

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Osteoarthritis (OA) adalah penyakit sendi kronis yang serius yang ditandai dengan degradasi tulang rawan artikular dan kerusakan pada jaringan sendi lainnya yang dapat menyebabkan nyeri, kecacatan dan kehilangan fungsi (Kuang *et al.*, 2021; Long *et al.*, 2022). Insidensi OA meningkat seiring bertambahnya usia, dan wanita memiliki angka yang lebih tinggi daripada pria, terutama setelah usia 50 tahun (Hamood *et al.*, 2021). Secara global, prevalensi kasus OA meningkat sebesar 113,25%, dari 247,51 juta pada tahun 1990 menjadi 527,81 juta pada tahun 2019 (Long *et al.*, 2022). Di Asia diperkirakan penderita osteoarthritis akan meningkat sebanyak dua kali lipat dalam dua dekade mendatang, yaitu dari 6,8% pada tahun 2008 menjadi 16,2 % pada tahun 2040 (Andriyasa *et al.*, 2013). Sementara itu, berdasarkan data dari RISKESDAS 2018, prevalensi penyakit sendi di Indonesia tercatat sekitar 7,3% dan osteoarthritis merupakan penyakit sendi yang umum terjadi (Kementrian Kesehatan RI, 2019). Menurut penelitian yang dilakukan di rumah sakit Hasan Sadikin Bandung pada tahun 2007 dan 2010 dilaporkan bahwa terdapat 1297 kasus reumatik dan 74,48% diantaranya merupakan osteoarthritis dan sekitar 87% merupakan osteoarthritis lutut (Agung AP *et al.*, 2017).

Nyeri adalah gejala yang paling menonjol pada osteoarthritis dan sangat terkait dengan penurunan fungsi kemampuan fungsional. Studi yang dilakukan di masa lalu telah menunjukkan bahwa berbagai faktor seperti jenis kelamin, usia, *body mass index*, pendidikan, faktor psikologis, faktor genetik, dan struktur patologi lokal berhubungan dengan nyeri lutut. Nyeri pada OA lutut juga dikaitkan dengan sensitisasi perifer dan sentral (Kloppenborg & Berenbaum, 2020; Mease *et al.*, 2011; Fu, 2018).

Pedoman *Osteoarthritis Research Society Internasional (OARSI)* dan *American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS)* terakhir merekomendasikan kombinasi modalitas terapi nonfarmakologis dan farmakologis untuk manajemen pasien dengan osteoarthritis lutut. Rekomendasi farmakologi mencakup obat-obatan analgetik oral dan topikal (parasetamol, *non-steroidal anti-inflammatory drugs/NSAIDs*, opioid, antidepresan, capsaicin), suplemen (kondroitin, glukosamin) dan injeksi intraartikuler (kortikosteroid, viskosuplemen, *platelet-rich plasma*, terapi stem sel), sementara rekomendasi nonfarmakologi mencakup modifikasi gaya hidup (pengurangan berat badan, olahraga), terapi fisik (latihan penguatan, aerobik, latihan berbasis air), intervensi biomekanik (penggunaan *brace*, *foot orthoses*), agen fisik (modalitas termal, elektroterapi), akupunktur, latihan gait, program pendidikan manajemen diri, dan terapi psikologis (Parker

et al., 2018). Pedoman manajemen OA ini dinilai signifikan dalam menurunkan nyeri, namun sekitar 35-60% melaporkan nyeri sendi yang konsisten yang tidak berubah dari waktu ke waktu selama beberapa bulan atau tahun (Rice *et al.*, 2019).

Saat ini terdapat bukti bahwa elemen mikronutrien dapat digunakan sebagai manajemen nonfarmakologis untuk OA, salah satunya dengan menggunakan magnesium (Mg). Magnesium merupakan unsur paling melimpah keempat dalam tubuh manusia dan kation intraseluler kedua paling banyak dalam sel tubuh setelah potasium yang berfungsi sebagai 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)*. Magnesium juga terlibat dalam pemeliharaan fungsi normal otot dan saraf, irama jantung, kekuatan tulang, dan sistem kekebalan tubuh (Vormann dan Anke, 2002; Al Alawi *et al.*, 2018) namun tingkat suboptimal Mg semakin memburuk seiring bertambahnya usia (Fiorentini *et al.*, 2021; Kuang *et al.*, 2021; Wu *et al.*, 2019). Defisiensi Mg dikaitkan dengan sejumlah besar penyakit termasuk OA dan telah dilaporkan bahwa suplementasi Mg pada pasien usia lanjut dengan OA, bisa memperbaiki gejala dan perkembangan penyakit (Kuang *et al.*, 2021; Wu *et al.*, 2019).

Sejumlah studi mendukung peran Mg dalam memblokir sensitisasi sentral melalui efeknya pada reseptor *N-methyl-D-aspartate (NMDA)*, yang dapat mempengaruhi nyeri inflamasi dan nyeri neuropatik. Magnesium akan memblokir masuknya kalsium melalui reseptor ini dan mencegah potensial sinyal nyeri (Stroebe *et al.*, 2018; Shin *et al.*, 2020). Selain itu, terdapat bukti bahwa Mg terlibat dalam diferensiasi dan proliferasi kondrosit serta mengurangi kadar serum sel inflamasi seperti IL-1 dan TNF- α (Shmagel *et al.*, 2018; Hu *et al.*, 2018), meningkatkan adhesi *mesenchymal stem cells (MSCs)* sinovial dan membentuk matriks kartilago (Shimaya *et al.*, 2010), meningkatkan proliferasi dan diferensiasi *MSCs* (Tsao *et al.*, 2017) dan meningkatkan proliferasi dan diferensiasi osteoblas (Kuang, 2021; Choi *et al.*, 2020) yang akan berdampak pada perbaikan nyeri pada OA.

Berdasarkan uraian tersebut, penulis tertarik untuk melakukan penelitian ini dengan tujuan untuk mengetahui hubungan kadar magnesium serum dengan intensitas nyeri pada pasien osteoarthritis lutut.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut: Apakah terdapat hubungan antara kadar magnesium serum dengan intensitas nyeri pada pasien osteoarthritis lutut?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui hubungan antara kadar magnesium serum dengan intensitas nyeri pada pasien osteoarthritis lutut.

1.3.2 Tujuan khusus

- 1) Mengukur kadar magnesium serum pada pasien osteoarthritis lutut.
- 2) Mengukur skala intensitas nyeri pada pasien osteoarthritis lutut dengan *Numeric Pain Rating Scale* (NPRS).
- 3) Menetapkan hubungan antara kadar magnesium serum dengan intensitas nyeri pada pasien osteoarthritis lutut.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Sebagai sumber ilmu pengetahuan mengenai kadar magnesium serum dengan hubungannya terhadap intensitas nyeri pada pasien osteoarthritis lutut.

1.4.2 Manfaat metodologik

Mengetahui hubungan kadar magnesium serum dengan intensitas nyeri pada pasien osteoarthritis lutut melalui penelitian observasional dengan desain *cross sectional*.

1.4.3 Manfaat aplikatif

- 1) Kadar magnesium serum yang rendah dapat menjadi salah satu rujukan intensitas nyeri yang berat pada osteoarthritis lutut.
- 2) Kadar magnesium serum yang rendah dapat dijadikan salah satu rujukan untuk memberikan terapi tambahan berupa mikronutrien yaitu magnesium untuk mencegah dan mengurangi intensitas nyeri pada osteoarthritis lutut.
- 3) Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan sehingga dapat menjadi rujukan untuk penelitian terkait selanjutnya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Osteoarthritis Lutut

2.1.1 Definisi

Osteoarthritis (dari kata latin *osteo*: tulang, *arthro*: sendi, *itis*: inflamasi) merupakan proses terjadinya inflamasi kronik pada sendi sinovium, dan kerusakan mekanis pada kartilago sendi dan tulang (Zaki, 2013). Osteoarthritis merupakan penyakit sendi degeneratif, bersifat progresif lambat ditandai pertumbuhan baru tulang dan tulang rawan pada perbatasan sendi (*osteofit*), terjadinya pembentukan kista dan sklerosis pada tulang subkondral disertai sinovitis ringan dan fibrosis kapsuler. Perubahan pada membran sinovial ini disertai nyeri biasanya setelah aktivitas berkepanjangan, dan kekakuan khususnya pada pagi hari atau setelah inaktivitas, dan melemahnya otot-otot yang menghubungkan sendi (Zaki, 2013; Soeroso *et al.*, 2016).

Osteoarthritis adalah salah satu penyakit kronik yang ditandai dengan adanya perubahan susunan kartilago pada sendi sehingga tulang bergesekan satu sama lain dan mengakibatkan kekakuan, nyeri, dan gangguan pergerakan (WHO, 2010).

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 (Salehi-Abari, 2016).

2.1.2 Faktor risiko

Sebelumnya OA 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 konstitusional dan mekanik, termasuk integritas sendi, predisposisi genetik, peradangan lokal, tekanan mekanik, dan proses selular dan biomekanikal (Lespasio *et al.*, 2017).

Terjadinya OA dipengaruhi oleh faktor risiko yaitu umur (proses penuaan), jenis kelamin, genetik, berat badan, cedera sendi, dan olahraga (Pratama, 2019).

1. Usia

Prevalensi dan insiden OA radiografi dan gejala sangat meningkat dengan usia. Hubungan antara usia dan risiko OA kemungkinan banyak faktor, yaitu kerusakan oksidatif, penipisan kartilago, melemahnya otot. Selain itu, ada stres mekanik pada sendi sekunder akibat kelemahan otot, perubahan proprioseptif dan perubahan gaya berjalan. Osteoarthritis erat kaitannya dengan usia, bukti radiografi dari OA kebanyakan terjadi pada orang dengan usia 65 tahun.

2. Jenis kelamin

Meskipun banyak hubungan dan mekanisme yang belum dimengerti dengan baik, telah dilaporkan bahwa prevalensi lebih tinggi dari OA terjadi pada wanita usia lanjut.

3. Genetik

Faktor genetik diduga juga berperan pada kejadian OA lutut, hal tersebut berhubungan dengan abnormalitas kode genetik untuk sintesis kolagen yang bersifat diturunkan. Meskipun mekanisme genetik penyakit ini sebenarnya tidak diketahui, tampak jelas bahwa tingkat ekspresi pada pasien OA dan pasien sehat berbeda dan bahwa pewarisan genetik merupakan faktor yang harus dipertimbangkan untuk mendiagnosis dan mengobati OA.

4. Berat badan

Obesitas meningkatkan risiko OA lutut melalui berbagai mekanisme : peningkatan pemuatan sendi, perubahan komposisi tubuh, efek negatif yang berhubungan dengan peradangan dan faktor perilaku seperti berkurangnya aktifitas fisik dan diikuti dengan hilangnya perlindungan terhadap kekuatan otot. Lebih lanjut, seperti yang telah diduga bahwa prevalensi dari obesitas mendorong dan kemungkinan akan meningkatkan kejadian OA lutut dan kebutuhan terhadap artroplasti lutut.

5. Cedera sendi

Trauma lutut akut termasuk robekan pada ligamentum *cruciatum* dan meniskus merupakan faktor risiko timbulnya OA lutut. Studi Framingham menemukan bahwa orang dengan riwayat trauma lutut memiliki risiko 5-6 kali lipat lebih tinggi untuk menderita OA lutut. Hal tersebut biasanya terjadi pada kelompok usia yang lebih muda serta dapat menyebabkan kecacatan yang lama.

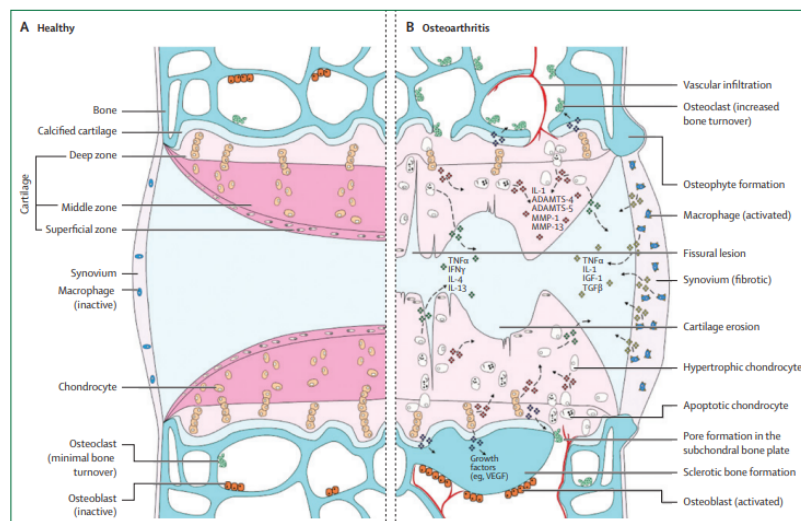
6 Olahraga

Athlet olahraga yang mengalami benturan keras dan membebani lutut seperti sepak bola, lari maraton dan kung fu memiliki risiko yang meningkat untuk menderita OA lutut.

Disisi lain seseorang yang memiliki aktivitas minim sehari-hari juga berisiko mengalami OA lutut. Ketika seseorang tidak melakukan gerakan, aliran cairan sendi akan berkurang.

2.1.3 Patologi

Sebelumnya OA dipercaya terjadi semata-mata karena adanya degradasi kartilago. 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 (Gambar 2.1) (Glyn-Jones *et al.*, 2015).



Gambar 2.1 Patofisiologi osteoarthritis (Glyn-Jones *et al.*, 2015)

- **Kartilago**

Kartilago merupakan jaringan target pada OA. Kartilago memegang peranan vital dalam fungsi proteksi sendi. Struktur ini akan dilubrikasi dengan cairan sinovial yang dihasilkan oleh sel-sel sinovial untuk meredam friksi di antara dua tulang saat mulai bergerak. Makromolekul yang menjadi konstituen utama kartilago adalah kolagen tipe 2 serta agrekan, suatu proteoglikan yang terikat dengan asam hialuronan. 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 agrekan secara spesifik diperankan oleh agrekanase yaitu *ADAMTS-4* dan *ADAMTS-5* dibantu oleh *MMP*. Kedua protein pengurai (kollagenase dan agrekanase) tersebut menjalankan fungsinya di daerah matriks teritorial sekitar kondrosit. Pada penderita OA, kedua substansi tersebut tidak hanya bekerja di matriks teritorial, tapi juga berekspansi hingga lapisan superfisial dari kartilago. Hal inilah yang menyebabkan terjadinya destruksi masif pada keseluruhan kartilago (Felson, 2011).

Beberapa molekul lain juga berkontribusi dalam memicu terjadinya OA. Sitokin yang dihasilkan khususnya oleh kondrosit, yakni *interleukin-1 (IL-1)*, terbukti menstimulasi pembentukan proteinase dan menekan sintesis matriks kartilago. *TNF-alpha* juga memainkan peran yang serupa dengan *IL-1*. *Nitric Oxide (NO)* yaitu suatu mediator proinflamasi lainnya yang menghasilkan efek penekanan pada sintesis agrekan 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 histologis, kartilago pada OA ditandai dengan deplesi agrekan, perubahan bentuk dari kolagen matriks, serta hilangnya kolagen matriks terkhusus kolagen tipe 2 (Felson, 2011).

- **Tulang subkondral**

Rusaknya kartilago pada OA 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, 2011).

- **Sinovium**

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

- **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).

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).

Kekakuan pada sendi 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).

Nyeri merupakan gejala yang paling sering timbul pada pasien OA. Nyeri biasanya dirasakan ketika beraktivitas dan membaik saat istirahat. Sumber terjadinya nyeri pada OA sebenarnya 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).

Awalnya, nyeri pada sendi OA terjadi secara episodik selama gerakan dan pembebanan sendi (hiperalgesia) dan nyeri ini dapat ditimbulkan oleh aktivitas tertentu. Nyeri ini merupakan ciri khas nyeri nosiseptif. Pada tahap selanjutnya, nyeri yang konstan dapat terjadi bahkan saat istirahat dan malam hari. Terdapat diskusi, apakah nyeri sendi dan khususnya nyeri OA sebagian bersifat neuropatik. Menurut definisi, nyeri neuropatik adalah konsekuensi langsung dari lesi atau penyakit yang mempengaruhi sistem somatosensori dan harus terdapat distribusi neuroanatomi yang masuk akal dari rasa nyeri yang berhubungan dengan wilayah persarafan perifer. Jadi, komponen neuropatik akan menyiratkan bahwa neuron yang menginervasi sendi mengalami beberapa kerusakan dan kondisi seperti itu dapat menyebabkan rasa nyeri dengan sendirinya, terlepas dari perubahan patologis pada sendi. Berdasarkan kuesioner seperti *PainDETECT* dan deskripsi nyeri oleh pasien, beberapa laporan menyimpulkan bahwa sebagian pasien menderita nyeri neuropatik. Misalnya, Hochman *et al.*, 2010 melaporkan bahwa 34% pasien dalam penelitian mereka menderita nyeri neuropatik karena pasien mengeluhkan nyeri terbakar, kesemutan, mati rasa, nyeri yang menjalar dan intensitas nyeri yang tinggi (Eitner, 2017).

Mengidentifikasi berbagai jenis nyeri OA penting karena akan mengarahkan pada dasar pengobatan. Nyeri nosiseptif, inflamasi dan neuropatik adalah jenis nyeri yang berbeda dengan mekanisme yang berbeda. Nyeri OA secara klasik dianggap sebagai kondisi nyeri nosiseptif yang timbul dari beban abnormal pada sendi yang rusak. Perubahan dalam biomekanik sendi akan membuka saluran ion mekanis pada ujung saraf nosiseptif yang menyebabkan timbulnya nyeri spesifik ini. Pada beberapa pasien, ada komponen inflamasi pada rasa nyerinya. Saat sendi OA rusak, saraf di tulang subkondral terpapar ke

lingkungan intra-artikuler yang kaya akan mediator inflamasi. Saraf sensoris di jaringan sendi lainnya, seperti sinovium dan meniskus, juga bersentuhan dengan molekul pro-algesik ini, yang menyebabkan sensitisasi perifer dan timbulnya nyeri inflamasi. Serangan nosiseptor terus menerus dapat menyebabkan peningkatan rangsangan neuron tingkat kedua di *dorsal horn* medulla spinalis. Proses sensitisasi sentral ini menambah sinyal nosiseptif sehingga memperkuat sensasi nyeri. Mengingat bahwa neuron orde kedua ini juga menerima input dari jaringan yang jauh dari sendi yang terkena, sensitisasi sentral bertanggung jawab atas fenomena nyeri alih (Fu, 2017).

Tidak seperti nyeri nosiseptif yang disebabkan oleh kerusakan jaringan aktual atau rangsangan yang berpotensi merusak jaringan, nyeri neuropatik adalah nyeri yang disebabkan oleh lesi atau penyakit pada sistem somatosensori yang meliputi serabut saraf perifer (serabut A β , A δ , dan C) dan saraf di susunan saraf pusat. Selama perkembangan OA, kerusakan saraf dapat terjadi pada sendi yang cedera, *dorsal root ganglion* dan medulla spinalis. Mekanisme dan mediator yang terlibat dalam kerusakan saraf OA tidak jelas. Sebuah studi baru-baru ini menemukan bahwa asam lisofosfatidat mediator lipid diregulasi dalam cairan sinovial OA, di mana asam lisofosfatidat ini mendemyelinasi saraf perifer, menyebabkan nyeri neuropatik sendi. Nyeri neuropatik perifer dapat diukur dengan mudah dengan elektromiografi/*nerve conduction velocity*. Gambaran klinis seperti nyeri terbakar, parestesia, hiperalgesia mekanik dan termal, allodynia, nyeri paroksismal dan mati rasa dapat digunakan untuk membedakan nyeri neuropatik dari nyeri nosiseptif kronis. Banyak alat skrining, seperti pertanyaan *Douleur Neuropathique 4*, *Leeds Assessment of Neuropathic Symptom and Signs* atau skala *PainDETECT* semuanya dapat digunakan untuk membantu diagnosis. Tinjauan sistematis baru-baru ini menunjukkan bahwa prevalensi nyeri neuropatik pada orang dengan OA lutut cukup besar, sebesar 23%. Nyeri neuropatik tidak responsif terhadap analgesik umum, seperti *NSAID*, sehingga obat-obatan seperti *duloxetine* dan pemberian *lignocaine* sistemik diperlukan untuk mengatasi jenis nyeri ini (Fu, 2017).

2.1.5 Patomekanisme nyeri pada osteoarthritis

a. Sensitisasi perifer

Dalam kondisi inflamasi, sistem nosiseptif berkembang ke keadaan hipereksitabilitas dan diaktifkan oleh rangsangan yang biasanya *non-noxious*. Sensitisasi perifer diinduksi dalam jam pertama setelah timbulnya inflamasi dan dapat bertahan selama berminggu-minggu. Sebagian besar nosiseptor sendi tetap diam dalam kondisi normal tetapi menjadi terstimulasi ketika kerusakan sendi terjadi, yang mengintensifkan sensasi nyeri sendi pada arthritis. Banyak mediator inflamasi dan produk molekul terkait kerusakan jaringan berkurang

ambang eksitasi pada neuron ambang tinggi, membuat nosiseptor sendi ini lebih cenderung merespon keduanya (*non-noxious* dan *noxious*). Sinyal kemudian berjalan melalui *ascending pathway* ke pusat sistem saraf pusat yang lebih tinggi, di mana mereka ditafsirkan sebagai rasa nyeri. Faktor intrinsik dan ekstrinsik memiliki potensi untuk mengubah sensitivitas nyeri di sepanjang jalur nyeri dari sendi ke otak (Fu, 2017).

Ciri patologis OA adalah kerusakan dan *remodeling* sendi artikular dengan tulang yang disertai perubahan, seperti osteofit, sklerosis dan kista. Hilangnya kartilago artikular secara progresif menyebabkan perkembangan penyempitan ruang sendi, yang terjadi bersamaan dengan *remodeling* tulang subkondral, pembentukan osteofit dan sinovitis. Studi menunjukkan bahwa rasa nyeri memiliki hubungan yang kuat dengan lesi medulla spinalis, sinovitis dan efusi sendi. Inflamasi memainkan peran penting dalam perkembangan OA dan juga merupakan kontributor untuk nyeri kronis. Hal ini memicu serangkaian peristiwa yang didorong oleh mediator inflamasi, seperti protease, prostaglandin, neuropeptida dan sitokin. Penelitian pada hewan telah menunjukkan bahwa sitokin dan kemokin dapat berpartisipasi dalam memicu rasa nyeri dengan bertindak langsung pada nosiseptor sendi. Stimulasi nosiseptor sendi lebih lanjut didorong oleh neovaskularisasi dari kartilago artikular dan meniskus, di mana kekuatan tekan dan hipoksia dapat merangsang pembentukan saraf sensorik baru di kartilago dan meniskus (Fu, 2017).

Pada manusia, sendi lutut dipersarafi oleh serabut saraf perifer sensoris dan simpatis, yang melakukan tindakan seperti nosisepsi, vasoregulasi dan proprioepsi. Saraf sensorik terdiri dari serabut A δ yang tipis dan bermielin (grup III; konduksi cepat) dan serabut C tanpa mielin (grup IV; konduksi lambat), yang menginervasi kapsul sendi, sinovium, ligamen, meniskus, periosteum dan tulang subkondral. Serabut A β bermielin tebal (grup II) yang menginervasi membran sinovial, kapsul sendi, bursa periartikular, bantalan lemak, ligamen, meniskus dan periosteum tulang yang berdekatan terutama bertanggung jawab untuk mekanosensasi *non-noxious* dan proprioepsi (Fu, 2017).

Karena kartilago artikular tidak diinervasi dan bersifat avaskular dalam kondisi fisiologis normal. Saraf sensorik dan simpatis dapat muncul di kartilago artikular pada OA ringan dan berat melalui saluran pembuluh darah. Serabut A β diaktifkan oleh gerakan sendi, sedangkan serat A δ dan C diaktifkan oleh rangsangan mekanis, termal, dan kimia *noxious* seperti mediator inflamasi. Serabut A δ dari perifer ke lamina I dan V *dorsal horn* medulla spinalis, sedangkan serabut C bersinaps dengan neuron orde kedua di lamina II *dorsal horn* (Fu, 2017).

b. Sensitisasi sentral

Peningkatan input nosiseptif dari sendi menyebabkan perubahan kompleks pada susunan saraf pusat yang disebut sensitisasi sentral. Dalam keadaan sensitisasi sentral, neuron nosiseptif pada berbagai tingkat neuraksis menjadi hipereksitasi, dan karenanya, pemrosesan nosiseptif diperkuat. Sensitisasi sentral memiliki komponen spinal dan supraspinal. Nyeri OA tidak murni perifer, meskipun perifer merupakan sumber masalahnya. Nyeri OA juga melibatkan perubahan multimodalitas dalam pemrosesan nosiseptif di medulla spinalis dan otak. Sensitisasi sentral, berbeda dengan sensitisasi perifer, merupakan keadaan abnormal dari respon atau peningkatan keuntungan dari sistem nosiseptif. Hasil sensitisasi sentral dari plastisitas sistem saraf pusat, dan itu menghasilkan hipersensitivitas nyeri dengan meningkatkan aktivitas saraf spontan, mengurangi ambang aktivasi dan memperluas bidang reseptif. Nyeri hipersensitivitas dapat hadir dengan hiperalgesia (kepekaan meningkat terhadap rangsangan *noxious*), allodynia (nyeri sebagai respon terhadap rangsangan yang biasanya *non-noxious*), area yang lebih luas dari bidang reseptif nyeri dan durasi nyeri yang lebih lama. Studi menunjukkan bahwa ada ketidaksesuaian antara keparahan nyeri dan tingkat kerusakan sendi. Fakta bahwa faktor sentral berperan dalam OA mungkin sebagian menjelaskan mengapa komorbiditas gejala somatik yang berhubungan dengan kondisi nyeri sentral yang umum di OA dan tidak disebabkan oleh peristiwa perifer murni (Fu, 2017).

Sensitisasi sentral melibatkan nosiseptif *ascending* yang berlebihan dan sinyal *inhibitory descending* yang kurang dan dipertahankan oleh input nosiseptif perifer dari sendi OA. *Ascending pathway* muncul dari *dorsal horn* medulla spinalis, di mana aferen primer membuat sinapsis pertama dengan interneuron atau neuron proyeksi, yang menyampaikan sinyal nyeri ke hipotalamus, talamus, *brainstem*, amigdala dan korteks prefrontal. Sensitisasi sentral telah diidentifikasi pada pasien OA dengan pencitraan otak dan pengujian sensorik kualitatif. Sensitisasi sentral menunjukkan intensitas dan durasi nyeri yang lebih tinggi, banyaknya area yang menyakitkan dan nyeri yang lebih luas (Fu, 2017).

2.1.6 Diagnosis

Gejala osteoarthritis 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 ACR 1986. Berdasarkan panduan tersebut, OA lutut dapat ditegakkan secara klinis, radiologi, dan laboratorium (R. Altman, 1986). Adapun kriteria diagnosisnya sebagai berikut (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2014; Perkins *et al.*, 2017).

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
7. Laju endap darah <40 mm/jam
8. Faktor rematoid <1:40
9. Cairan sinovial 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

Diagnosis banding yang menyerupai penyakit osteoarthritis :

- *Inflammatory arthropaties*
- Arthritis kristal (gout atau pseudogout)
- Bursitis (a.r trochanteric, pes anserinus)
- sindroma nyeri pada *soft tissue*
- Nyeri penjaran dari organ lain (*referred pain*)
- Penyakit lain dengan manifestasi artropati (penyakit neurologi, metabolik, dll)

2.2 Magnesium

2.2.1 Peran dan sumber magnesium

Magnesium 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 2.1 (Al Alawi *et al.*, 2018).

Tabel 2.1. Peran magnesium dalam tubuh manusia

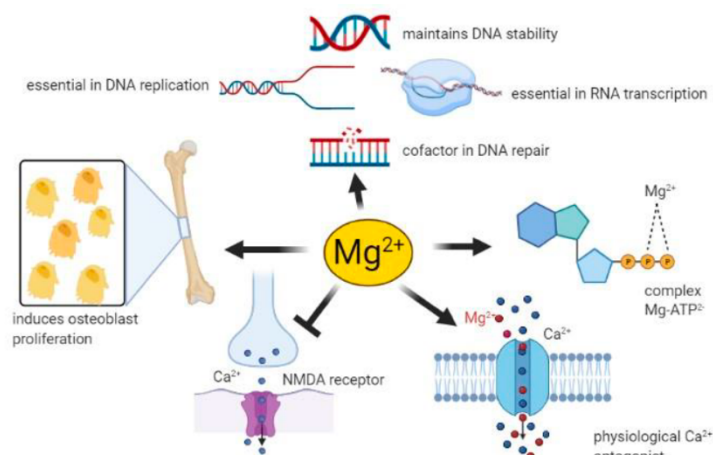
Kofaktor untuk enzim yang terlibat dalam: sintesis protein, transmisi otot dan saraf, konduksi neuromuskuler, regulasi glukosa darah dan tekanan darah
Peran dalam transpor aktif: memfasilitasi transpor aktif ion kalsium dan kalium melintasi membran sel, yang penting untuk konduksi impuls saraf, kontraksi otot, menjaga tonus vasomotor dan irama jantung normal
Peran struktural: penting untuk struktur tulang, protein, banyak enzim, mitokondria, <i>DNA</i> dan <i>RNA</i>
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.

Sumber : Al Alawi, A. M., Majoni, S. W., and Falhammar, H. (2018). Magnesium and human health: perspectives and research directions. *International journal of endocrinology*, 2018.

Keterlibatan Mg dalam banyak proses seluler ditunjukkan pada (Gambar 2.2). Pada Gambar 2.2 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 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.
- 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 serum Mg yang rendah meningkatkan aktivitas reseptor *NMDA* sehingga meningkatkan masuknya Ca dan natrium (Na) dan eksitabilitas neuronal.



Gambar 2.2 Keterlibatan biokimia magnesium dalam proses seluler (Fiorentini *et al.*, 2021)

Sumber magnesium didapatkan dari makanan, asupan suplemen, dan obat-obatan. Magnesium 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. Magnesium 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 2.2. 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).

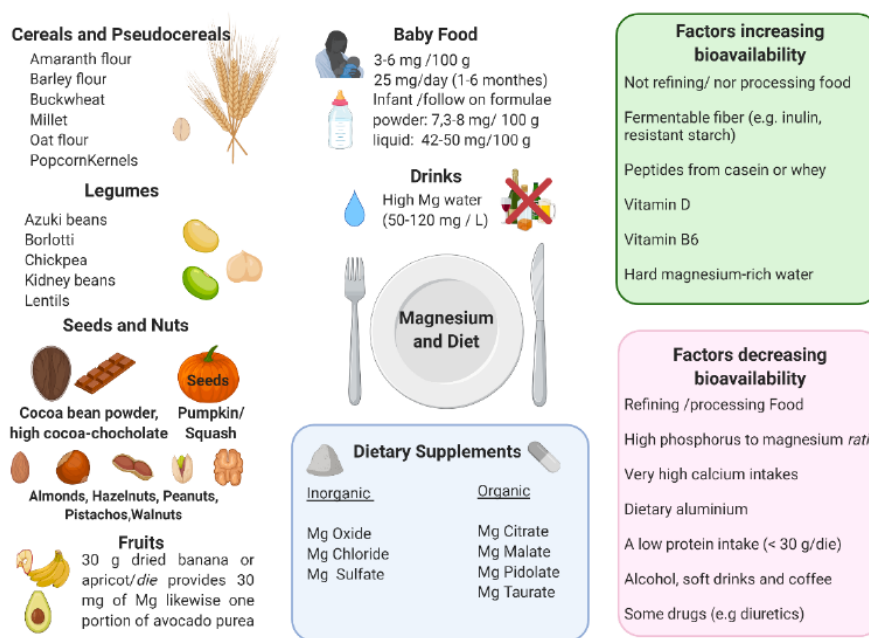
Tabel 2.2 Kandungan magnesium pada beberapa makanan pilihan

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 makanan untuk mencantumkan kandungan magnesium kecuali magnesium telah ditambahkan ke dalam makanan. Makanan yang menyediakan 20% atau lebih DV dianggap sebagai sumber nutrisi yang tinggi, tetapi makanan yang memberikan persentase DV lebih rendah juga berkontribusi pada pola makan yang sehat.

Sumber : National Institutes of Health. Magnesium Fact Sheet For Health Professionals, Office of Dietary Supplements; 2020.

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 2.3 (Fiorentini *et al.*, 2021).



Gambar 2.3 Magnesium dan diet. Sumber utama magnesium, suplemen magnesium, dan faktor yang meningkatkan atau menurunkan bioavailabilitas magnesium (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, manitol, 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.
- Fosfor : konsentrasi fosfat luminal yang tinggi dapat mengurangi penyerapan Mg, terutama karena pembentukan garam. Sumber utama fosfor diwakili oleh minuman 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.

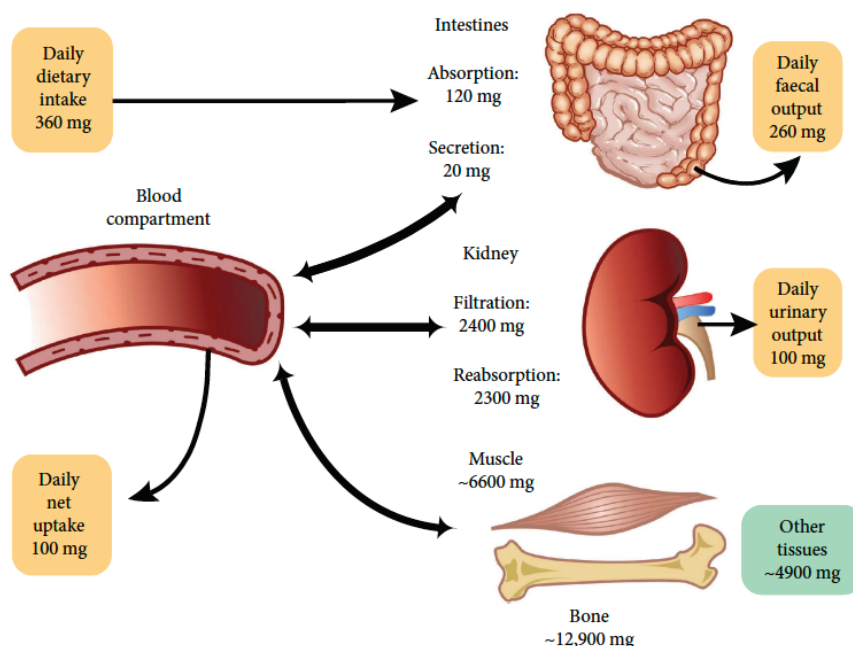
- Asupan Ca yang sangat tinggi dapat mengurangi penyerapan Mg, khususnya, bioavailabilitas Mg menurun ketika asupan Ca lebih dari 10 mg/kg/hari. Semakin banyak bukti menunjukkan bahwa rasio Mg/Ca serum yang optimal adalah 0,4 dan jika berada di kisaran 0,36–0,28, dianggap terlalu rendah.
- Aluminium 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. Magnesium terutama diserap di usus halus dan disimpan dalam tulang, serta kelebihan diekskresikan melalui ginjal dan tinja. Faktor yang mengontrol absorpsi Mg belum sepenuhnya dipahami, studi mengemukakan peran hormon paratiroid (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 homeostasis Mg dan pemeliharaan konsentrasi Mg plasma. Filter glomeruli sekitar 2.400 mg Mg per hari. Sekitar 95% Mg yang diekskresikan 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 2.4 mengilustrasikan keseimbangan Mg dalam tubuh manusia (Al Alawi *et al.*, 2018).



Gambar 2.4 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 magnesium 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 normal kurang lebih 12 mmol/hari, sekitar 24-76% diserap usus dan sisanya dieksresi melalui tinja dan urin (Seo dan Park, 2008; Jahnhen-Dechent dan Ketteler, 2012).

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 magnesium 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 serum normal tidak selalu berarti kandungan Mg total tubuh yang memadai karena hanya kurang dari 0,3% Mg total tubuh ditemukan dalam serum. Magnesium serum di sebagian 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 2.3 mencantumkan ukuran lain yang lebih akurat tetapi lebih jarang digunakan untuk menilai status Mg (Al Alawi *et al.*, 2018).

Tabel 2.3 Penilaian status Mg

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
Analisis isotop magnesium	Menilai absorpsi magnesium dari traktus gastrointestinal dalam pengaturan penelitian
Magnesium terionisasi	Lebih akurat, terutama pada pasien sakit kritis dengan perubahan hemodinamik yang tepat. Tidak dipengaruhi oleh albumin rendah

Sumber : Al Alawi, A. M., Majoni, S. W., & Falhammar, H. (2018). Magnesium and human health: perspectives and research directions. *International journal of endocrinology*, 2018.

2.3 Hubungan Magnesium dengan Nyeri pada Osteoarthritis Lutut

2.3.1 Magnesium dan inflamasi

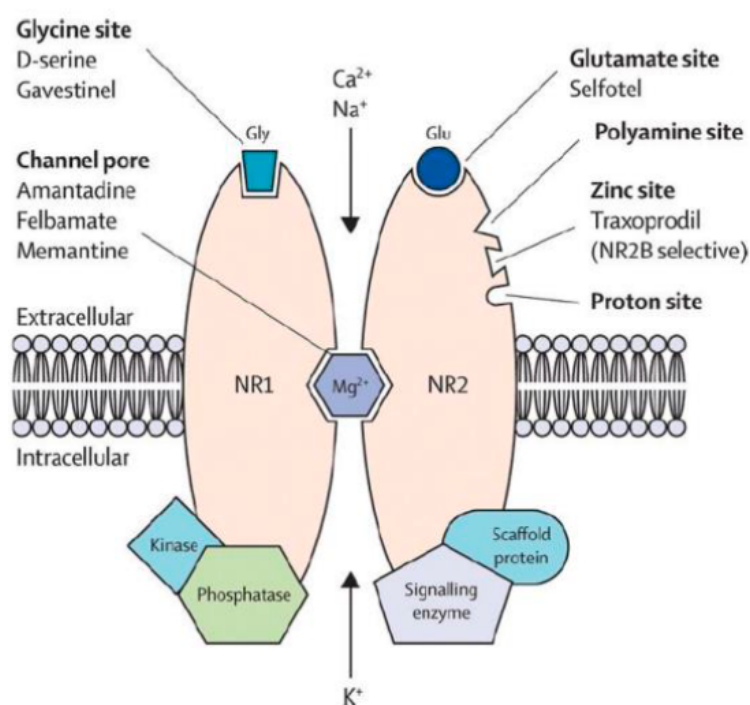
Lebih dari 85 tahun yang lalu, diperoleh temuan yang mengindikasikan bahwa kekurangan Mg pada tikus mengakibatkan respon inflamasi yang ditandai dengan aktivasi leukosit dan makrofag, pelepasan sitokin inflamasi dan protein fase akut serta produksi radikal bebas berlebihan. Pada tinjauan lain didapatkan aktivasi substansi P neuropeptida proinflamasi pada tikus dengan defisiensi berat magnesium. Defisiensi Mg jangka panjang (150mg atau 6,2 mmol Mg/kg diet) selama penuaan ditemukan

meningkatkan inflamasi dan stres oksidatif (Nielsen, 2018).

Ada beberapa mekanisme dimana asupan magnesium 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, terdapat bukti bahwa inflamasi juga berperan penting. Asupan Mg yang rendah telah dikaitkan dengan peningkatan kadar *C-reactive protein* (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 magnesium normal. Magnesium terlibat dalam diferensiasi dan proliferasi kondrosit serta mengurangi kadar serum sel inflamasi seperti IL-1 atau TNF- α dan radikal bebas (Shmagel *et al.*, 2018).

2.3.2 Peran magnesium pada sistem saraf

Pada sistem saraf, Mg penting untuk transmisi saraf yang optimal dan koordinasi neuromuskular, serta berfungsi untuk melindungi sistem saraf terhadap eksitotoksitas (eksitasi berlebihan yang menyebabkan kematian sel) (Gröber, Schmidt dan Kisters, 2015). Salah satu fungsi neurologis utama Mg adalah karena interaksinya dengan reseptor *NMDA*. Magnesium berfungsi sebagai blokade saluran Ca pada reseptor *NMDA* (Gambar 2.5) (Stroebele *et al.*, 2018).



Gambar 2.5 Reseptor glutamatergik *NMDA* dengan magnesium memblokir saluran kalsium (Stroebele *et al.*, 2018)

Reseptor *NMDA* telah lama menjadi target penelitian inisiasi dan pemeliharaan sensitisasi sentral setelah stimulus nosiseptif. Magnesium dan ketamin adalah antagonis reseptor *NMDA* utama. Karena Mg dapat mengatur masuknya Ca ke dalam sel dengan mengantagonis reseptor *NMDA*, banyak penelitian yang telah menyelidiki penggunaannya sebagai adjuvan analgesik (Shin *et al.*, 2020).

Kadar Mg yang rendah secara teoritis dapat mempotensiasi neurotransmisi glutamatergik, sehingga cenderung mendukung untuk eksitotoksisitas, yang selanjutnya menyebabkan stres oksidatif dan kematian sel saraf. Neurotransmisi glutamatergik abnormal (hipereksitasi) telah terlibat dalam banyak gangguan neurologis dan psikiatri termasuk: migrain, nyeri kronis, epilepsi, Alzheimer, Parkinson, dan stroke, selain depresi dan kecemasan. Studi molekuler dan penelitian pada hewan telah menunjukkan peran neuroprotektif dari pemberian Mg, membuat mineral ini sangat menarik untuk peran neuroprotektif potensial pada manusia (Lambuk *et al.*, 2017).

Magnesium menghambat ion kalsium memasuki sel dengan menghalangi reseptor *NMDA*, menghasilkan efek analgesik. Efek analgesik ini terkait dengan pencegahan sensitisasi sentral yang disebabkan oleh cedera jaringan perifer. Sensitisasi sentral terjadi karena peningkatan sifat saraf di jalur nosiseptif sistem saraf pusat. Ini dipicu oleh aferen nosiseptif berulang dan akhirnya bermanifestasi sebagai penurunan ambang nyeri yang berkepanjangan. Sensitisasi sentral menyebabkan hipersensitivitas nyeri, termasuk potensiasi nyeri berkepanjangan atau jangka panjang yang menyebabkan rasa nyeri bahkan ketika rangsangan perifer tidak intens dan terus menyebabkan rasa nyeri bahkan setelah rangsangan yang memulai menghilang (Shin *et al.*, 2020).

Peningkatan Ca intraseluler memainkan peran utama dalam inisiasi sensitisasi sentral dan penumpukannya terkait dengan berbagai reseptor pada neuron postsinaptik dari *dorsal horn medulla spinalis*, seperti *NMDA*, *α-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isokazol propionat*, dan reseptor kainate. Aktivasi reseptor *NMDA* telah terbukti penting untuk menginduksi dan mempertahankan sensitisasi sentral (Shin *et al.*, 2020).

Reseptor *NMDA* adalah saluran ion membran yang diekspresikan dalam sistem saraf pusat. Setiap reseptor memiliki tujuh subunit yang berkumpul menjadi berbagai kombinasi kompleks reseptor tetrametrik. Reseptor *NMDA* memainkan peran fisiologis penting dalam fungsi sinaptik termasuk plastisitas sinaptik, pembelajaran, memori. Reseptor *NMDA* mengatur aliran masuk seluler Na dan Ca dan arus keluar kalium (K). Saluran ion bergerbang ligan ini diblokir secara non-kompetitif dalam keadaan istirahat oleh ion Mg dan ketamin (blokade situs *phencylidine*), MK-801, memantine, dan lain-lain. Sebaliknya, saluran reseptor *NMDA* dibuka oleh depolarisasi membran yang diinduksi oleh pelepasan

glutamat dan neuropeptida yang berkelanjutan termasuk substansi P dan peptida terkait gen kalsitonin (Shin *et al.*, 2020).

Magnesium ekstraseluler memblokir reseptor *NMDA* dengan cara bergantung pada tegangan. Oleh karena itu, dapat mencegah perkembangan sensitisasi sentral dan menghilangkan hipersensitivitas yang sudah ada. Antagonis reseptor *NMDA* kompetitif atau nonkompetitif lainnya, seperti D-CPP dan MK801, juga mencegah dan membalikkan hipereksitabilitas neuron yang dihasilkan oleh input aferen nosiseptif (Shin *et al.*, 2020).

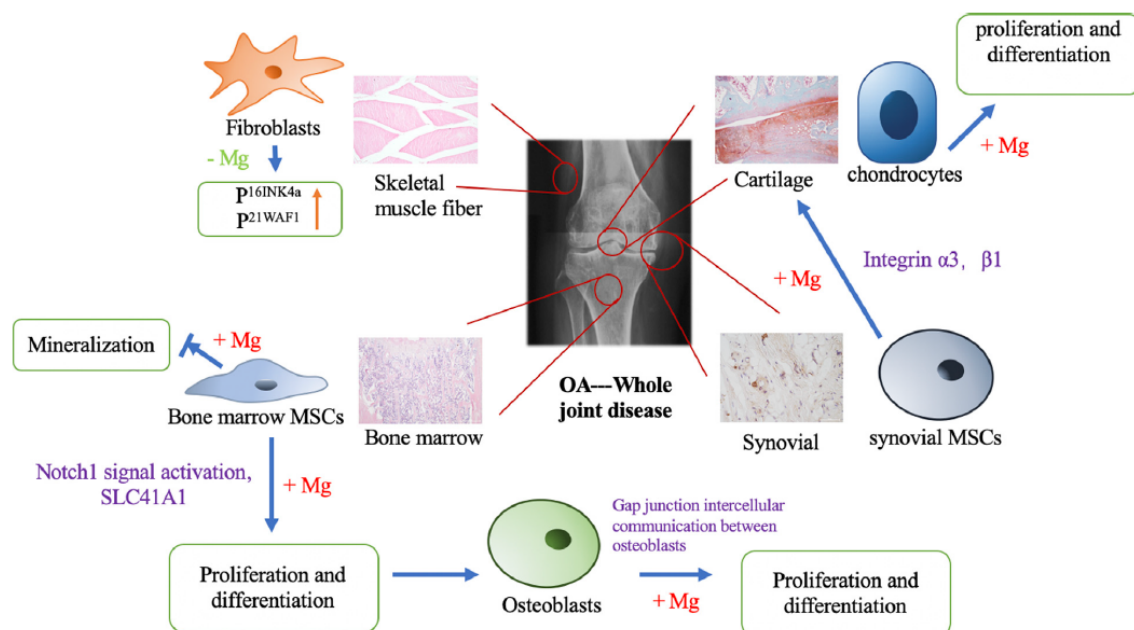
2.3.3 Magnesium dan *mesenchymal stem cells* (MSCs)

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). *Mesenchymal stem cells* dapat membelah beberapa kali dan keturunannya dapat berdiferensiasi menjadi jaringan rangka seperti tulang dan kartilago (Kuang, 2021).

Magnesium sangat penting untuk interaksi dengan matriks ekstraseluler. Magnesium telah terbukti meningkatkan adhesi MSCs sinovial dan kemudian mempromosikan pembentukan matriks kartilago. Pada penelitian Shimaya *et al.*, yang menggunakan metode kultur sel untuk mengisolasi dan memperbanyak MSCs sinovial dari jaringan sinovial yang diambil dari pasien yang menjalani operasi 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 pengaktifan 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 ekstraseluler. 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 2.6) (Kuang, 2021).



Gambar 2.6 Mekanisme magnesium dalam pencegahan dan pengobatan OA pada tingkat molekuler dan seluler (Kuang, 2021).

Magnesium 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 cara menambahkan ion Mg ke medium kultur sel. Hasilnya menunjukkan bahwa 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. Magnesium 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 magnesium 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. Magnesium klorida digunakan sebagai suplemen Mg untuk mengobati *MSCs* sumsum tulang tikus. Ini dapat meningkatkan proliferasi *MSCs* melalui aktivasi sinyal Notch1 dan menginduksi diferensiasi osteogenik. Magnesium 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 2.6) (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 magnesium 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 juga memiliki implikasi penting dalam pengembangan terapi regeneratif lainnya yang memerlukan diferensiasi *MSCs*, seperti

dalam penyembuhan tulang, kartilago, dan tendon. 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).

2.3.4 Magnesium dan sel tulang

Magnesium merupakan ion penting dalam banyak reaksi biokimia yang terjadi dalam sel, termasuk pembentukan DNA, produksi protein, dan metabolisme energi. Magnesium 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 (Kuang, 2021; Choi *et al.*, 2020).

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 2.6) (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).

2.3.5 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 4.2) (Feyerabend *et al.*, 2006; Kuang, 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 kinases 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 yang berbeda (Feyerabend *et al.*, 2006).

2.3.6 Magnesium dan fibroblas

Magnesium 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 (Gambar 2.6) (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 dan Sharpless, 2017).