

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Osteoarthritis (OA) merupakan sekuen retrogresif dari penyakit sendi sinovial kronis yang terdiri dari pelunakan serta disintegrasi progresif sel dan matriks, yang berakibat pada kerusakan struktur dan fungsi kartilago artikular, dimana kecepatan degenerasi sendi berbeda pada setiap individu (Joewono *et al.*, 2006). Insiden OA terus meningkat selama 15 tahun terakhir, dan OA lutut merupakan penyakit sendi degeneratif yang paling sering terjadi pada populasi dewasa dan lanjut usia. Penyakit OA lutut dianggap sebagai penyebab utama disabilitas di seluruh dunia, serta berkaitan dengan morbiditas dan mortalitas yang tinggi (Veronese *et al.*, 2016; Wilson *et al.*, 2019).

Gejala utama OA adalah nyeri, kekakuan, dan keterbatasan gerak. Perkembangan penyakit biasanya lambat namun akhirnya dapat menyebabkan nyeri dan disabilitas sehingga memberi beban secara fisik, psikologi, dan sosioekonomi (Felson *et al.*, 2018). Saat ini, WHO melaporkan 40% penduduk lansia di seluruh dunia menderita OA, dan 80% diantaranya mengalami gangguan fungsi (Joewono *et al.*, 2006). Angka kejadian OA di Indonesia belum terdata dengan jelas (Nur, 2022). Suatu penelitian menyebutkan prevalensi OA lutut mencapai 5% pada usia kurang dari 40 tahun, 30% pada usia 40—60 tahun, dan 65% pada usia 61 tahun ke atas. Oleh karena itu, tantangan terhadap dampak OA akan semakin besar karena semakin banyaknya populasi lansia (Joewono *et al.*, 2006; WHO, 2017).

Gejala klinis dan durasi penyakit dapat mempengaruhi fungsi pada penderita OA lutut sehingga penting untuk mempertimbangkan status fungsional penderita secara paralel dengan temuan klinis. Hasil penelitian sebelumnya melaporkan terdapat korelasi positif yang signifikan antara severitas OA lutut dengan skor total *Western Ontario and McMaster University (WOMAC)* (Gorial *et al.*, 2018).

Berbagai strategi pengobatan telah direkomendasikan untuk OA lutut yang untuk mengurangi gejala dan mencegah kerusakan fungsional lebih amun, berbagai keluhan akibat OA seringkali tidak efektif terhadap an pengobatan non-farmakologis saat ini, seperti latihan, penurunan dan, terapi fisik, dan edukasi, meskipun aplikasi dan penelitian dalam



bidang tersebut telah dilakukan selama bertahun-tahun (Gallotti *et al.*, 2020). Pada kondisi OA lutut, terapi fisik berperan dalam memperbaiki gangguan fungsional yang muncul, seperti nyeri, spasme, penurunan kekuatan otot, dan penurunan ROM. Namun, tidak semua penderita mengalami perbaikan signifikan dengan pilihan terapi tersebut. Sehingga perlu untuk mencari faktor yang berperan terhadap gangguan fungsi OA lutut yang dapat dimodifikasi untuk membantu keberhasilan terapi (Milenia *et al.*, 2016).

OA lutut disebabkan oleh perubahan biomekanik dan biokimia kartilago yang terjadi karena adanya penyebab multifaktorial (Kapoor *et al.*, 2017). Oleh karena itu, penting untuk memahami faktor yang berkontribusi terhadap disabilitas pada penderita OA lutut (Baskan *et al.*, 2018). Meskipun sebelumnya OA dikenal sebagai penyakit 'keausan', pemahaman saat ini menunjukkan banyak faktor yang dapat menjadi predisposisi penyakit OA lutut selain karena usia (*American College of Rheumatology*, 2019). Patogenesis molekuler OA lutut juga sering diabaikan dalam memahami sumber gangguan fungsi pada OA (Yeardon, 2016; Kim *et al.*, 2018). Selain itu, pengaruh sifat struktural dan fungsional kartilago articular, tulang, otot, dan suplai saraf di sekitarnya yang mengalami peradangan, dapat mempengaruhi progresifitas gangguan fungsi penyakit. Sehingga penting untuk mengevaluasi faktor mekanis dan nutrisi dalam hal ini (Marks, 2020).

Obesitas merupakan faktor risiko terkuat yang dapat dimodifikasi (Kenneth, 2005). Menurut laporan Wilson *et al.* (2019) yang menyelidiki hubungan IMT dengan OA lutut di Indonesia, melaporkan sekitar 53% penderita OA lutut tergolong preobese dan obesitas. Namun sisanya, sekitar 47% penderita memiliki IMT normal bahkan berat badan rendah yang tetap berisiko tinggi mengalami disabilitas kronis, sehingga perlu untuk mencari faktor lain yang mungkin berkontribusi terhadap gangguan fungsional OA lutut.

Saat ini beberapa penelitian fokus pada peran kadar mikronutrien terhadap severitas OA lutut (Park, 2019; Wu *et al.*, 2019). Dalam hal ini, vitamin D merupakan hormon berbasis steroid yang terbukti secara biologis memiliki efek positif terhadap jaringan, seperti sintesis matriks ekstraseluler, homeostasis tulang, fisiologi otot, berperan terhadap perilaku dan neurologis, serta efek mobilisasi fungsional (Annweiler *et al.*, 2017; Chang *et al.*, 2019; Domingues-Faria 17; Goltzman, 2018). Selain itu, vitamin D berfungsi mendorong beberapa enzimatis dan mempengaruhi fungsi neurosensori, seperti pemrosesan rasa nyeri. Adapun magnesium merupakan kation keempat yang terpenting



di dalam tubuh setelah natrium, kalsium, dan kalium, yang bekerja pada sistem neuromuskuler dengan menstabilisasikan akson saraf dan mempengaruhi pelepasan neurotransmitter di *myoneural junction* (Malingkas *et al.*, 2015).

Penelitian Glover *et al.* (2015) yang menyelidiki hubungan mikronutrien tersebut dengan sensitasi nyeri pada penderita OA lutut, menyimpulkan bahwa subkelompok tertentu mungkin berisiko lebih besar mengalami nyeri dibandingkan yang lain karena faktor biologis dan lingkungan yang melekat. Indonesia tergolong negara tropis dengan paparan sinar matahari sepanjang tahun, kaya akan hasil perkebunan, pertanian, dan hasil laut, menempatkan masyarakat Indonesia mudah untuk mendapatkan sumber vitamin D dan magnesium. Namun, prevalensi OA lutut di Indonesia tetap tinggi, dimana diperkirakan satu sampai dua juta lansia di Indonesia menderita disabilitas karena OA. Di samping itu, masih terbatasnya penelitian di Indonesia yang membahas mengenai kadar vitamin D dan magnesium seiring bertambahnya usia (Wilson *et al.* 2019; Joewono *et al.*, 2006; WHO, 2017).

Berkaitan dengan hubungannya pada OA lutut, beberapa penelitian hanya berfokus pada hubungan mikronutrien tersebut dengan nyeri OA maupun total skor WOMAC (Baskan *et al.*, 2018; Shmagel *et al.*, 2018; Wu *et al.*, 2019; Marks, 2020), dan sepengetahuan peneliti belum ada yang berfokus pada hubungannya terhadap setiap subskala dari indeks WOMAC di Indonesia. Mengingat hal tersebut, peneliti ingin meninjau hubungan kadar serum vitamin D dan magnesium, sebagai zat mikronutrien yang merupakan salah satu faktor yang dapat dimodifikasi dalam hal nutrisi, apakah berhubungan dengan indeks WOMAC penderita OA lutut primer.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah diatas, rumusan masalah yang dikemukakan:

- Bagaimana hubungan kadar serum vitamin D dan magnesium dengan nilai total dan subskala indeks WOMAC pada penderita OA lutut primer?



1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan kadar serum vitamin D dan magnesium dengan nilai total dan subskala indeks WOMAC pada penderita OA lutut primer.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui gambaran umum sampel penelitian penderita OA lutut primer (usia, jenis kelamin, komorbid hipertensi dan DM, IMT, serta nilai total dan setiap subskala indeks WOMAC)
2. Mengetahui rerata kadar vitamin D dan magnesium berdasarkan interpretasi nilai total indeks WOMAC (ringan, sedang, berat dan sangat berat) pada penderita OA lutut primer
3. Mengetahui korelasi kadar magnesium dan vitamin D dengan karakteristik pasien OA lutut primer (usia, jenis kelamin, IMT, serta komorbid hipertensi dan DM)

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Menambah pengetahuan terkait hubungan kadar vitamin D dan magnesium dengan nilai total dan subskala indeks WOMAC pada penderita OA lutut primer

1.4.2. Manfaat Aplikatif

1. Dengan dilakukannya pemeriksaan kadar vitamin D dan magnesium, dapat menjadi rujukan gangguan fungsional yang dinilai dengan indeks WOMAC pada penderita OA lutut primer
 2. Profil setiap subskala indeks WOMAC dapat menjadi rujukan profil kadar vitamin D dan magnesium pada penderita OA lutut primer
- Dengan mengetahui hubungan kadar vitamin D dan magnesium dengan setiap subskala indeks WOMAC pada penderita OA lutut primer, diharapkan dapat memberikan tambahan informasi tentang



faktor risiko OA lutut primer yang berkaitan dengan nutrisi untuk mengoptimalkan penanganan penderita OA lutut sebagai salah satu upaya dalam pencegahan gangguan fungsi lebih lanjut

4. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumbangsih bagi perkembangan ilmu pengetahuan, khususnya ilmu kedokteran, sehingga dapat menjadi rujukan untuk penelitian lebih lanjut



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Osteoarthritis Lutut

2.1.1. Definisi Osteoarthritis Lutut

Osteoarthritis merupakan sebuah kata yang berasal dari bahasa Yunani dimana “*osteo*” adalah tulang, “*arthro*” adalah sendi, dan “*itis*” yang berarti inflamasi. Menurut *American College of Rheumatology*, OA adalah berbagai macam manifestasi klinis yang terjadi pada persendian (Iraj, 2016). Penyakit OA merupakan gangguan pada sendi sinovial kronis yang terdiri dari pelunakan dan disintegrasi progresif kartilago artikular yang disertai pertumbuhan kartilago dan tulang baru di sendi (osteofit). Penyakit ini mempengaruhi setiap sendi yang mengandung kartilago hialin, dan lutut adalah sendi yang paling sering terkena. Walaupun OA merupakan penyakit degeneratif, namun beberapa penelitian terbaru menyatakan bahwa proses inflamasi turut berperan di dalamnya (Nur, 2022). Pembentukan dan perkembangan OA saat ini dipercayai melibatkan inflamasi bahkan pada tahap awal penyakit (Mandelbaum *et al.*, 2015).

Penyakit ini pertama-tama bermanifestasi sebagai kelainan molekuler (metabolisme jaringan sendi yang abnormal) diikuti oleh kelainan anatomis, dan/atau fisiologis (ditandai dengan degradasi kartilago, *remodeling* tulang, pembentukan osteofit, peradangan sendi dan hilangnya fungsi sendi yang normal), yang dapat berujung pada penyakit OA (Use, 2016).

2.1.2. Patogenesis Osteoarthritis Lutut

Kartilago artikular normal orang dewasa terdiri dari matriks ekstraseluler (air, kolagen, proteoglikan dan komponen garam kalsium) dan kondrosit. Pergantian normal komponen matriks ini dimediasi oleh kondrosit yang bertugas untuk mensintesis komponen dan enzim proteolitik yang bertugas < mendegradasi komponen tersebut. Penyakit OA terjadi akibat galan kondrosit untuk mempertahankan homeostasis antara sintesis dan adasi dari komponen matriks ekstraseluler (Nur, 2022). Berbagai faktor



akan menyebabkan ketidakseimbangan antara degradasi dan sintesis kartilago. Ketidakseimbangan ini menyebabkan pengeluaran enzim-enzim degradasi dan kolagen yang akan mengakibatkan kerusakan kartilago sendi dan sinovial (sinovitis sekunder) akibat terjadinya perubahan matriks dan struktur sendi (Mandelbaum *et al.*, 2015).

Kejadian trauma dapat menyebabkan fraktur mikro atau inflamasi sehingga mengakibatkan peningkatan aktivitas enzimatik (mengeluarkan partikel 'wear') yang kemudian dapat dibersihkan oleh makrofag. Pada waktu tertentu, produksi partikel "wear" ini akan menumpuk secara berlebihan dan tubuh sudah tidak mampu lagi menjaga homeostasis. Partikel "wear" yang berlebihan ini akan menjadi mediator inflamasi, yang akan menstimulus kondrosit untuk melepaskan enzim degradatif (Nur, 2022). Sekresi dari faktor inflamasi ini merupakan mediator yang dapat menyebabkan terganggunya proses metabolisme dan meningkatkan proses katabolik pada sendi (Mandelbaum *et al.*, 2015). Molekul sisa dari pemecahan kolagen dan proteoglikan akan menyebabkan pelepasan sitokin proinflamasi, seperti TNF α , IL-1 dan IL-6, yang diproduksi oleh kondrosit, sel mononeuklear, osteoblas dan jaringan sinovial. Sitokin ini dapat mengikat reseptor kondrosit yang menyebabkan sintesis dan sekresi *metalloproteinase* dan *tissue plasminogen activator*, serta mensupresi sintesis proteoglikan, terutama kolagen tipe II, di dalam sendi (Kenneth, 2005; Mandelbaum *et al.*, 2015; Kapoor *et al.*, 2017). Proses tersebut akan meningkatkan degradasi kartilago. Gangguan homeostasis ini mengakibatkan peningkatan kadar air, penurunan kandungan proteoglikan matriks ekstraseluler, melemahnya jaringan kolagen (akibat penurunan sintesis kolagen tipe II), yang pada akhirnya akan terjadi kerusakan sendi (Wang *et al.*, 2017). Selain itu juga akan terjadi pembentukan osteofit sebagai suatu proses perbaikan untuk membentuk kembali persendian sehingga dipandang sebagai kegagalan sendi yang progresif (Mandelbaum *et al.*, 2015; Kapoor *et al.*, 2017).

Perubahan patologi pada OA ditandai dengan peningkatan aktivitas anabolik dan katabolik. Pada awalnya, terdapat mekanisme kompensasi seperti peningkatan sintesis molekul matriks (kolagen, proteoglikan dan ronatan). Mekanisme kompensasi tersebut pada awalnya masih mampu mempertahankan integritas kartilago artikular, tetapi pada akhirnya gangguan kondrosit dan perubahan matriks ekstraseluler akan mendominasi



proses tersebut. Jika kedua hal tersebut sudah mendominasi, maka perubahan patologis OA akan terjadi. Perubahan degeneratif awal pada kartilago artikular menyebabkan kerusakan kartilago, terbentuknya zona fibrilasi pada lapisan superfisial, *fissuring* dan berkurangnya ketebalan kartilago. Perubahan ini menjadi lebih jelas seiring berjalannya waktu, ketika kartilago artikular menipis hingga hancur secara struktural. Terdapat tiga fase dalam patofisiologi OA lutut, yakni sebagai berikut (Nur, 2022):

1. Fase 1

Proses ini diawali dengan proteolisis pada matriks kartilago. Proteolisis merupakan proses penghancuran protein baik di dalam matriks maupun kondrosit yang diduga karena gabungan dari berbagai macam faktor resiko dan beberapa proses fisiologis. Proses proteolisis menyebabkan kartilago artikular menipis.

2. Fase 2

Pada fase selanjutnya mulai terjadi pengikisan secara signifikan pada permukaan kartilago artikular. Karena pengikisan ini, terjadilah fibrosis pada permukaan kartilago artikular untuk menutupi kartilago artikular yang terkikis. Terbentuknya jaringan fibrosis ini juga disertai dengan adanya pelepasan proteoglikan dan pecahan kolagen ke dalam cairan sinovial.

3. Fase 3

Proses degradasi dari produk kartilago akan menginduksi respon inflamasi pada sinovial. Produksi makrofag sinovial seperti interleukin 1 (IL-1), *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- α), dan prostaglandin menjadi meningkat. Peningkatan mediator inflamasi akan memberikan manifestasi awal pada persendian seperti nyeri dan memberikan dampak adanya destruksi pada kartilago secara langsung. Molekul-molekul proinflamasi lainnya seperti *Nitric Oxide* (NO) juga ikut terlibat yang akan memberikan manifestasi perubahan sendi secara struktural. Perubahan arsitektur sendi dan *stress* inflamasi memberikan pengaruh pada permukaan artikular yang akan menyebabkan gangguan yang progresif. Selain itu, jaringan sendi yang terkikis menyebabkan saraf pada sendi terbuka sehingga saraf pada sendi akan bergesekan dengan jaringan. Hal tersebut akan mengakibatkan nyeri.



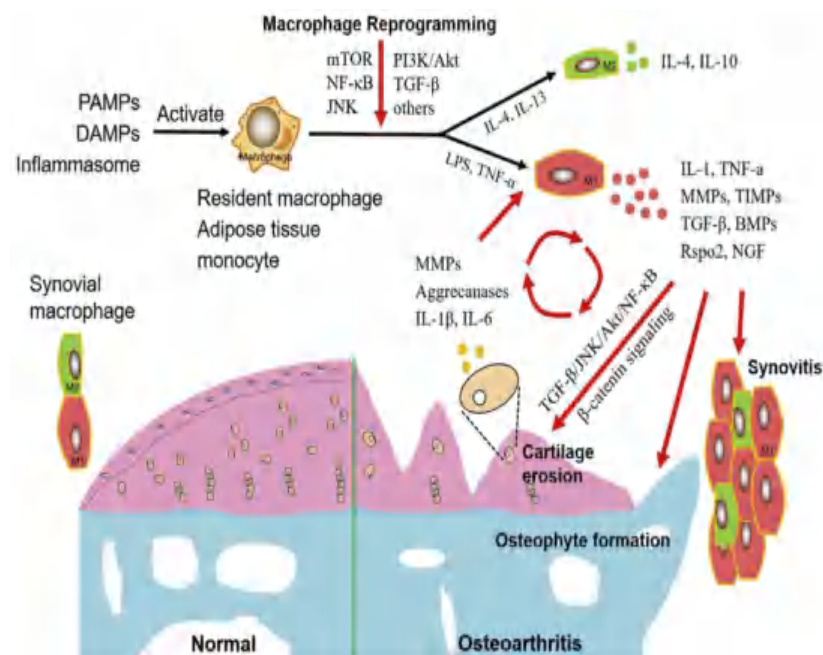
Kartilago artikular dan tulang subkondral yang mendasarinya sangat dipengaruhi oleh OA. Daerah ini terdiri dari osteoblas, osteoklas, osteosit, dan kondrosit artikular. Kondrosit artikular berbeda dari kondrosit *growth plate* karena merupakan sel yang sepenuhnya berdiferensiasi dalam keadaan istirahat yang jarang berproliferasi dan tidak terjadi hipertrofi (Ma *et al.*, 2013). Diferensiasi lebih lanjut atau hipertrofi kondrosit artikular adalah fenotipe OA. Sendi OA memiliki kadar agrekan, proteoglikan, kolagen tipe-II dan *run-related transcription factor 1* (RUNX1) yang rendah. Sebaliknya, kolagen tipe-X, matriks *metalloproteinase* (MMP), disintegrin dan *metalloproteinase* dengan motif trombospondin 5 (ADAMTS5) mengalami peningkatan dan digunakan sebagai penanda molekuler OA. Karakteristik lain dari OA diantaranya disorientasi, kalsifikasi, penetrasi vaskular dari kartilago artikular, destruksi tulang subkondral, penyempitan sendi, dan pembentukan osteofit. Radiologi OA biasanya dinilai dalam pengaturan klinis berdasarkan adanya penyempitan sendi dan osteofit. Penderita OA juga mungkin mengalami nyeri, bengkak, dan hilangnya fungsi pada persendian. Penyakit OA dapat dideteksi dengan berbagai metode, mulai dari ekspresi protein pada tingkat molekuler hingga radiografi (Kraus *et al.*, 2015).

Di antara jalur molekuler yang terlibat dengan OA, jalur *transforming growth factor-beta* (TGF β)/SMAD juga terlibat dengan vitamin D. Peran TGF β bergantung pada kondisi sendi. Pada persendian yang sehat, TGF β melindungi persendian. Pada umumnya TGF β berikatan dengan reseptornya dan memfosforilasi SMAD3 yang menekan ekspresi MMP13. Pada sendi tikus yang sehat, *blockage* TGF β menghasilkan respon perbaikan yang terdistorsi pada sendi. Kurangnya TGF β dikaitkan dengan kerusakan kartilago dan perkembangan awal osteofit pada mencit yang mempredisposisi OA, begitupun dan pada mencit percobaan yang diinduksi kolagenase. Sebaliknya, ekspresi TGF β /*bone morphogenetic protein 6* (BMP6) yang berkepanjangan meningkatkan pembentukan kartilago artikular. Pemotongan reseptor tipe-II TGF β (TGF β RII) mendorong diferensiasi kondrosit terminal dan OA. Spesifik *knock out* (KO) dari TGF β RII dalam kondrosit menghasilkan peningkatan ekspresi MMP13, RUNX2, dan ADAMTS5 dan pengembangan progresif. Selain itu, ekspresi TGF β menurun seiring bertambahnya usia, konsisten dengan peningkatan OA yang diamati seiring bertambahnya usia. Perkembangan OA terhambat ketika pensinyalan TGF β dihambat dalam *stem*



cell mesenkimal tulang subkondral atau secara endogen. Hasil ini menunjukkan bahwa TGF β melindungi persendian yang sehat dari OA dengan menekan ekspresi protein penginduksi OA MMP13, RUNX2, dan ADAMTS5, namun memperburuk kondisi persendian pada OA yang sudah ada (Zhang *et al.*, 2020).

Adanya inflamasi, PAMP, dan DAMP sebagai rangsangan lingkungan mikro mempromosikan aktivasi dan polarisasi makrofag sinovial, yang diatur oleh mTOR, NF- κ B, JNK, PI3K/Akt dan jalur pensinyalan lainnya. Makrofag terpolarisasi M1 yang meningkat dalam sinovial OA akan mengeluarkan sitokin, faktor pertumbuhan, MMP dan TIMP yang menyebabkan inflamasi dan selanjutnya degradasi kartilago dan pembentukan osteofit. Selain interaksi autokrin, makrofag yang terpolarisasi mengubah jalur pensinyalan antar sel dalam kondrosit termasuk pensinyalan TGF- β , JNK, Akt, NF- κ B dan b-catenin yang mempromosikan degradasi komponen matriks ekstraseluler (ECM). Matriks ini bertindak sebagai DAMP dan selanjutnya merangsang aktivasi dan polarisasi makrofag, menghasilkan siklus inflamasi dan degradasi kartilago yang berulang. Sinovial yang terpolarisasi makrofag dan pemrograman ulang makrofag dapat menjadi target terapi yang cocok untuk pencegahan dan pengobatan dini OA yang diringkas pada Gambar 2.1 (Zhang *et al.*, 2020).



Gambar 2.1 Patofisiologi OA (Zhang *et al.*, 2020)



2.1.3. Faktor Risiko Osteoarthritis Lutut

Faktor risiko OA secara garis besar terbagi atas dua pembagian, yaitu faktor predisposisi dan faktor biomekanik. Faktor predisposisi merupakan faktor yang memudahkan seseorang untuk terserang OA. Sedangkan faktor biomekanik lebih cenderung kepada faktor mekanis atau gerak tubuh yang memberikan beban atau tekanan pada sendi lutut sebagai alat gerak tubuh, sehingga meningkatkan risiko terjadinya OA (Kenneth, 2005; Mandelbaum *et al.*, 2015; Kapoor *et al.*, 2017).

1. Usia

Usia merupakan faktor risiko utama untuk OA semua sendi. Peningkatan prevalensi dan insiden OA seiring dengan bertambahnya usia merupakan akibat dari berbagai faktor risiko. Penipisan kartilago, kekuatan otot yang semakin menurun, kemampuan proprioepsi yang berkurang, serta kerusakan oksidatif merupakan perubahan biologis yang terjadi seiring dengan penuaan (Zhang, 2020). Proses penuaan dianggap sebagai penyebab peningkatan kelemahan di sekitar sendi, penurunan fleksibilitas sendi dan tulang subkondral, kalsifikasi kartilago, penurunan fungsi kondrosit, serta respon neuromuskuler yang tidak memadai, yang semuanya memfasilitasi kerusakan sendi yang mendukung terjadinya OA. Usia penderita OA lutut umumnya di atas 45 tahun dan kejadian OA terus meningkat seiring dengan bertambahnya usia. Berdasarkan data WHO, 40% penduduk dunia yang berusia lebih dari 70 tahun mengalami OA lutut (Nur, 2022).

2. Jenis Kelamin

Insiden OA lutut, pinggul, dan tangan lebih tinggi pada perempuan daripada laki-laki. Begitupun di Indonesia, prevalensi perempuan menderita OA lutut lebih tinggi (14,9%) dari pada laki-laki (8,7%). Angka kejadian OA pada perempuan yang lebih tinggi diperkirakan karena perbedaan anatomis pinggul antara laki-laki dan perempuan dimana tulang pinggul perempuan secara alami mempunyai pinggul yang lebih besar daripada laki-laki (Nur, 2022). Namun, prevalensi OA pada laki-laki sebelum usia 50—55 tahun lebih tinggi dibandingkan perempuan. Setelah usia 50 tahun, prevalensi perempuan yang menderita OA kembali lebih tinggi dibandingkan laki-laki. Hal tersebut diperkirakan karena pada masa usia 50-80 tahun, pada saat



menopause, wanita mengalami penurunan hormon estrogen yang signifikan, dan dikaitkan dengan peningkatan produksi *interleukin-1* (IL-1) yang merupakan bagian dari respon sitokin pada OA. Pada wanita *post menopause* ketika tingkat estrogen menurun, kadar IL-1 dapat meningkat yang mengarah ke OA (Nur, 2022). Namun perbedaan tersebut menjadi semakin berkurang setelah menginjak usia 80 tahun (Mandelbaum *et al.*, 2015).

3. Obesitas

Kelebihan berat badan telah lama dikenal sebagai faktor risiko OA, terutama OA lutut (Nur, 2022). Kondisi ini merupakan faktor risiko terkuat yang dapat di modifikasi. Selama berjalan, setengah berat badan bertumpu pada sendi. Peningkatan berat badan akan melipat gandakan beban sendi saat berjalan terutama sendi lutut. Kelebihan beban sendi lutut dapat menyebabkan kerusakan sendi secara struktural (Felson *et al.*, 2018). Hasil dari studi Framingham menunjukkan bahwa wanita yang mengalami penurunan berat badan sekitar 5 kg memiliki 50% pengurangan risiko berkembangnya gejala OA lutut. Studi yang sama juga menemukan bahwa penurunan berat badan sangat terkait dengan penurunan risiko perkembangan OA lutut secara radiografis. Intervensi penurunan berat badan telah terbukti mengurangi gejala nyeri dan disabilitas yang ditimbulkan OA lutut. *The Arthritis, Diet, and Activity Promotion Trial* menunjukkan bahwa penurunan berat badan yang dikombinasikan dengan olahraga efektif dalam mengurangi gejala nyeri dan meningkatkan fungsi pada lansia obesitas yang didiagnosis OA lutut (Felson *et al.*, 2018).

4. Ras/Etnis

Prevalensi OA lutut di Negara Eropa dan Amerika tidak berbeda, sedangkan suatu penelitian membuktikan bahwa ras Afrika-Amerika memiliki risiko menderita OA lutut dua kali lebih besar dibandingkan ras Kaukasia (Kenneth, 2005, Mandelbaum *et al.*, 2015).

5. Faktor Genetik

Hasil dari beberapa penelitian menunjukkan bahwa OA dapat diturunkan secara genetik dan bervariasi menurut lokasi sendi. Hal tersebut berhubungan dengan abnormalitas kode genetik untuk sintesis kolagen yang bersifat diturunkan. Dalam studi asosiasi *genomewide*, Kerkhof *et al.* (2010) melaporkan bahwa alel C dari rs3815148 pada kromosom 7q22



berhubungan dengan peningkatan prevalensi OA lutut dan atau tangan sebesar 1,14 kali lipat. Seseorang mungkin memiliki predisposisi genetik untuk memiliki OA tetapi hanya dapat menderita OA jika telah terjadi gangguan pada sendi (secara lokal) (Kenneth, 2005, Mandelbaum *et al.*, 2015).

6. Faktor Gaya Hidup

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. Adapun minuman alkohol merupakan salah satu faktor resiko osteoporosis yang akan menyebabkan OA (Kenneth, 2005, Mandelbaum *et al.*, 2015).

7. Komorbid

Penyakit OA lutut terbukti berhubungan dengan *Diabetes Mellitus* (DM), hipertensi dan hiperurisemia, dengan catatan penderita tidak mengalami obesitas. Osteoporosis dan sarcopenia juga merupakan faktor risiko yang dapat menyebabkan OA (Kenneth, 2015). Kelemahan otot merupakan salah satu faktor risiko OA lutut. Penderita yang didiagnosis OA lutut memiliki otot *quadriceps* yang lebih lemah dibandingkan populasi yang tidak menderita OA. Kelemahan otot *quadriceps* dapat menyebabkan lutut menjadi kurang stabil selama aktivitas fisik sehari-hari. Adapun latihan otot *quadriceps* dapat memberikan manfaat bagi penderita yang mempunyai risiko tinggi OA (Barker *et al.*, 2015).

8. Kelainan Anatomi

Alignment lutut (sudut antara pinggul-lutut-pergelangan kaki) adalah penentu utama distribusi beban pada sendi lutut. Setiap pergeseran *alignment* dari pinggul, lutut dan pergelangan kaki mempengaruhi distribusi beban pada sendi lutut. Oleh karena itu, keadaan lutut yang tidak sejajar (*valgus* atau *varus*) membuat seseorang memiliki risiko lebih tinggi terkena OA dibandingkan lutut dengan *alignment* normal (Gorial *et al.*, 2018).

9. Riwayat Trauma

Cedera lutut akut, seperti robekan meniskus dan *cruciatum*, fraktur dan slokasi, dapat mengakibatkan peningkatan risiko OA. Gangguan biomekanik normal, perubahan distribusi beban di dalam sendi, serta



kerusakan langsung jaringan lokal akibat trauma berkontribusi pada peningkatan risiko OA (Nur, 2022).

10. Beban Mekanik Terkait Pekerjaan

Beban sendi yang berulang dan berlebihan yang menyertai aktivitas fisik atau pekerjaan tertentu dapat meningkatkan risiko terjadinya OA pada sendi. Posisi jongkok dan berlutut dalam waktu yang lama dapat memberikan tekanan pada sendi lutut, sehingga dapat menyebabkan peningkatan risiko OA lutut sedang hingga berat. Penyakit OA lutut juga ditemukan pada populasi yang pekerjaannya terlalu menekan persendian seperti mengangkat beban dalam jumlah yang sangat berat (Nur, 2022).

2.1.4. Manifestasi Klinis dan Diagnosis Osteoarthritis Lutut

Tanda dari penyakit ini adalah adanya pengikisan kartilago artikular dan adanya osteogenesis yang irreguler pada lapisan luar persendian (osteofit). Gejala klinis utama yang dialami oleh penderita OA antara lain nyeri sendi, kekakuan sendi, dan keterbatasan gerak sendi. Nyeri merupakan gejala khas osteoarthritis lutut. Rasa nyeri semakin berat seiring setelah penderita beraktivitas dan membaik bila beristirahat (Iraj, 2016). Sumber nyeri pada OA sebenarnya masih belum jelas. Nyeri yang timbul bisa disebabkan karena aktivasi serat nosiseptif dan mekanoreseptor pada sinovial, tulang subkondral, periosteum, kapsul, tendon, atau ligamen. Penderita OA biasanya mengeluhkan nyeri timbul saat bangun tidur di pagi hari serta sore hari, dan kemudian membaik saat malam hari. Semakin progresif OA, semakin berat nyeri yang dirasakan oleh penderita (Abhishek *and* Doherty, 2013; Felson *et al.*, 2018). Kekakuan sendi juga biasanya dialami pada pagi hari atau ketika penderita lama tidak bergerak. Gejala ini sebenarnya bisa juga terjadi pada kasus artritis lainnya seperti *rheumatoid arthritis* (RA). Namun pada OA kaku sendi hanya dirasakan dalam beberapa menit (<30menit) (Abhishek *and* Doherty, 2013). Gejala seperti nyeri, kekakuan, dan *gelling phenomenon* pada OA memiliki kontribusi yang jelas terhadap keterbatasan fungsional pada OA. Selain itu, dilaporkan juga bahwa penderita OA lutut memiliki kecepatan

jalan yang lebih lambat daripada mereka yang tidak memiliki OA (Felson, 2018).

Pada pemeriksaan fisik dapat ditemukan adanya krepitasi dan nyeri pada sepanjang garis sendi, serta keterbatasan gerak sendi. Tanda



lainnya adalah adanya deformitas (pembengkakan) dan instabilitas (Abhishek *and* Doherty, 2013; Felson *et al.*, 2018). Gejala ini dapat timbul akibat terjadinya *remodeling* tulang atau terjadi subluksasi sendi. Tanda inflamasi umumnya tidak ditemukan atau sangat ringan (Abhishek *and* Doherty, 2013).

Penegakan diagnosis dapat dilakukan dengan menggunakan panduan *American College Rheumatology* (ACR). Berdasarkan panduan tersebut, OA lutut dapat ditegakkan secara klinis, radiologi, dan laboratorium. Adapun kriteria diagnosis OA lutut menurut ACR tahun 1986 adalah sebagai berikut (Iraj, 2016):

1. Berdasarkan Kriteria Klinis

Nyeri lutut dan setidaknya 3 dari 6 kriteria berikut:

- Usia > 50 tahun
- Kaku sendi < 30 menit
- Krepitus
- Nyeri tulang
- Pembesaran tulang
- Tidak teraba hangat pada palpasi

2. Kriteria Klinis + Laboratorium

Nyeri lutut dan setidaknya 5 dari 9 kriteria berikut:

- Usia > 50 tahun
- Kaku sendi < 30 menit
- Krepitus
- Nyeri tulang
- Pembesaran tulang
- Tidak teraba hangat pada palpasi
- Laju Endap Darah < 40 mm/jam
- Faktor Reumatoid < 1:40
- Cairan sinovial petanda OA (jernih, viscous atau hitung leukosit < 2000/mm³)

3. Kriteria Klinis + Radiografi

Nyeri lutut dan setidaknya 1 dari 3 kriteria berikut:

- Usia > 50 tahun
- Kaku sendi < 30 menit
- Krepitasi + Osteofit



2.1.5. Tatalaksana Osteoarthritis Lutut

Tatalaksana OA tergantung dari sendi yang terlibat, stadium penyakit, tingkat keparahan gejala, usia penderita dan kebutuhan fungsi keseharian penderita OA. Terapi non-operatif pada OA lutut sering digunakan pada penderita pada tahap awal OA berdasarkan klasifikasi KL yaitu grade 1 hingga grade 3 (Lespasio *et al.*, 2017). Penanganan yang dirancang untuk OA lutut bertujuan untuk mengurangi gangguan fungsional yang muncul seperti nyeri, spasme, penurunan kekuatan otot, penurunan ROM, serta memperbaiki fungsi dan mencegah disabilitas yang didasarkan pada gejala penderita dan potensi untuk memperbaiki kualitas hidup (Yuliadarwati *et al.*, 2022). Pendekatan terapi non-farmakologis untuk penderita OA lutut yang telah diaplikasikan selama bertahun-tahun ini terdiri atas olahraga, penurunan berat badan, terapi fisik, dan edukasi untuk mencegah perburukan. Namun, sampai saat ini belum ada terapi spesifik untuk penyakit sendi degeneratif. Hal ini dikarenakan lesi patologisnya berkaitan dengan proses penuaan dan cenderung progresif dan permanen. Program rehabilitasi pada OA lutut disesuaikan dengan kondisi penderita dan tujuan terapi. Secara umum, program rehabilitasi OA lutut bertujuan untuk mengurangi nyeri dan meningkatkan fungsi (Oo and ThaeBo, 2016).

Pada penderita OA berat, yakni yaitu grade 4, memenuhi syarat untuk menjalani operasi penggantian sendi, yang dapat menghilangkan nyeri selama kurang lebih 20 tahun (Lespasio *et al.*, 2017). Namun intervensi ini memiliki rentang usia yang sempit untuk memenuhi syarat operasi. Terapi *stem cell* saat ini sedang dalam tahap perkembangan, yang mungkin bermanfaat bagi penderita yang gagal terhadap pengobatan medis atau tidak dapat menjalani pembedahan, walaupun pendapat mengenai metode ini saling bertentangan (Pak *et al.*, 2017; Pas *et al.*, 2017).

2.2. Penilaian Gangguan Fungsi Osteoarthritis Lutut berdasarkan WOMAC



Durasi OA berkaitan dengan kemampuan fungsional individu yang merupakan kunci dalam menentukan kualitas hidup individu serta berkorelasi dengan kondisi fisik dan mental. Kemampuan fungsional dapat didefinisikan sebagai kemampuan individu untuk melakukan kegiatan dan tugas yang biasanya

diharapkan. Status fungsi dapat mengintegrasikan subskala biologis, psikologis dan sosial. Terdapat banyak alat ukur spesifik yang dapat digunakan untuk menilai fungsional penderita OA lutut untuk membantu menilai kualitas hidup penderita, salah satunya adalah WOMAC, yang sudah diterjemahkan dan divalidasi ke dalam berbagai bahasa (Samuel *et al.*, 2019).

Indeks WOMAC OA dikembangkan oleh Bellamy *et al.* pada tahun 1982. WOMAC adalah instrumen yang paling banyak digunakan untuk mengukur penderita OA pada lutut. WOMAC sudah diterjemahkan dalam 72 bahasa dan merupakan salah satu skor fungsional yang umum digunakan di Indonesia. Kuisisioner ini dapat mengevaluasi 3 subskala, yaitu “*pain*” atau nyeri (5 item), “*stiffness*” atau kekakuan (2 item) dan “*function*” atau fungsi fisik (17 item) yang diberi skor pada skala ordinal 5 poin, yakni 0 “*none*” atau tidak ada keluhan, 1 “*mild*” atau ringan, 2 “*moderate*” atau sedang, 3 “*severe*” atau berat, dan 4 “*extreme*” atau sangat berat, yang semuanya dirampung pada Tabel 2.1 (Karsten *et al.*, 2019; Samuel *et al.*, 2019).

Tabel 2.1 Skor Setiap Subskala Indeks WOMAC (Sayu *et al.*, 2021)

Skor	Nyeri	Kekakuan	Fungsi Fisik
0	Tidak nyeri	Tidak kaku	Tidak sulit
1	Nyeri ringan	Kaku ringan	Agak sulit
2	Nyeri sedang	Kaku sedang	Cukup sulit
3	Nyeri hebat	Kaku hebat	Sangat sulit
4	Nyeri sangat hebat	Kaku sampai terkunci	Sangat sulit sekali

Berikut adalah elemen penilaian dalam setiap subskala indeks WOMAC yang telah diterjemahkan dalam Bahasa Indonesia (Karsten *et al.*, 2019):

- **Nyeri**

Seberapa nyeri lutut yang anda rasakan saat:

1. Berjalan di tempat yang rata
2. Naik atau turun tangga
3. Tidur malam hari
4. Duduk atau berbaring
5. Berdiri tegak



- **Kekakuan**

Seberapa berat kaku lutut yang anda rasakan saat:

1. Bangun tidur di pagi hari

2. Setelah duduk atau beristirahat di siang hari

- **Fungsi Fisik**

Seberapa parah kesulitan yang anda alami saat:

1. Turun tangga
2. Naik tangga
3. Bangun dari duduk
4. Berdiri
5. Membungkuk menyentuh lantai
6. Berjalan di permukaan yang rata
7. Keluar/masuk mobil
8. Pergi berbelanja
9. Memakai kaus kaki/*stocking*
10. Bangun dari tempat tidur
11. Melepaskan kaus kaki/*stocking*
12. Berbaring di tempat tidur
13. Keluar/masuk bak mandi (melangkah setinggi+50cm)
14. Duduk
15. Duduk atau bangun dari toilet duduk
16. Melakukan pekerjaan rumah yang berat
17. Melakukan pekerjaan rumah yang ringan

Rentang nilai subskala nyeri 0-20, kekakuan 0-8 dan fungsi fisik 0-68. Skor total didapat dengan menjumlahkan skor dari 3 subskala, dengan skor maksimum 96 (Tabel 2.2) (Sayu *et al.*, 2021).

Tabel 2.2 Jenis Pemeriksaan dan Skor Setiap Subskala Indeks WOMAC (Sayu *et al.*, 2021)

Jenis Pemeriksaan	Total Skor	Keterangan
Nyeri	0	Minimum
	20	Maksimum
Kekakuan	0	Minimum
	8	Maksimum
Fungsi Fisik	0	Minimum
	68	Maksimum
Total	96	Maksimum skor



WOMAC yang lebih tinggi menunjukkan nyeri, kekakuan serta fungsi yang lebih buruk (Samuel *et al.*, 2019). Skor total WOMAC kategorikan menjadi empat kelompok yang terampung dalam Tabel 2.3

(Sathiyandarayanan *et al.*, 2017). Kuisioner ini dapat dilengkapi sendiri oleh penderita OA atau melalui tanya jawab, dan telah divalidasi untuk penggunaan secara langsung, melalui telepon, atau secara elektronik menggunakan komputer atau ponsel. Waktu yang diperlukan untuk menyelesaikan WOMAC baik secara langsung maupun melalui telepon adalah sekitar 5-10 menit (Samuel *et al.*, 2019).

Tabel 2.3 Kategori Interpretasi Total Skor WOMAC (Sayu *et al.*, 2021)

Total Skor WOMAC	Interpretasi
0—24	Ringan
25—48	Sedang
49—72	Berat
73—96	Sangat berat

2.3. Vitamin D

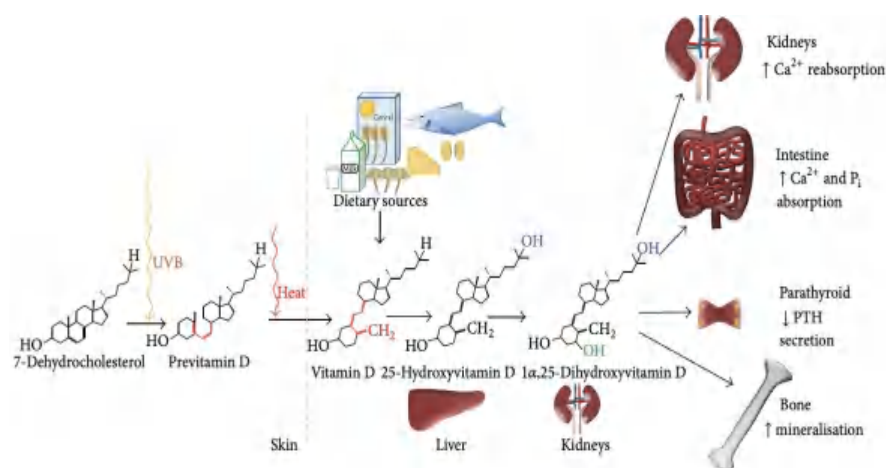
2.3.1. Sumber dan Metabolisme Vitamin D

Vitamin D merupakan hormon yang unik sebab vitamin D dapat diproduksi di kulit dari paparan sinar matahari. Vitamin D terdapat dalam dua bentuk yaitu vitamin D₂ (ergokalsiferol) dan vitamin D₃ (kolekalsiferol). Vitamin D₂ diperoleh dari radiasi sinar ultraviolet-B dan ditemukan secara alamiah pada paparan sinar matahari. Vitamin D₃ disintesis di kulit dan ditemukan pada minyak ikan dan ikan berlemak seperti ikan salmon, ikan makarel dan ikan herring, jamur, dan produk yang diperkaya vitamin D. Vitamin D yang berasal dari makanan hanya menyumbang 20% dari seluruh vitamin D yang diperlukan oleh tubuh. Namun pada daerah yang mendapat sedikit paparan sinar matahari, asupan vitamin D dari makanan sangat bermanfaat. Selain asupan makanan dan paparan sinar matahari, status vitamin D sendiri dipengaruhi oleh genetik, terutama polimorfisme nukleotida tunggal dari gen yang mengkode DBP, 25-hidroksilase, dan 1 α OHase (Anweiler *et al.*, 2017).

Diperlukan dua tahap hidroksilasi untuk mengaktifkan vitamin D. Radiasi sinar ultraviolet-B dengan panjang gelombang 290—315 nm menembasi dan mengubah 7-dehydrokolesterol menjadi previtamin D₃, yang secara t diubah lagi menjadi vitamin D₃. Selanjutnya vitamin D₃ dibawa dalam lasi menuju hepar, dimana oleh enzim 25-hydroxylase, vitamin D₃ diubah adi 25-hydroxyvitamin D₃ (25-(OH)D₃) atau kalsidiol. Bentuk vitamin D



inaktif ini merupakan bentuk yang terbanyak beredar di sirkulasi sehingga digunakan oleh para klinisi untuk dapat menentukan status vitamin D penderita karena waktu paruhnya yang relatif panjang (3–4 minggu). Tahap hidroksilasi kedua di dalam sistem endokrin yang berlangsung di ginjal, melalui enzim 1- α hydroxylase yang mengubah 25-hydroxyvitamin D₃ menjadi 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ (1 α , 25(OH)₂ D₃) atau kalsitriol, yang disebut bentuk aktif dari vitamin D. Aktivasi 1 α OHase ginjal diinduksi oleh hormon paratiroid (PTH) ketika kadar kalsium serum (Ca) yang rendah terdeteksi oleh kelenjar paratiroid. Vitamin D yang aktif kemudian memasuki sirkulasi dengan berikatan dengan protein-pengikat vitamin D sehingga kompleks tersebut dapat masuk ke dalam sel. Agar dapat menghasilkan efek pada sel targetnya, vitamin D berikatan dengan reseptor vitamin D (VDR) yang terdapat pada berbagai tipe sel, antara lain pada sistem skeletal, ginjal, kulit, hepar dan sel pulau langerhans pankreas. Ditemukannya reseptor vitamin D pada sel imun mendukung hipotesis dimana vitamin D dapat mempengaruhi proses autoimun (Yati *et al.*, 2018).



Gambar 2.2 Biosintesis vitamin D. PTH: parathyroid hormone, Ca: calcium, and Pi : inorganic phosphate (Mabey *et al.*, 2015)

2.3.2. Peran Vitamin D

Vitamin D adalah hormon steroid yang memiliki banyak aksi biologis beragam di sejumlah jaringan target. Fungsi utama vitamin D adalah homeostasis kalsium dan pengaturan metabolisme tulang (Mabey & awek, 2015). Vitamin D₂ maupun vitamin D₃ digunakan untuk fortifikasi uplementasi vitamin D (Yati *et al.*, 2018).



Berikut adalah peran vitamin D dari beberapa studi (Chang *et al.*, 2019):

1. Membantu meningkatkan penyerapan kalsium pada saluran pencernaan
2. Mineralisasi tulang
3. Membantu regulasi kalsium dan fosfat didalam darah
4. Modulasi fungsi neuromuskuler
5. Modulasi fungsi sistem imun
6. Membantu proliferasi, diferensiasi dan apoptosis sel
7. Meredam inflamasi

2.3.3. Penilaian Status Vitamin D

Defisiensi vitamin D menyebabkan tidak normalnya kadar kalsium, fosfor, dan metabolisme tulang. Penurunan absorpsi kalsium dan fosfor di usus menyebabkan peningkatan hormon paratiroid yang memobilisasi kalsium dari tulang dan meningkatkan sekresi fosfor di urin. Peningkatan hormon paratiroid dapat melemahkan tulang dan menurunkan BMD (*bone mineral density*) karena menyebabkan osteopenia, osteoporosis, dan dapat terjadi osteomalasia. Pengaruh defisiensi vitamin D yang lain adalah terjadinya kelemahan otot, penyakit infeksi, penyakit kardiovaskuler, meningkatnya risiko terjadinya kanker seperti kanker kolon, prostat, mamae, pankreas, penyakit lainnya seperti DM tipe-1 dan DM tipe-2, rematoid arthritis, penyakit Crohn's, dan multipel sklerosis. Defisiensi vitamin D pada masa anak-anak dapat menyebabkan keterlambatan pertumbuhan dan deformitas tulang, rickets, dan meningkatkan risiko fraktur. Sedangkan pada usia dewasa, defisiensi vitamin D menyebabkan osteopenia dan osteoporosis, osteomalasia, dan kelemahan otot. Pemeriksaan kadar 25(OH)D3 dilakukan untuk mengetahui status vitamin D pada penderita yang berisiko defisiensi vitamin D (Yati *et al.*, 2018).

Beberapa faktor risiko yang dapat menyebabkan defisiensi vitamin D terdiri atas sintesis vitamin D pada kulit yang inadekuat (kulit gelap, usia, obesitas, hambatan fisik paparan *ultraviolet-B* (UVB), dan faktor geografi), an diet vitamin D yang inadekuat (diet tidak seimbang akibat *vegetarian*, gangguan makan seperti anoreksia nervosa dan bulimia nervosa, om malabsorpsi seperti *Celiac disease*, *Crohn's diseases*, *colitis ulseratif*, sis kistik, atresia biliar, atau *short bowel syndrome*), faktor perinatal



(defisiensi vitamin D defisiensi selama kehamilan dan prematuritas), gangguan genetik atau endokrin (seperti penyakit liver/ginjal kronik, hiperparatiroid, defisiensi hormon pertumbuhan, dan resistensi vitamin D hereditar), dan pengaruh obat-obatan tertentu (antikonvulsan, agen antiretroviral untuk pengobatan HIV, agen *azole* antifungi dan *glucocorticoid*) (Chang & Lee, 2019).

Untuk menguji status vitamin D, 25(OH)D adalah biomarker yang dapat diterima. Meskipun 1,25-OH-D adalah bentuk vitamin D yang bersirkulasi aktif, namun mengukur tingkat ini tidak memungkinkan karena cepat diregulasi oleh ginjal. Menurut National Institutes of Health, konsentrasi 25(OH)D yang sufisien 20—50 ng/mL. Konsentrasi kurang dari 12 ng/mL dianggap defisiensi. Konsentrasi antara 12 dan 20 ng/mL dianggap insufisiensi. Namun konsentrasi yang lebih besar dari 50 ng/mL juga dapat menyebabkan gangguan kesehatan (Garfinkel *et al.*, 2017).

2.4. Magnesium

2.4.1. Sumber dan Metabolisme Magnesium

Magnesium merupakan unsur paling melimpah keempat dalam tubuh manusia dan kation intraseluler kedua paling banyak dalam sel tubuh setelah potasium, berfungsi kompleks sebagai *meso element*, dengan kadar total dalam tubuh sekitar 0,05% dari berat badan (Fiorentini *et al.*, 2021).

Magnesium banyak terkandung dalam makanan. Sumber utama magnesium adalah sayuran hijau, buah-buahan, sereal, biji-bijian, kacang-kacangan, daging, susu, coklat, dan air (Ariani, 2017). Sayuran hijau yang berkontribusi 10% kebutuhan harian, daging berkontribusi sekitar 12%, tetapi kontribusi yang besar diberikan oleh sereal sebesar 27% (Lean, 2013). Pada penelitian (2020) yang membandingkan kandungan magnesium pada beras putih dan merah, didapatkan kandungan pada beras putih adalah 22,5 mg dan beras merah 72,2 mg. Namun, asupan magnesium yang sebenarnya ditentukan oleh berbagai faktor, bahkan jumlah magnesium dari sumber yang sama dapat bervariasi (Xue *et al.*, 2019).

Di dalam darah sebagian besar magnesium terdapat dalam bentuk ion Mg^{2+} , atau dalam bentuk molekul kompleks hingga molekul kecil. Keseimbangan magnesium dalam tubuh terutama dikendalikan oleh



reabsorpsi ginjal dan absorpsi gastrointestinal (Sulistyowati & Yuniritha, 2015). Asupan magnesium tergantung konsentrasi magnesium dalam air minum dan komposisi makanan. Homeostasis magnesium dipertahankan oleh usus, tulang dan ginjal. Magnesium sebagian besar diserap dari usus halus, baik melalui proses yang difasilitasi maupun melalui difusi sederhana, untuk selanjutnya disimpan dalam tulang, serta kelebihan dieksresikan melalui ginjal dan tinja. Absorpsi magnesium dapat sangat bervariasi dan rata-rata sekitar 40-60% magnesium dari makanan akan diserap (Seo *et al.*, 2018).

Seperti kalsium, hanya fraksi magnesium yang terionisasi yang aktif secara metabolik, dan mewakili 55% hingga 70% magnesium serum. Tubuh manusia dewasa normal mengandung kira-kira 1,000 mmol magnesium (22—26 g), sekitar 67% magnesium ditemukan di tulang dan jaringan keras, 31% di dalam sel (intraseluler) dan sekitar 2% di serum (ekstraseluler). Konsentrasi magnesium intraseluler adalah 10—20 mM/L, namun sebagian besar magnesium ini terikat pada adenosin trifosfat (ATP), sedangkan komposisi yang lebih kecil terikat pada nukleotida dan protein. Hanya 5% magnesium sitosol (0,5 hingga 1 mM/L) yang tidak terikat. Pada dewasa normal, sekitar 30% berikatan dengan protein (albumin 60-70% dan globulin), 56% terionisasi dan sisanya membentuk kompleksitas dengan berbagai anion seperti fosfat dan garam. Faktor yang mengontrol absorpsi magnesium belum sepenuhnya dipahami, studi mengemukakan peran hormon paratiroid (PTH) dalam mengatur absorpsi magnesium sitrat (Seo *et al.*, 2018).

Ginjal berperan utama dalam homeostasis magnesium dan pemeliharaan konsentrasi magnesium plasma. Ekskresi magnesium terutama terjadi melalui ginjal dan akan meningkat bersamaan dengan besarnya asupan magnesium dari makanan. Ginjal sangat efisien dalam menyimpan magnesium, ketika asupan magnesium berkurang, urine dapat hampir tidak mengandung magnesium. Penyimpanan magnesium dalam usus serta ginjal dan mekanisme ekskresinya pada individu yang normal memungkinkan homeostatis magnesium dalam kisaran asupan yang luas. Dibawah kondisi normal, bila 80% dari total plasma magnesium diultrafiltrasi, 84 mmol magnesium disaring setiap hari dan sekitar 3-5 mmol ditemukan di urin.

Ar 15-20% magnesium yang disaring akan reabsorpsi disegmen tubulus proximal, 65- 75% di lengkung *Henle* dan 5-10% di *distal convoluted tubule* (Seo *et al.*, 2018).



2.4.2. Peran Magnesium

Magnesium memegang peranan penting dalam reaksi biologis termasuk metabolisme energi, karbohidrat, lipid, protein dan asam nukleat serta dalam sintesis, degradasi dan rehabilitasi bahan gen DNA. Magnesium merupakan aktivator banyak enzim, terlibat dalam metabolisme dan transmisi neuron. Peran magnesium diantaranya (Al Alawi *et al.*, 2018):

1. Kofaktor penting untuk lebih dari 600 reaksi enzimatik yang terlibat dalam sintesis protein, mitokondria, transmisi otot dan saraf, konduksi neuromuskuler, regulasi glukosa darah dan tekanan darah
2. Sebagai nutrisi utama untuk mengatur berbagai reaksi biokimia, berbagai fungsi fisiologis dan seluler yang menjaga stabilitas ATP serta struktur tersier DNA dan RNA
3. Didalam cairan sel ekstraseluler, magnesium memfasilitasi transpor aktif ion kalsium dan kalium melintasi membran sel, dimana magnesium mengendorkan otot dan mencegah penggumpalan darah, serta berperan untuk konduksi impuls saraf, kontraksi otot, menjaga tonus vasomotor dan irama jantung normal, serta pembekuan darah
4. Peran struktural yang penting untuk struktur tulang dan mencegah kerusakan gigi dengan menahan kalsium didalam email gigi
5. Berperan dalam fungsi imunologi, yakni terlibat dalam aktivasi makrofag, *adherence* dan aktivitas bakterisidal *granulocyte oxidative burst*, proliferasi limfosit dan pengikatan endotoksin ke monosit
6. Terlibat dalam homeostasis mineral lain seperti natrium, kalium, dan kalsium, serta dalam pembentukan, transfer, penyimpanan, dan pemanfaatan adenosin trifosfat (ATP)

Dari hasil penelitian, magnesium berperan penting dalam regulasi reseptor (NMDA) glutamat yang terlibat dalam transmisi nyeri pada sistem *N-metil-D-aspartat* saraf dan mengontrol aliran darah otak. Meskipun magnesium tidak memiliki efek antinosisseptif langsung, magnesium menghambat ion kalsium memasuki sel dengan memblokir reseptor NMDA, menghasilkan efek analgesik. Efek analgesik ini terkait dengan pencegahan isemisasi sentral yang disebabkan oleh cedera jaringan perifer (Glyn-Jones, 2015).



Beberapa penelitian melaporkan tindakan neuroprotektif magnesium dalam fungsi sinaptik. Penelitian *in vitro* terhadap neuron tikus menunjukkan bahwa magnesium terlibat dalam reseptor NMDA dan menghambat pelepasan glutamat. Kekurangan magnesium dapat meningkatkan sensitivitas peradangan saraf, reseptor *channel* kalsium dan reseptor NMDA, aktivitas glutamat dan nitrit oksida, afinitas reseptor serotonin, dan regulasi hormon endogen. Magnesium memblokir reseptor NMDA dan mencegah masuknya kalsium ke dalam sel, sehingga defisiensi magnesium mempercepat aktivasi reseptor NMDA yang memicu masuknya kalsium ke dalam sel dan saraf dan otot pembuluh darah otak. Karena itu, magnesium bertindak sebagai antagonis reseptor NMDA (Hu *et al.*, 2018).

2.4.3. Penilaian Status Magnesium

Kebutuhan harian magnesium yang direkomendasikan pada dewasa adalah 4,5—12 mg/kg/hari (250-350 mg/hari = 10,4-14,6 mmol Mg) atau diet yang direkomendasikan FDA adalah 400—420 mg untuk laki-laki dan 310—320 mg untuk perempuan. Asupan magnesium rata-rata pada dewasa normal kurang lebih 12 mmol/hari. Kadar magnesium serum normal adalah 0,7—0,85 mmol/L, tetapi sering dinyatakan sebagai ekuivalen per liter, 1,4 - 1,7 mEq/L (mEq/L5mmol/L3), atau dalam satuan konvensional 1,7 - 2,1 mg/dL. Rata-rata tubuh manusia mengandung total 25 g magnesium, yang kira-kira setara dengan 2000 mEq atau 1 mol magnesium (Seo *et al.*, 2018).

Terlalu sedikit magnesium bebas akan mengubah keseimbangan antara MgATP dan MgADP, sehingga mempengaruhi siklus kontraksi-relaksasi normal. Siklus jembatan silang antara molekul aktin dan miosin akan berubah, mengakibatkan spasme atau relaksasi yang tergantung pada konsentrasi MgATP dan MgADP. Terlalu sedikit Mg²⁺ bebas dapat mengakibatkan spasme otot yang berkepanjangan. Kekurangan magnesium jarang terjadi karena makanan. Kekurangan magnesium bisa terjadi pada kekurangan protein dan energi serta sebagai komplikasi penyakit-penyakit yang menyebabkan gangguan absorpsi (akibat alkohol, obat-obatan seperti *proton-pump inhibitor*, loop diuretik dan kafein, serta kondisi malabsorpsi atau *malabsorpsi*) atau penurunan fungsi ginjal, endokrin (seperti DM yang tidak terkontrol), stress, dan terlalu lama mendapat makanan tidak melalui mulut (*enteral*). Gangguan akibat hipomagnesemia mengakibatkan gangguan



neuromuskuler, gastrointestinal, dan perubahan kepribadian (Seo *et al.*, 2018).

Defisiensi magnesium akut atau kronis dapat mempengaruhi sistem saraf dengan gambaran klinis berupa halusinasi, depresi, delirium, parestesi, letargi, kelemahan, kurang nafsu makan, gangguan dalam pertumbuhan, mudah tersinggung, gugup, tremor, *premenstrual syndrome*, ekstremitas dingin, keram pada tangan dan kaki, spasme otot spontan menyeluruh, kejang hingga koma, anoreksia, mual dan muntah, ventrikular aritmia dan *congestive heart failure*. Selain itu, dapat ditemui tanda *Trousseau* dan tanda *Chvostek* yang positif (Ariani, 2017).

Hipermagnesium merupakan kondisi yang jarang, umumnya pada penderita dengan gagal ginjal atau yang mendapat terapi mengandung magnesium seperti laxativ atau antasida (Muchtadi, 2014). Meningkatnya kadar magnesium dalam darah memberikan pengaruh relaksasi (anestesi), sehingga pada kadar yang sangat tinggi dapat menyebabkan mual, kelemahan otot, letargi, *confusion*, hipotensi, somnolen, pingsan hingga koma, gangguan pada jantung, dimana EKG dapat menunjukkan perpanjangan dari interval PR dan durasi QRS dengan memuncaknya gelombang T hingga aritmia (Al Alawi *et al.*, 2018).

Saat ini belum terdapat metode pemeriksaan tunggal yang superior untuk menilai status magnesium. Pemeriksaan yang paling sederhana, berguna dan murah adalah pengukuran total magnesium serum dan uji toleransi magnesium (Seo *et al.*, 2018).

Tabel 2.4 Penilaian Status Magnesium (Al Alawi *et al.*, 2018)

Uji	Komentar
Magnesium serum	Terkadang tidak adekuat karena kurang dari 0,3% magnesium tubuh total ditemukan dalam serum. Namun ujinya mudah, dapat diakses dan murah
Eksresi urin 24 jam atau eksresifraksi magnesium	Membantu dalam membedakan <i>renal wasting</i> magnesium dari asupan yang tidak adekuat atau absorpsi yang buruk sebagai etiologi hipomagnesemia
Uji <i>loading</i> magnesium	Mengidentifikasi penderita dengan defisiensi magnesium normomagnesik. Menilai absorpsi magnesium oleh usus. Secara tidak langsung menilai status magnesium tulang
sentralisasi magnesium dalam sel darah merah	Dapat memberikan indikasi awal defisiensi magnesium
analisis isotop magnesium	Menilai absorpsi magnesium dari traktus gastrointestinal dalam pengaturan penelitian



Magnesium terionisasi	Lebih akurat, terutama pada penderita sakit kritis dengan perubahan hemodinamik yang tepat. Tidak dipengaruhi oleh albumin rendah
-----------------------	---

2.5 Peran Vitamin D dan Magnesium terhadap Struktur Tulang dan Sekitarnya

2.5.1. Vitamin D dan Magnesium terhadap Kartilago

Kartilago adalah jaringan avaskular dan aneural yang terdiri dari kondrosit dalam matriks ekstraseluler yang terdiri dari kolagen tipe II, proteoglikan, dan aggrekan serta kondrosit kartilago artikular yang memiliki reseptor vitamin D yang mengatur transkripsi gen dan respon biologis sel. Setiap lapisan kartilago mengandung kompleks matriks ekstraseluler. Matriks diproduksi oleh kondrosit, yang merupakan satu-satunya sel yang ditemukan pada kartilago artikular dewasa. Sel-sel ini bertanggung jawab mempertahankan integritas struktural dan fungsional kartilago. Berbagai interaksi kompleks terjadi antara matriks dan kondrosit untuk menjaga keseimbangan antara sintesis dan degradasi kartilago artikular (Garfinkel *et al.*, 2017).

Ciri khas OA adalah hilangnya kartilago artikular, yang melindungi sendi selama gerakan. Namun homeostasis kartilago artikular bergantung pada tulang di bawahnya untuk memberikan dukungan mekanis dan suplai nutrisi. Pada lesi kartilago OA manusia, sel *senescence* (SnCs) terdeteksi di dekat kelompok kondrosit yang menunjukkan karakteristik sel progenitor dengan peningkatan proliferasi. Respon dari perubahan beban mekanis atau stres oksidatif, kondrosit artikular mengalami penuaan dini dengan pemendekan *telomer*, yang memicu timbulnya OA (Kuang *et al.*, 2021).

Mesenchymal stem cells (MSCs) adalah sumber sel yang berguna untuk pengobatan regeneratif. Sementara sinovial adalah sumber MSCs yang berguna untuk regenerasi kartilago karena potensi proliferasinya dan kemampuan kondrogenik yang tinggi (Shimaya *et al.*, 2010). Bagian MSC dapat membelah beberapa kali dan keturunannya dapat berdiferensiasi menjadi jaringan rangka seperti tulang dan kartilago (Kuang *et al.*, 2021).



Degenerasi kartilago artikular pada penderita OA karena ketidakseimbangan homeostatis di mana proses katabolik dan proses anabolik. Akibat reaksi ini, kartilago artikular menjadi hipertrofik dan akhirnya rusak. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa VDR diregulasi pada kartilago yang rusak. Ekspresi VDR meningkat di daerah erosi pada penderita RA stadium akhir. Kelompok penelitian yang sama menunjukkan hasil yang serupa pada penderita OA. Ketika vitamin D berikatan dengan VDR, terjadi efek kaskade pensinyalan. Kondrosit menyebabkan peningkatan kadar MMP 1, 3, dan 9 *in vivo*. Hal ini menyebabkan degradasi tulang yang meningkat. VDR juga menandakan peningkatan faktor pertumbuhan *fibroblast 23*, *caspase 9*, dan *kinase 1/2* yang diatur sinyal ekstraseluler. Ketika VDR dihambat, terjadi *down regulation*. Upregulasi sinyal vitamin D pada sendi rematik merupakan respon tubuh terhadap degenerasi sendi sebagai upaya penyebaran tekanan kontak sendi melalui pembentukan tulang baru berupa osteofit. Selain itu, terdapat hubungan yang signifikan antara kadar vitamin D yang rendah dan penyempitan celah sendi serta perkembangan penyakit, yang sejalan dengan McAlindon *et al.* (2013) yang menemukan asupan rendah yang bersamaan dengan tingkat vitamin D yang rendah dapat meningkatkan risiko pengembangan OA lutut. Meskipun hubungannya tidak membuktikan sebab-akibat, kadar vitamin D yang rendah juga memprediksi hilangnya kartilago, hilangnya ruang sendi dan pertumbuhan osteofit (Garfinkel *et al.*, 2017).

Perubahan patofisiologis pada OA mempengaruhi tulang periartikular, dan metabolisme tulang yang normal membutuhkan vitamin D. Oleh karena itu, kadar vitamin D yang suboptimal dapat merusak metabolisme tulang dan menjadi predisposisi OA. Selain itu, ekspresi reseptor vitamin D diregulasi dalam kondrosit OA manusia. Studi Framingham menemukan peningkatan tiga kali lipat dalam risiko perkembangan OA untuk penderita di tertiles tengah dan terendah dari kadar vitamin D. Kadar vitamin D yang rendah juga memprediksi hilangnya ruang sendi dan pertumbuhan osteofit (Chang *et al.*, 2019).

Adapun magnesium merupakan salah satu mineral penting yang berperan dalam pembentukan tulang. Selama osteogenesis, magnesium diperlukan untuk membentuk matriks tulang dan mempengaruhi aktivitas sel. Magnesium sangat penting untuk interaksi dengan matriks



ekstraseluler. Magnesium telah terbukti meningkatkan adhesi *MSCs* sinovial dan kemudian mencetuskan pembentukan matriks kartilago melalui pengaktifasian integrin, yaitu sebuah protein transmembran yang terlibat dalam adhesi selular dan signal transduksi. Pemberian magnesium pada kultur *MSCs* sinovial dapat meningkatkan ekspresi *integrin* $\alpha 5$, $\beta 1$, dan $\beta 3$ serta memperkuat pengikatan sel ke matriks ekstraselular. Selain itu, magnesium juga dapat meningkatkan produksi kartilago dan menurunkan aktivitas osteoklas, yaitu sel yang merusak jaringan tulang sehingga menghambat kerusakan tulang. Temuan ini memiliki implikasi potensial dalam pengembangan terapi regeneratif untuk penyakit muskuloskeletal seperti OA dan osteoporosis (Shimaya *et al.*, 2010).

Adhesi *MSCs* sinovial manusia ke *collagen-coated slides* dengan adanya magnesium menunjukkan bahwa magnesium dapat meningkatkan adhesi ke kolagen. Selain itu, efek ini dihambat oleh antibodi penetralisir integrin-3 dan -1. Ini menunjukkan fungsi penting integrin dalam proses adhesi. Selain itu, magnesium membentuk sintesis matriks kartilago selama kondrogenesis *MSCs* sinovial *in vitro*, yang terkait dengan antibodi penetralisir integrin-1. Penelitian *in vitro* mengungkapkan bahwa magnesium meningkatkan adhesi *MSCs* sinovial manusia ke defek osteokondral (Kuang, 2021).

Magnesium juga berperan dalam proliferasi dan diferensiasi *MSCs*. Dalam penelitian Tsao *et al.* (2017) yang membahas tentang peran *solute carrier family 41 member 1 (SLC41A1)* dalam osteogenesis atau pembentukan tulang oleh sel-sel stroma mesenkimal. *Solute carrier family 41 member 1* adalah salah satu gen yang memproduksi protein transporter magnesium dalam sel. Gen ini terletak pada kromosom 2 manusia dan termasuk dalam keluarga gen transportasi magnesium yang berperan dalam mengatur konsentrasi magnesium dalam sel. *Solute carrier family 41 member 1* berperan dalam mengangkut magnesium keluar dari sel. Ekspresi *SLC41A1* dalam sel-sel tulang memainkan peran penting dalam regulasi homeostasis magnesium dan mempengaruhi proses osteogenesis. Ketika ekspresi gen *SLC41A1* diturunkan, maka konsentrasi magnesium dalam sel akan

ngkat (Tsao *et al.*, 2017).

Dalam studi tersebut, para peneliti menggunakan teknik *knockdown* *i* (*RNA interference*), yaitu teknik yang memanfaatkan molekul *RNA*



pendek untuk menghambat atau menurunkan ekspresi gen *SLC41A1* pada MSCs. Pengaruh magnesium pada osteogenesis dievaluasi dengan cara menambahkan ion magnesium ke medium kultur sel. Hasilnya menunjukkan bahwa penurunan ekspresi *SLC41A1* menghasilkan peningkatan mineralisasi dan mengurangi penghambatan magnesium selama osteogenesis (Tsao *et al.*, 2017).

Dalam penelitian Tsao *et al.* (2017), penurunan ekspresi *SLC41A1* dapat mengurangi pengangkutan magnesium keluar dari sel dan meningkatkan konsentrasi magnesium dalam sel. Kondisi ini memungkinkan magnesium untuk lebih mudah diakses oleh sel tulang untuk memenuhi kebutuhan mineral selama pembentukan tulang. Selain itu, hasil penelitian ini juga menunjukkan bahwa penurunan ekspresi *SLC41A1* meningkatkan aktivasi AMPK dan menekan *Wnt/β-catenin pathway* yang berperan dalam regulasi osteogenesis. *Mitogen-activated protein kinase* dapat memicu diferensiasi sel tulang dan meningkatkan aktivitas osteoblas, sel yang bertanggung jawab untuk pembentukan tulang. Sedangkan *Wnt/β-catenin pathway* dapat menghambat osteogenesis. Dengan demikian, penurunan ekspresi *SLC41A1* dapat memperkuat aktivasi *MAPK* dan menekan *Wnt/β-catenin pathway*, sehingga meningkatkan mineralisasi selama osteogenesis (Tsao *et al.*, 2017).

Konsentrasi magnesium ekstraseluler yang tinggi dapat menghambat proses mineralisasi selama diferensiasi osteogenik. *Transporter* magnesium *SLC41A1* dapat mengatur diferensiasi osteogenik. Magnesium klorida digunakan sebagai suplemen magnesium untuk mengobati MSCs sumsum tulang tikus. Suplemen ini dapat meningkatkan proliferasi MSCs melalui aktivasi sinyal *Notch1* dan menginduksi diferensiasi osteogenik. Selain itu, konsentrasi magnesium yang tinggi dapat meningkatkan efek pengobatan MSCs sinovial manusia pada defek osteokondral (Gambar 2.2) (Kuang, 2021).





Optimized using
trial version
www.balesio.com

penting tentang mekanisme regulasi diferensiasi sel punca mesenkimal, dan dapat membantu pengembangan terapi regeneratif yang lebih efektif untuk penyakit muskuloskeletal (Hu *et al.*, 2018).

2.5.2. Vitamin D dan Magnesium terhadap Sel Tulang

Penyakit OA mempengaruhi semua jaringan di dalam sendi. Selain kartilago intraartikular, jenis jaringan utama lainnya termasuk tulang subkondral dan membran sinovial yang melapisi sendi yang terkena. Perubahan dalam proses fisiologis yang terjadi pada jaringan ini pada akhirnya mengarah pada perkembangan OA. (Mabey & Honsawek, 2015). Terdapat dua jenis sel utama pada tulang subkondral yang terlibat dalam *remodelling* tulang dan menjadi perhatian khusus pada OA yaitu osteoblas untuk pembentukan tulang yang penting dalam proses regenerasi tulang dan migrasi sel osteoblas diperlukan untuk memperbaiki kerusakan tulang, serta osteoklas yang berperan dalam resorpsi tulang. Terdapat keseimbangan yang baik antara osteoblas dan osteoklas. Namun, ketika keseimbangan terganggu, struktur tulang akan terpengaruh. Perubahan dalam aktivitas seluler menyebabkan *remodeling* tulang, sklerosis, dan pembentukan osteofit (Mabey & Honsawek, 2015).

Vitamin D diketahui memainkan peran penting dalam proses metabolisme tulang yang memiliki berbagai efek dalam patofisiologi OA (Mabey & Honsawek, 2015). Vitamin D, khususnya $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, diketahui menstimulasi mineralisasi tulang osteoblastik melalui aktivasi VDR nuklear. Proliferasi osteoblas OA meningkat secara signifikan setelah pengobatan vitamin D dibandingkan dengan osteoblas yang sehat. Osteoblas adalah sel berinti tunggal yang berasal dari MSC dimana dapat distimulasi oleh $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ dan fungsi utamanya adalah pembentukan dan mineralisasi tulang. Osteoblas, khususnya sel yang immatur, mengekspresikan VDR; ini menunjukkan osteoblas sebagai target kunci untuk pensinyalan vitamin D. Pada penyakit OA, ekspresi fenotipik osteoblas ini terganggu (Mabey & Honsawek, 2015).



Aspek penting dalam patofisiologi OA adalah angiogenesis. Pembentukan dan perluasan jaringan vaskular telah diamati pada sinovial, sel-sel, pannus, osteofit, dan *osteochondral junction* di dalam sendi yang terkena OA. Sementara peningkatan suplai darah ke jaringan dalam sendi OA

mungkin bermanfaat dengan memasok nutrisi untuk perbaikan kartilago, namun peningkatan ini dikaitkan dengan peningkatan rasa nyeri melalui perpanjangan saraf sensorik dan hilangnya integritas struktural kartilago. *Vascular Endotel Growth Factor* (VEGF) adalah sitokin angiogenik poten yang memainkan peran penting dalam OA. Ekspresi VEGF diatur sebagian oleh $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ pada osteoblas OA. Potensi angiogenik media kultur yang diambil dari osteoblas OA membaik secara signifikan setelah pengobatan vitamin D *in vivo*. Pengamatan ini mendukung gagasan bahwa osteoblas dapat mengatur angiogenesis pada tulang *subchondral*, dan vitamin D dapat dihubungkan dengan perbaikan dan perkembangan OA (Mabey & Honsawek, 2015).

Osteoklas adalah sel multinuklear besar dengan ciri tepi *ruffle* dan *sealing zones*. Terbentuk dari fusi beberapa sel preosteoklas, fungsi utama makrofag khusus ini adalah resorpsi tulang yang termineralisasi. Resorpsi terjadi dalam kondisi asam oleh protease seperti *cathepsin K*, *matrix metalloproteinase* (MMP), dan *artrate-resistant acid phosphatase*. Walaupun vitamin D dosis tinggi telah terbukti meningkatkan resorpsi tulang, terdapat sedikit bukti yang menunjukkan bahwa vitamin D bekerja langsung pada osteoklas karena kurangnya ekspresi VDR. Namun, vitamin D dianggap bekerja secara tidak langsung melalui aktivitas osteoblastik dan aktivasi dari pensinyalan RANKL (Mabey & Honsawek, 2015).

Magnesium dapat meningkatkan proliferasi dan diferensiasi osteoblas, serta menginduksi aktivitas osteoblas. Kekurangan magnesium dapat mempengaruhi fungsi normal sel osteoblas dan dapat mempengaruhi kemampuan sel untuk melakukan migrasi (Choi *et al.*, 2020; Kuang *et al.*, 2021). Konsentrasi ion magnesium ekstraseluler yang tinggi memiliki efek positif pada osteoblas. Konsentrasi tinggi ekstrak magnesium mendorong proliferasi dan diferensiasi osteoblas. Monosit yang dikultur bersama dengan osteoblas menunjukkan toleransi yang lebih besar terhadap konsentrasi magnesium yang lebih tinggi. Ion magnesium menginduksi aktivitas osteoblas dengan meningkatkan komunikasi pembentukan tulang. Efek ini sebanding dengan konsentrasi ion magnesium dan waktu kontak (Kuang, 2021).

Dalam penelitian Choi *et al.* (2020), yang menggunakan metode penelitian eksperimental untuk menguji aktivitas biokimia ion magnesium dan migrasi osteoblas manusia menggunakan kultur sel osteoblas manusia



yang diinkubasi dengan ion magnesium pada berbagai konsentrasi mulai dari 0,5 mM hingga 4mM, dan kemudian diuji untuk mengevaluasi migrasi sel. Hasilnya menunjukkan bahwa ion magnesium dapat meningkatkan migrasi osteoblas secara signifikan. Ion magnesium juga meningkatkan produksi protein dan meningkatkan aktivitas enzim yang terkait dengan migrasi sel. Dalam penelitian ini, penulis berpendapat bahwa suplementasi magnesium dapat meningkatkan migrasi osteoblas dan mempercepat proses penyembuhan tulang (Choi *et al.*, 2020).

2.5.3. Vitamin D dan Magnesium terhadap Kondrosit

Kondrosit adalah jenis sel yang bertanggung jawab untuk produksi dan pemeliharaan matriks ekstraseluler (ECM) pada kartilago. Kondrosit merupakan satu-satunya sel yang ditemukan di kartilago yang sehat. Pada OA, ketidakseimbangan dalam proses anabolik dan katabolik mengakibatkan kerusakan dan hilangnya kartilago artikular yang pada akhirnya mengarah pada perkembangan OA. Kartilago artikular di lutut bersifat avaskular yang menerima nutrisi dan faktor pertumbuhan dari cairan sinovial. Selain itu, kadar sel kondrosit di dalamnya relatif rendah, sehingga produksi dan perbaikan ECM menjadi lambat. Jika sel kondrosit mengalami hipertrofik dan proliferasi, sel tersebut akan mengekspresikan VDR yang lebih besar dibandingkan sel kondrosit yang normal. Ekspresi VDR yang berlebih tersebut berhubungan dengan ekspresi MMP, khususnya MMP-1, MMP-3, dan MMP-9 yang secara enzimatik berperan dalam degradasi tulang dan kartilago, sehingga semakin memperberat kondisi OA. Sel kondrosit juga telah terbukti mengatur osteoklastogenesis secara langsung melalui pensinyalan VDR yang menginduksi ekspresi RANKL (Mabey & Honsawek, 2015).

Adapun magnesium bermanfaat untuk proliferasi dan rediferensiasi kondrosit. Studi Feyerabend *et al.*, mengevaluasi efek konsentrasi magnesium sulfat yang tinggi pada proliferasi dan rediferensiasi kondrosit, yaitu sel yang bertanggung jawab untuk pertumbuhan dan perbaikan kartilago. Hasilnya menunjukkan bahwa konsentrasi magnesium yang sangat

rendah (10 mM) dapat mendukung proliferasi dan rediferensiasi kondrosit. Hal ini disebabkan oleh aktivasi jalur MAPK/ERK (*mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase*) dan NF- κ B (*nuclear factor-kappa B*) yang memainkan peran penting dalam proses proliferasi dan rediferensiasi



sel. Namun, peningkatan konsentrasi magnesium yang terlalutinggi dapat menyebabkan efek toksik pada kondrosit dan mengurangi proliferasi dan rediferensiasi sel. Selain itu, pembentukan kartilago dapat terhambat dengan meningkatnya konsentrasi magnesium ekstraseluler. Jadi, peningkatan konsentrasi magnesium pada level yang optimal dapat memicu jalur sinyal seluler yang positif serta meningkatkan pertumbuhan dan perbaikan kartilago. Namun, walaupun konsentrasi magnesium yang tinggi dapat mendukung proliferasi dan rediferensiasi kondrosit, perlu dilakukan penentuan konsentrasi magnesium yang optimal bagi pertumbuhan dan perbaikan kartilago secara efektif (Killilea *et al.*, 2018; Kuang *et al.*, 2021).

Jalur *MAPK/ERK* dan *NF-kB* adalah dua jalur sinyal seluler yang berperan penting dalam proliferasi dan rediferensiasi sel. Jalur *MAPK/ERK* memainkan peran penting dalam pengaturan proliferasi dan diferensiasi sel melalui regulasi aktivitas gen. Jalur ini diaktifkan oleh faktor pertumbuhan dan kemudian mengaktifkan serangkaian protein kinases yang bertanggung jawab untuk memicu respon seluler. Di sisi lain, jalur *NF-kB* adalah jalur sinyal seluler yang berperan dalam mengatur respons imun dan inflamasi sel. Jalur ini diaktifkan melalui berbagai stimulus seperti infeksi, kerusakan jaringan, dan stres oksidatif. Aktivasi jalur *NF-kB* dapat menginduksi proliferasi sel dan memicu diferensiasi sel menjadi jenis yang berbeda (Killilea *et al.*, 2018; Kuang *et al.*, 2021).

2.5.4. Vitamin D dan Magnesium terhadap Fibroblas

Ketika vitamin D berikatan dengan VDR, terjadi efek kaskade pensinyalan. VDR menandakan peningkatan faktor pertumbuhan *fibroblast* 23, *caspase* 9, dan kinase (Mabey and Honsawek, 2015). Magnesium juga dapat mempengaruhi fibroblas manusia, dimana defisiensi magnesium menyebabkan penuaan seluler fibroblas manusia. Pada penelitian Killilea *et al.* (2018) yang menggunakan fibroblas manusia IMR-90 yang dikultur dalam jangka waktu 3-4 bulan dalam kondisi defisiensi magnesium sedang menunjukkan peningkatan aktivitas *senescence-related β -galactosidase* dan

resi protein p16INK4a dan p21WAF1 dibandingkan dengan kultur. Selain kondisi kultur sel yang kekurangan magnesium juga mempercepat telomer pada fibroblas manusia. Kekurangan magnesium mempercepat proses penuaan selular dengan meningkatkan laju pembelahan



sel yang tidak normal dan merusak fungsi sel. Sel-sel yang kekurangan magnesium menunjukkan perubahan dalam morfologi sel, termasuk ukuran sel yang lebih kecil dan bentuk yang tidak teratur. Selain itu, kelompok yang kekurangan magnesium memiliki laju pembelahan sel yang lebih tinggi dan lebih banyak mengalami kerusakan DNA, yang merupakan tanda dari penuaan selular (Killilea *et al.*, 2018; Kuang, 2021).

P16INK4a dan p21WAF1 adalah protein yang berperan dalam menghentikan siklus sel dan memungkinkan sel untuk memasuki tahap *quiescence* atau istirahat. Saat sel memasuki tahap *quiescence*, sel tidak lagi membelah dan berfungsi secara normal. Hal ini dapat mengakibatkan berbagai efek pada tubuh, seperti terjadinya penuaan, penurunan fungsi organ, dan peningkatan risiko terjadinya penyakit. Selain itu, peningkatan *senescence-related β -galactosidase* pada fibroblas juga dapat mengindikasikan adanya stres oksidatif pada sel, yang dapat menyebabkan kerusakan DNA (He and Sharpless, 2017).

2.5.5. Vitamin D dan Magnesium terhadap Otot

Kelemahan otot quadriceps adalah gejala umum dan awal pada OA lutut yang mendahului dan memediasi hilangnya kartilago dengan meminimalkan *shock* absorpsi di sendi lutut. Kelemahan otot quadriceps merupakan tanda utama defisiensi vitamin D secara klinis yang dapat terjadi sebelum bukti radiografi OA lutut dan nyeri lutut. Pada lansia yang kekurangan vitamin D, fungsi fisik terganggu dan kelemahan quadriceps terlihat jelas. Penyebab yang berkontribusi terhadap gangguan ini tidak diketahui pada manusia, tetapi bukti menunjukkan bahwa penurunan metabolisme fosfat, penanganan dan transportasi kalsium, atau ekspresi protein sitoskeletal bisa menjadi mekanisme yang mendasari mediasi kelemahan otot dengan vitamin D yang rendah. Jaringan otot mengekspresikan reseptor vitamin D, dan aktivasi reseptor vitamin D dapat mendorong sintesis protein otot baru. Studi observasional menemukan hubungan positif antara 25(OH)D dengan kekuatan otot dan fungsi ekstremitas bawah. RCT telah menunjukkan efikasi suplementasi vitamin D untuk meningkatkan kekuatan otot dan keseimbangan, serta mengurangi risiko jatuh. Tingkat minimum 25(OH)D 24 nmol/L (60 nmol/L) diperlukan untuk pencegahan jatuh, dan kadar 25(OH)D lebih tinggi dikaitkan dengan pengurangan jatuh yang lebih besar. Selain



itu, defisiensi vitamin D terkait dengan waktu deselerasi ekstensi lutut konsentris yang lebih lambat, yang menyiratkan penurunan kontrol eksentrik quadriceps dengan konsentrasi 25(OH)D yang rendah. Magnesium juga terlibat dalam pemeliharaan fungsi normal otot dan kontraksi otot. Adapun kekurangan magnesium dapat menyebabkan kelemahan otot dan kramp (Barker *et al.*, 2014).

2.5.6. Vitamin D dan Magnesium terhadap Proses Inflamasi

Vitamin D adalah kunci imunoregulator dalam reduksi inflamasi, dan telah terbukti memberikan pengaruh pada limfosit T dan B, makrofag, serta sel dendritik. VDR hadir dalam sel imun, dan ketika vitamin D berikatan dengan VDR, VDRE diaktifkan. Aktivasi VDRE di area promotor gen sitokin memblokir transkripsi faktor transkripsi nuklear seperti NFAT (*nuclear factor of activated T cells*) dan NF- κ B. Gangguan ini memblokir respon seluler terhadap TNF- α dan IL-1 dan memungkinkan untuk upregulasi IL-10 (Garfinkel *et al.*, 2017).

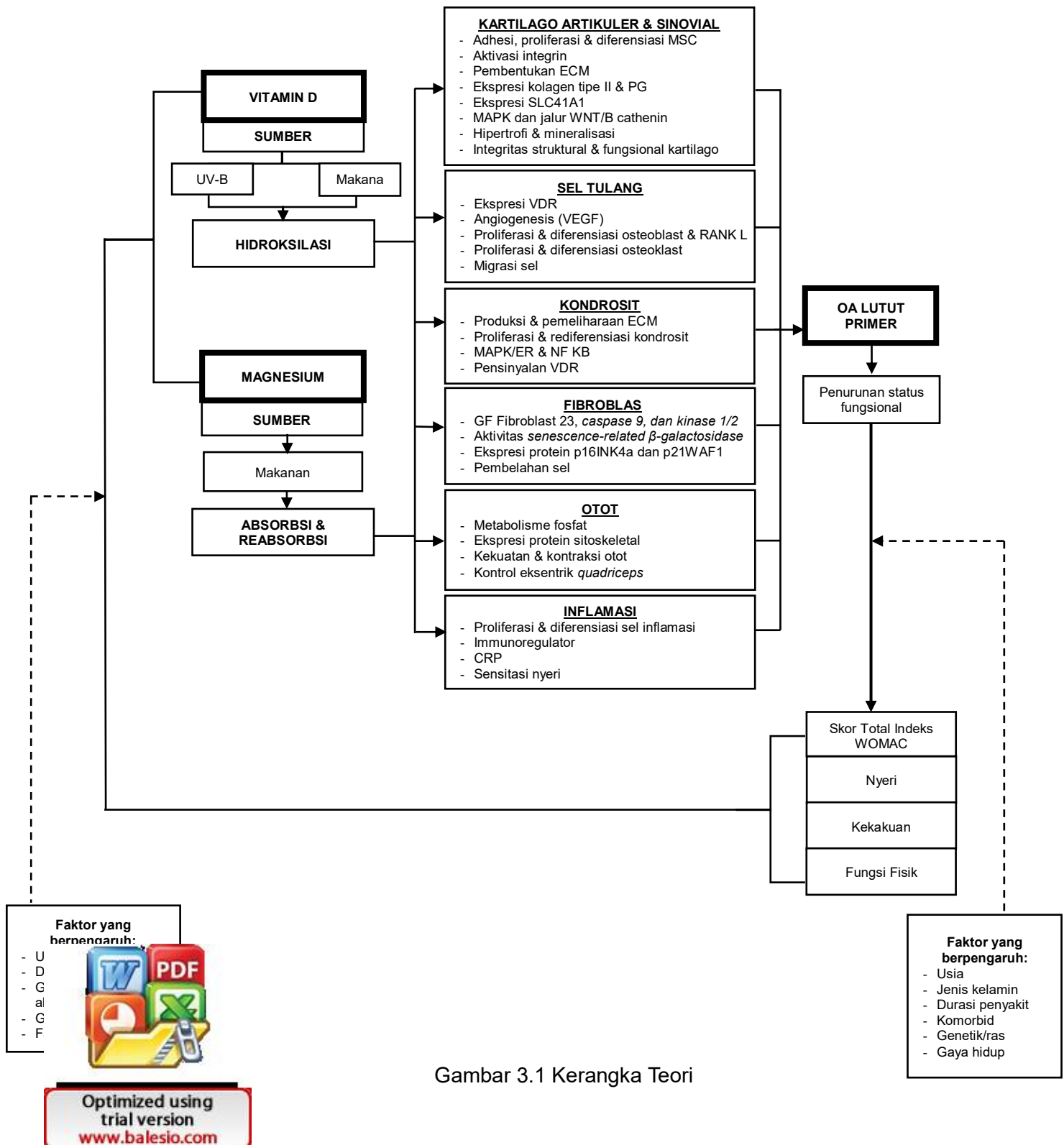
Magnesium berperan dalam metabolisme energi, sintesis protein, asam nukleat, dan memelihara potensi listrik jaringan. Magnesium terlibat dalam diferensiasi dan proliferasi kondrosit serta mengurangi kadar serum sel inflamasi seperti IL-1 atau TNF- α dan radikal bebas (Shmagel *et al.*, 2018). Ada beberapa mekanisme dimana asupan magnesium yang rendah dapat menyebabkan nyeri pada OA, termasuk efek proinflamasi dari defisiensi magnesium, dan perannya dalam sensitisasi nyeri. Meskipun OA secara umum dianggap sebagai proses degeneratif yang terutama mempengaruhi kartilago artikular hialin melalui beban mekanis. Asupan magnesium yang rendah telah dikaitkan dengan peningkatan kadar CRP serum. Orang dewasa yang mengonsumsi magnesium kurang dari AKG memiliki kemungkinan 1,48-1,75 kali lebih tinggi untuk mengalami peningkatan CRP dibandingkan mereka yang asupan magnesium normal (Shmagel *et al.*, 2018).



BAB III

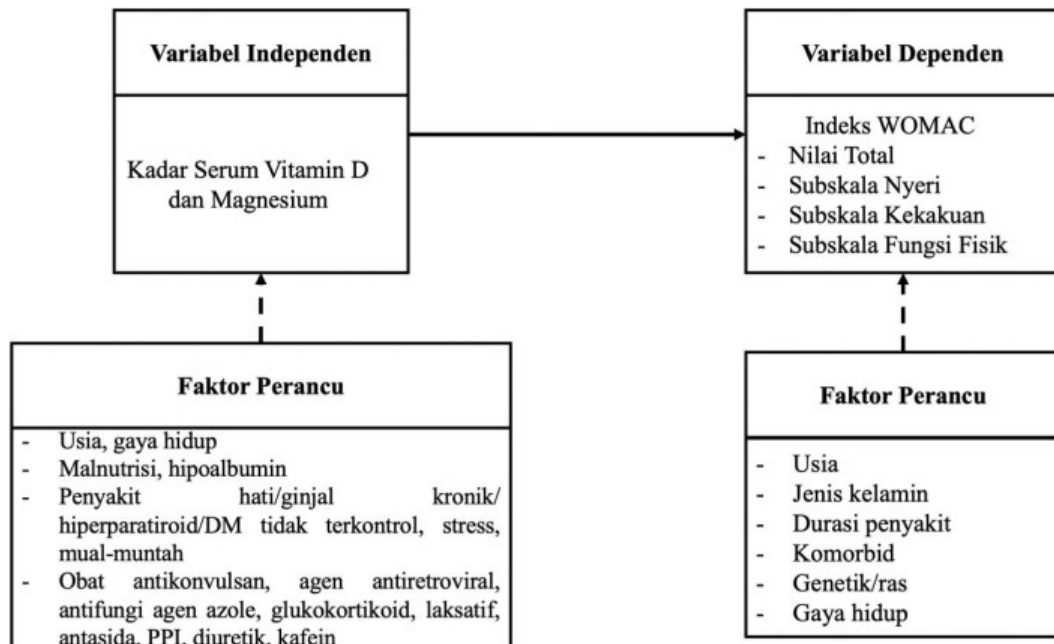
KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1. Kerangka Teori



Gambar 3.1 Kerangka Teori

3.2. Kerangka Konsep



Gambar 3.2 Kerangka Konsep

3.3. Hipotesis Penelitian

Adapun hipotesis pada penelitian ini adalah:

- a. Hipotesis nol (H_0):
 - 1) Tidak terdapat hubungan kadar vitamin D dengan indeks WOMAC pada penderita OA lutut primer
 - 2) Tidak terdapat hubungan kadar magnesium dengan indeks WOMAC pada penderita OA lutut primer
- b. Hipotesis alternatif (H_a):
 - 1) Terdapat hubungan kadar vitamin D dengan indeks WOMAC pada penderita OA lutut primer
 - 2) Terdapat hubungan kadar magnesium dengan indeks WOMAC pada penderita OA lutut primer

