliti menyarankan bahwa mediator inflamasi yang diproduksi oleh jaringan intra artikular menyebabkan peningkatan LED. LED dapat meningkat dengan adanya gejala klinis seperti nyeri tekan, pembengkakan, dan ballotemen patela (Mukherjee, 2003).

Menurut Burns (2004) LED disebut juga *Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR)* atau *Sedimentation Rate (Sed Rate)* atau *Bezinking-Snelheid Der Erthyrocyten (BSE)* adalah kecepatan pengendapan sel-sel eritrosit di dalam tabung berisi darah

yang telah diberi antikoagulan dalam waktu satu jam, sedangkan menurut Fischbach, et al, (2009) LED juga didefinisikan sebagai kecepatan pengendapan sel-sel eritrosit dalam plasma. Hasil pemeriksaan LED pertama kali ditemukan oleh seorang dokter Polandia bernama Edmund Biernacki pada tahun 1987. Metode pemeriksaan LED pertama kali dikemukakan oleh Fahraeus dan Westergen pada tahun 1921 (Estridge, *et al.*, 2000).

1. Prinsip dasar pemeriksaan laju endap darah

Prinsip dasar pemeriksaan LED adalah proses pengendapan partikel padat ke dasar tabung dalam suatu cairan darah. Sampel darah yang telah diberi antikoagulan dibiarkan pada suhu ruang 20 - 25° C dalam suatu tabung yang diletakkan tegak pada raknya, maka sel-sel eritrosit akan mengendap ke dasar tabung secara perlahan-lahan dan terpisah dari plasma (Harrison, *et al.*, 2015).

Kecepatan pengendapan eritrosit ditentukan oleh interaksi antara dua gaya fisik yang berlawanan yaitu tekanan ke bawah akibat gaya gravitasi bumi dan tekanan ke atas akibat perpindahan plasma. Gaya gravitasi pada keadaan normal nilainya relatif kecil karena pengendapan eritrosit diimbangi oleh reaksi gaya ke atas plasma. Kecepatan LED juga dipengaruhi oleh muatan zeta potential. Zeta potential adalah muatan negatif pada permukaan eritrosit sehingga terjadi gaya saling tolak menolak antara sel – sel eritrosit (Harrison, *et al.*, 2015).

2. Proses pengendapan darah

Proses pengendapan darah terjadi dalam tiga tahap yaitu tahap awal adalah fase pembentukan *rouleaux* dimana sel-sel eritrosit tersusun bertumpuk-tumpuk yang berlangsung dalam sepuluh menit. Tahap kedua adalah fase pengendapan

rouleaux eritrosit dengan kecepatan konstan yang berlangsung selama 40 menit. Tahap ketiga adalah fase pengendapan eritrosit dengan kecepatan melambat disertai proses pepadatan eritrosit. Pembacaan hasil pemeriksaan darah adalah satu jam setelah tabung *Westergren* yang telah berisi sampel darah diletakkan tegak lurus pada raknya (Estridge, *et al.*, 2000).

3. Faktor yang mempengaruhi kecepatan laju endap darah

Selama reaksi inflamasi LED dipengaruhi oleh peningkatan konsentrasi fibrinogen, protein pembekuan utama, dan *alpha* globulin. Namun LED dipengaruhi oleh banyak faktor selain reaksi fase akut yaitu antara lain konsentrasi plasma albumin, ukuran, bentuk, dan jumlah sel darah merah, protein reaksi fase non-akut, khususnya imunoglobulin normal dan abnormal (Jou, *et al.*, 2011).

Menurut Mukherjee (2003) nilai LED dipengaruhi oleh jenis kelamin, usia, dan IMT. Disamping itu faktor-faktor teknis yang dapat mempengaruhi kecepatan LED antara lain suhu, tempat pemeriksaan di atas 25°C, ketepatan waktu pemeriksaan, pembacaan LED harus mengikuti prosedur yang berlaku, kemiringan tabung, getaran dan pengenceran sampel darah akan meningkatkan LED (Jou, *et al.*, 2011).

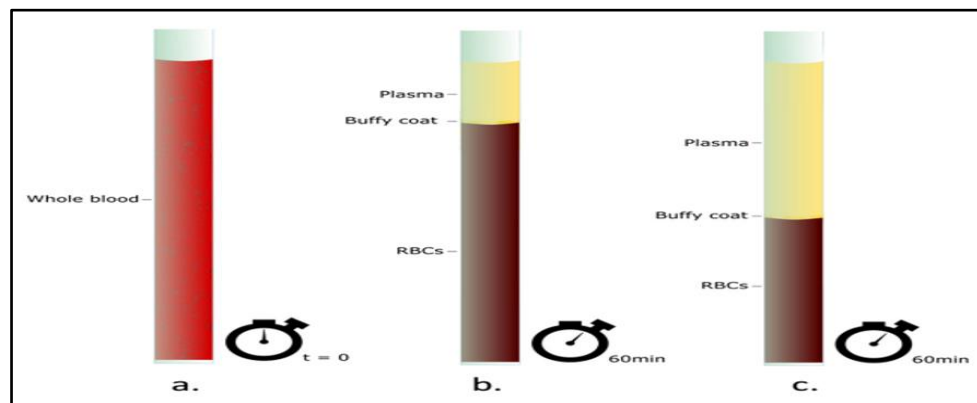
Posisi tabung pemeriksaan yang dimiringkan akan menyebabkan jarak vertikal darah untuk mengendap jadi berkurang dan bidang horizontal bertambah, sehingga memungkinkan darah dapat mengendap lebih cepat. Kemiringan tabung pemeriksaan LED sebesar 3⁰ akan mengakibatkan kenaikan LED sebesar 30% (Jou, *et al.*, 2011).

1. Metode pemeriksaan laju endap darah

Terdapat banyak metode-metode pemeriksaan LED yang saat ini digunakan di klinik baik metode secara manual maupun otomatis. Metode pemeriksaan LED manual yang lazim digunakan adalah metode *Westergren*, metode manual lainnya yaitu metode *Wintrobe* dan Mikro sedimentasi Landau. Metode pemeriksaan LED otomatis yaitu *Zeta sedimentation ration (ZSR)*, *VES-MATIC*, *SEDIMAT*, *HUMASET* dan lain-lain (Estridge, *et al.*, 2000).

Metode *Westergren*

Metode *Westergren* menggunakan darah yang diencerkan (empat volume darah dan satu volume sitrat), dibiarkan mengendap di dalam tabung kaca terbuka dengan panjang 300 mm, dan diletakkan tegak lurus pada rak khusus. Interpretasi hasil pemeriksaan LED metode *Westergren* perlu waktu cukup lama yaitu satu jam dan kadang diperlukan hasil LED setelah dua jam, maka diperkenalkan metode modifikasi *Westergren* yaitu dengan cara memiringkan posisi tabung 45° dan metode ini telah dipublikasikan dapat mempersingkat waktu pemeriksaan yaitu menjadi 7 – 15 menit dengan hasil setara dengan metode *Westergren* standar pada satu jam setelah tabung ditegakkan. Metode modifikasi *Westergren* ini juga telah digunakan oleh produsen alat – alat laboratorium untuk merancang alat untuk pemeriksaan LED secara otomatis (Harrison, *et al.*, 2015).



Gambar 18. Hasil pengukuran LED dengan metode Westergren. (a) Sampel terdilusi diaspirasi dan dipindahkan ke tabung Westergren. (b) Hasil LED normal dilihat setelah 60 menit dengan hasil <20 mm plasma pada tabung. (c) Hasil LED meningkat setelah 60 menit dengan hasil >20 mm plasma pada tabung (Harrison, et al., 2015)

Nilai rujukan

Nilai rujukan normal LED wanita dewasa 0 – 20 mm/ jam (wanita usia > 50 tahun 0 – 30 mm / jam, pria dewasa 0 – 15 mm/ jam (pria usia > 50 tahun 0 – 20 mm / jam), anak – anak 0 – 10 mm/ jam, dan neonatus 0 – 2 mm/ jam (Estridge, *et al.*, 2000).

2. Faktor yang mempengaruhi hasil laju endap darah positif palsu

Non-spesifisitas LED berarti tes ini lebih cenderung menghasilkan nilai positif palsu (meningkat tanpa adanya inflamasi). Pemeriksaan LED juga berespon lambat terhadap reaksi fase akut sehingga menyebabkan hasil negatif palsu pada awal proses inflamasi. Normalisasi LED meningkat begitu terjadi respons Imunoglobulin namun memerlukan waktu berminggu-minggu hingga berbulan-bulan (Jou, *et al.*, 2011).

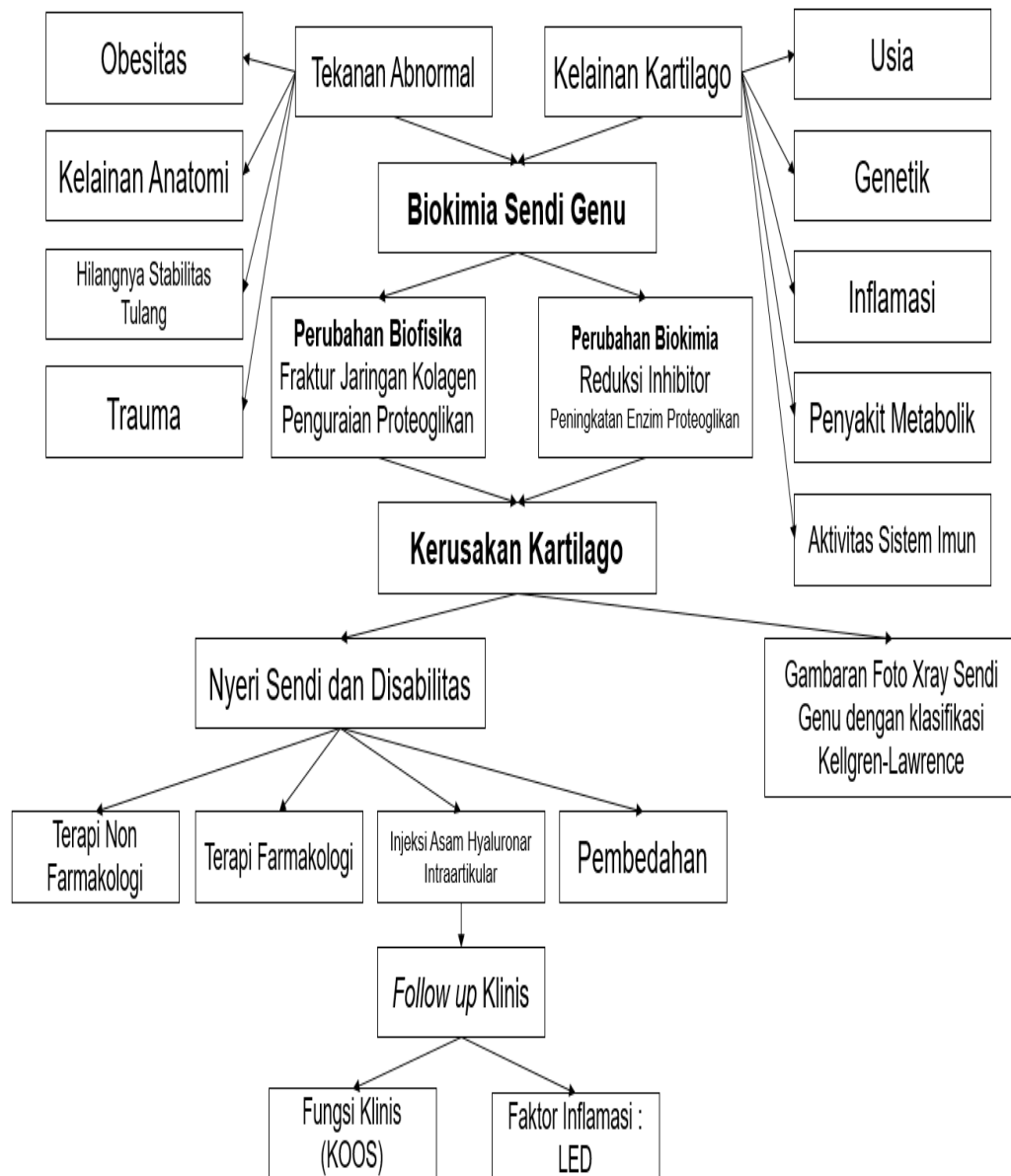
Nilai LED juga cenderung meningkat pada pasien dengan infeksi, keganasan, atau penyakit radang. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa

inflamasi dapat mengubah sensitivitas kartilago terhadap trauma tingkat rendah pada stadium awal OA. Pasien yang telah memperoleh terapi intra artikular, maka beberapa penelitian juga telah melaporkan injeksi intra artikuler dapat menyebabkan inokulasi langsung atau penyebaran bakteri secara hematogen ke dalam artikulasio genu atau aktivasi infeksi diam dengan injeksi steroid yang mengarah pada terjadinya respon inflamasi intra artikular dan peningkatan kadar LED (Mukherjee, 2003).

BAB III

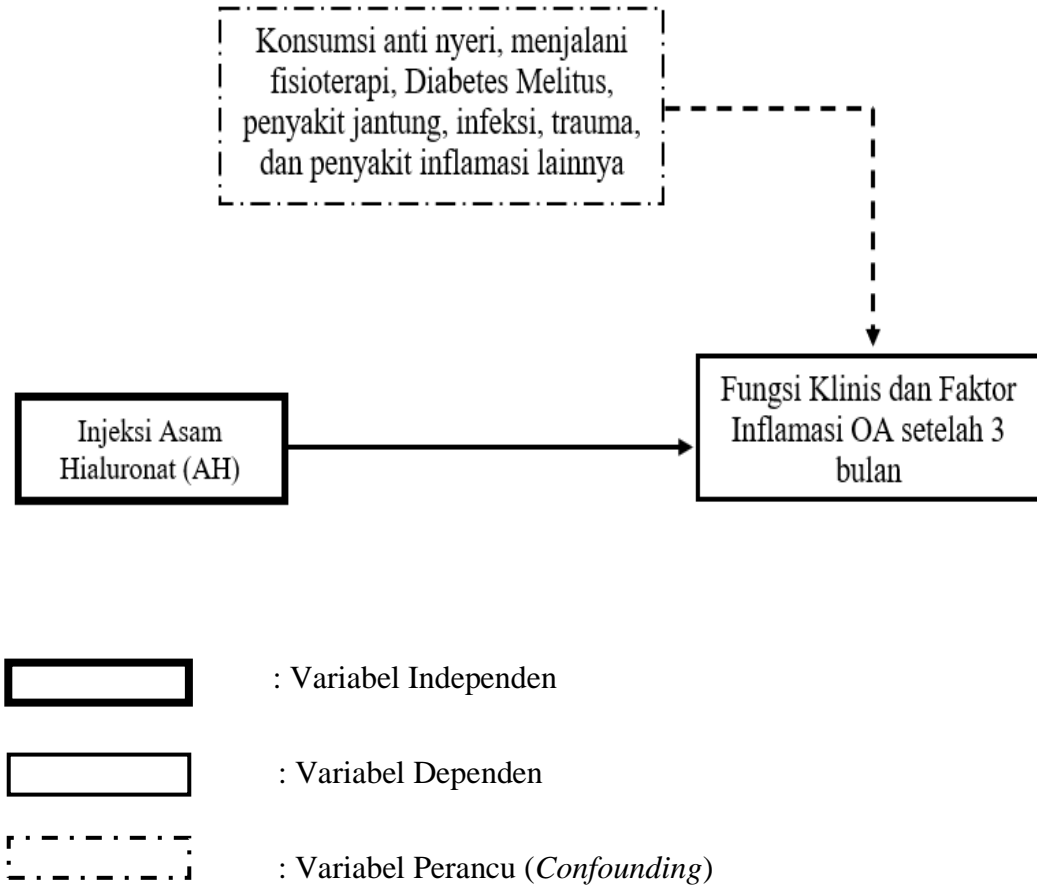
KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP

3.1 Kerangka Teori



Gambar 19. Kerangka teori

3.2 Kerangka Konsep



Gambar 20. Kerangka konsep