

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Osteoarthritis**

##### **1. Definisi**

Istilah "Osteoarthritis" berasal dari bahasa Yunani yang mengacu pada arti "*osteo*" sebagai tulang, "*arthro*" sebagai sendi, dan "*itis*" sebagai inflamasi atau peradangan. osteoarthritis adalah kondisi kronis yang ditandai oleh kerusakan tulang rawan di sendi (Aprilia *et al.*, 2023). Osteoarthritis, merupakan penyakit sendi yang biasanya terjadi pada *cartilago* (tulang rawan) yang menyebabkan nyeri dan Bengkak saat terjadi pergeseran atau penekanan sendi yang terkena. Kelaianan pada osteoartitis adalah terkikisnya kartilago yang menyebabkan tulang bergesekan satu sama lain sehingga terjadi rasa nyeri, kekakuan dan kerusakan sendi (Helmi, 2016).

##### **2. Epidemiologi**

Osteoarthritis merupakan kondisi degeneratif pada persendian yang sering terjadi pada orang tua. *Menurut World Health Organization* (WHO) telah melaporkan bahwa Osteoarthritis merupakan salah satu kondisi muskuloskeletal yang paling menyebabkan disabilitas secara global. Dilaporkan bahwa sekitar 528 juta orang di seluruh dunia menderita penyakit ini (WHO, 2022).

Berdasarkan survei *World Health Organization* tahun 2007, jumlah penderita oateoarthritis di seluruh dunia mencapai sekitar 151 juta jiwa dan sebanyak 24 juta jiwa di kawasan Asia Tenggara. National Centers for Health Statistics menduga bahwa sekitar 15,8 juta orang dewasa, atau sekitar 12%, di rentang usia 25-74 tahun mengalami keluhan Osteoarthritis (Delima *et al.*, 2017). Prevalensi Osteoarthritis di dunia termasuk dalam kategori tinggi, berkisar antara 2,3% sampai dengan 11,3%. Selain itu, Osteoarthritis merupakan penyakit muskuloskeletal yang sering terjadi, berada pada urutan ke-12 di antara seluruh penyakit yang ada. Hal itu teridentifikasi bahwa prevalensi Osteoatritis pada lansia berusia di atas 60 tahun diperkirakan sekitar 10-15%, dengan wanita mencapai 18% dan pria 9,6%. Dari data tersebut, terlihat bahwa prevalensi Osteoarthritis pada wanita lebih tinggi daripada pada pria (Ireneu *et al.*, 2017).

Osteoarthritis umumnya terjadi pada sendi-sendi penyangga tubuh, seperti lutut, pinggul, tangan, dan tulang belakang, yang

mengakibatkan nyeri kronis dan keterbatasan gerak. Penderita Osteoarthritis sering mengalami penurunan produktivitas kerja dan kualitas hidup akibat keterbatasan gerak dan nyeri berkepanjangan, sehingga mengharuskan mereka untuk melakukan perawatan jangka panjang. Hal ini berdampak pada biaya kesehatan yang tinggi baik secara langsung (misalnya untuk pengobatan dan terapi) maupun tidak langsung (seperti hilangnya hari kerja atau pensiun dini) (WHO, 2022).

### **3. Etiologi Dan Klasifikasi**

**3.1 Etiologi.** Penyebab Osteoarthritis secara pasti masih belum diketahui. Sejumlah penelitian yang ada saat ini, menyebutkan bahwa penyebab Osteoarthritis adalah multifaktor (Aldo dan Gustin, 2019). Osteoarthritis dapat sebagai hasil dari interaksi dari beberapa faktor risiko. Faktor-faktor tersebut termasuk usia, jenis kelamin, genetik, diet, obesitas, trauma, dan pekerjaan (Xiong *et al.*, 2020).

**3.1.1 Obesitas.** Seseorang dengan obesitas memiliki faktor risiko yang lebih tinggi untuk mengalami osteoarthritis. Obesitas disebabkan oleh gangguan multifaktorial yang dihasilkan dari akumulasi jaringan adiposa berlebih sehingga dapat mempengaruhi Kesehatan (Putu *et al.*, 2022). Obesitas membawa konsekuensi meningkatnya beban pada tubuh, mengakibatkan kerja otot paha bagian depan semakin meningkat. Sehingga, beban yang diterima oleh sendi lutut pun ikut meningkat (Alvionita *et al.*, 2022). Seseorang yang mengalami obesitas yang memiliki BMI ( $>25$ ), beresiko lebih tinggi mengalami Osteoarthritis (Cui *et al.*, 2020).

**3.1.2 Usia.** Hubungan antara umur dan risiko Osteoarthritis semakin meningkat sejalan dengan pertambahan usia. Prevalensi osteoarthritis meningkat seiring pertambahan usia, khususnya terjadi antara usia 55 dan 64 tahun. Hal ini sejalan dengan teori yang menyatakan kemampuan sel kondrosit menghasilkan kolagen dan extracellular matrix yang menurun. Mekanisme dasar seluler yang bertanggung jawab menjaga keseimbangan jaringan kartilago akan semakin melemah seiring bertambahnya usia, sehingga menyebabkan kerusakan pada sendi (Sasono *et al.*, 2020).

**3.1.3 Jenis kelamin.** Perbedaan jenis kelamin pada suatu kondisi tertentu beresiko mengalami Osteoarthritis lebih tinggi, wanita lebih rentan mengalami Osteoarthritis karena cenderung memiliki indeks massa tubuh lebih tinggi, tingkat nyeri yang lebih rendah, dan prevalensi Osteoarthritis lutut yang lebih tinggi. Penurunan kadar estrogen, terutama

setelah menopause, dapat memperparah kondisi ini karena estrogen penting untuk kesehatan tulang rawan dan produksi kondrosit. Sementara itu, pria berisiko mengalami Osteoarthritis dari melakukan aktivitas fisik intensitas tinggi lebih sering, bisa berdampak buruk pada sendi di waktu yang akan datang (Soutakbar *et al.*, 2019).

**3.1.4 Genetik.** Osteoarthritis merupakan contoh dari penyakit poligenik adalah penyakit yang terjadi karena pewarisan. Terdapat dua mekanisme utama bagaimana variasi genetik mempengaruhi fenotipe. Pertama, melalui perubahan langsung pada protein karena substitusi asam amino yang mengubah fungsi protein. Selanjutnya, melalui perubahan dalam regulasi ekspresi gen, bisa menyebabkan meningkatkan atau menurunkan tingkat mRNA dan protein yang dihasilkan (Mberger *et al.*, 2019).

**3.1.5 Cidera sendi.** Post-traumatic osteoarthritis (PTOA) berkembang akibat cedera sendi, terutama pada pasien dengan cedera anterior cruciate ligament (ACL). Cedera seperti fraktur intra-artikular, robekan meniskus, dislokasi patela, dan ketidakstabilan sendi meningkatkan risiko post-traumatic Osteoarthritis. Setelah mengalami cedera ACL. Sementara sitokin yang dihasilkan setelah cedera dapat mengganggu keseimbangan sendi. Ini menyebabkan degradasi tulang rawan dan struktur sendi lainnya (Wang *et al.*, 2022).

**3.2 Osteoarthritis.** Osteoarthritis dibagi berdasarkan penyebab dan tempat sendi yang terlibat. Dari segi penyebab, OA bisa bersifat primer (tidak diketahui) atau sekunder. Dalam Rekomendasi yang diterbitkan oleh Ikatan Reumatologi Indonesia (IRA) pada tahun 2014, ada tabel Klasifikasi OA berdasarkan penyebab dan lokasi sendi yang terlibat, klasifikasi OA berdasarkan lokasi sendi yang terkena. Klasifikasi ini berkaitan dengan pengelolaan OA secara komprehensif, baik melalui metode farmakologi maupun non-farmakologi. Penanganan OA tidak hanya terbatas pada sendi lutut, panggul, dan lumbal, tetapi juga dapat mencakup sendi-sendi di bawah ini :

**Tabel 1. Klasifikasi OA berdasarkan lokasi sendi yang terkena**

<b>Organ</b>	<b>Sendi yang Terkena</b>	<b>Organ</b>	<b>Sendi yang Terkena</b>
<b>OA Tangan</b>	1. Nodus Heberden dan Bouchard (nodal) 2. Artritis erosif interfalang 3. Karpal-metakarpal I	<b>OA Vetebra</b>	1. sendi apofiseal 2. sendi intervertebral 3. spondilosis (osteofit)
<b>OA Lutut</b>	1. Bony enlargement 2. Genu valgus 3. Genu varus	<b>OA ditempat lainnya</b>	1. Glenohumeral 2. Akromioklavikular 3. Tibiotalar 4. Sakroiliaka 5. temporomandibular
<b>OA Kaki</b>	1. haluks valgus 2. haluks rigidus 3. jari kontraktur(hammer/cock-up toes) 4. talonavikulare	<b>OA generalisata / sistemik</b>	1. Terdapat lebih dari tiga daerah di atas
<b>OA Koksa (Panggul)</b>	1. eksentrik (superior) 2. konsentrik (aksial, medial) 3. difus (koksa senilis)		

#### 4. Patogenesis

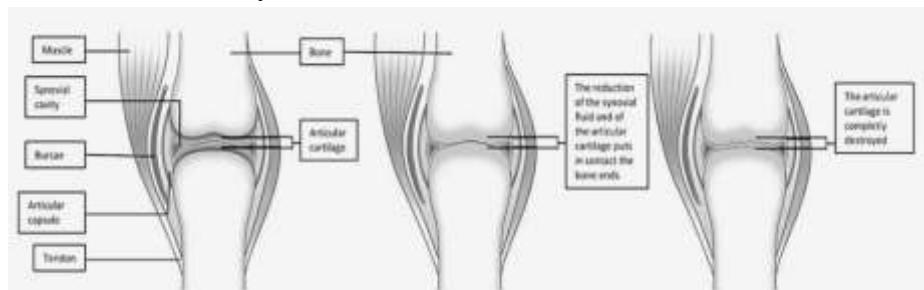
**4.1 Faktor Biomekanik.** Osteoarthritis pada akhirnya akan menyebabkan biomekanika sebagai contoh yaitu Biomekanika dari sendi lutut. Sendi lutut memiliki dua susunan sendi atau artikulasi terpisah, yaitu sendi yang menggabungkan tibiofemoral dan sendi patellofemoral. Fungsi utama lutut adalah untuk membantu gerakan dengan otot, menjaga keseimbangan tubuh, serta menyerap dan mendistribusikan kekuatan otot saat melakukan aktivitas sehari-hari (Schween, 2015). Osteoarthritis pada lutut mengakibatkan adanya perubahan tekanan yang dibutuhkan untuk keseimbangan serta gerakan, sehingga mengalami perubahan biomekanika lutut yang signifikan. Beban berat pada bagian medial lutut dapat menyebabkan Osteoarthritis lutut yang lebih parah dan nyeri pada lutut (Fathi, 2019).

**4.2 Peradangan Pada Osteoarthritis.** Peradangan adalah reaksi tubuh untuk melawan infeksi. Namun, peradangan yang terus-menerus dan tidak terkendali dapat menyebabkan berbagai penyakit seperti penyakit neurologis, diabetes, penyakit autoimun, kanker, dan rheumatoid arthritis (Straub dan Schradin, 2016). Kondrosit biasanya tidak aktif tetapi bisa menjadi aktif dan menghasilkan sitokin dan kemokin proinflamasi dalam kondisi yang tidak menguntungkan. Kondrosit adalah sumber dan target sitokin proinflamasi dalam Osteoarthritis (Khan *et al*, 2017). Studi terbaru menunjukkan

peningkatan kadar sitokin dan kemokin proinflamasi dalam cairan sendi pasien osteoarthritis tahap akhir (Griffin dan Scanzello, 2019).

**4.3 Mediator Biokimia.** Sebagai dampak perubahan biokimia pada Osteoarthritis (OA) merupakan suatu masalah pada sendi yang memiliki sifat degeneratif non inflamasi. Kondisi ini dapat mempengaruhi satu atau lebih sendi dan umumnya terjadi pada sendi yang dapat bergerak serta sendi yang menahan beban seperti tulang belakang, panggul, pergelangan kaki, dan lutut. Ciri khas dari OA adalah kerusakan pada jaringan kartilago sendi dan pembentukan tulang baru di tepi tulang, yang dikenal sebagai osteofit (Pratama, 2019) (Santosa, 2018) (Izra, 2016).

**4.4 Respon Tulang.** Osteoarthritis lutut muncul karena adanya peradangan pada sendi serta reaksi reparatif tulang yang tidak hanya melibatkan lapisan sendi, tetapi juga mempengaruhi tulang rawan, ligamen, dan tulang secara bertahap. Pada Osteoarthritis lutut, terdapat perubahan bentuk pada tulang rawan, kapsul sendi, ligamen, meniscus, otot, dan area persendian. Proses ini menyebabkan rasa sakit, yang mengakibatkan keterbatasan dalam beraktivitas dan berdampak pada penurunan kekuatan, daya tahan, serta stabilitas otot dan sendi, serta fleksibilitas (Nurhayati *et al.*, 2019).



Gambar 1. Perubahan sendi saat osteoarthritis lutut (Musumeci *et al.*, 2015)

## 5. Manifestasi Klinis

Meburut lespasio at al 2017. tingkat keparahan Osteoarthritis dibagi menjadi lima derajat yaitu :

- Grade 0:* lutut sehat atau berfungsi normal
- Grade 1:* pasien tidak merasakan rasa sakit atau ketidaknyamanan, tetapi sudah tampak pertumbuhan spur pada foto rontgen
- Grade 2:* Kondisi ini menunjukkan bahwa tingkat penyakit masih tergolong ringan, namun pasien sudah mulai merasakan gejala yang menghambat kegiatan sehari-harinya, sehingga tidak dapat bergerak seperti biasanya, contohnya rasa sakit dankekakuan pada lutut

setelah berjalan jauh sepanjang hari. Foto rontgen akan menunjukkan pertumbuhan spur yang lebih terlihat, tetapi kartilago masih dalam keadaan baik

- d) *Grade 3:* Derajat sedang; pasien akan merasa sakit semakin sering saat beraktivitas, kekakuan di sendi juga menjadi lebih parah, khususnya setelah tubuh lama tidak bergerak, seperti saat bangun tidur di pagi hari, ataupun saat berdiri setelah duduk dalam waktu yang lama. Pada foto rontgen, celah antara tulang di sendi lutut sudah menyempit, dan kerusakan pada kartilago sudah terlihat, yaitu semakin menipis
- e) *Grade 4:* Derajat berat; pasien telah merasakan sakit yang membuat mereka tidak bisa melakukan aktivitas sehari-hari tanpa bantuan; pada gambar rontgen, jarak antara tulang di sendi lutut sudah sangat menyempit, kartilago hampir sepenuhnya terhapus, dan cairan sendi berkurang.

## 6. Tanda dan Gejala Osteoarthritis

Penderita Osteoarthritis biasanya mengalami sejumlah gejala khas, seperti kekakuan sendi pada pagi hari yang berlangsung setidaknya selama 15 menit, yang disebabkan oleh perubahan struktur sendi. Gejala lainnya mencakup pembesaran atau deformitas pada sendi, perubahan pola berjalan, serta munculnya tanda-tanda inflamasi seperti nyeri saat ditekan, keterbatasan gerakan, sensasi hangat di sekitar sendi, dan kemerahan pada kulit di area tersebut. Umumnya nyeri semakin parah saat beraktivitas dan membaik saat beristirahat. Nyeri pada sendi bisa disebabkan oleh pergerakan atau menahan beban yang berat (Digiulio *et al.*, 2014). Bagi penderita Osteoarthritis Nyeri adalah keluhan utama pada Osteoarthritis (Winangun 2019). Rasa nyeri pada lutut muncul di bagian depan tepatnya pada bawah tempurung lutut atau di dalam sendi lutut. Ketidak nyamanan ini berasal dari struktur yang ada di lutut, baik itu dari sendi, ligamen, maupun kartilago (Anggoro dan Wulandari, 2019).

## 7. Penatalaksanaan terapi

Terapi OA umumnya bersifat simptomatis, seperti pengelolaan faktor-faktor risiko, intervensi fisioterapi, dan penggunaan obat-obatan. Pada tahap yang lebih lanjut, pembedahan sering kali diperlukan. Terapi tanpa obat meliputi pengurangan berat badan dan terapi fisik dengan memerhatikan pasien untuk hidup mandiri dan tidak terlalu bergantung pada orang lain. Osteoarthritis merupakan penyakit yang tidak bisa

disembuhkan tetapi kualitas hidup penderita dapat diperbaiki. Salah satu Langkah penting yaitu mengurangi berat badan, terutama bagi pasien obesitas yang bertujuan untuk mengurangi tekanan pada sendi saat bergerak (Pratiwi, 2015).

Rasa sakit pada penderita Osteoarthritis bisa berkurang dengan menggunakan analgesik atau Obat Anti Inflamasi Non Steroid (OAINS). Pilihan utama adalah asetaminofen dengan dosis per hari tidak lebih dari 4 gram. Sedangkan untuk nyeri sedang hingga berat, atau jika ada peradangan, OAINS selektif COX-2 menjadi pilihan utama, kecuali penderita memiliki risiko tinggi terhadap hipertensi dan penyakit ginjal. OAINS non-selektif COX-2 juga dapat diberikan, dengan perhatian ekstra terhadap kemungkinan komplikasi gastrointestinal. Pergunaan injeksi kortikosteroid intraartikuler dapat diberikan, jika tidak kunjung membaik setelah menggunakan asetaminofen dengan OAINS. Tramadol dapat diberikan baik secara tunggal maupun dalam kombinasi dengan analgesik lain (Adhiputra., 2017).

## **8. Tujuan Penatalaksanaan Terapi**

Osteoarthritis adalah jenis arthritis kronis yang paling umum dengan banyak faktor risiko. Oleh karena itu, perlu adanya saran untuk penanganan OA agar bisa mempermudah koordinasi yang melibatkan pengawasan, dengan pendekatan yang berfokus pada pasien secara berkelanjutan, menyeluruh, dan konsisten. Ini memungkinkan penanganan nyeri OA kronis bisa dilakukan dengan cara yang lebih baik dan efisien. Beberapa tujuan dalam pengelolaan terapi Osteoarthritis antara lain adalah sebagai berikut (IRA, 2014)

- a. Meredakan rasa sakit
- b. Meningkatkan kemampuan gerak sendi
- c. Mengurangi Batasan aktifitas fisik (ketergantungan pada orang lain) serta meningkatkan kualitas hidup
- d. Menghalangi kemajuan penyakit
- e. Mencegah munculnya komplikasi

## **9. Terapi Non Farmakologi**

Terapi non farmakologi pada penderita Osteoarthritis yang dapat dilakukan yaitu sebagai berikut (IRA, 2014)

- a. Memberikan penyuluhan kepada pasien
- b. Program olahraga untuk jantung seperti aerobic
- c. Melakukan Latihan didalam air seperti berjalan di air

- d. Pengobatan fisik mencakup latihan untuk meningkatkan rentang gerak sendi, memperkuat otot-otot (kepala/pangkal paha) dan alat bantu untuk gerak sendi.
- e. Mengurangi berat badan (bagi individu dengan kelebihan berat badan  $BMI > 25 \text{ kg/m}^2$ ), dengan sasaran  $BMI 18,5-25 \text{ kg/m}^2$ .
- f. Program pengelolaan mandiri yaitu perubahan gaya hidup.
- g. Memanfaatkan alat bantu untuk aktivitas sehari-hari.

## 10. Terapi Farmakologi

Menurut Wells dkk, (2015). terapi farmakologi pada OA adalah

- a. Asetaminofen adalah pilihan utama untuk pengobatan Osteoarthritis, mungkin tidak seefektif obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) yang diminum, namun memiliki risiko lebih rendah untuk masalah serius yang berkaitan dengan saluran pencernaan gastrointestinal dan kardiofaskular
- b. Jika pasien tidak berhasil dengan asetaminofen, disarankan untuk menggunakan OAAINS nonselektif atau inhibitor selektif COX-2 (seperti celecoxib). Inhibitor COX-2 memiliki risiko yang lebih rendah untuk mengalami masalah gastrointestinal yang serius dibandingkan dengan OAAINS nonselektif, tetapi manfaat ini mungkin tidak berlangsung lebih dari 6 bulan dan bisa berkurang secara signifikan pada pasien yang menggunakan aspirin. Inhibitor Pompa Proton (PPI) dan misoprostol dapat membantu mengurangi jumlah masalah GI yang serius pada pasien yang mengonsumsi OAAINS.
- c. Pada kasus Osteoarthritis lutut, penggunaan OAAINS topikal direkomendasikan apabila asetaminofen tidak memberikan efek yang memadai. Penggunaan OAAINS topikal juga lebih diutamakan dibandingkan OAAINS oral, terutama pada pasien yang berusia di atas 75 tahun. Hal ini dikarenakan OAAINS topikal dapat meredakan nyeri secara efektif dengan risiko efek samping saluran cerna yang lebih rendah, meskipun tetap memiliki potensi menimbulkan iritasi atau reaksi merugikan di area kulit tempat obat dioleskan.
- d. Tramadol direkomendasikan bagi pasien dengan Osteoarthritis pada pinggul dan lutut yang tidak menunjukkan perbaikan setelah menggunakan asetaminofen dosis penuh maupun OAAINS topikal, serta bagi mereka yang tidak cocok menggunakan OAAINS oral atau tidak dapat memperoleh injeksi

kortikosteroid intraartikular. Tramadol juga dapat digunakan sebagai tambahan terapi apabila pengobatan dengan asetaminofen atau OAINS oral tidak memberikan hasil yang optimal.

- e. Suntikan kortikosteroid intraartikular (IA) dianjurkan untuk panggul dan OA lutut jika penggunaan asetaminofen atau OAINS tidak cukup efektif. Suntikan bisa dilakukan bersamaan dengan analgesik oral untuk tambahan pengendalian rasa sakit.

## **B. Obat Antiinflamasi Non Seteroid (OAINS)**

### **1. Pengertian**

Obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) memiliki mekanisme kerja dengan menghambat aktivitas enzim siklooksigenase-1 (COX-1) dan siklooksigenase-2 (COX-2). Penghambatan ini mengurangi produksi mediator inflamasi seperti prostaglandin E2 (PGE2) dan prostasiklin (PGI2), yang berperan dalam proses peradangan dan dapat menyebabkan penurunan vasokonstriksi pada pembuluh darah (Lovell & Ernst, 2017).

OAINS merupakan kelompok obat dengan mekanisme kerja yang sama dan memiliki efek pengobatan yang serupa sebagai penurun demam, pereda nyeri, dan anti peradangan (Sostres dan Lanas, 2016). OAINS adalah jenis obat yang sering direkomendasikan oleh dokter, dan beberapa OAINS termasuk dalam kategori bebas serta ada yang bebas terbatas. OAINS banyak digunakan karena efektif sebagai pereda nyeri, peradangan, dan penurun demam. OAINS berfungsi dengan cara menghambat siklooksigenase, sehingga produksi prostaglandin berkurang (Zahra dan Carolia, 2017).

### **2. Mekanisme**

Mekanisme kerja utama dari obat antiinflamasi non seteroid ialah menghambat enzim siklooksigenase. Enzim siklooksigenase dibutuhkan untuk mengubah asam arakidonat menjadi tromboksan, prostaglandin, dan prostasiklin. Isoenzim siklooksigenase ini terdiri dari siklooksigenase 1 dan siklooksigenase 2. siklooksigenase 1 diwujudkan secara konstitusional di dalam tubuh dan berperan dalam melindungi lapisan mukosa saluran pencernaan, fungsi ginjal, dan agregasi trombosit, sedangkan siklooksigenase 2 diwujudkan secara induktif selama respon peradangan atau hanya menargetkan siklooksigenase 2. Namun, sebagian besar obat antiinflamasi non seterid bersifat tidak

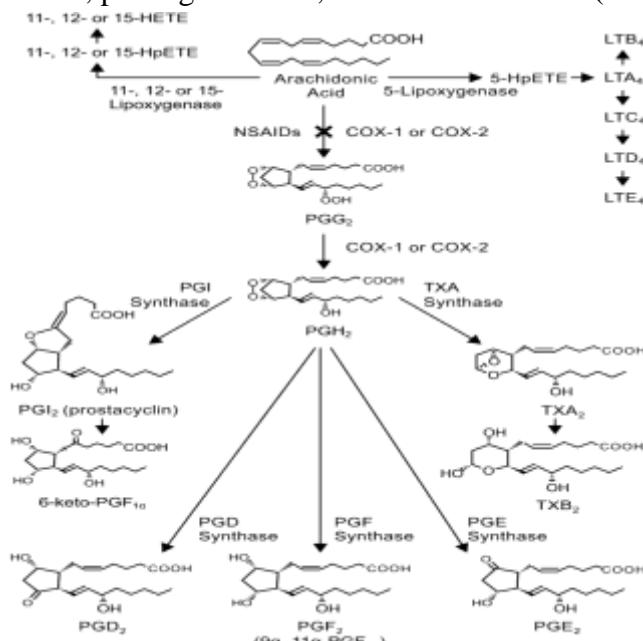
selektif dan menghambat kedua enzim siklooksigenase tersebut (Ghlichloo dan Gerriets, 2021).

**Tabel 2.Klasifikasi oains berdasarkan aktifitas dalam menghambat cox 1 dan 2**

Aktifitas OAINS Dalam Menghambat COX	Contoh
OAINS Non Selektif	Aspirin, piroxicam, Ibu profen dan Asam fenamat.
OAINS yang termasuk preferential	Mloxicam dan Diklofenak
OAINS yang termasuk cox-2 selektif	Celecoxib dan Eterixocib

Sumber : Mita & Husni 2017

Jika dilihat dari gambar 2 gambar tersebut menjelaskan mengenai mekanisme kerja dari OAINS Langkah pertama dalam jalur siklooksigenase baik ciklooksigenase 1 atau siklooksigenase 2 adalah pembentukan siklik prostaglandin G2 (PGG2) yang selanjutnya diubah menjadi prostaglandin H2 (PGH2). Dari prostaglandin PGH2 kemudian diubah menjadi prostaglandin utama yaitu prostaglandin D2, prostaglandin E2, prostaglandin F2, dan tromboksan A2 (TXA2).



**Gambar 2. Jalur Biosintesis Prostaglandin dari Asam Arakidonat Melalui Katalisis isoform COX-1/COX-1(Matsumanu et al., 2019)**

### 3. Efek Samping

Obat Anti Inflamasi Non Steroid dapat menyebabkan efek samping yang menyerang bagian tubuh, seperti jantung dan saluran pencernaan. Karena cara kerja beberapa NSAID adalah dengan menghambat prostasiklin, banyak NSAID terakumulasi di organ yang bersifat asam seperti lambung, ginjal, serta jaringan yang mengalami

peradangan atau gangguan sistem saraf yang parah (Chandra *et all.*, 2016).

**3.1 Efek Terhadap Gastrointestinal.** Efek samping dan gangguan dalam cara pertahanan mukosa sistem pencernaan. Pendarahan di saluran pencernaan karena penggunaan OAINS pertama kali dicatat oleh Douthwaite dan Lintott pada tahun 1938. Sejak waktu itu, telah banyak dilakukan penelitian untuk menilai kerusakan yang terjadi pada saluran pencernaan akibat OAINS (Mardhiyah *et al.*, 2015).

NSAID yang bersifat asam yang dapat merusak lapisan lambung baik secara langsung maupun melalui seluruh tubuh dengan cara menghambat produksi prostaglandin (PG) melalui penghambatan aktivitas siklooksigenase (COX). Penurunan kadar prostaglandin, yang berfungsi melindungi lapisan saluran pencernaan, mengakibatkan berkurangnya perlindungan mukosa, iritasi, hingga terjadinya lesi akut pada lambung (Amrulloh dan Utami, 2016).

**3.2 Efek Terhadap Tekanan Darah.** Penggunaan obat antinflamasi non seteroid dengan mekanisme sebagai obat antiinflamasi juga memiliki efek samping dapat meningkatkan tekanan darah (Landefeld & Gonzales, 2016). Penyebab edema dan hipertensi disebabkan oleh penurunan produksi prostaglandin E2 yang berhubungan dengan penghambatan enzim COX-2 (siklooksigenase-2), yang mengakibatkan berkurangnya ekstraksi natrium harian melalui urin. obat antinflamasi non seteroid bisa meningkatkan tekanan darah sebanyak dua hingga lima mmHg (Viviandhari *et al.*, 2022).

## C. Tekanan Darah

### 1. Definisi

Tekanan darah merupakan Tekanan yang dihasilkan pada dinding pembuluh darah disebut sebagai tekanan darah. Tekanan darah terdiri dari dua jenis, yaitu tekanan sistolik dan diastolik. Tekanan sistolik merupakan tekanan maksimum yang terjadi ketika ventrikel berkontraksi. Sedangkan, tekanan terendah saat jantung dalam keadaan istirahat dikenal sebagai tekanan diastolic (WHO, 2016). Tidak semua tekanan darah berada dalam rentang normal, hal tersebut mengakibatkan timbulnya masalah pada tekanan darah, yang dikenal sebagai hipertensi atau tekanan darah tinggi serta hipotensi atau tekanan darah rendah (Fitriani dan Nilamsari, 2017). Tekanan darah normal untuk orang dewasa berkisar antara 100/60 hingga 140/90, dengan rata-rata 120/80.

Tekanan darah juga digambarkan sebagai perbandingan antara tekanan sistolik dan diastolic (Irianto, 2014).

## 2. Penggolongan Tekanan Darah

**2.1 Tekanan darah rendah.** Tekanan darah rendah atau hipotensi terjadi ketika sistole menurun sekitar 20-30% dibandingkan dengan pengukuran sistole normal yang yaitu 100 mmHg

**2.2 Tekanan darah normal.** Tekanan darah dikatakan normal apabila seseorang memiliki tekanan darah berkisar antara antara 100/60 hingga 140/90 dengan rata-rata 120/80. Tekanan darah juga digambarkan sebagai perbandingan antara tekanan sistolik dan diastolic (Irianto, 2014).

**2.3 Tekanan darah tinggi.** Hipertensi sering dijuluki sebagai *The Silent Disease* karena banyak penderitanya tidak menyadari bahwa mereka mengidap kondisi ini. Hal tersebut disebabkan oleh gejalanya yang minim atau tidak begitu terasa, sehingga sering kali baru terdeteksi melalui pemeriksaan tekanan darah. Kondisi ini berkaitan erat dengan nilai tekanan darah sistolik dan diastolik (Sundari & Bangsawan, 2015).

Hipertensi merupakan kondisi Dimana terdapat peningkatan tekanan darah di atas normal. Seseorang mengalami hipertensi ketika keadaan tekanan darah sistolik meningkat lebih dari 140 mmHG dan pada tekanan darah diastolik lebih dari 90 mmHg setelah pengulangan pengukuran dilakukan secara terpisah (Sudarsono et al., 2017).

**Tabel 3. Klasifikasi Hipertensi Pada Dewasa**

Kategori Tekanan darah	Tekanan Darah Sistolik	Tekanan Darah Diastolik
Normal	< 120 mmHg	< 80 mmHg
Meningkat (Elevated)	120-129 mmHg	< 80 mmHg
<b>Hipertensi</b>		
Setadium 1	130-139 mmHg	≥ 140 mmHg
Setadium 2	≥ 140 mmHg	≥ 90 mmHg

Sumber : Mita & Husni 2017

## 3. Faktor yang Mempengaruhi Tekanan Darah

Menurut Kozier *et al* tahun 2015. Terdapat beberapa faktor yang dapat mempengaruhi tekanan darah pada seseorang, antara lain sebagai berikut

**3.1 Umur.** Bayi yang baru lahir rata-rata mempunyai tekanan sistolik sebesar 73 mmHg. Tekanan sistolik dan diastolik akan bertambah secara bertahap seiring pertambahan usia hingga mencapai dewasa. Pada individu yang lebih tua, pembuluh darahnya menjadi lebih kaku dan kurang elastis terhadap aliran darah. Hal ini menyebabkan tekanan sistolik menjadi lebih tinggi. Tekanan diastolik juga meningkat

karena dinding pembuluh darah tidak dapat lagi mengencang dengan elastis saat tekanan darah menurun.

**3.2 Jenis Kelamin.** Laki-laki dan perempuan juga memiliki perbedaan tekanan darah, di mana wanita umumnya cenderung memiliki tekanan darah yang lebih tinggi. Perubahan hormon yang kerap dialami oleh wanita menyebabkan mereka lebih rentan terhadap tekanan darah tinggi. Ini juga meningkatkan risiko wanita terkena penyakit jantung.

**3.3 Aktifitas Fisik.** Seseorang yang melakukan banyak kegiatan fisik setiap hari dibandingkan dengan yang melakukan sedikit biasanya memiliki tekanan darah yang lebih rendah. Oleh karena itu, peningkatan aktivitas fisik sering dilakukan untuk mencegah hipertensi. Aktivitas fisik dapat secara mandiri menurunkan tekanan darah.

**3.4 Obat obatan.** Makanan yang dimakan bisa berdampak pada tekanan darah. Makanan dengan kandungan sodium tinggi akan menaikkan tekanan darah. Konsumsi alkohol dalam jumlah kecil dapat menurunkan tekanan darah, tetapi jika terlalu banyak, bisa meningkatkan tekanan darah.

**3.5 Ras.** Pria Amerika Afrika berusia di atas 35 tahun memiliki tekanan darah yang lebih tinggi daripada pria Amerika Eropa dengan usia yang sama.

**3.6 Obesitas.** Berat badan berlebih, juga merupakan faktor predisposisi terjadinya hipertensi baik itu pada anak-anak ataupun dewas.

**3.7 Diet.** Makanan yang dimakan bisa berpengaruh pada tekanan darah. Makanan dengan kadar sodium tinggi dapat meningkatkan tekanan darah. Mengonsumsi alkohol dalam jumlah kecil dapat menurunkan tekanan darah, tetapi jika dalam jumlah besar, bisa membuat tekanan darah meningkat.

#### **4. Mekanisme pengaturan tekanan darah**

Tubuh manusia memiliki penngaturan atau regulasi tekanan darah. Regulasi tekanan darah adalah proses pengaturan jumlah aliran darah yang menuju ke jaringan tertentu sesuai dengan kebutuhan metabolisme. pengaturan tekanan darah penting untuk tetap menjaga tekanan darah dalam batas normal. Tekanan darah dalam tubuh bisa terkontrol jika aliran darah ke jaringan berjalan lancar. Pengaturan tekanan darah terdiri dari tekanan darah yang teratur dan tekanan darah yang tidak teratur. Tekanan darah yang teratur adalah  $<140/90 \text{ mmHg}$ ,

sedangkan tekanan darah yang tidak teratur adalah  $\geq 160/110$  mmHg (Munawaroh *et al.*, 2019).

## 5. Regulasi Tekanan Darah

Banyak hal yang dapat menyebabkan seseorang mengalami peningkatan tekanan sistolik atau diastolik peningkatan ini disebabkan oleh 2 parameter yang meningkat, yaitu peningkatan resistensi perifer total tubuh (Total Peripheral Resistance) dan peningkatan curah jantung / cardiac output (kadir, 2016).

Selain faktor-faktor tersebut, terdapat faktor-faktor lain yang dapat meregulasi tekanan darah yaitu regulasi jangka Panjang dan regulasi jangka pendek. Pengaturan jangka pendek dikelola oleh sistem saraf dan peran pusat vasomotor. Sementara itu, pengaturan jangka panjang dipengaruhi oleh regulasi ginjal (muttakin, 2014).

**5.1 Regulasi Jangka Pendek.** Regulasi jangka pendek sebagian besar diatur oleh sistem saraf dan fungsi pusat vasomotor. Fungsi keduanya meliputi:

**5.1.1 System Persyarafan.** Pada lansia, perubahan struktur dan fungsi pembuluh darah seperti aterosklerosis dan penurunan elastisitas menyebabkan pembuluh darah kurang fleksibel. Akibatnya, aorta dan arteri besar sulit menampung darah yang dipompa jantung, sehingga menurunkan curah jantung dan meningkatkan tahanan perifer.

**5.1.2 Pusat Vasomotor.** Pada waktu jantung memompa darah dengan lebih kuat, maka aliran darah akan meningkat melalui arteri. Arteri akan kehilangan elastisitasnya sehingga dapat menyebabkan tekanan darah meningkat. Mekanisme yang mengatur penyempitan dan relaksasi pembuluh darah berada di pusat vasomotor di medula otak. Dari pusat vasomotor ini dimulai dari saraf simpatis yang turun ke kordaspinalis dan keluar dari kolumna medula spinalis menuju ganglia simpatis di torak dan abdomen. Stimulasi pusatvasomotor disampaikan dalam bentuk impuls yang bergerak ke bawah melalui saraf simpatis ke ganglia simpatis. Di titik ini, neuron preganglion melepaskan norepinefrin yang akan merangsang serabut saraf pascaganglion ke pembuluh darah, di mana pelepasan norepinefrin mengakibatkan penyempitan pembuluh darah.

**5.2 Regulasi Jangka Panjang.** Regulasi jangka panjang lebih banyak dipengaruhi oleh regulasi ginjal peningkatan aktivitas vasokonstriksi. Medula adrenal melepaskan epinefrin yang mengakibatkan vasokonstriksi. Korteks adrenal mengeluarkan kortisol

dan steroid lainnya, yang dapat memperkuat respons vasokonstriktor pada pembuluh darah. Vasokonstriksi menurunkan aliran darah ke ginjal, merangsang pelepasan renin yang memicu pembentukan angiotensin II, vasokonstriktor kuat. Angiotensin II kemudian menstimulasi sekresi aldosteron, yang meningkatkan reabsorpsi natrium dan air di ginjal. Akibatnya, volume darah meningkat dan tekanan darah cenderung naik, sehingga memicu hipertensi.

#### **D. Peran Obat Antiinflamasi Non Seteroid (OAINS) dalam Meningkatkan Tekanan Darah**

##### **1. Tekanan Darah**

Obat antiinflamasi non seteroid adalah obat yang sering digunakan untuk mengatasi inflamasi (IRA, 2014). obat antiinflamasi non seteroid bekerja dengan cara menghambat enzim sikloksigenase-1 (COX1) dan sikloksigenase-2 (COX2) sehingga memproduksi prostaglandin (PGE2) dan prostasiklin (PGI2) yang merupakan mediator inflamasi yang mengakibatkan terjadinya vasokonstriksi pembuluh darah dapat menurun. Akan tetapi penggunaan obat antiinflamasi non seteroid bisa menyebabkan efek samping mulai dari yang ringan seperti mual dan dispepsia hingga yang serius seperti gangguan ginjal, bengkak, tekanan darah tinggi, dan pendarahan di saluran pencernaan (Lovell dan Ernst, 2017).

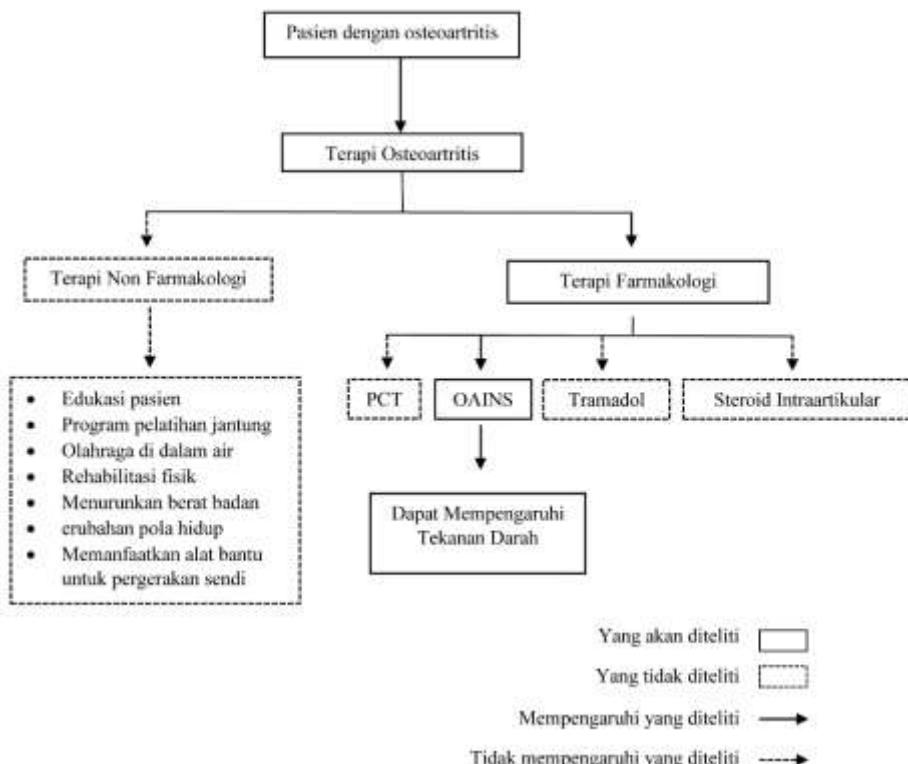
Terhambatnya enzim (COX-1 dan COX-2) mengakibatkan penurunan (PGE2) dan (PGI2) Penurunan produksi prostaglandin ini mengarah pada peningkatan retensi natrium sehingga berpotensi meningkatkan plasma. Selain itu, prostasiklin adalah vasodilator yang sangat efektif, dan dalam kondisi tertentu, pengurangan produksi prostasiklin dapat menyebabkan peningkatan resistensi perifer. Peningkatan retensi natrium ini dapat menimbulkan komplikasi seperti hipertensi, masalah fungsi ginjal, edema, dan pendarahan gastrointestinal. Peningkatan retensi natrium dapat menyebabkan meningkatnya tekanan darah (Landefeld *et al.*, 2016).

Mekanisme yang dapat menerangkan dampak OAINS pada peningkatan tekanan darah termasuk prostaglandin yang menghalangi vasodilatasi, pengurangan prostaglandin E2 yang menurunkan natriuresis, serta pengaruh pada asam arakidonat yang menghasilkan elemen vasokonstriksi (Vigil *et al* 2017). Dikarenakan obat antiinflamasi non steroid menghambat vasodilator dan prostaglandin natriuretik pada

ginjal dan atau penurunan sintesis prostaglandin pada pembuluh darah atau endotel sehingga menyebabkan retensi garam dan vasokonstriksi pembuluh darah (drugs.com, 2020).

## E. Kerangka Konsep

### 1. Skema Kerangka Konsep



**Gambar 3. Kerangka Konsep penelitian**

Pasien yang telah didiagnosis dengan Osteoarthritis menerima pengobatan untuk mengurangi rasa sakit yang dialami. Pengobatan yang diberikan bisa mencakup terapi obat dan terapi non-obat. Terapi obat dapat melibatkan OAINS yang dapat membantu mengurangi nyeri dan mengatasi peradangan, dan jenis OAINS yang dipilih bisa bervariasi antara pasien. Setiap OAINS memiliki kemampuan yang berbeda dalam memberikan manfaat utama serta efek samping.

OAINS bisa menyebabkan berbagai efek samping, salah satunya adalah peningkatan tekanan darah. Ini bisa terjadi akibat terhambatnya enzim COX. Penghambatan enzim COX tersebut mengurangi produksi prositasiklin dan prostaglandin yang berfungsi sebagai vasodilator pembuluh darah. Di samping itu, penurunan produksi prostaglandin

dapat meningkatkan produksi endotelin, yang mengakibatkan retensi pada pembuluh darah perifer dan memicu terjadinya efek peningkatan tekanan darah.

## F. Landasan Teori

### 1. Landasan Teori

Osteoarthritis, merupakan penyakit sendi yang biasanya terjadi pada *cartilago* (tulang rawan) yang menyebabkan nyeri dan bengkak saat terjadi pergeseran atau penekanan sendi yang terkena. Kelainan pada osteoartitis adalah terkikisnya kartilago yang menyebabkan tulang bergesekan satu sama lain sehingga terjadi rasa nyeri, kekakuan dan kerusakan sendi (Helmi, 2016).

Penggunaan obat antiinflamasi non seteroid sering kali digunakan pada pasien Osteoarthritis dikarenakan dapat mengurangi rasa nyeri dengan cara Menghambat enzim COX-1 dan COX-2 sehingga mengurangi produksi (PGE2) dan (PGI2), yang berperan dalam inflamasi dan vasokonstriksi pembuluh darah. OAINS dapat meningkatkan tekanan darah dikarenakan penghambatan COX-2 sehingga mengurangi produksi prostaglandin, yang mengakibatkan berkurangnya ekskresi natrium harian melalui urin. Sehingga OAINS dapat meningkatkan tekanan darah (Viviandhari *et al.*, 2022).

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Mufidatul hasanah (2016). Penggunaan Obat Antiinflamasi Non Steroid (OAINS) dapat mempengaruhi tekanan Darah Pada Pasien Osteoarthritis. Pengunaan Obat Antiinflamasi Non Steroid selama 4 minggu menunjukkan hasil Dari total responden 36 pasien baik laki laki maupun perempuan, penderita osteoarthritis dengan Rentang Usia 30-65 tahun. Dapat menyebabkan peningkatan tekanan darah sistolik dan diastolik secara signifikan.

## G. Hipotesis Penelitian

### 1. Hipotesis Penelitian

Berdasarkan permasalahan yang ada, maka dapat disusun hipotesis dalam penelitian yaitu :

- a. Terapi pengobatan OAINS yang paling sering digunakan dalam penanganan Osteoarthritis adalah Meloksikam dan natrium diclofenac
- b. Penggunaan OAINS pada pasien osteoarthritis di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Dr Moewardi Surakarta dapat meningkatkan tekanan darah pasien.
- c. Pada masing-masing jenis penggunaan OAINS yang diberikan pada pasien OA di RSUD Dr. Moewardi Surakarta dapat mengakibatkan tekanan darah meningkat 2 hingga 5 mmHg.