

**apt. Adi Susanto M.Farm.**

# **FARMAKOTERAPI**

## **TULANG, SENDI DAN HORMON**



**STISA PRESS**  
**2023**

# FARMAKOTERAPI

Tulang, Sendi dan Hormon

Penulis :  
apt. Adi Susanto, M.Farm.



# FARMAKOTERAPI

## Tulang, Sendi dan Hormon

Penulis:

**apt. Adi Susanto, M.Farm.**

Editor dan Tata Letak:

**Aufa Rizka Azzumi, S.E.,M.A.**

ISBN:

Cetakan Pertama:

**November 2023**

Hak Cipta 2023, Pada Penulis

---

Hak Cipta Dilindungi Oleh Undang-Undang

---

**Copyright © 2023**

**by Penerbit STISA PRESS**

All Right Reserved

Dilarang keras menerjemahkan, memfotokopi, atau memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini tanpa izin tertulis dari Penerbit.

**PENERBIT:**

**STISA PRESS**

Jalan Raya Ajibarang KM 1, Gedung STIKes Ibnu Sina Ajibarang Lantai 1



Website: [www.publisher.stikes-ibnusina.ac.id](http://www.publisher.stikes-ibnusina.ac.id)

Email: [stisapress@stikes-ibnusina.ac.id](mailto:stisapress@stikes-ibnusina.ac.id)

## KATA PENGANTAR PENULIS

**P**uji syukur diucapkan kehadirat Allah Swt. atas segala rahmat-Nya sehingga Buku Farmakoterapi ini dapat tersusun sampai selesai.

Tidak lupa kami mengucapkan terima kasih terhadap bantuan dari pihak yang telah berkontribusi dengan memberikan sumbangan baik pikiran maupun materi.

Penulis sangat berharap semoga buku ini dapat menambah pengetahuan dan pengalaman bagi pembaca. Kami berharap lebih jauh lagi agar Buku Farmakoterapi ini dapat mempermudah dalam mempelajari Farmakoterapi.

Bagi kami sebagai penyusun merasa bahwa masih banyak kekurangan dalam penyusunan Buku Farmakoterapi ini karena keterbatasan pengetahuan kami. Kami sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun dari pembaca demi kesempurnaan Buku Farmakoterapi.

Ajibarang, November 2023

Penulis

# DAFTAR ISI

Cover .....	i
Kata Pengantar.....	iv
Daftar Isi .....	v
Singkatan Latin.....	vi
<b>BAGIAN I PENDAHULUAN</b>	
Latar Belakang.....	1
<b>BAGIAN II PENYAKIT TULANG DAN SENDI</b>	
A. Osteoarthritis .....	5
B. Rheumatoid Arthritis.....	35
C. Spondyloarthritis .....	43
D. Lupus .....	52
E. Osteoporosis.....	63
F. Penyakit Tulang Metabolik.....	72
G. Patah Tulang.....	86
H. Kanker Tulang.....	94
<b>BAGIAN III PENYAKIT HORMON</b>	
A. Diabetes Mellitus.....	111
B. Hipertiroid.....	116
C. Hipotiroidisme.....	126
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>144</b>
<b>TENTANG PENULIS .....</b>	<b>149</b>

## Singkatan Latin

AFP	: Alfa Feto Protein
BMD	: Bone Mineral Desintometry
BMI	: Berat Massa Index
CR	: Complement Reseptor
CRP	: C-Reaktif Protein
DIT	: Dilodotyrosine
DM	: Diabetes Melitus
EKG	: Elektrokardiografi
EPO	: Efek Penggunaan Obat
FC	: Fragmen Crystallizable
hCG	: Human Chronic Gonadotropin
IFN	: Interferon
IL	: Interleukin
ILO	: Infeksi Luar Operasi
LDH	: Laktat Dehidrogenase
LES	: Lupus Eritematosus Sistemik
MHC	: Major Histocompatibility Complex
MIT	: Monoiodotyrosine
MMI	: Metimazole
NIS	: Natrium Iodide Sympoter
OA	: Osteoarthritis
OAINS	: Obat Anti-Inflamasi Non Steroid
PGDM	: Pemantauan Glukosa Darah Mandiri
PTU	: Propylthyouracil
RA	: Rheumatoid Arthritis
SHBG	: Sex Hormone Binding Globulin
SSKI	: Saturate Solution of Pottasium Iodide
TRAb	: Thyroid Stimulating Hormone Antibody
TRH	: Thyrotropin Releasing Hormone
TSH	: Thyroid Stimulating Hormone

# Bagian I

## PENDAHULUAN

### LATAR BELAKANG

Kesehatan merupakan suatu hal yang penting bagi kelangsungan hidup manusia tidak terkecuali kesehatan sistem gerak manusia. Sistem gerak manusia terdiri dari tulang, sendi, dan otot (TSO). Manusia dapat bergerak karena ada kerjasama dari ketiga bagian. Jika ada salah satu dari ketiga komponen sistem gerak tersebut mengalami kerusakan maka akan sangat mengganggu kerja dari sistem gerak manusia. Sebagian orang menganggap penyakit yang menyerang tulang, sendi, dan otot merupakan penyakit yang hanya menyerang kaum lanjut usia.

Penyakit TSO sebenarnya tidak hanya menyerang kaum lanjut usia saja karena remaja bahkan anak-anak pun dapat terserang penyakit tersebut walaupun memang penyakit tersebut kebanyakan menyerang kaum lanjut usia. Penyakit TSO kebanyakan terjadi di negara berkembang termasuk di Indonesia. Pada umumnya penyakit yang sering dikeluhkan adalah osteoporosis atau pengeroposan tulang. Berdasarkan perhimpunan osteoporosis Indonesia dalam infodatin kemenkes RI (2015) bahwa proporsi penduduk Indonesia di atas 50 tahun terkena osteoporosis adalah sebesar 32,3% pada wanita dan 28,8% pada pria. Selain osteoporosis ada beberapa penyakit lain yang beresiko besar menyerang tulang, sendi, dan otot manusia, seperti: fraktur tulang, osteoarthritis, osteomalacia, arthritis gout, polimiositis, dan osteomielitis. Tingginya frekuensi kejadian dari penyakit yang menyerang tulang, sendi, dan otot pada masyarakat khususnya masyarakat Indonesia disebabkan keadaan dan perilaku dari masyarakat seperti stres, pola makan yang salah, kekurangan konsumsi makanan yang sehat dan seimbang, kurangnya kegiatan fisik maupun gaya hidup yang tidak sehat seperti rokok dan minum alkohol yang berlebihan. Penyebab penyakit tersebut

selain keadaan dan perilaku masyarakat juga karena ketidaktahuan dan kurangnya pengetahuan tentang penyakit TSO.

Sebenarnya penyakit TSO akan lebih mudah diobati jika dilakukan penanganan lebih dini, namun sayangnya masyarakat banyak yang tidak memahami gejala dari penyakit tersebut. Informasi tentang gejala dan penanganan penyakit tersebut biasanya hanya diketahui dokter. Pasien perlu berkonsultasi dengan dokter untuk mengetahui gejala awal, pencegahan dan penanganan yang tepat untuk penyakit tersebut. Namun tidak semua pasien dapat berkonsultasi dengan dokter dengan berbagai alasan, seperti: jarak rumah sakit yang jauh, dokter ahli yang sedikit dan tidak punya waktu untuk berkonsultasi ke dokter, selain itu mahalnya biaya konsultasi dengan dokter juga membuat pasien malas ke dokter. Seiring berkembangnya teknologi permasalahan tersebut dapat diatasi dengan bantuan kecerdasan buatan.

Salah satu perubahan kondisi fisik karena menua adalah pada sistem muskuloskeletal yaitu gangguan pada persendian yang merupakan penyakit yang sering dijumpai yang sangat erat hubungannya dengan proses menua dengan gejala utama nyeri (Dewi, 2009). Nyeri Sendi merupakan penyakit yang umum terjadi pada masyarakat dari kelompok lansia. Selain faktor usia, banyak hal yang mempengaruhi percepatannya, nyeri sendi muncul karena banyaknya lansia yang tidak bisa mengontrol gaya hidupnya (Kurnia, 2015). Masalah umum yang dialami oleh lansia adalah perilaku dalam mencegah terjadinya nyeri sendi. Banyak lansia yang menganggap nyeri sendi adalah hal yang sepele. Mereka tidak memperhatikan gaya hidupnya, seperti pola makan, latihan fisik yang tepat atau rutin melakukan olah raga dan menjaga berat badan agar tetap ideal, bahkan kebanyakan lansia khususnya laki-laki masih banyak yang merokok, sehingga banyak dari mereka mengalami nyeri sendi (Sapnudin, 2015). Penyakit ini dikatakan dapat terjadi pada siapa saja, namun kemunculan dan keparahan masih bisa dicegah dengan beberapa langkah perubahan pada gaya hidup, diantaranya perubahan pada gaya hidup olahraga, dan pola makan yang tepat (Kurnia, 2015).

Organisasi Kesehatan Dunia atau WHO telah mengkatagorikan nyeri sendi sebagai salah satu dari empat kondisi otot dan tulang yang membebani individu, sistem kesehatan, serta sistem perawatan sosial

dengan biaya yang cukup besar. Menurut data WHO pada 2008, nyeri sendi telah diderita 151 juta jiwa di dunia dengan 24 juta jiwa diantaranya berada di kawasan Asia Tenggara. Prevalensi penyakit sendi di Indonesia mencapai 34,4 juta orang dengan perbandingan penyakit sebesar 15,5% pada pria dan 12,7% pada wanita. Prevalensi data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) pada tahun 2013 menunjukkan, sebanyak 11,5% penduduk Indonesia menderita penyakit nyeri sendi. Prevalensi penyakit sendi di Jawa Timur juga cukup tinggi hingga mencapai 30,9%. Sedangkan di Ponorogo sendiri lansia yang mengalami penyakit sistem otot dan jaringan yang salah satunya yaitu nyeri sendi sebanyak 40.405 orang (Dinkes, 2014). Menurut laporan dari dinas kesehatan Ponorogo bagian Lansia bahwa didapatkan jumlah lansia terbanyak terdapat di Kecamatan Balong Kabupaten Ponorogo dengan jumlah 8.848 orang. Menurut laporan dari kepala program lansia Desa Balong, untuk data nyeri sendi terbanyak berada di desa Tatung dengan jumlah penderita nyeri sendi sebanyak 140 orang. Berdasarkan hasil wawancara dengan 5 orang lansia di desa Balong, Ponorogo yang mengalami nyeri sendi pada tanggal 31 November 2015. Mereka mengatakan sering sekali mengalami sakit terutama pada lutut dan pegal-pegal pada pinggang, kadang digerakkan merasa sakit, mereka mengatakan bahwa memang jarang sekali melakukan olah raga seperti jalan-jalan pada pagi hari dan kurang mengetahui jenis makanan yang harus di konsumsi dan harus di hindari untuk mencegah terjadinya nyeri sendi, serta belum bisa menghindari aktivitas berat yang menyebabkan tubuh cepat lelah.

Nyeri sendi pada lanjut usia memang sudah menjadi hal yang wajar. Hampir semua lansia mengalami nyeri sendi. Namun, bukanlah berarti semakin tua, semua orang akan mengalami gangguan pada sendi. Pencegahan yang benar sejak dini, lansia tetap saja dapat melakukan aktivitas tanpa terganggu oleh nyeri sendi. Penyebab nyeri sendi yang paling sering adalah proses penuaan, pada keadaan ini terjadi kerusakan pada tulang rawan sendi, tulang rawan sendi akan menjadi menjadi tipis, sehingga membuat permukaan tulang tumbuh saling berdekatan. Kartilago pada persendian menjadi rentan terhadap gesekan. Hal ini mengakibatkan deformitas sendi yang secara khas dan akan mengakibatkan terjadinya nyeri sendi (Stanley, 2007). Penyebab lain dari

nyeri sendi adalah obesitas. Kegemukan atau obesitas merupakan faktor lain penyebab terjadinya nyeri sendi pada lutut. Orang yang mengalami obesitas terjadi peningkatan beban pada persendian khususnya tulang pinggul dan lutut. Berat badan yang melebihi normal menyebabkan tekanan yang berlebih pada pinggul dan lutut. Hal ini menyebabkan resiko tinggi terjadinya nyeri sendi khususnya pada daerah lutut. Selain itu, zat lemak yang menumpuk pada penderita obesitas menyebabkan terjadinya peradangan sendi, hal ini turut berkontribusi terhadap tingginya kejadian nyeri sendi pada orang yang mengalami obesitas.

Nyeri sendi setidaknya telah menyebabkan 97% penderita mengalami keterbatasan gerak, dan 7 dari 10 orang mengalami penurunan mobilitas, bahkan sebagian tidak bisa bergerak, belum lagi dengan semakin berubahnya gaya hidup yang ada, semakin meningkatkan pula resiko terserang nyeri sendi dini. Selain itu, dampak yang ditimbulkan akibat nyeri sendi pada lansia dapat berakibat fatal sehingga sendi tidak bisa digunakan, sendi menjadi kaku, kesulitan berjalan, bahkan sampai lumpuh total. Rasa sakit yang timbul juga dapat mengganggu aktivitas kegiatan sehari-hari (Nainggolan, 2009).

Pencegahan dini sangat penting untuk menghindari terjadinya nyeri sendi. Salah satu pencegahan nyeri sendi yaitu dengan merubah gaya hidup yang sesuai seperti tidak merokok, pola makan yang tepat, menghindari makanan dan minuman penyebab nyeri sendi, olahraga rutin dan benar, tidak meregangkan sendi jari tangan dan memeriksakan kesehatan secara teratur. Menjaga berat badan agar tidak obesitas juga sangat diperlukan agar terhindar dari nyeri sendi. Menjaga agar tidak terjadi nyeri sendi memang sangat penting, maka dari itu hindarilah aktivitas fisik yang memberi tekanan yang lebih kuat pada sendi (charlish, 2010). Selain dari faktor gaya hidup pemberdayaan posyandu lansia sangat diperlukan untuk memantau status kesehatan lansia secara berkelanjutan. Berdasarkan uraian latar belakang diatas peneliti tertarik untuk membuat modul terkait “Penyakit Tulang dan Sendi”.

# Bagian II

## PENYAKIT TULANG DAN SENDI

### A. *Osteoarthritis*

#### 1. Pengertian

*Osteoarthritis* adalah suatu kelainan pada sendi yang bersifat kronik dan progresif biasanya didapati pada usia pertengahan hingga usia lanjut ditandai dengan adanya kerusakan kartilago yang terletak di persendian tulang. Kerusakan kartilago ini bias disebabkan oleh *stress* mekanik atau perubahan biomekanik pada tubuh.

*Osteoarthritis* merupakan salah satu tipe penyakit arthritis yang paling umum terjadi terutama pada orang-orang dengan usia lanjut. Penyakit ini juga disebut dengan penyakit sendi degeneratif yang menyerang kartilago, yaitu suatu jaringan keras tapi licin yang menyelimuti bagian ujung tulang yang akan membentuk persendian. Fungsi dari kartilago itu sendiri adalah untuk melindungi ujung tulang agar tidak saling bergesek ketika bergerak. Pada OA, kartilago mengalami kerusakan bahkan hingga terkelupas sehingga menyebabkan tulang dibawahnya saling bergesekan, yang akan menyebabkan rasa nyeri, bengkak, dan terjadi kekakuan pada sendi. Semakin lama hal ini dapat menyebabkan struktur sendi berubah menjadi abnormal hingga dapat muncul tulang baru yang dinamakan *osteophytes* yang akan semakin memperbesar gesekan dan memperparah nyeri.

*Osteoarthritis* bersifat progresif namun lambat, proses penyakit tidak hanya melibatkan kartilago atau tulang rawan yang terdapat pada sendi melainkan mencakup semua aspek dari sendi itu sendiri seperti tulang subkondal, kapsul, dan jaringan *synovial ligamentum*, dan biasanya keluhan paling sering terjadi yaitu nyeri sendi dan gangguan pergerakan (fungsional) tergantung pada derajat kerusakan pada tulang rawan.

## 2. Klasifikasi *Osteoarthritis*

### a. Berdasarkan Etiologi

*Osteoarthritis* berdasarkan etiologinya dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu *Osteoarthritis* primer dan *Osteoarthritis* sekunder. *Osteoarthritis* primer disebut juga sebagai *Osteoarthritis* idiopatik dimana penyebabnya tidak diketahui tetapi *Osteoarthritis* primer ini sering dihubungkan dengan proses penuaan dan degenerasi. *Osteoarthritis* sekunder disebabkan karena adanya suatu penyakit ataupun kondisi tertentu, seperti trauma, kelainan konginetal dan pertumbuhan, kelainan tulang dan sendi, dan sebagainya.

#### 1) *Osteoarthritis* Primer

Pada lansia, volume air di kartilago menjadi meningkat tetapi susunan protein menjadi degenerasi, sehingga kartilago mengalami pengelupasan. Pada usia lanjut, terdapat kehilangan total pada bantalan kartilago. Penggunaan yang berulang-ulang dari sendi yang digunakan bertahun-tahun dapat menyebabkan bantalan tulang iritasi dan meradang, sehingga menyebabkan nyeri dan pembengkakan sendi. Akibat kehilangan bantalan kartilago dapat menyebabkan gesekan pada tulang, menyebabkan nyeri dan keterbatasan mobilisasi sendi. Inflamasi pada kartilago dapat menyebabkan munculnya pertumbuhan tulang baru disekitar sendi.

#### 2) *Osteoarthritis* Sekunder

*Osteoarthritis* sekunder merupakan *Osteoarthritis* yang terdapat kelainan endokrin, inflamasi, metabolik, pertumbuhan dan imobilisasi yang lama. *Osteoarthritis* sekunder memiliki faktor risiko seperti obesitas, operasi struktur sendi yang berulang kali, dan sebagainya.

### b. Berdasarkan Letaknya

*Osteoarthritis* dapat menyerang sendi manapun akan tetapi *Osteoarthritis* lebih sering menyerang pada sendi tangan,

lutut, panggul dan vertebra. Sendi lutut merupakan sendi yang paling sering terjadi *Osteoarthritis* dikarenakan lutut adalah salah satu sendi yang berperan sebagai penopang tubuh dimana jika terjadi pembebanan yang berlebihan lutut akan terjadi kompensasi yang lebih berat sehingga kartilago pada lutut mengalami pergesakan dan semakin menipis yang dapat mengakibatkan terjadinya *Osteoarthritis*. Gejala dari *Osteoarthritis* pada lutut ini adalah kekakuan sendi, bengkak dan nyeri yang dapat menyebabkan kesulitan berjalan dan melakukan aktifitas lain. *Osteoarthritis* pada lutut dapat menyebabkan disabilitas.

Hal-hal yang perlu diperhatikan pada *Osteoarthritis* sesuai dengan lokasi sendi yang terkena:

1) *Osteoarthritis* tangan

Dimulai saat usia 45 tahun. *Postmenopause* wanita > pria (10: 1) Keterlibatan factor genetik: riwayat penyakit dalam keluarga. *Osteoarthritis* tangan lebih sering mengenai sendi-sendi distal interfalang, proksimal interfalang dan sendi karpometakarpal I, dan jarang mengenai sendi metakarpofangaeal, namun bila terkena, fikirkan diagnosis banding: adanya inflamasi atau artropati metabolik. Pembesaran tulang pada PIP: *Bouchard's nodes*, dan pada DIP: *Heberden's nodes*. Diagnosis banding: *Osteoarthritis erosive*

2) Osteoarthritis sendi Lutut

Mengenai kompartemen: medial tibiofemoral, lateral tibiofemoral dan bagian femoropatellar. Diagnosis banding:

a) *Misalignment* dari tungkai bawah harus disingkirkan (menyebabkan *Osteoarthritis* lutut kompartemental misalnya, bentuk kelainan varus/kerusakan medial tibiofemoral, atau valgus/kerusakan lateral tibiofemoral).

- b) *Genu valgum misalignment*: melibatkan kompartemen lateral tibiofemoral. Kelainan varus atau valgus dapat mempengaruhi lingkup gerak sendi (*range of motion*) dan percepatan penyempitan celah sendi = disebut instabiliti pada sendi lutut (*ligamentum laxity*).
- 3) *Osteoarthritis* panggul/koksa  
*Osteoarthritis* panggul lebih sering ditemukan pada pria dibandingkan wanita, dan dapat terjadi unilateral atau bilateral. Gejala klinis: nyeri panggul secara klasik timbul saat berdiri (*weight bearing*) dan terkait dengan antalgic gait; nyeri terlokalisir pada *buttock, regio groin* dan menjalar kebawah menuju bagian anterior. Kadang kadang keluhan nyeri dirasakan pada lutut. Nyeri pada malam hari dan kekakuan pada malam hari, terkait adanya efusi pada sendi. *Osteoarthritis* panggul sering bersifat destruktif, ditandai dengan penilaian Lequesne: adanya penyempitan celah sendi > 2mm/ tahun (contoh: kehilangan lebih dari 50% pada celah sendi dalam 1 tahun). Jarang ditemukan sklerosis tulang dan osteofit. Diagnosis banding: *Osteoarthritis* sekunder pada panggul meliputi: displasia kongenital, osteonecrosis avaskular dan adanya trauma sebelumnya.
- 4) *Osteoarthritis* vertebra  
Umumnya mengenai vertebra servikal dan lumbal. Osteofit pada vertebra dapat menyebabkan penyempitan foramen vertebra dan menekan serabut syaraf, dapat nyebabkan nyeri punggung-pinggang (*back pain*) disertai gejala radikular. Pada kasus yang berat dapat terjadi hyperostosis (Penyakit Forestier's, dapat mengenai sisi ekstraspinal: DISH/ *diffuse idiopathic skeletal hyperostosis*).
- 5) *Osteoarthritis* kaki dan pergelangan kaki  
*Osteoarthritis* umumnya mengenai sendi I metatarsofalang. Gejala klinis: sulit berjalan dan kulit diatasnya dapat meradang, terutama bila menggunakan

sepatu ketat. Dapat terjadi bursitis. Deformitas valgus (*hallux valgus*) sering ditemukan, mungkin pula terdapat ankilosis pada sendi (*hallux rigidus*). Gambaran radiologi pada kaki dan pergelangan kaki: dapat ditemukan osteofit, meskipun pada pasien usia < 40 tahun. Sendi tarsal dapat terkena pada kelainan pes planus. *Osteoarthritis* pada tibial-talar dan subtalar berhubungan dengan trauma, *misalignment* atau *neuropathic arthropathy*.

6) *Osteoarthritis* bahu

*Osteoarthritis* bahu lebih jarang ditemukan. Nyeri sulit dilokalisasi dan terjadi saat pergerakan, keluhan nyeri pada malam hari saat pergerakan sering ditemukan. Pada pemeriksaan fisik: terdapat keterbatasan gerak pada pergerakan pasif.

7) *Osteoarthritis* siku

*Osteoarthritis* siku jarang ditemukan, umumnya terjadi sebagai akibat dari paparan getaran berulang (*repeated vibration exposure*), trauma atau metabolik artropati.

8) *Osteoarthritis* temporomandibular

Ditandai dengan krepitus, kekakuan dan nyeri saat *chewing*, gejala serupa diatas ditemukan pada sindroma disfungsi temporomandibular. Radiografi: gambaran *Osteoarthritis* sering ditemukan. Diagnosis banding: Nyeri orofasial yang tidak berkesesuaian dengan gambaran radiografi.

c. Berdasarkan Derajat Keparahan

*Kellgren-Laurence* mengklasifikasikan tingkan keparahan *Osteoarthritis* berdasarkan gambaran radiologi yang didapat. Gambaran radiologi yang dinilai terdiri dari penyempitan *joint space*, ada atau tidaknya *osteophyte*, *subcondral sclerosis*, dan kista subkondral. Dari penilaian tersebut, mengklasifikasi tingkat keparahan *Osteoarthritis* dikelompokan menjadi 4 grade, yaitu:

- 1) Grade 0: normal
- 2) Grade 1: sendi normal, terdapat sedikit osteofit
- 3) Grade 2: Osteofit pada 2 tempat dengan sklerosis subkondal, celah sendi normal, terdapat kista subkondal
- 4) Grade 3: osteofit moderat, terdapat deformitas pada garis tulang, terdapat penyempitan celah sendi
- 5) Grade 4: terdapat banyak *osteofit*, tidak ada celah sendi, terdapat kista *subkondal* dan *sclerosis*.

### 3. Etiologi dan patofisiologi

#### a. Patofisiologi

Pada sendi yang sehat gesekan pada lutut akan terlindungi oleh kartilago. Kartilago yang sehat akan licin dan akan menyerap nutrisi dan cairan seperti spons. Kartilago pada *Osteoarthritis* tidak mendapatkan nutrisi dan cairan terjadi pada *Osteoarthritis*. Semakin lama kartilago menjadi retak dan kering. Kondrosit adalah sel yang tugasnya membentuk proteoglikan dan kolagen pada tulang rawan sendi.

*Osteoarthritis* terjadi akibat kondrosit gagal mensintesis matriks yang berkualitas dan memelihara keseimbangan antara degradasi dan sintesis matriks ekstraseluler, termaksud produksi kolagen tipe I, III, VI, dan X yang berlebihan dan sintesis proteoglikan yang pendek. Hal tersebut menyebabkan terjadi perubahan pada diameter dan orientasi dari serat kolagen yang merubah biomekanik dari tulang rawan, sehingga tulang rawan sendi kehilangan sifat kompresibilitasnya.

Pada *Osteoarthritis* kronik, terjadi kontak antara tulang dengan tulang disebabkan oleh kartilago. Nyeri pada *Osteoarthritis* disebabkan oleh pengelembungan dari *capsul synovial* engelembungan kapsul *synovial* disebabkan oleh peningkatan cairan sendi, mikrofaktur, kerusakan ligamentum, *meniscus*. Terdapat gesekan antara tulang dengan sendi, dan terjadi pengikisan pada tulang rawan. Ruang sendi pada tulang rawan mengalami penyempitan, dan muncul

tulang barupada lapisan sendi (*osteofit*). *Osteoarthritis* dibagi menjadi 3 fase:

1) Fase 1

Terjadinya penguraian proteolitik pada matriks kartilago. Metabolism kondrosit menjadi terpengaruh dan meningkat produksi enzim seperti metalloproteinases yang kemudian hancur dalam matriks kartilago. Kondrosit juga memproduksi penghambat protease yang mempengaruhi proteolitik.kondisi ini memberikan manifestasi pada kartilago.

2) Fase 2

Pada fase ini terjadi fibrilasi dan erosi dari permukaan kartilago, disertai adanya pelepasan proteoglikan dan fragmen kolagen kedalam cairan synovia.

3) Fase 3

Proses penguraian dari produk kartilago yang menginduksi respon inflamasi pada synovia. Kondisi ini memberikan manifestasi perubahan arsitektur sendi dan memberikan dampak terhadap pertumbuhan tulang akibat stabilisasi sendi.

b. Etiologi

Hampir pada setiap aktifitas sehari-hari terjadi penekanan pada sendi, terutama sendi yang menjadi tumpuan beban tubuh seperti pergelangan kaki, lutut dan panggul. Hal tersebut memiliki peranan yang penting dalam terjadinya *Osteoarthritis*. Banyak penelitian percaya bahwa perubahan degenerative merupakan hal menyebabkan terjadinya *Osteoarthritis* primer. sedangkan obesitas, trauma dan penyebab lainnya menrupaka faktor sekunder.

**4. Faktor Risiko**

a. Faktor Predisposisi

1) Usia

Dengan bertambahnya usia akan terjadi penurunan volume kartilago, kandungan proteoglikan, vaskularisasi

kartilago, dan perfusi kartilago. Perubahan ini dapat menyebabkan perubahan karakteristik yang dapat ditemukan pada gambaran radiologi, termasuk penipisan pada celah persendian, dan timbulnya osteofit, proses penuaan dianggap sebagai penyebab peningkatan disekitar sendi, penurunan kelenturan sendi klasifikasi tulang rawan dan menurunnya fungsi kondrosit.

2) Jenis Kelamin

Perempuan lebih berisiko terkena *Osteoarthritis* karena disebabkan oleh *hormon estrogen* yang mengalami penurunan yang signifikan dibandingkan dengan laki-laki. Setelah Wanita menopause akan terjadi penurunan kadar estrogen yang signifikan dimana salah satu fungsi hormone estrogen sangat penting untuk menjaga elastisitas jaringan didalam tubuh, termasuk sendi lutut.

3) Faktor Genetik

Faktor genetik juga berperan dalam terjadinya *Osteoarthritis* lutut, karena hal ini berhubungan dengan abnormalitas kode genetic untuk sintesis kolagen yang diturunkan sehingga pada orang tua yang terkena *Osteoarthritis* berpotensi menurunkannya kepada anak.

4) Faktor Gaya Hidup

Salah satunya dengan kebiasaan merokok, banyak penelitian membuktikan bahwa rokok dapat merusak sel tulang rawan sendi dimana merokok meningkatkan kadar racun dalam darah dan mematikan jaringan akibat kekurangan oksigen yang mempengaruhi hilangnya tulang rawan.

5) Obesitas

Selama berjalan, setengah berat badan bertumpu pada sendi, peningkatan berat badan akan meningkatkan beban pada sendi saat berjalan, sehingga semakin berat

tumpuan maka semakin berat risiko terjadi kerusakan tulang dan proses penipisan semakin cepat.

b. Faktor Biomekanik

1) Riwayat Trauma Lutut

Terjadinya trauma, benturan atau cedera pada sendi lutut juga dapat menyebabkan perubahan struktur biokimia pada sendi sehingga terjadinya kerusakan pada tulang – tulang pembentuk sendi.

2) Kelainan Anatomi

Kelainan local pada sendi lutut seperti *geno varum*, *geno valgus*, *dysplasia acetabulum*. Kelainan otot *quadriceps* dan laksiti ligamentum pada sendi lutut termaksud kelainan local yang juga menjadi faktor risiko *Osteoarthritis* lutut.

3) Pekerjaan

Bekerja dengan beban rata-rata 25 kg lama kerja lebih dari 10 tahun dan kondisi georgafik berbukit-bukit merupakan factor risiko dari *Osteoarthritis* lutut dan orang yang mengangkat beban 25 kg pada usia 43 tahun mempunyai risiko lebih tinggi terjadi *Osteoarthritis* dan akan meningkat tajam pada usia 50 tahun dikarenakan beban yang terlalu berat pada sendi lutut dapat mengakibatkan semakin cepat terjadi penipisan padakartilag.

4) Aktifitas Fisik

Aktifitas fisik seperti berdiri lama atau lebih (2 jam atau lebih setiap hari) berjalan jauh (2 jam atau lebih setiap hari), mengangkat barang berat selama (10 kali atau lebih setiap minggu) naik turun tangga setiap hari merupakan faktor risiko *Osteoarthritis*.

**5. Manifestasi klinis**

a. Nyeri Sendi

Gejala yang utama biasanya nyeri pada sendi, nyeri ini dirasakan karena adanya peradangan dan akibat mekanik. Gerakan pada aktifitas tertentu dapat menimbulkan nyeri,

misalnya pada saat melakukan fleksi dan ekstensi maksimal, atau ketika sedang berjalan maupun naik dan turun tangga, rasa sakit yang muncul dapat menimbulkan instabilitas pada ligament. Nyeri akan berkurang pada saat istirahat dan meningkat pada saat beraktifitas.

**b. Kekakuan**

Kaku sendi biasanya terjadi selama 15-30 menit dan timbul setelah beberapa saat istirahat, secara bertahap dalam dalam jangka waktu yang lama kaku sendi dapat bertambah parah hingga dapat terjadi keterbatasan gerak sendi.

**c. Keterbatasan Gerak**

Keterbatasan gerak sendi yang pada awalnya adalah gangguan gerak fleksi, kemudian pada keadaan lanjut terjadi keterbatasan ekstensi. Bila dibiarkan lama keterbatasan ini dapat menyebabkan pengaruh pada pola jalan dan aktifitas sehari-hari, serta akhirnya dapat mengakibatkan disabilitas.

**d. Krepitasi**

Pada *Osteoarthritis* sering disertai rasa gemeretak pada pergerakan sendi. Krepitasi ini timbul akibat hilangnya rawan sendi dan permukaan sendi yang tidak rata lagi.

**e. Pembengkakan Sendi**

Pada *Osteoarthritis* yang sudah lanjut biasanya disertai dengan pembengkakan sendi yang terjadi karena adanya pengumpulan cairan dalam ruang sendi.

**f. Tanda-Tanda Peradangan**

*Sinovitis* biasanya terlihat pada orang yang terkena *Osteoarthritis*. Sinovitis menyebabkan munculnya tanda peradangan pada sendi yang ditandai dengan adanya gangguan gerak, nyeri tekan, rasa hangan yang merata dan warna kemerahan. Tanda-tanda ini terjadi pada perkembangan penyakit yang lebih jauh.

**6. Penetapan Diagnosis**

Gejala *Osteoarthritis* umumnya dimulai saat usia dewasa, dengan tampilan klinis kaku sendi di pagi hari atau kaku sendi

setelah istirahat. Sendi dapat mengalami pembengkakan tulang, dan krepitus saat digerakkan, dapat disertai keterbatasan gerak sendi. Peradangan umumnya tidak ditemukan atau sangat ringan. Banyak sendi yang dapat terkena *Osteoarthritis*, terutama sendi lutut, jari-jari kaki, jari-jari tangan, tulang punggung dan panggul. Pada seseorang yang dicurigai *Osteoarthritis*, direkomendasikan melakukan pemeriksaan berikut ini:

a. Anamnesis

- 1) Nyeri dirasakan berangsur-angsur (*onset gradual*)
- 2) Tidak disertai adanya inflamasi (kaku sendi dirasakan < 30 menit, bila disertai inflamasi, umumnya dengan perabaan hangat, bengkak yang minimal, dan tidak disertai kemerahan pada kulit)
- 3) Tidak disertai gejala sistemik
- 4) Nyeri sendi saat beraktivitas. Sendi yang sering terkena:
  - a) Sendi tangan: carpo-metacarpal (CMC I), Proximal interfalang (PIP) dan distal interfalang (DIP),
  - b) Sendi kaki: Metatarsofalang (MTP) pertama.
  - c) Sendi lain: lutut, V. servikal, lumbal, dan hip.
- 5) Penyakit yang menyertai, sebagai pertimbangan dalam pilihan terapi:
  - a) Ulkus peptikum, perdarahan saluran pencernaan, penyakit liver.
  - b) Penyakit kardiovaskular (hipertensi, penyakit jantung iskemik, stroke, gagal jantung)
  - c) Penyakit ginjal
  - d) *Asthma bronchiale* (terkait penggunaan aspirin atau OAINS)
  - e) Depresi yang menyertai
- 6) Faktor-faktor lain yang mempengaruhi keluhan nyeri dan fungsi sendi
  - a) Nyeri saat malam hari (*night pain*)
  - b) Gangguan pada aktivitas sehari-hari
  - c) Kemampuan berjalan
  - d) Lain-lain: risiko jatuh, isolasi social, depresi

b. Pemeriksaan fisik

- 1) Tentukan BMI
- 2) Perhatikan gaya berjalan/pincang?
- 3) Adakah kelemahan/atrofi otot
- 4) Tanda-tanda inflamasi/efusi sendi?
- 5) Lingkup gerak sendi (ROM)
- 6) Nyeri saat pergerakan atau nyeri di akhir gerakan.
- 7) Krepitu
- 8) Deformitas/bentuk sendi berubah
- 9) Gangguan fungsi/keterbatasan gerak sendi
- 10) Nyeri tekan pada sendi dan periarticular
- 11) Penonjolan tulang (Nodul Bouchard's dan Heberden's)
- 12) Pembengkakan jaringan lunak
- 13) Instabilitas sendi

c. Pendekatan untuk menyingkirkan diagnosis lain

- 1) Adanya infeksi
- 2) Adanya fraktur
- 3) Kemungkinan keganasan
- 4) Kemungkinan Arthritis Reumatoid

Diagnosis banding yang menyerupai penyakit *Osteoarthritis*:

- 1) *Inflammatory arthropaties*
- 2) Arthritis Kristal (*gout* atau *pseudogout*)
- 3) Bursitis (a.r. trochanteric, Pes anserine)
- 4) Sindroma nyeri pada *soft tissue*
- 5) Nyeri penjalaran dari organ lain (*referred pain*)
- 6) Penyakit lain dengan manifestasi artropati (penyakit neurologi, metabolik dll.)

d. Pemeriksaan Penunjang

- 1) Tidak ada pemeriksaan darah khusus untuk mendiagnosis *Osteoarthritis*. Pemeriksaan darah membantu menyingkirkan diagnosis lain dan monitor terapi.

- 2) Pemeriksaan radiologi dilakukan untuk klasifikasi diagnosis atau untuk merujuk ke ortopaedi.
- e. Perhatian khusus terhadap gejala klinis dan faktor yang mempengaruhi pilihan terapi/penatalaksanaan *Osteoarthritis*.
  - 1) Singkirkan diagnosis banding.
  - 2) Pada kasus dengan diagnosis yang meragukan, sebaiknya dikonsultasikan pada ahli reumatologi untuk menyingkirkan diagnosis lain yang menyerupai *Osteoarthritis*. Umumnya dilakukan artrosentesis diagnosis.
  - 3) Tentukan derajat nyeri dan fungsi sendi
  - 4) Perhatikan dampak penyakit pada status social seseorang
  - 5) Perhatikan tujuan terapi yang ingin dicapai, harapan pasien, mana yang lebih disukai pasien, bagaimana respon pengobatannya.
  - 6) Faktor psikologis yang mempengaruhi.

## 7. Luaran terapi

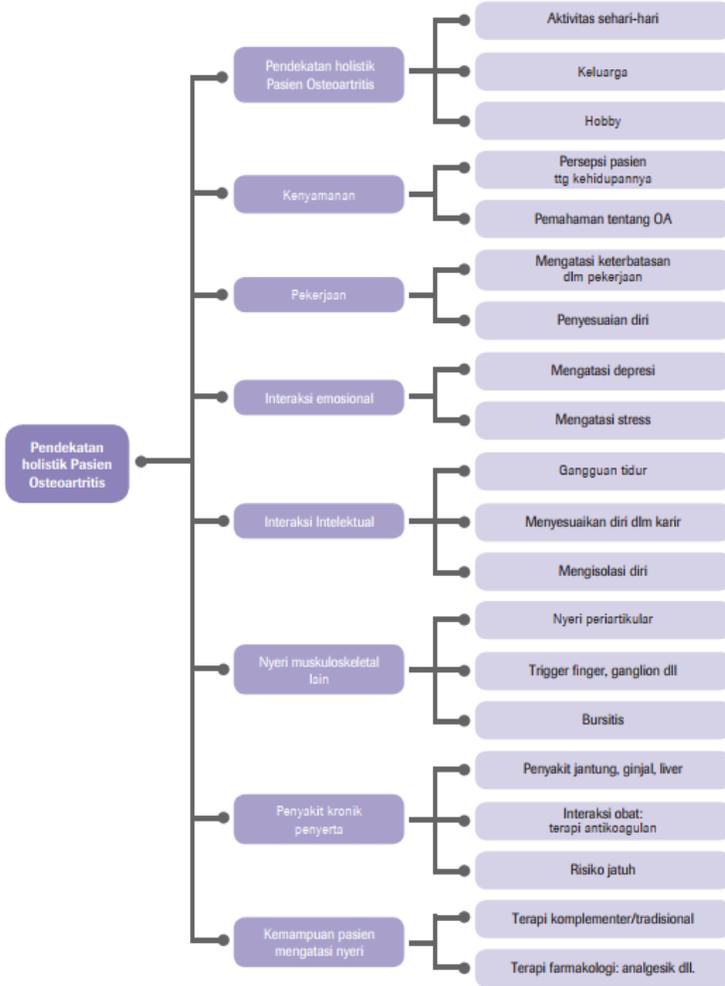
Strategi penatalaksanaan pasien dan jenis pengobatan ditentukan oleh letak sendi yang mengalami *Osteoarthritis*, sesuai dengan karakteristik masing-masing serta kebutuhannya. Oleh karena itu diperlukan penilaian yang cermat pada sendi dan pasiennya secara keseluruhan, agar penatalaksanaannya aman, sederhana, memperhatikan edukasi pasien serta melakukan pendekatan multidisiplin.

Tujuan:

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

Penilaian menyeluruh kualitas hidup pasien *Osteoarthritis* sebelum memulai pengobatan. Penting sekali mengetahui

kualitas hidup pasien akibat *Osteoarthritis* yang dideritanya sebelum dimulainya pengobatan, sebagaimana diagram dibawah ini:



**Diagram 1. Penilaian menyeluruh kualitas hidup pasien Osteoarthritis sebelum dimulainya pengobatan**

Penatalaksanaan *Osteoarthritis* pada rekomendasi ini dibatasi pada *Osteoarthritis* primer non bedah berdasarkan klasifikasi *Osteoarthritis* secara menyeluruh, yang ditujukan tidak

saja untuk *Osteoarthritis* lutut, namun juga untuk *Osteoarthritis* panggul dan *Osteoarthritis* Vertebra.

**Penatalaksanaan *Osteoarthritis* dimodifikasi berdasarkan guideline ACR: Update tahun 2000**

a. Tahap Pertama

Terapi Non farmakologi

- 1) Edukasi pasien. (*Level of evidence: II*)
- 2) Program penatalaksanaan mandiri (*self-management programs*): modifikasi gaya hidup. (*Level of evidence: II*)
- 3) Bila berat badan berlebih (BMI > 25), program penurunan berat badan, minimal penurunan 5% dari berat badan, dengan target BMI 18,5-25. (*Level of evidence: I*).
- 4) Program latihan aerobik (*low impact aerobic fitness exercises*). (*Level of Evidence: I*)
- 5) Terapi fisik meliputi latihan perbaikan lingkup gerak sendi, penguatan otot-otot (quadrisep/pangkal paha) dan alat bantu gerak sendi (*assistive devices for ambulation*): pakai tongkat pada sisi yang sehat. (*Level of evidence: II*)
- 6) Terapi okupasi meliputi proteksi sendi dan konservasi energi, menggunakan splint dan alat bantu gerak sendi untuk aktivitas fisik sehari-hari. (*Level of evidence: II*)

b. Tahap kedua

Terapi Farmakologi: (lebih efektif bila dikombinasi dengan terapi nonfarmakologi diatas)

- 1) Pendekatan terapi awal
  - a) Untuk *Osteoarthritis* dengan gejala nyeri ringan hingga sedang, dapat diberikan salah satu obat berikut ini, bila tidak terdapat kontraindikasi pemberian obat tersebut:
    - Acetaminophen (kurang dari 4 gram per hari).
    - Obat anti inflamasi non-steroid (OAINS). (*Level of Evidence: II*)

b) Untuk *Osteoarthritis* dengan gejala nyeri ringan hingga sedang, yang memiliki risiko pada sistem pencernaan (usia >60 tahun, disertai penyakit komorbid dengan polifarmaka, riwayat ulkus peptikum, riwayat perdarahan saluran cerna, mengkonsumsi obat kortikosteroid dan atau antikoagulan), dapat diberikan salah satu obat berikut ini:

- Acetaminophen (kurang dari 4 gram per hari).
- Obat anti inflamasi non-steroid (OAINS) topical
- Obat anti inflamasi non-steroid (OAINS) non selektif, dengan pemberian obat pelindung gaster (*gastro-protective agent*).

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. Pemberian OAINS lepas bertahap (misalnya Na-Diklofenak SR75 atau SR100) agar dipertimbangkan untuk meningkatkan kenyamanan dan kepatuhan pasien.

Penggunaan misoprostol atau proton pump inhibitor dianjurkan pada penderita yang memiliki faktor risiko kejadian perdarahan sistem gastrointestinal bagian atas atau dengan adanya ulkus saluran pencernaan. (*Level of Evidence: I, dan II*)

- Cyclooxygenase-2 inhibitor. (*Level of Evidence: II*)

**Catatan:**

Obat-obat tersebut ini dapat diberikan secara teratur pada pasien dengan gangguan fungsi liver, namun harus dihindari pada pasien peminum alcohol kronis. Capcaisin topikal atau methylsalicylate cream dapat diberikan pada pasien yang tidak berespon terhadap acetaminophen atau tidak diperbolehkan

untuk mendapatkan terapi sistemik. (*Level of Evidence: II*)

- c) Untuk nyeri sedang hingga berat, dan disertai pembengkakan sendi, aspirasi dan tindakan injeksi glukokortikoid intraartikular (misalnya triamsinolone hexatonide 40 mg) untuk penanganan nyeri jangka pendek (satu sampai tiga minggu) dapat diberikan, selain pemberian obat anti-inflamasi nonsteroid per oral (OAINS). (*Level of evidence: II*)
- 2) Pendekatan terapi alternatif
- Bila dengan terapi awal tidak memberikan respon yang adekuat:
- a) Untuk penderita dengan keluhan nyeri sedang hingga berat, dan memiliki kontraindikasi pemberian COX-2 inhibitor spesifik dan OAINS, dapat diberikan Tramadol (200-300 mg dalam dosis terbagi). Manfaatnya dalam pengendalian nyeri *Osteoarthritis* dengan gejala klinis sedang hingga berat dibatasi adanya efek samping yang harus diwaspadai, seperti: mual (30%), konstipasi (23%), pusing/*dizziness* (20%), somnolen (18%), dan muntah (13%).
  - b) Terapi intraartikular seperti pemberian hyaluronan (*Level of Evidence: I dan II*) atau kortikosteroid jangka pendek (satu hingga tiga minggu) pada *Osteoarthritis* lutut. (*Level of Evidence: II*)
  - c) Kombinasi  
Metaanalisis membuktikan: Manfaat kombinasi paracetamol-kodein meningkatkan efektifitas analgesic hingga 5% dibandingkan paracetamol saja, namun efek sampingnya lebih sering terjadi: lebih berdasarkan pengalaman klinis. Bukti-bukti penelitian klinis menunjukkan kombinasi ini efektif untuk non-cancer related pain.

### **Injeksi intraartikular/intra lesi**

Injeksi intra artikular ataupun periartikular bukan merupakan pilihan utama dalam penanganan osteoarthritis. Diperlukan kehati hatian dan selektifitas dalam penggunaan modalitas terapi ini, mengingat efek merugikan baik yang bersifat lokal maupun sistemik. Pada dasarnya ada 2 indikasi suntikan intra articular yakni penanganan simtomatik dengan steroid, dan viskosuplementasi dengan hyaluronan untuk memodifikasi perjalanan penyakit. Dengan pertimbangan ini yang sebaiknya melakukan tindakan adalah dokter ahli reumatologi atau dokter ahli penyakit dalam dan dokter ahli lain, yang telah mendapatkan pelatihan.

- 1) Kortikosteroid (triamsinolone hexacetonide dan methyl prednisolone)

Dapat diberikan pada *Osteoarthritis* lutut, jika mengenai satu atau dua sendi dengan keluhan nyeri sedang hingga berat yang kurang responsive terhadap pemberian OAINS, atau tidak dapat mentolerir OAINS atau terdapat penyakit komorbid yang merupakan kontra indikasi terhadap pemberian OAINS. Diberikan juga pada *Osteoarthritis* lutut dengan efusi sendi atau secara pemeriksaan fisik terdapat tanda-tanda inflamasi lainnya.

Teknik penyuntikan harus aseptik, tepat dan benar untuk menghindari penyulit yang timbul. Sebagian besar literatur tidak menganjurkan dilakukan penyuntikan lebih dari sekali dalam kurun 3 bulan atau setahun 3 kali terutama untuk sendi besar penyangga tubuh.

Dosis untuk sendi besar seperti lutut 40-50 mg/injeksi, sedangkan untuk sendi-sendi kecil biasanya digunakan dosis 10 mg. Injeksi kortikosteroid intra-artikular harus dipertimbangkan sebagai terapi tambahan terhadap terapi utama untuk mengendalikan nyeri sedang-berat pada penderita *Osteoarthritis*.

## 2) Viskosuplemen: Hyaluronan

Terdapat dua jenis hyaluronan di Indonesia: *high molecular weight* dan *low molecular weight* atau tipe campuran.

Penyuntikan intra artikular viskosuplemen ini dapat diberikan untuk sendi lutut. Karakteristik dari penyuntikan hyaluronan ini adalah onsetnya lambat, namun berefek jangka panjang, dan dapat mengendalikan gejala klinis lebih lama bila dibandingkan dengan pemberian injeksi kortikosteroid intraartikular.

Cara pemberian: diberikan berturut-turut 5 sampai 6 kali dengan interval satu minggu @ 2 sampai 2,5 ml Hyaluronan untuk jenis *low molecular weight*, 1 kali untuk jenis *high molecular weight*, dan 2 kali pemberian dengan interval 1 minggu untuk jenis tipe campuran. Teknik penyuntikan harus aseptik, tepat dan benar. Kalau tidak dapat timbul berbagai penyulit seperti artritis septik, nekrosis jaringan dan abses steril. Perlu diperhatikan faktor alergi terhadap unsur/bahan dasar hyaluronan misalnya harus dicari riwayat alergi terhadap telur.

## c. Tahap Ketiga

Indikasi untuk tindakan lebih lanjut:

- 1) Adanya kecurigaan atau terdapat bukti adanya artritis inflamasi: bursitis, efusi sendi: memerlukan pungsi atau aspirasi diagnostik dan teurapeutik (rujuk ke dokter ahli reumatologi/bedah ortopedi.
- 2) Adanya kecurigaan atau terdapat bukti artritis infeksi (merupakan kasus gawat darurat, resiko sepsis tinggi: pasien harus dirawat di Rumah Sakit) Segera rujuk ke dokter bedah ortopedi pada:
  - a) Pasien dengan gejala klinis *Osteoarthritis* yang berat, gejala nyeri menetap atau bertambah berat setelah mendapat pengobatan yang standar sesuai dengan rekomendasi baik secara non-farmakologik dan farmakologik (gagal terapi konvensional).

- b) Pasien yang mengalami keluhan progresif dan mengganggu aktivitas fisik sehari-hari.
- c) Keluhan nyeri mengganggu kualitas hidup pasien: menyebabkan gangguan tidur (*sleeplessness*), kehilangan kemampuan hidup mandiri, timbul gejala/gangguan psikiatri karena penyakit yang dideritanya.
- d) Deformitas varus atau valgus (>15 hingga 20 derajat) pada *Osteoarthritis* lutut.
- e) Subluksasi lateral ligament atau dislokasi: rekonstruksi retinacular medial, *distal patella realignment*, *lateral release*.
- f) Gejala mekanik yang berat (gangguan berjalan/*giving way*, lutut terkunci/*locking*, tidak dapat jongkok/*inability to squat*): tanda adanya kelainan struktur sendi seperti robekan meniskus: untuk kemungkinan tindakan artroskopi atau tindakan *unicompartmental knee replacement or osteotomy/realignment osteotomies*.
- g) Operasi penggantian sendi lutut (*knee replacement: full, medial unicompartmental, patellofemoral and rarely lateral unicompartmental*) pada pasien dengan:
  - Nyeri sendi pada malam hari yang sangat mengganggu
  - Kekakuan sendi yang berat
  - Mengganggu aktivitas fisik sehari-hari

**Evaluasi efek terapeutik dan efek samping obat**

- a. Evaluasi efek terapeutik:
  - 1) Laquesne Index
  - 2) WOMAC Index
- b. Evaluasi efek samping obat
  - 1) Parasetamol: hepatotoksisitas.
  - 2) Opioid: nausea, vomitus, konstipasi, retensio urin, *mental confusion, drowsiness* dan depresi pernafasan.

**Efek samping Obat anti inflamasi non-steroid (OAINS)**

- a. Gastroenteropati: dispepsia, ulserasi, perdarahan, dan kematian. Faktor risiko yang dapat meningkatkannya: Riwayat ulkus sebelumnya, perdarahan gastrointestinal, dispepsia, intoleransi terhadap OAINS sebelumnya, pemakaian steroid, antikoagulan, komorbiditas, pemakaian lebih dari satu jenis OAINS, merokok, peminum alkohol.
- b. Kardiovaskular dan ginjal  
 Dapat berupa hipertensi, gagal jantung kongestif, gagal ginjal, hiperkalemia. Faktor risiko yang meningkatkan kemungkinan terjadinya gangguan ginjal

**Penatalaksanaan Osteoarthritis dimodifikasi berdasarkan *Dipiro J et al., 2020***

- a. Terapi Non Farmakologi

Untuk menentukan terapi non farmakologi yang dapat dipilih dapat melihat karakteristik pasien seperti jumlah dan lokasi sendi yang terkena *Osteoarthritis*, derajat fungsional gangguan, indeks massa tubuh, motivasi dan status kesehatan secara keseluruhan. Terapi non farmakologis harus menjadi pengobatan berkelanjutan untuk semua pasien bahkan untuk pasien yang membutuhkan terapi farmakologi untuk pengendalian nyeri. Terapi non farmakologi dapat dilakukan dengan:

- 1) *exercise* seperti latihan aerobic
- 2) Apabila berat badan berlebih (BMI>25) maka perlu program penurunan berat badan minimal 5% dari berat badan awal (BMI 18,5-25)
- 3) Edukasi pasien dan modifikasi gaya hidup
- 4) Penggunaan alat bantu untuk membantu dalam aktivitas fisik sehari-hari dan untuk proteksi sendi dan konversi energi menggunakan splint.
- 5) Terapi fisik seperti Latihan gerak sendi, penguat otot

b. Terapi Farmakologi

Terapi farmakologi pada *Osteoarthritis* ditargetkan untuk mengurangi rasa nyeri. Rekomendasi terapi obat bergantung pada sendi mana yang berpengaruh, respon terhadap percobaan pengobatan sebelumnya dan komorbiditas pasien. Terapi farmakologi lebih efektif apabila dikombinasikan dengan terapi nonfarmakologi.

1) Terapi Awal

- a) Untuk pendekatan terapi awal dengan gejala nyeri ringan sampai sedang dapat diberikan acetaminophen (kurang dari 4 gram/hari) dan NSAID.
- b) Untuk pasien dengan gejala ringan sampai sedang dengan resiko system pencernaan biasanya untuk pasien usia 60 tahun yang memiliki penyakit komorbid dengan Riwayat perdarahan saluran cerna, ulkus peptikus, polifarmasi dan yang mengkonsumsi kortikosteroid atau antikoagulan dapat diberikan acetaminophen kurang dari 4 gram sehari, NSAID non selektif dengan diberikan pelindung gaster atau NSAID topikal. Penggunaan proton pompa inhibitor atau misoprolol dianjurkan bagi pasien yang beresiko terjadinya ulkus saluran cerna dan pendarahan pada gastrointestinal bagian atas.
- c) Pasien dengan gangguan fungsi hati dapat diberikan COX 2 inhibitor secara teratur. Untuk pecandu alkohol perlu diwaspadai. Untuk pasien yang tidakmerespon pada pemberian acetaminophen dapat diberikan capsaicin topikal atau methyl salicylate dan tidak boleh mendapatkan terapi sistemik.
- d) Apabila terdapat pembengkakan sendi, tindakan injeksi glukokortikoid intraartikular (Seperti

triamnisolone hexatonide 40 mg) untuk penanganan jangka pendek (satu sampai tiga minggu) dan aspirasi pada nyeri sedang hingga berat dapat diberikan selain NSAID.

2) Terapi Alternatif

Apabila dengan terapi awal tidak memberikan respon yang adekuat maka:

- a) Untuk penderita nyeri sedang hingga berat dan memiliki kontraindikasi pemberian COX-2 inhibitor spesifik dan NSAID dapat diberikan tramadol (200-300 mg dalam dosis terbagi). Pemberian terapi pada *Osteoarthritis* dapat diwaspadai karena adanya beberapa efek samping seperti konstipasi, mual dan muntah serta pusing/dizziness.
- b) Pemberian kortikosteroid jangka pendek (satu hingga tiga minggu) atau terapi intraartikular seperti pemberian hyaluron.
- c) Terapi kombinasi dengan pemberian kodein-paracetamol menyebabkan efektivitas analgesik meningkat hingga 5% dibandingkan paracetamol saja, namun efek samping nya lebih sering terjadi.

Tabel 1 Terapi Farmakologi *Osteoarthritis* (Dipiro J et al., 2020)

OBAT	DOSIS AWAL	RENTANG DOSIS
<b>NSAID (Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs)</b>		
Aspirin	3 x 325mg sehari	4 x 325-650mg sehari
Celecoxib	100 mg sehari	200mg sehari atau 2 x 100mg sehari
Diclofenac XR	100mg sehari	100-200mg sehari
Diclofenac IR	2 x 50mg sehari	2 x 50-75mg sehari
Etodolac	2 x 300mg sehari	2 x 400-500mg sehari
Diflunisal	2 x 250mg sehari	2 x 500-750mg sehari
Fenoprofen	3 x 400mg sehari	2-4 x 400-600mg sehari
Flurbiprofen	2 x 100mg sehari	200-300mg per hari, dalam 2-4 dosis terbagi
Ibuprofen	3 x 200mg sehari	1200-3200mg perhari, 3-4 dosis terbagi
Indomethacin	2 x 25mg sehari	25-50mg/hari sampai rasa sakit terkendali atau dosis maksimum 2 x 50mg sehari
Indomethacin SR	75mg SR sehari	2 x 75mg sehari jika diperlukan
Ketoprofen	3 x 50mg sehari	3-4 x 50-75mg sehari
Meclofenamate	3 x 50mg sehari	3-4 x 50-100mg sehari
Asam mefenamat	3 x 250mg sehari	4 x 250mg sehari
Meloxicam	7,5mg sehari	15mg sehari
Nabumetone	500mg sehari	1-2 x 500-1000mg sehari
Naprofen	2 x 250mg sehari	2 x 500mg sehari
Oxaprozin	600mg sehari	600-1200mg sehari
Piroxicam	10mg sehari	20mg sehari

## **NSAID (Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs)**

Salah satu obat yang paling banyak diresepkan dalam penatalaksanaan penyakit muskuloskeletal untuk mengurangi rasa nyeri salah satunya yaitu NSAID

### **Mekanisme NSAID**

NSAID bekerja dengan cara menghambat sintesis prostaglandin oleh karena itu memiliki efek analgesik, anti inflamasi dan antipiretik. Hambatan tersebut terjadi pada enzim siklooksigenase (COX). NSAID berperan dalam menghambat asam arakidonat menjadi siklik endoperoksida sedangkan steroid berperan dalam menghambat membran fosfolipid menjadi asam arakidonat. Tahapan reaksi enzimatik dengan melibatkan fosfolipid dalam sel membrane sehingga prostaglandin menjadi aktif:

- 1) Produksi asam arakidonat yang diakibatkan oleh aksi enzim fosfolipase pada membran fosfolipid
- 2) Kemudian terjadi perubahan asam arakidonat menjadi siklik endoperoksid (PG G<sub>2</sub> dan PG H<sub>2</sub>) yang dikatalis oleh enzim siklooksigenase
- 3) Lalu siklik endoperoksida diubah menjadi prostaglandin yang spesifik di berbagai jaringan

### **Klasifikasi NSAID**

Terdapat dua isoenzim siklooksigenase yaitu siklooksigenase-1 (COX-1) dan Siklooksigenase-2 (COX-2). COX-1 sering ditemukan sebagian besar pada sel normal dan jaringan sitokin dan mediator inflamasi. COX-2 diekskresikan di ginjal dan otak tertentu dan diinduksi dalam sel endotel. COX-inhibitor non spesifik menghambat COX-1 dan COX-2 dengan selektivitas yang sedikit untuk memperlambat sintesis prostaglandin. COX-inhibitor selektif memiliki kecenderungan yang tinggi untuk COX-2

**Table 2. klasifikasi NSAID**

Tipe NSAID	Contoh	Mekanisme
Cox-inhibitor non spesifik	Ibuprofen, diclofenac, aspirin	Inhibitor cox-1 dan cox-2
Cox-inhibitor selektif	Celecoxib, meloxicam, valdexocib, refocoxib	Inhibitor cox-2

### Efek Samping NSAID

COX-2 lebih sedikit memiliki efek samping pada gastrointestinal dibandingkan lain. Penggunaan NSAID dapat menyebabkan beberapa efek samping pada gastroenteropati seperti dispepsia, pendarahan, ulserasi dan kematian. Efek samping tersebut dapat meningkat pada kondisi seperti orang dengan Riwayat ulkus sebelumnya, pendarahan gastrointestinal, dispepsia dan toleransi terhadap pemakaian NSAID sebelumnya, antikoagulan, pemakaian steroid, kormobiditas, merokok, pemakaian lebih dari satu jenis NSAID, dan pecandu alkohol. Selain itu terdapat pula efek samping pada kardiovaskuler dan ginjal dapat berupa hipertensi, gagal jantung kongestif, gagal ginjal, dan hiperkalemia. Gangguan ginjal dapat meningkatkan faktor resiko tersebut

### 8. Penanganan

Adapun Tindakan medis yang dapat dilakukan oleh tenaga Kesehatan sebagai Langkah pengobatan *Osteoarthritis* adalah sebagai berikut:

#### a. Pemberian obat-obatan

Biasanya akan diberikan obat-obatan untuk mengatasi rasa nyeri yang dialami oleh penderita *Osteoarthritis*, seperti obat antiinflamasi non-steroid, kortikosteroid dan obat NSAID.

## b. Fisioterapi

Terapi ini digunakan untuk mengembalikan kekuatan otot dan sendi, ahli fisioterapi akan menyarankan pasien *Osteoarthritis* untuk melakukan terapi fisik atau fisioterapi. Berikut ini beberapa Latihan Gerakan untuk *Osteoarthritis*:

## 1) Hamstring Stretch

Lakukan pemanasan dengan berjalan kaki 5 menit terlebih dahulu. Berbaringlah saat Anda siap untuk meregangkan hamstring Anda. Lingkarkan seprei di sekitar kaki kanan Anda. Gunakan seprei untuk membantu menarik kaki lurus ke atas. Tahan selama 20 detik, lalu turunkan kaki. Ulangi dua kali. Kemudian, ganti kaki.

## 2) Calf Stretch

Pegang kursi untuk keseimbangan. Tekuk kaki kanan Anda. Langkah mundur dengan kaki kiri Anda, dan perlahan luruskan di belakang Anda. Tekan tumit kiri Anda ke lantai. Anda harus merasakan peregangan di betis kaki belakang Anda. Tahan selama 20 detik. Ulangi dua kali, lalu ganti kaki. Untuk lebih banyak peregangan, condongkan tubuh ke depan dan tekuk lutut kanan lebih dalam -- tetapi jangan biarkan melewati jari-jari kaki Anda.

## 3) Straight Leg Raise

Membangun kekuatan otot untuk membantu mendukung sendi yang lemah. Berbaring di lantai, tubuh bagian atas ditopang oleh siku Anda. Tekuk lutut kiri Anda, kaki di lantai. Jaga agar kaki kanan tetap lurus, jari-jari kaki mengarah ke atas. Kencangkan otot paha dan angkat kaki kanan Jeda, seperti yang ditunjukkan, selama 3 detik. Jaga otot paha tetap kencang dan perlahan turunkan kaki ke lantai. Sentuh dan angkat lagi. Lakukan dua set 10 pengulangan. Ganti kaki setelah setiap set.

- 4) Quad Set  
Apakah pengangkatan kaki lurus terlalu keras? Lakukan set quad sebagai gantinya. Dengan ini Anda tidak mengangkat kaki Anda. Cukup kencangkan otot paha, juga disebut paha depan, dari satu kaki pada satu waktu. Mulailah dengan berbaring di lantai. Jaga kedua kaki tetap di tanah, rileks (foto kiri). Lenturkan dan tahan ketegangan kaki kiri selama 5 detik (foto kanan). Santai. Lakukan dua set 10 pengulangan. Ganti kaki setelah setiap set.
- 5) Seated Hip March  
Perkuat otot pinggul dan paha Anda. Ini dapat membantu aktivitas sehari-hari seperti berjalan atau berdiri. Duduk tegak di kursi. Tendang kaki kiri Anda sedikit ke belakang, tetapi jaga agar jari-jari kaki Anda tetap di lantai. Angkat kaki kanan Anda dari lantai, lutut ditekuk. Tahan kaki kanan di udara 3 detik. Perlahan turunkan kaki Anda ke tanah. Lakukan dua set 10 pengulangan. Ganti kaki setelah setiap set. Terlalu keras? Gunakan tangan Anda untuk membantu mengangkat kaki Anda.
- 6) Sit to Stand  
Latih gerakan ini untuk membuat berdiri lebih mudah. Letakkan dua bantal di atas kursi. Duduk di atas, dengan punggung lurus, kaki rata di lantai (lihat foto kiri). Gunakan otot kaki Anda untuk berdiri tegak secara perlahan dan lancar. Kemudian turunkan lagi untuk duduk. Pastikan lutut Anda yang tertekuk tidak bergerak di depan jari-jari kaki Anda. Cobalah dengan tangan disilangkan atau longgar di sisi tubuh Anda.
- 7) One Leg Balance  
Gerakan ini membantu Anda membungkuk atau masuk dan keluar dari mobil. Berdiri di belakang meja dapur Anda tanpa berpegangan, dan perlahan angkat satu kaki dari lantai. Tujuannya adalah untuk tetap seimbang

selama 20 detik tanpa meraih counter. Lakukan gerakan ini dua kali, lalu ganti sisi. Terlalu mudah? Keseimbangan untuk waktu yang lebih lama. Atau coba dengan mata tertutup.

8) Step Ups

Lakukan ini untuk memperkuat kaki Anda untuk menaiki tangga. Berdiri di depan tangga, dan pegang pegangan tangga untuk keseimbangan. Kemudian letakkan kaki kiri Anda di atas anak tangga. Kencangkan otot paha kiri Anda dan melangkah ke atas, menyentuh kaki kanan Anda ke langkah. Jaga otot-otot Anda tetap kencang saat Anda perlahan-lahan menurunkan kaki kanan Anda. Sentuh lantai dan angkat lagi. Lakukan dua set 10 pengulangan. Ganti kaki setelah setiap set.

9) Walking

Bahkan jika Anda memiliki lutut yang kaku atau sakit, berjalan mungkin merupakan olahraga yang bagus. Mulai perlahan, berdiri tegak, dan terus melakukannya. Anda dapat meredakan nyeri sendi, memperkuat otot kaki, memperbaiki postur, dan meningkatkan fleksibilitas. Ini juga baik untuk jantung Anda. Jika Anda tidak aktif sekarang, periksa dengan dokter Anda sebelum Anda memulai program latihan baru.

c. Pembedahan

Pembedahan merupakan alangkah akhir apabila *Osteoarthritis* tidak bisa ditangan dengan obat dan fisioterapi.

## 9. Evaluasi terapi

Berdasarkan penelitian Fithri Zahara dkk, pada psien *Osteoarthritis* rawat jalan di Rumah Sakit RSUD Dr. M. Ashari Pemalang periode Maret-April 2018 memiliki karakteristik telah mengidap penyakit osteoarthritis selama 1-2 tahun (40%), sebagian besar perempuan (72,94%) dengan rentang usia 46-55 tahun (39%). Pasien umumnya memiliki tingkat pendidikan SD/ sederajat (41%) dan 43,53% diantaranya adalah pasien dengan kategori *overweight* (IMT 25,00-29,99). Semua obat-

obatan yang diresepkan dokter untuk terapi *Osteoarthritis* telah tepat indikasi dan tepat pasien (100%). Sebanyak 80,95 % obat-obatan yang diresepkan telah tepat dosis dan 19,05% kasus peresepan obat masuk ke dalam kategori dosis kurang. Potensi interaksi obat terjadi pada 30,58% pasien dengan jumlah kasus sebanyak 29 kasus.

**Evaluasi Tepat Dosis Obat Analgetik pada Pasien Osteoarthritis di Instalasi Rawat Jalan RSUD Dr. M. Ashari Pemalang Periode Maret-April 2018**

Evaluasi	Jumlah Kasus	Persentase (%)
Tepat Dosis	68	80,95
Tidak Tepat Dosis (Dosis kurang)	16	19,05
<b>Total</b>	<b>84</b>	<b>100</b>

**Evaluasi Obat Dosis Kurang pada Pasien Osteoarthritis di Instalasi Rawat Jalan RSUD Dr. M. Ashari Pemalang Periode Maret-April 2018**

Nama Obat	Dosis yang diberikan per hari (mg)	Dosis literatur per hari (mg)	Jumlah Kasus	Persentase (%)
Parasetamol	1000	1300-2600	5	5,75
	250		42	48,28
Glukosamin	500	1500	23	26,44
	750		6	6,89
Dexketoprofen	25		2	2,30
	50	75-200	6	6,89
Na Diklofenak	50	100-150	3	3,45
<b>Total</b>			<b>87</b>	<b>100</b>

**Potensi Interaksi Obat yang Mungkin Muncul dalam Terapi**

Interaksi obat adalah adanya pengaruh suatu obat terhadap obat lain di dalam tubuh. Efek obat dapat bertambah atau berkurang akibat adanya interaksi obat yang terjadi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa peresepan obat *Osteoarthritis* pada 26 orang pasien rawat jalan (30,58 %) di RSUD Dr. M. Ashari Pemalang Periode Maret-April 2018 berpotensi mengalami interaksi obat dengan obat lainnya, dengan jumlah kasus sebanyak 29 kasus interaksi obat. Pasien *Osteoarthritis* rawat jalan di RSUD Dr. M. Ashari Pemalang Periode Maret-April 2018 mendapatkan beberapa obat, baik untuk pengobatan *Osteoarthritis* maupun obat untuk penyakit lain yang sedang diderita.

**Tabel III. Potensi Interaksi Obat yang Merugikan pada Pengobatan Osteoarthritis di Instalasi Rawat Jalan Instalasi Rawat Jalan RSUD Dr. M. Ashari Pemalang Periode Maret-April 2018.**

No.	Obat	Dampak dari Interaksi Obat	Jumlah (Kasus)	Persentase (%)
1	NSAID + NSAID	Meningkatkan risiko terjadinya kerusakan gastrointestinal	3	10,34
2	NSAID + Metil Prednisolon	Meningkatkan risiko pendarahan di saluran cerna dan ulserasi	5	17,24
3	NSAID (Meloxicam, Ketoprofen, Dexketoprofen, Na Diklofenak) + Antagonis Reseptor Angiotensin II (Candesartan, Valsartan, Irbesartan)	Efek antihipertensi berkurang, peningkatan potasium	15	51,72
4	NSAID (Meloxicam, Dexketorfen, Ketoprofen) + Antidiabetik (Metformin, Glimepiride)	Terjadi efek hipoglikemia	4	13,80
5	NSAID (Meloxicam, Piroxicam) + Prednison	Meningkatkan risiko pendarahan di saluran cerna dan ulserasi	2	6,90
<b>Total</b>			<b>29</b>	<b>100</b>

## B. Rheumatoid Arthritis

### 1. Definisi Rheumatoid Arthritis

Rheumatoid Arthritis (RA) adalah penyakit autoimun yang etiologinya belum diketahui dan ditandai oleh sinovitis erosif yang simetris dan pada beberapa kasus disertai keterlibatan jaringan ekstra articular. Perjalanan penyakit RA ada 3 macam yaitu monosiklik, polisiklik dan progresif. Sebagian besar kasus perjalananya kronik kematian dini.

Kata arthritis berasal dari bahasa Yunani, “arthon” yang berarti sendi, dan “itis” yang berarti peradangan. Secara harfiah, arthritis berarti radang pada sendi. Sedangkan Rheumatoid Arthritis adalah suatu penyakit autoimun dimana persendian (biasanya tangan dan kaki) mengalami peradangan, sehingga terjadi pembengkakan, nyeri dan seringkali menyebabkan kerusakan pada bagian dalam sendi.

Penyakit ini sering menyebabkan kerusakan sendi, kecacatan dan banyak mengenai penduduk pada usia produktif sehingga memberi dampak sosial dan ekonomi yang besar. Diagnosis dini sering menghadapi kendala karena pada masa dini sering belum didapatkan gambaran karakteristik yang baru

akan berkembang sejalan dengan waktu dimana sering sudah terlambat untuk memulai pengobatan yang kuat.

## **2. Patofisiologi Rheumatoid Arthritis**

Penyebab pasti masih belum diketahui secara pasti dimana merupakan penyakit autoimun yang dicetuskan faktor luar (infeksi, cuaca) dan faktor dalam (usia, jenis kelamin, keturunan, dan psikologis). Diperkirakan infeksi virus dan bakteri sebagai pencetus awal RA. Sering faktor cuaca yang lembab dan daerah dingin diperkirakan ikut sebagai faktor pencetus.

Patogenesis terjadinya proses autoimun, yang melalui reaksi imun kompleks dan reaksi imunitas selular. Tidak jelas antigen apa sebagai pencetus awal mungkin infeksi virus. Terjadi pembentukan faktor rematoid, suatu antibody terhadap antibodi abnormal, sehingga terjadi reaksi imun kompleks (autoimun). Proses autoimun dalam patogenesis RA masih belum tuntas diketahui, dan teorinya masih berkembang terus. Dikatakan terjadi berbagai peran yang saling terkait, antara lain peran genetik, infeksi, autoantibodi serta peran imunitas selular, humoral, peran sitokin, dan berbagai mediator peradangan. Semua peran ini, satu sama lainnya saling terkait dan pada akhirnya menyebabkan peradangan pada sinovium dan kerusakan sendi disekitarnya atau mungkin organ lainnya.

Sitokin merupakan local protein mediator yang dapat menyebabkan pertumbuhan, diferensiasi dan aktivitas sel, dalam proses peradangan. Berbagai sitokin berperan dalam proses peradangan yaitu TNF  $\alpha$ , IL-1, yang terutama dihasilkan oleh monosit atau makrofag menyebabkan stimulasi dari sel mesenzim seperti sel fibroblast sinovium, osteoklas, kondrosit serta merangsang pengeluaran enzim penghancur jaringan, enzim matrix metalloproteases (MMPs).

Sel B, sel T, dan sitokin pro inflamasi berperan penting dalam patofisiologi RA. Hal ini terjadi karena hasil diferensiasi dari sel T merangsang pembentukan IL-17, yaitu sitokin yang merangsang terjadinya sinovitis. Sinovitis adalah peradangan

pada membran sinovial, jaringan yang melapisi dan melindungi sendi. Sedangkan sel B berperan melalui pembentukan antibodi, mengikat patogen, kemudian menghancurkannya.

Kerusakan sendi diawali dengan reaksi inflamasi dan pembentukan pembuluh darah baru pada membran sinovial. Kejadian tersebut menyebabkan terbentuknya pannus, yaitu jaringan granulasi yang terdiri dari sel fibroblas yang berproliferasi, mikrovaskular dan berbagai jenis sel radang. Pannus tersebut dapat mendestruksi tulang, melalui enzim yang dibentuk oleh sinoviosit dan kondrosit yang menyerang kartilago. Di samping proses lokal tersebut, dapat juga terjadi proses sistemik. Salah satu reaksi sistemik yang terjadi ialah pembentukan protein fase akut (CRP), anemia akibat penyakit kronis, penyakit jantung, osteoporosis serta mampu mempengaruhi hypothalamic-pituitary-adrenalaxis, sehingga menyebabkan kelelahan dan depresi.

Pada keadaan awal terjadi kerusakan mikrovaskular, edema pada jaringan di bawah sinovium, poliferasi ringan dari sinovial, infiltrasi PMN, dan penyumbatan pembuluh darah oleh sel radang dan trombus. Pada RA yang secara klinis sudah jelas, secara makros akan terlihat sinovium sangat edema dan menonjol ke ruang sendi dengan pembentukan vili. Secara mikros terlihat hiperplasia dan hipertropi sel sinovia dan terlihat kumpulan residual bodies. Terlihat perubahan pembuluh darah fokal atau segmental berupa distensi vena, penyumbatan kapiler, daerah trombosis dan pendarahan perivaskuler. Pada RA kronis terjadi kerusakan menyeluruh dari tulang rawan, ligamen, tendon dan tulang. Kerusakan ini akibat dua efek yaitu kehancuran oleh cairan sendi yang mengandung zat penghancur dan akibat jaringan granulasi serta dipercepat karena adanya Pannus.

### **3. Keadaan Klinik Rheumatoid Arthritis**

Keluhan biasanya mulai secara perlahan dalam beberapa minggu atau bulan. Sering pada keadan awal tidak menunjukkan tanda yang jelas. Keluhan tersebut dapat berupa keluhan umum, keluhan pada sendi dan keluhan diluar sendi.

- a) Keluhan umum  
Keluhan umum dapat berupa perasaan badan lemah, nafsu makan menurun, peningkatan panas badan yang ringan atau penurunan berat badan.
- b) Kelainan sendi  
Terutama mengenai sendi kecil dan simetris yaitu sendi pergelangan tangan, lutut dan kaki (sendi diartrosis). Sendi lainnya juga dapat terkena seperti sendi siku, bahu sternoklavikula, panggul, pergelangan kaki. Kelainan tulang belakang terbatas pada leher. Keluhan sering berupa kaku sendi di pagi hari, pembengkakan dan nyeri.
- c) Kelainan diluar sendi
  - 1) Kulit: nodul subkutan (nodul rematoid)
  - 2) Jantung: kelainan jantung yang simtomatis jarang didapatkan, namun 40% pada autopsi RA didapatkan kelainan perikard.
  - 3) Paru: kelainan yang sering ditemukan berupa paru obstruktif dan kelainan pleura (efusi pleura, nodul subpleura)
  - 4) Saraf : berupa sindrom multiple neuritis akibat vaskulitis yang sering terjadi berupa keluhan kehilangan rasa sensoris di ekstremitas dengan gejala foot or wrist drop.
  - 5) Mata: terjadi sindrom sjogren (keratokonjungtivitis sika) berupa kekeringan mata, skleritis atau eriskleritis dan skleromalase perforans.
  - 6) Kelenjar limfe: sindrom Felty adalah RA dengan splenomegali, limfadenopati, anemia, trombositopeni, dan neutropenia.

#### 4. Diagnosis Rheumatoid Arthritis

Terdapat beberapa kesulitan dalam mendeteksi dini penyakit RA. Hal ini disebabkan oleh onset yang tidak bisa diketahui secara pasti dan hasil pemeriksaan fisik juga dapat berbeda-beda tergantung pada pemeriksa. Meskipun demikian,

penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa alat ukur diagnosis RA dengan ARA (American Rheumatism Association) yang direvisi tahun 1987 memiliki sensitivitas 91%. Hasil laboratorium yang digunakan dalam mendiagnosis RA ditemukan kurang sensitif dan spesifik Sebagai contoh, IGM Rheumatoid Factor memiliki spesifisitas 90% dan sensitivitas hanya 54%.

Berikut adalah kriteria ARA (American Rheumatism Association) yang direvisi tahun 1987 yang masih dapat digunakan dalam mendiagnosis RA:

- a) Kaku pagi hari pada sendi dan sekitarnya, sekurang-kurangnya selama 1 jam sebelum perbaikan.
- b) Pembengkakan jaringan lunak atau persendian (arthritis) pada 3 daerah sendi atau lebih secara bersamaan.
- c) Arthritis pada persendian tangan sekurang-kurangnya terjadi satu pembengkakan persendian tangan yaitu PIP (proximal interphalangeal), MCP (metacarpophalangeal), atau pergelangan tangan.
- d) Arthritis simetris, keterlibatan sendi yang sama pada kedua belah sisi misalnya PIP (proximal interphalangeal), MCP (metacarpophalangeal), atau MTP (metatarsophalangeal).
- e) Nodul rheumatoid, yaitu nodul subkutan pada penonjolan tulang atau permukaan ekstensor atau daerah juksta artikuler.
- f) Rheumatoid Factor serum positif.
- g) Perubahan gambaran radiologis yang khas pada RA pada sendi tangan atau pergelangan tangan yaitu erosi atau dekalsifikasi tulang pada sendi yang terlibat.

Diagnosa RA, jika sekurang-kurangnya memenuhi 4 dari 7 kriteria di atas dan kriteria 1 sampai 4 harus ditemukan minimal 6 minggu. Selain kriteria diatas, dapat pula digunakan kriteria diagnosis RA berdasarkan skor dari American College of Rheumatology (ACR/Eular) 2010. Jika skor  $\geq 6$ , maka pasien pasti menderita RA. Sebaliknya jika skor  $<6$  pasien mungkin memenuhi kriteria RA secara prospektif (gejala kumulatif)

maupun retrospektif (data dari keempat domain didapatkan dari riwayat penyakit).

### 5. Luaran Terapi Rheumathoid Arthritis

Etiologi untuk penyakit RA ini belum diketahui secara pasti, namun berdasarkan penelitian-penelitian sebelumnya, ada beberapa hal yang dapat dilakukan untuk menekan faktor risiko:

- a. Membiasakan berjemur di bawah sinar matahari pagi untuk mengurangi risiko peradangan oleh RA. Oleh penelitian Nurses Health Study AS yang menggunakan 1.314 wanita penderita RA didapatkan mengalami perbaikan klinis setelah rutin berjemur di bawah sinar UV- B.
- b. Melakukan peregangan setiap pagi untuk memperkuat otot sendi. Gerakan-gerakan yang dapat dilakukan antara lain, jongkok-bangun, menarik kaki ke belakang pantat, ataupun gerakan untuk melatih otot lainnya. Bila mungkin, aerobik juga dapat dilakukan atau senam *taichi*.
- c. Menjaga berat badan. Jika orang semakin gemuk, lutut akan bekerja lebih berat untuk menyangga tubuh. Mengontrol berat badan dengan diet makanan dan olahraga dapat mengurangi risiko terjadinya radang pada sendi.
- d. Mengonsumsi makanan kaya kalsium seperti almond, kacang polong, jeruk, bayam, buncis, sarden, yoghurt, dan susu skim. Selain itu vitamin A, C, D, E juga sebagai antioksidan yang mampu mencegah inflamasi akibat radikal bebas.
- e. Memenuhi kebutuhan air tubuh. Cairan synovial atau cairan pelumas pada sendi juga terdiri dari air. Dengan demikian diharapkan mengkonsumsi air dalam jumlah yang cukup dapat memaksimalkan sistem bantalan sendi yang melumasi antar sendi, sehingga gesekan bisa terhindarkan. Konsumsi air yang disarankan adalah 8 gelas setiap hari.
- f. Berdasarkan sejumlah penelitian sebelumnya, ditemukan bahwa merokok merupakan faktor risiko terjadinya RA. Sehingga salah satu upaya pencegahan RA yang bisa

dilakukan masyarakat ialah tidak menjadi perokok aktif maupun pasif.

## 6. Penangan Rheumathoid Arthritis

Penatalaksanaan pada RA mencakup terapi farmakologi, rehabilitasi dan pembedahan bila diperlukan, serta edukasi kepada pasien dan keluarga. Tujuan pengobatan adalah menghilangkan inflamasi, mencegah deformitas, mengembalikan fungsi sendi, dan mencegah destruksi jaringan lebih lanjut.

### a. NSAID (Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug)

Diberikan sejak awal untuk menangani nyeri sendi akibat inflamasi. NSAID yang dapat diberikan antara lain: aspirin, ibuprofen, naproksen, piroksikam, dikofenak, dan sebagainya. Namun NSAID tidak melindungi kerusakan tulang rawan sendi dan tulang dari proses destruksi.

### b. DMARD (Disease-Modifying Antirheumatic Drug)

Digunakan untuk melindungi sendi (tulang dan kartilago) dari proses destruksi oleh Rheumatoid Arthritis. Contoh obat DMARD yaitu: hidrosiklorokuin, metotreksat, sulfasalazine, garam emas, penisilamin, dan asatioprin. DMARD yang di berikan tunggal maupun kombinasi.

### c. Kortikosteroid

Diberikan kortikosteroid dosis rendah setara prednison 5-7,5mg/hari sebagai “bridge” terapi untuk mengurangi keluhan pasien sambil menunggu efek DMARDs yang baru muncul setelah 4-16 minggu.

### d. Rehabilitasi

Terapi ini dimaksudkan untuk meningkatkan kualitas hidup pasien. Caranya dapat dengan mengistirahatkan sendi yang terlihat melalui pemakaian tongkat, pemasangan bidai, latihan, dan sebagainya. Setelah nyeri berkurang, dapat mulai dilakukan fisioterapi.

### e. Pembedahan

Jika segala pengobatan di atas tidak memberikan hasil yang diharapkan, maka dapat dipertimbangkan pembedahan yang

bersifat ortopedi, contohnya sinovektomi, arthrodesis, total hipreplacement, dan sebagainya.

Contoh

OBAT	ONSET	DOSIS	Keterangan
Sulfasalazin	1-2 bulan	1x500mg/hari/10 ditingkatkan setiap minggu hingga 4x500mg/hari	Digunakan sebagai lini pertama
Metotreksat	1-2 bulan	Dosis awal 7,5-10 mg/ minggu/IV atau peroral 12,5-17,5mg/minggu dalam 8-12 minggu	Diberikan pada kasus lanjut dan berat. Efek samping: rentan infeksi, intoleransi GIT, gangguan fungsi hati dan hematologik
Hidroksiklorokuin	2-4 bulan	400 mg/hari	Efek samping: penurunan tajam penglihatan, mual, diare, anemia hemolitik
Asatioprin	2-3 bulan	50-150 mg/hari	Efek samping: gangguan hati, gejala GIT, peningkatan TFH
D-penisilamin	3-6 bulan	250-750mg/hari	Efek samping: stomatitis, proteinuria, rash

## 7. Evaluasi Terapi Rheumathoid Arthritis

Dari beberapa kausu yang terjadi penggunaan obat metotreksat dengan dosis 7,5 mg setiap minggu. Hal ini masih dalam penyesuaian dosis yang di perbolehkan karena metotreksat tidak boleh di berikan lebih dari 20 mg dalam seminggu. Hasil keberhasilan dari penggunaan obat OAINS dan DMARD di dapat ketepatan dosis dalam penggunaan untuk mengatasi masalah karena RA.

Pada penderita yang tidak tepat dosis di karenakan pemberian dosisnya tidak sesuai dengan dosis standar acuan. Perhatikan pada pemberian dosisi karena pemberian dosis yang

berlebih akan sangat berisiko timbulnya efek samping yang tidak di inginkan. Sedangkan dosis yang terlalu kecil tidak akan menjamin tercapainya kadar terapi yang di harapkan.

## C. SPONDYLOARTHRITIS

### 1. Definisi

Spondyloarthritis adalah salah satu kelompok dari penyakit reumatik autoimun yang memiliki kesamaan gejala, berupa adanya peradangan baik di sendi maupun luar sendi, yang berhubungan dengan antigen HLA-B27. Sendi yang terlibat dalam spondiloarthritis mencakup tulang belakang (spondilitis), sendi sakroiliak (sacroiliitis), dan sendi perifer. Kondisi autoimun *spondyloarthritis* juga meliputi entesitis (peradangan pada area perlekatan ligamen atau tendon ke tulang) dan daktilitis (jari sosis).

Berdasarkan gejala utama, secara umum spondiloarthritis diklasifikasikan menjadi:

#### a. Spondyloarthritis aksial

Keterlibatan dominan dari sendi sakroiliaka dan/atau tulang belakang. Spondiloarthritis aksial terdiri dari spondilitis ankilosa (AS) dan spondiloarthritis aksial non-radiografik (nr-axSpA).

#### b. Spondyloarthritis perifer

Gejala perifer dominan, seperti artritis, entesitis, dan daktilitis. Spondiloarthritis perifer terdiri atas artritis psoriatik (PsA), artritis reaktif, artritis enteropatik, dan spondiloarthritis non-spesifik.

### 2. Patofisiologi

Penyebab spondiloarthritis belum diketahui pasti. Namun, terdapat beberapa gen yang berperan dalam terjadinya penyakit ini. Gen yang paling banyak diteliti adalah HLA-B27. Meski begitu, bukan berarti orang yang memiliki kelainan gen HLA-B27 pasti terkena spondiloarthritis. Karena, munculnya penyakit ini juga melibatkan banyak faktor lain. Sampai saat ini masih banyak dibutuhkan penelitian lanjutan untuk menentukan penyebab spondiloarthritis yang lebih pasti.

Faktor resiko:

Spondiloarthritis dapat muncul pada seseorang apabila ada faktor risiko berupa:

- a. Genetik *human leukocyte antigen* (HLA)-B27
- b. Riwayat spondiloarthritis atau psoriasis dalam keluarga
- c. Adanya penyakit psoriasis
- d. Adanya penyakit inflammatory bowel disease atau radang usus
- e. Infeksi saluran kemih atau saluran cerna dalam 2-6 minggu terakhir
- f. Konsumsi alkohol berlebihan
- g. Merokok
- h. Stres psikis yang berat

### **3. Keadaan klinis**

- a. Nyeri pinggang inflamasi (peradangan) di pinggang bawah dan bokong pada orang di bawah 45 tahun dan berlangsung 3 bulan atau lebih. Nyeri pinggang saat malam hari, kadang pasien terbangun tengah malam karena nyeri pinggang
- b. Kekakuan atau keterbatasan gerak sendi saat pagi hari, lebih dari satu jam
- c. Nyeri sendi yang bertambah dengan istirahat dan berkurang dengan latihan atau pergerakan
- d. Nyeri dan bengkak pada jari-jari seperti sosis (daktilitis)
- e. Nyeri di daerah tumit ataupun belakang tumit
- f. Gejala lain di luar sendi, seperti mata merah, nyeri pada mata, diare dan sakit perut yang lama, kulit kemerahan, bersisik, dan gatal, demam berulang, mudah merasa lelah

### **4. Diagnosis**

Dalam menegakkan diagnosis spondiloarthritis, dokter harus melakukan serangkaian pemeriksaan berupa wawancara medis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Wawancara medis meliputi pertanyaan terkait gejala yang muncul dan faktor risiko.

Setelah wawancara, dokter akan melakukan pemeriksaan penunjang untuk membantu diagnosis ataupun menyingkirkan diagnosis lain yang gejalanya menyerupai spondiloarthritis.

Adapun pemeriksaan penunjang yang dilakukan untuk mendiagnosis spondyloarthritis antara lain:

a. Tes darah

Sebenarnya tidak ada tes darah yang pasti untuk menegaskan diagnosis spondiloarthritis. Namun, tes darah dibutuhkan untuk menyingkirkan diagnosis penyakit lain yang menyerupai.

Tes darah yang dilakukan berupa pemeriksaan darah rutin, laju endap darah (LED), *C-reactive protein* (CRP), asam urat, faktor reumatoid, dan HLAB-27.

b. Radiografi konvensional (X-ray)

*X-ray* sering digunakan sebagai modalitas pencitraan awal, serta mampu menilai dan mengukur perubahan struktural terkait spondiloarthritis.

c. Magnetic Resonance Imaging (MRI)

Pemeriksaan MRI dapat dipertimbangkan sebagai pencitraan lini pertama pada pasien dengan durasi gejala yang masih awal, atau pada anak-anak dan remaja karena mungkin dapat mendeteksi manifestasi spondiloarthritis yang belum terlihat pada *X-ray*.

d. Ultrasonografi (USG) Sendi

Pemeriksaan USG dapat digunakan untuk memantau aktivitas penyakit dan membantu identifikasi peradangan di daerah sekitar penyisipan tendon atau entesitis.

## 5. Luaran terapi

Secara umum, penatalaksanaan spondiloarthritis terbagi menjadi tatalaksana nonfarmakologik dan farmakologik. Tatalaksana nonfarmakologik yang dapat diberikan kepada pasien yaitu edukasi seputar penyakit, latihan dan rehabilitasi, serta menyarankan pasien berhenti merokok. Sementara itu, tatalaksana farmakologik yang dapat diberikan yaitu OAINS dan DMARD (*disease modifying antirheumatic drugs*).

Pada penatalaksanaan kasus SpA, terapi lini pertama yang diberikan secara kontinyu adalah OAINS. Pada pemilihan OAINS, tidak ada pilihan OAINS spesifik yang lebih dianjurkan sehingga dapat digunakan pilihan OAINS yang mana saja.

Apabila ditemukan tambahan manifestasi yang dominan pada perifer, maka dapat diberikan injeksi glukokortikoid lokal jika terdapat artritis pada dua sendi atau kurang. Apabila didapatkan manifestasi pada lebih dari dua sendi, bisa diberikan sulfasalazin (pilihan pertama) atau metotreksat.

Profil Obat Antiinflamasi Nonsteroid:

Obat	Waktu konsen- trasi puncak (jam)	Waktu paruh (jam)	Aturan pakai	Selektivitas
<b>Salisilat</b>				
Aspirin	0,5 - 1	0,3	q 4 - 6 jam	COX 1 = COX 2
Diflunisal	2 - 3	12	q 8 - 12 jam	tad*
<b>Asam Asetat</b>				
Indometasin	1,5	2,5	q 12 jam	COX 1 > COX 2
Sulindac	8	13	q 12 jam	tad
Etodolac	1	7	q 6 - 8 jam	COX 2 > COX 1
<b>Asam anthranilic</b>				
Asam mefenamat	2 - 4	3 - 4	q 6 jam	tad
<b>Sulfonanilida</b>				
Nimesulide	1 - 3	2 - 5	q 12 jam	COX 2 >> COX 1
<b>Asam asetat heteroaryl</b>				
Diklofenak	2 - 3	1 - 2	q 8 - 12 jam	COX 2 >> COX 1
Ketorolak	0,5 - 1	5	q 4 - 6 jam	tad
<b>Asam arylpropionat</b>				
Ibuprofen	1 - 2	2	q 6 - 8 jam	COX 1 > COX 2
Naproxen	2	14	q 12 jam	COX 1 > COX 2
Ketoprofen	1 - 2	2	q 6-8 jam	tad
<b>Asam enolat</b>				
Piroxicam	3 - 5	45 - 50	qd	COX 1 > COX 2
Meloxicam	5 - 10	15 - 20	qd	COX 2 > COX 1
<b>Alkanone</b>				
Nabumetone	4 - 5	24	q 12 - 24 jam	COX 1 = COX 2
<b>Coxib</b>				
Celecoxib	2 - 3	11	q 12 - 24 jam	COX 2 >> COX 1
Etoricoxib	2 - 3	15 - 22	qd	COX 2 >> COX 1

Profil Farmakologi Obat DMARDs:

DMARDS	Mekanisme	Dosis	Efektifitas	Efek samping	Persiapan - Pemantauan
Metotreksat	Menurunkan kemotaksis PMN dan mem- pengaruhi sintesis DNA	7,5 - 25 mg / minggu	+++	Fibrosis hati, pnemonia interstitial dan supresi sumsum tulang	Awal : foto thorax, DPL, TFG, TFH. Selanjutnya DPL dan TFH tiap bulan
Sulfasalazin	Menghambat angiogenesis dan migrasi PMN	2x500 mg/hari ditingkatkan sampai 3x1000mg	++	Supresi sumsum tulang	Awal pengobatan: G6PD. DPL tiap 4 minggu selama 3 bulan selanjutnya tiap 3 bulan, TFH 1 bulan selanjutnya tiap 3 bulan

Keterangan: DPL (darah perifer lengkap); TFG (tes faal ginjal); TFH (tes faal hati)

**6. Penanganan**

Tidak ada pengobatan yang sepenuhnya dapat menyembuhkan ankylosing spondilitis. Meski demikian, pengobatan tetap perlu dilakukan untuk meredakan gejala serta memperlambat perkembangan penyakit. Beberapa pengobatan untuk ankylosing spondylitis adalah:

a. Terapi farmakologi:

Beberapa obat yang umumnya diberikan dokter untuk mengobati penyakit ini, yaitu:

- 1) Obat antiradang nonsteroid (NSAID), seperti aspirin, ibuprofen, naproxen, atau indometachin, untuk meredakan nyeri dan peradangan.
- 2) Disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs), seperti sulfasalazine dan methotrexate, untuk mengurangi peradangan pada sendi.
- 3) Kortikosteroid yang disuntik di bagian sendi yang meradang.

- 4) Terapi biologis, seperti penghambat TNF (termasuk etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab), untuk menghentikan peradangan.
- b. Terapi Nonfarmakologi
- 1) Rutin berolahraga ringan untuk membantu mengurangi rasa nyeri, meningkatkan kelenturan sendi, serta memperbaiki postur tubuh, seperti berenang, pilates, yoga, dan tai chi.
  - 2) Jaga berat badan dengan mengonsumsi makanan bergizi seimbang yang rendah lemak.
  - 3) Jangan merokok atau minum alkohol.
  - 4) Kompres dengan air hangat atau dingin pada sendi yang terkena untuk mengurangi nyeri, kekakuan, dan pembengkakan pada sendi.

## **7. Evaluasi terapi**

- a. OAINS adalah pilihan pertama tatalaksana SpA secara kontinyu (tidak ada pilihan OAINS yang lebih dianjurkan)

Pada penatalaksanaan kasus SpA, terapi lini pertama yang diberikan secara kontinyu adalah OAINS. Pada pemilihan OAINS, tidak ada pilihan OAINS spesifik yang lebih dianjurkan sehingga dapat digunakan pilihan OAINS yang mana saja.

- b. DMARD konvensional seperti metotreksat dan sulfasalazin dapat diberikan untuk manifestasi sendi perifer

Apabila ditemukan tambahan manifestasi yang dominan pada perifer, maka dapat diberikan injeksi glukokortikoid lokal jika terdapat artritis pada dua sendi atau kurang. Apabila didapatkan manifestasi pada lebih dari dua sendi, bisa diberikan sulfasalazin (pilihan pertama) atau metotreksat.

- c. Pada pasien yang tidak memberikan respons dengan OAINS (dalam waktu 4 minggu) dapat diberikan kombinasi OAINS dan anti-TNF  $\alpha$ , dan jika tidak memungkinkan dapat diberikan kombinasi OAINS dan anti IL-17A (Secukinumab, Ixekizumab)

Apabila spondiloartritis aksial tetap aktif meskipun sudah menggunakan OAINS (setelah 4 minggu), maka pilihannya adalah kombinasi OAINS dan anti-TNF  $\alpha$ . Pada pasien dengan komorbiditas gagal jantung sedang-berat, penggunaan anti-TNF  $\alpha$  tidak diperbolehkan. Apabila pada kondisi tertentu anti-TNF  $\alpha$  tidak memungkinkan untuk diberikan, kombinasi OAINS dan anti IL-17A (Secukinumab, Ixekizumab) dapat direkomendasikan sebagai alternatif.

- d. Pada pasien yang disertai IBD atau uveitis, direkomendasikan pengobatan dengan antibodi monoklonal dibandingkan agen biologi yang lain.

Pada pasien dengan komorbiditas IBD atau uveitis, rekomendasi pengobatan adalah dengan menggunakan anti-TNF  $\alpha$  monoklonal antibodi dan bukan agen biologi lainnya. Salah satu pertimbangan rekomendasi tersebut yaitu bahwa penggunaan etanercept dapat menyebabkan peningkatan risiko eksaserbasi IBD dan episode uveitis dibandingkan antibodi monoklonal seperti infliximab atau adalimumab.

- e. Jika tidak respon dengan OAINS dan anti-TNF  $\alpha$  (non respon primer) maka direkomendasikan untuk mengganti dengan anti IL-17A, sementara jika anti-TNF  $\alpha$  memberikan respon baik diawal namun selanjutnya respon menghilang (non-respon sekunder) maka direkomendasikan untuk mengganti dengan anti-TNF  $\alpha$  lain, atau pada keadaan tertentu dapat menggunakan anti IL-17A (Secukinumab, Ixekizumab).

Apabila aktivitas penyakit spondiloartritis aksial masih aktif meskipun sudah mendapatkan OAINS dan anti-TNF  $\alpha$ , maka respon terapi pasien dapat dibagi menjadi:

- 1) Non responder primer (tidak merespon dengan anti-TNF  $\alpha$ )

Pada kasus ini, pilihan pengobatan pasien adalah anti IL-17A (Secukinumab, Ixekizumab)

- 2) Non responder sekunder (anti-TNF  $\alpha$  memberikan respon baik di awal pengobatan, akan tetapi respon menghilang dengan berjalannya waktu)

Pada kasus ini, pilihan pengobatan pasien adalah anti-TNF  $\alpha$  yang lain atau pada keadaan tertentu dapat menggunakan anti IL-17A (Secukinumab, Ixekizumab).

- f. Sulfasalazin dapat digunakan sebagai alternatif apabila pasien tidak memungkinkan untuk mendapat anti-TNF  $\alpha$  atau anti IL-17A (Secukinumab, Ixekizumab).

Pada pasien yang tidak memungkinkan untuk mendapatkan anti-TNF  $\alpha$  atau anti IL-17A (Secukinumab, Ixekizumab), dapat dicoba pemberian DMARD konvensional tunggal, terutama Sulfasalazin, atau kombinasi dengan pemantauan ketat.

- g. Evaluasi efektivitas OAINS tunggal dinilai setelah 4 minggu terapi, efektivitas anti-TNF  $\alpha$  dinilai setelah 3 bulan terapi dan efektivitas anti IL-17A (Secukinumab, Ixekizumab) dinilai setelah 4 bulan terapi.

Pemantauan efektivitas terapi farmakologi dilakukan dalam jangka waktu yang berbeda-beda. Pada pemakaian OAINS, efektivitas obat dinilai setelah 4 minggu terapi. Pada pemakaian anti-TNF  $\alpha$ , efektivitas obat dinilai setelah 3 bulan terapi. Sementara itu, penilaian efektivitas anti IL-17A (Secukinumab, Ixekizumab) dinilai setelah 4 bulan terapi.

- h. Bila aktivitas penyakit stabil, anti-TNF  $\alpha$  atau anti IL-17A dilanjutkan, dan OAINS diberikan bila perlu saja.

Pada kasus spondiloarthritis aksial yang stabil dengan penggunaan agen biologi (anti-TNF  $\alpha$  atau anti IL-17A), dianjurkan untuk melanjutkan agen biologi. Pada pasien yang mengalami remisi menetap, dapat dipertimbangkan untuk dihentikan atau diturunkan secara bertahap (frekuensi atau dosis), dengan catatan bahwa hanya sepertiga dari pasien ini yang tidak relaps. Keputusan ini diambil setelah didiskusikan dan disetujui pasien. Pada pasien yang aktivitas penyakitnya stabil dengan terapi kombinasi anti-TNF  $\alpha$  dan OAINS,

sangat disarankan untuk melanjutkan anti-TNF  $\alpha$  saja dan menghentikan OAINS.

- i. Tidak dianjurkan untuk mengganti terapi anti-TNF  $\alpha$  atau anti IL-17 original dengan produk biosimilar.

Pada pasien dengan penyakit yang terkontrol dengan anti-TNF  $\alpha$  atau anti IL-17 original, tidak direkomendasikan untuk mengubah terapi dengan produk biosimilar. Hal tersebut berkaitan dengan adanya risiko perbedaan dalam respon terapi produk original dengan produk biosimilar baik dalam efikasi, keamanan, maupun tolerabilitas pada pasien.

- j. Pasien dengan remisi yang menetap, pengurangan DMARD harus dipertimbangkan dengan hati-hati.

Pada pasien spondiloarthritis aksial dengan remisi yang menetap, pemberian DMARD dapat dilakukan pengurangan dosis, namun keputusan ini harus dengan pertimbangan yang hati-hati.

- k. Pada pasien dengan fusi spinal atau osteoporosis lanjut, tidak direkomendasikan untuk melakukan manipulasi spinal

Pembedahan merupakan modalitas terapi terakhir yang terpilih jika keluhan pasien belum membaik dengan terapi farmakologi. Namun, terdapat beberapa kondisi dimana pembedahan sebaiknya dihindari, salah satunya yaitu pasien dengan fusi spinal atau osteoporosis lanjut. Pada fusi spinal atau osteoporosis lanjut, tindakan manipulasi spinal sebaiknya dihindari.

- l. Pada pasien dengan arthritis panggul lanjut, direkomendasikan melakukan Total Hip Replacement

Pada pasien yang menderita arthritis panggul lanjut, tindakan pembedahan yang dianjurkan yaitu artroplasti panggul (total hip replacement).

- m. Pada pasien dengan kifosis berat tidak direkomendasikan tindakan osteotomi spinal secara elektif

Selain pada kasus fusi spinal atau osteoporosis lanjut, tindakan pembedahan juga sebaiknya dihindari pada kifosis

berat. Pada kifosis berat, tindakan osteotomi spinal sebaiknya dihindari.

## **D. LUPUS**

### **1. Definisi**

Lupus adalah penyakit hasil dari regulasi sistem imun yang terganggu, yang menyebabkan autoantibodi diproduksi berlebihan, yang pada kondisi normal di produksi dan digunakan untuk melindungi tubuh dari benda asing (virus, bakteri, alergen, dan lain - lain) namun pada kondisi ini antibodi tersebut kehilangan kemampuan untuk membedakan antara benda asing dan jaringan tubuh sendiri

Lupus adalah penyakit autoimun sistemik yang ditandai dengan adanya autoantibodi terhadap autoantigen, pembentukan kompleks imun, dan disregulasi sistem imun, menyebabkan kerusakan pada beberapa organ tubuh. Lupus dapat menyerang satu atau lebih sistem organ.

Pada sebagian orang hanya kulit dan sendinya saja yang terkena, akan tetapi pada sebagian Pasien, lupus lainnya menyerang organ vital seperti Jantung, paru-paru, ginjal, susunan saraf pusat atau perifer. Umumnya tidak ditemukan adanya dua orang pasien lupus terkena sistemik lupus dengan gejala yang persis sama.

### **2. Patofisiologi**

patogenesis Systemic Lupus Erythematosus bersifat multifaktorial yang merupakan interaksi dari faktor genetik, faktor lingkungan dan faktor hormonal yang menghasilkan respon imun yang abnormal. Pada pasien ini cenderung terjadi gangguan sistem imun. Abnormalitas pada sel T meliputi respon abnormal pada autoantigen, gangguan toleransi sistem imun dan gangguan transduksi signal pada T cell receptor. Gangguan pada fungsi sel B berupa terbentuknya autoantibodi dan modulasi sel T untuk mensekresi sitokin. Autoantibodi yang paling penting antara lain anti-dsDNA, anti-Ro, anti-Sm, antibodi antifosfolipid dan antibodi antinuklear. Pada pasien Systemic Lupus

Erythematosus juga terjadi peningkatan produksi sitokin proinflamasi, antara lain Interleukin-2 (IL-2), Interferon gamma (IFN- $\gamma$ ), Interferon alpha (IFN- $\alpha$ ), Interleukin-4 (IL-4), Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-10 (IL-10), Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- $\alpha$ ), dan Transforming Growth Factor Beta (TGF- $\beta$ ) dimana semua sitokin proinflamasi ini semua disekresi oleh sel T Helper-1 (TH1). Pada pasien Systemic Lupus Erythematosus juga terjadi gangguan aktivitas fagositosis, gangguan fiksasi komplemen, peningkatan apoptosis yang dapat mengakibatkan terjadinya inflamasi jaringan dan kerusakan organ. Pada orang yang sehat, kompleks imun dibersihkan oleh Fragmen crystallizable (Fc) dan Complement Receptor (CR). Kegagalan pembersihan kompleks imun menyebabkan deposisi. Kerusakan jaringan dimulai dengan adanya sel inflamasi, intermediet oksigen reaktif, produksi sitokin proinflamasi dan modulasi kaskade koagulasi.

### 3. Keadaan Klinis

Gejala utama pada lupus adalah ruam wajah yang menyerupai sayap kupu-kupu atau disebut dengan *Butterfly Rash*. Sedangkan gejala lain diantaranya adalah:

- a. Sesak napas
- b. Nyeri dada yang persisten
- c. Nyeri sendi, bengkak, dan kaku
- d. Demam dan kelelahan
- e. Jari dan jari kaki membiru ketika terkena dingin
- f. Sakit kepala, kebingungan dan kehilangan ingatan

### 4. Diagnosis

Diagnosis penyakit LES yang tepat sangatlah penting, sehingga penyakit ini dapat ditangani dengan semestinya, Berikut kriteria diagnosa LES menurut ACR 1997 revisi. Klasifikasi ini terdiri dari 11 kriteria dimana diagnosis harus memenuhi 4 dari 11 kriteria tersebut yang terjadi secara bersamaan atau dengan tenggang waktu.

**Tabel 1. Kriteria Diagnosis Lupus Eritematosus Sistemik**

Kriteria	Batasan
Ruam malar	Eritema yang menetap, rata atau menonjol, pada daerah malar dan cenderung tidak melibatkan lipat nasolabial.
Ruam discoid	Palt eritema menonjol dengan keratolitik dan sumbattan folikular. Pada LES lanjut dapat ditemukan parut atrofik.
Fotosentifitas	Ruam kulit yang diakibatkan reaksi abnormal terhadap sinar matahari, baik dari anamnesis pasien atau dilihat oleh dokter pemeriksa.
Serosiis Pleuritis	Riwayat nyeri pleuritik atau <i>pleurite friction rub</i> yang di dengar oleh dokter pemeriksa atau terdapat bukti efusi pleura
Perikarditis	Terbukti dengan rekaman EKG atau <i>pericardial friction rub</i> atau terdapat bukti efusi pericardium.
Gangguan renal	Proteinuria menetap >0.5 gram per hari atau >3+ bila tidak dilakukan pemeriksaan kuantitatif.
Gangguan neurologi	Silinder seluler: - dapat berupa silinder eritrosit, hemoglobin, granular, tubular atau campuran.

	<p>Kejang yang bukan disebabkan oleh obat-obatan atau gangguan metabolik (misal uremia, ketoasidosis, atau ketidak-seimbangan elektrolit). <i>atau</i> Psikosis yang bukan disebabkan oleh obat-obatan atau gangguan metabolik (misal uremia, ketoasidosis, atau ketidak-seimbangan elektrolit).</p>
<p>Gangguan Hematologik</p>	<p>Anemia hemolitik dengan retikulosis <i>atau</i>                  Lekopenia <math>&lt;4.000/mm^3</math> pada dua kali pemeriksaan atau lebih <i>atau</i>                  Limfopenia <math>&lt;1.500/mm^3</math> Pada dua kali pemeriksaan atau lebih <i>atau</i>                  Trombositopenia <math>&lt;100.000/mm^3</math> tanpa disebabkan oleh obat-obatan</p>
<p>Gangguan imunologik</p>	<p>Anti-DNA: antibody terhadap <i>native DNA</i> dengan titer yang abnormal <i>atau</i>                  Anti-Sm: terdapatnya antibodi terhadap antigen nuclear Sm <i>atau</i>                  Semua positif terhadap antibodi antifosfolipid yang didasarkan atas:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kadar serum antibodi anikardiolipin abnormal baik IgG atau IgM.</li> <li>2. Tes lupus antikoagulan positif menggunakan metode standar.</li> <li>3. Hasil tes serologi positif palsu terhadap sifilis sekurang-kurangnya selama 6 bulan dan dikonfirmasi dengan test imobilisasi <i>Treponema pallidum</i> atau tes fluoresensi absorpsi antibodi treponema.</li> </ol>

Antibodi antinuclear Positif (ANA)	Tier abnormal dari antibodi anti-nuklear berdasarkan pemeriksaan imunofluoresensi atau pemeriksaan setingkat pada setiap kurun waktu perjalanan penyakit tanpa keterlibatan obat yang diketahui berhubungan dengan sindroma lupus yang di induksi obat.
Arthritis	Arthritis non erosif yang melibatkan dua atau lebih sendi perifer, ditandai oleh nyeri tekan, bengkak atau efusia.

Bila dijumpai 4 atau lebih kriteria diatas, diagnosis Penyakit LES memiliki sensitifitas 85% dan spesifisitas 95%. Sedangkan bila hanya 3 kriteria dan salah satunya ANA positif, maka sangat mungkin penyakit LES dan diagnosis bergantung pada pengamatan klinis.

Kriteria lain yang dapat digunakan adalah kriteria klasifikasi LES menurut *Systemic Lupus International Collaborating Clinic* (SLICC) tahun 2012 sebagai berikut:

LES didefinisikan sebagai minimal 4 kriteria (dengan paling sedikit masing- masing 1 kriteria klinis dan 1 kriteria laboratoris) ATAU biopsi ginjal sesuai nefritis lupus dengan ANA atau Anti dsDNA positif

**5. Luaran Terapi**

- a. Obat-obatan yang sudah terbukti mencetuskan kejadian manifestasi klinis Lupus (sedikitnya 1 dari 1000 pemakai): *Hydralazine, Prokainamide, Methyldopa, D-penicillamine, TNF Blockers; Isoniazid, Sulfasalazine, Carbamazepine, Phenothiazines, Quinidine, Griseovulvin.*
- b. Obat-obat penyebab lupus, meskipun jarang memberikan gejala klinis lupus yang khas, dapat memberikan hasil ANA test (+)

- c. Antikonvulsan/Antikejang (phenytoin, trimethadione, primidone, ethozuximide), lithium karbonat, captopril, antithyroid (propylthiouracil, methimazole), Beta-blockers (acebutolol, atenolol, labetalol, timolol eyedrops, dll), obat penurun lipid (pravachol), prazosin
- d. Obat-obat yang dapat mencetuskan eksaserbasi penyakit lupus dan menambah reaksi alergi tapi tidak menyebabkan terjadinya lupus Yaitu:
  - 1) Antibiotik (sulfa, tetrasiklin, penisilin atau siprofloksasin: meskipun jarang terjadi)
  - 2) NSADs (misalnya ibuprofen)
  - 3) Obat kontrasepsi oral dan hormon-hormon lain.
  - 4) Diuretik golongan sulfa dan antidiabetes (aldakton, dyazide)
  - 5) Cimetidin, interferon alfa, dan garam emas

Beberapa obat yang dapat diberikan pada penderita lupus adalah:

- a. Obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS), ibuprofen untuk mengatasi nyeri dan demam
- b. Obat antimalaria, hydroxychloroquine untuk membantu mencegah kekambuhan serta meredakan gejala lupus
- c. Kortikosteroid, methylprednisolone, untuk mengatasi peradangan yang terjadi pada lupus dengan mengontrol kerja sistem imun
- d. Obat imunosupresan, seperti methotrexate( rheutrex ) untuk menekan kerja sistem imun

## 6. Penanganan

Penyakit lupus tak bisa disembuhkan atau dihilangkan tapi bisa dikendalikan. Penanganan penyakit ini meliputi upaya menekan aktifitas sistem imun, pemantauan terhadap kondisi pasien dan perawatan terhadap gejalanya. Jenis penanganan yang diberikan bergantung pada tingkat keparahan kondisi dan sejauh mana sistem tubuh terpengaruh. Seringkali pasien memerlukan kombinasi penanganan profesional, antara lain:

a. Pengobatan

Obat anti-inflamasi nonsteroid (NSAID) dapat digunakan untuk membantu mengurangi rasa nyeri dan peradangan. Lalu obat kortiskosteroid sebagai penanganan jangka pendek untuk kasus lupus sedang hingga parah. Kemudian beberapa obat yang spesifik seperti antimalaria dapat mengurangi respons autoimun tubuh. Obat lainnya juga bisa digunakan untuk meredam respons sistem imun yang abnormal dan meredakan gejala lain.

b. Istirahat dan olahraga

Istirahat dapat meredakan rasa lelah, nyeri, dan peradangan. Olahraga juga penting untuk menjaga kekuatan otot, mengurangi kekakuan sendi, dan menjaga mobilitas.

c. Menghindari sinar matahari

Sinar matahari bisa memicu luka bakar dan ruam kulit pada beberapa orang yang menderita lupus. Karena itu, pasien yang sensitif terhadap sinar matahari harus menghindari paparan sinar antara pukul 10 siang dan 3 sore. Bila berkegiatan di luar ruangan, gunakan tabir surya dan pakaian pelindung kulit.

d. Hindari rokok

Pengidap lupus yang merokok harus menghentikan kebiasaannya. Asap rokok meningkatkan risiko penyakit jantung dan pembuluh darah serta memperparah kerusakan organ yang disebabkan oleh penyakit lupus

e. Terapi alternatif dan diet

Pasien lupus juga bisa menjalani terapi alternatif untuk mendapatkan ketenangan dan mengurangi stres, misalnya dengan yoga dan meditasi. Perbaikan pola makan juga penting untuk menjaga asupan nutrisi yang dibutuhkan tubuh agar tetap sehat.

## 7. Evaluasi Terapi

Evaluasi pada pengobatan lupus yaitu:

### a. Ibuprofen

#### 1) Indikasi

Efek analgesik dan antiinflamasi ibuprofen dapat digunakan untuk meringankan gejala-gejala penyakit rematik tulang, sendi, gejala arthritis, *Osteoarthritis*, dan non-sendai. Juga dapat digunakan untuk meringankan gejala-gejala akibat trauma otot dan tulang atau sendi (traumamuskuloskeletal). Meringankan nyeri ringan sampai sedang antara lain nyeri pada dismenore primer (nyeri haid), nyeri pada penyakit gigi atau pencabutan gigi, nyeri setelah operasi dan sakit kepala. Ibuprofen juga umumnya bertindak sebagai vasodilator, dapat melebarkan arteri koroner dan beberapa pembuluh darah lainnya. Ibuprofen diketahui memiliki efek antiplatelet, meskipun relatif lebih lemah bila dibandingkan dengan aspirin atau obat lain yang lebih dikenal sebagai antiplatelet. Dapat digunakan pada neonatus dengan paten duktus arteriosus, disfungsi ginjal, nekrotizing enterokolitis, perforasi usus, dan perdarahan intraventrikular, efek protektif neuronal.

Ibuprofen lisin diindikasikan untuk penutupan duktus arteriosus. paten pada bayi prematur dengan berat antara 500 dan 1.500 gram, yang tidak lebih dari 32 minggu usia kehamilan saat restriksi cairan, diuretik, dukungan pernafasan tidak efektif.

#### 2) Farmakokinetik

Absorpsi ibuprofen cepat melalui lambung dan kadar maksimum dalam plasma dicapai setelah 1-2 jam. Waktu paruh dalam plasma sekitar 2 jam. Sembilan puluh persen ibuprofen terikat pada protein plasma. Onset sekitar 30 menit. Durasi ibuprofen berkisar antara 6-8 jam. Absorpsi jika diberikan secara oral mencapai 85%. Metabolit utama merupakan hasil hidroksilasi dan

karboksilasi dimetabolisme dihati untuk dua metabolit utama aktif yang dengan cepat dan lengkap dikeluarkan oleh ginjal.

Ekskresinya berlangsung cepat dan lengkap. Kirakira 90% dari dosis yang diabsorpsi akan diekskresi melalui urin sebagai metabolit atau konyugata (1% sebagai obat bebas), beberapa juga diekskresi melalui feses. Ibuprofen masuk ke ruang synovial dengan lambat. Konsentrasinya lebih tinggi di ruang synovial dibandingkan di plasma.

3) Farmakodinamik

Ibuprofen akan menurunkan suhu badan hanya dalam keadaan demam. Demam yang menyertai infeksi dianggap timbul akibat dua mekanisme kerja, yaitu pembentukan prostaglandin di dalam susunan syaraf pusat sebagai respon terhadap bakteri pirogen dan adanya efek interleukin-1 pada hipotalamus. Ibuprofen menghambat baik pirogen yang diinduksi oleh pembentukan prostaglandin maupun respon susunan syaraf pusat terhadap interleukin-1 sehingga dapat mengatur kembali “thermostat” di hipotalamus dan memudahkan pelepasan panas dengan jalan vasodilatasi.

Sebagai antiinflamasi, efek inflamasi dari ibuprofen dicapai apabila penggunaan pada dosis 1200-2400 mg sehari. Inflamasi adalah suatu respon jaringan terhadap rangsangan fisik atau kimiawi yang merusak. Rangsangan ini menyebabkan lepasnya mediator inflamasi seperti histamin, serotonin, bradikinin, prostaglandin dan lainnya yang menimbulkan reaksi radang berupa panas, nyeri, merah, bengkak, dan disertai gangguan fungsi. Ibuprofen dapat dimanfaatkan pada pengobatan muskuloskeletal seperti artritis rheumatoid, osteoarthritis, dan spondilitis ankilosa. Namun, ibuprofen hanya meringankan gejala nyeri

dan inflamasi yang berkaitan dengan penyakitnya secara simtomatik, tidak menghentikan, memperbaiki, atau mencegah kerusakan jaringan pada kelainan muskuloskeletal.

b. Hydrokloroquin

1) Indikasi

Indikasi hydroxychloroquine atau hidroksikloroquin yang terdaftar di Indonesia adalah untuk pengobatan pada lupus eritematosus sistemik. Obat ini tidak lagi diindikasikan sebagai antimalaria. Namun, FDA menyetujui penggunaan hidroksikloroquin untuk lupus eritematosus sistemik, rheumatoid arthritis, dan malaria. Di era pandemi COVID-19, obat ini sempat diduga bermanfaat untuk pengobatan pasien COVID-19 dewasa dan remaja yang memiliki berat badan 50 kg atau lebih dan yang membutuhkan terapi oksigen di rumah sakit.

2) Farmakokinetik

Hidroksikloroquin diabsorpsi secara cepat setelah pemberian oral dengan bioavailabilitas berkisar antara 67–74%, dan 50% berkaitan dengan protein plasma. Hidroksikloroquin dimetabolisme di hati, memiliki waktu paruh sekitar 40–50 hari, dan klirens yang rendah (96 mL/menit).

3) Farmakodinamik

Hidroksikloroquin sebagai antimalaria adalah terkonsentrasi pada vesikel parasit dan menghambat polimerisasi heme. Hal ini menyebabkan toksisitas pada parasit akibat akumulasi heme bebas yang bersifat toksik. Selain itu, terjadi kerusakan pada membran sel parasit akibat proses oksidatif. Mekanisme lain dari hidroksikloroquin adalah dapat menghambat aktivitas lisosom dan autofagi.

Lisosom terlibat dalam pemrosesan antigen dan presentasi MHC (*major histocompatibility complex*) kelas II sehingga secara tidak langsung membantu aktivasi imun. Penghambatan terhadap aktivitas lisosom dapat menghambat proses tersebut. Selain itu penghambatan aktivitas lisosomal juga dapat menghambat fungsi limfosit dan memiliki efek imunomodulator dan antiinflamasi.

c. Methyl Prednisolon

1) Indikasi

Methylprednisolone adalah obat untuk meredakan peradangan pada berbagai kondisi, termasuk radang sendi, radang usus, asma, psoriasis, lupus, hingga multiple sclerosis.

2) Farmakokinetik

Seperti glukokortikoid pada umumnya, methylprednisolone dimetabolisme melalui transformasi enzimatis yang mengurangi aktivitas fisiologis mereka dan meningkatkan solubilitas untuk meningkatkan ekskresi via urine.

3) Farmakodinamik

Methylprednisolone termasuk glukokortikoid dengan potensi sedang. Methylprednisolone mengikat dan mengaktivasi reseptor glukokortikoid intraselular pada inti sel. Kemudian, reseptor ini mengikat bagian *promoter* DNA dan mengurangi transkripsi protein proinflamasi. Dari sini methylprednisolone mengakibatkan modifikasi respon imun dengan berbagai cara, termasuk menurunkan ekspresi sinyal proinflamasi dan meningkatkan ekspresi sinyal antiinflamasi.

Methylprednisolone juga menyebabkan perubahan respon limfosit, menurunkan respon pro-inflamasi sel T, mengalihkan diferensiasi makrofag dari M1 (proinflamasi) ke M2 (antiinflamasi, anti alergi), serta mengalihkan diferensiasi sel *T helper*.

Methylprednisolone juga dilaporkan dapat menarik kembali leukosit dari sirkulasi ke jaringan limfoid, mengurangi vasodilatasi dan permeabilitas kapiler, serta menghambat kemotaksis, diferensiasi, dan fagositosis oleh sel polimorfonuklear. Methylprednisolone juga dapat menghambat apoptosis neutrofil, menghambat fosfolipase A2 sehingga mengurangi produksi asam arakidonat, serta meningkatkan sel darah merah, hemoglobin dan trombosit.

d. Methotrexate (Rheu-trex)

1) Indikasi

Methotrexate adalah obat untuk mengatasi kanker, seperti kanker payudara, choriocarcinoma, leukemia, kanker tulang, limfoma, atau mycosis fungoides. Selain itu, obat ini juga bisa digunakan dalam pengobatan penyakit autoimun, seperti psoriasis, rheumatoid arthritis, penyakit Crohn, atau lupus.

2) Farmakokinetik

Merupakan obat penghambat enzim dihidrofolat reduktase, yang sebenarnya berfungsi mengubah asam dihidrofolat menjadi tetrahidrofolat. Pada akhirnya, obat ini bisa mengganggu pertumbuhan sel ganas tanpa menyebabkan kerusakan permanen pada jaringan normal

3) Farmakodinamik

Methotrexate bekerja dengan cara menghambat enzim dihidrofolat reduktase yang seharusnya mengubah asam dihidrofolat menjadi tetrahidrofolat yang digunakan dalam sintesis, perbaikan, dan replikasi sel DNA. Oleh karena itu, methotrexate memiliki efek antimetabolit yang sensitif terhadap sel-sel yang aktif berproliferasi, misalnya sel ganas, sel *bone marrow*, sel janin, sel mukosa bukal dan usus, serta sel kandung kemih

## E. OSTEOPOROSIS

### 1. Definisi

Osteoporosis berasal dari kata “osteo” yang berarti berlubang – lubang atau keropos. Jadi, osteoporosis di sebut juga pengeroposan tulang, yaitu penyakit skeletal sistemik yang di tandai dengan masa tulang rendah di sertai kerusakan mikroarsitektur jaringan tulang, sehingga tulang menjadi lebih tipis dan rapuh serta cenderung mudah fraktur.

### 2. Patofisiologi

Osteoporosis pasca menopause disebabkan karena adanya defisiensi estrogen. Estrogen memegang peran yang sangat penting dalam metabolisme tulang, mempengaruhi aktivitas sel osteoblas maupun osteoklas, termasuk menjaga keseimbangan kerja dari kedua sel tersebut. Efek tak langsung estrogen terhadap tulang berhubungan dengan homeostasis kalsium yang meliputi absorpsi kalsium di usus, modulasi  $1,25(\text{OH})_2$  vitamin D, eksresi kalsium di ginjal dan sekresi hormon paratiroid. Setelah menopause, terjadi penurunan produksi estrogen oleh ovarium, maka resorpsi tulang akan meningkat, sehingga insiden fraktur meningkat. Estrogen berperan dalam menurunkan produksi berbagai sitokin oleh bone marrow stromal cells dan sel-sel mononuklear seperti interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL6) dan tumor necrosis factor-alpha (TNF-  $\alpha$ ) yang berperan meningkatkan kerja osteoklas. Dengan demikian penurunan kadar estrogen akibat menopause akan meningkatkan produksi berbagai sitokin Defisiensi estrogen juga menurunkan sekresi transforming growth factor (TGF- $\alpha$ ), yang merupakan satu-satunya faktor pertumbuhan (growth factor) yang merupakan mediator untuk menarik sel osteoblas ke tempat lubang tulang yang telah diserap oleh sel osteoklas. Jika hal ini terus berlangsung, maka osteoporosis akan terjadi dan risiko fraktur meningkat.<sup>1,13-15</sup> Asupan kalsium dan vitamin D yang kurang, anoreksia, malabsorpsi dan paparan sinar matahari yang rendah merupakan pemicu terjadinya osteoporosis.

Defisiensi kalsium dapat menyebabkan timbulnya hiperparatiroidisme sekunder yang persisten sehingga akan meningkatkan proses resorpsi tulang dan kehilangan massa tulang. Aspek nutrisi yang lain adalah defisiensi protein yang akan menyebabkan penurunan sintesis IGF-1. Defisiensi vitamin K juga akan menyebabkan osteoporosis karena akan meningkatkan karboksilasi protein tulang, misalnya osteokalsin.

### 3. Keadaan Klinis

#### a. Gejala

- 1) Adanya faktor risiko (faktor predisposisi).
- 2) Terjadi patah tulang secara tiba-tiba karena trauma yang ringan atau tanpa trauma.
- 3) Timbul rasa nyeri yang hebat sehingga Pasien tidak dapat melakukan pergerakan.
- 4) Tubuh makin pendek dan bongkok (kifosis dorsal bertambah) Untuk melengkapi anamnesis kita dapat menggunakan formulir tes semenit resiko osteoporosis yang dikeluarkan oleh IOF (International Osteoporosis Foundation).

#### b. Faktor Risiko

- 1) Faktor risiko yang tidak dapat diubah/dimodifikasi:
  - a) Usia lanjut.  
Seiring bertambahnya usia, terjadi penurunan fungsi organ tubuh termasuk penyerapan kalsium oleh usus; penurunan estrogen atau testosteron akibat penuaan juga meningkatkan risiko osteoporosis. Selain itu, pada usia lanjut terjadi peningkatan hormon paratiroid.
  - b) Jenis kelamin.  
Risiko pada perempuan lebih tinggi Osteoporosis lebih banyak pada perempuan karena pengaruh penurunan estrogen yang sudah dimulai sejak usia 35 tahun. Perempuan hamil juga berisiko osteoporosis karena proses pembentukan janin yang membutuhkan banyak kalsium.

- c) Riwayat osteoporosis keluarga kandung (genetik).
  - d) Ras.  
Ras Asia dan Kaukasia atau orang kulit putih memiliki risiko lebih besar untuk mengalami osteoporosis, karena secara umum konsumsi kalsiumnya rendah, intoleransi laktosa, dan menghindari produk hewan. Sedangkan ras kulit hitam dan Hispanik memiliki risiko mengalami osteoporosis yang lebih rendah.
  - e) Penurunan hormon estrogen atau testosteron akibat penuaan.
- 2) Faktor risiko yang dapat diubah/dimodifikasi:
- a) Berat badan yang rendah dan struktur tulang yang kecil
  - b) Kurang aktivitas fisik.
  - c) Kurangnya aktivitas fisik dapat menghambat aktivitas osteoblas sehingga densitas tulang akan berkurang.
  - d) Kurang paparan sinar matahari.
  - e) Kurang asupan kalsium.  
Jika asupan kalsium kurang, tubuh akan mengeluarkan hormon yang akan mengambil kalsium dari bagian tubuh lain, termasuk tulang.
  - f) Merokok  
Zat nikotin dalam rokok bisa mempercepat resorpsi tulang dan menurunkan kadar dan aktivitas estrogen, sehingga meningkatkan risiko osteoporosis.
  - g) Konsumsi minuman tinggi kafein dan alkohol.  
Kafein dan alkohol dapat menghambat proses pembentukan massa tulang dan menyebabkan terbuangnya kalsium bersama urin, sehingga menyebabkan pengeroposan tulang.
  - h) Penggunaan obat tertentu jangka panjang (kortikosteroid, antikejang, antikoagulan, methotrexate).  
Kortikosteroid dapat menghambat aktivitas osteoblas sehingga meningkatkan risiko osteoporosis.

3) Faktor Risiko Penentu Prognosis Osteoporosis Sekunder

Penggolongan	Faktor Risiko
a. Risiko Tinggi	Imobilitas pada Pasien dalam jangka waktu yang lama (anggota gerak yang mengalami kelumpuhan, contoh stroke)
b. Risiko Sedang	Badan yang kurus (BB kurang dari normal) Konsumsi alkohol Penggunaan steroid (suntikan KB) dalam waktu yang lama dan kejadian laktasi amenorhea Penggunaan obat kortison dan obat osteoarthritis (OA) dalam jangka lama
c. Risiko Rendah	Konsumsi rokok/tembakau Kurang aktifitas fisik Kurang konsumsi kalsium.

4. **Diagnosis**

Diagnosis osteoporosis memerlukan pemeriksaan laboratorium dan diagnostik. Penapisan awal sebaiknya dimulai pada usia 50 tahun untuk memaksimalkan manfaat pencegahan fraktur. Berikut beberapa tahapan dalam melakukan penetapan diagnosis untuk osteoporosis:

- a. Anamnesis Beberapa tanda dan gejala yang perlu diwaspadai kemungkinan osteoporosis
- b. Pemeriksaan fisik Pemeriksaan fisik dilakukan dengan mengamati penurunan tinggi badan dan postur tubuh.
- c. Pemeriksaan penunjang
  - 1) Pemeriksaan laboratorium
    - a) Kadar serum (puasa) kalsium (Ca), fosfat (PO<sub>4</sub>) dan fosfatase alkali.
    - b) Bila ada indikasi, dianjurkan juga untuk melakukan pemeriksaan fungsi (rutin) tiroid, hati dan ginjal.
    - c) Pengukuran ekskresi kalsium urin 24 jam berguna untuk menentukan pasien malabsorpsi kalsium (total ekskresi 24 jam kurang dari 100 mg) dan untuk pasien yang jumlah ekskresi kalsium sangat tinggi (lebih dari 250 mg/24 jam) yang bila diberi suplemen kalsium atau vitamin D atau metabolisemenya mungkin berbahaya.

- d) Bila dari hasil klinis, darah dan urin diduga adanya hiperparatiroidisme, maka perlu diperiksa kadar hormon paratiroid (PTH). Bila ada dugaan ke arah malabsorpsi maka perlu diperiksa kadar 25 OH D.
- 2) Pemeriksaan radiologi Pemeriksaan radiologis umumnya terlihat jelas apabila telah terjadi osteoporosis lanjut, atau jika hasil BMD yang diperoleh dari pemeriksaan dengan menggunakan alat densitometer menunjukkan positif tinggi.
- 3) Pemeriksaan densitometer (Ultrasound) Pemeriksaan dengan densitometer untuk mengukur kepadatan tulang (BMD), berdasarkan Standar Deviasi (SD) yang terbaca oleh alat tersebut. Densitometer merupakan alat test terbaik untuk mendiagnosis seseorang menderita osteopeni atau osteoporosis, namun tes ini tidak dapat menentukan cepatnya proses kehilangan massa tulang. Dengan demikian, jika densitometer ultrasound menunjukkan nilai rendah (T-score dibawah -2,5), sebaiknya disarankan menggunakan densitometer X - ray (rontgen). Penilaian Osteoporosis dengan alat densitometer:
- a) Kondisi normal: Kepadatan tulang (BMD) antara + 1 sampai -1
- b) Osteopenia: Kepadatan tulang (BMD) antara - 1 sampai -2,5
- c) Osteoporosis: Kepadatan tulang (BMD) < -2,5.

## 5. LUARAN TERAPI

Berdasarkan cara kerjanya, obat osteoporosis terdiri dari:

- a. Antiresorptive agent Merupakan obat yang menurunkan kehilangan massa tulang. Contoh: bisphosphonate, calcitonin, strontium ranelate, denosumab.
- b. Anabolic agent Merupakan obat yang meningkatkan massa tulang: estrogen atau terapi sulih hormon, selective estrogen receptor modulator (misal: raloxifene), teriparatide.

Berikut terapi pilihan untuk osteoporosis

- a. 1<sup>st</sup> line: Alendronate, risendronate, asam zoledronik, denosumab gener direkomendasikan sebagai terap! lini pertama karena kerja spektrum luasnya sebagai age antifraktur dengan harga terjangkau.
- b. 2<sup>nd</sup>: Raloksifen, Ibandronate, atau teriparatide, atau strontium ranelate digunaka sebagai terapi pilihan jika alendronate dikontraindikasikan atau tidak dapat ditoleran dengan baik oleh pasien.
- c. 3: Jika kerapuhan tetap berlanjut terapi dengan Kalsitonin intranasal.
- d. Karena harga yang mahal, maka rekombinan hormon parathyroid hanya diberikan pada pasien dengan risiko sangat tinggi fraktur terutama pada vertebra.
- e. Wanita postmenopause dapat menggunakan calcitriol, etidronate, & terapi hormon pengganti.
- f. Terapi untuk pria dengan risiko tinggi terjadi fraktur harus dimulai dengan alendronate, risedronate, zoledronate, atau teriparatide.
- g. Bagi wanita post menopause, untuk pencegahan dan pengobatan osteoporosis albat glukokortikoid yaitu alendronate, etidronate dan risedronate, sementara itu terapi pilihan yang diakui baik untuk wanita dan juga pria adalah teriparatide dan zoledronate.
- h. Suplemen Calcium dan Vitamin D direkomendasi untuk lansia: terapi osteoporosis.

- i. Efek potensial pada kardiovaskuler akibat pemberian suplemen calcium masih kontroversia disarankan jika asupan calcium melalui makanan ditingkatkan dan menggunakan supleme vitamin D saja daripada mengkonsumsi suplemen calcium dan vitamin D bersamaan.
  - j. Penghentian mendadak bisphosphonate dihubungkan dengan penurunan BMD dan bone tur over setelah 2-3 tahun diterapi dengan alendronate dan risedronate.
  - k. Terapi bisphosphonate dilanjutkan meskipun tanpa evaluasi lebih lanjut terutama pada pasien dengan risiko sangat tinggi terjadi fraktur, dimana review terapi dan evaluasi fungsi ginjal cukup dilakukan tiap 5 tahun sekali.
  - l. Jika bisphosphonate dihentikan, risiko fraktur dievaluasi ulang tiap kali setelah terjadinya fraktur baru, atau setelah 2 tahun jika tidak terjadi fraktur baru.
  - m. Setelah 3 tahun diterapi dengan zoledronate, manfaat yang timbul pada BMD akan tetap ada sampai dengan 3 tahun setelah terapi dihentikan. Kebanyakan pasien harus menghentikan pengobatan setelah terapi selama 3 tahun, dan harus melakukan evaluasi ulang akan kebutuhan untuk melanjutkan terapi dalam 3 tahun mendatang.
  - n. Pasien dengan fraktur vertebra sebelumnya atau terapi awal osteoporosis tulang panggil dengan skor T BMD  $\leq -2,5$  SD dapat mengalami peningkatan risiko fraktur vertebra jika zoledronate dihentikan.
  - o. Raloxifen juga diketahui dapat mengurangi risiko terjadinya kanker payudara yang rentar muncul setelah menopause. Namun, obat ini tidak bisa mengobati kanker payudara.
  - p. Tamoksifen kategori D, Denosumab Kategori X, Alendronat Kategori C, pasien hamil.
- Obat yang mempengaruhi penurunan densitas tulang dan resiko fraktur:
- a. Anti kejang (Fenitoin, Karbamazepin, Fenobarbital, Asam Falproat):  
Menurunkan BMD dan meningkatkan fraktur.

- b. Antivirus (Tenofovir, Ritonavir): Menurunkan BMD, meningkatkan osteoclast, menurunkan aksi osteoblast.
- c. Inhibitor kalsineurin (Sikloporin, Takrolimus): Menurunkan BMD dan meningkatkan fraktur serta osteoklast.
- d. Furosemide: Meningkatkan fraktur dan meningkatkan ekskresi kaalsium ginjal.
- e. Glukokortikoid untuk terapi jangka panjang: Menurunkan BMD, Meningkatkan fraktur, meningkatkan resorpsi tulang, menurunkan absorbs tulang, menurunkan pembentukan tulang.

## 6. PENANGANAN

Osteoporosis tidak bisa disembuhkan, namun perlu mendapat penatalaksanaan untuk meningkatkan BMD, menghambat pengeroposan tulang, dan mencegah atau menurunkan risiko fraktur.

Pasien yang memerlukan pengobatan umumnya telah mengalami kehilangan massa tulang yang cukup berat, sehingga pada umumnya telah mengalami satu atau beberapa kali fraktur tulang. Dengan demikian tujuan utama pengobatan osteoporosis simptomatis adalah mengurangi rasa nyeri dan berusaha untuk menghambat proses resorpsi tulang dan meningkatkan proses formasi tulang untuk meningkatkan kekuatan tulang serta meningkatkan sampai di atas ambang fraktur.

### 1) Farmakologi

Beberapa hormon dan obat yang memiliki efek pada tulang dan digunakan dalam pengobatan osteoporosis diklasifikasikan sebagai berikut:

- 1) Obat-obatan yang terutama bekerja dalam mengurangi atau mencegah terjadinya resorpsi tulang.
  - 2) Obat-obatan yang merangsang terjadinya formasi tulang.
- Beberapa jenis hormon dan obat yang dapat diberikan:

a) Hormonal

- Estrogen (Pemberian estrogen saat ini masih pro dan kontra, sehingga pemberiannya perlu berhati-hati dan harus diberikan oleh ahlinya).
- Kombinasi estrogen dan progesteron.
- Testosteron.
- Steroid anabolik.

b) Non-hormonal

- Kalsitonin.
- Bifosfonat.
- Kalsium.

2) Non Farmakologi

- 1) Cukupi kebutuhan nutrisi, seperti kalsium dan vitamin D. Kebutuhan kalsium 80- 1500 mg/hari dan vitamin D 800-1000 IU/ hari. ,,
- 2) Olahraga atau aktivitas fisik yang cukup, misalnya banyak berjalan kaki. ,,
- 3) Hindari merokok dan minum alkohol Kurangi konsumsi kafein dan soda.
- 4) Pemeriksaan dini osteoporosis, terutama saat menopause.

## **7. EVALUASI**

Osteoporosis lebih sering terjadi pada wanita pasca-menopause karena perubahan hormon yang menyebabkan ketidakseimbangan antara resorpsi dan pembentukan tulang. Osteoporosis dapat menyebabkan patah tulang yang akan berdampak pada peningkatan morbiditas dan mortalitas. Terapi saat ini bertujuan untuk mencegah patah tulang serta menjaga dan meningkatkan densitas mineral tulang. Bisfosfonat merupakan obat yang paling sering digunakan untuk terapi osteoporosis pasca-menopause. The US Food and Drug Administration (FDA) telah menyetujui 4 agen bisfosfonat, yaitu alendronat, risedronat, ibandronat, dan asam zoledronat. Bisfosfonat memiliki beberapa efek samping yang perlu

diperhatikan akibat penggunaan jangka panjang. Kepatuhan pengobatan osteoporosis memiliki hubungan kuat dengan risiko patah tulang.

Bisfosfonat merupakan obat yang paling sering digunakan untuk pengobatan osteoporosis. Di Amerika Serikat, bisfosfonat telah disetujui FDA sebagai terapi dan/atau pencegahan osteoporosis. Alendronat oral dan risedronat oral telah disetujui oleh FDA pada tahun 1995 dan 2000, diikuti ibandronat oral tahun 2003 dan ibandronat intravena tahun 2006. Yang terbaru adalah asam zoledronat intravena, disetujui tahun 2007.

Guideline dari The Endocrine Society tahun 2019 juga merekomendasikan pengobatan inisial menggunakan bisfosfonat (alendronat, risedronat, asam zoledronat, dan ibandronat) untuk menurunkan risiko patah tulang. Namun, ibandronat tidak direkomendasikan untuk menurunkan risiko fraktur non-vertebra dan panggul.

Bisfosfonat oral sering diminum pada pagi hari (perut kosong) dan diikuti minum segelas penuh air putih untuk mencegah tablet menempel di esofagus. Penggunaan bisfosfonat oral yang dibarengi makanan akan menurunkan absorpsi obat.

Kontraindikasi bisfosfonat adalah hipersensitivitas atau hipokalsemia. Penggunaan bisfosfonat harus hati-hati pada pasien dengan penurunan fungsi ginjal (laju filtrasi glomerulus <30 mL/menit untuk risedronat dan ibandronat, kurang dari 35 mL/menit untuk alendronat dan asam zoledronat).

Efikasi bisfosfonat dalam menurunkan kejadian patah tulang pasien osteoporosis terlihat dari berbagai uji klinis terkontrol besar.

## **F. Penyakit tulang metabolik**

### **1. Pengertian penyakit tulang metabolik**

Penyakit tulang metabolik adalah melemahnya tulang yang disebabkan oleh tingkat abnormal dari “bahan penyusun” tulang, seperti kalsium, fosfor atau vitamin D. Penyakit atau kondisi yang menyebabkan kekurangan salah satu dari hal-hal ini dapat

menyebabkan pengeroposan tulang, tulang rapuh, patah tulang, kelainan bentuk tulang dan cacat serius.

## 2. Patofisiologi penyakit tulang metabolik

Proses patologis yang terjadi pada penyakit metabolik pada tulang disebabkan oleh beberapa faktor, antara lain hiperkalsium (*hiperparatiroidisme* dan familial sindrom), hipokalsium (*hipoparatiroidisme*, *PHP/Albright's*, *renal osteodistropia*, *rickets/osteomalacia*), *osteodense* (*paget's disease*, *osteopetrosis*), *osteopenia* (*osteoporosis*, *scurvy*). Sel-sel tulang terdiri dari osteoblas, osteosit dan osteoklas. Osteoblas bertanggung jawab dalam pembentukan tulang. Fungsi osteosit masih belum jelas, dan diduga berperan dalam resorpsi tulang dan *transport* ion kalsium, di bawah pengaruh hormon paratiroid. Osteoklas merupakan mediator utama dalam proses resorpsi tulang. Vaskularisasi dibentuk oleh *a. nutricia* dan arahnya menjauhi '*the growing end*'.

Tulang terdiri dari matriks ekstraselular dan seluler. Struktur matriks ekstraselular dipertahankan sepanjang hidup secara remodeling terus menerus oleh matriks seluler. Sebagian besar tulang tersusun oleh matriks kolagen yang mengandung garam-garam mineral dan sel-sel tulang. Dalam matriks terdapat pula sebagian kecil protein non-kolagen yang berbentuk proteoglikan dan protein spesifik pada tulang yaitu osteonektin yang berfungsi dalam mineralisasi tulang serta osteokalsin. Mineral tulang terdiri dari hidroksiapatit dalam bentuk kristal dan kalsium fosfat.

Penyakit metabolik pada tulang umumnya terjadi karena adanya gangguan hormon dan juga dapat disebabkan karena ketidakseimbangan mineral seperti kalsium. Keseimbangan kalsium banyak proses intraseluler yang tergantung pada konsentrasi kalsium ekstraseluler terionisasi. Pola makan orang rata-rata mengandung 0,5-1,0 gr kalsium/hari; 20-40% diserap melalui ginjal dan usus. Namun, jika asupan kalsium berkurang, mekanisme homeostatik yang memengaruhi tulang meliputi hormone paratiroid, vitamin D dan faktor lainnya.

Penyakit metabolik pada tulang merupakan sejumlah gangguan yang terjadi pada tulang, baik yang mengenai secara umum atau lokal pada tulang yang disebabkan akibat dari gangguan metabolisme mineral.

Dari gangguan metabolisme mineral tersebut maka penyakit metabolik tulang dapat dibedakan menjadi 4 yang terdiri dari:

a. Hiperkalsemia

1) Hiperparatiroidisme.

Hiperparatiroidisme didefinisikan sebagai peningkatan sekresi PTH (*Paratiroid hormon*) dari kelenjar paratiroid, bentuk yang paling umum dari hipertiroidisme primer adalah gangguan yang ditandai adanya hiperkalsemia kronis.

2) Familial Syndrom.

Familial Syndrom merupakan bagian dari hiperparatiroid primer, yang disebabkan karena *Multiple Endocrine Neoplasia* (MEN) terdiri dari Type I dan Type II, Adenoma Pitutari, dan hiperkalsemia. Secara klinis biasanya ditandai adanya *kidney stone* dan *hiperreflexi*.

b. Hipokalsemia

1) Hipoparatiroidisme

Hipoparatiroidisme merupakan penurunan produksi hormon paratiroid atau tidak adanya hormon paratiroid, dengan klinis ditandai adanya infeksi jamur pada kuku, rambut rontok, hilangnya pigmen kulit (*vitiligo*), iostatrogenik hipoparatiroidisme akibat tiroidektomi.

2) PHP / *Albright's (Pseudohipoparatiroidisme)*

*Pseudohypoparathyroidisme*

Merupakan kelainan bawaan, yang ditandai dengan kadar kalsium serum yang rendah, kadar fosfat serum tinggi dan kadar PTH yang tinggi (*resistensi paratiroid*).

3) Renal osteodistropia

Renal *Osteodystrophy* merupakan komplikasi yang terjadi pada stadium dini, pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal. Gejala klinik osteodistrofi ginjal beragam dan sangat mengganggu pasien seperti nyeri tulang, periartrosis, nyeri sendi, fraktur dan deformitas tulang, kista tulang, osteopenia, miopati, pruritus, kalsifikasi ekstraskeletal, ruptur tendon dan gagal tumbuh pada anak.

4) Riketsia / *Osteomalacia*

Rickets adalah suatu istilah untuk suatu keadaan di mana terjadi gangguan mineralisasi pada epifisis pertumbuhan yang mengakibatkan deformitas dan gangguan pertumbuhan dari tulang panjang. Kerapuhan tulang merupakan akibat dari penurunan asupan vitamin D atau efek samping gagal ginjal. Penyebab utama terjadinya omalasia adalah kurangnya asupan vitamin D, fosfat, dan kalsium yang merupakan zat utama yang mendukung kepadatan tulang.

c. Osteodense (kelainan densitas pada tulang):

1) *Paget's disease*

Merupakan suatu penyakit metabolisme pada tulang yang ditandai dengan penebalan dan pembesaran tulang, kerapuhan tulang dan struktur dalam tulang yang tidak normal. Umumnya mengenai tulang tibia, femur, pelvis, vertebra dan tulang tengkorak, serta terdapat pada 3- 5% dari populasi penduduk yang berumur di atas 40 tahun.

2) Osteopetrosis

Osteopetrosis adalah suatu penyakit herediter yang terjadi karena mineralisasi tulang yang berlebihan sehingga tulang menjadi lebih tebal dari pada normal. Osteopetrosis ditandai oleh berlebihnya jaringan tulang akibat gangguan osteoklas dalam meresorpsi tulang.

Pada osteopetrosis, nervus optikus dan auditorius terhimpit oleh jaringan tulang mengakibatkan hilangnya penglihatan dan pendengaran ancaman terbesar bila menghimpit sumsum tulang akan terjadi pansitopenia. Dikenal sebagai “*marble bone disease*” dalam kelompok penyakit pada anak-anak dimana terdapat peningkatan ketebalan tulang skeletal dan lebih rapuh dibandingkan tulang yang normal

d. Osteopenia

1) Osteoporosis

Osteoporosis merupakan satu penyakit metabolik tulang yang ditandai oleh menurunnya masa tulang, oleh karena berkurangnya matriks dan mineral tulang disertai dengan kerusakan mikro arsitektur dari jaringan tulang, sehingga tulang cenderung mudah patah.

2) Scurvy

*Scurvy* adalah gangguan nutrisi yang disebabkan oleh defisiensi vitamin yang menyebabkan kegagalan sintesis kolagen dan pembentukan osteoid yang mengakibatkan osteoporosis dan disertai perdarahan subperiosteal dan submukous.

**3. Keadaan Klinis penyakit tulang metabolik**

Orang dengan penyakit tulang metabolik mungkin mengalami:

- a. Tulang terasa nyeri terutama pada punggung, pinggul dan kaki
- b. Pertumbuhan tertunda (pada anak-anak)
- c. Melengkungnya tulang belakang
- d. Masalah gigi
- e. Hilangnya tinggi badan karena kompresi tulang belakang (tulang belakang)
- f. Lutut yang membungkuk ke luar atau “mengetuk” lutut yang menekuk ke dalam

Patah tulang yang sering terjadi, terutama:

- a. Itu terjadi pada orang berusia di atas 55 tahun

- b. Hal ini disebabkan oleh jatuh dari ketinggian atau kurang, yang dapat mengindikasikan tulang yang rapuh secara tidak normal
- c. Patah tulang akibat kerapuhan (patah tulang saat jatuh dari ketinggian kurang dari berdiri) yang terjadi setelah menopause atau pada pria lanjut usia tidak boleh dianggap sebagai bagian normal dari penuaan. Jika hal ini terjadi, dokter harus mengevaluasi kelainan metabolisme tulang pada orang tersebut, termasuk pengujian kepadatan tulang.

#### **4. Diagnosis penyakit tulang metabolik**

Beberapa tes yang membantu mendiagnosis penyakit tulang metabolik meliputi:

- a. Pemindaian DEXA (dual energy X-ray absorptiometry), yaitu sejenis sinar-X yang mengukur kandungan mineral dalam tulang
- b. Tes darah untuk menilai kadar kalsium, fosfor dan vitamin D dalam darah
- c. Pemindaian kelenjar paratiroid, seperti CT, USG atau MRI
- d. Rontgen tulang (menunjukkan adanya peningkatan kepadatan tulang, penebalan, pembengkokan dan pertumbuhan berlebih).
- e. Scanning tulang

#### **5. Luaran Terapi**

Berikut beberapa jenis gangguan penyakit tulang metabolik dan obatnya:

- a. Osteomalasia

Osteomalasia adalah kelainan pada tulang yang menyebabkan tulang menjadi lunak sehingga mudah patah. Osteomalasia memiliki kemiripan dengan osteoporosis dalam hal menyebabkan tulang rapuh, tetapi keduanya dapat dibedakan berdasarkan penyebab dan ciri-ciri penderitanya.

Kelainan ini sebagian besar terjadi pada orang yang kekurangan vitamin D dan mendapat sedikit paparan sinar matahari. Karena itu, osteomalasia dapat dicegah dengan

mengonsumsi sumber makanan yang mengandung vitamin D dan memaparkan diri ke sinar matahari. Berdasarkan penyebabnya, penyembuhan osteomalasia dapat diupayakan dengan cara sebagai berikut:

1) Kekurangan Vitamin D

Jika penyebabnya kekurangan vitamin D, maka dapat disuntikkan vitamin D selama 4-6 minggu. Kemudian dilanjutkan dengan pemberian vitamin D dosis tertentu setiap hari.

2) Kekurangan fosfat

Dapat diobati dengan mengonsumsi calcitriol, yakni jenis vitamin D yang digunakan untuk mengobati penyakit tulang—seperti pengeroposan tulang dan pelemahan tulang.

b. Hiperparatiroidisme (kadar kalsium tulang rendah akibat kelenjar paratiroid yang terlalu aktif).

Hiperparatiroidisme adalah kondisi ketika kelenjar paratiroid yang terletak di leher memproduksi terlalu banyak hormon paratiroid. Tingginya kadar hormon paratiroid menyebabkan kadar kalsium dan fosfat dalam darah tidak seimbang sehingga dapat menimbulkan berbagai masalah kesehatan.

Obat-obatan:

Jenis obat yang biasa diberikan untuk penderita hiperparatiroidisme antara lain:

1) *Calcimimetics*

Obat ini meniru kerja kalsium dalam darah sehingga kelenjar paratiroid dapat menyurutkan produksi hormon paratiroid. *Calcimimetics* biasa diberikan kepada penderita gagal ginjal kronis atau penderita kanker paratiroid yang operasinya gagal atau tidak bisa menjalani operasi. Selain itu, analog vitamin D, seperti calcitriol atau paricalcitol, juga dapat digunakan untuk merangsang penyerapan kalsium di tulang dan ginjal. Proses ini akan otomatis menghambat produksi hormon paratiroid.

- 2) Terapi pengganti hormon  
Terapi penggantian hormon bertujuan untuk mempertahankan kalsium dalam tulang pada pasien wanita yang sudah mengalami menopause atau menderita osteoporosis.
- 3) *Bisphosphonate*  
*Bisphosphonate* dapat mencegah kehilangan kalsium dari tulang dan meredakan osteoporosis yang disebabkan hiperparatiroidisme.
- 4) Penyakit tulang paget  
Penyakit Paget adalah kondisi tidak normal yang mengganggu proses regenerasi tulang. Kondisi ini bisa menyebabkan tulang menjadi rapuh dan mengalami deformitas (kelainan bentuk).

Obat – obatan:

- 1) Obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID).  
Obat-obatan seperti ibuprofen, naproxen, dan aspirin dapat membantu meringankan nyeri tulang ringan yang timbul akibat penyakit Paget atau artritis yang mungkin terkait dengan penyakit tersebut.
- 2) Obat bifosfonat  
Ketika nyeri tulang menjadi lebih parah, obat yang disebut bifosfonat adalah pengobatan pilihan. Obat-obatan ini memblokir osteoklas dan sangat efektif dalam mengobati penyakit Paget.

## 5. Penanganan

Berikut penanganan dari beberapa penyakit tulang metabolik:

### a. Osteomalasia

Ketika dokter telah menentukan bahwa kekurangan vitamin D adalah penyebab utamanya, pengobatan dapat memberikan peningkatan yang signifikan dalam kekuatan dan menghilangkan nyeri tekan tulang dalam beberapa minggu. Kadar kalsium serum dan kalsium urin harus dipantau, awalnya setelah 1 dan 3 bulan, dan kemudian setiap

6 hingga 12 bulan hingga ekskresi kalsium urin dalam 24 jam normal. Serum 25(OH)D dapat diukur 3 sampai 4 bulan setelah memulai terapi. Jika terdapat hiperkalsemia atau hiperkalsiuria, dosis dapat disesuaikan untuk mencegah dosis vitamin D yang berlebihan. Untuk pasien dengan defisiensi vitamin D parah, berikut adalah kemungkinan pendekatan dosis:

- 1) 50.000 IU ergokalsiferol (vitamin D<sub>2</sub>) atau kolekalsiferol (vitamin D<sub>3</sub>) secara oral satu hari per minggu selama 8 hingga 12 minggu, diikuti oleh
- 2) 800-2000 IU vitamin D<sub>3</sub> setiap hari.

Asupan kalsium yang tidak memadai mungkin berkontribusi terhadap perkembangan osteomalacia, pasien juga harus mengonsumsi setidaknya 1000 mg kalsium per hari selama menjalani pengobatan karena kekurangan vitamin D. Dosis ini mungkin perlu ditingkatkan pada pasien dengan sindrom malabsorpsi, yang mungkin juga memerlukan peningkatan kebutuhan dosis vitamin D. Pasien dengan penyakit hati dan ginjal tidak akan dapat memanfaatkan vitamin D<sub>2</sub> atau D<sub>3</sub> secara efektif, sehingga kalsidiol atau kalsitriol patut dipertimbangkan.

Penyembuhan osteomalacia dicapai bila terjadi peningkatan ekskresi kalsium urin dan kepadatan mineral tulang. Kalsium dan fosfat serum mungkin menjadi normal setelah beberapa minggu pengobatan, namun normalisasi alkali fosfatase tulang tertinggal dan kadarnya mungkin tetap meningkat selama berbulan-bulan.

- b. Hiperparatiroidisme (kadar kalsium tulang rendah akibat kelenjar paratiroid yang terlalu aktif)

Dalam menangani hiperparatiroidisme, dokter dapat menyarankan untuk menunggu dan melakukan pemantauan rutin apabila ditemukan beberapa kondisi. Seperti kadar kalsium yang hanya meningkat sedikit, ginjal berfungsi normal dan tidak terdapat batu ginjal, kepadatan tulang baik

atau hanya sedikit di bawah normal, serta tidak didapatkan adanya gejala lain yang dapat membaik dengan penanganan. Namun, pada kasus yang membutuhkan penanganan, berikut beberapa penanganan yang bisa dilakukan:

1) Pembedahan

Pembedahan merupakan penanganan yang paling sering untuk hiperparatiroidisme primer yang dapat menghilangkan keluhan pada sebagian besar kasus. Kelenjar yang diangkat hanya yang mengalami pembesaran atau terdapat tumor (adenoma).

2) Pemberian Obat-obatan

Obat-obatan yang dapat diberikan untuk menangani hiperparatiroidisme mencakup obat-obatan kalsimimetik, yakni yang menyerupai kalsium yang bersirkulasi dalam darah, terapi pengganti hormon, maupun golongan obat-obatan lain yang mencegah hilangnya kalsium dari tulang. Selain itu, gaya hidup juga bisa membantu penyembuhan pengidap dan mencegah komplikasi:

- 1) Memantau asupan kalsium dan vitamin D. Jumlah kalsium harian yang direkomendasikan untuk orang dewasa berusia 19-50 tahun dan pria berusia 51-70 tahun adalah 1000 miligram kalsium sehari. Sedangkan rekomendasi kalsium untuk wanita berusia 51 tahun ke atas adalah 1200 miligram per hari.
- 2) Untuk rekomendasi jumlah vitamin D harian adalah 600 unit internasional (IU) per hari untuk orang berusia 1-70 tahun dan 800 IU per hari untuk orang dewasa berusia 71 tahun ke atas.
- 3) Minum banyak cairan. Hal ini untuk mencegah risiko batu ginjal.
- 4) Berolahraga secara teratur agar tulang tetap kuat.
- 5) Jangan merokok. Merokok bisa meningkatkan keropos tulang dan sejumlah masalah kesehatan lainnya.
- 6) Hindari mengonsumsi obat penambah kalsium.

c. Penyakit tulang paget

Umumnya pasien dengan penyakit paget tidak memiliki gejala, oleh karena itu tidak memerlukan terapi. Terkadang nyeri yang timbul adalah akibat arthritis pada sendi bukan akibat penyakit tulangnya, dan hal ini bisa diatasi dengan pemberian obat anti inflamasi non steroid.

1) Dietetik

Tidak ada modifikasi diet yang spesifik untuk terapi pada penyakit paget. Namun pada pasien yang menerima terapi dengan biphosponat, harus dipastikan pasien mendapat intake kalsium sebesar 1000-1500 mg dan 400 unit Vitamin D perhari

2) Aktifitas fisik

Sangatlah penting untuk memelihara kesehatan tulang dan sendi. Pasien yang bedrest lama (immobilisasi) beresiko untuk mengalami hiperkalsemia. Apabila osteoarthritis muncul pada lutut, latihan untuk penguatan otot quadriceps mungkin dapat membantu. Apabila nyeri tulang saat menopang beban muncul atau ada kelainan gait, harus dilakukan penyesuaian terhadap aktifitas fisik pasien

3) Medikamentosa

Nyeri tulang akibat penyakit paget dapat diatasi dengan penggunaan biphosphonates dan calcitonin yang menghambat resorpsi tulang dari osteoklas (anti resorptive) namun juga dapat diterapi secara simptomatik dengan obat analgesik atau obat anti inflamasi non steroid (AINS).

Antiresorptive therapy

Biphosphonate adalah obat antiresorptive yang paling banyak digunakan dan saat ini dianggap sebagai pilihan utama untuk terapi penyakit paget. Banyak klinisi yang merasa aminobiphosphonates seperti pamidronate, risedronate, dan zoledronic acid lebih baik daripada jenis

biphosphonate yang lama seperti etidronate dan tiludronate karena aminobiphosphonates lebih efektif dalam mengurangi *bone turnover*

Biphosphonate dapat diberikan secara oral maupun secara intravena. Pemberian secara intravena menjamin komplians pasien, namun aminobisphosphonates seperti pamidronate dan zoledronic acid dapat mencetuskan *flu-like illness* (respon fase akut) pada 10-25% pasien yang diterapi menggunakan obat ini. Gejala ini berkurang dan menghilang setelah pemberian intravena yang kedua dan seterusnya.

Oral bisphosphonate juga efektif, namun untuk mencapai kadar absorpsi yang adekuat, sebaiknya pasien puasa selama 30 menit (risedronate) atau 120 menit (etidronate) setelah mengkonsumsi obat ini. Dapat juga muncul efek samping dari pemberian obat aminobisphosphonate yaitu dyspepsia, dan diare pada pemberian tiludronate atau etidronate.

Calcitonin saat ini jarang digunakan sebagai obat untuk penyakit paget karena durasinya yang cepat dan efek antiresorptive nya yang lemah, namun calcitonin masih cukup efektif untuk mengendalikan nyeri tulang.

Dosis calcitonin yang digunakan adalah 50 – 100 unit (0,25-50 ml) 1-3 kali seminggu selama 6-18 bulan, pemberiannya secara injeksi subkutan atau intramuskular. Efek samping yang paling sering adalah mual, dan poliuria.

#### 4) Operasi Orthopaedi

Biasanya operasi dilakukan jika ada salah satu komplikasi berikut:

- a) *Osteoarthritis* yang menyebabkan nyeri
- b) Fraktur pada tulang panjang
- c) Deformitas berat

- d) Nerve entrapment
- e) Spinal stenosis
- f) Osteosarcoma yang dapat didiagnosis dini

Macam – macam operasi orthopaedi yang dapat dilakukan pada pasien penyakit paget adalah

- a) Osteotomi untuk mengoreksi deformitas
- b) Hip Arthroplasty

Hip arthroplasty dilakukan pada keadaan yang menyebabkan deformitas berat seperti coxa vara, femoral bowing, dan acetabular protrusio. Dilakukan juga pada kasus stress fraktur pada proksimal femur, subcapital fraktur, atau kasus non union.

- c) ORIF (Intramedullary nailing)

Merupakan pilihan utama pada fraktur diafisis tulang panjang.

Bisphosphonate sering diberikan sebelum operasi untuk mengurangi resiko perdarahan. Operasi orthopaedi mungkin juga diperlukan untuk pasien penyakit paget yang mengalami degenerasi ganas menjadi osteosarcoma, namun prognosis untuk pasien ini biasanya buruk walaupun dengan terapi radikal. 5 years survival rate untuk osteosarcoma adalah sekitar 6%.

## 6. Evaluasi Terapi

Rakhitis merupakan penyakit metabolik tulang yang berkembang sebagai akibat dari mineralisasi tulang yang tidak adekuat. Hal tersebut dapat terjadi karena terdapat gangguan pada metabolisme dari kalsium, fosfor, dan vitamin D.

Kalsium merupakan mineral yang penting bagi tubuh untuk metabolisme tulang dan dapat berasal dari sumber makanan. Sekitar 99% total dari kalsium yang ada dalam tubuh akan disimpan dalam jaringan tulang sebagai kompleks kalsium-fosfat, dan sisanya akan didistribusikan pada kompartemen intraseluler dan ekstraseluler. Vitamin D dan kalsium sangat

penting untuk pembentukan tulang dan perbaikan tulang. Kurangnya kalsium dan vitamin D pada tubuh, dapat menyebabkan beberapa gangguan pada tulang, seperti penyakit rakhitis, osteoporosis, osteomalacia.

Vitamin D merupakan *nutrient* penting bagi tubuh untuk penyerapan dari kalsium. Apabila terjadi defisiensi vitamin D, maka penyerapan dari kalsium akan berkurang dan apabila asupan kalsium pada makanan rendah dapat menyebabkan defisiensi kalsium total pada tubuh dan menyebabkan hiperparatiroidisme. Karena terjadi peningkatan hormon paratiroid menyebabkan terjadinya fosfaturia dan kadar fosfat serum yang rendah sebagai hasil adalah mineralisasi tulang abnormal. Mineralisasi tulang yang abnormal pada lempeng tulang akan menyebabkan beberapa gangguan pada tulang, seperti rakhitis dan apabila mineralisasi tulang yang abnormal berasal dari matriks tulang akan menyebabkan osteomalacia. Sejauh ini, kekurangan vitamin D merupakan penyebab paling sering dari rakhitis. Namun, terdapat beberapa penyebab lain, tetapi tidak terlalu signifikan seperti genetik, rakhitis obat dan rakhitis akibat penyakit hati. Pengobatan yang dapat merusak metabolisme dari vitamin D akan menyebabkan rachitis.

Strategi pengobatan rakhitis bergantung pada etiologi yang mendasari. Pengobatan untuk rakhitis karena kekurangan vitamin D adalah pada fase perawatan intensif awal dan akhir. Terdapat beberapa regimen yang dapat digunakan untuk mengobati rakhitis karena kekurangan vitamin D, seperti dengan memberikan suplemen vitamin D<sub>2</sub> (ergokalsiferol) maupun vitamin D<sub>3</sub> (kolekalsiferol). Pada fase intensif, pemberian vitamin D diberikan selama dua sampai tiga bulan, dan pemberian kalsium 500 mg untuk anak-anak dengan asupan kalsium yang kurang mencukupi.

Terapi dosis tunggal vitamin D diberikan pada pasien dengan kepatuhan pengobatan yang rendah. Pada bayi >1 bulan dapat diberikan secara oral atau intramuscular dengan dosis 100.000 sampai 600.000 unit internasional (IU). Regimen ini

umumnya aman dan efektif dalam mengobati rakhitis dengan etiologi defisiensi vitamin D. Amerika Endocrine Society merekomendasikan pemberian dosis vitamin D sebesar 50.000 IU vitamin D sekali seminggu selama enam minggu, diikuti dengan fase maintenance dengan pemberian dosis vitamin D sebesar 400-600 IU setiap hari.

Pada vitamin D dengan dosis multiple diberikan dengan dosis kecil perharinya. Pemberian dosis tersebut bergantung dari usia pasien. Untuk dosis harian bayi <1 bulan adalah 1000 IU, dosis harian bayi 1-12 bulan sebesar 1000-5000 IU dan dosis harian bayi >12 bulan sebesar 5000 IU selama dua sampai tiga bulan. Selanjutnya, dianjurkan dengan memberikan dosis harian sebesar 400 IU sebagai fase maintenance. Amerika Endocrin Society merekomendasikan pemberian dosis vitamin D sebesar 2000 IU setiap hari selama enam minggu dalam fase intensif, sedangkan untuk fase maintenance, dosis vitamin D yang direkomendasikan sebesar 400-600 IU.

## G. PATAH TULANG

### 1. Definisi

Fraktur atau patah tulang adalah terputusnya kontinuitas tulang, kebanyakan fraktur terjadi akibat trauma, beberapa fraktur terjadi secara sekunder akibat proses penyakit seperti osteoporosis yang menyebabkan fraktur-fraktur yang patologis.

Menurut Black dan Matasarin (1997), fraktur dibagi berdasarkan dengan kontak dunia luar, yaitu meliputi fraktur tertutup dan terbuka. Fraktur tertutup adalah fraktur tanpa adanya komplikasi, kulit masih utuh, tulang tidak keluar melalui kulit. Fraktur terbuka adalah fraktur yang merusak jaringan kulit, karena adanya hubungan dengan lingkungan luar, maka fraktur terbuka sangat berpotensi menjadi infeksi. Fraktur terbuka dibagi lagi menjadi tiga grade, yaitu Grade I, II, dan III. Grade I adalah robekan kulit dengan kerusakan kulit dan otot. Grade II seperti grade 1 dengan memar kulit dan otot. Grade III luka

sebesar 6-8 cm dengan kerusakan pembuluh darah, syaraf, kulit dan otot.

Penyebab fraktur adalah trauma, yang dibagi atas trauma langsung, trauma tidak langsung, dan trauma ringan. Trauma langsung yaitu benturan pada tulang, biasanya penderita terjatuh dengan posisi miring dimana daerah trokhater mayor langsung terbentur dengan benda keras (jalan). Trauma tak langsung yaitu titik tumpuan benturan dan fraktur berjauhan, misalnya jatuh terpeleket di kamar mandi. Trauma ringan yaitu keadaan yang dapat menyebabkan fraktur bila tulang itu sendiri sudah rapuh atau underlying deases atau fraktur patologis.

Fraktur dibagi menjadi green stick, transverse, longitudinal, oblique, spiral dan comminuted. Jenis garis patahan green stick adalah jenis garis patahan pada sebelah sisi dari tulang (retak dibawah lapisan periosteum) atau tidak mengenai seluruh korteks, sering terjadi pada anak-anak dengan tulang lembek. Transverse yaitu jenis garis patahan melintang dan sering terjadi, Longitudinal yaitu jenis garis patahan memanjang. Oblique yaitu jenis garis patahan miring. Spiral yaitu jenis garis patahan melingkar. Comunited yaitu jenis garis patahan menjadi beberapa fragmen kecil.

Fraktur berdasarkan kedudukan fragmennya, yaitu dengan disertai dislokasi atau tidak disertai dislokasi. Dislokasi terdiri dari beberapa jenis. Dislokasi at axim yaitu membentuk sudut. Dislokasi at lotus yaitu fragmen tulang menjauh. Dislokasi at longitudinal yaitu berjauhan memanjang. Dislokasi at lutuscum controlnicum yaitu fragmen tulang menjauh dan overlap (memendek).

## **2. Patofisiologi**

Fraktur biasanya disebabkan karena cedera/trauma/ruda paksa dimana penyebab utamanya adalah trauma langsung yang mengenai tulang seperti kecelakaan mobil, olah raga, jatuh/latihan berat. Keparahan dari fraktur bergantung pada gaya yang menyebabkan fraktur. Jika ambang fraktur suatu tulang hanya sedikit terlewati, maka tulang mungkin hanya retak saja bukan patah. Selain itu fraktur juga bisa akibat stress fatigue (kecelakaan akibat tekanan berulang) dan proses penyakit patologis. Perubahan fragmen tulang yang menyebabkan kerusakan pada jaringan dan pembuluh darah mengakibatkan pendarahan yang biasanya terjadi disekitar tempat patah dan kedalam jaringan lunak disekitar tulang tersebut, maka dapat terjadi penurunan volume darah dan jika COP menurun maka terjadilah perubahan perfusi jaringan.

Selain itu perubahan perfusi perifer dapat terjadi akibat dari edema di sekitar tempat patahan sehingga pembuluh darah di sekitar mengalami penekanan dan berdampak pada penurunan perfusi jaringan ke perifer. Akibat terjadinya hematoma maka pembuluh darah vena akan mengalami pelebaran sehingga terjadi penumpukan cairan dan kehilangan leukosit yang berakibat terjadinya perpindahan, menimbulkan inflamasi atau peradangan yang menyebabkan pembengkakan di daerah fraktur yang menyebabkan terhambatnya dan berkurangnya aliran darah ke daerah distal yang berisiko mengalami disfungsi neuromuskuler perifer yang ditandai dengan warna jaringan pucat, nadi lemah, sianosis, kesemutan di daerah distal. Nyeri pada fraktur juga dapat diakibatkan oleh fraktur terbuka atau tertutup yang mengenai serabut saraf sehingga menimbulkan gangguan rasa nyaman nyeri. Selain itu dapat mengenai tulang dan dapat terjadi neurovaskuler yang menimbulkan nyeri gerak sehingga mobilitas fisik terganggu. Kerusakan pembuluh darah kecil atau besar pada waktu terjadinya fraktur mengakibatkan terjadinya perdarahan hebat yang menyebabkan tekanan darah menjadi turun, begitu pula dengan suplay darah ke otak sehingga kesadaran pun menurun

yang berakibat syok hipovolemik. Ketika terjadi fraktur terbuka yang mengenai jaringan lunak sehingga terdapat luka dan kman akan mudah masuk sehingga kemungkinan dapat terjadi infeksi dengan terkontaminasinya dengan udara luar dan lama kelamaan akan berakibat delayed union dan mal union sedangkan yang tidak terinfeksi mengakibatkan non union. Selain itu, akibaat dari kerusakan jaringan lunak akan menyebabkan terjadinya kerusakan integritasa kulit.

Sewaktu tulang patah, perdarahan biasanya terjadi di sekitar tempat patah dan kedalam jaringan lunak sekitar tulang tersebut. Jaringan lunak juga biasanya mengalami kerusakan. Reaksi peradangan biasanya timbul hebat setelah fraktur. Sel-sel darah putih dan sel mast berakumulasi sehingga menyebabkan peningkatan aliran darah ke tempat tersebut. Fagositosis dan pembersihan sisa-sisa sel mati dimulai. Ditempat patahan terbentuk fibrin (hematoma fraktur) yang berfungsi sebagai jala-jala untuk melakukan aktivitas osteoblast terangsang dan terbentuk tulang baru imatur yang disebut callus. Bekuan fibrin direabsorpsi dan sel-sel tulang baru mengalami remodeling untuk membentuk tulang sejati

### **3. Keadaan Klinis**

Gejala utama patah tulang adalah nyeri hebat di area yang mengalami patah tulang. Nyeri akan bertambah parah ketika bagian tubuh yang mengalami patah tulang digerakkan.

Secara umum, gejala yang bisa timbul saat seseorang mengalami patah tulang adalah:

- a. Nyeri hebat di area patah tulang
- b. Memar dan bengkak pada area yang mengalami cedera
- c. Tulang mencuat keluar dari kulit, pada patah tulang terbuka
- d. Kesemutan dan mati rasa di area yang mengalami patah tulang
- e. Sulit menggerakkan bagian tubuh yang mengalami patah tulang
- f. Deformitas atau adanya perbedaan bentuk pada area yang mengalami patah tulang

#### 4. Diagnosis

Pada pemeriksaan fisik dilakukan tiga hal penting, yakni inspeksi/ look: deformitas (angulasi, rotasi, pemendekan, pemanjangan), bengkak. Palpasi/feel (nyeri tekan, krepitasi). Status neurologis dan vaskuler di bagian distalnya perlu diperiksa. Lakukan palpasi pada daerah ekstremitas tempat fraktur tersebut, meliputi persendian diatas dan dibawah cedera, daerah yang mengalami nyeri, efusi, dan krepitasi. Neurovaskularisasi bagian distal fraktur meliputi: pulsasi aretri, warna kulit, pengembalian cairan kapler, sensasi. Pemeriksaan gerakan / moving dinilai apakah adanya keterbatasan pada pergerakan sendi yang berdekatan dengan lokasi fraktur. Pemeriksaan trauma di tempat lain meliputi kepala, toraks, abdomen, pelvis. Sedangkan pada pasien dengan politrauma, pemeriksaan awal dilakukan menurut protokol ATLS. Langkah pertama adalah menilai airway, breathing, dan circulation. Perlindungan pada vertebra dilakukan sampai cedera vertebra dapat disingkirkan dengan pemeriksaan klinis dan radiologis.

Pemeriksaan penunjang yang diperlukan antara lain laboratorium meliputi darah rutin, faktor pembekuan darah, golongan darah, cross-test, dan urinalisa. Pemeriksaan radiologis untuk lokasi fraktur harus menurut rule of two: dua gambaran, anteroposterior (AP) dan lateral, memuat dua sendi di proksimal dan distal fraktur, memuat gambaran foto dua ekstremitas, yaitu ekstremitas yang cedera dan yang tidak terkena cedera (pada anak) dan dua kali, yaitu sebelum tindakan dan sesudah tindakan.

#### 5. Luaran Terapi

Analgesik dan antibiotik merupakan terapi utama pada pasien fraktur. Berbagai macam jenis fraktur mendapatkan terapi analgesik dan antibiotik yang berbeda-beda. Oleh karena itu perlu diketahui pola penggunaan obat pada pasien fraktur. Nyeri yang ditimbulkan karena pada pasien fraktur bukan hanya karena frakturnya saja namun nyeri juga dapat ditimbulkan karena luka jaringan disekitar tulang yang patah dan pergerakan fragmen

tulang. Untuk mengurangi nyeri tersebut dapat diberikan obat penghilang rasa nyeri.

Selain obat penghilang rasa nyeri tersebut, adapun pengobatan lain diberikan pada pasien fraktur yaitu antibiotik yang digunakan untuk pencegahan Surgical Site Infection atau Infeksi Luka Operasi (ILO). Adapun ILO merupakan salah satu komplikasi yang harus diwaspadai dari bedah ortopedic. Kejadian ILO merupakan hasil dari kontaminasi bakteri yang masuk saat operasi berlangsung atau setelah operasi. Bagi penderita kelompok usia lanjut, massa tulang yang rendah adalah penyebab paling sering mengalami fraktur. Daya benturan yang kecil, dapat menyebabkan fraktur, karena massa tulang yang rendah. Mengonsumsi kalsium dan vitamin D pada usia lanjut dapat membantu menguatkan jaringan tulang.

Penggunaan jenis antibiotik, dimana antibiotik yang paling banyak digunakan adalah seftriakson, bahkan hampir semua tindakan pasien fraktur femur dan radius menggunakan terapi antibiotik ini sebagai pengobatan saat operasi sebagai profilaksis maupun hari pertama pasca operasi sebagai terapi fraktur femur dan radius. Kemudian sefazolin, sefotaksim, amoksilin jarang digunakan sebagai terapi pasien fraktur femur dan radius.

Antibiotik yang paling banyak digunakan adalah golongan sefalosforin yang bekerja dengan mengambat sintesis dinding sel. Hal ini telah sesuai dengan literatur bahwa pengobatan infeksi pada fraktur meliputi daerah luka ataupun tulang menggunakan antibiotik golongan sefalosforin. Dari beberapa penelitian golongan sefalosforin generasi pertama yaitu sefazolin merupakan antibiotik yang digunakan untuk profilaksis dan terapi fraktur. Namun pada penelitian ini obat yang paling banyak adalah golongan sefalosforin generasi tiga yaitu seftriakson. Seftriakson merupakan golongan sefalosforin generasi ketiga yang memiliki spektrum antibakteri luas, seftriakson juga memiliki waktu paruh yang lebih panjang dari golongan sefalosforin lain. Karena kemampuan seftriakson yang bisa mendorong superinfeksi dengan bakteri resisten atau jamur,

dan seftriakson juga dapat berpenetrasi keseluruhan jaringan menjadikan seftriakson sebagai pertimbangan dalam pemilihan antibiotik untuk terapi penanganan infeksi.

Obat analgesik yang digunakan pada pasien fraktur femur dan radius baik terapi saat operasi dan pasca operasi adalah analgesik non-opioid, seperti natrium metamizol, ketorolac, tramadol drip, parasetamol dan antrain. Obat analgesik natrium metamizol adalah obat paling banyak diberikan kepada pasien fraktur femur dan radius, bahkan hampir semua tindakan pasien fraktur femur dan radius menggunakan terapi ini sebagai pengobatan saat operasi maupun hari pertama pasca operasi fraktur femur dan radius, baik penggunaan tunggal maupun kombinasi. Kemudian obat yang paling sering diberikan sebagai pengobatan hari pertama pasca operasi adalah ketorolac. Tramadol drip juga banyak diberikan kepada pasien pasca operasi fraktur femur dan radius dan digunakan sebagai terapi hari pertama setelah operasi. Sedangkan, parasetamol dan antrain jarang digunakan sebagai terapi pasien fraktur femur dan radius. Kombinasi yang dimaksud diatas merupakan tahapan penggunaan obat yang berbeda selama terapi penyembuhan, yang mana setiap pasien tidak hanya menggunakan satu jenis obat saja tetapi lebih, bukan menggunakan dua atau lebih jenis obat secara bersamaan tetapi, secara bertahap, seperti terapi hari pertama menggunakan natrium metamizol, terapi hari kedua menggunakan ketorolac.

Metamizol merupakan obat yang bekerja sebagai analgesik dan antipiretik dari kelompok turunan pirazolin. Obat ini diberikan sebagai prodrug secara oral, rektal, intramuskular, atau intravena. Dalam penelitian, obat metamizol digunakan dalam bentuk sediaan ampul dan diberikan secara intravena. Mula kerja obat setelah pemberian secara intravena adalah 30 menit dengan durasi obat didalam tubuh selama 4 jam. Absorpsi obat setelah pemberian oral adalah cepat dan hampir sempurna, dengan bioavailabilitas 85% dan waktu konsentrasi maksimum dalam plasma sekitar 1,2-2 jam. Dalam kasus toksisitas ataupun

overdosis, metamizol dapat dieliminasi dari darah dengan menggunakan hemodialisis. Dalam mekanismenya, metamizol akan dihidrolisis menjadi metabolit aktifnya, yaitu 4-metil-amino-antipirin (4-MAA) dan aminoantipirin (AA). Metabolit tersebut akan diekskresikan melalui ginjal dengan waktu paruh 2,5-3,5 jam.

Jenis obat pereda nyeri (analgesik) yang biasanya diberikan dokter adalah analgesik kuat, seperti morfin, *fentanyl*, tramadol, atau *ketorolac*, sebab nyeri yang dirasakan biasanya dirasakan cukup berat. Namun, untuk patah tulang yang nyerinya tidak terlalu parah, dapat digunakan analgesik ringan, seperti ibuprofen dan *paracetamol*. Obat antiradang jenis OAINS yang diresepkan dokter bisa berupa ibuprofen, meloxicam, cataflam, dan celecoxib. Sama halnya dengan analgesik, OAINS juga digunakan untuk meredakan rasa nyeri. Tidak hanya itu, obat ini juga berfungsi meredakan peradangan. Meski demikian, penggunaan obat ini haruslah sesuai rekomendasi dan resep dokter. Sebab, beberapa penelitian menyatakan bahwa penggunaan OAINS dikaitkan dengan gangguan atau melambatnya proses pemulihan tulang.

## **6. Penanganan**

Langkah penanganan patah tulang atau fraktur yang pertama: hindari bergerak terlalu banyak, segera hentikan pendarahan, kurangi pembengkakan, segera mengantar pasien patah tulang ke rumah sakit. Penanganan fraktur secara umum mengikuti prinsip pengobatan kedokteran pada umumnya, yaitu jangan mencederai pasien, pengobatan didasari atas diagnosis yang tepat, pemilihan pengobatan dengan tujuan tertentu, mengikuti “law of nature”, pengobatan yang realistis dan praktis, dan memperhatikan setiap pasien secara individu. Prinsip penanganan fraktur adalah mengembalikan posisi patahan tulang ke posisi semula (reposisi) dan mempertahankan posisi itu selama masa penyembuhan patah tulang (imobilisasi). Khusus pada fraktur terbuka, harus diperhatikan bahaya terjadi infeksi, baik infeksi umum maupun lokal.

Penatalaksanaan umum fraktur meliputi menghilangkan rasa nyeri, Menghasilkan dan mempertahankan posisi yang ideal dari fraktur, Agar terjadi penyatuan tulang kembali, Untuk mengembalikan fungsi seperti semula. Untuk mengurangi nyeri tersebut, dapat dilakukan imobilisasi, (tidak menggerakkan daerah fraktur) dan dapat diberikan obat penghilang nyeri. Teknik imobilisasi dapat dilakukan dengan pembidaian atau gips. Bidai dan gips tidak dapat mempertahankan posisi dalam waktu yang lama. Untuk itu diperlukan teknik seperti pemasangan traksi kontinu, fiksasi eksteral, atau fiksasi internal.

Beberapa penatalaksanaan fraktur secara ortopedi meliputi proteksi tanpa reposisi dan imobilisasi, Imobilisasi dengan fiksasi, Reposisi dengan cara manipulasi diikuti dengan imobilisasi, Reposisi dengan traksi, Reposisi diikuti dengan imobilisasi dengan fiksasi luar, Reposisi secara nonoperatif diikuti dengan pemasangan fiksasi dalam pada tulang secara operatif.

## 7. Evaluasi Terapi

Berdasarkan jurnal “*Studi Penggunaan Analgesik Dan Antibiotik Pada Pasien Fraktur*” yang disusun oleh Novita Dwi Sulistiani, Mirhansyah Ardana, dan Jaka Fadraersada. Dikatakan bahwa, Analgesik dan antibiotik merupakan terapi utama pada pasien fraktur. Berbagai macam jenis fraktur mendapatkan terapi analgesik dan antibiotik yang berbeda-beda. Oleh karena itu perlu diketahui pola penggunaan obat pada pasien fraktur. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui karakteristik berdasarkan jenis kelamin, usia, dan jenis fraktur serta pola penggunaan analgesik dan antibiotik. Penelitian ini merupakan penelitian observasional secara retrospektif berdasarkan catatan rekam medik tahun 2017 di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pasien yang di diagnosis fraktur femur terbesar berjenis kelamin laki-laki sebanyak 22 orang (51,17%) dan fraktur radius terbesar berjenis kelamin laki-laki sebanyak 17 orang (53,15%). Fraktur femur

banyak terjadi pada usia remaja (15-24) sebanyak 17 orang (39,53%) dan fraktur radius banyak terjadi pada usia dewasa (25-44) sebanyak 11 orang (34,39%). Fraktur femur dan radius banyak terjadi pada jenis tertutup dengan persentasi 83,73% dan 84.37%. Hasil menunjukkan seftriakson adalah antibiotik yang paling banyak digunakan pada kedua fraktur, digunakan selama operasi dan juga pasca operasi dengan 100% dan 90,7% pada fraktur femur dan 100% dan 93,75% dalam fraktur radius. Hasil menunjukkan natrium metamizol adalah analgesik yang paling banyak digunakan pada kedua fraktur, digunakan selama operasi dan juga pasca operasi dengan 100% dan 86,05% pada fraktur femur dan 96,87% dan 93,75% dalam fraktur radius.

## **H. Kanker Tulang**

### **1. Definisi**

Kanker tulang adalah pertumbuhan sel abnormal dan tidak terkendali yang terjadi pada sel tulang. Jenis kanker ini bisa menyerang tulang tubuh bagian mana saja, tetapi lebih sering menyerang bagian lengan, tungkai, dan panggul. Kanker tulang termasuk dalam kelainan kesehatan yang cukup jarang terjadi. Jumlah pengidapnya hanya 1 persen dari total keseluruhan pengidap kanker. Masalah kesehatan ini juga bisa menyerang siapa saja, tetapi lebih berisiko terjadi pada usia anak, remaja, hingga dewasa muda. Selain itu, sel tumor yang muncul pada tulang lebih sering bersifat jinak. Akan tetapi, apabila berkembang, sel abnormal ini bisa menggerogoti tulang dan membuatnya menjadi sangat rapuh serta lebih mudah patah.

Para ahli menduga, kanker tulang terjadi karena mutasi atau perubahan pada gen yang bertugas untuk mengontrol pertumbuhan sel. Perubahan inilah yang membuat sel tumbuh dan berkembang secara masif, tidak terkendali, dan membentuk sel kanker pada tulang. Meski begitu, apa yang menyebabkan sel tersebut bermutasi masih belum pasti sampai saat ini.

Kanker tulang dapat diklasifikasikan menjadi kanker tulang primer dan sekunder. Kanker tulang primer bermula dari sel tulang, dan cukup jarang ditemukan. Kanker tulang terbagi

menjadi beberapa jenis. Setiap jenisnya bisa spesifik terjadi pada usia tertentu saja, ada pula yang terbilang jarang bahkan langka. Berikut di antaranya:

a. Osteosarcoma

Penyakit ini bermula di sel-sel tempat jaringan tulang baru terbentuk. Kanker ini muncul pada sel tulang bagian panggul, tungkai, dan lengan. Osteosarcoma lebih banyak muncul pada usia antara 10 sampai 30 tahun, dengan pria memiliki risiko lebih tinggi mengalaminya daripada wanita.

b. Chondrosarcoma

Kanker tulang chondrosarcoma yang terjadi pada sel tulang rawan bagian bahu, lengan atas, paha, rusuk, dan panggul. Berbeda dengan osteosarcoma yang lebih rentan menyerang pria dan terjadi pada usia 10 sampai 30 tahun, chondrosarcoma lebih berisiko terjadi pada wanita yang usianya sudah lebih dari 40 tahun.

c. Sarkoma ewing

Biasanya berkembang pada area tulang kering, paha, dan panggul. Kanker satu ini lebih rentan terjadi pada usia remaja mulai dari 10 sampai 20 tahun.

d. Chordoma

Jenis kanker tulang yang langka, biasanya terjadi pada tulang tengkorak atau tulang belakang dasar, dan cenderung terjadi secara perlahan. Chordoma sendiri lebih sering menyerang pria berusia 30 tahun atau lebih.

e. Fibrosarcoma

Fibrosarcoma adalah tipe kanker yang cenderung lebih kerap terjadi pada jaringan lunak, bukan tulang itu sendiri. Meski begitu, tidak menutup kemungkinan pula kanker ini berkembang pada tulang rahang, kaki, atau lengan. Umumnya, fibrosarcoma menyerang orang dewasa berusia 40 tahun atau lebih.

f. Giant cell tumor

Giant cell tumor adalah jenis kanker yang sering kali tidak ganas, tetapi sangat agresif. Jenis ini biasanya berkembang

pada tulang tungkai dekat area lutut dan tulang lengan. Selain itu, giant cell tumor juga sangat jarang menyebar ke area tubuh lain yang letaknya jauh, tetapi sering berkembang kembali meski telah menjalani prosedur pengangkatan sel tumor.

Kanker tulang sekunder, juga dikenal dengan metastasis tulang, mengacu pada kanker yang berasal dari bagian tubuh lain dan menyebar ke tulang. Umumnya menyebar dari kanker payudara, prostat, atau paru-paru. Tulang belakang menjadi area yang paling banyak terdampak, bersama dengan beberapa area lainnya, seperti pelvis, femur (tulang paha atas), humerus (tulang lengan atas), tulang rusuk, dan tengkorak.

## **2. Patofisiologi**

Kanker tulang primer adalah tumor ganas jaringan ikat yang berasal dari mesenkim. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) menetapkan enam kategori: khondrogenik, osteogenik, notochordal, vaskular, mesenkim ganas lainnya, dan lain-lain (termasuk sarkoma Ewing). Patofisiologinya sangat bervariasi antar kelompok dan, dalam beberapa kasus.

Osteosarcoma adalah tumor osteogenik sangat ganas yang dapat berkembang di tulang mana pun. Penyakit ini cenderung berkembang di dekat metafisis tulang panjang pada pasien muda. Lokasi yang paling umum adalah femur distal, tibia proksimal, dan humerus proksimal, dengan pergantian tulang yang tinggi. Pada orang dewasa, kerangka aksial lebih sering terjadi, dimana iradiasi sebelumnya atau penyakit metabolik pada tulang sering dikaitkan. Perubahan genetik yang umum tidak ada untuk menjelaskan pertumbuhan jenis tumor ini; namun, 70% kasus menunjukkan kelainan kromosom pada tingkat tertentu. Perubahan pada gen p53, Rb1, dan perbaikan atau pengawasan DNA terdapat pada pasien dengan sindrom Li-Fraumeni, Bloom, dan Rothmund-Thomson, semuanya terkait dengan peningkatan angka osteosarkoma.

Chondrosarcoma pada dasarnya adalah penyakit orang dewasa, paling sering didiagnosis antara usia 30 hingga 60 tahun.

Umumnya merupakan tumor khondrogenik dengan tingkat keganasan sedang yang pertumbuhannya lambat dan jarang bermetastasis. Chondrosarcoma yang muncul secara de novo diklasifikasikan sebagai primer (>85% kasus), sedangkan chondrosarcoma yang muncul dari osteochondroma jinak atau enchondroma yang sudah ada sebelumnya sebagai sekunder. Lokasi diagnosis yang paling umum adalah pada tulang panjang kerangka apendikular. Tulang pipih juga bisa terpengaruh, termasuk panggul, tulang rusuk, dan tulang belikat. Patogenesis pasti dari chondrosarcoma tidak diketahui, meskipun terdapat banyak gen yang terlibat. Studi sitogenik telah mengidentifikasi kelainan kromosom struktural dan numerik. Mutasi gen pada EXT1/2, TP53, Rb1, dan IDH1/2 juga dikaitkan dengan transformasi ganas pada lesi jinak.

Sarkoma Ewing adalah tumor agresif pada masa kanak-kanak dan remaja, paling sering terjadi pada tulang tetapi juga terlihat pada jaringan lunak. Puncak insidennya terjadi pada usia 15 tahun, dan rasio laki-laki dan perempuan adalah 1,5:1. Tempat yang paling sering terkena adalah tulang panjang pada ekstremitas bawah, tulang panggul, dan kerangka aksial (tulang rusuk dan tulang belakang). Sarkoma Ewing secara khas berkembang di diafisis, berbeda dengan pola yang terlihat pada osteosarkoma. Sarkoma Ewing dijelaskan secara genetis dengan baik, dengan karakteristik translokasi kromosom yang teridentifikasi. Translokasi menyebabkan penggabungan protein FET ke faktor transkripsi ETS, paling sering FLI1 (>85% kasus). Hasilnya adalah pembentukan protein fusi yang bertindak untuk menderegulasi gen hilir, sehingga mengubah perilaku sel.

### 3. Keadaan Klinis

Kanker tulang memiliki tiga ciri khas yang perlu diketahui, antara lain:

#### a. Rasa nyeri

Pengidap kanker tulang, baik pada tangan maupun belakang akan merasa sangat nyeri pada area tubuh yang terserang sel kanker. Mulanya, rasa nyeri hanya muncul sesekali, tetapi

seiring dengan berjalannya waktu, rasa sakit akan semakin intens dan sering muncul karena sel kanker yang terus bertumbuh. Bahkan, rasa nyeri juga muncul ketika sedang bergerak, dan umumnya akan menjadi lebih buruk pada malam hari.

b. Terjadi pembengkakan

Pengidap juga mengalami peradangan dan pembengkakan yang terjadi pada area sekitar tulang yang terindikasi sel kanker. Jika pembengkakan muncul pada area tulang yang dekat dengan persendian, maka pengidap akan mengalami kesulitan bergerak, berjalan, atau mengangkat beban.

c. Tulang menjadi lebih rapuh dan rentan patah

Sel kanker yang tumbuh dan berkembang pada tulang akan membuat tulang menjadi lebih rapuh. Jika perkembangan sel semakin masif dan tidak segera mendapat penanganan, pengidap akan rentan mengalami patah tulang meski hanya cedera ringan.

Selain tiga hal tersebut, ada beberapa gejala kanker tulang lainnya yang perlu kamu waspadai, antara lain:

- a. Muncul keringat pada malam hari.
- b. Tubuh mengalami demam dengan suhu lebih dari 38 derajat Celsius.
- c. Mengalami kurang darah atau anemia.
- d. Sangat mudah mengalami kelelahan.
- e. Merasakan mati rasa atau kebas. Ini terutama menjadi salah satu gejala kanker tulang belakang ketika sel kanker menekan saraf.
- f. Mengalami sesak napas jika sel kanker telah menyebar atau bermetastasis hingga ke organ paru-paru.
- g. Penurunan berat badan tanpa penyebab yang pasti.

Tidak hanya itu, perlu diketahui bahwa nyeri tulang yang terjadi pada orang dewasa kerap salah diagnosis sebagai peradangan pada sendi. Sementara itu, pada usia anak dan

remaja, rasa nyeri pada tulang sering kali dianggap sebagai salah satu efek samping dari proses pertumbuhan tulang.

#### 4. Diagnosis

Untuk mendapat diagnosis kanker tulang, dokter akan mengevaluasi riwayat dan gejala medis pasien. Dokter juga akan melakukan pemeriksaan fisik dan meminta pasien untuk melakukan tes darah. Sebenarnya, pemeriksaan darah tidak memiliki banyak peran terhadap diagnosis penyakit kanker tulang. Meski begitu, pemeriksaan satu ini dapat membantu dokter dalam menentukan tingkat keparahan atau stadium penyakit kanker yang dialami pengidap.

Tes diagnostik lain meliputi:

- a. Sinar-X biasanya adalah tes pertama yang dilakukan jika ada dugaan kanker tulang. Terkadang, sinar-X dada diterapkan pada pasien dewasa untuk memeriksa apakah kanker telah menyebar ke paru-paru.
- b. Pencitraan resonansi magnetik (Magnetic resonance imaging/MRI) menawarkan gambaran lebih detail mengenai kelainan tulang yang terlihat lewat sinar-X dan menentukan tingkat penyebaran tumor dengan tepat untuk menentukan pembedahan.
- c. Pemindaian tomografi terkomputasi (Computed tomography (CT) scan) menghasilkan citra melintang bagian-bagian tubuh. Metode ini berguna untuk mendeteksi kemungkinan penyebaran kanker pada bagian tubuh yang lain.
- d. Pemindaian tulang akan menunjukkan jika kanker telah menyebar ke bagian tubuh lain melalui "titik panas" pada rangka tubuh, yang berasal dari suntikan bahan radioaktif yang memperlihatkan area-area di mana terdapat perubahan tulang secara aktif. Tes lain, seperti sinar-X, MRI, atau biopsi tulang, dibutuhkan untuk membuat diagnosis yang akurat.
- e. Biopsi akan memastikan diagnosis kanker tulang jika hasil uji pencitraan mengindikasikan penyakit tersebut. Sel-sel

dari area yang abnormal akan diangkat dan diperiksa menggunakan mikroskop.

## 5. Luaran Terapi

Obat yang ditargetkan sangat penting dalam mengobati jenis kanker tulang yang kemoterapinya kurang bermanfaat, seperti chordoma. Jenis obat non-kemo lain yang dapat digunakan untuk mengobati beberapa jenis kanker tulang antara lain obat yang diarahkan pada tulang dan obat imunoterapi.

### a. Obat yang ditargetkan untuk kanker tulang

Obat sasaran yang digunakan untuk mengobati beberapa jenis kanker tulang dikenal sebagai inhibitor kinase. Kinase adalah protein di dalam sel (atau di permukaannya) yang biasanya menyampaikan sinyal (seperti memberi tahu sel untuk tumbuh). Memblokir kinase tertentu dapat membantu menghentikan atau memperlambat pertumbuhan beberapa tumor. Obat ini paling sering digunakan untuk mengobati chordoma yang telah menyebar atau muncul kembali setelah pengobatan. Beberapa dari obat ini mungkin juga digunakan untuk mengobati chondrosarcoma stadium lanjut. Contoh inhibitor kinase meliputi:

- 1) Imatinib (Gleevec)
- 2) Dasatinib (Sprycel)
- 3) Sunitinib (Sutent)
- 4) Erlotinib (Tarceva)
- 5) Lapatinib (Tykerb)
- 6) Sorafenib (Nexavar)
- 7) Regorafenib (Stivarga)
- 8) Pazopanib (Votrien)

Obat ini berbentuk pil, biasanya diminum sekali atau dua kali sehari. Efek samping dari obat-obatan ini dapat bervariasi, berdasarkan obat yang digunakan, dan dapat mencakup diare, mual, nyeri otot, dan kelelahan. Beberapa

obat ini dapat menyebabkan ruam kulit yang gatal atau penumpukan cairan di sekitar mata, kaki, atau perut.

b. Obat yang mempengaruhi sel tulang

Denosumab (Xgeva) adalah obat yang dikenal sebagai penghambat RANKL, Protein RANKL biasanya memberitahu sel-sel yang disebut osteoklas untuk memecah tulang. Dengan mengikat pada RANKL denosumab dapat memblokir hal ini. Obat ini dapat digunakan untuk mengobati tumor sel raksasa pada tulang yang muncul kembali setelah operasi atau tidak dapat diangkat dengan operasi. Obat ini disuntikkan di bawah kulit (sub-q atau SQ). Seringkali, tumor membutuhkan waktu berbulan-bulan untuk menyusut. Sebagian besar efek sampingnya ringan dan dapat berupa nyeri tubuh, kelelahan, diare, dan mual. Efek samping denosumab yang jarang namun sangat serius adalah kerusakan pada tulang rahang, yang disebut osteonekrosis rahang (ONJ). Hal ini dapat menyebabkan hilangnya gigi dan/atau infeksi pada tulang rahang. ONJ dapat dipicu oleh perawatan gigi saat mengonsumsi obat. Menjaga kebersihan mulut dengan menggunakan benang gigi, menyikat gigi, memastikan gigi palsu terpasang dengan benar, dan melakukan pemeriksaan gigi secara teratur dapat membantu mencegah hal ini. Kebanyakan dokter menganjurkan agar pasien memeriksakan gigi dan mengobati masalah gigi atau rahang sebelum mereka mulai mengonsumsi obat ini.

c. Obat imunoterapi untuk kanker tulang

Obat imunoterapi membantu sistem kekebalan tubuh mengenali dan menyerang sel kanker.

1) Pembrolizumab (Keytruda)

Bagian penting dari sistem kekebalan tubuh adalah kemampuannya untuk menjaga dirinya agar tidak menyerang sel-sel normal dalam tubuh. Untuk melakukan hal ini, ia menggunakan protein “pos pemeriksaan” pada sel kekebalan, yang bertindak

seperti saklar yang perlu dihidupkan (atau dimatikan) untuk memulai respons imun. Sel kanker terkadang memanfaatkan pos pemeriksaan ini untuk menghindari serangan sistem kekebalan. Pembrolizumab menargetkan protein pos pemeriksaan PD-1 pada sel sistem kekebalan yang disebut sel T. Protein ini biasanya membantu menjaga sel-sel ini agar tidak menyerang sel lain di tubuh. Dengan memblokir PD-1, obat ini meningkatkan respon imun terhadap sel kanker. Hal ini dapat mengecilkan beberapa tumor atau memperlambat pertumbuhannya. Obat ini dapat digunakan pada beberapa penderita kanker tulang stadium lanjut jika sel kankernya mengalami perubahan gen jenis tertentu.

Pembrolizumab diberikan sebagai infus intravena (IV), biasanya setiap 3 atau 6 minggu sekali. Kemungkinan efek samping obat ini dapat berupa rasa lelah atau lemah, batuk, mual, gatal, ruam kulit, kehilangan nafsu makan, nyeri otot atau sendi, sesak napas, dan sembelit atau diare. Efek samping lain yang lebih serius lebih jarang terjadi.

Reaksi infus: Ini seperti reaksi alergi, dan dapat berupa demam, menggigil, wajah memerah, ruam, kulit gatal, pusing, mengi, dan kesulitan bernapas. Penting untuk segera memberi tahu dokter atau perawat Anda jika Anda mengalami gejala-gejala ini saat mengonsumsi obat ini.

Reaksi autoimun: Obat ini pada dasarnya bekerja dengan menghilangkan salah satu pelindung sistem kekebalan tubuh. Kadang-kadang sistem kekebalan mulai menyerang bagian lain dari tubuh, yang dapat menyebabkan masalah serius atau bahkan mengancam jiwa pada paru-paru, usus, hati, kelenjar

pembuat hormon (endokrin), ginjal, kulit, atau organ lainnya.

2) Interferon alfa-2b

Interferon adalah sekelompok zat yang secara alami dibuat oleh sistem kekebalan tubuh kita. Interferon alfa-2b dapat digunakan untuk mengobati tumor sel raksasa pada tulang yang muncul kembali setelah pengobatan atau yang telah menyebar. Obat ini paling sering diberikan setiap hari sebagai suntikan di bawah kulit. Itu juga bisa disuntikkan ke otot atau vena. Interferon dapat menyebabkan efek samping yang signifikan. Ini termasuk gejala "mirip flu" seperti nyeri otot, nyeri tulang, demam, sakit kepala, kelelahan, mual, dan muntah. Pasien yang memakai obat ini mungkin mengalami masalah dalam berpikir dan berkonsentrasi. Interferon juga dapat menurunkan jumlah sel darah. Efek ini terus berlanjut selama obat tersebut digunakan, namun dapat menjadi lebih mudah ditoleransi seiring berjalannya waktu. Namun, beberapa pasien merasa sulit menghadapi efek samping ini setiap hari dan mungkin perlu menghentikan pengobatan karenanya.

**6. Penanganan**

Pengobatan kanker tulang tergantung pada jenis, tingkat keparahan, dan lokasi kanker. Metode pengobatannya antara lain operasi, kemoterapi, dan radioterapi. Berikut adalah penjelasannya:

a. Operasi

Operasi bertujuan untuk mengangkat bagian tulang yang terkena kanker dan jaringan di sekitarnya bila diperlukan. Jenis operasi yang dapat dilakukan untuk mengatasi kanker tulang antara lain:

1) Operasi pengangkatan tulang

Operasi pengangkatan tulang dilakukan bila kanker belum menyebar ke luar tulang. Dalam prosedur ini,

bagian tulang atau sendi yang terkena kanker akan diangkat, lalu diganti dengan tulang atau sendi buatan dari logam (prostesis).

2) Amputasi

Amputasi bertujuan untuk mengangkat sebagian atau seluruh bagian tulang yang terkena kanker. Bila diperlukan, amputasi juga dapat mengangkat otot, pembuluh darah, dan saraf di sekitar area kanker. Amputasi biasanya dilakukan bila kanker telah menyebar ke area lain di sekitar tulang, seperti pada pembuluh darah.

Setelah operasi, pasien disarankan untuk menjalani fisioterapi guna mengembalikan fungsi bagian tubuh yang dioperasi. Dokter juga akan menganjurkan terapi okupasi, untuk membantu pasien melakukan aktivitas sehari-hari.

b. Kemoterapi

Kemoterapi adalah pemberian obat-obatan untuk membunuh sel kanker. Kemoterapi dapat dilakukan dalam beberapa cara, yaitu:

- 1) Dikombinasikan dengan terapi radiasi sebelum pasien menjalani operasi (kemoradiasi)
- 2) Diberikan sebelum operasi untuk menyusutkan ukuran kanker, agar bisa diangkat tanpa harus menjalani amputasi
- 3) Diberikan untuk meredakan gejala (kemoterapi paliatif) pada kanker stadium lanjut
- 4) Diberikan setelah operasi, guna mencegah sel kanker tumbuh kembali

c. Radioterapi

Radioterapi adalah terapi yang dilakukan dengan memancarkan sinar radiasi tinggi. Prosedur ini lazimnya dilakukan sebelum operasi guna menyusutkan sel kanker agar lebih mudah diangkat. Radioterapi juga dapat

dijadikan opsi untuk mengobati kanker tulang stadium lanjut.

## 7. Evaluasi Terapi

Kanker tulang yang belum menyebar ke organ tubuh lainnya atau yang masih terlokalisasi, lebih mudah ditangani ketimbang kanker tulang yang sudah menyebar atau bermetastasis. Faktor inilah yang nantinya akan berpengaruh pada peluang penderita untuk sembuh.

Menurut penelitian di Inggris, seseorang yang terdiagnosis menderita *osteosarcoma* terlokalisasi diperkirakan masih memiliki peluang hidup sebesar 60 persen selama setidaknya 5 tahun ke depan, dibandingkan mereka yang terdiagnosis menderita *osteosarcoma* metastasis yang hanya berpeluang 25 persen. Sedangkan untuk kasus kanker tulang *sarkoma Ewing's* yang telah terdiagnosis, penderita kondisi terlokalisasinya diperkirakan masih memiliki peluang hidup sebesar 70 persen setidaknya selama lima tahun ke depan dibandingkan penderita kondisi metastasis yang hanya memiliki peluang 30 persen. Sama seperti *osteosarcoma* terlokalisasi, sebagian besar penderita sarkoma Ewing's terlokalisasi juga berhasil sembuh dari penyakitnya.

Selain tingkat penyebaran, seberapa parah jaringan sel yang terkena kanker juga bisa berdampak pada kesempatan penderita untuk sembuh. Menurut penelitian, rasio peluang hidup penderita kanker tulang *chondrosarcoma* stadium rendah dengan penderita stadium tinggi selama setidaknya 5 tahun ke depan adalah 80 persen banding 30 persen.

Cara mengobati kanker tulang ini akan bergantung pada beberapa hal, mulai dari jenis, stadium, kondisi kesehatan, jenis pengobatan, dan seberapa baik sel kanker merespons pengobatan.

### a. Operasi

Prosedur ini bertujuan untuk menghilangkan sel kanker dari tubuh. Dengan begitu, kanker tidak menyebar ke area

lain. Kadang pada kasus parah, pengobatan ini bisa berakhir dengan amputasi kaki atau tangan.

Setelah amputasi dilakukan, operasi lanjutan untuk merekonstruksi anggota tubuh baru mungkin dilakukan. Prosedur medis ini disebut dengan rotasiplasti.

b. Radioterapi

Radioterapi dilakukan menggunakan sinar-X energi tinggi untuk membunuh sel kanker pada tulang. Pengobatan ini mungkin digunakan dalam kombinasi dengan prosedur operasi. Meskipun cukup ampuh, radioterapi bisa menimbulkan efek samping seperti rambut rontok, masalah kulit, tubuh kelelahan, dan mual serta muntah.

c. Kemoterapi

Pengobatan kemoterapi ini mengandalkan obat-obatan untuk menyembuhkan kanker ini. Biasanya kemoterapi direkomendasikan untuk osteosarcoma dan ewing sarcoma. Beberapa obat kemoterapi yang sering digunakan untuk kanker tulang belakang, tulang kaki, atau bagian tulang lainnya adalah:

- 1) Doxorubicin (Adriamycin®)
- 2) Cisplatin
- 3) Etoposide (VP-16)
- 4) Ifosfamide (Ifex®)
- 5) Cyclophosphamide (Cytosan®)
- 6) Methotrexate
- 7) Vincristine (Oncovin®)

Umumnya dokter memberikan 2 atau 3 jenis obat digunakan secara bersamaan. Efek samping yang umumnya terjadi akibat kemoterapi meliputi rambut rontok, tubuh kelelahan, mual dan muntah, serta luka pada mulut.

# BAGIAN III

## PENYAKIT HORMON

### A. Diabetes Mellitus

#### 1. Definisi

Diabetes Mellitus adalah penyakit kronis yang kompleks yang membutuhkan perawatan medis berkelanjutan dengan strategi pengurangan risiko multifaktorial kontrol glikemik. Pendidikan dan dukungan manajemen mandiri pasien yang berkelanjutan sangat penting untuk mencegah komplikasi akut dan mengurangi risiko komplikasi jangka panjang.

Diabetes mellitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. Kriteria diagnosa diabetes mellitus yaitu kadar glukosa darah sewaktu  $\geq 200$  mg/dl dengan keluhan klasik, kadar glukosa darah puasa  $\geq 126$  mg/dl, kadar glukosa darah  $\geq 200$  mg/dl di 2 jam setelah tes toleransi glukosa oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram.

Diabetes Mellitus merupakan kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kinerja insulin atau keduanya. Menurut WHO, Diabetes Mellitus (DM) didefinisikan sebagai suatu penyakit atau gangguan metabolisme kronis dengan multi etiologi yang ditandai dengan tingginya kadar gula darah disertai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lipid dan protein sebagai akibat dari insufisiensi fungsi insulin. Insufisiensi insulin dapat disebabkan oleh gangguan produksi insulin oleh sel-sel beta Langerhans kelenjar pankreas atau disebabkan oleh kurang responsifnya sel-sel tubuh terhadap insulin.

## 2. Jenis/Tipe Diabetes Militus

### a. Diabetes Tipe 1

[Diabetes tipe 1](#) adalah penyakit autoimun kronis yang terjadi ketika tubuh kurang atau sama sekali tidak dapat menghasilkan [hormon insulin](#). Padahal, insulin dibutuhkan untuk menjaga kadar [gula darah tetap normal](#). Kondisi ini lebih jarang terjadi dibandingkan DM tipe 2.

Umumnya, diabetes tipe 1 terjadi dan ditemukan pada anak-anak, remaja, atau dewasa muda, meski bisa terjadi pada usia berapa pun. Diabetes tipe 1 kemungkinan besar disebabkan oleh sistem kekebalan tubuh yang seharusnya melawan patogen (bibit penyakit) malah keliru sehingga menyerang sel-sel penghasil insulin di pankreas (autoimun). Kekeliruan sistem imun pada tersebut bisa dipengaruhi oleh faktor genetik dan paparan virus di lingkungan.

Oleh karena itu, orang yang memiliki riwayat keluarga dengan jenis diabetes ini berisiko tinggi terkena penyakit ini. Sering kali penderita DM tipe 1 memerlukan [terapi insulin](#) seumur hidup untuk mengendalikan gula darahnya.

### b. Diabetes Tipe 2

Jenis diabetes ini lebih umum terjadi dibandingkan tipe 1. Mengutip dalam laman [CDC](#), diperkirakan sekitar 95 persen kasus kencing manis adalah [diabetes tipe 2](#). Secara umum, jenis diabetes ini dapat menyerang siapa saja pada semua kalangan usia. Namun, diabetes tipe 2 biasanya lebih mungkin terjadi pada orang dewasa dan lansia karena faktor gaya hidup yang tidak sehat, seperti kurang gerak dan kelebihan berat badan. Gaya hidup tak sehat menyebabkan sel-sel tubuh kebal atau kurang sensitif merespons hormon insulin. Kondisi ini disebut juga dengan [resistensi insulin](#). Akibatnya, sel-sel tubuh tidak dapat memproses glukosa dalam darah menjadi energi dan glukosa pun akhirnya menumpuk di dalam darah.

Untuk mengatasi gejala diabetes tipe 2, pasien perlu menjalani [polah hidup diabetes yang lebih sehat](#), seperti mengatur pola makan dan memperbanyak aktivitas fisik. Dokter juga mungkin akan memberikan [obat diabetes](#) untuk menurunkan gula darah yang tinggi dalam perawatan DM tipe 2. Tidak seperti DM tipe 1 yang memerlukan tambahan insulin, pengobatan melalui terapi insulin tidak umum dilakukan untuk mengendalikan gula darah pada DM tipe 2.

c. Diabetes tipe 3

Diabetes tipe 3 adalah kondisi yang disebabkan oleh kurangnya suplai insulin ke dalam otak. Minimnya kadar insulin dalam otak dapat menurunkan kerja dan regenerasi sel otak sehingga memicu terjadinya penyakit Alzheimer. Penyakit Alzheimer sendiri termasuk ke dalam penyakit neurodegeneratif atau penurunan fungsi otak yang terjadi secara perlahan akibat berkurangnya jumlah sel-sel otak yang sehat. Kerusakan sel otak tersebut ditandai dengan penurunan kemampuan berpikir dan mengingat.

Suatu studi dari jurnal *Neurology* menunjukkan risiko Alzheimer dan demensia bisa berkali lipat lebih tinggi pada penderita diabetes dibandingkan dengan individu yang sehat. Dijelaskan dalam studi tersebut hubungan antara diabetes dan Alzheimer sebenarnya merupakan hal yang kompleks. Penyakit Alzheimer pada penderita diabetes kemungkinan disebabkan oleh resistensi hormon insulin dan tingginya kadar gula dalam darah sehingga menyebabkan kerusakan dalam tubuh, termasuk kerusakan dan kematian sel-sel otak. Kematian sel-sel otak tersebut disebabkan otak tidak memperoleh glukosa yang cukup. Padahal otak adalah organ vital tubuh yang paling banyak memerlukan gula darah (glukosa). Sementara itu, otak sangat bergantung pada hormon insulin untuk dapat menyerap glukosa. Saat otak tidak memiliki cukup insulin, asupan glukosa ke otak akan berkurang. Akibatnya distribusi glukosa menuju otak tidak

merata dan sel otak yang tidak mendapatkan glukosa akan mengalami kematian dan memicu munculnya Alzheimer.

Meskipun demikian, terdapat mekanisme lain yang menjelaskan bahwa Alzheimer bisa saja terjadi dengan sendirinya tanpa mengikut penyakit diabetes. Namun, keduanya dipicu oleh faktor risiko yang serupa, yaitu pola konsumsi tinggi karbohidrat dan glukosa. Terlebih lagi pengobatan diabetes tipe 1 dan 2 tidak mempengaruhi kadar insulin otak sehingga tidak memiliki dampak positif terhadap penanganan penyakit Alzheimer. Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut masih diperlukan untuk memahami mekanisme kondisi diabetes memicu terjadinya Alzheimer.

d. Diabetes Gestasional

Diabetes gestasional adalah jenis diabetes yang terjadi pada ibu hamil. Tipe diabetes ini terjadi selama kehamilan bisa menyerang ibu hamil, walau tidak memiliki riwayat diabetes. Menurut American Pregnancy Association, klasifikasi diabetes ini muncul karena plasenta ibu hamil akan terus menghasilkan sebuah hormon khusus.

Hormon inilah yang menghambat insulin bekerja dengan efektif. Akibatnya, kadar gula darah Anda pun menjadi tidak stabil selama kehamilan. Sebagian besar wanita tidak mengetahui bahwa dirinya mengalami diabetes jenis ini karena seringnya diabetes gestasional tidak memunculkan gejala dan tanda yang spesifik. Kabar baiknya, kebanyakan wanita yang mengalami jenis diabetes ini akan sembuh selepas melahirkan. Agar tidak menimbulkan komplikasi, ibu hamil yang mengalami tipe diabetes melitus ini perlu mengecek kesehatan dan kehamilannya pada dokter secara rutin. Selain itu, gaya hidup juga perlu diubah jadi lebih sehat. Wanita yang hamil di usia 30 tahun, memiliki berat badan berlebih, pernah mengalami keguguran atau bayi lahir mati (*stillbirth*), atau punya riwayat penyakit hipertensi dan PCOS, berisiko tinggi mengalami diabetes gestasional.

### 3. Patofisiologi

Patofisiologi diabetes mellitus yaitu jumlah glukosa yang di ambil dan dilepaskan oleh hati dan digunakan oleh jaringan-jaringan perifer bergantung pada keseimbangan fisiologis beberapa hormon yang meningkatkan kadar glukosa darah. Insulin merupakan hormon yang menurunkan glukosa darah, di bentuk sel-sel beta di pulau langerhans pankreas. Hormon yang meningkatkan kadar glukosa darah antara lain: glukagon yang disekresi oleh korteks adrenal dan growth hormon membentuk suatu perlawanan mekanisme regulator yang mencegah timbulnya penyakit akibat pengaruh insulin.

Pada diabetes tipe II terdapat dua masalah utama yang berhubungan dengan insulin dan gangguan sekresi insulin yaitu retensi insulin. Normalnya insulin akan terikat dengan reseptor khusus pada permukaan sel. Sebagai akibat terikatnya insulin dengan reseptor tersebut, terjadi suatu rangkaian reaksi dalam metabolisme glukosa di dalam sel. Retensi insulin pada diabetes tipe II disertai penurunan reaksi intra sel sehingga insulin pada diabetes tipe II menjadi tidak efektif untuk menstimulasi pengambilan glukosa oleh jaringan. Jika sel-sel beta tidak mampu mengimbangi peningkatan kebutuhan akan insulin, maka kadar glukosa akan meningkat dan terjadi diabetes tipe II.

Resistensi insulin pada otot dan liver serta kegagalan sel  $\beta$  pankreas telah dikenal sebagai patofisiologi kerusakan sentral dari diabetes mellitus tipe 2. Belakangan diketahui bahwa kegagalan sel  $\beta$  terjadi lebih dini dan lebih berat dari pada yang diperkirakan sebelumnya. Selain otot, liver dan sel  $\beta$ , organ lain seperti jaringan lemak (meningkatnya lipolisis), gastrointestinal (defisiensi incretin), sel  $\alpha$  pankreas (hiperglukagonemia), ginjal (peningkatan absorpsi glukosa) dan otak (resistensi insulin), semuanya ikut berperan dalam menimbulkan terjadinya gangguan toleransi glukosa pada diabetes mellitus tipe II.

Adanya resistensi insulin pada otot dan liver serta kegagalan sel beta pankreas untuk sekresi insulin merupakan kelainan dasar yang terjadi pada penyakit DM tipe II. Selain otot,

liver dan sel beta pankreas, terdapat peran organ-organ lain yang berkontribusi terhadap terjadinya gangguan toleransi glukosa pada DM tipe II. Organ-organ tersebut dan perannya adalah jaringan lemak dengan perannya meningkatkan lipolisis, gastrointestinal dengan defisiensi incretin, sel alpha pankreas dengan terjadinya hiperglukagonemia, ginjal dengan meningkatnya absorpsi glukosa, dan peran otak dengan terjadinya resistensi insulin. Keseluruhan gangguan terkait kelainan peran organ tersebut mengakibatkan kelainan metabolik yang terjadi pada pasien Diabetes Mellitus tipe II.

#### 4. Keadaan Klinis

Gejala Diabetes Melitus adalah sebagai berikut:

- a. Meningkatnya buang air kecil (poliuria)  
Sel-sel tubuh tidak dapat menyerap glukosa sehingga ginjal mencoba mengeluarkan glukosa sebanyak mungkin. Akibatnya, penyandang DM menjadi lebih sering kencing dari pada orang normal.
- b. Rasa haus berlebih (polidipsi)  
Hilangnya air dari tubuh karena sering buang air kecil, penyandang DM merasa haus dan membutuhkan banyak air untuk mengganti cairan yang hilang.
- c. Penurunan berat badan  
Pada penyandang diabetes, hormon insulin tidak mendapatkan glukosa untuk sel yang digunakan sebagai energi, sebagai gantinya tubuh mencari protein dari otot sebagai sumber alternatif bahan bakar.
- d. Sering lapar  
Rasa lapar berlebihan merupakan tanda diabetes. Ketika kadar gula darah menurun drastis, tubuh mengira belum mendapatkan makanan dan membutuhkan glukosa untuk sel.
- e. Masalah pada kulit  
Kulit gatal, mungkin akibat kulit kering seringkali menjadi tanda peringatan diabetes, seperti itu juga kondisi kulit lainnya, misalnya kulit menjadi gelap di sekitar daerah leher atau ketiak.

- f. Penyembuhan luka lambat  
Lambatnya penyembuhan luka terjadi karena pembuluh darah mengalami kerusakan akibat glukosa dalam jumlah berlebihan yang mengelilingi pembuluh darah dan arteri.
- g. Infeksi jamur  
Diabetes meningkatkan kerentanan terhadap berbagai infeksi. Jamur dan bakteri dapat tumbuh subur di lingkungan yang kaya akan gula.
- h. Iritasi genitalia  
Kandungan glukosa yang tinggi dalam urine membuat daerah genital jadi seperti sariawan dan akibatnya menyebabkan pembengkakan dan gatal
- i. Pandangan kabur  
Pembuluh darah di retina menjadi lemah setelah bertahun – tahun mengalami hiperglikemia dan mikro-aneurisma, yang melepaskan protein berlemak yang disebut eksudat.
- j. Kesemutan atau mati rasa  
Kesemutan dan mati rasa ditangan dan kaki, bersamaan dengan rasa sakit yang membakar atau bengkak adalah tanda bahwa syaraf mengalami kerusakan karena diabetes

## 5. Diagnosis

Diabetes Mellitus dapat ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah. Pemeriksaan darah yang dianjurkan untuk menentukan kadar glukosa yaitu pemeriksaan glukosa secara enzimatis dengan bahan plasma darah vena. Pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan menggunakan pemeriksaan glukosa darah kapiler dengan glukometer. Diagnosis tidak dapat ditegakkan atas dasar adanya glukosuria. Berbagai keluhan dapat ditemukan pada kasus Diabetes Mellitus seperti:

- a. Keluhan klasik: poliurea, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya
- b. Keluhan lain: badan lemah, kesemutan, gatal, mata kabur, disfungsi ereksi pada pria dan pruritus vulva pada wanita.

## 6. Luaran Terapi

Pasien yang memperoleh monoterapi oral, monoterapi insulin serta kombinasi oral dengan insulin menunjukkan jumlah luaran klinik yang tidak terkontrol lebih besar dibandingkan luaran klinik yang terkontrol. Berbeda dengan kombinasi oral, jumlah luaran klinik yang terkontrol lebih banyak (55,1%) dibandingkan dengan yang tidak terkontrol (44,9%). Terdapat penelitian yang mendukung hasil penelitian ini yaitu penggunaan kombinasi oral golongan biguanid dan sulfonilurea dapat mengontrol HbA1c, GDP, GDS dan G2PP pasien dengan lebih baik dibandingkan monoterapi oral.

Antidiabetik oral dan insulin memiliki mekanisme kerja yang berbeda dalam mengontrol glukosa darah. Patofisiologi DM tipe 2 yang multifaktorial membutuhkan terapi kombinasi antidiabetik sehingga dapat memberikan manfaat yang lebih baik dalam mengontrol glukosa darah dan memperbaiki fungsi sel beta pankreas. Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi pengontrolan glukosa darah antara lain gaya, usia, durasi DM, komplikasi, stres serta merokok.

## 7. Penanganan

Tujuan terapeutik pada setiap tipe diabetes adalah mencapai kadar glukosa darah normal (euglikemia) tanpa terjadinya hipoglikemia dan gangguan serius pada pola aktivitas pasien. Menurut Kemenkes RI 2020 penanganan pada pasien DM meliputi:

### a. Pengaturan pola makan

Pengaturan pola makan menyesuaikan dengan kebutuhan kalori penyandang DM. Pengaturan meliputi kandungan, kuantitas dan waktu asupan makanan (3J: jenis, jumlah, jadwal) adar berat badan ideal dan gula darah dapat terkontrol dengan baik.

### b. Latihan Fisik

Latihan juga akan meningkatkan kadar HDL-kolesterol dan menurunkan kadar kolesterol total serta trigeliserida. Aktivitas

latihan yang dianjurkan adalah aktivitas yang dapat membantu menurunkan kadar gula darah seperti jalan-jalan, senam tubuh dan senam kaki sesuai kebutuhan dan kemampuan.

c. Pemantauan Glukosa Darah Mandiri (PGDM)

Pemantauan kadar glukosa darah dapat dilakukan dengan menggunakan darah kapiler. PGDM dianjurkan bagi pasien dengan pengobatan suntik insulin beberapa kali perhari. Waktu yang dianjurkan adalah pada saat sebelum makan, dua jam setelah makan, menjelang waktu tidur, dan diantara siklus tidur atau ketika mengalami gejala hipoglikemia (Perkeni, 2021)

d. Terapi Insulin

Insulin digunakan antara lain pada keadaan hiperglikemia berat yang disertai dengan ketosis, krisis hiperglikemia, gangguan fungsi ginjal atau hati yang berat, dan HbA1C saat diperiksa  $> 9\%$ .

e. Pengetahuan tentang Diabetes, Pencegahan dan Perawatan diri

Edukasi dilakukan untuk meningkatkan pengetahuan serta motivasi bagi penyandang Diabetes Melitus.

## 8. Evaluasi Terapi

Berdasarkan Jurnal penelitian “Evaluasi Penggunaan Obat pada Pasien Diabetes Melitus dengan Komplikasi Stroke di RSUD Aji Muhammad Parikesit Tenggarong Tahun 2020”, menunjukkan hasil penelitian terkait dengan evaluasi rasionalitas penggunaan obat untuk pasien diabetes mellitus dengan komplikasi stroke. Didapatkan tepat indikasi sebesar (85%), terdapat tiga kejadian dikategorikan tidak tepat indikasi karena tidak sesuai dengan diagnosis yang dialami pasien, yaitu kadar gula darah sewaktu yang belum melebihi  $>200$  mg/dl. Pada indikator tepat pasien sebesar (80%), terdapat empat kejadian dikategorikan tidak tepat pasien karena mengalami gangguan fungsi ginjal karena memiliki kadar ureum dan kreatinin yang melebihi batas normal (ureum 43 mg/dl dan kreatinin: 1,3 mg/dl

untuk wanita dan 1,2 mg/dl untuk pria) yang tetap mendapatkan obat metformin dengan dosis normal. Menurut literature (Pharmacotherapy Review Program for Advanced Clinical Pharmacy, ACCP), metformin tidak boleh diberikan pada penderita gangguan ginjal sehingga pada pasien tersebut dikatakan tidak memenuhi kriteria ketepatan pasien.

Pada indikator tepat obat didapatkan presentase ketepatan sebesar 100% karena sudah sesuai dengan pilihan obat untuk pasien diabetes mellitus dengan komplikasi stroke. Untuk indikator tepat dosis diperoleh hasil sebesar (95%) dinyatakan tepat dosis, sedangkan (5%) lainnya dinyatakan tidak tepat dosis. Berdasarkan pedoman JNC VII, terdapat satu pasien yang dinyatakan tidak tepat dosis yaitu diltiazem yang diberikan 3×30 mg belum mencukupi dosis harian. Dosis diltiazem harian sebagai antihipertensi 120-540 mg/hari dalam 2-3 dosis terbagi, direkomendasikan untuk meningkatkan dosis diltiazem menjadi 3×60 mg/hari. Pada indikator tepat cara pemberian didapatkan presentase ketepatannya sebesar 100%. Namun, aturan penggunaan obat (sebelum/sesudah makan) tidak tertera pada rekam medis sehingga tidak dapat dicantumkan dan dianalisis dalam ketepatan cara pemberian obat

## **B. Hipertiroid**

### **1. Definisi**

Hipertiroidisme adalah kondisi klinis yang disebabkan oleh peningkatan konsentrasi hormon tiroid dalam jaringan akibat peningkatan sintesis hormon oleh kelenjar tiroid berupa peningkatan pelepasan hormon tiroid endogenous atau sumber ekstratiroidal eksogen. Sedangkan tirotoksikosis mengacu pada manifestasi klinis akibat sirkulasi yang berlebihan dari hormone tiroid.

Hipertiroidisme adalah konsentrasi hormon tiroid yang berlebihan dalam jaringan yang disebabkan oleh peningkatan sintesis hormon tiroid, pelepasan hormon tiroid yang sudah terbentuk sebelumnya secara berlebihan, atau sumber

ekstratiroid endogen atau eksogen. Penyebab paling umum dari produksi hormon tiroid yang berlebihan adalah penyakit Graves, gondok multinodular toksik, dan adenoma toksik. Penyebab paling umum dari pelepasan hormon tiroid secara pasif yang berlebihan adalah tiroiditis tanpa rasa sakit (silent), meskipun presentasi klinisnya sama dengan penyebab lainnya. Hipertiroidisme yang disebabkan oleh produksi hormon tiroid yang berlebihan dapat diobati dengan obat antitiroid (methimazole dan propylthiouracil), ablasi yodium radioaktif pada kelenjar tiroid, atau bedah tiroidektomi. Ablasi yodium radioaktif adalah pengobatan yang paling banyak digunakan di Amerika Serikat. Pilihan pengobatan tergantung pada diagnosis yang mendasari, adanya kontraindikasi terhadap modalitas pengobatan tertentu, tingkat keparahan hipertiroidisme, dan preferensi pasien.

## 2. Patofisiologi Hipertiroid

Kelenjar tiroid menyekresi prekursor hormon tiroid, T<sub>4</sub> hormon tiroid atau triiodotironin (T<sub>3</sub>), dan kalsitonin. Hormon T<sub>3</sub> dan T<sub>4</sub> menstimulasi metabolisme protein, lipid, dan karbohidrat terutama melalui lintasan katabolik. Kalsitonin mengeluarkan kalsium dari dalam darah dan memasukkannya ke dalam tulang.

Biosintesis, penyimpanan, dan pelepasan hormon tiroid dikendalikan oleh poros hipotalamus-hipofisis melalui lingkaran umpan-balik negatif. TRH (thyrotropin releasing hormone) dari hipotalamus menstimulasi pelepasan TSH oleh kelenjar hipofisis. Kadar T<sub>3</sub> yang beredar dalam darah memberikan umpan balik negatif melalui hipotalamus untuk menurunkan kadar TSH. Meskipun mekanisme yang pasti masih belum dipahami, namun hipertiroidisme memiliki komponen herediter dan biasanya penyakit ini disertai endokrinopati autoimun.

Penyakit Graves merupakan gangguan autoimun yang ditandai oleh produksi autoantibodi yang akan menempel pada reseptor TSH dalam kelenjar tiroid dan kemudian menstimulasi reseptor tersebut. Goiter (gondok) merupakan pembesaran

tiroid yang bisa terjadi karena peningkatan stimulasi atau sebagai respons terhadap peningkatan kebutuhan metabolik. Keadaan yang terakhir terjadi di kawasan dunia yang menderita defisiensi yodium, di sini insidensi goiter mengalami peningkatan selama usia pubertas (masa ketika terjadi peningkatan kebutuhan metabolik). Goiter ini sering mengalami regresi kembali ke ukuran normal setelah usia pubertas dilewati pada laki-laki, tetapi tidak pada wanita. Penyebab goiter sporadik di kawasan yang tidak kekurangan yodium tidak diketahui. Goiter endemik serta sporadik bersifat nontoksik dan bisa difus atau noduler. Goiter toksik dapat uninoduler atau multinoduler dan bisa menyekresikan hormon tiroid secara berlebihan. Tumor pituitary dengan sel yang bersifat memproduksi TSH jarang terjadi, karena penyakit hipotalamus dapat menyebabkan kelebihan TRH

### **3. Keadaan Klinis**

Presentasi klinis hipertiroidisme berkisar dari tanpa gejala hingga badai tiroid. Peningkatan kadar hormon tiroid memperkuat sinyal katekolamin melalui peningkatan jumlah reseptor beta-adrenergik pada permukaan sel. Gejala adrenergik yang dihasilkan (misalnya, palpitasi, intoleransi panas, diaforesis, tremor, tatapan (tampilan tatapan yang tetap karena penarikan kelopak mata), hiperdefekasi merupakan manifestasi hipertiroidisme yang paling sering terjadi. Hipermetabolisme menginduksi penurunan berat badan meskipun nafsu makan meningkat. Gejala neuromuskuler termasuk kelemahan otot proksimal. Gejala kejiwaan berkisar dari kecemasan hingga psikosis yang terang-terangan. Pasien dengan hipertiroidisme yang tidak diobati dalam jangka waktu lama dapat mengalami fibrilasi atrium (10% hingga 15% pasien) atau gagal jantung (5,8% pasien).

### **4. Diagnosis**

Diagnosis hipertiroid patut dicurigai pada pasien dengan palpitasi, intoleransi panas, diaforesis, dan tremor. Pada pasien dengan *Grave's disease*, bisa ditemukan oftalmopati dan

dermopati tiroid. Sensasi globus, disfagia, atau orthopnea akibat kompresi trakea dan esofagus bisa ditemukan pada goitre nodular.

a. Anamnesis

Gejala klinis hipertiroid meliputi cemas, emosi yang labil, lemah, tremor, palpitasi, *heat intolerance*, dan penurunan berat badan walaupun nafsu makan bertambah. Gejala lainnya meliputi peningkatan frekuensi defekasi, frekuensi miksi, oligomenore atau amenore pada perempuan, serta ginekomastia dan disfungsi ereksi pada pria. Pada pasien hipertiroid yang masih ringan, khususnya pada populasi geriatri, gejala bisa tidak jelas. Gejala klinis dapat bervariasi mulai dari penurunan berat badan, lemas, sesak nafas saat aktivitas, dan peningkatan nafsu makan. Sedangkan pada kasus hipertiroid subklinis pasien bisa asimtomatik.

b. Pemeriksaan Fisik

Pada pemeriksaan tanda vital akan ditemukan takikardia, pulsus defisit, dan hipertensi sistolik. Temuan pemeriksaan fisik lain meliputi kulit teraba hangat dan lembap, rambut tipis dan halus, tremor, kelemahan otot proksimal, dan hiperrefleks. Tanda eksoftalmus, edema konjungtiva dan periorbita, pergerakan kelopak mata yang terbatas atau terhambat (*lid lag*), serta myxedema pretibial hanya dijumpai pada *Grave's disease*. Pada pemeriksaan fisik tiroid, kelenjar tiroid akan teraba dan terlihat membesar tanpa nyeri pada palpasi. Ukurannya difus pada *Grave's disease*, sedangkan pada kasus adenoma toksik atau toksik multinodular goitre akan teraba nodul disertai pembesaran yang tidak simetris.

c. Klasifikasi Diagnosis

Hipertiroid dapat diklasifikasikan menjadi penyakit-penyakit yang lebih spesifik, seperti *Grave's disease*, toksik adenoma, toksik multinodular goitre, dan penyakit lain yang mendasari peningkatan konsentrasi hormon tiroid.

1) Grave's Disease

Pada *Grave's disease* akan dijumpai gejala nyata hipertiroid yang disertai oftalmopati, myxedema pretibial, dan pembesaran difus kelenjar tiroid pada pemeriksaan fisik. Pada pemeriksaan penunjang dijumpai peningkatan kadar fT4 dan fT3, diikuti kadar TSH yang rendah atau tersupresi. Pemeriksaan penunjang juga akan menunjukkan hasil positif *thyroid stimulating hormone receptor antibody* (TRAb) dan *high and diffuse uptake* radioiodine.

2) Toksik Adenoma dan Toksik Multinodular Goitre

Baik toksik adenoma dan toksik multinodular goitre akan menampilkan gejala dan pemeriksaan klinis hipertiroid tanpa melibatkan oftalmopati serta pembesaran kelenjar tiroid yang tidak merata. Pemeriksaan penunjang akan menunjukkan kadar tinggi fT4 dan fT3, disertai TSH yang tersupresi, namun negatif penanda autoantibodi. Pada pemeriksaan *radioiodine uptake*, akan tampak *high uptake* pada nodul yang *hyperfunctioning* dan *low uptake* pada area sekitar yang non-fungsional (asimetris).

3) TSH-Secreting Pituitary Adenoma

Pada kasus ini akan dijumpai gejala klinis, pemeriksaan fisik khas hipertiroid kadang dengan gejala lokal akibat penekanan tumor seperti gangguan menstruasi dan gangguan penglihatan. Pada pemeriksaan penunjang akan dijumpai kadar TSH yang berlebihan disertai kadar fT4, fT3, dan *sex-hormone-binding globulin* (SHBG) yang tinggi. Pada pemeriksaan radiologi akan tampak massa di kelenjar pituitari.

4) Penyakit Trofoblastik

Selain gejala hipertiroid, akan dijumpai gejala nyeri perut dan ikterik jika metastasis sudah menyebabkan obstruksi saluran empedu. Jika sudah ada metastasis ke otak, akan ditemukan defisit neurologis. Pada pemeriksaan penunjang dijumpai kadar serum *human chorionic*

*gonadotropin* (hCG) tinggi. Pemeriksaan radiologi akan menunjukkan jaringan molar pada uterus dan tampilan metastasis pada organ lainnya. Sedangkan pemeriksaan histopatologi akan menunjukkan jaringan trofoblas.

5) Germ Cell Tumor

Pada pria akan menampilkan massa testis, ginekomastia, atau gejala lain sesuai metastasis. Sedangkan pada wanita, akan menunjukkan massa area perut, peningkatan frekuensi miksi, nyeri perut, dan pemeriksaan ginekologi abnormal. Pemeriksaan penunjang akan menunjukkan peningkatan kadar beta-hCG, *alfa fetoprotein* (AFP), dan laktat dehidrogenase (LDH). Pemeriksaan radiologi akan menunjukkan massa testis pada pria, massa ovarium pada wanita, dan metastasis pada organ lain jika ada.

6) Euthyroid Hyperthyroxinemia

*Euthyroid hyperthyroxinemia* ditandai peningkatan kadar *thyroxine* total (T4) dan *triiodothyronine* total (T3), namun *thyroid stimulating hormone* (TSH) normal. Kadar serum fT4 bisa normal atau hanya sedikit di atas normal, sedangkan kadar *Thyroxine-binding globulin* (TBG) akan meningkat. Penyebab gangguan ini adalah kelebihan TBG akibat estrogen misalnya pada kehamilan dan penggunaan kontrasepsi oral. Penyebab lainnya adalah genetik (*familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia*), hepatitis, 5-fluorouracil (5-FU), *perphenazine*, klofibrat, methadone, heroin, dan *acute intermittent porphyria*.

d. Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan penunjang yang dilakukan pada hipertiroid adalah pemeriksaan kadar hormon tiroid, deteksi autoantibodi, dan *scintigraphy*.

1) Kadar Hormon Tiroid.

Pemeriksaan awal yang dilakukan adalah pemeriksaan kadar *thyroid stimulating hormone* (TSH), *free thyroxine* (fT4)

dengan *free triiodothyronine* (fT3). Kadar serum TSH sebaiknya diperiksa lebih dulu, karena sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi dalam mendiagnosis gangguan tiroid. Jika kadar TSH rendah, sebaiknya dilanjutkan dengan pengukuran kadar serum fT4, fT3, dan T3 total untuk membedakan hipertiroid subklinis dengan *overt hyperthyroidism*. Pemeriksaan kadar hormon tiroid juga dapat membantu membedakan kondisi yang menyebabkan peningkatan T3 dan T4 tetapi TSH normal, seperti pada *TSH-secreting pituitary adenoma*.

2) Deteksi Antibodi

Deteksi antibodi bisa dilakukan jika ada kecurigaan ke arah *Grave's disease*. Antibodi yang diperiksa adalah TRAb dan TSI. TRAb merupakan antibodi yang berikatan dengan reseptor TSH dan mampu memberi efek stimulasi dan juga inhibisi pada TSH. Antibodi TSI merupakan antibodi yang berikatan dengan *thyroid stimulating immunoglobulin* (TSI).

3) Pemeriksaan Scintigraphy

Pemeriksaan *scintigraphy* tiroid disebut juga *thyroid scan* atau *radioiodine uptake*. Sesuai namanya, pemeriksaan ini menilai *iodine uptake* pada kelenjar tiroid melalui *sodium-iodide symporter* (NIS). Pemeriksaan ini menggunakan agen radioaktif yang memiliki waktu paruh singkat sehingga ideal buat kepentingan diagnostik. Pada kasus hipertiroid, tes ini akan menunjukkan hasil *high uptake*. Untuk *Grave's disease*, *TSH-producing pituitary adenoma*, penyakit trofoblastik, *germ cell tumor* hasil pemeriksaan akan menunjukkan *high uptake* yang merata. Pada kasus toksik adenoma dan toksik multinodular goitre akan didapatkan *high uptake* pada *hyperfunctioning nodule*, sedangkan area sekitar yang normal akan tampak sebagai *low uptake* (asimetris).

4) Pemeriksaan Radiologi

Pemeriksaan radiologi seperti USG leher atau USG tiroid akan menampilkan pembesaran difus pada kasus *Grave's disease*, dan nodul pada kasus toksik adenoma dan toksik multinodular goitre. Pemeriksaan seperti CT scan atau MRI dilakukan sesuai indikasi untuk menyingkirkan diagnosis diferensial, misalnya pada dugaan *TSH-secreting pituitary adenoma*, struma ovarium, penyakit trofoblastik, dan *germ cell tumor*.

## 5. Luaran Terapi

Terapi lain yang bisa diberikan pada pasien dengan hipertiroid antara lain penghambat beta adrenergik, agen iodine, dan glukokortikoid.

### a. Penghambat Beta Adrenergik

Penghambat beta adrenergik yang biasa digunakan adalah atenolol atau propranolol. Penghambat beta adrenergik tidak mempengaruhi sintesis hormon tiroid, namun digunakan untuk mengontrol gejala seperti palpitasi dan aritmia. Penghambat beta adrenergik direkomendasikan pada semua pasien simtomatik, terutama pasien usia tua dengan denyut nadi istirahat > 90 kali per menit atau ada disertai kondisi kardiovaskuler. Propranolol lebih dipilih karena memiliki kemampuan menghambat konversi T<sub>3</sub> menjadi T<sub>4</sub> di perifer. Dosis propranolol yang dapat digunakan adalah 10–40 mg peroral, diberikan setiap 8 jam. Sedangkan dosis atenolol adalah 25–100 mg peroral, diberikan sekali sehari.

### b. Agen Iodine

Pada pasien yang alergi terhadap thionamide, agen iodine eliksir seperti *saturated solution of potassium iodide* (SSKI) dan potassium iodide-iodine atau Lugol solution bisa digunakan. Terapi ini memanfaatkan fenomena Wolff-Chaikoff, di mana pemberian dosis iodine dalam jumlah tertentu dapat menyebabkan inhibisi temporer organifikasi iodine pada kelenjar tiroid, sehingga mengurangi sintesis hormon tiroid. Namun, efek tersebut hanya bertahan sekitar 10 hari saja.

c. Glukokortikoid

Glukokortikoid mampu menghambat konversi T4 ke T3 di jaringan perifer. Glukokortikoid dapat digunakan pada kasus hipertiroid yang berat atau badai tiroid (*thyroid storm*). Glukokortikoid yang dapat digunakan adalah prednison 20–40 mg/hari peroral, maksimal selama 4 minggu.

## 6. Penanganan

Pengobatan Umum:

- a. Istirahat. Hal ini diperlukan agar hipermetabolisme pada penderita tidak makin meningkat. Penderita dianjurkan tidak melakukan pekerjaan yang melelahkan/mengganggu pikiran baik di rumah atau di tempat bekerja. Dalam keadaan berat dianjurkan bed rest total di Rumah Sakit.
- b. Diet. Diet harus tinggi kalori, protein, multivitamin serta mineral. Hal ini antara lain karena: terjadinya peningkatan metabolisme, keseimbangan nitrogen yang negatif dan keseimbangan kalsium yang negatif.
- c. Obat penenang. Mengingat pada PG sering terjadi kegelisahan, maka obat penenang dapat diberikan. Di samping itu perlu juga pemberian psikoterapi.

Pengobatan Khusus

- a. Obat antitiroid. Obat-obat yang termasuk golongan ini adalah thionamide, yodium, lithium, perchlorat dan thiocyanat. Obat yang sering dipakai dari golongan thionamide adalah propylthiouracyl (PTU), 1 - methyl - 2 mercaptoimidazole (methimazole, tapazole, MMI), carbimazole. Obat ini bekerja menghambat sintesis hormon tetapi tidak menghambat sekresinya, yaitu dengan menghambat terbentuknya monoiodotyrosine (MIT) dan diiodotyrosine (DIT), serta menghambat coupling diiodotyrosine sehingga menjadi hormon yang aktif. PTU juga menghambat perubahan T4 menjadi T3 di jaringan tepi, serta harganya lebih murah sehingga pada saat ini PTU dianggap sebagai obat pilihan.
- b. Yodium. Pemberian yodium akan menghambat sintesa hormon secara akut tetapi dalam masa 3 minggu efeknya akan

menghilang karena adanya escape mechanism dari kelenjar yang bersangkutan, sehingga meski sekresi terhambat sintesa tetap ada. Akibatnya terjadi penimbunan hormon dan pada saat yodium dihentikan timbul sekresi berlebihan dan gejala hipertiroidi menghebat.

- c. Penyekat Beta (Beta Blocker). Terjadinya keluhan dan gejala hipertiroidi diakibatkan oleh adanya hipersensitivitas pada sistem simpatis. Meningkatnya rangsangan sistem simpatis ini diduga akibat meningkatnya kepekaan reseptor terhadap katekolamin.
- d. Ablasi kelenjar gondok. Pelaksanaan ablasi dengan pembedahan atau pemberian.

## 7. Evaluasi Terapi

Evaluasi penggunaan obat (EPO) merupakan suatu proses jaminan mutu yang terstruktur, berkesinambungan, dilaksanakan terus-menerus dan diotorisasi rumah sakit dengan tujuan untuk memastikan bahwa obat-obatan digunakan dengan tepat, aman dan efektif guna meningkatkan status kesehatan pasien.

Evaluasi penggunaan obat memungkinkan apoteker untuk mendokumentasikan dan memperkuat intervensi farmasi dalam meningkatkan hasil terapi dan ekonomi. Penggunaan obat yang tepat dan efektif memiliki potensi untuk menurunkan biaya keseluruhan perawatan pasien. Untuk menjamin penggunaan obat yang tepat, semua profesional kesehatan harus mewaspadai lima hal yang harus tepat dalam pemberian obat yaitu: “Tepat pasien, tepat obat, tepat dosis, tepat rute pemberian, tepat waktu pemberian dan ekonomis”.

Obat antitiroid yang secara luas digunakan adalah propiltiourasil (PTU) dan metimazol (MMI), termasuk dalam golongan yang sama yaitu tionamida. Dari hasil penelitian terlihat bahwa dari 887 kali kunjungan, penggunaan obat PTU sebanyak 734 obat (82,75%) lebih banyak dari penggunaan thyrozol (dengan zat aktif metimazol) sebanyak 153 obat (17,25%). Penelitian lain di Rumah Sakit Dr. Ramelan Surabaya terhadap pola penggunaan obat antitiroid pasien hipertiroid juga

menunjukkan bahwa propiltiourasil (71%) lebih banyak daripada metimazol (38%).

Secara umum, obat antitiroid digunakan dalam dua cara, yaitu sebagai pengobatan utama untuk hipertiroid atau sebagai terapi persiapan sebelum radioterapi atau pembedahan. Obat antitiroid juga digunakan dalam terapi primer pasien dalam kehamilan, anak dan orang dewasa. Mekanisme utama obat antitiroid adalah blokade sintesis hormon tiroid melalui penghambatan sistem enzim peroksidase tiroid dari kelenjar tiroid. PTU menghambat konversi perifer T4 menjadi T3. Sedangkan MMI tidak memiliki efek ini [19,20]. MMI dan PTU adalah obat yang biasa digunakan di United States. MMI diberikan sekali sehari dan PTU tiga kali sehari. Harga PTU lebih murah, lebih mudah didapatkan dan pemakaiannya lebih banyak di Indonesia.

Pada hasil penelitian yang telah dilakukan bahwa ketidaktepatan pasien yang ditemukan pada pasien hipertiroid di Poliklinik RSUP Dr. M. Djamil Padang terjadi pada 1 pasien (0,57%). Pasien dikatakan tidak tepat pasien karena pasien sedang hamil 8,5 bulan dan diberikan obat PTU. Menurut Kemenkes (2012), obat PTU dikontraindikasin pada pasien hamil terutama trimester ketiga. PTU dianggap sebagai obat pilihan selama trimester pertama kehamilan. Selama trimester kedua dan ketiga, ketika periode kritis organogenesis selesai, MMI dianggap obat pilihan karena risiko hepatotoksisitas yang lebih besar dengan PTU. Jika MMI digunakan selama kehamilan, mengelola dosis terendah yang efektif untuk menjaga konsentrasi T4 pada batas normal tertinggi.

Obat antitiroid yang digunakan pada pasien hipertiroid adalah PTU (82,75%) dan thyrozol (17,25%). Hasil penelitian menunjukkan bahwa ketidaktepatan indikasi dan ketidaktepatan obat tidak ditemukan, sedangkan terdapat 13 pasien (7,43%) tidak tepat dosis, dan 1 pasien (0,57%) tidak tepat pasien.

### **C. HIPOTIROIDISME**

## 1. Pengertian

Hormon tiroid bekerja hampir di setiap sel, memengaruhi metabolisme tubuh, membantu regulasi pertumbuhan tulang, dan lain-lain. Namun ada kalanya, hormon tiroid ini tidak diproduksi dalam jumlah yang cukup sehingga menyebabkan masalah kesehatan berupa hipotiroidisme.

Hipotiroid, atau disebut juga hipotiroidisme, adalah kondisi yang terjadi saat kelenjar tiroid kurang aktif. Penyebab kondisi ini yaitu kelenjar tiroid tidak dapat memproduksi cukup hormon tiroid untuk menjaga tubuh tetap berjalan normal.

Seseorang yang mengidap hipertiroidisme memiliki terlalu sedikit hormon tiroid dalam darah. Penyebab paling umum dari kondisi ini, seperti tiroiditis Hashimoto, operasi pengangkatan tiroid, dan pengobatan radiasi.

Penyakit hipotiroidisme dapat terjadi pada segala usia. Bila kondisi ini tidak diobati, maka dapat berkembang menjadi koma miksedema yang mengancam nyawa. Oleh karena itu, perlu untuk memahami mengenai apa itu hipotiroidisme, penyebab, gejala, dan cara mengatasi hipotiroidisme. Yuk ketahui penjelasan selengkapnya di sini.

Terdapat tiga bentuk hipotiroidisme, yaitu:

- a. Hipotiroidisme sentral: gangguan terjadi di hipotalamus/hipofisis, seperti tumor dan infeksi
- b. Hipotiroidisme primer: gangguan terjadi di kelenjar tiroid itu sendiri, seperti tiroiditis dan pasca radiasi
- c. Hipotiroidisme sebab lain: obat tertentu, kekurangan asupan yodium, dan lain-lain

Sedangkan, berdasarkan gejala, hipotiroidisme dibagi menjadi hipotiroidisme klinik dan subklinik.

Berdasarkan onset, hipotiroid dapat dibedakan menjadi hipotiroid kongenital atau didapat (*acquired*), sedangkan berdasarkan lokasi terjadinya gangguan, hipotiroid dapat dibedakan menjadi hipotiroid primer, sekunder, dan tersier. Pada

hipotiroid primer, kelenjar tiroid tidak mampu memproduksi hormon tiroid dalam jumlah yang cukup.

Sementara itu, pada hipotiroid sekunder, kelenjar tiroid normal namun produksi hormon tiroid berkurang akibat rendahnya sekresi *thyroid stimulating hormone* (TSH atau tirotropin) oleh kelenjar pituitari. Hipotiroid tersier terjadi akibat kurangnya sekresi *thyrotropin releasing hormone* (TRH) oleh hipotalamus.

## 2. Patofisiologi hipotiroidisme

Patofisiologi hipotiroid berkaitan dengan penurunan produksi hormon tiroid akibat kelainan lokal pada kelenjar tiroid sendiri maupun akibat kelainan hipotalamus atau kelenjar pituitari. Berkurangnya produksi hormon tiroid menyebabkan penurunan laju metabolisme dan terjadinya gejala-gejala hipotiroid.

### Aksis Hipotalamus Pituitari Tiroid

Pada kondisi normal, hipotalamus mensekresi *thyrotropin releasing hormone* (TRH) yang kemudian menstimulasi kelenjar pituitari untuk memproduksi *thyroid stimulating hormone* (TSH). TSH akan menstimulasi kelenjar tiroid untuk mensekresi tiroksin (T<sub>4</sub>) dan juga sedikit triiodotironin (T<sub>3</sub>).

Normalnya kelenjar tiroid menghasilkan 100–125 nmol T<sub>4</sub> setiap harinya. Waktu paruh T<sub>4</sub> adalah 7–10 hari. T<sub>4</sub> merupakan suatu prohormon yang akan dikonversi menjadi T<sub>3</sub> (bentuk aktif dari hormon tiroid) di jaringan perifer oleh *5'-deiodination*.

Kadar T<sub>3</sub> dan T<sub>4</sub> akan memberikan umpan balik negatif terhadap produksi TRH dan TSH. Gangguan struktur dan fungsi organ-organ yang terlibat dalam aksis ini dapat menyebabkan hipotiroid.

### Pengaruh Hormon Tiroid Terhadap Sistem Organ

Hormon tiroid mempengaruhi hampir seluruh sistem organ di dalam tubuh seperti sistem kardiovaskular, sistem saraf pusat, sistem saraf otonom, tulang, sistem gastrointestinal, dan juga metabolisme. Secara umum, pada saat hormon tiroid berikatan dengan reseptor intranuklear, terjadi aktivasi gen untuk

meningkatkan laju metabolisme dan termogenesis. Peningkatan laju metabolisme meliputi peningkatan konsumsi energi dan oksigen. Berkurangnya hormon tiroid menyebabkan penurunan laju metabolisme.

### 3. Keadaan klinis

Pada hipotiroid yang mengalami overt sering tampak gejala seperti kulit kering dan kasar bertambah berat badan, tidak tahan udara dingin, jarang berkeringat, konstipasi, suara serak, kram, lelah, ingatan berkurang dan gangguan pendengaran sedangkan pada pemeriksaan fisik dijumpai pergerakan lambat, periorbita odema, kulit dingin, pergelangan kaki menyentak.

Pada subklinis hipotiroid sering dengan gejala yang tidak jelas dan diperlukan kecermatan dalam anamnesis pemeriksaan fisik dan laboratorium. Beberapa kasus yang terlambat dalam diagnose dan pengobatan telah dijumpai komplikasi ringan seperti dislipidemia, hipertensi dan komplikasi berat yaitu gangguan kardiovaskular dan miksedema

Hipotiroid jarang memunculkan gejala yang spesifik dan sering kali muncul secara perlahan dan bertahap. Karena itu, terkadang penderita penyakit ini tidak menyadari kondisinya hingga bertahun-tahun kemudian.

Beberapa gejala umum hipotiroid adalah sebagai berikut:

- a. Mudah kedinginan. Umumnya, proses metabolisme tetap berjalan meski tubuh tidak sedang melakukan aktivitas. Namun, pada kasus hipotiroid, metabolisme akan menurun sehingga tubuh lebih sensitif terhadap suhu dingin.
- b. Mudah lelah. Orang dengan hipotiroid akan merasa mudah lelah karena hormon tiroid yang bertugas mengatur koordinasi dan keseimbangan energi tubuh sedang tidak dalam kondisi normal.
- c. Nyeri sendi dan otot. Lambatnya metabolisme akibat menurunnya hormon tiroid menyebabkan tubuh memperoleh energi dari proses katabolisme. Kondisi ini dapat menyebabkan penguraian jaringan tubuh. Akibatnya, massa

dan kekuatan otot akan berkurang sehingga muncul rasa nyeri di sendi dan otot.

- d. Sembelit. Menurunnya kadar hormon tiroid dapat mengganggu kerja otot usus dalam mencerna makanan, sehingga menyebabkan sembelit atau sulit BAB.

Selain beberapa gejala umum di atas, sejumlah gejala lain yang biasanya dialami oleh penderita hipotiroid adalah:

- a. Wajah membengkak dan suara berubah lebih parau.
- b. Kulit menjadi kering, kasar, keriput, dan mudah mengelupas.
- c. Kenaikan berat badan tanpa penyebab yang jelas.
- d. Rambut rontok dan menipis.
- e. Denyut jantung melambat.
- f. Kuku lebih rapuh dan mudah patah.
- g. Sulit berkonsentrasi dan sering lupa.

#### 4. **Diagnosis Hipotiroidisme**

Gejala hipotiroidisme bisa berbeda pada setiap orang. Dan seringkali gejala tersebut terlihat seperti gejala masalah kesehatan lainnya. Oleh karena itu, diagnosis hipotiroidisme tidak hanya bergantung pada gejala saja. Biasanya berdasarkan hasil tes darah.

Tes darah pertama yang biasanya dilakukan untuk mendiagnosis hipotiroidisme mengukur tingkat hormon perangsang tiroid (TSH) dalam darah. Jika tinggi, dilakukan tes ulang, bersamaan dengan tes darah untuk hormon tiroid T-4 . Jika hasilnya menunjukkan TSH tinggi dan T-4 rendah, maka diagnosisnya adalah hipotiroidisme. Dalam beberapa kasus, hormon tiroid T-3 juga dapat diukur.

Jika pada pemeriksaan kedua menunjukkan TSH tinggi namun T-4 dan T-3 berada pada kisaran standar, maka diagnosisnya adalah suatu kondisi yang disebut hipotiroidisme subklinis. Biasanya tidak menimbulkan gejala yang nyata.

Tes TSH juga memainkan peran penting dalam menangani hipotiroidisme dari waktu ke waktu. Mereka membantu penyedia layanan kesehatan Anda menemukan dan mempertahankan dosis obat yang tepat untuk Anda.

Hasil tes darah ini dapat dipengaruhi oleh beberapa obat atau suplemen. Ini termasuk biotin, vitamin yang dikonsumsi sebagai suplemen yang berdiri sendiri atau sebagai bagian dari multivitamin. Sebelum Anda melakukan tes darah, beri tahu penyedia layanan kesehatan Anda tentang obat atau suplemen apa pun yang Anda konsumsi.

Dokter biasanya menentukan diagnosis hipotiroidisme berdasarkan wawancara medis yang terperinci, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Dokter akan menanyakan keluhan, riwayat kesehatan penderita dan keluarga, riwayat pengobatan, dan hal terkait lainnya.

Selanjutnya, dokter akan melakukan pemeriksaan fisik, dengan menilai kesadaran, tanda-tanda vital, berat badan, tinggi badan, bengkak wajah dan alat gerak, lidah tebal dan besar, refleks fisiologis yang menurun, otot lembek dan kurang kuat, serta gerakan yang lamban.

Pemeriksaan penunjang direkomendasikan sesuai hasil wawancara medis dan pemeriksaan fisik. Berikut pemeriksaan penunjang yang dipertimbangkan:

- a. Pemeriksaan darah perifer lengkap untuk mengevaluasi sitopenia (kondisi ketika komponen sel darah berada di bawah nilai normal)
- b. Pemeriksaan kadar hormon TSH (*thyroid-stimulating hormone*), fT<sub>4</sub>, dan T<sub>3</sub>. Kadar TSH yang tinggi dan fT<sub>4</sub> yang rendah menandakan hipotiroidisme.
- c. EKG (elektrokardiogram) untuk mencari komplikasi jantung

## 5. Luaran terapi

Hampir semua pasien hipotiroid dianjurkan untuk minum obat hipotiroid setiap hari. Sayangnya, tidak sedikit pasien yang sering lupa minum obat sehingga gejalanya jadi sering kambuh. Jika Anda termasuk salah satunya, sebaiknya pertimbangkan untuk mengatasi hipotiroid secara alami dengan cara menerapkan gaya hidup sehat.

Meskipun bisa membantu mengendalikan gejala, perubahan gaya hidup sehat tetap tidak bisa menggantikan obat hipotiroid yang diberikan oleh dokter Anda. Anda tetap dianjurkan untuk minum obat hipotiroid secara teratur, mengonsumsi makanan untuk pengidap hipotiroid, dan menyeimbangkannya dengan pola hidup sehat supaya metabolisme tubuh tetap terjaga.

Berikut ini cara mengatasi hipotiroid secara alami yang bisa Anda lakukan dengan mudah.

a. Atur pola makan

Seorang ahli gizi dari New York, Natalie Rizzo, RD, mengungkapkan kepada Everyday Health bahwa gejala hipotiroid bisa sering kambuh dan semakin parah karena pola makan yang salah. Selain itu, kebiasaan makan tidak teratur juga dapat menaikkan berat badan Anda dan memperparah gejala hipotiroid. Salah satu cara mengatasi hipotiroid secara alami ialah memilih jenis makanan yang tepat.

Sebenarnya, tidak ada makanan khusus yang bisa membantu kelenjar tiroid dalam memproduksi hormon ataupun mengobati masalah kesehatan ini hingga tuntas. Namun, memang ada beberapa makanan yang harus dikonsumsi oleh pengidap penyakit tiroid supaya gejalanya lebih mudah dikendalikan. Caranya dengan memperbanyak makan sayuran, buah-buahan, protein tanpa lemak, omega-3, dan serat. Semua jenis makanan ini dapat membantu menguatkan sistem imun sehingga Anda terhindar dari berbagai penyakit. Makanan tinggi serat dapat membantu penyerapan obat hipotiroid jadi lebih maksimal di dalam tubuh. Sementara itu, sayuran dan buah-buahan kaya akan antioksidan yang efektif melawan stres oksidatif pada pengidap hipotiroid.

Bukan hanya fokus pada makanan yang harus dikonsumsi, Anda juga harus membatasi makanan tertentu sebagai cara mengobati gejala hipotiroid secara alami. Berikut ini beberapa jenis makanan yang perlu Anda batasi.

- 1) Sayuran berbonggol (*cruciferous*) contohnya pakcoy, brokoli, dan kubis. Sayuran ini mengandung senyawa goitrin yang dapat mengganggu sintesis hormon tiroid.
- 2) Makanan tinggi garam, misalnya kentang goreng dan makanan instan. Orang dengan hipotiroid berisiko tinggi terkena hipertensi sehingga harus membatasi asupan garam dari makanan.
- 3) Makanan yang terbuat dari kedelai seperti kacang kedelai, tepung kedelai, susu kedelai, dan edamame. Kedelai dapat menurunkan efektivitas obat tiroid sehingga tidak dapat diserap secara maksimal.

b. Olah raga teratur

Olahraga teratur juga penting dilakukan. Palsalnya, olahraga berperan layaknya obat stres alami yang juga dapat meningkatkan aliran darah ke seluruh tubuh, termasuk ke kelenjar tiroid.

Anda bisa memilih jenis olahraga apa pun yang disukai. Entah itu jalan kaki, jogging, berenang, basket, yoga, dan sebagainya. Namun, sesuaikan dengan kemampuan dan kondisi kesehatan Anda, ya.

Cara mengatasi hipotiroid secara alami ini dapat Anda mulai dengan olahraga yang ringan terlebih dahulu seperti jogging atau yoga, setidaknya 150 menit per minggu (setengah jam setiap hari, lima hari seminggu).

Jika tubuh Anda sudah mampu menyesuaikan diri dengan ritmenya, barulah Anda bisa mencoba olahraga intensitas sedang atau berat secara bertahap.

Penting untuk berkonsultasi lebih dulu ke dokter sebelum Anda mulai olahraga. Dokter akan menilai kondisi kesehatan Anda terlebih dahulu dan menyarankan jenis olahraga yang sesuai dengan kesehatan Anda.

c. Hindari merokok

Sudah bukan rahasia lagi bila rokok berdampak buruk bagi tubuh sehingga wajib dihindari. Bagaimana tidak, rokok

sudah jelas mengandung banyak zat berbahaya yang dapat merusak setiap organ tubuh secara perlahan, bahkan berisiko menyebabkan kematian.

Dalam kasus hipotiroid sendiri, bahan kimia dalam rokok dapat mengganggu produksi hormon tiroid. Selain itu, kandungan zat berbahaya dalam rokok juga dapat menghambat penyerapan obat tiroid sehingga jadi kurang efektif.

d. Kendalikan stres

Stres sedikit saja bisa memperlambat metabolisme tubuh Anda sehingga gejala hipotiroid jadi tidak terkendali dan semakin parah. Anda bisa mengatasi gejala hipotiroid secara alami dengan cara meluangkan waktu untuk menenangkan diri dari stres berkepanjangan. Ada banyak hal yang bisa Anda lakukan untuk mengatasi stres, misalnya jalan-jalan, mendengarkan musik, menonton film, meditasi, yoga, dan melakukan hal-hal favorit Anda. Semakin mudah Anda mengendalikan stres fisik maupun pikiran, produksi hormon tiroid dalam tubuh jadi semakin lancar. Alhasil, tubuh Anda pun jadi lebih sehat dan kuat meski mengidap hipotiroid.

## 6. Penanganan

Perawatan hipotiroidisme biasanya mencakup penggunaan obat hormon tiroid levothyroxine (Levo-T, Synthroid, dan lainnya) setiap hari. Obat ini diminum melalui mulut. Ini mengembalikan kadar hormon ke kisaran yang sehat, menghilangkan gejala hipotiroidisme.

Pasien mungkin akan mulai merasa lebih baik satu atau dua minggu setelah memulai pengobatan. Pengobatan dengan levothyroxine kemungkinan besar akan berlangsung seumur hidup. Karena dosis yang pasien perlukan dapat berubah, penyedia layanan kesehatan pasien mungkin memeriksa kadar TSH pasien setiap tahun.

a. Menemukan dosis yang tepat

Untuk menemukan dosis levothyroxine yang tepat untuk Anda, penyedia layanan kesehatan Anda memeriksa

tingkat TSH Anda sekitar 6 hingga 8 minggu setelah Anda mulai minum obat. Anda mungkin memerlukan tes darah lagi untuk memeriksa TSH lagi enam bulan kemudian. Levothyroxine yang terlalu banyak dapat menimbulkan efek samping, seperti:

- 1) Kelelahan.
- 2) Nafsu makan meningkat.
- 3) Masalah tidur.
- 4) Kegoyahan.
- 5) Jantung berdebar-debar, kadang disebut jantung berdebar-debar.

Levothyroxine biasanya tidak menimbulkan efek samping bila digunakan dalam dosis yang tepat. Jika Anda mengganti merek obat, beri tahu penyedia layanan kesehatan Anda, karena dosisnya mungkin perlu diubah.

Jika Anda menderita penyakit arteri koroner atau hipotiroidisme parah, penyedia layanan kesehatan Anda mungkin memulai pengobatan dengan jumlah obat yang lebih sedikit dan kemudian secara perlahan meningkatkan dosisnya. Hal ini memungkinkan jantung Anda menyesuaikan diri dengan peningkatan metabolisme tubuh Anda.

b. Mengonsumsi levothyroxine dengan benar

Levothyroxine paling baik dikonsumsi saat perut kosong pada waktu yang sama setiap hari. Idealnya, Anda minum hormon tersebut di pagi hari, lalu menunggu 30 hingga 60 menit sebelum Anda makan atau minum obat lain. Jika Anda minum obat sebelum tidur, tungguhlah hingga setidaknya empat jam setelah makan atau camilan terakhir Anda.

Jangan melewatkan dosis atau berhenti minum obat karena Anda merasa lebih baik. Jika Anda melakukannya, kemungkinan besar gejala hipotiroidisme akan kembali perlahan. Jika Anda melewatkan satu dosis levothyroxine, minumlah dua pil keesokan harinya.

Beberapa obat-obatan, suplemen dan bahkan beberapa makanan dapat mempengaruhi kemampuan tubuh Anda untuk menyerap levothyroxine. Bicaralah dengan penyedia layanan kesehatan Anda jika Anda mengonsumsi produk kedelai dalam jumlah besar, atau jika Anda biasanya mengonsumsi makanan tinggi serat. Juga, beri tahu penyedia Anda jika Anda sedang mengonsumsi obat lain, terutama:

- 1) Suplemen zat besi atau multivitamin yang mengandung zat besi.
- 2) Aluminium hidroksida, yang ditemukan di beberapa antasida.
- 3) Suplemen kalsium.

### **Hipotiroidisme subklinis**

Jika Anda didiagnosis menderita hipotiroidisme subklinis, bicarakan tentang pengobatan dengan penyedia layanan kesehatan Anda. Untuk peningkatan TSH yang ringan, obat hormon tiroid mungkin tidak berguna. Jika kadar TSH Anda lebih tinggi, namun masih dalam kisaran subklinis, hormon tiroid dapat memperbaiki beberapa gejala.

### **Pengobatan**

Tiroksin dengan dosis yang bervariasi, tergantung pada umur dan berat badan, dengan dosis maksimal 100 – 150 ug. Penentuan dosis pada anak sebaiknya dengan titrasi sampai serum TSH normal. Bilamana didapatkan myxedema atau efusi perikardial, maka dosis perlahan-lahan dinaikkan

### **Tindak lanjut**

Pemantauan kemajuan klinis maupun kimiawi harus dilakukan secara berkala untuk menentukan dosis pengobatan yang harus diberikan. Terapi kasus per kasus sangat bersifat individual.

- a. Pemantauan klinis.

Tujuan pengobatan adalah menjamin tumbuh-kembang seoptimal mungkin sesuai potensi genetik anak.

Pemberian pengobatan dini memberikan prognosis lebih baik. Harus selalu dipantau perkembangan anak, termasuk perkembangan motorik kasar dan halus, bicara dan perkembangan sosialnya.

b. Pemantauan laboratoris.

Kadar T4, T3RU (atau kadar T4-bebas) dan TSH harus diperiksa 4-6 minggu setelah dimulainya pengobatan, kemudian tiap 3 bulan dalam tahun pertama, selanjutnya tiap 4 bulan dalam tahun ke-2. Maturasi tulang dinilai dengan X-foto "hemiskeleton" tiap tahun selama 2 tahun pertama, setelah itu dengan membuat X- foto tangan dan pergelangan saja.

- 1) Kadar T4, sebaiknya dipertahankan pada batas atas normal.
- 2) Kadar TSH, harus diusahakan di bawah 10 mikrogram/ml.
- 3) Dosis tiroksin yang berlebihan, dapat menyebabkan "craniosynostosis" dan mengakibatkan disfungsi otak.

c. Pemantauan psikometrik.

Dimulai pada usia 12-18 bulan, kemudian diulangi setiap 2 tahun. Cara yang digunakan tergantung pada ahli yang memeriksa. Dengan pemeriksaan dini, dapat segera dilakukan intervensi agar perkembangan intelektual dan neurologi anak dapat diupayakan seoptimal mungkin

## 7. Evaluasi terapi

Semua pasien hipotiroid dikonfirmasi dengan memperkirakan penurunan FT3 (nilai normal; 1,4–4,2 pg/dl), FT4 (nilai normal; 0,71–1,85 ng/dl) di bawah kisaran normal dan kadar TSH (nilai normal; 0,4–5,4  $\mu$ IU/ml) di atas kisaran normal. 50 Subyek dipilih pada masing-masing kelompok yaitu pada Kelompok Hipotiroid (Kelompok H) dan Kelompok Kontrol (Kelompok C). Kelompok C diperiksa untuk mengecualikan bukti penyakit fisik, penyakit mental, hipertensi, diabetes, paparan suara keras, sindrom genetik, penyakit telinga, kurva timpanometri tipe B dan C. Seluruh pasien hipotiroid dan

kelompok kontrol yang datang ke OPD dinilai melalui anamnesis, pemeriksaan fisik/lokal, audiologi (audiometri lapangan bebas/audiometri nada murni, timpanometri, BERA) dan penilaian biokimia (FT3, FT4, TSH; gula darah; profil lipid). Pemeriksaan fisik umum dan loko-regional dilakukan.

Pasien yang berusia lebih dari 60 tahun, riwayat operasi telinga sebelumnya, bekerja di lingkungan yang bising, kurva timpanometri tipe konduktif atau tipe B atau C, riwayat gangguan pendengaran herediter atau sindrom genetik, riwayat pengobatan ototoksik dikeluarkan dari penelitian kami. Semua kasus yang dipilih dilakukan audiometri medan bebas atau nada murni dan audiometri respon membangkitkan batang otak pada kunjungan pertama. Pasien yang dipilih untuk penelitian diberi hormon tiroksin selama 6 bulan dan ditindaklanjuti secara rutin. Selama kunjungan tindak lanjut ini, pasien menjalani pemeriksaan audiologi sebelum dan sesudah perawatan. Seluruh data yang diperoleh dianalisis secara statistik dengan menggunakan SPSS (paket statistik untuk ilmu sosial). Uji *t* Student (tidak berpasangan dan berpasangan) dan uji Chi kuadrat digunakan jika diperlukan untuk menguji signifikansi data. Signifikansi statistik diterima sebagai  $p < 0,05$ .

Pengamatan yang dilakukan pada akhir penelitian adalah, 30% (15) pasien adalah laki-laki sedangkan 70% (35) adalah perempuan pada kelompok hipotiroid dan 36% (18) pasien adalah laki-laki dan 64% (32) adalah perempuan pada kelompok hipotiroid. kelompok kontrol. Usia rata-rata pasien pada kelompok hipotiroid adalah  $26,5 \pm 10,41$  tahun (rata-rata  $\pm$  SD) dan pada kelompok kontrol adalah  $25,54 \pm 7,82$ . Tidak maksimal. pasien berusia 12-25 tahun pada kedua kelompok. Tidak ada perbedaan yang signifikan antara usia rata-rata kelompok kontrol dan kelompok hipotiroid (nilai  $p > 0,05$ ).

Gejala kokleovestibular dilaporkan oleh pasien kontrol dan hipotiroid. Tidak maksimal. kasus pada kontrol (80%) dan hipotiroid (52%) tidak menunjukkan gejala. Pada pasien hipotiroid 20% mengeluh penurunan pendengaran sedangkan

pada kelompok kontrol hanya 8% yang mengeluh penurunan pendengaran. Pada hipotiroidisme 13 (26%) pasien mengeluh tinitus sedangkan pada kelompok kontrol hanya 6 (12%) pasien yang mengeluh tinitus. Secara keseluruhan gejala kokleovestibular lebih sering terjadi pada pasien hipotiroid dibandingkan control 26% pasien kelompok hipotiroid mengeluh tinitus sebelum pengobatan dan setelah pengobatan hanya 10% pasien yang mengeluh tinitus (perbaikan terjadi pada 61,54% pasien). Gangguan pendengaran juga membaik setelah pengobatan pada 50% pasien, terdapat perbaikan vertigo sebesar 100% setelah terapi penggantian tiroksin. Gangguan pendengaran disertai vertigo dikeluhkan oleh 4% pasien dan setelah pengobatan 50% pasien menjadi asimtomatik.

Pasien dikategorikan berdasarkan tingkat intensitas ambang pendengaran maksimum yang terdapat pada telinga kiri atau kanan, yaitu jika pasien mempunyai intensitas ambang pendengaran yang berbeda pada kedua telinga, pasien dikelompokkan dalam kelompok intensitas ambang pendengaran yang lebih tinggi.

Pada kelompok hipotiroidisme dan kelompok kontrol, gangguan pendengaran ditemukan masing-masing pada 34 dan 12%. Dimana gangguan pendengaran ringan terjadi pada 32% pasien hipotiroid dibandingkan dengan 10% pada kelompok kontrol dan gangguan pendengaran sedang ditemukan pada 2% pasien hipotiroid dan kelompok kontrol.

Seperti yang ditunjukkan pada Tabel 3, 50 pasien hipotiroid, nilai rata-rata ambang audiometri telinga kanan adalah  $24,016 \pm 4,979$  dB, dibandingkan nilai rata-rata ambang audiometri kelompok kontrol di telinga kanan ( $20,794 \pm 4,095$ ). Sedangkan pada telinga kiri, nilai rata-rata ambang audiometri pada pasien hipotiroid adalah  $23,42 \pm 4,036$  dibandingkan nilai rata-rata ambang audiometri pasien kelompok kontrol  $20,1 \pm 2,651$ . Terdapat perbedaan yang signifikan secara statistik pada rata-rata ambang audiometri pasien hipotiroid sebelum pengobatan dan setelah pengobatan ( $p < 0,05$ ).

Penurunan kecepatan respon pendengaran batang otak mungkin disebabkan oleh hipomielinasi saraf pendengaran. Ada beberapa laporan yang menggarisbawahi kemungkinan bahwa bagian dari proses mielinisasi, termasuk ekspresi gen mielin, mungkin berada di bawah kendali TH2.

Dalam penelitian kami, 55 pasien hipotiroid dipilih, di mana 50 pasien hipotiroid ditemukan bebas dari penyakit sistemik lainnya dengan usia rata-rata  $26,5 \pm 10,41$  tahun. Dari 50 pasien hipotiroid, 70% adalah perempuan dan 30% laki-laki. Jumlah maksimum pasien (48%) berada pada kelompok usia 12-25 tahun. Namun pada kelompok kontrol 64% adalah perempuan dan 36% laki-laki dengan usia rata-rata  $25,54 \pm 7,82$  dan kelompok kontrol maksimum berada pada kelompok usia 12-25 tahun. Dan tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik pada usia rata-rata kelompok kontrol dan kelompok hipotiroid ( $p > 0,05$  Menurut Unnikrishan dkk. proporsi perempuan dibandingkan laki-laki (15,86 vs. 5,02%) lebih tinggi secara signifikan ( $p < 0,05$ ) dan lebih tua dibandingkan laki-laki. lebih muda (13,11 vs. 7,53%), orang dewasa didiagnosis menderita hipotiroidisme.

Dalam penelitian kami, dari 50 pasien, 8 (16%) pasien mengalami gangguan pendengaran subjektif yang terjadi secara perlahan-lahan. Gangguan pendengaran terjadi secara progresif. Tinnitus juga mengeluhkan 13 (26%), vertigo sebanyak 1 (2%) dan gangguan pendengaran dengan tinnitus 2 (4%) pasien. Pada pemeriksaan otoskopi membran timpani ditemukan retraksi pada 8 (16%) pasien dan valsava negatif pada 4 (8%) pasien. Pada tes garpu tala (dilakukan pada 512 Hz) tes rinnes negatif pada 2 pasien. Tes Weber dilateralisasikan pada 2 pasien, tes ABC menurun pada 22 telinga.

Pada Audiometri Nada Murni 17 pasien didiagnosis mengalami gangguan pendengaran dimana 14 pasien ditindaklanjuti kasus hipotiroidisme dan mendapat terapi tiroksin.

Dalam penelitian kami (Tabel 1) Gejala kokleovestibular dilaporkan oleh peserta dari kedua kelompok (48% pada hipotiroidisme dan 20% pada kelompok kontrol, namun lebih sering terjadi pada pasien dengan hipotiroidisme ( $p < 0,05$ ), 48% pasien mengeluhkan gejala kokleovestibular di mana tinitus (26%), penurunan pendengaran (16%), penurunan pendengaran dengan tinitus (4%) dan 2% pasien juga mengeluhkan vertigo. Sebagian besar pasien dari kelompok kontrol tidak melaporkan gejala kokleovestibular (80%). Temuan kami mirip dengan Santos et al. Gejala kokleovestibular dilaporkan oleh peserta dari kedua kelompok, namun lebih sering terjadi pada pasien dengan hipotiroidisme ( $p < 0,05$ ), dengan gangguan pendengaran (13,33%), tinnitus (16,67%) dan vertigo (3,33%). Kami menyoroti bahwa 26,67% dari pasien ini memiliki tiga gejala terkait (gangguan pendengaran, tinitus, dan vertigo). Sebagian besar pasien dari kelompok kontrol tidak melaporkan gejala kokleovestibular (73,33%).

Peningkatan pendengaran yang signifikan ditemukan pada 46,42% telinga setelah terapi penggantian tiroksin pada pasien hipotiroid gangguan pendengaran. Hasil kami sesuai dengan temuan Malik dkk. yang juga menemukan peningkatan yang signifikan secara statistik pada ambang pendengaran pada 30% telinga yang gangguan konduktifnya lebih sering terjadi. Namun dia tidak menyebutkan secara jelas kriteria perbaikan pendengarannya.

Tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik ( $p < 0,05$ ) pada latensi puncak absolut gelombang I, II, IV, V dan latensi antar puncak gelombang III–V & I–V pada kelompok kontrol dan kelompok hipotiroid, namun terdapat perbedaan signifikan secara statistik pada kelompok kontrol dan kelompok hipotiroid. latensi puncak gelombang III, latensi antar puncak gelombang I–III & amplitudo gelombang Ia & Va.





## DAFTAR PUSTAKA

- Aini, N. (2017). Hubungan Kadar Gula Darah Dengan Pengendalian Emosi Pada Pasien Diabetes Mellitus Rawat Inap. *Jurnal Kesehatan Hesti Wira Sakti*. Vol 5 No. 1. Hlm. 30-35
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits, Felson T, Bingham III CO et al. (2010). Rematoid Arthritis Classification Criteria An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum*, vol.62, pp.2569 – 81
- American Diabetes Association, 2018. Standards of Medical Care in Diabetes 2018. M. Matthew C. Riddle, ed., Available at: <https://diabetesed.net/wpcontent/uploads/2017/12/2018-ADA-Standards-of-Care.pdf>.
- Anderson, A., Miller A. D., Bookstaver P. B., 2011, Antimicrobial prophylaxis in open lower extremity fractures, *Journal of Open Access Emergency Medicine*, 3:7.
- Ardhita resiani Kusuma wardhani.2015. *hubungan antara nyeri dan fleksibilitas sendi lutut. Dengan kecepatan berjalan pasien pada penderita osteoarthritis lutut*. Surakarta: fakultas kedokteran universitas sebelas maret.
- Ayu Manik Masehi, T. 2017. Laporan Pbl Rheumatoid Arthritis. Dalam Rangka Menjalani Kepaniteraan Klinik Madya Ilmu Penyakit Dalam RSUP Sanglah Fakultas Kedokteran Universita.
- Black MM, Jacob ME. 1997. *Medical surgical nursing*. Ed.3 Philadelphia: W.B. Saunders
- Brunnicardi FC, Anderson DK, Billiar TR Dunn DL, Huter JG, Pollock RE. Orthopaedics. Dalam: Brunnicardi FC, Anderson DK, Billiar TR Dunn DL, Huter JG, Pollock RE. *Schwartz's Principle of Surgery*. The McGraw-Hill Companies: USA. 2004.
- Bucholz RW, Heckman JD, Court-Brown CM. *Rockwood & Green's Fractures in Adults*, 6th Edition. USA: Maryland Composition. 2006. p80-331

- David T Yu, dkk. 2022. *Overview of the clinical manifestations and classification of spondyloarthritis*. UpToDate
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2011, Pedoman Umum Penggunaan Antibiotik, Jakarta; Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Depkes RI. 2008. Profil Kesehatan Republik Indonesia Tahun 2007. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.
- Dian Ayu Juwita, Suharti, Risa Hestia. 2018. Evaluasi Penggunaan Obat Antitiroid Pada Pasien Hipertiroid di RSUP Dr. M. Djamil Padang, Indonesia, Vol. 5 No. 1
- Dinas Kesehatan Kabupaten Mojokerto.2023. Kanker Tulang. DINKES Kabupaten Mojokerto. Jawa Timur
- Dipiro dkk. 2020. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 10th ed. New York: McGraw-Hill Education.GINA, 2021. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. <https://ginasthma.org/>.
- Engram B. 1998. *Medical Surgical Nursing Care Plans*. Volume 2. Editor: Ester Monica. Alih Bahasa: Suharyati Samba. Rencana Asuhan Keperawatan Medikal Bedah. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Fakhrurrizal, Alfi. 2015. Pengaruh Pembidaian Terhadap Penurunan Rasa Nyeri Pada Pasien Fraktur Tertutup di Ruang IGD Rumah Sakit Umum Daerah A.M. Parikesit Tenggarong. *Jurnal Ilmu Kesehatan*. Vol, 3. No, 2.
- Fischer V, Luntzer MH, Amling M, Ignatius A. Calcium and vitamin D in bone fracture healing and post-traumatic bone turnover. *Journal of European Cells and Materials*. 2018;35:365-85.
- Haryoko, I. % Juliastuti.2016. *perbedaan pengaruh microwavediathermy dan therabandexercis terhadap peningkatan kekuatan otot quadricepfemoris pada kondisi osteoarthritis genu bilateral*. Stikes Muhammadiyah Palembang. Volume 4, nomor 1
- Helmi ZN. *Buku Ajar GANGGUAN MUSKULOSKELETAL*. Jakarta: Salemba Medika. 2011. p411-55

## DAFTAR PUSTAKA

- Jeon SM, Shin EA. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. *Journal of Experimental and Molecular Medicine*. 2018;50(4):1-14.
- Joenputri, N. Terapi Bifosfonat untuk Pasien Osteoporosis Pasca Menopause. *Cermin Dunia Kedokteran*, 47(10), 399020.
- Katz, I. Stephen. 2015. *National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Disease*.
- Klingensmith ME, Chen LE, Glasgow SC, Goers, TA, Melby SJ. Dalam: Klingensmith ME, Chen LE, Glasgow SC, Goers, TA, Melby SJ. *Washington Manual of Surgery, The 5th Edition*. USA: Lippincott Williams & Wilkins. 2008. p578-597 Long, BC. 1996. *Perawatan medikal bedah. Edisi 3 EGC, Jakarta*.
- Kravets, I. Hyperthyroidism: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2016 Mar 1;93(5):363-370.
- Lee SL. Hyperthyroidism and Thyrotoxicosis Treatment & Management. Feb 2022. Medscape.
- Maharani, eka Pratiwi. 2007. *factor-faktor risiko osteoarthritis lutut*. Semarang: program studi magister epidemiologi universitas diponegoro semarang.
- Marlina T., 2015. *efektivitas Latihan lutut terhadap penurunan intensitas nyeri pasien osteoarthritis lutut di Yogyakarta*. *Jurnal keperawatan sriwijaya*. Yogyakarta. Vol 2, no 1.
- Martin ,K,Dkk. 2013. *body mass indeks, occupational activity, and leisure time physical activity: an exp;oration of risk factor and modifiers for knee osteoarthritis in the 1946 brithis birth cohort*. *Bmc muscular disorders*. 14(219). 1471-2474
- Miller WL. Genetic disorders of vitamin D biosynthesis and degradation. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular*. 2017;165:101-8.
- Nayagam S. Principles of Fractures. Dalam: Solomon L, Warwick D, Nayagam S. *Apley's System of Orthopaedics and Fractures Ninth Edition*. London: Hodder Education. 2010. p687-732
- Overview of Spondyloarthritis. 2022. DynaMed Peacock M. Calcium metabolism in health and diseas. *Clinical Journal American*

- PERKENI. (2015). Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia. In Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (1st ed.). PB. PERKENI. <https://caiherang.com/wp-content/uploads/2019/10/Konsensus-DMT2-Perkeni-2015.pdf>
- PERKENI. (2021). Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia (1st ed.). PB. PERKENI. <https://pbperkeni.or.id/unduh>
- Pratiwi I, Purnomo, dharmastiti R, Setyowati L. 2015. *Evaluasi risiko factor kerja di umkm gebarab menggunakan metode quick exposure checklist*. Yogyakarta: universitas Gadjah mada 132-138.
- Price SA, Wilson LM. Patofisiologi Konsep Klinis dan Proses-proses penyakit. Vol. 2. Edisi ke-enam. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2016. Hal. 1416, 1422-1429.
- Rekomendasi Diagnosis dan Pengelolaan Spondiloarthritis. 2021. Perhimpunan Reumatologi Indonesia
- Rekomendasi Perhimpunan Reumatologi Indonesia. (2014). Diagnosis dan Pengelolaan Arthritis Reumatoid. Perhimpunan Reumatologi Indonesia. ISB
- Ross DS et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. THYROID 2016.; 26(10): 1343-1421. DOI: 10.1089/thy.2016.0229
- Sagaran, Vithiya Chandra., Menkher Manjas dan Rosfita Rasyid. 2017. Distribusi Fraktur Femur Yang Dirawat Di Rumah Sakit Dr. M. Djamil Padang (2010-2012). Jurnal Kesehatan Andalas
- Salter RB. Textbook Disorders and Injuries of The Muskuloskeletal System Third Edition. USA: Lippincott Williams and Wilkins. 1999. p417-498
- Singh. 2015. American college of rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Special Article, 1
- Sjamsuhidayat R, Jong W. 2010. Buku ajar ilmu bedah edisi 3. Jakarta: Jakarta. Society Nephrology. 2010;5(1):23-30.
- Soeroso J, Isbagio H, broto r. pramudiyo r. *Osteoarthritis. 2006. P 1195-201 Dalam: sudoyo AW, Setiyohadi B Alvi I, Simadibrata M, Setiatiti*

## DAFTAR PUSTAKA

- S, Editor. Buku ajar penyakit dalam edisi 4. Jakarta: pusat penerbitan ilmu penyakit dalam fku Spondyloarthritis. 2022.
- American College of Rheumatology The American Cancer Society medical and editorial content team. 2021 .Targeted Therapy and Other Drugs for Bone Cancer. USA
- The Indonesian Society of Endocrinology Task Force on Thyroid Diseases. Indonesian Clinical Practice Guidelines for Hipertiroidisme. Vol. 27 No. 2012. ISSN 0857-1074
- Utami, Yasnita Yekti. 2008. Skripsi. Kajian Penggunaan Antibiotik Profilaksis dan Evaluasi Drug Related Problems-nya Pada Bedah Othopaedi Kasus Fraktur Di Unit Bedah Rumah Sakit Panti Rapih. Universitas Sanata Darma Yogyakarta.
- Yanuarty Maya.2014.Karya Ilmiah, Hubungan antara Faktor Risiko *Osteoarthritis lutut dengan nyeri, disabilitas, dan berat ringannya osteoarthritis*: diponegoro
- Yuningsih.D.2012.Pengaruh peragaan langsung, leaflet dan video terhadap *penguasaan keterampilan Latihan pasien osteoarthritis lutut*. Surakarta: universitas sebelas maret.
- Zakiya, Nur Miya. 2017. Skripsi. Evaluasi Kualitas Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Pasca Bedah Dengan Metode Gyssens di RSUD Bhakti Dharma Huasda. Universitas Islam Negri Maulana Malik Ibrahim. Malang.

## TENTANG PENULIS



Adi Susanto, lahir di Banyumas pada tanggal 14 Juni 1979. Pendidikan dasar sampai menengah atas ditempuh di Banyumas. Melanjutkan Pendidikan S1 farmasi di Universitas Muhammadiyah Purwokerto lulus tahun 2005, Pendidikan Profesi apoteker di kampus yang sama lulus tahun 2007 dan Pendidikan magister Farmasi di Universitas Setia Budi Surakarta. Riwayat pekerjaan diawali dengan menjadi SPV QC di PT bonanza megah semarang 2007, SPV Produksi di Gratia Husada Semarang tahun 2009. Karir akademik dimulai pada tahun 2010 Ketika menjadi guru farmasi sekaligus Kepala Sekolah di SMK Ma'arif NU2 Ajibarang hingga 2015. Karir akademik dosen menjadi dosen di S1 Farmasi STIKes Ibnu Sina Ajibarang sekaligus menjabat sebagai Ketua Stikes sampai dengan sekarang. Diluar aktivitasnya mengajar, penulis juga merupakan founder unit usaha CV Lia Farma dan Nadi Farmalab yang bergerak disuplier alat Laboratorium dan instrument sejak 2010. Selain itu ditahun 2020 penulis juga mendirikan UD King\_bawor yang bergerak dibudidaya dan perkebunan durian bawor Banyumas.

# FARMAKOTERAPI

## TULANG, SENDI DAN HORMON

### BIODATA PENULIS

**apt. Adi Susanto, M.Farm.**



**Dosen Tetap S1 Farmasi di STIKes Ibnu Sina Ajibarang**

Adi Susanto, lahir di Banyumas pada tanggal 14 Juni 1979. Pendidikan dasar sampai menengah atas ditempuh di Banyumas. Melanjutkan Pendidikan S1 farmasi di Universitas Muhammadiyah Purwokerto lulus tahun 2005. Pendidikan Profesi apoteker di kampus yang sama lulus tahun 2007 dan Pendidikan magister Farmasi di Universitas Setia Budi Surakarta. Riwayat pekerjaan diawali dengan menjadi SPV QC di PT bonanza megah semarang 2007, SPV Produksi di Gratia Husada Semarang tahun 2009. Karir akademik dimulai pada tahun 2010 Ketika menjadi guru farmasi sekaligus Kepala Sekolah di SMK Ma'arif NU2 Ajibarang hingga 2015. Karir akademik dosen menjadi dosen di S1 Farmasi STIKes Ibnu Sina Ajibarang sekaligus menjabat sebagai Ketua Stikes sampai dengan sekarang. Diluar aktivitasnya mengajar, penulis juga merupakan founder unit usaha CV Lia Farma dan Nadi Farmalab yang bergerak disuplier alat Laboratorium dan instrument sejak 2010. Selain itu ditahun 2020 penulis juga mendirikan UD King\_bawor yang bergerak dibudidaya dan perkebunan durian bawor Banyumas.



**PENERBIT**

**STISA PRESS**

[www.publisher.stikesibnusina.ac.id](http://www.publisher.stikesibnusina.ac.id)

