

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Osteoarthritis (OA) adalah penyakit sendi degeneratif yang paling umum di seluruh dunia dan merupakan penyebab utama disabilitas pada 60 – 70% orang berusia ≥ 60 tahun. Pada tahun 2020, prevalensi OA lutut sebanyak 650 juta orang di seluruh dunia dan pada tahun 2032 diperkirakan meningkat sebesar 15,7%. Di Indonesia sendiri, menurut Kementerian Kesehatan RI, terdapat 55 juta jiwa (24,7%) menderita OA lutut. Pada penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit DR. Wahidin Sudirohusodo Makassar pada tahun 2016 didapatkan pasien OA sebanyak 2038 kasus, tahun 2017 sebanyak 2581 kasus dan diperkirakan juga terjadi peningkatan setiap tahunnya (Lestari *et al.*, 2022; Nafi'ah, 2023; Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2021; Qu *et al.*, 2021; Tudorachi *et al.*, 2020).

Osteoarthritis (OA) lutut mengenai semua elemen sendi sinovial, sedangkan komponen yang paling terpengaruh adalah kartilago dan tulang subkondral. Gejala penyakit OA termasuk nyeri sendi, atrofi otot, dan penurunan luas gerak sendi (LGS). LGS lutut yang cukup penting untuk aktivitas sehari-hari seperti berdiri dari kursi, berjalan, jongkok, dan menaiki tangga. Dengan perkembangan OA terjadi peningkatan keterbatasan fisik, nyeri, dan pembatasan fungsional sehingga keterbatasan LGS berkontribusi terjadinya limitasi aktivitas seperti, ambulasi, mobilitas, dan aktivitas sehari-hari. LGS lutut yang berkurang juga merupakan prediktor kejadian OA dan perkembangan defisit kartilago yang sudah ada sebelumnya akibat meningkatnya tekanan hidrostatik lokal sehingga menyebabkan apoptosis kondrosit dan degenerasi kartilago lebih lanjut. Penurunan LGS termasuk salah satu bagian kriteria diagnosis OA lutut menurut *European League Against Rheumatism* (EULAR) dan dapat disebabkan oleh faktor artikular (penyempitan celah sendi, osteofit) dan faktor klinis (nyeri, edema). Meskipun penurunan LGS merupakan karakteristik pada pasien OA (Al-Mahmood *et al.*, 2022; Holla *et al.*, 2011; Zhou *et al.*, 2023). Adanya gejala nyeri, kekakuan

dan keterbatasan LGS pada pasien OA lutut berkontribusi menyebabkan performa fisik yang buruk. Performa fisik dapat diartikan dengan kemampuan untuk



bergerak atau kemampuan untuk melakukan aktivitas sehari-hari dan diklasifikasikan sebagai activity pada diagram ICF. Performa fisik yang buruk diketahui terkait dengan disabilitas, peningkatan jumlah kunjungan rumah sakit, status kesehatan yang buruk dan kualitas hidup yang lebih rendah, serta tingkat kematian yang lebih tinggi. Berdasarkan systematic review Dobson *et al.*, 30-second sit to stand test (30STS) terbukti merupakan salah satu pengukuran yang dapat digunakan untuk menilai performa fisik dan mobilitas fungsional pasien OA lutut, yang menilai jumlah repetisi duduk ke berdiri yang dapat dilakukan selama 30 detik (Dharmmika *et al.*, 2022; Dobson *et al.*, 2012; Edwards *et al.*, 2014; Zhou *et al.*, 2023).

Berdasarkan paparan diatas gejala simptomatik dan disfungsi yang terjadi pada OA lutut sangat mempengaruhi kualitas hidup seseorang. Sehingga sangat penting untuk mendeteksi dan mengurangi faktor risiko yang dapat dimodifikasi, terutama dengan strategi pencegahan dan deteksi faktor yang memiliki peran protektif. Meskipun patogenesis penyakit OA belum jelas, ada bukti molekuler tentang pelepasan sitokin dan mediator inflamasi yang terkoordinasi dari elemen sendi sinovial. Berbagai faktor risiko seperti usia, jenis kelamin perempuan, penambahan berat badan, defek struktur kartilago artikular, stres mekanik, biomekanik sendi, kelemahan otot paha, predisposisi genetik, mediator inflamasi sistemik, dan proses selular dan biokimia yang dapat mempengaruhi homeostasis tulang atau perubahan anatomi telah dianggap berkontribusi terhadap perkembangan OA. Penelitian terbaru menunjukkan pentingnya faktor nutrisi serum pada OA yang berperan dalam patogenesis dan progresivitas OA (Başkan *et al.*, 2018; Manoy *et al.*, 2017; Oyakhire *et al.*, 2022; Tudorachi *et al.*, 2020).

Beberapa elemen mikronutrien seperti magnesium (Mg) dan vitamin D ternyata berperan sangat penting dalam perkembangan dan pertumbuhan tulang dan sendi pada manusia karena mikronutrien tersebut berinteraksi dengan matriks tulang, mempengaruhi metabolisme tulang. Selama proses remodeling jangka panjang, sendi beradaptasi terhadap mikronutrien tertentu. Setiap perubahan dalam tingkat mikronutrien baik kelebihan atau kekurangan pada sendi dapat mengganggu fungsi sendi dan menjadi faktor predisposisi atau memperberat kondisi OA (G. Li *et al.*, 2021; Oyakhire *et al.*, 2022).



magnesium (Mg) berperan sebagai kofaktor dari setiap reaksi yang dikatalisis oleh adenosin trifosfat (ATP) dan bertindak sebagai antagonis saluran kalsium. Selain itu, Mg dapat menjadi mediator nyeri dengan mengubah kadar

sitokin inflamasi dan neurotransmitter. Peradangan sistemik tingkat rendah terkait erat dengan patogenesis OA. Kadar serum Mg yang rendah dapat menjadi faktor penyebab yang mengarah pada perkembangan OA melalui proses inflamasi dan mekanisme imun. Kadar serum Mg juga dikaitkan dengan kerusakan struktural pada sel otot, sebagai akibat dari peningkatan Reactive Oxygen Species (ROS), kerusakan lipid dan protein serta gangguan homeostatis kalsium intraseluler. Pada studi model hewan OA, defisiensi diet Mg terbukti dapat mempercepat kerusakan kartilago akibat peran stres oksidatif dalam patogenesis OA, di mana ROS dan status antioksidan dapat mendegradasi proses remodeling kartilago sendi. Studi Zeng *et al* mengkonfirmasi hubungan antara asupan Mg dan OA lutut berdasarkan radiografi pada populasi Asia, khususnya Cina, dan asupan Mg ditemukan erat terkait dengan penyempitan celah sendi dibandingkan dengan osteofit. Oleh karena itu, konsentrasi Mg yang memadai diperlukan untuk mempertahankan kinerja otot yang optimal dan toleransi latihan, dan suplementasi Mg telah terbukti secara signifikan meningkatkan kekuatan otot dan performa fisik melalui pengaturan konsentrasi glukosa dan laktat di otak, otot, dan sirkulasi (Dominguez *et al.*, 2009; G. Li *et al.*, 2021; Oyakhire *et al.*, 2022; Zeng, Li, *et al.*, 2015).

Vitamin D adalah hormon steroid yang berperan sentral dalam metabolisme kalsium dan fosfor serta mineralisasi tulang. Metabolisme tulang yang normal berhubungan dengan adanya vitamin D. Dalam beberapa tahun terakhir, tingkat vitamin D yang tidak mencukupi telah terbukti berhubungan dengan banyak penyakit kronis, termasuk kanker, penyakit kardiovaskular, sindrom metabolik, penyakit autoimun, perubahan komposisi tulang rawan, lesi subkondral, dan perkembangan OA lutut. Meskipun mekanisme yang mendasari masih belum jelas, dianggap bahwa kekurangan vitamin D dapat mempengaruhi kondrosit, kondisi tulang rawan artikular, meningkatkan hormon parathyroid (PTH) dan turnover tulang. Selain itu, vitamin D merangsang sintesis proteoglikan oleh kartilago artikular matur dengan demikian dapat mempengaruhi metabolisme kartilago artikular. Penelitian dari Sakr *et al*, ditemukan hubungan berbanding terbalik yang signifikan antara kadar serum serum 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) dan penilaian radiografi menurut Kellgren and Lawrence (KL) pada pasien OA lutut primer dimana kadar serum 25(OH)D secara signifikan lebih rendah pada pasien

dan penilaian KL derajat berat dibandingkan dengan pasien dengan KL derajat ringan. Selain itu, Ding *et al* mendokumentasikan bahwa vitamin D dikaitkan dengan peningkatan penyempitan ruang sendi



sedang hingga berat pada orang dewasa lanjut. Demikian pula, Zhang *et al* menyatakan bahwa risiko perkembangan OA radiografi secara signifikan meningkat pada pasien kekurangan vitamin D dan studi systematic review menurut Singh *et al* dari 86 studi membuktikan korelasi moderat positif antara kekurangan vitamin D dan perkembangan OA menurut radiografi. Kekurangan vitamin D juga dikaitkan dengan performa fisik yang buruk pada orang tua, dan 63% pasien OA lutut primer ditemukan memiliki status vitamin D yang rendah. Dengan demikian, kadar vitamin D yang lebih rendah dikaitkan dengan nyeri lutut yang lebih parah, peningkatan perkembangan OA radiografi, fungsi otot quadriceps yang buruk dan performa fisik yang buruk (Başkan *et al.*, 2018; Manoy *et al.*, 2017; Papadopoulou *et al.*, 2022; Sakr *et al.*, 2021; Singh *et al.*, 2020).

Berdasarkan data tersebut diatas, beberapa studi menunjukkan pengaruh Mg dan vitamin D terhadap faktor artikular dan penilaian beratnya kerusakan struktural dengan menggunakan foto radiografi berdasarkan KL. Sedangkan, menurut literatur lain perubahan struktural yang berhubungan dengan OA lutut (osteofit dan penyempitan celah sendi) berkontribusi terhadap kehilangan LGS akibat mechanical blocking saat lutut fleksi dan ekstensi. Studi Holla *et al* menunjukkan bukti penurunan LGS pada gejala awal pasien OA lutut terkait deformasi artikular dimana osteofit medial tibiofemoral sedang atau berat berhubungan dengan fleksi lutut. Sejalan dengan studi dari Ersoz dan Ergun menemukan korelasi negatif yang signifikan antara ROM lutut dan skor radiografi KL dari kompartemen sendi lutut pada 20 pasien OA. Mahmood *et al* menemukan korelasi yang signifikan antara LGS dan radiografi KL dimana secara statistik terdapat korelasi kuat antara maksimal fleksi lutut dan skor kompartemen medial ($r = -0,821$, $p < 0,001$) dan korelasi sedang terhadap kompartemen lain, untuk penilaian ekstensi lutut korelasi sedang dengan skor patelofemoral ($r = -0,560$, $p < 0,001$). Oleh karena itu, populasi dengan faktor risiko terjadinya OA lutut harus menjalani skrining LGS secara teratur dan juga penilaian LGS dapat membantu menilai integritas sendi, monitor efikasi pengobatan, dan menentukan penyebab impairment (Al-Mahmood *et al.*, 2022; Holla *et al.*, 2011; Zhou *et al.*, 2023). Berdasarkan data diatas menjadi bahan pertimbangan peneliti apakah penurunan LGS dapat menjadi skrining awal pasien OA mengalami kekurangan Mg atau



leh karena itu, penanganan non operatif pada pasien OA lutut berupa rehabilitasi harus disesuaikan dengan kondisi pasien dan tujuan terapi

serta bertujuan untuk menghilangkan nyeri, memperbaiki fungsi (mobilisasi, ADL), mencegah disabilitas, meningkatkan performa fisik dan memperbaiki kualitas hidup (Lespasio *et al.*, 2017; Oo & Thae Bo, 2016). Edukasi, latihan, manajemen berat badan merupakan penanganan utama pada OA lutut. Berdasarkan systematic review dan meta-analisis, semua jenis latihan menunjukkan penurunan nyeri, peningkatan kekuatan otot dan peningkatan kemampuan fungsional pada pasien OA lutut jika dilakukan selama 8–12 minggu, 3–5 sesi per minggu (Gay *et al.*, 2016; Raposo *et al.*, 2021). Tetapi fenomena yang ada saat ini pasien OA lutut yang sudah menjalani program rehabilitasi menunjukkan hasil outcome yang berbeda-beda, sebagian besar pasien memerlukan waktu program rehabilitasi lebih lama, pengurangan gejala yang tidak terlalu signifikan hingga terjadinya penurunan kemampuan fungsional. Berdasarkan paparan diatas pula, dapat disimpulkan apakah faktor kekurangan Mg dan vitamin D menjadi salah satu penyebab hasil outcome yang berbeda-beda tiap pasien OA lutut yang menjalani program rehabilitasi medik sehingga diharapkan dapat dipertimbangkan sebagai rekomendasi tambahan pemberian awal suplementasi Mg atau vitamin D terhadap pasien OA untuk mencegah progresivitas penyakit, memperbaiki gejalanya dan meningkatkan performa fisiknya.

Merangkum data ini, peneliti berpendapat bahwa kadar serum Mg dan vitamin D dapat mempengaruhi perubahan luas gerak sendi dan performa fisik pada OA lutut yang dinilai menggunakan 30STS. Tujuan dari penelitian ini untuk menganalisis hubungan kadar serum Mg dan vitamin D dengan luas gerak sendi dan 30STS pada pasien OA lutut.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah diatas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut: Apakah terdapat hubungan kadar serum magnesium dan vitamin D luas gerak sendi dan *30-second sit to stand test* pada pasien OA lutut.

1.3. Tujuan Penelitian



L. Tujuan Umum

enganalisa hubungan kadar magnesium dan vitamin D serum terhadap as gerak sendi dan *30-second sit to stand test* pada pasien OA lutut.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengukur kadar serum magnesium pada penderita nyeri OA lutut.
2. Mengukur kadar serum vitamin D pada penderita nyeri OA lutut.
3. Menganalisa pengaruh kadar serum magnesium pada luas gerak sendi dan *30-second sit to stand test* pasien OA lutut.
4. Menganalisa pengaruh kadar serum vitamin D pada luas gerak sendi dan *30-30-second sit to stand test* pasien OA lutut.
5. Menetapkan hubungan antara kadar serum magnesium dan vitamin D terhadap luas gerak sendi dan *30-second sit to stand test* pada pasien OA lutut.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Menambah pengetahuan terkait hubungan kadar serum magnesium dan vitamin D terhadap luas gerak sendi dan *30-seconds-sit so stand test* pada pasien OA lutut.

1.4.2. Manfaat Metodologik

Mengetahui hubungan kadar serum magnesium dan vitamin D terhadap luas gerak sendi dan *30-seconds-sit so stand test* pada pasien OA lutut. melalui desain penelitian *cross sectional*.

1.4.3. Manfaat Aplikatif

- a. Kadar Mg dan vitamin D yang rendah dapat menjadi salah satu parameter derajat berat kelainan struktural pada pasien OA lutut yang dapat dinilai dengan menggunakan pengukuran LGS yang mudah, sederhana terutama pada sarana dan prasarana terbatas atau jika pemeriksaan radiologi belum dilakukan.
- b. Jika kadar Mg dan vitamin D terbukti rendah dapat dijadikan salah satu rujukan untuk memberikan terapi rekomendasi tambahan pada pasien OA lutut untuk mengurangi gejala, mencegah progresivitas dan membantu meningkatkan performa fisik pasien OA lutut.



- c. Pasien dengan gejala sugestif OA lutut, terutama stadium awal penyakit disarankan pengukuran serum Mg atau vitamin D.
- d. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan, khususnya ilmu kedokteran sehingga dapat menjadi rujukan untuk penelitian terkait selanjutnya.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Osteoarthritis Lutut

2.1.1 Definisi

Osteoarthritis adalah gangguan yang melibatkan sendi bergerak yang ditandai dengan stress sel dan degradasi matriks ekstraseluler yang diprakarsai oleh cedera mikro dan makro yang mengaktifkan respons perbaikan maladaptif termasuk jalur pro-inflamasi imunitas bawaan. Penyakit ini pertama-tama bermanifestasi sebagai kelainan molekuler (metabolisme jaringan sendi yang abnormal) diikuti oleh kelainan anatomis, dan/atau fisiologis (ditandai dengan degradasi tulang rawan, remodeling tulang, pembentukan osteofit, peradangan sendi dan hilangnya fungsi sendi yang normal), yang dapat berujung pada penyakit (Use, 2016).

Osteoarthritis menurut *American College of Rheumatology* (ACR) merupakan sekelompok kondisi degeneratif yang mengarah kepada tanda dan gejala sendi. Osteoarthritis merupakan kelainan sendi degenerasi non inflamasi yang terjadi pada sendi yang dapat digerakkan dan sendi penopang berat badan dengan gambaran khas memburuknya rawan sendi serta terbentuknya tulang-tulang baru pada tepi tulang (osteofit) sebagai akibat perubahan biokimia, metabolisme, fisiologis dan patologis pada rawan sendi dan tulang subkondral (Iraj, 2016).

2.1.2 Faktor Risiko

Sebelumnya osteoarthritis dianggap sebagai konsekuensi normal dari penuaan dan konsekuensi mekanikal dari “*wear and tear*” dengan demikian mengarah ke istilah penyakit sendi degeneratif. Saat ini osteoarthritis diketahui sebagai hasil dari multifaktor, interaksi kompleks dari faktor mekanik, predisposisi genetik, peradangan lokal, proses selular dan biomekanikal yang nantinya menyebabkan kerusakan pada sendi (Chen *et al.*, 2017; Lespasio *et al.*, 2017).



a. Usia

Usia tua merupakan salah satu faktor risiko terpenting yang menyebabkan terjadinya OA. Dengan bertambahnya usia, bagian yang dapat diregangkan (*tensile*) pada kartilago sendi semakin berkurang sehingga menyebabkan kegagalan mekanis. Kondrosit pada kartilago pasien usia tua dengan OA memiliki peningkatan rasio reseptor *Transforming Growth factor beta* (TGF- β), *Activin receptor-like Kinase* (ALK) 1 dan ALK 5. Hal ini mengakibatkan terjadinya *down regulation* jalur TGF- β dan meningkatnya ekspresi *catabolic matrix mettalo*proteinase (MMP) (Van Der Kraan *et al.*, 2012).

b. Obesitas

Pasien dengan massa indeks tubuh yang berlebih memiliki hubungan positif dengan terjadinya OA akibat dari beban tubuh yang lebih dan kerusakan pada sendi lutut. Selain menyebabkan peningkatan beban biomekanis, obesitas juga menyebabkan terjadinya inflamasi sistemik melalui sekresi adipokin. Hal ini menyebabkan peningkatan kadar sitokin proinflamasi seperti *interleukin* (IL)- 1 β , IL-6, IL-8, dan *tumor necrosis factor* (TNF) – α . Meningkatnya sitokin proinflamasi dapat memicu jalur *nuclear factor* (NF) – K β yang nantinya menstimulasi proses katabolik kondrosit artikuler dan menyebabkan degradasi matriks ekstraseluler melalui *upregulation* MMP (Chen *et al.*, 2017).

c. Jenis kelamin

Suatu studi epidemiologi melaporkan bahwa jumlah pasien wanita dengan OA lebih banyak dibandingkan pasien pria dengan usia 65 tahun keatas. Wanita yang telah mengalami menopause lebih rentan mengalami OA karena terjadi peningkatan kadar osteokalsin dan resorpsi tulang (Ashkavand *et al.*, 2013).

d. Trauma lutut

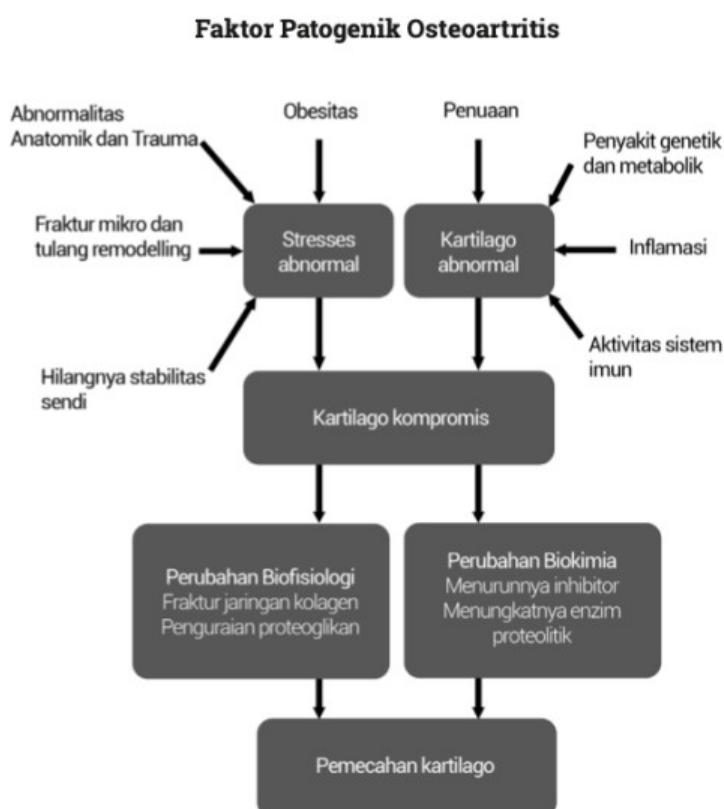
Trauma pada lutut dapat meningkatkan risiko OA pada dewasa muda sebanyak lebih dari 4 kali. Kerusakan pada tulang, kartilago, ligamen, dan meniscus pada pasien trauma lutut inilah yang menyebabkan lebih rentan terjadi OA (Palazzo *et al.*, 2016).



e. Nutrisi

Osteoarthritis (OA) dikaitkan dengan mikronutrien yang dapat mempengaruhi onset dan perkembangan OA. Status mikronutrien tergantung pada lingkungan eksternal (nutrisi) dan faktor internal (penyerapan individu dan metabolisme mikronutrien, kecenderungan genetik, usia dan jenis kelamin). Peran mikronutrien tidak hanya bergantung pada kontennya, tetapi juga pada interaksi di antara mereka. Selain itu, homeostasis mikronutrien dalam organisme bergantung pada berbagai faktor seperti pola makan, usia, dan jenis kelamin (G. Li *et al.*, 2021).

2.1.3 Patogenesis



Gambar 2.1 Faktor patogenik osteoarthritis (Zaki, 2013).



komposisi matriks ekstraseluler pada kartilago sendi berperan penting menyokong fungsi sendi sebagai penahan beban mekanik. Degradasi matriks merupakan mekanisme utama terjadinya osteoarthritis, dimana

terjadi kerusakan matriks ekstraselular pada kartilago sendi, sehingga tidak dapat lagi berfungsi sebagaimana mestinya (Zaki, 2013). Namun, seiring berkembangnya pengetahuan saat ini telah diketahui bahwa OA merupakan proses kompleks yang melibatkan banyak faktor, yaitu kartilago, tulang subkondral, sinovium, hingga inflamasi sistemik (Glyn-Jones *et al.*, 2015).

a. Kartilago

Kartilago merupakan jaringan target pada OA. Kartilago memegang peranan vital dalam fungsi proteksi sendi. Struktur ini akan dilubrikasi dengan cairan synovial yang dihasilkan oleh sel-sel synovia untuk meredam friksi di antara dua tulang saat mulai bergerak. Makromolekul yang menjadi konstituen utama kartilago adalah kolagen tipe 2 serta *aggrekan*, suatu proteoglikan yang terikat dengan asam hyaluronan. Kartilago adalah sel utama penyusun tulang rawan sendi yang berfungsi mensintesis sel-sel matriks ekstraseluler. Proses sintesis dan katabolisme matriks kartilago selalu distabilisasi agar selalu berada pada titik keseimbangan. Kondrosit akan memproduksi *matrix metalloproteinase* (MMP) agar berperan dalam degradasi protein kolagen. Degradasi substansi *aggrekan* secara spesifik diperankan oleh *aggrekanase* yaitu ADAMTS-4 dan ADAMTS-5 dibantu oleh MMP. Kedua protein pengurai (*kollagenase* dan *aggrekanase*) tersebut menjalankan fungsinya di daerah matriks territorial sekitar kondrosit. Pada penderita OA, kedua substansi tersebut tidak hanya bekerja di matriks territorial, tapi juga berekspansi hingga lapisan superfisial dari kartilago. Hal inilah yang menyebabkan terjadinya destruksi masif pada keseluruhan kartilago (Felson and Neogi, 2018).

Beberapa molekul lain juga berkontribusi dalam memicu terjadinya OA. Sitokin yang dihasilkan khususnya oleh kondrosit, yakni IL-1, terbukti menstimulasi pembentukan *proteinase* dan menekan sintesis matriks kartilago. TNF-*alpha* juga memainkan peran yang serupa dengan IL-1. *Nitrit Oxide* (NO) yaitu suatu mediator proinflamasi lainnya yang menghasilkan efek penekanan pada sintesis *aggrekan* dan meningkatkan aktivitas *proteinase*. BMP 2 (*Bone Morphogenic Protein 2*) juga terlibat dalam merangsang proses anabolisme kartilago. Pasien dengan OA akan menunjukkan peningkatan aktivitas dari molekul-molekul tersebut. Secara



nya, kartilago pada OA ditandai dengan deplesi *aggrekan*, perubahan bentuk kolagen matrix, serta hilangnya kolagen matrix terkhusus kolagen tipe 2 (Felson and Neogi, 2018).

b. Tulang subkondral

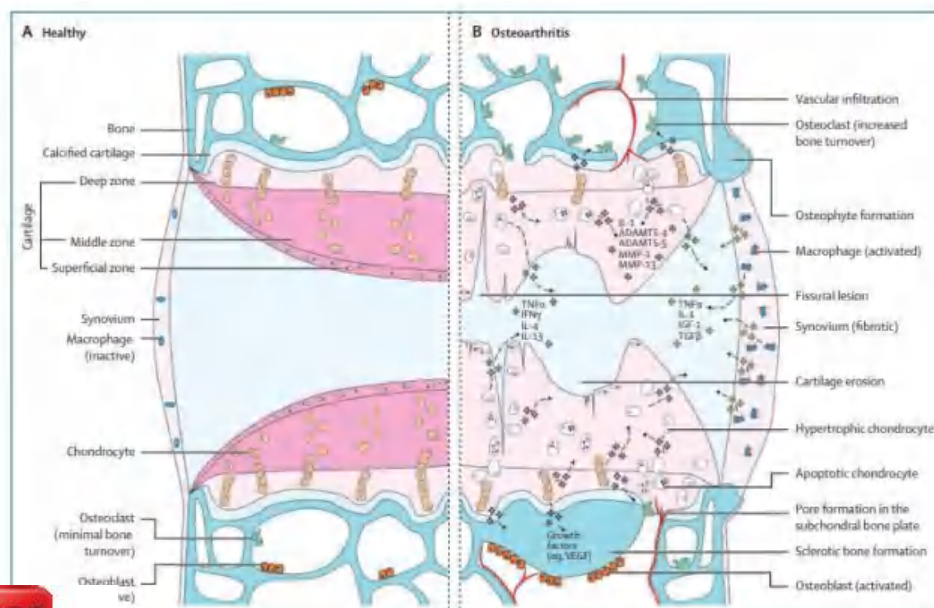
Rusaknya kartilago pada osteoarthritis menyebabkan terjadinya perubahan pada tulang subkondral. Osteoklas dan osteoblas pada lempeng tulang subkondral teraktivasi oleh *growth factors* dan sitokin. Aktivitas ini menyebabkan penebalan dan kekakuan pada lempeng subkondral. Selain itu, di dekat area yang kehilangan kartilago terbentuk osteofit. Osteofit terbentuk dari pertumbuhan kartilago yang berlebih disertai dengan adanya invasi neurovaskular dari tulang yang nantinya mengalami osifikasi (Felson *and* Neogi, 2018).

c. Sinovium

Osteoarthritis sering diikuti dengan adanya sinovitis, bahkan sinovitis dapat terjadi pada fase awal penyakit. OA dapat memicu proliferasi sel-sel sinovit yang kemudian melepaskan mediator inflamasi dan enzim degradatif, sehingga dapat meningkatkan progresifitas OA (Glyn-Jones *et al.*, 2015).

d. Inflamasi sistemik

Osteoarthritis sering dianggap sebagai penyakit lokal hanya pada sendi, namun dalam sebuah studi didapatkan bahwa peningkatan kadar *C-reactive protein* (CRP) memiliki hubungan dengan gejala yang timbul pada OA dibandingkan dengan gambaran radiologis. Nyeri pada OA juga merupakan marker inflamasi sistemik (Glyn-Jones *et al.*, 2015).



Gambar 2.2 Patofisiologi Osteoarthritis (Glyn-Jones *et al.*, 2015).



2.1.4 Manifestasi Klinis

Gejala klinis utama yang dialami oleh pasien OA antara lain nyeri sendi, kekakuan sendi, dan terbatasnya pergerakan. Gejala lain yang dapat muncul adalah krepitus, deformitas, atau pembengkakan sendi. Gejala ini dapat timbul akibat terjadinya remodeling tulang, adanya osteofit, atau terjadi subluksasi sendi (Abhishek and Doherty, 2013).

Nyeri merupakan gejala yang paling sering timbul pada pasien OA. Nyeri biasanya dirasakan ketika beraktivitas dan membaik saat beristirahat. Sumber terjadinya nyeri pada OA sebenarnya masih belum jelas. Nyeri yang timbul bisa disebabkan karena aktivasi serat nosiseptif dan mekanoreseptor pada sinovium, tulang subkondral, periosteum, kapsul, tendon, atau ligamen. Pasien OA biasanya mengeluhkan nyeri timbul saat bangun tidur di pagi hari serta sore hari, dan kemudian membaik saat malam hari. Semakin progresif OA maka semakin berat nyeri yang dirasakan oleh pasien (Abhishek and Doherty, 2013; Felson and Neogi, 2018).

Kekakuan pada sendi juga biasa dialami oleh pasien OA. Kekakuan sendi dialami biasanya pada pagi hari atau ketika pasien 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 (<30 menit) (Abhishek and Doherty, 2013).

Pada pemeriksaan fisik dapat ditemukan adanya krepitasi dan nyeri tekan pada sepanjang garis sendi. Tanda lain yang dapat ditemukan adalah adanya deformitas dan instabilitas (Abhishek and Doherty, 2013; Felson and Neogi, 2018). Gejala seperti nyeri, kekakuan, dan *gelling phenomenon* pada OA memiliki kontribusi yang jelas terhadap keterbatasan fungsional pada OA. Berdasarkan data yang dipaparkan pada suatu *narrative review*, sekitar 80% pasien OA memiliki keterbatasan gerak dan 25% tidak dapat melakukan aktivitas utama kehidupan sehari-hari; 11% orang dewasa dengan OA lutut memerlukan bantuan dengan perawatan pribadi dan 14% memerlukan bantuan dengan kebutuhan rutin. Selain itu, dilaporkan juga bahwa penderita OA lutut memiliki kecepatan berjalan yang lebih lambat daripada mereka yang tidak memiliki OA. Bahkan, mereka yang memiliki gejala OA lutut memiliki penurunan kecepatan berjalan yang lebih cepat

di waktu dibandingkan mereka yang hanya menderita OA lutut atau tidak saja. Tidak mengherankan bahwa nyeri lutut juga menyebabkan



pembatasan mobilitas di luar rumah yang kemudian dapat berdampak pada partisipasi (Neogi, 2013).

2.1.5 Diagnosis (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2014; Perkins *et al.*, 2017).

Gejala OA umumnya dimulai saat usia dewasa, dengan tampilan klinis kaku sendi di pagi hari atau kaku sendi setelah istirahat. Sendi dapat mengalami pembengkakan tulang, dan krepitus saat digerakkan, dapat disertai keterbatasan gerak sendi. Peradangan umumnya tidak ditemukan atau sangat ringan. Penegakan diagnosis dapat dilakukan dengan menggunakan panduan *American College Rheumatology* (ACR). Berdasarkan panduan tersebut, OA lutut dapat ditegakkan secara klinis, radiologi, dan laboratorium (R. Altman, 1986). Adapun kriteria diagnosisnya dapat dilihat sebagai berikut.

Kriteria Diagnosis Osteoarthritis Lutut Menurut ACR tahun 1986.

Kriteria Klinis:

Nyeri lutut dan setidaknya 3 dari 6 kriteria berikut:

1. Usia > 50 tahun
2. Kaku sendi < 30 menit
3. Krepitus
4. Nyeri tulang
5. Pembesaran tulang
6. Tidak teraba hangat pada palpasi

Kriteria Klinis + Laboratorium:

Nyeri lutut dan setidaknya 5 dari 9 kriteria berikut:

1. Usia > 50 tahun
2. Kaku sendi < 30 menit
3. Krepitus
4. Nyeri tulang
5. Pembesaran tulang
6. Tidak teraba hangat pada palpasi

Endap Darah < 40 mm/jam
or Reumatoid < 1:40



9. Cairan synovial petanda osteoarthritis (jernih, viscous atau hitung leukosit < 2000/mm³)

Kriteria Klinis + Radiografi:

Nyeri lutut dan setidaknya 1 dari 3 kriteria berikut:

1. Usia > 50 tahun
2. Kaku sendi < 30 menit
3. Krepitus + Osteofit

Kriteria Diagnostik Osteoarthritis Lutut berdasarkan *European League Against Rheumatism (EULAR)* (Skou et al., 2020):

1. Usia lebih dari 40 tahun mengalami nyeri sendi terkait gerakan, kekakuan lutut di pagi hari < 30 menit
2. Keterbatasan fungsional ditambah terdapat satu atau lebih dari temuan pemeriksaan: Krepitus, luas gerak sendi yang terbatas, dan pembesaran tulang.

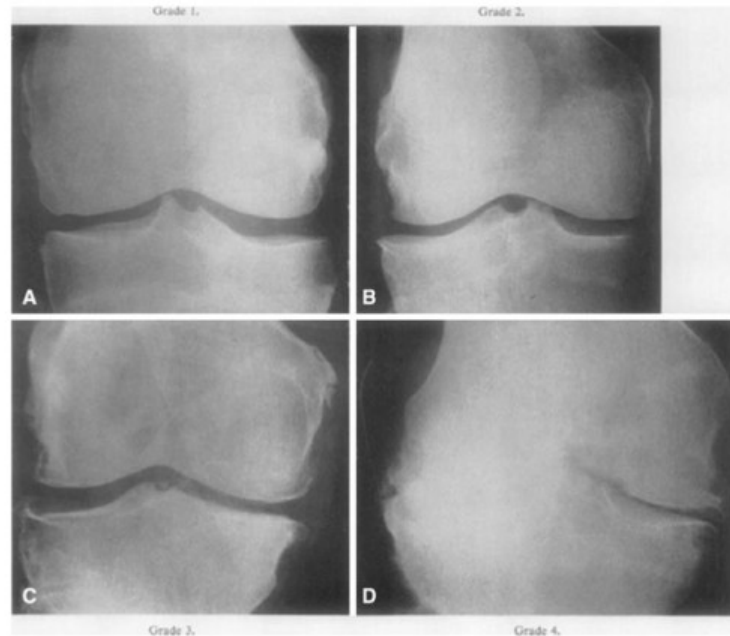
2.1.6 Radiografi Polos

Radiografi polos tetap menjadi andalan dalam diagnosis OA. Klasifikasi *Kellgren dan Lawrence* (KL) adalah salah satu parameter yang digunakan secara luas untuk menilai derajat keparahan OA lutut termasuk di Universitas Hasanuddin. Klasifikasi KL juga dapat membantu penyedia layanan kesehatan dengan algoritme pengobatan untuk memandu pengambilan keputusan klinis, secara khusus menentukan pasien mana yang paling diuntungkan dari manajemen bedah (Kohn et al., 2016). Berikut adalah radiografi lutut berdasarkan klasifikasi KL:

- A. Klasifikasi KL Grade 1, menunjukkan penyempitan celah sendi yang meragukan dengan kemungkinan pembentukan osteofit.
- B. Klasifikasi KL Grade 2, menunjukkan kemungkinan penyempitan ruang sendi dengan pembentukan osteofit yang pasti.
- C. Klasifikasi KL Grade 3, menunjukkan penyempitan ruang sendi yang pasti, pembentukan osteofit sedang, beberapa sklerosis, dan kemungkinan deformitas ujung tulang.



- D. Klasifikasi KL Grade 4, menunjukkan pembentukan osteofit yang besar, penyempitan ruang sendi yang parah dengan sklerosis yang nyata, dan deformitas ujung tulang yang pasti.



Gambar 2.3 Klasifikasi radiografik untuk osteoarthritis lutut oleh KL (Kohn *et al.*, 2016).

2.1.7 Tatalaksana Osteoarthritis Lutut

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. Tata laksana OA tergantung dari sendi yang terlibat, stadium penyakit, tingkat keparahan gejala, usia pasien dan kebutuhan fungsi keseharian pasien. Penanganan yang dirancang untuk OA lutut bertujuan untuk menghilangkan nyeri, memperbaiki fungsi, dan mencegah disabilitas. Perawatan OA biasanya didasarkan pada gejala pasien dan potensi untuk memperbaiki kualitas hidup. Terapi non-operatif pada OA lutut sering digunakan pada pasien pada tahap awal OA berdasarkan klasifikasi KL yaitu grade 1 hingga grade 3. Bagaimanapun, penanganan operatif pada umumnya dibutuhkan untuk menangani atau memperbaiki OA pada tahap lanjut yaitu grade 4 (Lespasio *et al.*, 2017).

Program rehabilitasi pada OA lutut disesuaikan dengan kondisi pasien dan tujuan terapi. Secara umum program rehabilitasi OA lutut bertujuan untuk mengurangi nyeri dan meningkatkan fungsional. Adapun intervensi yang diberikan berupa medikamentosa (anti nyeri), modalitas, latihan fisik, pengaturan diet (kontrol berat badan), dan edukasi untuk mencegah perburukan (Oo *and* 2016).



2.2 Magnesium (Mg)

Magnesium (Mg) 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).

2.2.1 Peran dan Sumber Magnesium

Magnesium (Mg) adalah ko-faktor pendamping bagi lebih dari 300 enzim dan mineral, dan merupakan nutrisi utama dalam mengatur berbagai reaksi biokimia, berbagai fungsi fisiologis dan seluler. Pada sel hidup, Mg terlibat dalam homeostasis mineral lain seperti natrium, kalium, dan kalsium, serta dalam pembentukan, transfer, penyimpanan, dan pemanfaatan *adenosin trifosfat (ATP)* yang merupakan sumber energi utama. Magnesium juga terlibat dalam pemeliharaan fungsi normal otot dan saraf, irama jantung, kekuatan tulang, dan sistem kekebalan tubuh (Vormann dan Anke, 2002). Magnesium adalah mineral penting untuk mineralisasi tulang, relaksaasi otot dan beberapa fungsi seluler lainnya. Peran Mg dapat dilihat pada Tabel 3. (Al Alawi *et al.*, 2018).

Tabel 1. Peran magnesium dalam tubuh manusia (Al Alawi *et al.*, 2018).

• Kofaktor untuk enzim yang terlibat dalam: sintesis protein, transmisi otot dan saraf, konduksi neuromuskuler, regulasi glukosa darah dan tekanan darah
• Peran dalam transpor aktif: memfasilitasi transpor aktif ion kalsium dan kalium melintasi membran sel, yang penting untuk konduksi impuls saraf, kontraksi otot, menjaga tonus vasomotor dan irama jantung normal
• Peran struktural: penting untuk struktur tulang, protein, banyak enzim, mitokondria, DNA dan RNA.
• Berperan dalam fungsi imunologi: terlibat dalam aktivasi makrofag, <i>adherence</i> dan aktivitas bakterisidal <i>granulocyte oxidative burst</i>, proliferasi limfosit dan pengikatan endotoksin ke monosit.



Keterlibatan Mg dalam banyak proses seluler ditunjukkan pada (Gambar 2.4). Pada Gambar 2.4 tersebut secara rinci dijabarkan sebagai berikut (Fiorentini *et al.*, 2021):

Kompleks MgATP^{2-} diperlukan untuk aktivitas banyak enzim. Secara umum, Mg bertindak sebagai kofaktor dalam semua reaksi yang melibatkan pemanfaatan dan transfer ATP, termasuk respon seluler terhadap faktor pertumbuhan dan proliferasi sel, yang dengan demikian terlibat dalam hampir setiap proses dalam sel.

Magnesium (Mg) diperlukan untuk struktur dan aktivitas DNA dan RNA polimerase. Selain itu, *topoisomerase*, *helikase*, *eksonuklease*, dan kelompok besar *ATPase* membutuhkan Mg untuk aktivitasnya, oleh karena itu Mg sangat penting dalam replikasi DNA, transkripsi RNA, dan pembentukan protein, dengan demikian terlibat dalam pengendalian proliferasi sel. Selain itu, Mg sangat penting untuk menjaga stabilitas genomik dan genetik, menstabilkan konformasi DNA alami dan bertindak sebagai kofaktor untuk hampir setiap enzim yang terlibat dalam nukleotida.

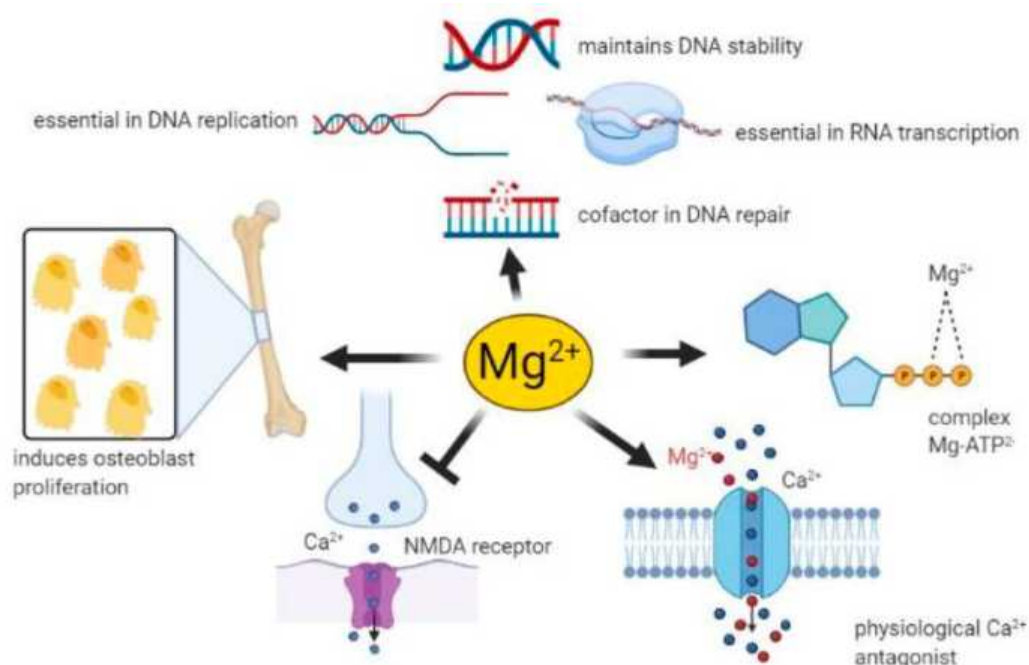
Konsentrasi serum Mg sangat terkait dengan metabolisme tulang; Mg tulang secara konstan dipertukarkan dengan Mg darah. Selanjutnya, Mg menginduksi proliferasi osteoblas, oleh karena itu, konsekuensi defisiensi Mg mempercepat pengeroposan tulang dan penurunan pembentukan tulang.

Magnesium (Mg) berpartisipasi dalam mengontrol aktivitas beberapa saluran ionik di banyak jaringan. Mekanismenya bergantung pada interaksi langsung dengan saluran, atau modifikasi tidak langsung fungsi saluran melalui protein lain (misalnya, enzim atau protein G), atau melalui muatan permukaan membran dan fosfolipid. Selanjutnya, Mg bertindak sebagai antagonis kalsium (Ca) fisiologis dalam sel, karena dapat bersaing dengan Ca untuk situs pengikatan dalam protein dan pengangkut Ca. Kemampuan ini termasuk dalam efek Mg yang diamati pada sistem kardiovaskular, otot, dan otak.

Konsentrasi Mg neuron menurunkan regulasi rangsangan NMDA yang penting untuk transmisi rangsang sinaptik dan plastisitas saraf dalam pembelajaran dan memori. Magnesium memblokir saluran Ca dalam reseptor NMDA dan harus dihilangkan untuk rangsang pensinyalan glutamatergik. Kadar

Mg yang rendah meningkatkan aktivitas reseptor NMDA sehingga akan masuknya Ca dan natrium (Na) dan eksitabilitas neuronal.





Gambar 2.4 Keterlibatan biokimia magnesium dalam proses seluler (Fiorentini *et al*, 2021).

Sumber magnesium didapatkan dari makanan, asupan suplemen, dan obat-obatan. Mg didistribusikan secara luas dalam makanan nabati dan hewani dan minuman. Sayuran berdaun hijau, seperti bayam, polong-polongan, kacang-kacangan dan biji-bijian. Secara umum, makanan yang mengandung serat terdapat Mg. Mg juga ditambahkan ke beberapa sereal sarapan dan makanan yang diperkaya lainnya. Beberapa jenis pengolahan makanan, seperti mengolah biji-bijian dengan cara menghilangkan kuman dan dedak yang kaya nutrisi, menurunkan kandungan Mg secara substansial. Sumber makanan Mg yang dipilih tercantum dalam Tabel 2. Kadar Mg dari sumber makanan yang sama dapat bervariasi, sebagai contohnya kadar Mg pada air minum dengan merek berbeda dapat mengandung kadar Mg yang berbeda (Xue *et al*, 2019). Air keran, mineral, dan botol juga bisa menjadi sumber Mg, tetapi jumlah Mg dalam air berbeda-beda menurut sumber dan mereknya (mulai dari 1 mg/L hingga lebih dari 120 mg/L) (Azoulay *et al.*, 2001).



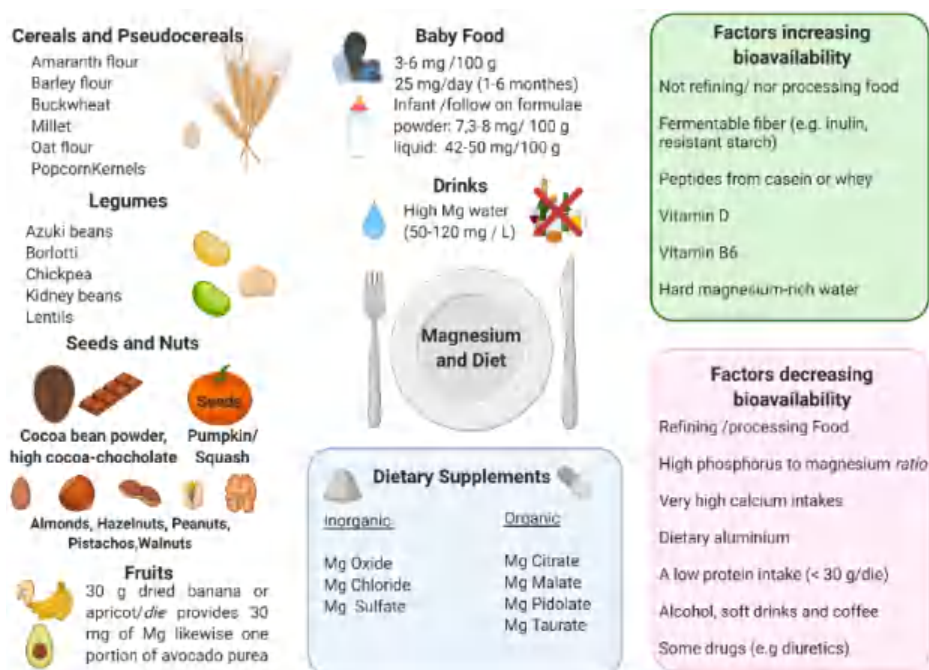
Tabel 2. Kandungan magnesium pada beberapa makanan pilihan

Makanan	Miligram (mg) per sajian	Persen DV*
Biji labu, dipanggang, 1 ons	156	37
Biji chia, 1 ons	111	26
Almond, panggang kering, 1 ons	80	19
Bayam, direbus, 1/2 cangkir	78	19
Kacang mete, panggang kering, 1 ons	74	18
Kacang tanah, digoreng, 1/4 cangkir	63	15
Sereal, gandum parut, 2 biskuit besar	61	15
Susu kedelai, tawar atau vanilla, 1 cangkir	61	15
Kacang hitam, dimasak, 1/2 cangkir	60	14
Edamame, dikupas, dimasak, 1/2 cangkir	50	12
Selai kacang, dihaluskan, 2 sendok makan	49	12
Kentang, dipanggang dengan kulit, 3,5 ons	43	10
Beras cokelat, dimasak, 1/2 cangkir	42	10
Yogurt, tawar, rendah lemak, 8 ons	42	10
Oatmeal, instan, 1 bungkus	36	9
Kacang merah, kalengan, 1/2 cangkir	35	8
Pisang, 1 sedang	32	8
Salmon, atlantik, dibudidayakan, dimasak, 3 ons	26	6
Susu, 1 cangkir	24-27	6
Kismis, 1/2 cangkir	23	5
Roti gandum utuh, 1 potong	23	5
Alpukat, potong dadu, 1/2 cangkir	22	5
Dada ayam, panggang, 3 ons	22	5
Daging sapi, digiling, panggang, 3 ons	20	5
Brokoli, cincang dan masak, 1/2 cangkir	12	3
Beras putih, matang, 1/2 cangkir	10	2
Apel, 1 sedang	9	2
Wortel, mentah, 1 sedang	7	2

*DV = Daily Value. Food and Drug Administration (FDA) mengembangkan DV untuk membantu konsumen membandingkan kandungan gizi makanan dan suplemen diet dalam konteks diet total. Daily Value untuk magnesium adalah 420 mg untuk orang dewasa dan anak-anak berusia 4 tahun ke atas. Food and Drug Administration tidak mewajibkan label untuk mencantumkan kandungan magnesium kecuali magnesium telah ditambahkan ke dalam makanan. Makanan yang menyediakan 20% atau lebih DV sebagai sumber nutrisi yang tinggi, tetapi makanan yang memberikan persentase DV lebih rendah juga berkontribusi pada pola makan yang sehat.



Sekitar 30% sampai 40% dari konsumsi diet Mg biasanya diserap oleh tubuh. Namun, variabel yang dapat memfasilitasi atau menghambat penyerapan Mg serta sumber Mg dari suplemen dapat dilihat pada Gambar 2.5 (Fiorentini *et al*, 2021).



Gambar 2.5 Magnesium dan diet (Fiorentini *et al*, 2021).

Secara umum, makanan yang mengandung serat makanan yang tidak dapat difermentasi memang memiliki kandungan yang tinggi Mg, namun bioavailabilitasnya rendah, analog dengan besi. Sebaliknya, karbohidrat rendah atau tidak dapat dicerna yang dapat difermentasi (misalnya, inulin, oligosakarida, resisten pati, 21annitol, dan laktulosa) meningkatkan serapan Mg. Di antara senyawa yang dapat mempengaruhi penyerapan Mg adalah (Fiorentini *et al*, 2021):

- Fitat dan oksalat yang ada dalam makanan kaya serat dapat menurunkan penyerapan Mg karena khelasi logam. Namun demikian, penurunan penyerapan Mg yang disebabkan oleh fitat dan selulosa biasanya dikompensasi dengan peningkatan asupan Mg karena konsentrasi Mg yang tinggi dalam produk fitat dan kaya selulosa.



: konsentrasi fosfat luminal yang tinggi dapat mengurangi penyerapan terutama karena pembentukan garam. Sumber utama fosfor diwakili oleh anion ringan: konsumsi minuman ini, biasanya kaya asam fosfat, telah

meningkat secara signifikan dalam seperempat abad terakhir. Peningkatan diet fosfat juga terkait dengan aditif fosfat, yang terdapat banyak pada makanan terutama daging olahan. Susu dan khususnya keju memiliki rasio fosfor/Mg yang sangat tinggi. Misalnya keju cheddar rasio fosfor/Mg ~18 dan rasio Ca/Mg ~26,66. Sebaliknya, biji labu memiliki rasio fosfor/Mg 0,35 dan rasio Ca/Mg 0,21.

- Asupan Ca yang sangat tinggi dapat mengurangi penyerapan Mg, khususnya, bioavailabilitas Mg menurun ketika asupan Ca lebih dari 10 mg/kg/hari. Semakin banyak bukti menunjukkan bahwa rasio Mg/Ca serum yang optimal adalah 0,4 dan jika berada di kisaran 0,36–0,28, dianggap terlalu rendah.
- Aluminium makanan dapat menyebabkan defisit Mg melalui pengurangan penyerapannya sekitar 5 kali lipat dan menyebabkan pengurangan Mg dalam tulang. Karena aluminium tersebar luas di masyarakat modern (seperti peralatan masak, deodoran, obat bebas dan resep, bubuk, produk panggang, dan lainnya), ini dapat menjadi kontributor penting kekurangan Mg.
- Peptida dari kasein atau *whey* dapat mengikat Mg, yang dapat meningkatkan penyerapan, analog dengan kation divalen lainnya. Asupan protein rendah (<30 g/dl) bisa negatif mempengaruhi penyerapan Mg.
- Vitamin D tampaknya memiliki peran yang menguntungkan pada penyerapan Mg dan Mg penting untuk aktivasi dan inaktivasi vitamin D.
- Vitamin B6 bekerja sama dengan Mg dalam banyak sistem enzim dan meningkatkan akumulasi Mg intraseluler; diet kekurangan vitamin B6 dapat menyebabkan keseimbangan Mg negatif melalui peningkatan ekskresi Mg.
- Seng dosis tinggi dapat mengganggu Mg. Nielsen *et al*, melaporkan bahwa asupan 53 mg seng/hari selama 90 hari dapat menurunkan keseimbangan Mg.
- Sedangkan untuk minuman, kadar Mg menurun akibat kelebihan etanol, minuman ringan, dan asupan kopi.
- Beberapa obat secara negatif mempengaruhi keadaan Mg, khususnya diuretik, insulin, dan digitalis.

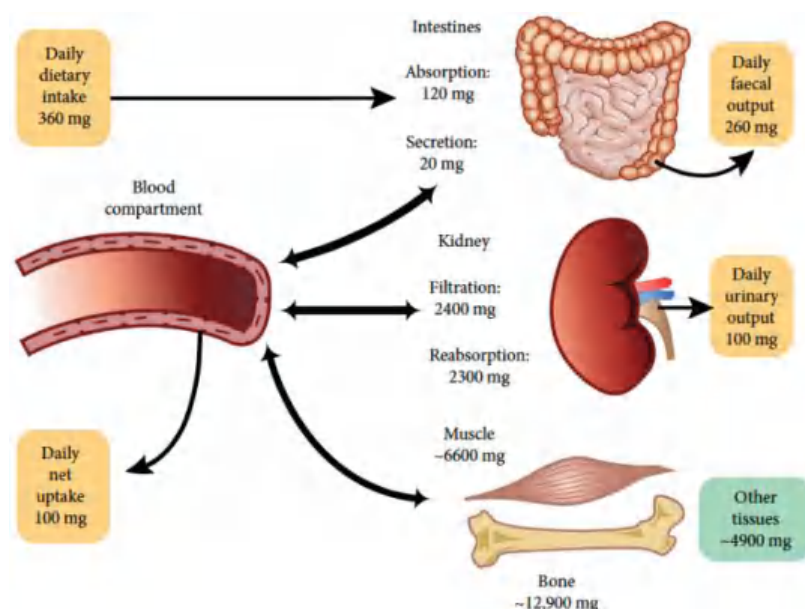
2.2.2 Metabolisme Magnesium dalam Tubuh



Homeostasis Mg dipertahankan oleh usus, tulang dan ginjal. Mg terutama di usus halus dan disimpan dalam tulang, serta kelebihan diekskresikan ginjal dan tinja. Faktor yang mengontrol absorpsi Mg belum sepenuhnya, studi mengemukakan peran hormon PTH dalam mengatur absorpsi Mg.

Proporsi Mg yang diserap dari usus tergantung pada jumlah Mg yang tertelan dan status Mg dalam tubuh (Al Alawi *et al*, 2018).

Ginjal berperan utama dalam hemostasis Mg dan pemeliharaan konsentrasi Mg plasma. Filter glomeruli sekitar 2.400 mg Mg per hari. Sekitar 95% Mg yang dieksresikan diabsorpsi kembali, terutama oleh *thick ascending limb of loop of Henle (TALH)* sekitar 65% dan 30% di *distal convoluted tubule (DCT)*. Hanya sekitar 100mg Mg yang dieksresikan dalam urin setiap hari dan ginjal dapat mengatur jumlah yang dieksresikan bergantung pada kadar Mg serum. Gambar 2.6 mengilustrasikan keseimbangan Mg dalam tubuh manusia (Al Alawi *et al*, 2018).



Gambar 2.6 Keseimbangan Mg pada tubuh manusia (Al Alawi *et al*, 2018).

2.2.3 Penyimpanan dan Sirkulasi Magnesium

Tubuh manusia dewasa normal mengandung kira-kira 1,000 mmol Mg total (22-26 gr), sekitar 67% Mg ditemukan di tulang, 31% di dalam sel (intraselular) dan sekitar 2% di serum (ekstraselular). Pada dewasa normal, Mg serum total berkisar antara 0,70 dan 1,10 mmol/L, sekitar 30% berikatan dengan protein (albumin 60-70% dan globulin), 56% terionisasi dan sisanya membentuk kompleks dengan berbagai anion seperti fosfat dan garam sitrat. Asupan Mg rata-rata pada dewasa kurang lebih 12 mmol/hari, sekitar 24-76% diserap usus dan sisanya melalui tinja dan urin (Jahnen-Dechent *and* Ketteler, 2012; Seo *and* Park,



2.2.4 Penilaian Status Magnesium

Saat ini belum terdapat metode pemeriksaan tunggal yang memuaskan untuk menilai status Mg. Pemeriksaan yang paling sederhana, berguna dan mudah tersedia adalah pengukuran total Mg serum dan uji toleransi Mg (Seo dan Park, 2008).

Dalam praktek klinis, konsentrasi Mg serum adalah tes yang paling umum digunakan untuk menilai status Mg dan kisaran referensi normal biasanya 0,7-1 mmol/L (setara dengan 1,5 - 2 mEq/L atau 1,7-2,4 mg/dl). Namun, nilai normal bervariasi dari satu laboratorium ke laboratorium lainnya dan studi yang berbeda menggunakan rentang yang sedikit berbeda. Ini sebagian dapat menjelaskan perbedaan prevalensi ketidakseimbangan Mg yang dilaporkan pada kelompok pasien yang berbeda dengan karakteristik serupa (Al Alawi *et al*, 2018).

Magnesium (Mg) serum normal tidak selalu berarti kandungan Mg total tubuh yang memadai karena hanya kurang dari 0,3% Mg total tubuh ditemukan dalam serum. Mg serum di 24 bagian besar tempat bukan bagian dari tes darah rutin dan harus dinilai dalam kondisi klinis yang relevan seperti aritmia, hipoksemia, hipokalsemia, diare dan alkoholisme kronis yang cenderung terkait dengan gangguan Mg. Penilaian juga dianjurkan jika pasien sakit kritis atau saat diberikan obat tertentu yang diketahui menyebabkan hipomagnesemia. Tabel 3. mencantumkan ukuran lain yang lebih akurat tetapi lebih jarang digunakan untuk menilai status Mg (Al Alawi *et al*, 2018).

Tabel 3. Penilaian status Mg (Al Alawi *et al*, 2018).

Uji	Komentar
Magnesium serum	Terkadang tidak adekuat karena kurang dari 0,3% magnesium tubuh total ditemukan dalam serum. Namun uji mudah, dapat diakses dan murah
Eksresi urin 24 jam atau eksresi fraksi 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 pasien dengan defisiensi magnesium normomagnesik. Menilai absorpsi magnesium oleh usus. Secara tidak langsung menilai status magnesium tulang
Konsentrasi magnesium dalam sel darah merah	Dapat memberikan indikasi awal defisiensi magnesium
sotop magnesium	Menilai absorpsi magnesium dari traktus gastrointestinal dalam pengaturan penelitian
um terionisasi	Lebih akurat, terutama pada pasien sakit kritis dengan perubahan hemodinamik yang tepat. Tidak dipengaruhi oleh albumin rendah



2.2.5 Magnesium dan Osteoarthritis Lutut

Magnesium (Mg) berperan dalam metabolisme energi, sintesis protein, asam nukleat, dan memelihara potensi listrik jaringan. Mg 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 Mg yang rendah dapat menyebabkan nyeri pada OA, termasuk efek proinflamasi dari defisiensi Mg, dan perannya dalam sensitisasi nyeri. Meskipun OA secara umum dianggap sebagai proses degeneratif yang terutama mempengaruhi kartilago artikular hialin melalui beban mekanis. Asupan Mg yang rendah telah dikaitkan dengan peningkatan kadar CRP serum. Orang dewasa yang mengonsumsi Mg kurang dari AKG memiliki kemungkinan 1,48-1,75 kali lebih tinggi untuk mengalami peningkatan CRP dibandingkan mereka yang asupan Mg normal (Shmagel *et al.*, 2018).

- **Magnesium dan Kartilago**

Ciri khas OA adalah hilangnya kartilago artikular, yang melindungi sendi selama gerakan. Namun homeostasis tulang rawan artikular bergantung pada tulang di bawahnya untuk memberikan dukungan mekanis dan suplai nutrisi. Pada lesi kartilago OA manusia, *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, sinovium adalah sumber MSCs praktis untuk regenerasi kartilago karena potensi proliferasinya dan kemampuan kondrogenik yang tinggi (Shimaya *et al.*, 2010). MSCs dapat membelah beberapa kali dan keturunannya dapat berdiferensiasi menjadi jaringan rangka seperti tulang dan kartilago (Kuang *et al.*, 2021).

Magnesium (Mg) sangat penting untuk interaksi dengan matriks ekstraseluler. Mg telah terbukti meningkatkan adhesi MSCs sinovial dan kemudian mempromosikan pembentukan matriks kartilago. Pada penelitian Shimaya *et al.*, menggunakan metode kultur sel untuk mengisolasi dan memperbanyak sinovial dari jaringan sinovial yang diambil dari pasien yang menjalani penggantian sendi lutut atau panggul yang kemudian diinkubasi dengan



Mg dalam berbagai konsentrasi untuk mengevaluasi efek Mg pada kemampuan MSCs dalam menempel dan membentuk kartilago. Dalam penelitian ini, mereka menyimpulkan bahwa Mg dapat meningkatkan kemampuan MSCs sinovial untuk menempel dan membentuk kartilago melalui pengaktifasian *integrin*, yaitu sebuah protein transmembran yang terlibat dalam adhesi selular dan signal transduksi. Pemberian Mg pada kultur MSCs sinovial dapat meningkatkan ekspresi *integrin* $\alpha 5$, $\beta 1$, dan $\beta 3$ serta memperkuat pengikatan sel ke matriks ekstraselular. Selain itu, Mg 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 Mg menunjukkan bahwa Mg dapat meningkatkan adhesi ke kolagen. Selain itu, efek ini dihambat oleh antibodi penetralisir integrin $\alpha 3$ dan $\beta 1$. Ini menunjukkan fungsi penting integrin dalam proses adhesi. Selain itu, Mg membentuk sintesis matriks kartilago selama kondrogenesis MSCs sinovial *in vitro*, yang terkait dengan antibodi penetralisir integrin $\beta 1$. Penelitian *in vitro* mengungkapkan bahwa Mg meningkatkan adhesi MSCs sinovial manusia ke defek osteokondral (Gambar 2.7) (Kuang, 2021).

Magnesium (Mg) juga berperan dalam proliferasi dan diferensiasi MSCs. Dalam penelitian Tsao *et al*, 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 Mg dalam sel. Gen ini terletak pada kromosom 2 manusia dan termasuk dalam keluarga gen transportasi Mg yang berperan dalam mengatur konsentrasi Mg dalam sel. Ekspresi *SLC41A1* dalam sel-sel tulang memainkan peran penting dalam regulasi homeostasis Mg dan mempengaruhi proses osteogenesis. Dalam studi Tsao *et al* ini, para peneliti menggunakan teknik *knockdown RNAi (RNA interference)*, yaitu teknik yang memanfaatkan molekul RNA pendek untuk menghambat atau menurunkan ekspresi gen *SLC41A1* pada MSCs. Pengaruh Mg pada osteogenesis dievaluasi dengan menambahkan ion Mg ke medium kultur sel. Hasilnya menunjukkan penurunan ekspresi *SLC41A1* menghasilkan peningkatan mineralisasi dan mengurangi penghambatan Mg selama osteogenesis. Selain itu, penurunan

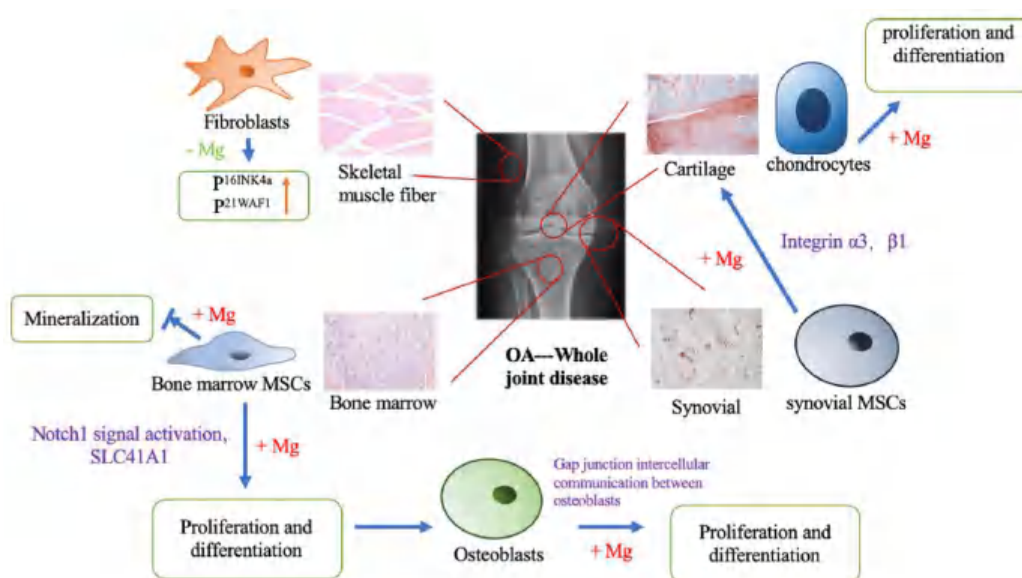


ekspresi *SLC41A1* juga meningkatkan aktivasi *mitogen-activated protein kinase* (*MAPK*) dan menghambat *Wnt/β-catenin pathway* (Tsao *et al.*, 2017).

Solute carrier family 41 member 1 berperan dalam mengangkut Mg keluar dari sel. Ketika ekspresi gen *SLC41A1* diturunkan, maka konsentrasi Mg dalam sel akan meningkat. Mg merupakan salah satu mineral penting yang berperan dalam pembentukan tulang. Selama osteogenesis, Mg diperlukan untuk membentuk matriks tulang dan mempengaruhi aktivitas sel tulang. Dalam penelitian Tsao *et al.*, penurunan ekspresi *SLC41A1* dapat mengurangi pengangkutan Mg keluar dari sel dan meningkatkan konsentrasi Mg dalam sel. Kondisi ini memungkinkan Mg untuk lebih mudah diakses oleh sel tulang untuk memenuhi kebutuhan mineral selama pembentukan tulang. Selain itu, dengan meningkatkan konsentrasi Mg dalam sel, penurunan ekspresi *SLC41A1* juga dapat mengurangi penghambatan Mg pada proses osteogenesis. 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 Mg ekstraseluler yang tinggi dapat menghambat proses mineralisasi selama diferensiasi osteogenik. *Transporter* Mg *SLC41A1* dapat mengatur diferensiasi osteogenik. Mg klorida digunakan sebagai suplemen Mg untuk mengobati *MSCs* sumsum tulang tikus. Ini dapat meningkatkan proliferasi *MSCs* melalui aktivasi sinyal *Notch1* dan menginduksi diferensiasi osteogenik. Mg memiliki pengaruh yang signifikan terhadap proliferasi dan diferensiasi *MSCs*. Selain itu, konsentrasi Mg yang tinggi dapat meningkatkan efek pengobatan *MSCs* sinovial manusia pada defek osteokondral (Gambar 2.7) (Kuang, 2021).





Gambar 2.7 Mekanisme magnesium dalam pencegahan dan pengobatan OA pada tingkat molekuler dan seluler (Kuang, 2021).

Pada studi Hu *et al*, peneliti melakukan percobaan *in vitro* dengan menggunakan MSCs dan makrofag yang diaktifkan oleh lipopolisakarida (LPS). Hasil penelitian menunjukkan bahwa Mg memiliki efek protektif terhadap diferensiasi kondrogenik dari MSCs, dan dapat mengurangi inflamasi yang disebabkan oleh makrofag aktif melalui penekanan ekspresi gen *TNF-α* dan *IL-1β*. Aktivasi makrofag dapat menghambat diferensiasi kondrogenik dari MSCs. Makrofag yang diaktifkan oleh LPS dapat menghasilkan banyak sitokin pro-inflamasi, seperti *TNF-α* dan *IL-1β*, yang kemudian dapat mempengaruhi diferensiasi kondrogenik dari MSCs. Namun, ketika Mg ditambahkan ke dalam kultur sel, diferensiasi kondrogenik berupa peningkatan ekspresi kolagen tipe II dan proteoglikan dari MSCs meningkat, dan pengekspresian sitokin *TNF-α* dan *IL-1β* oleh makrofag menurun. Hal ini menunjukkan bahwa Mg dapat menghambat inflamasi yang diinduksi oleh makrofag aktif, dan dengan demikian meningkatkan diferensiasi kondrogenik dari MSCs. Hasil ini menunjukkan potensi penggunaan Mg dalam terapi regeneratif untuk penyakit muskuloskeletal. Selain itu, studi ini



memiliki implikasi penting dalam pengembangan terapi regeneratif lainnya yang memerlukan diferensiasi MSCs, seperti dalam penyembuhan tulang, tendon, dan ligamen. Dalam kesimpulannya, penelitian ini menunjukkan bahwa Mg dapat meningkatkan diferensiasi kondrogenik dari MSCs dengan menghambat

inflamasi yang diinduksi oleh makrofag aktif. Studi ini memberikan informasi penting tentang mekanisme regulasi diferensiasi sel punca mesenkimal, dan dapat membantu pengembangan terapi regeneratif yang lebih efektif untuk penyakit muskuloskeletal (Hu *et al.*, 2018).

- **Magnesium dan Sel Tulang**

Magnesium (Mg) merupakan ion penting dalam banyak reaksi biokimia yang terjadi dalam sel, termasuk pembentukan DNA, produksi protein, dan metabolisme energi. Mg dapat meningkatkan proliferasi dan diferensiasi osteoblas, serta menginduksi aktivitas osteoblas. Kekurangan Mg dapat mempengaruhi fungsi normal sel osteoblas dan dapat mempengaruhi kemampuan sel untuk melakukan migrasi (Choi *et al.*, 2020; Kuang *et al.*, 2021).

Dua jenis sel penting yang terlibat dalam remodeling tulang yaitu osteoblas untuk pembentukan tulang dan osteoklas untuk resorpsi tulang. Terdapat keseimbangan yang baik antara osteoblas dan osteoklas dan ketika keseimbangan terganggu, struktur tulang akan terpengaruh. Konsentrasi ion Mg ekstraseluler yang tinggi memiliki efek positif pada osteoblas. Efek dari konsentrasi yang berbeda dari ekstrak Mg pada kultur bersama osteoblas dan osteoklas diselidiki. Konsentrasi tinggi ekstrak Mg mendorong proliferasi dan diferensiasi osteoblas. Monosit yang dikultur bersama dengan osteoblas menunjukkan toleransi yang lebih besar terhadap konsentrasi ekstrak Mg yang lebih tinggi. Ion Mg menginduksi aktivitas osteoblas dengan meningkatkan komunikasi pembentukan tulang. Efek ini sebanding dengan konsentrasi ion Mg dan waktu kontak (Gambar 2.7) (Kuang, 2021).

Osteoblas adalah sel pembentuk tulang yang penting dalam proses regenerasi tulang dan migrasi sel osteoblas diperlukan untuk memperbaiki kerusakan tulang. Dalam penelitian Choi *et al.*, yang menggunakan metode penelitian eksperimental untuk menguji aktivitas biokimia ion Mg pada migrasi osteoblas manusia menggunakan kultur sel osteoblas manusia yang diinkubasi dengan ion Mg pada berbagai konsentrasi mulai dari 0,5 mM hingga 4mM, dan kemudian diuji untuk mengevaluasi migrasi sel. Hasilnya menunjukkan bahwa ion Mg dapat meningkatkan migrasi osteoblas secara signifikan. Ion Mg juga

meningkatkan produksi protein dan meningkatkan aktivitas enzim yang terkait dengan migrasi sel. Dalam penelitian ini, penulis berpendapat bahwa suplementasi



Mg dapat meningkatkan migrasi osteoblas dan mempercepat proses penyembuhan tulang (Choi *et al*, 2020).

- **Magnesium dan Kondrosit**

Magnesium bermanfaat untuk proliferasi dan rediferensiasi kondrosit. Kondrosit adalah satu-satunya sel yang ditemukan di kartilago yang sehat. Studi Feyerabend *et al*, mengevaluasi efek konsentrasi Mg sulfat yang tinggi pada proliferasi dan rediferensiasi kondrosit, yaitu sel yang bertanggung jawab untuk pertumbuhan dan perbaikan tulang rawan. Hasilnya menunjukkan bahwa konsentrasi Mg yang sangat tinggi (10mM) 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 Mg yang terlalu tinggi dapat menyebabkan efek toksik pada kondrosit dan mengurangi proliferasi dan rediferensiasi sel. Selain itu, diamati bahwa pembentukan kartilago dihambat dengan meningkatnya konsentrasi Mg ekstraseluler. Oleh karena itu, peningkatan konsentrasi Mg pada level yang optimal dapat memicu jalur sinyal seluler yang positif dan meningkatkan pertumbuhan dan perbaikan tulang rawan. Konsentrasi Mg yang sangat tinggi dapat mendukung proliferasi dan rediferensiasi kondrosit, namun perlu dilakukan penentuan konsentrasi Mg yang optimal untuk mendukung pertumbuhan dan perbaikan tulang rawan secara efektif (Gambar 2.7) ((Killilea and Ames, 2008; Kuang *et al.*, 2021).

Jalur MAPK/ERK dan NF- κ B 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 kinase yang bertanggung jawab untuk memicu respon seluler. Di sisi lain, jalur NF- κ B adalah jalur sinyal seluler yang berperan dalam mengatur respons imun dan inflamasi sel. Jalur ini diaktifkan oleh berbagai stimulus seperti infeksi, kerusakan jaringan, dan stres oksidatif. Aktivasi jalur NF- κ B dapat menginduksi proliferasi sel dan memicu diferensiasi sel menjadi jenis berbeda (Feyerabend *et al*, 2006).



- **Magnesium dan Fibroblas**

Magnesium (Mg) juga dapat mempengaruhi fibroblas manusia, lebih khusus lagi defisiensi Mg menyebabkan penuaan seluler fibroblas manusia. Pada penelitian Killilea *et al* 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 ekspresi protein p16INK4a dan p21WAF1 dibandingkan dengan kultur. Selain itu, kondisi kultur sel yang kekurangan Mg juga mempercepat gesekan telomer pada fibroblas manusia. Kekurangan Mg mempercepat proses penuaan selular dengan meningkatkan laju pembelahan sel yang tidak normal dan merusak fungsi sel. Sel-sel yang kekurangan Mg menunjukkan perubahan dalam morfologi sel, termasuk ukuran sel yang lebih kecil dan bentuk yang tidak teratur. Selain itu, kelompok yang kekurangan Mg memiliki laju pembelahan sel yang lebih tinggi dan lebih banyak mengalami kerusakan DNA, yang merupakan tanda dari penuaan selular (Killilea *et al*, 2008; 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 tidak lagi 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).

2.3 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 and Honsawek, 2015).

2.3.1 Peran dan Sumber Vitamin D



erikut adalah peran vitamin D dari beberapa studi (Bikle, 2014):

Membantu meningkatkan penyerapan kalsium pada saluran pencernaan

- Mineralisasi tulang
- Membantu regulasi kalsium dan fosfat didalam darah
- Modulasi fungsi neuromuskuler
- Modulasi fungsi sistem imun
- Membantu proliferasi, diferensiasi dan apoptosis sel
- Meredam inflamasi

Sumber utama vitamin D manusia disintesis dari paparan kulit terhadap sinar matahari. Radiasi ultraviolet (UV) B dengan panjang gelombang 290-315 nanometer, biasanya antara jam 10.00-15.00. Vitamin D yang diproduksi di kulit dapat bertahan setidaknya dua kali lebih lama di dalam darah dibandingkan dengan vitamin D di saluran cerna. Konsentrasi previtamin D di kulit mencapai keseimbangan pada kulit putih dalam waktu 20 menit setelah paparan sinar UVB dan dibutuhkan 3-6 kali lebih lama untuk kulit berpigmen (Singh *et al.*, 2020).

Sumber lain vitamin D berasal dari diet seperti ikan berminyak, seperti salmon, mackerel, tuna, dan jamur merupakan sumber yang kaya vitamin D. Sejumlah kecil vitamin D juga ditemukan dalam hati sapi, keju, dan kuning telur. Vitamin D dari makanan ini terutama dalam bentuk vitamin D3 dan metabolitnya 25(OH)D3 (Lappe, 2011; Singh *et al.*, 2020). Beberapa sumber vitamin D dari makanan dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Sumber dan kandungan vitamin D (Ran and Declan P, 2010).

Sumber		Kandungan vitamin D*
Sumber alami	Ikan salmon segar (3,5 oz)	600-1000 IU vitamin D3
	Ikan salmon kaleng (3,5 oz)	300 – 600 IU vitamin D3
	Ikan sarden kaleng (3,5 oz)	300 IU vitamin D3
	Ikan makarel kaleng (3,5 oz)	250 IU vitamin D3
	Ikan tuna kaleng (3,6 oz)	230 IU vitamin D3
	Cod liver oil (1 sendok makan)	400-1000 IU vitamin D3
	Jamur shitake segar (3,5 oz)	100 IU vitamin D2
	Jamur shitake kering (3,5 oz)	1600 IU vitamin D2
	Kuning telur	20 IU vitamin D3 atau D2
	Paparan sinar matahari UVB (0,5 MED [†])	3000 IU vitamin D3



Sumber		Kandungan vitamin D*
Makanan yang difortifikasi	Mentega terfortifikasi	50 IU/3,5 oz vitamin D3
	Susu terfortifikasi	100 IU/8 oz vitamin D3
	Jus jeruk terfortifikasi	100 IU/8 oz vitamin D3
	Yogurt terfortifikasi	100 IU/8 oz vitamin D3
	Margarin terfortifikasi	430 IU/3,5 oz vitamin D3
	Keju terfortifikasi	100 IU/3 oz vitamin D3
	Sereal terfortifikasi	100 IU/sajian vitamin D3

*IU merujuk pada international units, yang setara dengan 25 ng

† Radiasi UVB sekitar 0,5 MED akan terabsorpsi rata-rata setelah paparan 5-10 menit pada tangan dan kaki (tergantung waktu, musim, sensitivitas kulit, latitude)

Berbagai faktor mengurangi produksi vitamin D3 pada kulit, termasuk waktu, musim, pigmentasi kulit, penggunaan tabir surya topical, latitude dan faktor penuaan menurunkan jumlah *7-dehydrocholesterol* di kulit sekitar 50% antara usia 20 dan 80 tahun (Nair and Maseeh, 2012; Singh *et al.*, 2020).

2.3.2 Metabolisme Vitamin D dalam Tubuh

Vitamin D memiliki dua bentuk utama, D2 dan D3. Vitamin D2, juga dikenal sebagai *ergocalciferol*, diproduksi terutama oleh tumbuhan dan jamur dan merupakan bagian dari asupan vitamin D. Vitamin D3 adalah bentuk endogen yang diproduksi oleh manusia (Mabey and Honsawek, 2015).

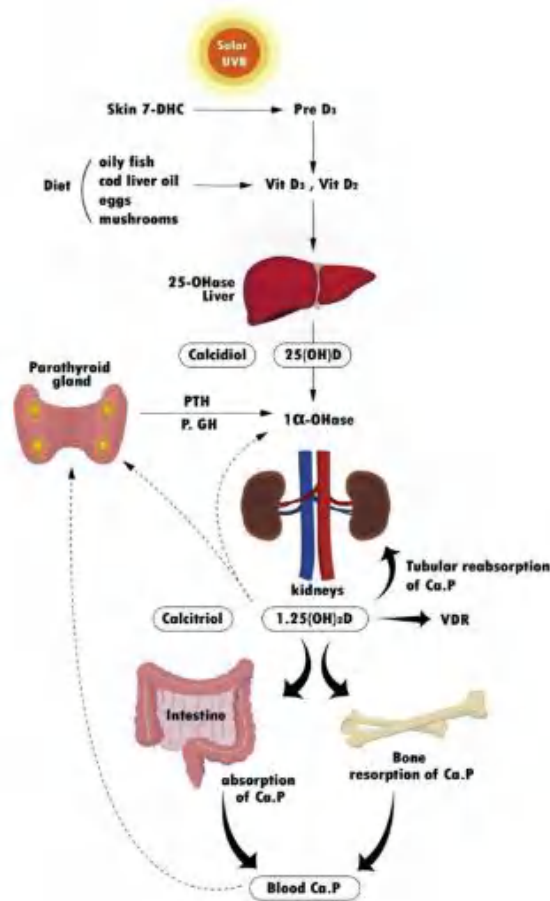
Vitamin D adalah vitamin yang larut dalam lemak. Diagram alir pemrosesannya ditunjukkan pada Gambar 2.8. Beberapa makanan secara alami mengandung vitamin D (*oily fish*, seperti sarden, tuna, mackerel, salmon, dan minyak ikan cod, kuning telur, jamur shiitake, hati atau daging). Sebanyak 90% vitamin D di sintesis di kulit setelah radiasi UVB. *Cholecalciferol* (vitamin D3) berasal dari sumber hewani dan *ergocalciferol* (vitamin D2) berasal dari tumbuhan. Prekursor seperti kolesterol (*7-dehidrokolesterol*) dalam sel epidermis kulit dapat diubah setelah radiasi UVB (panjang gelombang 290-315 nm) menjadi pra-vitamin D, yang juga terisomerisasi menjadi vitamin D3. Baik vitamin D3 dan D2 secara biologis tidak aktif. Mereka membutuhkan konversi enzimatik lebih lanjut ke bentuk aktifnya. Pertama, ia mengalami *25-hidroksilasi* di hati menjadi *25(OH)D* (*kalsidiol*), bentuk sirkulasi utama vitamin D, dengan waktu paruh 2-3 minggu.



Itu diubah di ginjal melalui *1- α -hidroksilasi* menjadi bentuk paling aktif, *1,25(OH)₂D* (*kalsitriol*), dengan waktu paruh 4-6 jam. Proses ini didorong oleh PTH parator lainnya, termasuk hipofosfatemia dan hormon pertumbuhan. *1- α -hidroksilasi* juga terjadi di tempat non renal, seperti makrofag alveolar, osteoblas,

kelenjar getah bening, plasenta, usus besar, payudara dan keratinosit. Bentuk aktif 1,25(OH)₂D ini berfungsi melalui reseptor vitamin D (VDR) yang secara universal diekspresikan dalam sel berinti. Peran biologis terpentingnya adalah mempromosikan diferensiasi enterosit dan penyerapan kalsium usus, memfasilitasi homeostasis kalsium. Pada saat hipokalsemia, kadar kalsium terionisasi dalam plasma turun dan ini dideteksi oleh reseptor kalsium kelenjar paratiroid. PTH disekresikan oleh kelenjar paratiroid, yang merangsang *1- α -hidroksilasi* di ginjal untuk membuat lebih banyak 1,25(OH)₂D dari sirkulasi 25(OH)D. Peningkatan 1,25(OH)₂D meningkatkan transportasi kalsium di dalam usus, tulang, dan ginjal, dan selanjutnya mengatur aktivitas osteoblas dan osteoklas. Saat kalsium plasma naik kembali ke normal, sekresi PTH akan menurun. Lingkaran fisiologis vitamin D dan homeostasis kalsium ini menunjukkan bahwa 25(OH)D yang bersirkulasi cukup penting untuk mempertahankan sintesis 1,25(OH)₂D dan kadar kalsium plasma yang adekuat. Namun, defisiensi vitamin D dapat mengakibatkan sirkulasi 25(OH)D yang tidak adekuat, yang menurunkan sintesis 1,25(OH)₂D dan absorpsi kalsium, meningkatkan kadar PTH. Selain itu, karena VDR ditemukan tidak hanya di usus kecil, tetapi juga di usus besar, osteoblas, limfosit T dan B teraktivasi, sel mononuklear, sel pulau beta dan organ utama, seperti otak, jantung, kulit, gonad, prostat, dan payudara (Mabey and Honsawek, 2015).





Gambar 2.8 Metabolisme dan bioaktivitas vitamin D
(Mabey and Honsawek, 2015)

Diagram alir metabolisme vitamin D. Panah padat menunjukkan efek langsung dari produknya dan garis putus-putus menunjukkan umpan balik negatif kalsium plasma atau $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (Ca: kalsium; 7-DHC: 7-dehidrokolesterol; GH: hormon pertumbuhan; $1\alpha\text{OHase}$: 1- alfa-hidroksilase; 25-OHase : 25-hidroksilase; P: fosfat, PTH: hormon paratiroid; VDR: reseptor vitamin D; Vit: vitamin).

Reseptor vitamin D (VDR), melalui aksi $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ adalah faktor transkripsi nuklear yang mengatur ekspresi gen dalam berbagai tipe sel. Setelah berikatan dengan vitamin D, VDR membentuk heterodimer dengan reseptor *retinoid* X (RXR). Kompleks resultan yang dihasilkan mengenali dan mengikat elemen respons vitamin D (VDREs) yang terdiri dari 2 motif heksamernik yang dipisahkan oleh 3 *base-pair spacer*. Studi *genomewide* telah mengidentifikasi antara 2.000 dan 8.000 VDRE tergantung pada jenis sel. Karena perannya yang penting dalam pensinyalan vitamin D, gen VDR dan protein terkaitnya telah banyak diteliti dan banyak penyakit termasuk OA. Pada gen VDR, sejumlah *polimorfisme* telah diidentifikasi dan dipelajari bernama *EcoRV*, *Tru9I*, *FokI*, *BsmI*, *Apal*, dan



TaqI. Empat yang terakhir telah menjadi pusat investigasi untuk kemungkinan keterlibatan dalam OA. *BsmI* dan *ApaI* keduanya terletak di intron 8, dan *TaqI* ditemukan di ekson 9. SNP ini dianggap sinonim karena fakta bahwa mereka tidak mengubah residu asam amino yang diterjemahkan dalam produk protein akhir. Sebaliknya, *FokI* dianggap tidak identik karena polimorfisme T/C pada akhirnya mengubah urutan asam amino dan dengan demikian mengubah lokasi kodon awal yang berarti ada 2 bentuk protein VDR, salah satunya adalah 3 asam amino lebih panjang dari yang lain (Mabey and Honsawek, 2015).

2.3.3 Penyimpanan dan Sirkulasi Vitamin D

Vitamin D di simpan di jaringan adiposa dan tidak dilepaskan saat dibutuhkan. Produk 36system36n36m vitamin D diekskresikan melalui empedu 36system36n, dan sangat sedikit yang dieliminasi melalui urin. Hal ini 36system36n disebabkan oleh *reuptake* ginjal dari metabolit vitamin D yang terikat pada DBP, sebagaimana dimediasi oleh 36system reseptor *cubilin-megalin* (Bartoszynski and Shelah, 2018)

2.3.4 Penilaian Status

Untuk menguji status vitamin D, serum 25(OH)D adalah biomarker yang diterima. Meskipun 1,25(OH)₂D adalah bentuk vitamin D yang bersirkulasi aktif, namun mengukur tingkat ini tidak memungkinkan karena cepat diregulasi oleh ginjal (Kulie *et al.*, 2009).

Menurut *National Institutes of Health*, konsentrasi serum 25(OH)D yang sufisien > 20 ng/mL - 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 efek kesehatan yang merusak (Garfinkel *et al.*, 2017).

Beberapa faktor risiko yang dapat menyebabkan defisiensi vitamin D tertera pada tabel 5. (Chang and Lee, 2019):



Tabel 5. Faktor risiko defisiensi vitamin D

Inadekuat sintesis vitamin D pada kulit	• Kulit gelap • Usia (bayi, dewasa, usia lanjut) • Obesitas • Hambatan fisik paparan UVB (pakaian, penggunaan <i>sunscreen</i>) • Faktor geografi (<i>latitude</i>, musim dingin)
Inadekuat asupan diet vitamin D	• Diet tidak seimbang - <i>Vegetarian</i> - Gangguan makan (<i>anoreksia nervosa</i>, <i>bulimia nervosa</i>) • Sindrom malabsorpsi - Malabsorpsi intestinal (<i>Celiac disease</i>, <i>Crohn's diseases</i>, <i>colitis ulceratif</i>) - Insufisiensi pankreati (fibrosis kistik) - Sindrom kolestatik (atresia biliar) - Reseksi <i>gut</i> (<i>short bowel syndrome</i>)
Faktor perinatal	• Vitamin D defisiensi selama kehamilan • Prematuritas
Gangguan genetik atau endokrin	• Penyakit liver / ginjal kronik • Hiperparatiroid, defisiensi hormon pertumbuhan • Resistensi vitamin D herediter
Pengobatan	• Antikonvulsan (carbamazepine, phenytoin, phenobarbital) • Agen antiretroviral untuk pengobatan HIV • Agen azole antifungi (ketoconazole) • Glucocorticoid

Untuk mencegah defisiensi vitamin D, direkomendasikan asupan vitamin D harian. Rekomendasi asupan harian vitamin D berdasarkan usia dan jenis kelamin tertera pada tabel 6. Batas atas yang direkomendasikan adalah 2000 IU setiap hari (Kulie *et al.*, 2009; Singh *et al.*, 2020).

Tabel 6. Rekomendasi suplemen vitamin D (Singh *et al.*, 2020)

Recommended Dietary Allowances (RDAs) vitamin D "National Institute of Health"				
Usia	Laki-laki	Perempuan	Kehamilan	Laktasi
0-12 bulan	400 IU	400 IU		
1-13 tahun	600 IU	600 IU		
14-18 tahun	600 IU	600 IU	600 IU	600 IU
0 tahun	600 IU	600 IU	600 IU	600 IU
0 tahun	600 IU	600 IU		
0 tahun	800 IU	800 IU		



2.3.5 Vitamin D dan Osteoarthritis Lutut

Osteoarthritis (OA) adalah penyakit serius yang ditandai dengan degradasi kartilago artikular dan kerusakan pada jaringan sendi lainnya. Nutrisi makanan dapat digunakan sebagai pengobatan non farmakologi penting untuk OA. Diet yang dilengkapi dengan vitamin D memiliki efek positif pada ketebalan tulang rawan sendi dan pelumasan sendi (Shmagel *et al.*, 2018).

- **Vitamin D dan Inflamasi**

Vitamin D adalah imunoregulator kunci dalam reduksi inflamasi, dan telah terbukti memberikan pengaruh pada limfosit T dan B, makrofag, dan 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 respons seluler terhadap TNF- α dan IL-1 dan memungkinkan untuk upregulasi IL-10 (Garfinkel *et al.*, 2017).

- **Vitamin D dan Tulang**

Osteoarthritis mempengaruhi semua jaringan di dalam sendi; jenis jaringan utama termasuk kartilago artikular, tulang subkondral, dan membran sinovial yang melapisi sendi yang sakit. Perubahan dalam proses fisiologis yang terjadi pada jaringan ini pada akhirnya mengarah pada perkembangan OA. Ada dua jenis sel utama pada tulang subkondral yang menjadi perhatian khusus pada OA: osteoblas dan osteoklas. Perubahan dalam aktivitas seluler normal menyebabkan remodeling tulang, sklerosis, dan pembentukan osteofit. Vitamin D diketahui memainkan peran penting dalam perilaku proses metabolisme dalam tulang yang memiliki berbagai efek dalam patofisiologi OA (Mabey *and* Honsawek, 2015).

- Osteoblas

Vitamin D, khususnya 1,25(OH) $_2$ D, 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

lapat distimulasi oleh 1,25(OH) $_2$ D dan yang fungsi utamanya adalah akan dan mineralisasi tulang. Osteoblas, khususnya sel yang immatur, presikan VDR; ini menunjukkan osteoblas sebagai target kunci untuk



pensinyalan vitamin D. Pada OA ekspresi fenotipik osteoblas ini terganggu (Mabey and Honsawek, 2015).

Aspek penting dalam patofisiologi OA adalah angiogenesis. Perkembangan dan perluasan jaringan vaskular telah diamati pada sinovium, meniscus, *pannus*, osteofit, dan *osteochondral junction* di dalam sendi OA yang terkena. 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 tulang rawan. *Vascular Endotel Growth Factor* (VEGF) adalah sitokin angiogenik poten yang memainkan peran penting dalam OA. Ekspresi VEGF diatur sebagian oleh 1,25(OH)₂D pada osteoblas OA. Selain itu, potensi angiogenik media kultur yang diambil dari osteoblas OA meningkat secara signifikan setelah pengobatan vitamin D *in vivo*. Pengamatan ini mendukung gagasan bahwa osteoblas dapat mengatur angiogenesis pada tulang subchondral dan oleh karena itu dapat menghubungkan vitamin D dengan perkembangan dan perkembangan OA (Mabey and Honsawek, 2015).

- Osteoklas

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-) 9, dan *artrate-resistant acid phosphatase*. Sementara 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, meskipun laporan bertentangan dan tergantung pada teknik yang digunakan. Namun, vitamin D dianggap bekerja secara tidak langsung melalui aktivitas osteoblastik dan aktivasi dari pensinyalan RANKL (Mabey and Honsawek, 2015).

- **Vitamin D dan Kartilago Artikular**



i adalah jaringan avaskular dan aneural yang terdiri dari kondrosit dalam kstraseluler yang sebagian besar terdiri dari kolagen tipe II, proteoglikan, ekan. Kartilago artikular bersifat heterogen, setiap lapisan mengandung

matriks ekstraseluler kompleks yang terbuat dari proteoglikan, aggrekan, dan kolagen tipe II serta kondrosit kartilago artikular memiliki reseptor vitamin D yang mengatur transkripsi gen dan respon biologis sel. Matriks diproduksi oleh kondrosit, yang merupakan satu-satunya sel yang ditemukan pada kartilago artikular dewasa. Sel-sel ini bertanggung jawab untuk remodeling dan 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).

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



Perubahan patofisiologis pada OA mempengaruhi tulang periarticular, dan tulang yang normal membutuhkan vitamin D. Oleh karena itu, tingkat vitamin D yang suboptimal dapat merusak metabolisme tulang dan menjadi ciri khas OA. Selain itu, ekspresi reseptor vitamin D diregulasi dalam kondrosit

OA manusia. Studi Framingham menemukan peningkatan tiga kali lipat dalam risiko perkembangan OA untuk pasien di tertiles tengah dan terendah dari kadar serum 25(OH)D. Kadar serum vitamin D yang rendah juga memprediksi hilangnya ruang sendi dan pertumbuhan osteofit (Ameye and Chee, 2006).

- **Vitamin D Reseptor (VDR)**

Meskipun efek fungsional dari *polimorfisme* ini tetap sulit dipahami, empat *polimorfisme* telah menjadi perhatian khusus dalam penyelidikan dalam studi asosiasi dengan OA. Telah ditemukan bahwa *polimorfisme* genetik dapat dikaitkan dengan peningkatan kerentanan OA tangan simetris pada wanita Finlandia. Selain itu, sebuah penelitian pada tahun 1997 tentang wanita pascamenopause dengan OA lutut menemukan kemungkinan hubungan antara *polimorfisme Taql* dan peningkatan risiko OA. Meta-analisis baru-baru ini di mana ditemukan bahwa ada hubungan yang kecil tetapi signifikan secara statistik antara *polimorfisme Apal* dan kerentanan terhadap OA pada populasi Asia, sebuah hubungan yang tidak diamati pada orang Eropa. Analisis ini mencakup 9 dari 10 studi sebelumnya selain 3 laporan baru dengan total 2.104 pasien OA dan 2.939 kontrol. Hubungan yang mungkin ditemukan antara *polimorfisme FokI* dan OA (Mabey and Honsawek, 2015).

- **Vitamin D dan Kondrosit**

Kondrosit adalah jenis sel yang bertanggung jawab untuk produksi dan pemeliharaan matriks ekstraseluler (ECM) di tulang rawan. 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 biasanya avaskular dan menerima nutrisi dan faktor pertumbuhan terutama dari cairan sinovial. Selain itu, kondrosit ada dalam densitas sel yang relatif rendah dan akibatnya produksi dan perbaikan ECM menjadi lambat. Kondrosit hipertrofik dan proliferasi mengekspresikan VDR dan kondrosit OA lebih dari sel sehat. Selain itu, keberadaan ekspresi VDR dikaitkan dengan ekspresi MMP, khususnya MMP-1, MMP-3, dan MMP-9. MMP secara enzimatik mendegradasi tulang dan kartilago, yang tidak menguntungkan



. Kondrosit telah terbukti secara langsung mengatur osteoklastogenesis pensinyalan VDR yang mengarah ke induksi ekspresi RANKL. ya, 1,25(OH)₂D dan fosfat anorganik terlibat dalam hipertrofi dan

gangguan mineralisasi pada kondrosit osteoarthritis dengan mengaktifkan ERK1/2 melalui pensinyalan FGF-23 (Mabey *and* Honsawek, 2015).

- **Vitamin D dan 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 serum 25(OH)D dan kekuatan otot dan fungsi ekstremitas bawah. RCT telah menunjukkan efikasi suplementasi vitamin D untuk meningkatkan kekuatan otot dan keseimbangan dan mengurangi risiko jatuh. Tingkat minimum 25(OH)D 24 ng/mL (60 nmol/L) diperlukan untuk pencegahan jatuh, dan kadar 25(OH)D yang 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 paha depan dengan konsentrasi serum 25 OH)D yang rendah (Barker *et al.*, 2014; Lappe, 2011).

2.4 Performa Fisik

Performa fisik dapat diartikan dengan kemampuan untuk bergerak atau kemampuan untuk melakukan aktivitas sehari-hari dan diklasifikasikan sebagai *activity* pada diagram ICF. Performa fisik yang buruk diketahui terkait dengan disabilitas, peningkatan jumlah kunjungan rumah sakit, status kesehatan yang buruk dan kualitas hidup yang lebih rendah, serta tingkat kematian yang lebih tinggi (Dobson *et al.*, 2012).



danya nyeri, penurunan luas gerak sendi, kelemahan otot paha pada OA lutut dapat mengakibatkan pasien kesulitan dalam melakukan aktivitas sehari-hari, seperti berjalan, naik tangga, dan bangun dari duduk ke berdiri. Ketika

bangun dari duduk ke berdiri terdiri dari empat fase yaitu fase momentum fleksi (dimulai dengan inisiasi gerakan dan berakhir tepat sebelum pantat terangkat dari kursi (0% - 18%)), fase transfer momentum (dimulai saat pantat terangkat dan berakhir ketika dorsifleksi pergelangan kaki maksimal tercapai (18% - 40%)), fase ekstensi (dimulai segera setelah dorsifleksi pergelangan kaki maksimal dan berakhir ketika pinggul berada pada posisi maksimal ekstensi, termasuk ekstensi kaki dan batang tubuh (40% - 91%)), dan fase stabilisasi (dimulai ketika *trunk* dan anggota gerak bawah telah berada pada posisi *upright* setelah menyelesaikan fase ekstensi dan berakhir pada posisi panggul sedikit maju ke depan) (J. Li *et al.*, 2021; Schenkman *et al.*, 1990).

Sebuah studi pasien OA lutut menunjukkan keterbatasan fungsi dalam kehidupan sehari-hari setelah mengalami OA lutut terlebih lagi di Indonesia yang sebagian besar masyarakatnya memiliki budaya jongkok untuk buang air besar atau buang air kecil menyebabkan pasien OA lutut sulit melakukan aktivitas tersebut. Sehingga sangat penting untuk menjaga fungsi mobilisasi ini untuk menjaga kemandirian pada pasien OA. Oleh karena itu, pemeriksaan fungsi mobilisasi dan komponen modal mobilisasi seperti keseimbangan, kualitas otot, dan kebugaran kardiorespirasi menjadi penting pada pasien OA lutut (Chase *et al.*, 2018; Dharmika *et al.*, 2022).

Komponen keseimbangan, kualitas otot, dan kebugaran kardiorespirasi memerlukan alat-alat yang tidak semua fasilitas kesehatan memiliki atau sumber daya manusia dapat melakukannya sehingga diperlukan pemeriksaan sederhana untuk memeriksa fungsi-fungsi tersebut, salah satunya adalah pemeriksaan *sit to stand* (STS) atau bisa disebut juga *chair stand test* (CST). Pemeriksaan STS lebih dipilih untuk dilakukan karena gerakan duduk berdiri adalah salah satu gerakan yang paling sering dilakukan dan menjadi salah satu penentu penting terkait dengan kapasitas fungsional dan kemandirian. Gerakan duduk berdiri juga menguji fungsi keseimbangan seseorang dengan adanya perpindahan *center of gravity* (CoG) dan *base of support* (BoS) yang relatif kecil serta menguji kekuatan otot-otot terutama pada anggota gerak bawah tanpa perlu ruang yang luas, seperti pada pemeriksaan *timed up and go* (TUG), *4-meter walk test*, *6-minute walking test* (6MWT) dan *short physical performance battery* yang juga sering dilakukan (Dall & Kerr, 2010; Patrizio *et al.*, 2021).

berdasarkan *systematic review* Dobson *et al*, *30-second sit to stand test* terbukti merupakan salah satu pengukuran yang dapat digunakan untuk



menilai performa fisik dan mobilitas fungsional pasien OA lutut, yang menilai jumlah repetisi duduk ke berdiri yang dapat dilakukan selama 30 detik (Dobson *et al.*, 2012). Pasien dengan OA lutut mengalami peningkatan ko-kontraksi otot lutut lateral dan peningkatan kekakuan sendi lutut selama berjalan. Dengan demikian, STS pada pasien dengan OA lutut mungkin merupakan gerakan yang tidak efisien. Dalam studi STS sebelumnya untuk pasien dengan OA lutut, Patsika *et al* melaporkan bahwa kinerja STS yang lebih lambat disebabkan oleh penggunaan otot ekstensor lutut yang kurang efisien. Turcot *et al* mendemonstrasikan bahwa pasien dengan OA lutut mencondongkan tubuh ke depan untuk mengurangi nyeri dan mengimbangi otot yang lebih lemah. Studi oleh Dharmmika *et al* menunjukkan korelasi negative antara usia, durasi OA lutut dan hasil 30STS yang artinya setiap bertambahnya usia, onset (durasi) gejala OA akan disertai dengan penurunan skor 30STS (Dharmmika *et al.*, 2022).

2.4.1 Magnesium dan Performa Fisik

Konsentrasi Mg yang cukup diperlukan untuk mempertahankan kinerja otot yang optimal dan toleransi latihan. Kekuatan genggam, torsi ekstensi lutut secara signifikan memiliki kadar Mg yang lebih tinggi. Studi sebelumnya yang dilakukan pada sukarelawan muda menemukan bahwa status Mg sangat memengaruhi kinerja otot, mungkin karena peran kunci magnesium dalam metabolisme energik, transpor transmembran, serta kontraksi dan relaksasi otot. Penurunan kadar Mg menyebabkan kerusakan struktural pada sel otot melalui peningkatan stres oksidatif dan gangguan homeostasis kalsium intraseluler. Dalam sebuah penelitian, suplementasi Mg (hingga 8 mg/kg setiap hari) meningkatkan kekuatan otot (+20% dari torsi ekstensi lutut puncak) pada individu muda yang tidak terlatih. Demikian pula, subjek muda yang aktif secara fisik mengalami peningkatan kinerja daya tahan dan penurunan penggunaan oksigen selama latihan submaksimal setelah suplementasi magnesium. Sebaliknya, wanita pascamenopause yang diberi makan 180 versus 320 mg Mg/hari memiliki detak jantung dan konsumsi oksigen yang lebih tinggi selama latihan submaksimal, mungkin terkait dengan penurunan konsentrasi magnesium eritrosit dan otot rangka (Dominguez *et al.*, 2009).



2.4.2 Vitamin D dan Performa Fisik

Banyak studi observasi telah menyelidiki hubungan klinis antara konsentrasi serum vitamin D dan performa fisik. Dalam *penelitian Invecchiare in Chianti* (InCHIANTI) pada 966 individu, terdapat hubungan yang signifikan antara kadar vitamin D yang rendah dan performa fisik yang buruk yang dinilai dengan tes kekuatan genggaman dan kemampuan berdiri dari kursi (*sit to stand test*). Kadar vitamin D yang lebih tinggi menunjukkan 5x lebih pada tes *sit to stand* pasien usia lanjut (Halfon *et al.*, 2015).

Studi oleh Manoy *et al* menemukan bahwa pasien OA lutut yang mendapatkan suplementasi vitamin D secara signifikan meningkatkan kekuatan genggaman dan performa fisik dan studi sebelumnya menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D pada lansia dengan kekurangan vitamin D mengurangi atrofi serat otot tipe II dan meningkatkan ukuran serat otot tipe I dan II, serta konsentrasi VDR (Manoy *et al.*, 2017).

2.4.4 Metode 30 Second Sit To Stand (30STS)

Prinsip metode ini adalah mengukur jumlah repetisi siklus duduk dalam durasi waktu 30 detik. Penggunaan pemeriksaan ini secara meluas digunakan untuk melihat kemampuan fungsional seseorang pada berbagai kondisi seperti osteoarthritis lutut (Gill *et al.*, 2022; Chen *et al.* 2022).

Sebuah *systematic review* yang melaporkan bahwa 30STS memiliki nilai reliabilitas test-retest yang sangat baik yaitu sebesar 0.84 – 0.93 dan reliabilitas inter-rater yang kuat dengan nilai ICC 1 (Mijnarends *et al.*, 2013; Telenius *et al.*, 2015). Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa 30STS merupakan pemeriksaan yang dapat diinterpretasikan secara konsisten pada waktu dan oleh pemeriksa yang berbeda. Selain memiliki nilai reliabilitas yang baik, 30STS memiliki korelasi yang kuat dengan kekuatan anggota gerak bawah ($r = 0.78$), korelasi kuat dengan kebugaran kardiorespirasi ($r = 0.533$) dan dengan keseimbangan dinamis ($r = 0.501$) (Yee *et al.*, 2021). Sehingga, pemeriksaan ini dapat memberi gambaran dari kekuatan, kebugaran, dan keseimbangan populasi lansia.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) telah menetapkan *cut-point* yang dapat digunakan secara umum pada populasi lansia (45able 7) (Gill *et al.*, 2016)



Tabel 7. Nilai normal 30s-STS (Madhushri *et al.* 2016)

Usia	Laki-laki			Perempuan		
	Bawah rata-rata	Rata-rata	Atas rata-rata	Bawah rata-rata	Rata-rata	Atas rata-rata
60-64	<14	14-19	>19	<12	12-17	>17
65-69	<12	12-18	>18	<11	11-16	>16
70-74	<12	12-17	>17	<10	10-15	>15
75-79	<11	11-17	>17	<10	10-15	>15
80-84	<10	10-15	>15	<9	9-14	>14
85-89	<8	8-14	>14	<8	8-13	>13
90-94	<7	7-12	>12	<4	4-11	>11

2.4.5 Prosedur Pemeriksaan 30STS

Berdasarkan pedoman dari CDC, prosedur STS dimulai dengan menyiapkan alat dan persiapan pasien. adapun alat-alat yang diperlukan adalah kursi dengan sandaran tanpa pegangan tangan dengan tinggi kursi 17 inchi atau disesuaikan dengan tinggi *head of fibula* (Zumbrunnen *et al.*, 2022) dan *stopwatch*. Sebelum melakukan pemeriksaan lakukan penjelasan terkait tujuan dan prosedur pemeriksaan pada pasien kemudian minta kesediaan pasien untuk dilakukan pemeriksaan. Selama prosedur pemeriksaan, instruksikan kepada pasien:

1. Duduk di tengah kursi
2. Lipat kedua tangan di depan dada (silangkan pada pergelangan tangan)
3. Pastikan kedua telapak kaki menyentuh lantai pada posisi plantigrade
4. Posisi duduk tegak dan instruksikan untuk memulai siklus duduk berdirisetelah diberi aba-aba “mulai”.
5. Lakukan sesuai dengan metode (mengulang 5 kali atau dilakukan selama 30 detik)

Apabila waktu telah berakhir dan posisi pasien dalam keadaan berdiri tegak, maka gerakan tersebut dihitung sebagai siklus duduk berdiri. Apabila pasien tidak mampu berdiri tanpa bantuan tangan, maka pasien dapat diinstruksikan untuk menggunakan tangan saat fase *lift-off* dan saat pasien berdiri, tidak akan untuk berpegangan dan melipat kedua tangannya ke depan dada (17; McAllister & Palombaro, 2020).



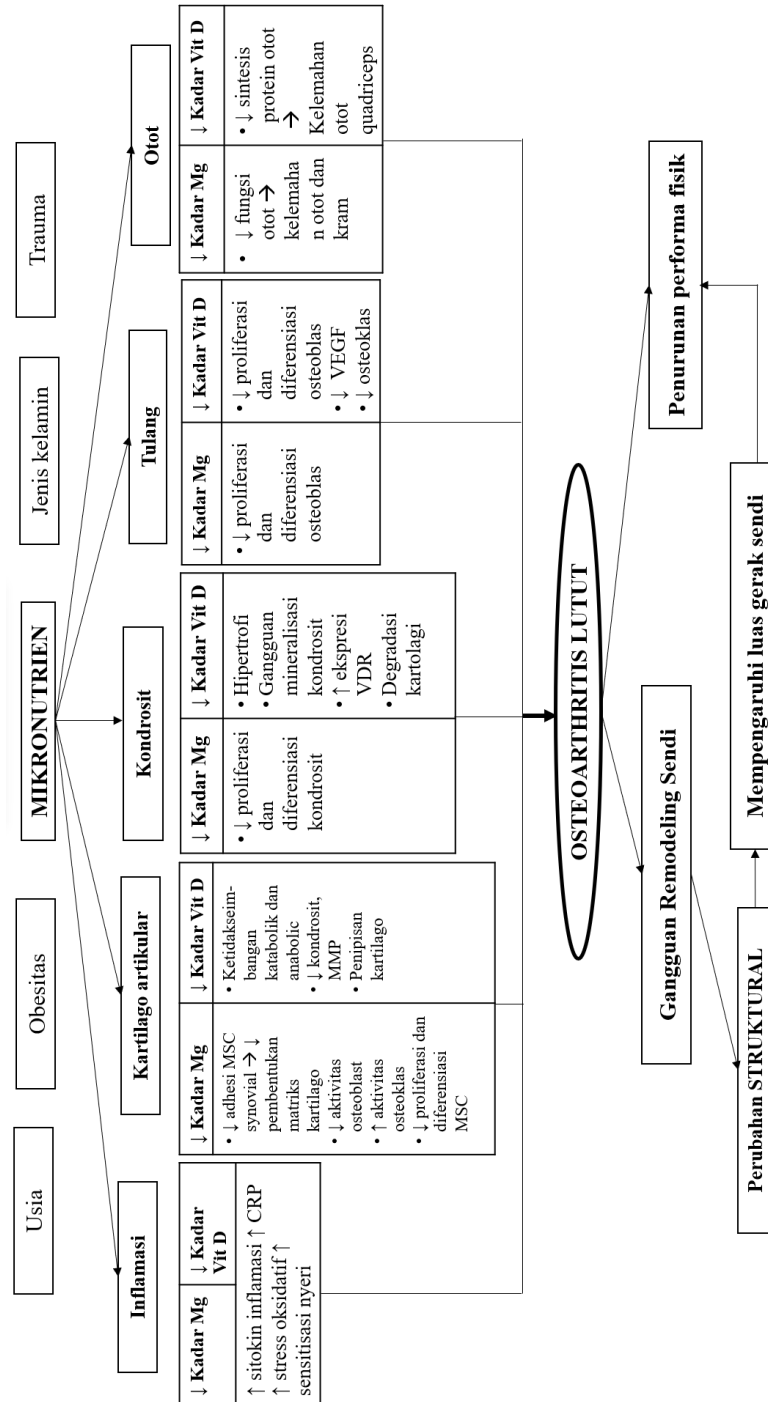
Adapun hal-hal yang perlu diperhatikan terkait kontraindikasi pemeriksaan ini adalah apabila pasien diinstruksikan untuk tidak melakukan *weightbearing* pada anggota gerak bawah, instruksi pembatasan lingkup gerak sendi anggota gerak bawah, dan ketidakmampuan memahami instruksi. Adapun *precaution* yang perlu diperhatikan adalah adanya nyeri yang dirasakan pada panggul, lutut, pergelangan kaki, dan bagian punggung setelah mencoba 1 siklus duduk berdiri (Gao *et al.*, 2021).



BAB III

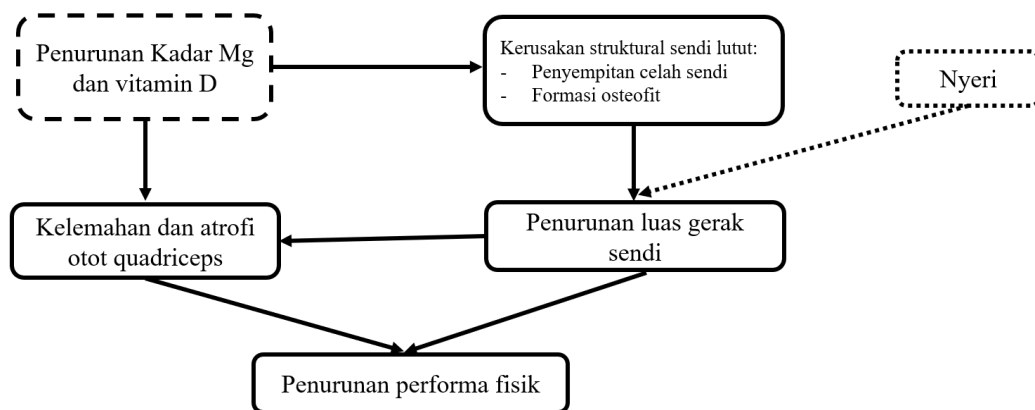
KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

3.1 Kerangka Teori



Gambar 3.1 Kerangka Teori





Gambar 3.2 Kerangka Konsep

- - - - - : Variabel independen
 ————— : Variabel dependen
 : Variabel kontrol

3.3 Hipotesis Penelitian

Adapun hipotesis pada penelitian ini adalah:

Hipotesis nol (H_0):

- 1) Tidak terdapat hubungan kadar magnesium serum terhadap luas gerak sendi dan *30-second sit so stand test* pada pasien OA.
- 2) Tidak terdapat hubungan kadar vitamin D serum terhadap luas gerak sendi dan *30-second sit so stand test* pada pasien OA.

Hipotesis alternatif (H_a):

- 1) Terdapat hubungan kadar magnesium serum terhadap luas gerak sendi dan *30-second sit so stand test* pada pasien OA.
- 2) Terdapat hubungan kadar vitamin D serum terhadap luas gerak sendi dan *30-second sit so stand test* pada pasien OA.

