

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Osteoarthritis**

##### **2.1.1 Definisi**

Osteoarthritis (OA) merupakan penyakit sendi yang menyebabkan rasa nyeri dan bengkak, sehingga akan membatasi pergerakan sendi dan menurunkan kualitas hidup. Osteoarthritis aktif secara metabolik, proses dinamis yang melibatkan semua jaringan sendi (tulang rawan, tulang, sinovium/kapsul, ligamen dan otot). Perubahan patologis meliputi hilangnya tulang rawan dan remodeling tulang pada sendi. Kelainan utama pada osteoarthritis adalah terkikisnya kartilago yang membungkus sendi. Apabila kartilago tersebut hilang, tulang akan bergesekan dan dapat menyebabkan kerusakan sendi (NCC-CC, 2008).

Osteoarthritis (OA) adalah penyakit sendi dengan etiologi dan patogenesis yang belum jelas serta mengenai populasi yang luas. Osteoarthritis merupakan gangguan yang disebabkan oleh multifaktoral antara lain usia, mekanik, genetik, humoral, dan faktor kebudayaan (Poole *et al.*, 2002).

##### **2.1.2 Epidemiologi**

Osteoarthritis (OA) adalah gangguan sendi yang paling umum terjadi di Amerika Serikat. OA lutut simptomatik terjadi pada 10% pria dan 13% pada wanita berusia 60 tahun atau lebih. Penelitian yang dilakukan di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang penyakit OA merupakan penyakit yang paling banyak dijumpai. Jumlah orang yang terkena OA cenderung meningkat karena penuaan dan obesitas. OA memiliki etiologi multi-faktorial dan merupakan produk dari interaksi

antara faktor-faktor sistemik dan lokal. Usia tua, jenis kelamin perempuan, kelebihan berat badan dan obesitas, cedera lutut, penggunaan sendi yang berulang, kepadatan tulang, kelemahan otot, dan kelemahan sendi semua berperan dalam perkembangan osteoarthritis sendi, terutama pada sendi yang menahan beban. Modifikasi faktor-faktor ini dapat mengurangi risiko osteoarthritis dan mencegah nyeri dan cacat (Waranugraha dkk., 2010; Zhang and Jordan, 2010).

### **2.1.3 Etiologi**

Pada umumnya penderita Osteoarthritis, tidak diketahui etiologinya. Namun beberapa faktor yang disebut-sebut mempunyai peranan atas timbulnya osteoarthritis antara lain sebagai berikut (Michael *et al*, 2010):

#### 1) Umur

Dari semua faktor resiko untuk timbulnya osteoarthritis, faktor ketuaan adalah yang terkuat. Prevalensi, dan beratnya osteoarthritis semakin meningkat dengan bertambahnya umur. Osteoarthritis hampir tidak pernah terjadi pada anak-anak, jarang pada umur di bawah 40 tahun dan sering pada umur di atas 60 tahun. Hal ini disebabkan karena adanya hubungan antara umur dengan penurunan kekuatan kolagen dan proteoglikan pada kartilago sendi.

#### 2) Jenis Kelamin

Pada orang tua yang berumur lebih dari 55 tahun, prevalensi terkenanya osteoarthritis pada wanita lebih tinggi dari pria. Usia kurang dari 45 tahun Osteoarthritis lebih sering terjadi pada pria dari wanita.

### 3) Suku Bangsa

Osteoarthritis primer dapat menyerang semua ras meskipun terdapat perbedaan prevalensi pola terkenanya sendi pada osteoarthritis. Hal ini mungkin berkaitan dengan perbedaan cara hidup maupun perbedaan pada frekuensi pada kelainan kongenital dan pertumbuhan

### 4) Genetik

Faktor herediter juga berperan pada timbulnya osteoarthritis. Adanya mutasi dalam gen prokolagen atau gen-gen struktural lain untuk unsur-unsur tulang rawan sendi seperti kolagen, proteoglikan berperan dalam timbulnya kecenderungan familial pada osteoarthritis.

### 5) Kegemukan dan penyakit metabolik

Berat badan yang berlebih ternyata dapat meningkatkan tekanan mekanik pada sendi penahan beban tubuh, dan lebih sering menyebabkan osteoarthritis lutut. Kegemukan ternyata tidak hanya berkaitan dengan osteoarthritis pada sendi yang menanggung beban, tetapi juga dengan osteoarthritis sendi lain, diduga terdapat faktor lain (metabolik) yang berperan pada timbulnya kaitan tersebut antara lain penyakit jantung koroner, diabetes melitus dan hipertensi

### 6) Cedera sendi (trauma), pekerjaan dan olahraga

Pekerjaan berat maupun dengan pemakaian suatu sendi yang terus-menerus, berkaitan dengan peningkatan resiko osteoarthritis tertentu. Demikian juga cedera sendi dan olah raga yang sering menimbulkan cedera sendi berkaitan resiko osteoarthritis yang lebih tinggi.

## **2.1.4 Patogenesis**

### **2.1.4.1 Faktor Biomekanik**

Faktor yang paling berpengaruh pada perkembangan OA adalah faktor biomekanik sebagai contoh displasia kongenital pinggul, robeknya ligamen cruciatum atau kolateral lutut, atau fraktur pada permukaan artikular. Beberapa pekerjaan juga turut berpengaruh pada perkembangan OA, yaitu berkaitan dengan beban yang tinggi pada sendi-beban pinggul pada petani, lutut pada pemain sepak bola profesional, dan tangan pada kuli bangunan. Bukti epidemiologi telah menunjukkan risiko aktivitas yang berat terhadap perkembangan OA (Birrel *et al.*, 2011).

### **2.1.4.2 Inflamasi pada Sendi**

Bukti paling meyakinkan terjadinya peradangan pada OA adalah penampakan secara visual baik secara langsung melalui arthroscope atau tidak langsung melalui USG (*Ultrasonography*) atau MRI (*Magnetic Resonance Imaging*). Nyeri yang timbul berhubungan dengan hipertrofi sinovial atau efusi dan perubahan subchondral, yang sekarang dianggap sebagai inflamasi, berbeda dengan perubahan struktural seperti cacat tulang rawan. Inflamasi pada ligamen dan enthesal menginisiasi faktor pada OA. Inflamasi subchondral adalah salah satu inflamasi yang aling penting (Birrel *et al.*, 2011).

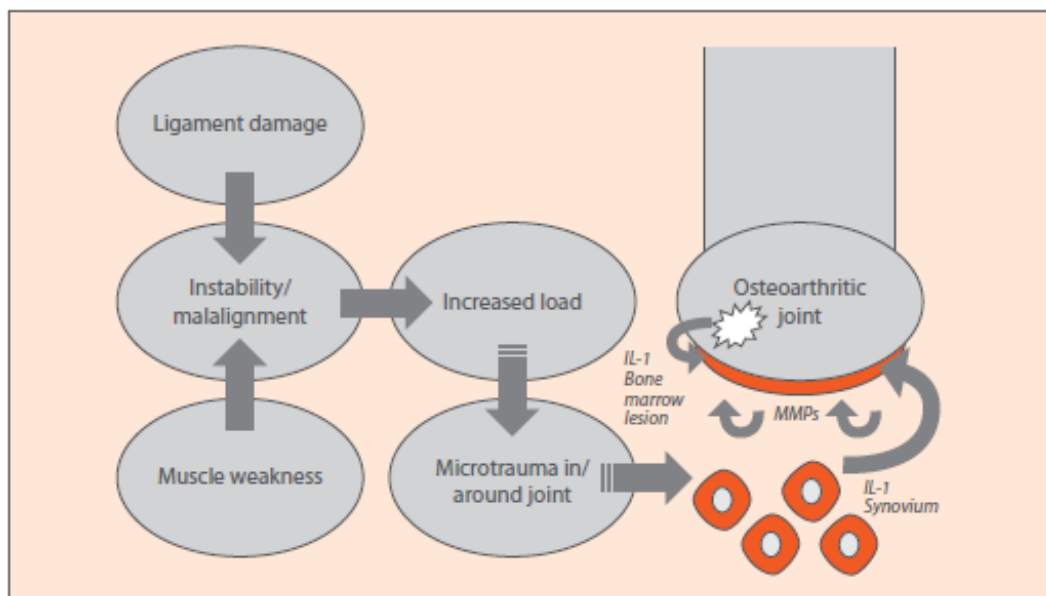
### **2.1.4.3 Mediator Biokimia**

Mediator biokimia memiliki peranan penting baik dalam memperbaiki maupun meyebabkan kerusakan tergantung dari jumlah yang diproduksi. Mediator yang diduga berperan dalam terjadinya OA yaitu interleukin (IL-1 $\beta$ ), *tumour necrosis factor  $\alpha$*  (TNF $\alpha$ ), MMPs, *disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs* (ADAMTS), *disintegrin and metalloproteinase* (ADAM).

Peran penting lainnya dari mediator ini dalam perkembangan penyakit dan terdapat beberapa bukti bahwa serum tulang rawan *cartilage oligomeric matrix protein* (COMP) dan Hyaluronan memiliki peran dalam terjadinya OA (Birrel *et al.*, 2011).

#### 2.1.4.4 Respon Tulang

Aspek utama untuk respon tulang yaitu perubahan inflamasi subchondral dan respon hipertrofik. Respon hipertrofik mengarah pada osteofit, tapi benar-benar diwakili dengan sebuah flange di sekitar sendi, yang dapat ditunjukkan dengan gambaran 3D menggunakan muskuloskeletal resolusi tinggi atau MRI. Respon ini tidak tampak dengan jelas terkait dengan rasa nyeri atau perkembangan penyakit (Birrel *et al.*, 2011).



**Gambar 2.1 Hubungan antara Biomekanik Abnormal, Inflamasi, dan Kerusakan Struktural (Birrel *et al.*, 2011)**

## **2.1.5 Tanda dan Gejala OA**

### **2.1.5.1 Nyeri Sendi**

Nyeri sendi merupakan keluhan utama pada pasien OA. Ada 2 jenis nyeri pada osteoarthritis, yaitu nyeri mekanik dan inflamasi. Nyeri mekanik merupakan nyeri yang mendalam, lokal pada satu atau beberapa sendi. Rasa sakit ini diperparah oleh aktivitas yang berat dan jangka waktu yang panjang. Biasanya, rasa sakit mekanik hilang dengan istirahat atau dengan pijatan lembut. Nyeri inflamasi digambarkan sebagai nyeri seperti terbakar yang bisa bertahan selama sehari-hari tanpa pengobatan. Frekuensi nyeri inflamasi sangat tak terduga, bervariasi dari sekali setiap minggu hingga sekali setiap bulan. Kadang-kadang nyeri inflamasi membaik secara bertahap dan kambuh lagi beberapa hari kemudian (Chan and Wu, 2012).

### **2.1.5.2 Krepitasi**

Terdengar suara retak dan teraba atau berderak pada sendi saat melakukan gerakan aktif atau pasif. Hal ini mungkin disebabkan oleh permukaan artikular tidak teratur bergesekan satu sama lain saat bergerak. Tingkat krepitasi tergantung pada proses degenerasi sendi (Chan and Wu, 2012).

### **2.1.5.3 Pembengkakan Sendi**

Pembengkakan sendi pada OA disebabkan oleh pembentukan osteofit dan proses *remodelling* yang mengarah pada hipertrofi articular dan pembentukan kista subchondral. Degenerasi kongruen dari sendi juga akan memberikan kontribusi terhadap angulasi dan misalignment sendi (Chan and Wu, 2012).

#### **2.1.5.4 Kaku Sendi**

Osteoarthritis sendi timbul dengan kekakuan sendi terutama di pagi hari. Tidak seperti kekakuan yang menyebar pada rheumatoid arthritis, kekakuan OA terbatas pada wilayah sekitar sendi yang terkena. Kekakuan OA sendi terjadi setelah jangka waktu tertentu imobilisasi, tidak terbatas waktu di pagi hari, dan biasanya berlangsung kurang dari 30 menit. Kekakuan ini disebabkan oleh ketidaksesuaian sendi dan fibrosis kapsular karena proses osteoarthritis (Chan and Wu, 2012).

#### **2.1.5.5 Ketidakstabilan Sendi**

Pasien dengan osteoarthritis sendi di tungkai bawah sering mengalami sensasi ketidakstabilan yaitu menggeser tanpa benar-benar jatuh. Cenderung terjadi pada pasien yang memiliki OA di beberapa sendi tungkai bawah. Ketidakstabilan tersebut menyebabkan kelemahan otot periarticular karena tidak digunakan bersama, kelelahan otot karena otot-otot peri-artikular harus bekerja lebih keras karena kehilangan integritas, dan kelemahan ligamen akibat penyempitan ruang antar sendi (Chan and Wu, 2012).

### **2.1.6 Penatalaksanaan Terapi**

#### **2.1.6.1 Tujuan Penatalaksanaan Terapi**

Osteoarthritis merupakan penyakit arthritis kronis paling banyak ditemui dengan berbagai faktor risiko, karena rekomendasi penatalaksanaan OA sangat diperlukan untuk memudahkan koordinasi yang meliputi multidisiplin, monitoring, dengan patient centre care yang bersifat kontinyu/terus menerus, komprehensif dan konsisten, sehingga penatalaksanaan nyeri OA kronik dapat dilakukan

secara efektif dan efisien. Adapun tujuan dalam penatalaksanaan terapi OA antara lain adalah sebagai berikut (IRA<sup>a</sup>, 2014) :

- a. Mengurangi/mengendalikan nyeri
- b. Mengoptimalkan fungsi gerak sendi
- c. Mengurangi keterbatasan aktivitas fisik sehari-hari (ketergantungan kepada orang lain) dan meningkatkan kualitas hidup
- d. Menghambat progresivitas penyakit
- e. Mencegah terjadinya komplikasi

#### **2.1.6.2 Terapi Non Farmakologi**

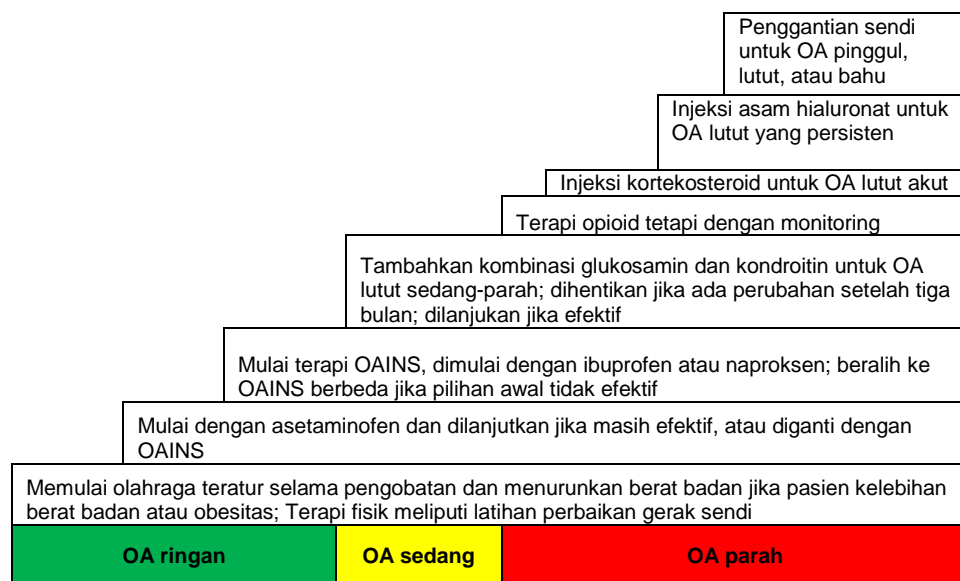
Terapi non farmakologi pada pasien osteoarthritis lutut yang dapat disarankan adalah sebagai berikut (IRA<sup>a</sup>, 2014; Hochberg *et al.*, 2012) :

- a. Edukasi pasien.
- b. Program latihan untuk kardiovaskular seperti aerobik.
- c. Melakukan latihan dalam air misalnya berjalan dalam air.
- d. Terapi fisik meliputi latihan perbaikan lingkup gerak sendi, penguatan otot-otot (quadrisep/pangkal paha) dan alat bantu gerak sendi.
- e. Menurunkan berat badan (untuk orang yang kelebihan berat badan BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>), dengan target BMI 18,5-25 kg/m<sup>2</sup>.
- f. Program penatalaksanaan mandiri yaitu modifikasi gaya hidup.
- g. Menggunakan alat bantu gerak sendi untuk aktivitas sehari-hari.



### 2.1.6.3 Terapi Farmakologi

Lini pertama terapi farmakologi pasien OA umumnya adalah parasetamol (asetaminofen) dan OAINS. Namun, penggunaan OAINS lebih efektif daripada parasetamol karena OAINS memiliki aktivitas antiinflamasi lebih baik daripada parasetamol. Parasetamol juga memiliki efek analgesik ringan. Terapi OAINS diberikan apabila terapi dengan parasetamol tidak efektif atau tidak dapat mengurangi rasa nyeri yang diderita oleh pasien OA (McAlindon *et al.*, 2011). Rekomendasi pengobatan farmakologi pasien OA berdasarkan Pedoman praktik klinis ACR disajikan dalam Gambar 2.2.



**Gambar 2.2 Rekomendasi Pendekatan Pengobatan OA (ACR, 2012)**

#### a. Parasetamol

Parasetamol bekerja dengan menghambat enzim COX secara selektif dan lemah. Paracetamol tidak mempunyai efek antiinflamasi yang bermakna, namun digunakan sebagai analgesik ringan. Parasetamol diabsorpsi dengan baik secara oral dan tidak menyebabkan iritasi lambung (Neal, 2005).

### **b. OAINS Oral**

OAINS adalah suatu kelas obat yang dapat menekan inflamasi melalui inhibisi enzim *cyclooxygenase* (COX). Efek yang paling penting adalah dalam mengurangi rasa sakit. OAINS memberikan rasa nyaman bagi banyak orang dengan masalah persendian kronis, tetapi juga menimbulkan masalah penyakit gastrointestinal yang serius. Cara untuk meminimalkan risiko pada penggunaan OAINS adalah hanya memakai OAINS jika memang dibutuhkan, memakai dosis rendah, dan mencegah adanya ulcer dengan obat antiulserasi. Untuk pasien OA dengan resiko tinggi komplikasi OAINS, maka dapat digunakan penghambat COX-2 seperti selekosib atau kombinasi OAINS dengan obat antiulserasi PPI (*Proton Pump Inhibitor*). Obat anti inflamasi nonsteroid (OAINS) harus dimulai dengan dosis analgesik rendah dan dapat dinaikkan hingga dosis maksimal hanya bila dengan dosis rendah respon kurang efektif (IRA<sup>b</sup>, 2014).

### **c. OAINS Topikal**

Sangat direkomendasikan untuk menghilangkan nyeri pada OA tangan dan lutut. Kadar obat dalam plasma < 15% dari NSAID oral. Tidak meningkatkan risiko efek samping pada saluran pencernaan (IRA<sup>b</sup>, 2014). Diklofenak topikal dalam sulfoxide dimetil sebagai pembawa adalah pengobatan yang aman dan efektif untuk meredakan rasa sakit yang sering digunakan pada pasien OA. Mekanisme kerja OAINS topikal yaitu melalui penghambatan lokal enzim COX-2. Karena penggunaan topikal, maka akan meminimalkan paparan sistemik dan dapat menurunkan resiko efek samping yang serius terkait dengan OAINS oral (Dipiro *et al.*, 2008).

#### **d. Tramadol**

Tramadol dengan atau tanpa asetaminofen memiliki efek analgesik sederhana pada pasien dengan OA bila dibandingkan dengan placebo. Tramadol juga efektif sebagai terapi tambahan pada pasien yang telah memakai OAINS. Seperti analgesik opioid, tramadol dapat membantu untuk pasien yang tidak dapat menggunakan OAINS. Tramadol harus dimulai pada rendah dosis (100 mg per hari) dan dapat dititrasi sesuai yang diperlukan untuk mengontrol rasa sakit yaitu hingga dosis 200 mg per hari (Dipiro *et al.*, 2008). Manfaatnya dalam pengendalian nyeri OA dengan gejala klinis sedang hingga berat dibatasi adanya efek samping yang harus diwaspadai, seperti: mual (30%), konstipasi (23%), pusing (20%), mengantuk (18%), dan muntah (13%) (IRA<sup>a</sup>, 2014).

#### **e. Injeksi intraartikular Kortikosteroid**

Dapat diberikan pada OA lutut, jika mengenai satu atau dua sendidengan keluhan nyeri sedang hingga berat yang kurang responsif terhadap pemberian OAINS, atau tidak dapat mentolerir OAINS atau terdapat penyakit komorbid yang merupakan kontra indikasi terhadap pemberian OAINS. Diberikan juga pada OA lutut dengan efusi sendi atau secara pemeriksaan fisik terdapat tanda-tanda inflamasi lainnya (IRA<sup>a</sup>, 2014).

Injeksi kortikosteroid intraartikular dapat mengurangi rasa nyeri. Dosis yang bisa digunakan adalah 10-20 mg untuk *triamcinolon hexacetonida* atau 20-40 mg untuk metilprednisolon asetat. Terapi kortikosteroid sistemik tidak dianjurkan untuk terapi OA karena pertimbangan efek samping jika digunakan dalam jangka waktu lama (Dipiro *et al.*, 2008).

## 2.2 Obat Anti Inflamasi Non Steroid (OAINS)

### 2.2.1 Pengertian

Obat anti inflamasi non steroid (OAINS) secara struktural merupakan kelompok asam organik yang memiliki efek analgesik, antiinflamasi, dan antipiretik. NSAID memiliki aktivitas sebagai penghambat enzim siklooksigenase, dan langsung menghambat biosintesis prostaglandin dan tromboksan dari asam arakidonat. Terdapat 2 bentuk siklooksigenase (COX), yaitu COX-1, yang merupakan bentuk konstitutif enzim, dan COX-2, yang diinduksi dengan adanya peradangan (Sweetman, 2009).

OAINS digunakan untuk menghilangkan nyeri ringan hingga sedang, kondisi demam ringan, dan untuk gangguan inflamasi akut dan kronis seperti osteoarthritis, rheumatoid arthritis, *juvenile idiopathic arthritis*, dan *ankylosing spondylitis*. Beberapa OAINS topikal digunakan untuk menghilangkan nyeri otot dan rematik, dan beberapa digunakan dalam tetes mata untuk gangguan inflamasi okular (Sweetman, 2009).

**Tabel 2.1 Klasifikasi OAINS Berdasarkan Aktivasnya dalam Menghambat COX-1/2**

Kelas	Keterangan	Contoh
<b>Grup 1</b>	OAINS menghambat COX-1 dan COX-2	Aspirin, ibuprofen, diklofenak, indometasin, naproksen, piroksikam
<b>Grup 2</b>	OAINS menghambat COX-2 dengan selektivitas 5-50	Selekosib, etodolak, meloksikam
<b>Grup 3</b>	OAINS menghambat COX-2 dengan selektivitas >50	Rofekosib, NS-398
<b>Grup 4</b>	OAINS yang hambatannya lemah pada kedua isoform	Asam 5-aminosalisilat, natrium salisilat, nabumeton, sulfasalain

(Rao and Knaus, 2008)

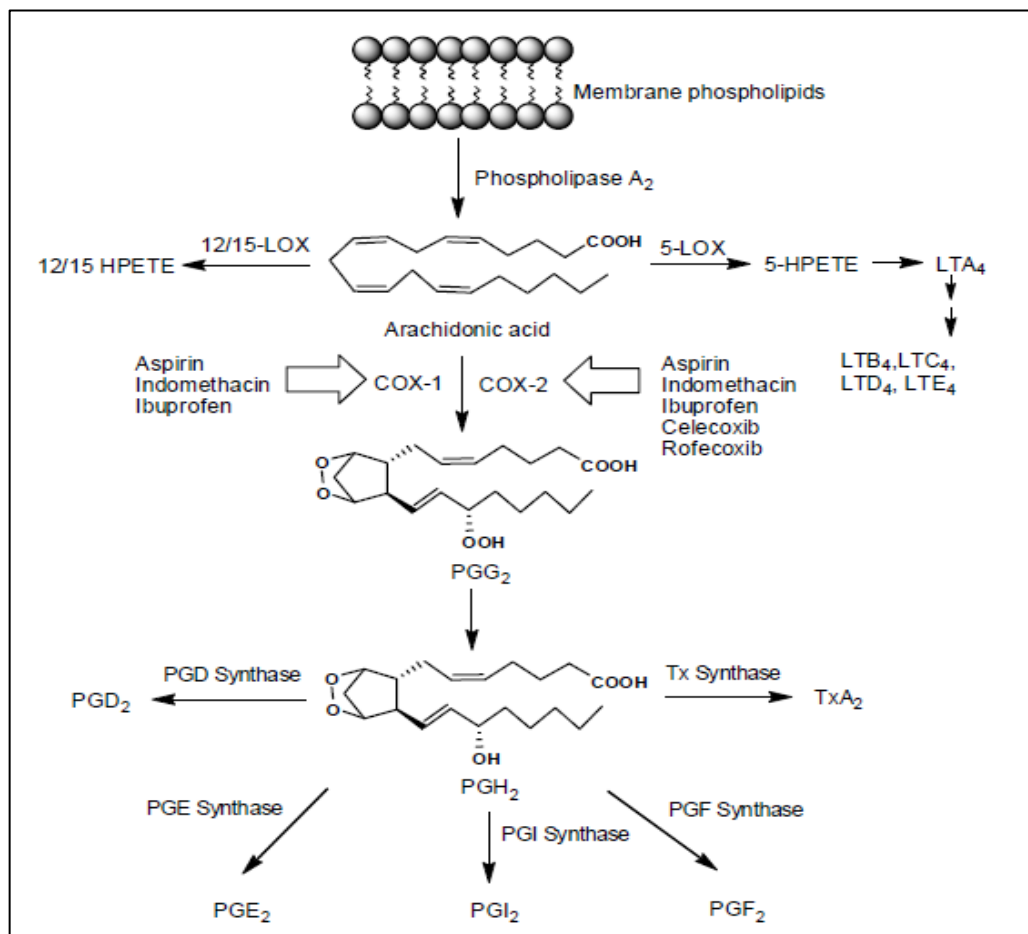
Tabel 2.2 Daftar OAINS untuk Terapi OA Lutut

No.	Nama OAINS	Dosis dan Cara Pemakaian
<b>Golongan Asam Asetat</b>		
1.	Natrium Diklofenak	100-150 mg perhari
2.	Indometasin	25 mg dua atau tiga kali sehari
<b>Golongan Asam Propionat</b>		
3.	Ibuprofen	1,2-3,2 g perhari dalam tiga atau empat kali dosis terbagi
4.	Ketoprofen	150-300 mg perhari dalam tiga atau empat dosis terbagi
5.	Naproxen	250-500 mg dua kali sehari
<b>Golongan Fenamat</b>		
6.	Asam Mefenamat	250 mg setiap 6 jam
<b>Golongan Oksikam</b>		
7.	Piroksikam	10-20 mg perhari
8.	Meloksikam	7.5 mg perhari
<b>Golongan Kosib</b>		
9.	Selekosibb	100 mg dua kali sehari

(IRA<sup>b</sup>, 2014)

### 2.2.2 Mekanisme

OAINS memberikan efek antiinflamasi dan analgesik melalui hambatan aktivitas COX sehingga dapat menghambat pelepasan prostaglandin sebagai mediator inflamasi (Rao dan Knaus, 2008). Prostaglandin, bersama dengan tromboksan dan leukotrien, berasal dari asam lemak tak jenuh. Pada manusia, prekursor yang paling umum adalah asam arakidonat. Asam arakidonat dilepaskan dari fosfolipid membran sel oleh enzim fosfolipase A2 dan kemudian dengan cepat memetabolisme beberapa enzim, yang paling utama yaitu siklooksigenase (prostaglandin sintetase) dan lipoksigenase (Sweetman, 2008).



**Gambar 2.3 Jalur Biosintesis Prostaglandin (PG) dari Asam Arakidonat (AA) Melalui Katalisis Isoform COX-1/COX-2 (Rao and Knaus, 2008)**

Langkah awal dalam jalur siklooksigenase adalah formasi siklik prostaglandin G<sub>2</sub> (PGG<sub>2</sub>) yang kemudian menjadi prostaglandin H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>). PGH<sub>2</sub> kemudian dikonversi menjadi prostaglandin utama yaitu prostaglandin D<sub>2</sub>, prostaglandin E<sub>2</sub>, prostaglandin F<sub>2</sub>, dan tromboksan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) (Sweetman, 2008).

### **2.2.3 Efek Samping Secara Umum**

#### **1) Efek terhadap saluran gastrointestinal**

Dalam lambung, COX-1 menghasilkan prostaglandin (PGE2 dan PGI2) yang menstimulasi mukus dan sekresi bikarbonat dan menyebabkan vasodilatasi, suatu aksi yang menjaga mukosa lambung. OAINS nonselektif yang menghambat COX-1 dan karena OAINS ini mengurangi efek sitoprotektif prostaglandin, obat ini sering menyebabkan efek samping yang serius pada gastrointestinal atas, termasuk perdarahan dan ulserasi (Neal, 2005).

#### **2) Efek terhadap ginjal**

Prostaglandin PGE2 dan PGI2 merupakan vasodilator kuat yang masing-masing disintesis dalam medula ginjal dan glomerulus, dan terlibat dalam pengendalian aliran darah ginjal serta ekskresi garam dan air. Inhibisi sintesis prostaglandin ginjal bisa menyebabkan retensi natrium, penurunan aliran darah ginjal, dan gagal ginjal terutama pada pasien dengan kondisi yang berhubungan dengan pelepasan katekolamin vasokonstriktor dan angiotensin II. Selain itu, OAINS bisa menyebabkan nefritis interstisial dan hiperkalemia. Penyalahgunaan analgesik jangka panjang selama bertahun-tahun berkaitan dengan nekrosis papiler dan gagal ginjal kronis (Neal, 2005).

#### **3) Efek terhadap tekanan darah**

Semua OAINS dalam dosis tertentu untuk mengurangi nyeri dan inflamasi dapat meningkatkan tekanan darah pada pasien normotensi dan hipertensi. Efek pro-hipertensi tergantung pada dosis yang digunakan dan berkaitan dengan penghambatan COX-2 pada ginjal sehingga mengurangi ekskresi natrium, dan peningkatan volume intravaskular (White, 2007).

## **2.3 Tekanan Darah**

### **2.3.1 Definisi**

Tekanan darah adalah tekanan yang ditimbulkan pada dinding arteri. Tekanan darah terdiri dari tekanan darah sistolik dan diastolik. Tekanan puncak terjadi saat ventrikel berkontraksi dan disebut tekanan sistolik. Tekanan diastolik adalah tekanan terendah yang terjadi saat ventrikel beristirahat dan mengisi ruangnya. Tekanan darah biasanya digambarkan sebagai rasio tekanan sistolik terhadap tekanan diastolik (Pal and Pal, 2005).

### **2.3.2 Faktor yang Mempengaruhi Tekanan Darah**

Tekanan darah seseorang dapat berubah setiap waktu dan dipengaruhi oleh beberapa faktor, antara lain adalah sebagai berikut (Kozier *et al.*, 2015) :

#### **1) Umur**

Bayi yang baru lahir memiliki tekanan sistolik rata-rata 73 mmHg. Tekanan sistolik dan diastolik meningkat secara bertahap sesuai usia hingga dewasa. Pada orang lanjut usia, arterinya lebih keras dan kurang fleksibel terhadap darah. Hal ini mengakibatkan peningkatan tekanan sistolik. Tekanan diastolik juga meningkat karena dinding pembuluh darah tidak lagi retraksi secara fleksibel pada penurunan tekanan darah.

#### **2) Jenis kelamin**

Laki-laki dan perempuan juga memiliki perbedaan tekanan darah yaitu wanita cenderung memiliki tekanan darah yang tinggi. Perubahan hormonal yang sering terjadi pada wanita menyebabkan wanita lebih cenderung memiliki tekanan darah tinggi. Hal ini juga menyebabkan risiko wanita untuk terkena penyakit jantung menjadi lebih tinggi.



### **3) Aktivitas fisik**

Seseorang dengan aktivitas fisik sehari-hari yang tinggi dibandingkan dengan aktivitas yang kurang cenderung memiliki tekanan darah yang lebih rendah. Sehingga seringkali peningkatan aktivitas fisik menjadi salah satu hal yang dilakukan dalam pencegahan hipertensi. Aktivitas fisik memiliki kapasitas independen untuk menurunkan tekanan darah.

### **4) Obat-obatan**

Banyak obat-obatan yang dapat meningkatkan atau menurunkan tekanan darah. Obat-obatan yang dapat mempengaruhi tekanan darah antara lain asetaminofen, amfetamin, kafein, antidepresan, prednison, hidrokortison, kontrasepsi oral, venflaksin, sibutramin, dan siklosporin.

### **5) Ras**

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

### **6) Obesitas**

Obesitas, baik pada masa anak-anak maupun dewasa merupakan faktor predisposisi terjadinya hipertensi.

### **7) Diet**

Makanan yang dikonsumsi dapat mempengaruhi tekanan darah. Makanan yang tinggi sodium akan meningkatkan tekanan darah. Mengonsumsi alkohol dalam jumlah sedikit akan menurunkan tekanan darah, namun dalam jumlah yang banyak akan meningkatkan tekanan darah.

### **2.3.3 Mekanisme Pengaturan Tekanan Darah**

Tubuh manusia memiliki mekanisme pengaturan/ regulasi tekanan darah yang berfungsi menjaga tekanan darah agar tetap dalam keadaan konstan. Tekanan darah dapat tetap konstan apabila kontrol curah jantung (jumlah darah yang dipompa oleh jantung), resistensi perifer (tahanan dinding pembuluh darah), dan volume darah berjalan dengan baik. Mekanisme ketiga faktor tersebut diregulasi oleh beberapa sistem pengaturan tekanan darah yaitu (Muttaqin, 2009):

#### **2.3.3.1 Regulasi Jangka Pendek**

Regulasi jangka pendek lebih banyak diatur oleh sistem persarafan dan peranan pusat vasomotor. Peran keduanya antara lain :

##### **1) Sistem persarafan**

Umumnya kontrol sistem persarafan terhadap tekanan darah melibatkan baroreseptor dan serabut-serabut aferennya, pusat vasomotor, dan otot polos pembuluh darah. Sistem persarafan mengontrol tekanan darah dengan mempengaruhi tahanan pembuluh perifer.

Tujuan utamanya adalah mempengaruhi distribusi darah sebagai respon terhadap peningkatan kebutuhan bagian tubuh yang lebih spesifik, misalnya saat melakukan olahraga maka distribusi darah ke pencernaan dialihkan ke bagian tubuh yang terlibat dalam aktifitas tersebut seperti otot rangka. Selain itu, tujuan lainnya yaitu mempertahankan tekanan arteri rata-rata yang adekuat dengan mempengaruhi diameter pembuluh darah.

##### **2) Pusat vasomotor**

Pusat vasomotor dan kardiovaskular akan bersama-sama meregulasi tekanan darah dengan mempengaruhi curah jantung dan diameter pembuluh

darah. Pusat vasomotor yang mempengaruhi diameter pembuluh darah adalah pusat vasomotor yang merupakan kumpulan serabut saraf simpatis.

Pusat vasomotor mengirim impuls secara tetap melalui serabut eferen saraf simpatis yang keluar dari medula spinalis pada segmen T1 sampai L2, kemudian masuk menuju otot polos pembuluh darah terutama arteriol. Akibatnya pembuluh darah arteriol hampir selalu dalam keadaan konstiksi sedang.

Derajat konstiksi bervariasi untuk setiap organ. Umumnya pembuluh darah arteriol kulit dan sistem pencernaan menerima impuls vasomotor lebih sering dan cenderung lebih kuat konstiksinya dibandingkan pembuluh arteriol otot rangka. Peningkatan aktivitas simpatis menyebabkan vasokonstriksi menyeluruh dan meningkatkan tekanan darah. Sebaliknya, penurunan aktivitas simpatis memungkinkan relaksasi otot polos pembuluh darah dan menyebabkan penurunan tekanan darah sampai pada nilai basal.

### **2.3.3.2 Regulasi Jangka Panjang**

Regulasi jangka panjang lebih banyak ditentukan oleh regulasi ginjal. Ginjal mempertahankan keseimbangan tekanan darah dengan meregulasi volume darah. Saat volume darah atau tekanan darah meningkat, kecepatan filtrasi di ginjal akan dipercepat. Hal itu mengakibatkan ginjal tidak mampu untuk memproses lebih cepat terhadap hasil filtrasi (filtrat). Dengan demikian, akan lebih banyak cairan yang meninggalkan tubuh lewat urin. Selanjutnya volume darah intravaskular akan menurun dan diikuti oleh penurunan tekanan darah.

Saat tekanan darah atau volume darah menurun, maka air akan ditahan dan kembali ke sistem aliran darah. Pada saat tekanan darah arteri menurun, renin dihasilkan oleh ginjal ke dalam dara. Selanjutnya dengan bantuan renin, angiotensin I diubah menjadi angiotensin I. Dalam beberapa waktu, angiotensin I

akan segera diuraikan oleh ACE (*Angiotensin Converting Enzyme*) menjadi angiotensin II. Angiotensin II merupakan vasokonstriktor kuat yang dapat meningkatkan tekanan darah sistemik, meningkatkan kecepatan aliran darah ke ginjal sehingga perfusi ginjal meningkat. Angiotensin II juga merangsang korteks adrenal untuk mengeluarkan hormon aldosteron yang dapat mempercepat absorpsi garam dan air. Selanjutnya akan meningkatkan tekanan darah sehingga keseimbangan tekanan darah tetap terjaga.

#### **2.4 Peranan Obat Anti Inflamasi Non Steroid (OAINS) dalam Meningkatkan Tekanan Darah**

Semua OAINS dalam dosis yang adekuat untuk mengurangi peradangan dan nyeri dapat meningkatkan tekanan darah pada pasien normotensif dan dengan riwayat hipertensi. Efek prohipertensi tergantung pada dosis yang digunakan dan berkaitan dengan penghambatan COX-2 pada ginjal, sehingga mengurangi ekskresi natrium dan peningkatan volume intravaskular. Peningkatan tekanan darah tersebut bervariasi pada masing-masing jenis OAINS. Selain itu, OAINS dapat mengurangi efek dari obat antihipertensi kecuali golongan *calcium channel blockers* (CCB). Efek ini dapat menyebabkan peningkatan risiko kardiovaskular (White, 2007).

Efek prohipertensif tersebut tergantung pada dosis dan kemungkinan melibatkan penghambatan COX-2 pada ginjal yang mengurangi ekskresi natrium dan meningkatkan volume intravaskular. Aspirin dosis rendah tidak memiliki efek hambatan pada COX-2- efek prohipertensif (Zanchetti *et al.*, 2002).

Mekanisme potensial pada peningkatan tekanan darah pada penggunaan terapi dengan OAINS dipengaruhi oleh volume darah dan resistensi perifer. Obat

anti inflamasi non steroid bekerja dengan menghambat prostaglandin yang berperan dalam mekanisme nyeri. Penghambatan sintesis prostaglandin di ginjal dapat menyebabkan retensi natrium dan air, sehingga akan berpotensi meningkatkan volume plasma. Selain itu, prostasiklin merupakan vasodilator kuat, dan penghambatan sintesis prostasiklin dalam kondisi tertentu dapat meningkatkan resistensi perifer (Whelton, 2000).

Suatu penelitian lain menyebutkan efek OAINS pada tekanan darah melibatkan peningkatan sintesis endothelin-1 (ET-1) dari ginjal. Renal endotelin merupakan vasokonstriktor kuat yang sangat penting dalam sistem kardiovaskular. Data dari studi pada pasien yang sangat tua (75 tahun) menunjukkan bahwa PG menghambat sintesis ET-1 dan produksi ET-1 meningkat pada pasien yang diobati dengan indometasin. ET-1 menginduksi retensi garam dan air dan mungkin memiliki efek meningkatkan tekanan darah sistemik dengan meningkatkan resistensi pembuluh darah perifer (Grover *et al.*, 2005; Warner and Mitchell, 2008).