

OBAT DAN SUPLEMEN UNTUK OSTEOARTHRITIS

Rina Herowati

Jurusan Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Setiabudi
Jl. Let. Jen. Sutoyo, Mojosongo, Surakarta 57127
Email: rn_herowati@yahoo.co.id (Rina Herowati)

ABSTRAK

Osteoarthritis (OA) merupakan salah satu penyebab ketidakmampuan beraktivitas pada geriatri. Tujuan terapi OA adalah untuk mengontrol gejala, meminimalkan ketidakmampuan, dan meningkatkan kualitas hidup. Tata laksana OA meliputi terapi non farmakologi, terapi farmakologi, dan pembedahan. Terapi farmakologi lebih lanjut dibagi lagi menjadi terapi simptomatik dan terapi pemodifikasi penyakit. Asetaminofen merupakan terapi lini pertama, digunakan dengan mempertimbangkan resiko toksisitas saluran cerna dan kardiovaskuler, terutama pada geriatri. Injeksi glukokortikoid maupun asam hialurononat intra-articular memberikan efek jangka pendek yang menguntungkan. Saat ini riset masih terus dilakukan terhadap obat pemodifikasi penyakit, seperti tetrasiklin, asam glikosaminoglikan polisulfat, pentosan polisulfat, diacerein, glukosamin dan lain-lain. Saat ini masih terus dilakukan riset target obat baru antagonis reseptor IL-1R (IL-1Ra), inhibitor *mitogen-activated protein* (MAP) kinases, maupun inhibitor NF-kappaB. Selain itu terapi gen, tranplantasi *chondrocyte* dan *stem cell* juga sedang dikembangkan. Berbagai suplemen sudah banyak digunakan untuk terapi OA, seperti glukosamin, *chondroitin sulfate*, ekstrak jahe, alpukat, dan kedelai, herba cakar kucing, dan tulang rawan hiu. Glukosamin dan *chondroitin sulfate*, merupakan nutraseutikal yang memberikan efek paling bermakna dalam terapi OA.

Kata kunci: osteoarthritis, terapi farmakologi, suplemen.

ABSTRACT

Osteoarthritis (OA) is one cause of disability activities in geriatrics. The goals of OA therapy are to control symptoms, minimize disability and improve the quality of life. Management of OA include non-pharmacological therapy, pharmacological therapy, and surgery. Pharmacological therapy is further classified into symptomatic therapy and disease modifying therapy. Acetaminophen, the first-line symptomatic therapy, is used by consider the risk of gastrointestinal and cardiovascular toxicity, especially in geriatric. Intra-articular injection of glucocorticoid or hyalurononic acids provided short-term benefit effects. Currently research is still conducted on disease modifier drugs, such as tetracycline, glycosaminoglycans polysulfuric acid, pentosan polysulphate, diacerein, glucosamine and others. Researchs of new drug targets such as Interleucine-1R receptor antagonist (IL-1Ra), inhibitors of mitogen-activated protein (MAP) kinases, NF-kappaB inhibitor, are also continuously conducted. In addition, gene therapy, stem cell and chondrocytes transplantation also being developed. Various supplements have been

widely used for the treatment of OA, such as glucosamine, chondroitin sulfate, ginger extract, avocado and soy, herbs cat's claw, as well as shark cartilage. Glucosamine and chondroitin sulfate are nutraceuticals that provided the most significant effect in the treatment of OA.

Key words: *osteoarthritis, pharmacological therapy, supplements drug.*

Pendahuluan

Osteoarthritis (OA) masih merupakan masalah kesehatan utama. WHO menyatakan bahwa OA merupakan salah satu penyebab utama kegagalan fungsi yang mengurangi kualitas hidup manusia di dunia. Masalah ini menjadi semakin besar karena peningkatan nilai harapan kualitas hidup dan peningkatan laju penderita obesitas. Tujuan terapi OA adalah mengatasi gejala, mencegah perkembangan penyakit, meminimalkan disabilitas/ketidakmampuan, serta meningkatkan kualitas hidup.

Terapi tradisional hingga saat ini belum mampu mengatasi progresi penyakit, sebagian besar masih terpusat pada tata laksana nyeri saja. Tata laksana OA meliputi berbagai teknik dan prinsip, meliputi terapi nonfarmakologi, farmakologi, dan pembedahan. Intervensi nonfarmakologi seperti penurunan berat badan dan *exercise* harus menjadi bagian tak terpisahkan dalam perencanaan terapi. Intervensi farmakologi yang tersedia saat ini lebih banyak ditujukan untuk pengatasan gejala. Berbagai penelitian terus dikembangkan terutama untuk intervensi yang mampu memodifikasi

penyakit (Ara dan Alam, 2011). Makalah ini mendiskusikan tentang farmakoterapi OA meliputi terapi untuk mengatasi gejala, terapi pemodifikasi penyakit atau struktur, *nutriceuticals*, dan terapi eksperimental.

Farmakoterapi untuk OA

Intervensi farmakologi untuk OA dibagi menjadi terapi simptomatik dan terapi pemodifikasi penyakit (Tabel 1).

Terapi Simptomatik

Terapi Topikal

Sediaan topikal antiinflamasi nonsteroid (AINS) dan *capsaicin* menjadi alternatif bagi pasien yang dikontraindikasikan untuk menggunakan obat sistemik atau bisa juga sebagai terapi tambahan. Walaupun terapi topikal jangka panjang dengan AINS masih kontroversial, namun sebuah penelitian melaporkan bahwa diklofenak topikal jangka panjang efektif untuk mengatasi nyeri pada OA lutut. Selain itu pemakaian topikal jangka panjang AINS pada pasien geriatri juga menurunkan efek samping toksisitas saluran cerna (Biswal *et al.*, 2006).

Tabel 1. Intervensi farmakologi untuk OA

Terapi Simptomatik	Obat Pemedifikasi Penyakit
Topikal: <i>Capsaicin</i>	Tetrasiklin Inhibitor <i>metalloproteinase</i> atau <i>collagenase</i>
Sediaan AINS topikal	<i>Glucosamine</i>
Sistemik: Asetaminofen	<i>Diacerein</i> Manipulasi <i>growth factor</i> dan <i>cytokine</i> (antagonis reseptor interleukin-1 (IL-1Ra), <i>transforming growth factor-α</i>)
AINS nonselektif	Terapi gen (IL-1Ra, IL-1RII)
Inhibitor selektif COX-2	<i>Chondrocyte</i> dan transplantasi <i>stem cell</i>
Tramadol	
Analgesik narkotik	
Intra-artikular: Kortikosteroid	
Derivat asam hyaluronat	

Sediaan topikal *capsaicin* bekerja dengan mengosongkan neuropeptida *substance P* dari akhir saraf sensorik, dan sebuah hasil pengujian menyatakan bahwa *capsaicin* topikal lebih efektif dibanding *placebo* dalam mengurangi nyeri pada OA. *Capsaicin* menimbulkan efek samping rasa terbakar dan harus digunakan selama 3-4 minggu untuk memberikan efek maksimal (Zhang dan Po, 1994). Alternatif lain untuk mengatasi nyeri secara topikal adalah dengan *patch* Lidokain. Penggunaan *patch* Lidokain 5% pada pasien OA lutut dilaporkan mampu memberikan efek penghilangan nyeri sebanding dengan celecoxib 200 mg/hari (Kivitz *et al.*, 2008).

Terapi Sistemik

Terapi sistemik untuk nyeri sedang hingga parah pada pasien OA

meliputi asetaminofen dan AINS. Asetaminofen menjadi lini pertama tata laksana OA. Banyak pasien dapat diterapi hanya dengan asetaminofen oral. AINS merupakan obat yang paling banyak diresepkan untuk terapi OA. AINS bekerja melalui penghambatan tak selektif terhadap enzim siklooksigenase-1 dan 2. Dosis inisiasi harus rendah terlebih dulu, karena efek analgesik bisa tercapai pada dosis rendah.

Efek samping gastrointestinal dan resiko kardiovaskuler membatasi penggunaan jangka panjang AINS pada pasien geriatri. Ko-administrasi dengan inhibitor pompa proton atau misoprostol dapat dilakukan untuk mencegah toksisitas saluran cerna. Direkomendasikan perhatian khusus jika AINS diberikan pada pasien dengan resiko kardiovaskuler, demikian juga

pemakaian inhibitor selektif COX-2 (Altman dan Lozada, 1998).

Analgesik opioid direkomendasikan secara terbatas untuk pasien yang gagal atau tidak mampu mentolerir terapi dengan asetaminofen, AINS, atau tramadol, dan masih mengalami nyeri parah. Namun harus dicermati bahwa walaupun opioid efektif untuk meredakan nyeri, namun juga memiliki efek samping penurunan kapasitas mental pada pasien dewasa. Sediaan transdermal fentanil dilaporkan mampu mengatasi nyeri sedang hingga parah pada pasien OA (Solomon *et al.*, 2010).

Tramadol bisa dipertimbangkan sebagai terapi alternatif bagi pasien yang tidak bisa menolerir AINS atau sebagai terapi pendamping AINS. Sediaan tramadol lepas lambat mampu mengatasi nyeri pada OA lutut dan pinggul. Namun pemakaian tramadol sering dihentikan karena efek sampingnya. Tidak adanya efek antiinflamasi juga membatasi efektivitas tramadol (Kroenke *et al.*, 2009; Rosenberg, 2009).

Terapi Intra-Articular

Injeksi kortikosteroid memperlambat infiltrasi sel *macrophage-like synovium* pada OA.

Injeksi kortikosteroid berguna untuk eksaserbasi akut OA, namun efikasinya untuk nyeri jangka panjang belum dipastikan.

Injeksi asam hialuronat membantu meningkatkan elastisitas dan viskositas persendian, dan menunjukkan efek yang sama dengan injeksi kortikosteroid. Namun injeksi ini lebih mahal harganya. Selain itu dari hasil uji klinik acak, senyawa ini tidak menunjukkan efek memodifikasi penyakit (Ara dan Alam, 2011).

Terapi Pemodifikasi Penyakit

Senyawa golongan ini meliputi obat-obat yang ditujukan untuk mencegah, memperlambat, menstabilkan perkembangan OA atau bahkan menyembuhkan.

Tetrasiklin

Selain memiliki efek antimikroba, tetrasiklin merupakan inhibitor metalloproteinase jaringan, diduga berhubungan dengan sifatnya sebagai pengkhelet ion Ca dan Zn. Minosiklin, salah satu antibiotik turunan tetrasiklin, telah digunakan untuk terapi OA. Doksisisiklin secara klinis menunjukkan penghambatan aktivitas *articular cartilage*. Sebuah studi terhadap wanita obesitas penderita OA,

secara radiologi nampak bahwa doksisisiklin menunda progresi penyempitan *joint space*. Namun penggunaan doksisisiklin dibatasi oleh efek sampingnya seperti mual, *heartburn*, dan fotosensitivitas.

Obat-Obat Lain

Glycosaminoglycan polysulfuric acid (GAGPS), merupakan glikosaminoglikan yang sangat tersulfatasi, diperoleh dari tulang rawan trakheal dari sapi. Sebuah studi melaporkan setelah 4 minggu pemberian GAGPS, telah terjadi penurunan derajat keparahan OA pada hewan coba (Burkhardt dan Ghosh, 1987).

Diacerein dan metabolit aktifnya, *rhein*, merupakan golongan antrakuinon mirip *senna*, yang dilaporkan mampu menghambat sintesis IL-1 α pada *synovium* penderita OA, serta menurunkan ekspresi reseptor IL-1 pada *chondrocytes*. Pada hewan uji nampak berkurangnya produksi *collagenase* dan kerusakan articular (Martel-Pelletier *et al.*, 1998).

Nutraceutical/Suplemen

Berbagai nutraceutical telah digunakan untuk terapi OA, antara lain: glukosamin, *chondroitin sulfate*, ekstrak jahe, alpukat dan kedelai, herba cakar

kucing, dan tulang rawan hiu. Glukosamin dan *chondroitin sulfate*, merupakan nutraceutical yang memberikan efek paling bermakna dalam terapi OA.

Glukosamin

Glukosamin merupakan suatu amino monosakarida larut air yang merupakan prekursor untuk sintesis protein terlikosilasi dan lemak (Sherman *et al.*, 2012). Salah satu peran fisiologis utama dari glukosamin adalah stimulasi sintesis senyawa-senyawa yang dibutuhkan untuk fungsi persendian. Glukosamin mampu menstimulasi sintesis proteoglikan, menghambat degradasi proteoglikan, serta menstimulasi regenerasi tulang rawan setelah terjadi kerusakan (Kelly, 1998). *Glucosamine sulphate*, baik digunakan tunggal maupun kombinasi dengan *chondroitin sulphate* menunjukkan perbaikan bermakna pada regenerasi tulang rawan (Kamarul *et al.*, 2011).

Chondroitin Sulfate

Chondroitin sulfate (CS) merupakan glikosaminoglikan tersulfatasi yang biasa ditemukan terikat pada protein sebagai bagian dari proteoglikan (Sherman *et al.*, 2012). CS yang tersedia di pasaran umumnya berasal dari trakhea sapi, tulang rawan

hiu atau sumber lain, dengan kemurnian, berat molekul, derajat sulfotasi yang bervariasi.

Saat ini masih terjadi kontroversi terkait penggunaan glukosamin dan *chondroitin*, baik tunggal maupun kombinasinya, untuk terapi OA. Pasien masih menggunakan suplemen ini sebagai terapi komplementer untuk mengatasi gejala yang terkait dengan OA. Walaupun beberapa publikasi melaporkan bahwa senyawa-senyawa ini tidak punya efek dalam mengatasi nyeri dan memodifikasi penyakit, namun masih cukup potensial untuk digunakan. Pertama, dari semua studi yang sudah dilakukan tidak muncul efek samping yang signifikan akibat pemakaian glukosamin maupun *chondroitin*. Kedua, tidak teramatinya efikasi pada beberapa studi disebabkan karena dosis yang digunakan terlalu rendah. Ketiga, testimoni pasien dan *case report* tentang efikasi kedua suplemen ini sangat tinggi (Sherman *et al.*, 2012). Perlu dilakukan studi lebih lanjut untuk mengidentifikasi golongan pasien yang benar-benar membutuhkan terapi alternatif dengan suplemen, dosis optimal, dan rute administrasi optimal untuk memberikan efek terbaik. Diharapkan diperoleh lebih banyak informasi sehingga rekomendasi

penggunaan kedua suplemen ini lebih berdasar.

Penelitian Terkait Target Terapi Baru

Tantangan dalam terapi OA menginduksi banyak penelitian untuk mencari senyawa baru, termasuk berbagai target terapi baru. Salah satunya adalah antagonis reseptor *interleukine-1* (IL-1), karena berbagai sitokin, seperti IL-1 dan TNF α , diproduksi oleh *synovium* dan berkontribusi dalam proses inflamasi di persendian pada OA. Selain itu adalah inhibitor *mitogen-activated protein* (MAP) kinases. MAP kinase merupakan protein sinyaling intrasel yang berperan dalam mengontrol aktivitas jalur yang mengatur produksi berbagai mediator perusak jaringan persendian. Penghambatan MAP kinase dilaporkan mampu memperlambat progresi OA dan mengurangi nyeri, namun data keamanan untuk digunakan pada manusia masih terbatas (Ara dan Alam, 2011).

Kesimpulan

Terapi non farmakologi masih menjadi dasar untuk tata laksana OS. Terapi farmakologi utamanya masih ditujukan untuk mengatasi gejala. Obat-

obat yang mampu memodifikasi penyakit masih sangat diharapkan, namun dibutuhkan evaluasi secara cermat untuk memastikan penggunaannya secara klinis.

Daftar Pustaka

- Altman, R.D. dan Lozada, C.J., 1998. Practice guidelines in the management of osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 6 (Supplement A):22-24.
- Ara, R. dan Alam, M.Z., 2011. Pharmacotherapy for osteoarthritis, a review. *J Medicine*, 12:142-148.
- Biswal, S., Medhi, B., Pandhi, P., 2006. Longterm efficacy of topical nonsteroidal antiinflammatory drugs in knee osteoarthritis: metaanalysis of randomized placebo controlled clinical trials. *J Rheumato.*, 33(9):1841-4.
- Burkhardt, D. dan Ghosh, P., 1987. Laboratory evaluation of antiarthritic drugs as potential chondroprotective agents. *Semin Arthritis Rheum*, 17(1):3-34.
- Kamarul, K., Ab-Rahim, S., Tumin, M., Selvaratnam, L. dan Ahmad, T.S., 2011. A preliminary study of the effects of glucosamine sulphate and chondroitin sulphate on surgically treated and untreated focal cartilage damage. *European Cells and Materials*, 21: 259-271.
- Kelly, G.S., 1998. The role of glucosamine sulfate and chondroitin sulfates in the treatment of degenerative joint disease. *Alternative Medicine Review*, 3(1):27-39.
- Kivitz, A., Fairfax, M., Sheldon, E.A., Xiang, Q., Jones, B.A., dan Gammaitoni, A.R., 2008. Comparison of the effectiveness and tolerability of lidocaine patch 5% versus celecoxib for osteoarthritis-related knee pain: post hoc analysis of a 12 week, prospective, randomized, active-controlled, openlabel, parallel-group trial in adults. *Clin Ther*, 30(12):2366-77.
- Kroenke, K., Krebs, E.E., Bair, M.J., 2009. Pharmacotherapy of chronic pain: a synthesis of recommendations from systematic reviews. *Gen Hosp Psychiatry*, 31(3):206-19.
- Martel-Pelletier, J., Mineau, F., Jolicoeur, F.C., Cloutier, J.M., Pelletier, J.P., 1998. In vitro effects of diacerhein and rhein on interleukin 1 and tumor necrosis factor-alpha systems in human osteoarthritic synovium and chondrocytes. *J Rheumatol*, 25:753-62.
- Rosenberg, M.T., 2009. The role of tramadol ER in the treatment of chronic pain. *Int J Clin Pract*, 63(10):1531-43.
- Zhang, W.Y. dan Po, L.W., 1994. The effectiveness of topically applied capsaicin. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*, 46(6):517-22.
- Sherman, A.L., Ojeda-Correal, G., dan Mena, J., 2012. Use of glucosamine and chondroitin in

persons with osteoarthritis.
Osteoarthritis Supplement, Vol.
4:S110-S116.

Solomon, D.H., Rassen, J.A., Glynn, R.J.,
Garneau, K., Levin, R., dan Lee,
J., 2010. The comparative safety
of opioids for nonmalignant pain
in older adults. *Arch Intern Med*,
170(22):1979–86.