

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

Untuk memahami mengenai Osteoarthritis di perlukan pengetahuan mengenai etiologi, patofisiologi, faktor resiko, manifestasi klinis, terapi, dan prognosisnya. Selain itu pula di perlukan pemahaman mengenai TGF- β yang terkandung dalam *Bovine colostrum* dalam kaitannya dengan penurunan derajat nyeri viserosensorik dan regenerasi tulang kartilago sendi lutut tikus yang mengalami kerusakan. Berikut adalah tinjauan pustaka terkait osteoarthritis.

2.1 Osteoarthritis

2.1.1 Definisi

Osteoarthritis (OA) berasal dari kata "Osteo", yang berarti "tulang", "arthro", yang berarti "sendi", dan "itis", yang berarti peradangan, meskipun "itis" berarti peradangan, istilah peradangan sedikit keliru, karena pada pasien osteoarthritis peradangan bukan merupakan tanda yang mencolok (Sellam *et al.*, 2010). OA diduga melibatkan seluruh jaringan sendi, sinovium, kapsul, tulang dan ligamen yang menyebabkan gesekan subkondral tulang dan remodeling, degenerasi mesencimal, kelemahan ligamen, bantalan lemak, dan gangguan kontrol neuromuscular. Osteoarthritis biasanya ditandai dengan gejala nyeri dan kekakuan. Penyakit ini merupakan salah satu penyakit degeneratif. Osteoarthritis bisa diistilahkan sebagai "kehausan" dari sendi. OA merupakan penyebab utama kecacatan pada orang tua. Tujuan dari pengobatan pada OA adalah untuk mengurangi rasa sakit dan meningkatkan fungsi. Tidak ada obat untuk penyakit ini,

tetapi beberapa perawatan berusaha untuk memperlambat perkembangan penyakit. Hal ini ditandai dengan kerusakan pada tulang rawan (jaringan yang bantal ujung tulang antara sendi), perubahan tulang sendi, kerusakan tendon dan ligamen, dan berbagai tingkat peradangan sinovium (lapisan sendi). Meskipun beberapa perubahan sendi bersifat permanen, sebagian besar pasien tidak memerlukan operasi penggantian sendi (Thitinan *et al.*, 2012).

2.2 Etiologi dan Faktor Resiko

Osteoarthritis berdasarkan penyebabnya di bagi menjadi dua bagian yakni primer dan sekunder. Osteoarthritis primer cenderung tidak diketahui penyebabnya (idiopatik). Namun biasanya di karenakan faktor resiko berupa genetik dan usia tua. Prevalensi peningkatan penyakit ini sering terjadi pada usia tua sekitar 70-74 tahun (Joern, 2010). Sedangkan osteoarthritis sekunder disebabkan dari berbagai macam penyakit lain yang mendasari, meliputi: penyakit kongenital atau perkembangan, faktor mekanik (hiperlaksitas dan Marfan syndrom), inflamasi (penyakit rematik atau *Systemic lupus erythematosus* (SLE)), traumatik, infeksi, metabolik, endokrin, arthropathy neuropatik, dll (Arya, 2013).

Selain beban mekanis, Osteoarthritis berkaitan dengan riwayat trauma pada sendi maupun obesitas. Obesitas dulu dikaitkan dengan predileksi pada penyakit sendi besar seperti pinggul dan lutut. Secara gender usia pria sebelum menginjak 50 tahun prevalensi terkena lebih tinggi dari wanita. Namun setelah lebih dari 50 tahun, prevalensi wanita lebih tinggi di dibandingkan pria (Coggon, 2001).

Hal tersebut di perkirakan karena pada usia 50-80 tahun wanita mengalami pengurangan hormon estrogen yang signifikan. Berdasarkan studi Blanchet (2007) menunjukkan bahwa tikus model yang memiliki hormon alami yang ada pada tikus

betina menjadi bersifat lebih protektif terhadap osteoarthritis bila dibandingkan dengan injeksi hormon dihidrotestosterone pada tikus jantan. Dari studi demografi, populasi kulit berwarna lebih banyak terserang osteoarthritis di bandingkan kulit putih. Sehingga di kaitkan dengan ras, Asia memiliki risiko menderita osteoarthritis lutut lebih tinggi di bandingan kaukasia (Setyohadi, 2003).

Faktor resiko lain yang telah di teliti antara lain: kebiasaan merokok, kekurangan konsumsi vitamin D, osteoporosis, diabetes mellitus, hipertensi, hiperurisemia, histerektomi, menisektomi, riwayat trauma lutut, kelainan anatomis, serta kebiasaan bekerja dan aktivitas dengan beban berat (Tangtrakulwanich, 2006; Maharani, 2007). Banyak dari penderita osteoporosis juga memiliki kasus osteoarthritis. Selain itu, osteoarthritis banyak di jumpai pada pekerja fisik berat, terutama yang banyak menggunakan kekuatan yang bertumpu pada lutut. Seperti, kuli pelabuhan, petani dan penambang (Klippel, 1994; Hunter, 2002; Setyohadi, 2003).

2.3 Patofisiologi

Tulang rawan sendi merupakan sasaran utama perubahan degeneratif pada osteoarthritis. Tulang rawan sendi memiliki letak strategis yaitu ujung-ujung tulang untuk melaksanakan dua fungsi; (1) menjamin gerakan yang hampir tanpa gesekan di dalam sendi, berkat adanya cairan synovium, dan (2) di sendi sebagai penerima beban ke seluruh permukaan sendi sedemikian sehingga tulang bawahnya dapat menerima benturan dan berat badan tanpa mengalami kerusakan. Kedua fungsi ini mengharuskan tulang rawan elastis (yaitu memperoleh kembali arsitektur normal setelah tertekan) dan memiliki daya regang (*tensile strenght*) yang tinggi. Kedua ciri ini dihasilkan oleh dua komponen

utama tulang rawan: suatu tipe khusus kolagen (tipe II) dan proteoglikan, dan keduanya dikeluarkan oleh kondrosit. Oleh karena itu, kesehatan kondrosit dan kemampuan sel memelihara sifat esensial matriks tulang rawan menentukan interitas sendi. Pada osteoarthritis, proses ini terganggu oleh beragam sebab. Mungkin pengaruh yang terpenting adalah efek penuaan dan efek mekanis. Frekuensi osteoarthritis meningkat seiring dengan bertambahnya usia, timbul di sendi penahan beban, dan meningkatnya frekuensi penyakit pada kondisi yang menimbulkan stres mekanik abnormal, seperti obesitas dan riwayat deformitas sendi. Faktor genetik juga berperan dalam kerentanan terhadap osteoarthritis, Osteoarthritis ditandai dengan perubahan signifikan baik dalam komposisi maupun sifat mekanis tulang (Robbins *et al.*, 2007).

Mekanisme dari pertahanan sendi diperankan oleh pelindung sendi yang terdiri dari kapsula dan ligamen sendi, otot-otot, saraf sensori aferen, dan tulang dasarnya. Kapsula dan ligamen sendi memberikan batasan pada rentang gerak (*range of motion*) sendi. Cairan sendi mengurangi gesekan antar permukaan sendi sehingga mencegah terjadinya keletihan. Protein (*lubricin*) merupakan protein yang berfungsi sebagai pelumas. Protein ini akan berhenti jika terjadi cedera dan peradangan pada sendi (Felson, 2009).

Ligamen, kulit , dan tendon memiliki suatu mekanoreseptor yang tersebar di sepanjang rentang gerak sendi. Umpan balik yang di berikan pada otot dan tendon memberikan tegangan yang cukup ketika sendi bergerak. Kartilago artikular merupakan jaringan ikat yang tidak memiliki pembuluh darah, tidak memiliki syaraf, dan tidak di lewati jaringan limfatik. Kartilago artikular membentuk permukaan halus yang berada di atas tulang subkondral membentuk sendi. kartilago tersusun atas bahan biomekanik, yaitu jaringan serat kolagen dan

proteoglikan yang memiliki fungsi menghilangkan dan mengurangi beban akibat gesekan yang terjadi pada sendi yang bergerak. Serat kolagen dan matriks ekstraseluler disintesis oleh kondrosit. Perubahan pada struktur dan komposisi dari matriks ekstraseluler menyebabkan perubahan pada integritas fungsional kartilago (Mohan G, 2012).

2.4 Bovine Colostrum

Kolostrum adalah larutan kuning muda yang diproduksi kelenjar ambig selama jam pertama setelah melahirkan, biasanya mulai diproduksi sebelum melahirkan dan terkumpul selama beberapa minggu terakhir kebuntingan (Brandano *et al.*, 2004).

Kolostrum adalah cairan kompleks yang kaya nutrisi dikarakteristikan oleh tingginya komponen bioaktif, seperti imunoglobulin (Ig), terutama IgG1, faktor pertumbuhan, terutama *insulin-like growth factor-1* (IGF-1), *transforming growth factor beta-2* (TGF- β 2), dan *growth hormon* (GH) serta laktoferin, lisozim, dan lakto peroksidase (Pakkanen, 1998).

2.5 TGF- β

TGF- β juga menstimulasi kemotaksis fibroblas, inhibisi produksi kolagen dan fibronektin, menghambat degradasi kolagen karena peningkatan atau penurunan inhibitor protease. Pada inflamasi kronis TGF- β terlibat dalam pertumbuhan fibrosis (Si *et al.*, 2014).

Selama kondrogenesis TGF- β menjadi inisiator utama dalam kondensasi kondrogenesis *mesenchymal stem cell* dengan cara menginisiasi ekspresi kartilago spesifik pada molekul matrix ekstraseluler, *cartilage-specific collagen*

type II (Col2) dan aggregan I (Agc1) pada pembentukan jaringan kartilago (Shen dan Chen, 2014).

TGF- β menunjukkan efek anti-inflamasi yang kuat termasuk penghambatan neutrofil dan *down*-regulasi makrofag selain itu TGF- β merupakan imunoregulator sitokin (Shull, 2014).

2.5.1. Karakteristik TGF- β

Growth Factors	Human Colostrum	Bovine Colostrum
Epidermal growth factor (EGF)	200mcg/L	30- 50 mcg/L
Transforming growth factor(TGF α)	2.2–7.2 mcg/L	2.2–7.2 mcg/L
TGF β	20–40 mg/L	1–2 mg/L
Insulin like growth factor (IGF)	18 mg/L	10 mg/L
Vascular endothelial growth factor (VEGF)	75 mcg/L	NA
Growth hormone (GH)	41ng/L	<0.03ng/L

Tabel 2.1 Jumlah konsentrasi *Growth factor* pada kolostrum sapi (Godhia dan Patel, 2004).

TGF- β adalah faktor pertumbuhan yang sangat pleiotropic dengan beberapa jenis fungsi. Ini merangsang proliferasi beberapa sel, terutama di jaringan ikat, sedangkan bertindak sebagai inhibitor pertumbuhan beberapa sel lain, seperti limfosit dan sel-sel epitel. TGF- β memainkan peran penting dalam embriogenesis, memperbaiki jaringan, pembentukan tulang rawan, dan dalam pengendalian sistem kekebalan tubuh (Si *et al.*, 2014; Scammel, 2001).

TGF- β dibagi menjadi lima isoform dengan kegiatan serupa tapi tak sama (TGF - β 1 untuk - β 5) telah diidentifikasi dan berbagi 66 untuk 80% dari urutan

homologi. Tiga isoform TGF- β ($-\beta 1$, $-\beta 2$ dan $-\beta 3$) dikenal pada manusia, tapi TGF- $\beta 2$ adalah bentuk dominan dalam kolostrum sapi dan susu (Si *et al.*, 2014).

TGF- β juga menstimulasi kemotaksis fibroblas, inhibisi produksi kolagen dan fibronektin, menghambat degradasi kolagen karena peningkatan atau penurunan inhibitor protease. Pada inflamasi kronis TGF- β terlibat dalam pertumbuhan fibrosis. Keluarga TGF- β terdiri multifungsi pertumbuhan dan diferensiasi faktor yang bertindak pada sebagian besar jenis sel dengan kegiatan tergantung pada jenis sel, tahap proliferasi dan lingkungan (Si *et al.*, 2014).

2.5.2. Peran TGF- β dalam regenerasi kartilago

Dalam proses terjadinya OA, peningkatan sitokin inflamasi menyebabkan terjadinya peningkatan keceptan terjadinya kerusakan kartilago. Kurangnya TGF- β dan abnormalitas dari *signaling* TGF- β menyebabkan adanya fenotipe kartilago yang mengarah ke patologi kartilago pada OA. Terlebih lagi, pada suatu studi hewan *in vivo* menunjukkan bahwa inhibisi dari TGF- β endogen menyebabkan peningkatan kerusakan pada kartilago. Sebaliknya, TGF- β sangat berguna untuk kartilago karena TGF- β menstimulasi kondrosit untuk menginduksi peningkatan produksi kolagen tipe II serta peningkatan biosintesis proteoglikan pada kartilago. TGF- β tidak hanya menstimulasi produksi dari produk matriks ekstraseluler, akan tetapi juga membalikkan aksi dari agen katabolik pada OA. IL-1 merupakan sitokin inflamasi yang terbukti menghambat biosintesis proteoglikan dan meningkatkan degradasi dari proteoglikan. Akan tetapi TGF- β mampu mengembalikan aksi dari IL-1 yang menghambat proteoglikan. TGF- β juga terbukti mampu mereduksi IL-1 *signaling* dengan cara melakukan *down-regulation* dari reseptornya. Sementara TNF- α berperan dalam *cartilage breakdown* yang dimediasi *MMP-dependent*.

TGF- β untuk melakukan *counteract* untuk TNF- α melalui inhibisi produksi dari MMP ini. Secara keseluruhan, IL-1 dan TNF- α menghasilkan protease matriks dan menekan sintesis kolagen dan proteoglikan (Davidson *et al.*, 2007).

2.6 Nyeri

Menurut *The International Association for the Study of Pain* (IASP) tahun 1979, nyeri merupakan sensori subyektif dan emosional yang tidak menyenangkan yang berkaitan dengan kerusakan jaringan aktual maupun potensial atau menggambarkan kondisi terjadinya kerusakan (Morgan, 1996).

2.6.1 Klasifikasi nyeri berdasarkan jalur somatosensorik dan viserosensorik

- a. Nyeri nosiseptif merupakan nyeri yang di sebabkan dari stimuli noksius (trauma, penyakit atau peradangan) kerusakan yang terjadi pada yakni, pada jaringan somatik (kulit, otot, tulang, atau sendi) dan viseral (rangsangan dari organ). Stimulus nosiseptor mengakibatkan pengeluaran mediator inflamasi dari jaringan, sel imun, dan ujung saraf sensoris dan simpatis.
- b. Nyeri neurogenik
nyeri yang di temukan lesi atau disfungsi primer yang di sebabkan oleh cedera jalur serat saraf perifer, infiltrasi sel kanker pada serabut saraf, dan terpotongnya saraf perifer. Sensasi yang di timbulkan panas, ditusuk-tusuk, dan kadang disertai hilangnya rasa. Nyeri tipe ini sering menunjukkan respon yang buruk pada pemberian analgetik konvensional (Brunner, 2001).
- c. Nyeri kronik hebat (*deep pain*)
Nyeri kronik hebat kebanyakan nyeri yang berasal dari organ viseral, biasanya nyeri menetap selama lebih dari 3 bulan. Misalnya kerusakan pada organ

tulang yaitu pada jaringan kartilago yang mengalami proses degeneratif pada penderita OA kronik.

2.6.2 Mekanisme nyeri somatosensorik dan viserosensorik

Reseptor nyeri merupakan salah satu organ tubuh berfungsi menerima rangsangan nyeri. Reseptor nyeri (*nosireceptor*), secara anatomis *nosireceptor* ada yang bermielin dan ada yang tidak bermielin dari syaraf perifer. Berdasarkan letaknya, *nosireceptor* dapat dikelompokkan dalam beberapa bagian tubuh yaitu pada kulit (*Kutaneus*), somatik dalam (*deep somatic*), dan pada daerah viseral, karena letak yang berbeda maka nyeri yang ditimbulkan juga memiliki sensasi yang berbeda. *Nosireceptor kutaneus* berasal dari kulit dan subkutan. Reseptor jaringan kulit (*kutaneus*) terbagi dalam dua komponen yaitu:

1. Serabut A delta

serabut komponen yang kecepatan transmisinya 6-30 m/detik sehingga memungkinkan timbulnya nyeri tajam yang akan cepat hilang. Serabut A-delta mempunyai diameter lebih besar dibanding dengan serabut C.

2. Serabut C

Merupakan serabut komponen lambat dengan kecepatan tranmisi 0,5-5 m/detik dan terdapat pada daerah yang lebih dalam serta nyeri bersifat tumpul dan sulit dilokalisasi.

Rangkaian proses perjalanan yang menyertai antara kerusakan jaringan sampai dirasakan nyeri merupakan suatu proses elektrofisiologis, yang secara kolektif disebut sebagai nosiseptif (*nociception*). Mekanisme timbulnya nyeri terdiri dari 4 proses, antara lain: (1) Transduksi merupakan perubahan rangsang nyeri (*noxious stimuli*) menjadi aktifitas listrik pada ujung-ujung saraf sensoris. Zat-

zat algesik seperti prostaglandin, serotonin, bradikinin, leukotrien, substans P, potassium, histamin, asam laktat, dan lain-lain akan mengaktifkan atau mensensitisasi reseptor-reseptor nyeri. Reseptor nyeri merupakan anyaman ujung-ujung bebas serat-serat aferen A delta dan C. Reseptor-reseptor ini banyak dijumpai di jaringan kulit, periosteum, di dalam pulpa gigi dan jaringan tubuh yang lain. Serat saraf aferen A delta dan C adalah serat-serat saraf sensorik yang mempunyai fungsi meneruskan sensorik nyeri dari perifer ke sentral ke susunan saraf pusat. Interaksi antara zat algesik dengan reseptor nyeri menyebabkan terbentuknya impuls nyeri. (2) Transmisi merupakan proses perambatan impuls nyeri melalui serabut A-delta dan C yang menyusul proses transduksi. Oleh serabut aferen A-delta dan C, impuls nyeri diteruskan ke sentral, yaitu ke medula spinalis, ke sel neuron di kornu dorsalis. Sel-sel neuron di medula spinalis kornua dorsalis yang berfungsi dalam fisiologi nyeri ini disebut sel-sel neuron nosisepsi. (3) Modulasi merupakan interaksi antara sistem analgesik endogen (endorfin, NA, 5HT) dengan input nyeri yang masuk ke kornu posterior. Impuls nyeri yang diteruskan oleh serat-serat A-delta dan C ke sel-sel neuron nosisepsi di kornua dorsalis medula spinalis tidak semuanya diteruskan ke sentral lewat traktus spinotalamikus. Di daerah ini akan terjadi interaksi antara impuls yang masuk dengan sistem inhibisi, baik sistem inhibisi endogen maupun sistem inhibisi eksogen. Tergantung mana yang lebih dominan. Bila impuls yang masuk lebih dominan, maka penderita akan merasakan sensibel nyeri. Sedangkan bila efek sistem inhibisi yang lebih kuat, maka penderita tidak akan merasakan sensibel nyeri. (4) Persepsi merupakan impuls yang diteruskan ke korteks sensorik akan mengalami proses interpretasi dan persepsi yang akhirnya menghasilkan sensibel nyeri (Brenner, 2008).

2.7 Neurotransmitter

Neurotransmitter merupakan zat kimia yang dilepas oleh neuron pengantar yang terletak di sinapsis dan mengubah aktivitas neuron penerima. Neurotransmitter tidak hanya terdapat di otak, namun terdapat juga di saraf tulang belakang, saraf perifer, dan di beberapa kelenjar. Berikut ini beberapa neurotransmitter beserta efeknya: serotonin mempengaruhi neuron yang berkaitan dengan tidur, nafsu makan, persepsi sensoris, pengaturan suhu, penahan rasa sakit, dan suasana hati. Dopamin mempengaruhi neuron yang berkaitan dengan gerakan yang disengaja, belajar ingatan, kenikmatan, dan penghargaan. Asetilkolin yang berkaitan dengan aksi otot, fungsi kognitif, ingatan, dan emosi. Norepinefrin berkaitan dengan dapat mempercepat detak jantung dan menurunkan aktifitas usus, serta neuron-neuron yang terlibat dalam aktivitas belajar, ingatan, mimpi, terjaga, dan emosi. *Gama aminobutyric acid* (GABA) sebagai inhibitor utama dari otak. Glutamat sebagai penggerak utama neurotransmitter di otak. Terdapat banyak neurotransmitter yang perannya pada proses nosiseptif di kornu dorsalis. Distribusi neuropeptida bisa berbeda diantara beberapa jaringan. Misalnya neuron radix dorsalis yang menginervasi viseral umumnya kaya akan substansi P dan CGRP dibanding dengan yang menginervasi kulit. Stimulus noxius akan mencetus pelepasan glutamat dan beberapa asam amino lainnya yang terdapat bersama-sama peptida pada terminal aferen primer. Glutamat dan aspartat merupakan neurotransmitter utama dalam excitatory transmission pada tingkat spinal. Bahan ini disimpan pada terminal aferen nosiseptor dan dilepas sebagai respon terhadap aktivitas nosiseptif. Terdapat banyak neurotransmitter inhibitor yang memodulasi di segmen kornu dorsalis seperti somatostatin, GABA, adenosin, alfa 2 adrenergik, taurin, dan

endocannabinoid. Sinyal nosiseptif menuju kornu dorsalis disampaikan menuju pusat otak melalui jalur yaitu traktus spinotalamikus yang merupakan jalur nyeri utama, traktus spinoretikularis, dan traktus spinomesencephalic (PAPDI, 2004).

	Somatosensoris	Viserosensoris
Neurotransmitter	<ol style="list-style-type: none"> 1. Asetilkolin tempat sekresinya di CNS, PNS, Vertebrate neuromuscular junction bersifat eksitatory atau inhibitor. 2. Biogenic Amines: <ul style="list-style-type: none"> -Serotonin tempat sekresi di CNS. Bersifat inhibisi. -Dopamine tempat sekresi di CNS dan PNS. Bersifat eksitatori atau inhibisi. -Norepinephrine tempat sekresi di CNS dan PNS. Bersifat eksitatori atau inhibisi. 3. Asam Amino : <ul style="list-style-type: none"> -GABA merupakan inhibitor utama dari otak, tempat sekresi di CNS dan Vertebrate neuromuscular junction. Bersifat inhibisi. -Glycine tempat sekresi di CNS. Bersifat inhibisi. -Glutamate tempat sekresi di CNS dan Vertebrate neuromuscular junction. Bersifat eksitatori 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Neuropeptide <ul style="list-style-type: none"> -Endorphines mengurangi rasa sakit dan meningkatkan rasa gembira. tempat sekresi di CNS. Bersifat inhibisi. -Enkephalins tempat sekresi di CNS. Bersifat inhibisi. -Dynorphins tempat sekresi di CNS.

	-Aspartat tempat sekresi di CNS. Bersifat eksitatori.	
NSAID	<p>COX-non selektif :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Aspirin -Indometacin -peroksikam -ibuprofen -naproksen -asam mefenamat <p>COX- 2 selektif :</p> <p>Generasi 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Selekoksib -rofekoksib -Valdekoksib -parekoksib -eterikoksib <p>Generasi 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Lumirakoksib <p>COX-2 <i>preferential</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nimesulid - Melosikam - Nabumeton - Diklofenak - etodolak 	Opioid : Morfin, kodein, tebain, dan papverin

Tabel 2.2 Perbedaan neurotransmitter somatosensorik dan viserosensorik

2.8 NSAID

NSAID merupakan kelas obat yang mampu menekan inflamasi dengan inhibisi enzim cyclooxygenase (COX). Efek pentingnya dapat mengurangi rasa

nyeri. Selain itu, NSAID juga memberikan rasa nyaman pada penderita dengan masalah persendian, tetapi dapat menimbulkan masalah penyakit gastrointestinal yang serius. Meminimalkan resiko penggunaan NSAID dengan dosis rendah saat mengkonsumsi. Prinsip mekanisme NSAID sebagai obat analgesik yaitu blokade sintesa prostaglandin melalui hambatan cyclooxygenase (Enzim COX-1 dan COX-2) dengan mengganggu lingkaran cyclooxygenase. Enzim COX-1 merupakan enzim yang terlibat dalam produksi prostaglandin *gastroprotective* berfungsi untuk mendorong aliran darah di gastrik dan menghasilkan bikarbonat. COX-1 sering berada di mukosa gastrik, sel vaskuler endotelial, platelets, renal collecting tubules, sehingga prostaglandin hasil dari COX-1 juga berpartisipasi dalam hemostasis dan aliran darah di ginjal. Sedangkan enzim COX-2 tidak selalu ada di dalam jaringan, cepat muncul jika dirangsang oleh mediator inflamasi, cedera/luka setempat, sitokin, interleukin, interferon dan *tumor necrosing factor*. Blokade COX-1 (terjadi dengan NSAID nonspesifik) tidak diharapkan karena mengakibatkan tukak lambung dan meningkatnya risiko pendarahan karena adanya hambatan agregasi platelet (Steinmeyer, 2000).

2.9 Opioid

Analgetik opioid mempunyai daya penghalang nyeri yang sangat kuat dengan titik kerja yang terletak di susunan syaraf pusat (SSP). Umumnya dapat mengurangi kesadaran dan menimbulkan perasaan nyaman (euforia). Analgetik opioid ini merupakan pereda nyeri yang paling kuat dan sangat efektif untuk mengatasi nyeri yang hebat. analgetik opioid bekerja di sentral dengan cara menempati reseptor di kornu dorsalis medulla spinalis sehingga terjadi penghambatan pelepasan transmitter dan perangsangan ke saraf spinal tidak terjadi. Tubuh sebenarnya memiliki sistem penghambat nyeri tubuh sendiri (endogen), terutama dalam batang otak dan sumsum tulang belakang yang mempersulit penerusan impuls nyeri. Dengan sistem ini dapat dimengerti

mengapa nyeri dalam situasi tertekan, misalnya luka pada kecelakaan lalu lintas mula-mula tidak terasa dan baru disadari beberapa saat kemudian. Senyawa-senyawa yang dikeluarkan oleh sistem endogen ini disebut opioid endogen. Beberapa senyawa yang termasuk dalam penghambat nyeri endogen antara lain: enkefalin, endorfin, dan dinorfin. Opioid endogen ini berhubungan dengan beberapa fungsi penting tubuh seperti fluktuasi hormonal, produksi analgesia, termoregulasi, mediasi stress dan kegelisahan, dan pengembangan toleransi dan ketergantungan opioid. Opioid endogen mengatur homeostatis, mengaplifikasi sinyal dari permukaan tubuh ke otak, dan bertindak juga sebagai neuromodulator dari respon tubuh terhadap rangsang eksternal. Baik opioid endogen dan analgesik opioid bekerja pada reseptor opioid, berbeda dengan analgesik nonopioid yang target aksinya pada enzim. Ada beberapa jenis Reseptor opioid yang telah diketahui dan diteliti, yaitu reseptor opioid μ , κ , σ , δ , ϵ . (dan yang terbaru ditemukan adalah N/OFQ receptor, initially called the opioid-receptor-like 1 (ORL-1) receptor or "orphan" opioid receptor dan e-receptor, namun belum jelas fungsinya). Reseptor μ memediasi efek analgesik dan euforia dari opioid, dan ketergantungan fisik dari opioid. Reseptor κ telah diketahui dan berperan dalam efek analgesik, miosis, sedatif, dan diuresis. Reseptor opioid ini tersebar dalam otak dan sumsum tulang belakang.

Reseptor δ dan reseptor κ menunjukkan selektifitas untuk enkefalin dan dinorfin, sedangkan reseptor μ selektif untuk opioid analgesic. Mekanisme umumnya : Terikatnya opioid pada reseptor menghasilkan pengurangan masuknya ion Ca^{2+} ke dalam sel, selain itu mengakibatkan pula hiperpolarisasi dengan meningkatkan masuknya ion K^{+} ke dalam sel. Hasil dari berkurangnya kadar ion kalsium dalam sel adalah terjadinya pengurangan terlepasnya dopamin, serotonin, dan peptida penghantar nyeri, seperti contohnya substansi P, dan mengakibatkan transmisi rangsang nyeri terhambat (McCleane, 2007).

2.10 Pemeriksaan Fisik Osteoartritis

Observasi pada pemeriksaan sendi yaitu proliferasi tulang, kadang-kadang radang sinovium, peka terhadap sentuhan, krepitus, atrofi otot, keterbatasan gerak pasif maupun aktif, perubahan bentuk, evaluasi radiologi . Pembagian osteoartritis

terdiri dari 3 bagian: Awal OA ringan, sering belum terlihat perubahan gambaran radiologi. OA moderat, jarak sendi menyempit, osteofit marginal. OA lanjut, sendi bengkok, efusi, cairan sinovial, sangat kental, leukositosis ringan (<2000 sel/mm) (Steinmeyer, 2000).

2.11 Perubahan Patologi Osteoarthritis

Kartilago sendi biasanya licin, mengkilat, dan basah; pada sendi sehat, kartilago melindungi permukaan yang bergerak satu sama lain dengan gesekan sekecil mungkin, seperti "gelas dengan gelas". Kartilago biasanya menyerap nutrisi dan cairan seperti spons, dan ini dapat mempertahankan kartilago tetap sehat dan licin. Pada OA, kartilago tidak mendapatkan nutrisi dan cairan yang dibutuhkan. Lama-kelamaan kartilago dapat mengering dan retak, bukannya membuat gerakan halus seperti "gelas pada gelas", kartilago yang kasar bergerak seperti kertas amplas dengan kertas amplas lain. Pada kasus yang ekstrim habisnya kartilago menyebabkan terjadinya kontak antara tulang dengan tulang. Rasa sakit pada OA tidak ada hubungannya dengan rusaknya kartilago tetapi timbul karena aktivasi dari nosiseptif ujung-ujung saraf di dalam sendi oleh iritan mekanis ataupun kimiawi. Nyeri pada OA dapat karena penggelembungan dari kapsul sinovial oleh peningkatan cairan sendi, mikrofaktur, iritasi periosteal, atau kerusakan ligamen, sinovium, atau meniskus (Steinmeyer, 2000).

2.12 Kerusakan jaringan sendi lutut

Pembuatan hewan coba model osteoarthritis yaitu dengan cara induksi *Complete Freund's Adjuvant (CFA)* pada tikus, sehingga dapat memicu terbentuknya radikal bebas yang menyebabkan stres oksidatif. Stres oksidatif

terjadi apabila jumlah radikal bebas yang terkandung dalam tubuh lebih tinggi dari jumlah antioksidan (Baeten *et al.* 2000).

2.13 Metode pengukuran nyeri

Banyak usaha yang telah dilakukan untuk mengetahui pengaruh besarnya rasa nyeri yang dialami dengan menggunakan hewan uji sehingga dapat membantu manusia menemukan obat analgetik jenis baru. Turner (1965) membagi metode pengujian daya analgetik menjadi 2, yaitu berdasarkan jenis analgetik.

a. Analgetik Narkotik

1) Metode Jepitan Ekor

Penemu metode ini adalah Bianchi dan Franceschini pada tahun 1954. Dilakukan injeksi pada tikus dengan senyawa uji dosis tertentu melalui subkutan atau intravena. Tiga puluh menit kemudian dilakukan jepitan arteri dari karet tipis dipasang pada pangkal ekor selama 30 menit. Respon tikus yang tidak diberikan analgetik akan berusaha terus untuk melepaskan diri dari jepitan. Sedangkan respon tikus yang telah diberi analgetik akan mengabaikan jepitan tersebut. Respon positif adanya daya analgetik dapat dicatat jika tidak ada usaha dari tikus melepaskan diri dari jepitan selama 15 menit.

2) Metode Pengukuran Tekanan pada Ekor Tikus

Metode ini menggunakan alat untuk mengukur tekanan yang diberikan pada tikus dengan cara seragam. Alat tersebut terdiri dari 2 *syringe* yang dihubungkan ujungnya, yang rata-rata bersifat elastis, fleksibel, dan terdapat pipa

plastik yang berisi dengan sebuah cairan. Sisa pipa dihubungkan dengan manometer, *syringe* yang pertama diletakkan pada posisi vertikal dengan ujung menghadap ke atas. Ekor tikus diletakkan di bawah penghisap *syringe*. Ketika tekanan diberikan pada penghisap dari *syringe* yang kedua, tekanan ini akan berhubungan dengan sistem hidrolik pada tikus yang pertama kemudian dengan ekor tikus. Tekanan yang sama pada *syringe* yang kedua selanjutnya akan meningkatkan tekanan pada ekor tikus. Monometer akan membaca ketika tikus memberi respon. Respon tikus yang pertama adalah meronta-ronta kemudian mengeluarkan suara tanda kesakitan.

3) Metode Rangsang Panas (*hot plate*)

Tikus albino jantan, dengan bobot 200 hingga 300 g diletakkan di atas *hot plate* (lempengan panas) yang di atasnya terdapat suatu silinder pengendali. Suhu lempeng (*plate*) diatur sekitar 55°C sampai 55,5°C dilengkapi dengan penagas yang berisi campuran sebanding antara aseton dan etil format yang mendidih. Mencit yang sudah diberi larutan uji secara subkutan atau peroral diletakkan pada *hot plate* yang sudah dipersiapkan. Reaksi tikus adalah menjilat-jilat kakinya lalu melompat dari silinder. Reaksi lain seperti sentakan dan menari akan diabaikan. Jumlah yang digunakan tiap kelompok adalah 6 ekor.

Misalnya uji potensi petidin digambarkan oleh Smith tahun 1961. Metode ini kurang baik karena dibutuhkan hewan uji dalam jumlah yang besar. Tiap kelompok tikus terdiri dari 20 ekor, setengah kelompok dibagi menjadi 3 kelompok yang diberi petidin berturut-turut: 2, 4, dan 8 mg/kgBB. Setengah kelompok yang lain diberi petidin dengan senyawa uji dengan dosis 25% dari LD50. Persen analgetik dihitung dengan bantuan metode rangsang panas.

Uji analgetik metode ini dibuat untuk menunjukkan aksi dari obat-obatan seperti morfin. Nalorfin memiliki kemampuan meniadakan aksi dari morfin. Hewan uji diberi obat dengan dosis toksik kemudian segera diikuti pemberian nalorfin (0,5 – 10,0 mg/kgBB) secara intravena. Sebuah obat seperti piritramid dapat menyebabkan respon seperti hilangnya refleks pada refleks korneal dan refleks bradipnea. Efek tersebut dapat dilawan dengan pemberian nalorfin 1,25 mg/kgBB yang disuntikkan secara intravena. Teori menyebutkan bahwa nalorfin dapat menggantikan ikatan morfin dengan reseptornya. Peristiwa tersebut menyebabkan ikatan morfin dan reseptornya terlepas sehingga dapat meniadakan efek morfin.

6) Metode pencelupan pada air panas (*hot water flick assay*)

Tikus disuntik pada organ yang di buat sakit dengan senyawa uji, kemudian ekor tikus dicelupkan pada air panas (suhu 55°C). Respon tikus terlihat dari hentakan ekornya yang menghindari air panas.

b. Analgetik non narkotik

1) Metode Rangsang Kimia (*writhing reflex*)

Pada metode ini, rasa nyeri yang timbul berasal dari rangsang kimia yang disebabkan oleh zat kimia yang diinjeksikan pada rongga perut hewan uji. Zat yang digunakan pada metode ini adalah fenilkuinon. Metode ini cukup peka untuk pengujian senyawa-senyawa analgetik yang mempunyai daya analgetik lemah. Selain peka, metode ini sederhana, reproduibel, dan hasilnya spesifik. Pemberian analgetik akan mengurangi rasa nyeri atau menghilangkan rasa nyeri sehingga jumlah geliat yang terjadi akan berkurang sampai tidak terjadi geliat sama sekali. Jumlah mencit yang digunakan per kelompok adalah 6 ekor. Penetapan data

analgetik dengan metode geliat dapat dilakukan dengan berbagai hewan uji, tetapi hewan uji yang sering digunakan dalam uji ini adalah mencit. Respon mencit yang dapat diamati adalah lompatan dan kontraksi perut disertai dengan tarikan kaki ke belakang (rentangan) yang disebut dengan geliat (Palmer, 2011)

2) Metode Rangsang Kimia yang Dimodifikasi

Metode ini merupakan modifikasi dari metode rangsang kimia terdahulu, yang menggunakan fenilkuinon 0,02% yang disuspensikan dalam 1% Na-CMC. Cara kerja dan prinsip metode yang dimodifikasi ini sama, yaitu mengamati geliat pada mencit yang telah diinduksi induktor nyeri. Hal yang dapat dimodifikasi berupa konsentrasi, temperatur, volume injeksi larutan, kondisi percobaan, dan cara pengamatan perubahan perilaku hewan uji. Tujuan modifikasi adalah untuk mempermudah uji yang dilakukan dan meningkatkan sensitivitas metode. Berbagai modifikasi telah dilakukan oleh Koster pada tahun 1959 menggunakan larutan asam asetat 0,6% yang diinjeksikan pada rongga perut mencit yang berbobot 18-25 g. Respon yang dihasilkan mencit sama dengan respon yang dihasilkan bila mencit diberikan fenilkuinon. Emele dan Shanaman (1963) mengusulkan penggunaan bradikinin, yang merupakan transmitter nyeri endogen sebagai induktor nyeri. Bhalla menemukan senyawa aconitine memiliki spesifitas yang tinggi dalam menginduksi nyeri terhadap senyawa yang mirip dengan aspirin. Setelah itu, berkembanglah uji analgetik dengan berbagai induksi nyeri. Bahkan senyawa analgetik non narkotik dan NSAID dapat dievaluasi dengan baik pada dosis yang rendah. Metode ini lebih spesifik untuk meredakan nyeri ringan hingga sedang. Penginduksi nyeri yang digunakan dalam penelitian adalah asam asetat, yang disebut dengan asam etanoat, atau asam cuka adalah senyawa kimia asam

organik yang dikenal sebagai pemberi rasa asam dan aroma dalam makanan. Prostaglandin dapat menyebabkan rasa nyeri dan meningkatkan permeabilitas kapiler. Oleh karena itu, suatu senyawa yang dapat menghambat geliat pada mencit memiliki efek analgetik yang cenderung menghambat sintesis prostaglandin (Vohora, 1992).

3) Metode pedodolorimeter

Metode ini menggunakan aliran listrik untuk mengukur besarnya daya analgetik. Alas kandang tikus terbuat dari kepingan metal yang bisa mengalirkan listrik. Respon ditandai dengan suara tikus. Pengukuran dilakukan setiap 10 menit selama 1 jam.

4) Metode rektodolorimeter

Tikus diletakkan dalam sebuah kandang yang dibuat khusus dengan tembaga yang dihubungkan dengan sebuah penginduksi yang berupa gulung. Ujung lain dari gulungan tersebut dihubungkan dengan silinder elektro tembaga. Sebuah voltmeter yang sensitif untuk mengukur 0,1 volt dihubungkan dengan konduktor yang berada di gulungan di atas. Tegangan yang sering digunakan untuk menimbulkan teriakan mencit adalah 1 sampai 2 volt.

5) Metode Randall Selitto

Metode ini merupakan suatu alat untuk mengevaluasi kemampuan obat analgesik yang mempengaruhi ambang reaksi terhadap rangsangan tekanan mekanis di jaringan inflamasi. Prinsip metode ini yaitu inflamsai dapat meningkatkan sensitivitas nyeri yang dapat diukur oleh suatu obat analgesik.

Bahan kimia yang dapat digunakan untuk dapat menghasilkan suatu inflamasi yaitu *Brewer's yeast* yang di injeksikan secara subkutan pada permukaan kaki atau tangan tikus. Inflamasi yang diukur dengan menggunakan suatu alat yang menggambarkan adanya peningkatan ambang nyeri (Palmar, 2011).

