

FAKTOR DOMINAN PADA PENDERITA *OSTEOARTHRITIS* DI RSUD dr. MOHAMAD SOEWANDHIE, SURABAYA, INDONESIA

Bimo Sasono^{1,2}, Nova Aulia Amanda³, Desak Nyoman Surya Suameitria Dewi⁴

¹Departemen Orthopaedi, Fakultas Kedokteran, Universitas Ciputra, Citraland CBD Boulevard, Made, Kec. Sambikerep, Surabaya 60219, Jawa Timur, Indonesia

²Departemen Orthopaedi RSUD dr. Mohamad Soewandhi, Jl. Tambak Rejo No 45-47, Tambakrejo, Kec. Simokerto, Surabaya 60142, Jawa Timur, Indonesia

³Instalasi Gawat Darurat, RSUD dr. Mohamad Soewandhi, Jl. Tambak Rejo No 45-47, Tambakrejo, Kec. Simokerto, Surabaya 60142, Jawa Timur, Indonesia

⁴Departemen Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Ciputra, Citraland CBD Boulevard, Made, Kec. Sambikerep, Surabaya 60219, Jawa Timur, Indonesia
Email: ¹bimo.sasono@ciputra.ac.id

ABSTRAK

Osteoarthritis (OA) adalah penyakit sendi yang paling umum dijumpai pada orang dewasa di seluruh dunia. Penyakit ini menyebabkan rasa sakit pada tulang dan kerusakan pada sendi sehingga mengganggu aktivitas sehari-hari. Faktor risikonya adalah umur, jenis kelamin, obesitas, keturunan, hormonal, inflamasi, metabolik dan mekanik. Terdapat 1.353 kasus di klinik rawat jalan dr. Rumah Sakit Mohamad Soewandhie yang telah terdaftar sebagai pasien Osteoarthritis (OA) pada Januari hingga Desember 2017 (Laki-laki = 33,5%, Perempuan = 66,4%). Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menentukan karakteristik pasien dengan OA di klinik rawat jalan dr. Rumah Sakit Mohamad Soewandhie. Penelitian ini adalah penelitian deskriptif retrospektif pasien OA yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Terdapat 705 pasien yang terlibat pada penelitian ini, sebanyak 22,1% adalah pria dan 77,9% adalah perempuan. Berdasarkan faktor umur, sebesar 38,8% berumur 61-70 tahun (rata-rata = 61,8), 77,9% adalah perempuan, 50,9% memiliki obesitas (IMT = 26,9 kg/m²), 10,4% memiliki riwayat trauma, 2% terdapat faktor keturunan, 20,1% disertai dengan diabetes mellitus (DM). Sebanyak 15,9% pasien OA mengidap hiperkolesterolemia, 4% *hyperuricemia*, 0,7% *rheumatoid arthritis*, 0,1% *gout arthritis*, dan 87% pasien perempuan telah mengalami menopause. Faktor dominan pada penderita OA di RSUD dr. M. Soewandhie adalah usia pasien yang > 50 tahun, jenis kelamin wanita terutama menopause dan obesitas

Kata kunci: *Osteoarthritis*, Faktor risiko, Menopause

ABSTRACT

Osteoarthritis (OA) is the most common joint disease of adults worldwide. This disease causes pain in the bone and joint disability that disturb daily activities. The risk factors were age, gender, obesity, genetic, hormonal, inflammation, metabolic and mechanical. From January to December 2017 there were 1,353 cases in outpatient clinic dr. Mohamad Soewandhie Hospital who had registered patients with OA (male = 33.5%, female= 66.4%). The aim of the study was to determine the characteristic patient with OA at outpatient clinic dr. Mohamad Soewandhie Hospital. This study was a descriptive retrospective patient with OA who fulfilled inclusion and exclusion criteria. There were 705 patients that was included in this study, 22.1% were male and 77.9% were female. Based on age factor, 38.8% were at 61-70 years old (average = 61.8), 77.9% were female, 50.9% had obesity (BMI = 26.9 kg/m²), 10.4% had traumatic history, 2% had genetic factor, and 20.1% had diabetes mellitus (DM), 15.9% associated with hypercholesterolemia, 4%

with hyperuricemia, 0.7% with rheumatoid arthritis, 0.1% had gout arthritis and 87% female was menopause. The dominant factor of OA patients in RSUD dr. M. Soewandhie was the patients' age who was > 50 years old, gender which mostly female, especially those who have menopause and obesity.

Keywords: Osteoarthritis, Risk factors, Menopause.

PENDAHULUAN

Osteoarthritis (OA) merupakan penyakit sendi yang paling sering terjadi pada usia dewasa hingga usia lanjut di seluruh dunia. *Osteoarthritis* didefinisikan sebagai penyakit degeneratif yang bersifat progresif pada tulang rawan sendi. Kondisi ini mengakibatkan rasa nyeri, kaku sendi, deformitas, serta ketidaknyamanan saat bergerak.^{1,2,3,4}

Diagnosis OA ditegakkan berdasarkan temuan radiologis dan klinis yang sesuai. Predileksi tersering terjadinya OA adalah ekstremitas inferior yaitu lutut dan panggul, sehingga OA merupakan penyebab tersering terjadinya disabilitas ekstremitas inferior pada usia lanjut.^{5,6,7}

Insiden dan prevalensi OA meningkat seiring dengan bertambahnya umur dan obesitas. Faktor risiko OA terdiri dari umur, jenis kelamin, obesitas, genetik, dan kondisi sendi yang merefleksikan adanya beban abnormal.⁵ Berdasarkan estimasi, 10-15% dari seluruh populasi umur dewasa diatas 60 tahun menderita OA dengan berbagai spektrum derajat keparahan. Penderita perempuan memiliki prevalensi lebih tinggi daripada penderita laki-laki.⁸

Di Australia, penyakit OA tercatat empat juta penduduk menderita OA dan menghabiskan biaya perawatan sebanyak 5,5 miliar dolar Amerika,⁹ dengan prevalensi penderita perempuan lebih banyak.^{10,11} Data tersebut menunjukkan bahwa penelitian untuk memahami faktor risiko OA penting untuk dilaksanakan

Berdasarkan data dari Kementerian Kesehatan RI, jumlah penderita penyakit sendi terutama OA sebanyak 55 juta orang (24,7%), yang terdiri dari: rentang umur 55 – 64 tahun sebanyak 45%, 65 – 74 tahun 51,9% dan umur diatas 75 tahun 54,8%. Data Riskesdas 2013 juga menunjukkan bahwa kecenderungan prevalensi penyakit sendi/rematik/encok berdasarkan wawancara tahun 2013 (24,7%) lebih rendah dibanding tahun 2007 (30,3%), sedangkan prevalensi penyakit sendi di Provinsi Jawa Timur sebanyak 26,9%. Di kota Surabaya masih belum didapatkan data prevalensi penyakit sendi terutama OA.¹²

Berdasarkan penelusuran rekam medis pada tahun 2016-2017 di RSUD dr. Mohamad Soewandhie tercatat 1.353 pasien dengan diagnosis OA yang terdiri dari 454 (33,5%) pasien laki-laki dan 899 (66,4%) perempuan. Sebagian besar pasien perempuan berumur diatas 50 tahun dan mengalami menopause. Tingginya angka prevalensi Osteoarthritis (OA) ini menyebabkan diperlukan penelitian mengenai gambaran karakteristik

penderita OA dengan harapan dapat menjadi bahan untuk penelitian dan pencegahan dikemudian hari.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah penelitian deskriptif dengan metode retrospektif terhadap data rekam medik penderita OA di Instalasi Rawat Jalan Orthopedi RSUD dr. Mohamad Soewandhie Surabaya periode Januari – Desember 2017 dengan tujuan mengetahui karakteristik penderita OA(Osteoarthritis) di Instalasi Rawat Jalan Orthopedi RSUD dr. Mohamad Soewandhie Surabaya, Provinsi Jawa Timur.

Data yang digunakan pada penelitian ini adalah semua pasien yang tercatat dalam rekam medik dengan diagnosa OA yang pernah datang di Instalasi Rawat Jalan Orthopedi RSUD dr. Mohamad Soewandhie Surabaya dalam kurun waktu Januari – Desember 2017 dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Didapatkan rekam medik pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi adalah sebanyak 705 pasien. Studi ini terbebas dari persetujuan etik karena studi ini tidak diwajibkan untuk mendapat persetujuan etik dari Komisi Etik Penelitian RSUD dr. Mohamad Soewandhi.

Kriteria inklusi

Kriteria inklusi pada sampel penelitian ini adalah pasien dengan diagnosis OA di Instalasi Rawat Jalan Orthopedi RSUD dr. Mohamad Soewandhie yang memenuhi kriteria klinis dan radiologis, yaitu sesuai dengan kriteria American Collage of Rheumatologi Assosiation (ACR) dan kriteria radiolog Killgren-Laurence.

Kriteria eksklusi

Kriteria eksklusi pada sampel penelitian ini adalah pasien rekam medik OA yg tidak lengkap dan dengan diagnosa *rheumatoid* seperti *rheumatoid arthritis* atau *systemic lupus erythematosus (SLE)*. Pasien dengan deformitas lutut atau panggul kongenital yang diderita sejak kecil.

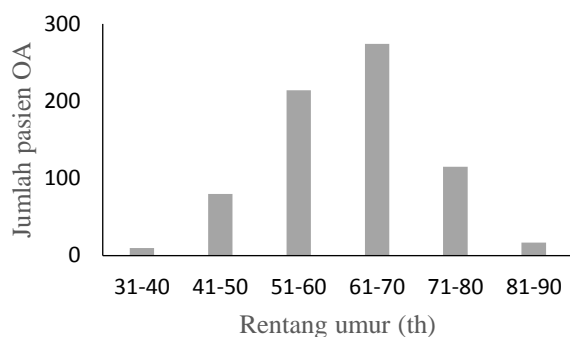
Variabel penelitian

Variabel penelitian terdiri dari umur, jenis kelamin, faktor keturunan, penyakit metabolik, faktor hormonal, riwayat trauma, faktor inflamasi, dan obesitas.

HASIL

1. Data Subjek Penelitian Berdasarkan Umur

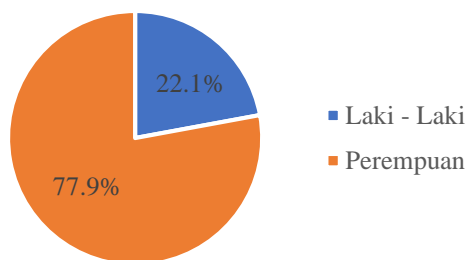
Penderita OA terbanyak adalah pada kelompok umur 61-70 yaitu sebanyak 274 pasien (38,8%). kemudian kelompok umur 51-60 tahun sebanyak 214 (30,4%), dan terendah adalah pada kelompok kelompok umur 31-40 tahun, yaitu sejumlah 10 orang (1,4%) (Gambar 1).



Gambar 1. Distribusi umur pada penderita OA.

2. Data subjek berdasarkan jenis kelamin

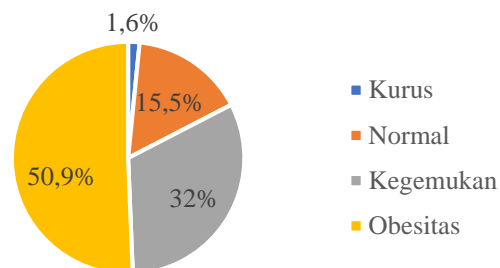
Distribusi prevalensi penderita OA di Instalasi Rawat Jalan RSUD dr. Mohamad Soewandhie pada tahun 2017 memperlihatkan bahwa penderita OA berdasarkan jenis kelamin perempuan lebih banyak dari laki-laki (Gambar 2).



Gambar 2. Distribusi frekuensi penderita OA berdasarkan jenis kelamin.

3. Data Subjek Penelitian Berdasarkan Indeks Massa Tubuh (IMT)

Indeks Masa Tubuh rata-rata penderita OA di Instalasi Rawat Jalan RSUD dr. Mohamad Soewandhie yaitu 26,9 kg/m². Pada studi ini didapatkan bahwa IMT penderita OA terbesar terdapat pada kelompok obesitas 359 pasien (50,9%) disusul dengan kegemukan yaitu 226 pasien (32%) dan terendah adalah kelompok kurus sebanyak 11 pasien (1,6%) (Gambar 3).



Gambar 3. Distribusi penderita OA berdasarkan IMT.

4. Data subjek berdasarkan adanya trauma sebelumnya

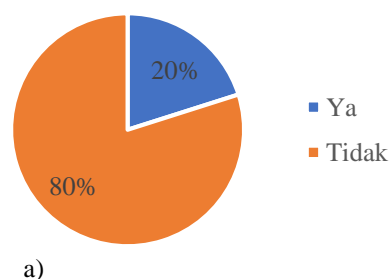
Prevalensi penderita OA yang memiliki riwayat trauma di sendi pada penelitian ini hanya sebesar 73 pasien (10,4%) dari 705 orang. Trauma yang dimaksud adalah seperti riwayat kecelakaan lalu lintas yang melibatkan sendi sehingga menjadi OA, ataupun riwayat sering terjatuh akibat disabilitas sekunder yang disebabkan penyakit yang dimiliki seperti riwayat stroke.

5. Faktor keturunan

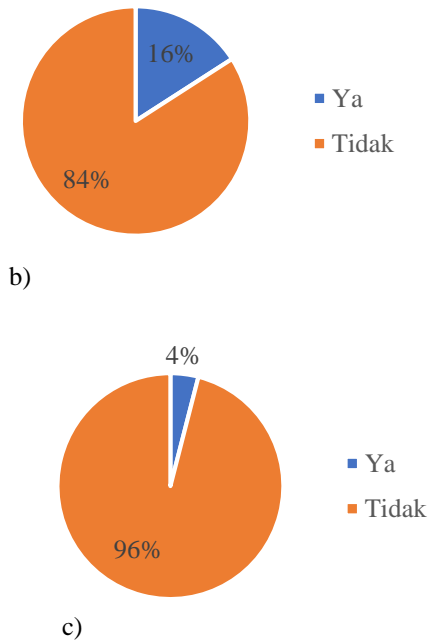
Pada penelitian ini terdapat pasien yang orang tuanya juga memiliki penyakit OA. Sebesar 2% atau sebanyak 14 dari 705 pasien yang memiliki riwayat OA keluarga.

6. Penyakit Metabolik

Beberapa penderita OA di Instalasi Rawat Jalan RSUD dr. Mohamad Soewandhie tahun 2017 memiliki penyakit metabolik yang menyertai yaitu diabetes melitus (DM), hiperkolesterolemia, dan *hyperuricemia*. Hasil menunjukkan bahwa dari 705 orang, terdapat 142 pasien (20,1%) dengan DM, 112 pasien (15,9%) dari 705 orang mempunyai hiperkolesterolemia, dan hanya 28 pasien (4%) dari 705 orang dengan *hyperuricemia* (Gambar 4).



a)



Gambar 4. Prevalensi pasien OA dengan penyakit metabolik. (a) Prevalensi diabetes mellitus; (b) prevalensi hiperkolesterolemia; dan (c) prevalensi *hyperuricemia* pada penderita OA.

7. Penyakit Inflamasi

Terdapat tiga penyakit inflamasi yang diamati pada pasien OA di Instalasi Rawat Jalan RSUD dr. Mohamad Soewandhie tahun 2017 yaitu *rheumatoid arthritis*, *gout arthritis*, dan *juvenile rheumatoid* (Tabel 1).

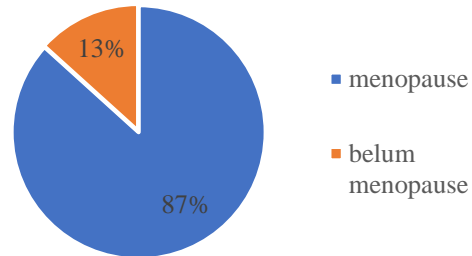
Tabel 1. Prevalensi penyakit inflamasi sebagai penyakit penyerta OA

Penyakit inflamasi	Jumlah pasien	Persentase (%)
<i>Rheumatoid arthritis</i> (RA)	5	0,7
<i>Gout arthritis</i> (GA)	1	0,1
<i>Juvenile rheumatoid</i> (Juv RA)	0	0

Pasien dengan riwayat penyakit *rheumatoid arthritis* sebanyak 5 pasien (0,7%) dari 705 pasien dan hanya 1 pasien (0,1%) yang memiliki *gout arthritis* dan tidak ada yang memiliki *juvenile rheumatoid arthritis*. Pada *rheumatoid arthritis* terjadi proses inflamasi lebih berat dibandingkan dengan OA (Tabel 1).

8. Prevalensi Perempuan dengan Menopause

Pasien OA berjenis kelamin perempuan dengan menopause didapatkan 478 perempuan (87%) dari 549 perempuan yang didiagnosis OA dan belum menopause 71 perempuan (13%) (Gambar 5).



Gambar 5. Prevalensi pasien OA berjenis kelamin perempuan berdasarkan status menopause

PEMBAHASAN

Hubungan antara umur dan risiko terjadinya OA tampak dari penelitian ini, semakin bertambahnya usia prevalensi semakin meningkat. Hal ini sesuai dengan teori penurunan kemampuan sel kondrosit menghasilkan kolagen dan *extracellular matrix*. Mekanisme dasar seluler yang mengatur keseimbangan jaringan kartilago akan semakin melemah seiring bertambahnya umur, sehingga menyebabkan kerusakan sendi.¹³

Hasil penelitian menunjukkan prevalensi OA terbanyak usia 61-70 tahun (38,8 %) dan terbanyak kedua pada usia 51-60 (30,4%). Penelitian di *Kenyatta National Hospital*, Kenya, Afrika pada tahun 2012 menyatakan bahwa dari 201 penderita OA, rata-rata berumur 61,4 tahun. Penelitian yang dilakukan di Medan pada tahun 2016 menunjukkan bahwa prevalensi tertinggi penderita OA di unit rawat jalan RSUD Dr. Pirngadi Medan adalah kelompok umur 45-59 tahun yaitu 39,6% disusul kelompok umur 60 -70 tahun sebanyak 37,5%.^{14, 15}

Berdasarkan jenis kelamin, perempuan memiliki risiko lebih tinggi untuk menderita OA dibandingkan dengan laki-laki, namun juga berpotensi untuk menderita derajat OA yang lebih berat dari pda laki-laki.. Risiko OA pada wanita semakin meningkat seiring dengan bertambahnya usia menuju masa menopause yang mendasari hipotesis bahwa faktor hormonal berperan penting dalam proses terjadinya OA. Penelitian terdahulu berusaha membuktikan bahwa terdapat efek dari estrogen baik secara endogen maupun eksogen terhadap kejadian OA.¹³

Hasil penelitian Nour *et al.* (2013) yang dilakukan terhadap 201 penderita OA, 82,1% penderita berjenis kelamin perempuan.¹⁴ Hasil penelitian ini senada pula

dengan penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Arissa di RSUD Soedarso Pontianak dan M. Juliana di unit rawat jalan RSUD Dr. Pirngadi Medan dimana prevalensi penderita OA perempuan di RSUD Soedarso Pontianak sebesar 67% dari 149 orang dan sebanyak 80,2% di RSUD Dr. Pirngadi Medan.^{15,16}

Obesitas dan kegemukan sudah lama dikenal sebagai faktor risiko yang sangat berpengaruh terhadap OA, terutama OA lutut. Hasil penelitian Niu *et al.* (2017) menyebutkan bahwa perempuan dengan penurunan berat badan 5 kg memiliki kemungkinan penurunan risiko simptomatik OA lutut sebanyak 50%. Hubungan antara kegemukan dengan OA lutut sudah dibuktikan, tetapi pengaruhnya akan lebih lemah dibandingkan dengan OA panggul.¹⁷ Peningkatan beban terhadap sendi mungkin adalah kunci utama. Beban yang berlebihan terhadap sendi lutut dan panggul dapat menyebabkan kerusakan sendi sinovial, kegagalan dukungan ligamentum dan bagian struktur yang lain.¹³

Penelitian yang dilakukan oleh Nour *et al.* (2013) menunjukkan bahwa rata-rata IMT dari 201 penderita OA adalah 29,1 kg/m², dengan 41% obesitas dan 32% pada kelompok kegemukan. Hasil penelitian tersebut sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan saat ini.¹⁴ Hasil penelitian Peni (2014) mengenai prevalensi OA lutut di RSUD Dr. Soedarso Pontianak dengan persentase terbesar sebanyak 41,9% dari kelompok obesitas disusul dengan 18,6% kegemukan, dan angka terkecil 0% dari kelompok IMT kurus.¹⁸

Trauma dapat mengakibatkan rusaknya tulang rawan sendi, baik yang berupa trauma akut maupun trauma berulang yang melebihi kekakuan otot dan tendon periartikular untuk menahan beban mekanik dan menyalurkannya ke tulang rawan sendi sehingga terjadi kerusakan dan dapat berkembang menjadi OA.⁵

Pada faktor riwayat trauma, penelitian ini senada dengan penelitian Maharani (2007) di RSUP dr. Kariadi Semarang yang menyatakan bahwa 46% dari 95 penderita OA tidak memiliki riwayat trauma pada sendi yang mengalami OA.¹⁹ Namun, hasil penelitian ini berbanding terbalik dengan penelitian Soeryadi (2017) di Instalasi Rehabilitasi Medik RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado dimana 77,8% dari 27 penderita OA memiliki riwayat trauma sebelumnya.²⁰

Faktor keturunan atau genetik diduga juga berperan dalam terjadinya OA, hal tersebut diduga berhubungan dengan abnormalitas kode genetik untuk sintesis kolagen yang bersifat diturunkan. Kerusakan pada tulang rawan dapat terjadi karena proses transkripsi terganggu akibat adanya mutasi genetik.²¹

Pada penelitian kami didapatkan hanya sebesar 2% atau sebanyak 14 penderita OA yang mempunyai riwayat OA dalam keluarga. Penelitian Soeryadi *et al.* (2017) di Instalasi Rehabilitasi Medik RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado juga melaporkan bahwa hanya

terdapat 8 pasien (29,6%) dari 27 penderita OA yang memiliki keluarga dengan penyakit OA²⁰.

Pada diabetes melitus, keadaan hiperglikemia dapat menyebabkan inflamasi pada sendi dan kerusakan tulang rawan melalui stres oksidatif dan induksi mediator termasuk melalui *Advance glycation end-products* (AGEs). Kelebihan kadar glukosa pada DM tipe 2 disebabkan oleh peningkatan resistensi insulin yang kemungkinan juga terjadi pada perkembangan osteofit dan sklerosis tulang subkondral. Masih diperlukan berbagai penelitian untuk membuktikan keterkaitan antara diabetes melitus terhadap OA.^{22,23,24}

Hasil penelitian pada kelinci dewasa jantan yang telah diberi makanan tinggi lemak membuktikan bahwa terdapat informasi tentang patogenesis hiperkolesterolemia terhadap membran sinovial dan *cartilage-pannus junction*.²⁵ Keadaan hiperlipidemia memicu proses inflamasi sistemik yang ditandai dengan kerusakan jaringan artikular oleh infiltrasi makrofag dalam jumlah besar, transformasi ke *foam cells* dan osteoklas aktif²⁵.

Penelitian Soeryadi (2017) di Instalasi Rehabilitasi Medik RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado menunjukkan hanya 29,6% dari 27 pasien OA memiliki DM²⁰. Hasil penelitian yang dilakukan di Poli Interna RSUD dr. Soebandi Jember menyatakan tidak adanya hubungan antara kadar glukosa darah dan OA lutut ($p=0,90$).²⁶ Penelitian yang dilakukan oleh M. Juliana (2016) di RSUD Dr. Pirngadi didapatkan hanya 16,9% penderita OA yang memiliki penyakit DM.¹⁵

Faktor hiperkolesterolemia berdasarkan hasil penelitian Soeryadi (2017) di Instalasi Rehabilitasi Medik RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado didapatkan hanya 33,3% dari 27 pasien OA yang memiliki hiperkolesterolemia.²⁰ Pada kasus *hyperuricemia*, berdasarkan studi literatur terdahulu yang meliputi 27 penelitian dapat disimpulkan bahwa tidak ada hubungan antara kadar asam urat, gout, dan OA hingga saat ini.²⁷ Masih diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui patogenesis kejadian tersebut.

Pada keadaan menopause, terjadi penurunan kadar estrogen yang memicu peningkatan kadar *pro-inflammatory cytokines* seperti IL-1, TNF α , *growth factor* yang menyebabkan peningkatan aktivasi metaloproteinase matriks (MMP) dan *a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs* (ADAMTS) yang merupakan suatu enzim protease yang mampu merusak kolagen. Pengaruh estrogen dalam menurunkan produksi kolagen tipe II, X, dan XI pada tulang rawan juga mampu menyebabkan degradasi tulang rawan.^{28,29,30}

Studi literatur yang telah dilakukan sebelumnya menyimpulkan bahwa perubahan struktural dan fungsional terjadi secara progresif pada struktur artikular di fase awal menopause dan tetap terjadi saat

post-menopause, memicu kenaikan prevalensi OA dan menyebabkan efek yang besar kepada biaya kesehatan di seluruh dunia.^{28,29,30} Penelitian ini membuktikan bahwa terdapat peranan yang relevan dari hormon estrogen pada keseimbangan jaringan sendi.

SIMPULAN

Berdasarkan studi deskriptif ini dapat disimpulkan bahwa faktor dominan pada penderita *osteoarthritis* di RSUD dr. M. Soewandhie adalah usia > 50 tahun, jenis kelamin wanita terutama menopause dan obesitas.

UCAPAN TERIMAKASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada Direktur RSUD dr. Mohamad Soewandhi, Surabaya yang telah memberikan dukungan dan izinnya dalam penyelesaian penelitian ini. Ucapan terima kasih juga ingin penulis sampaikan kepada Rektor Universitas Ciputra, Surabaya atas bantuan dana dan dukungannya dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. *Harrison's principles of internal medicine, 20 edition*. New York: McGraw-Hill Education; 2018.
2. Aigner T, Kim HA, Roach HI. Apoptosis in osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2004;30(3):639-xi.
3. Akkiraju H dan Nohe A. Role of chondrocytes in cartilage formation, progression of osteoarthritis and cartilage regeneration. *J Dev Biol*. 2015;3(4):177-192.
4. Goldring MB. Chondrogenesis, chondrocyte differentiation, and articular cartilage metabolism in health and osteoarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2012;4(4):269-285.
5. Allen KD dan Golightly YM. State of the evidence. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27(3):276-283.
6. Hunter D. *Osteoarthritis, an issue of clinics in geriatric medicine*. Philadelphia: Saunders; 2010.
7. Haq I, Murphy E, Dacre J. Osteoarthritis. *Postgrad Med J*. 2003;79(933):377-383.
8. WHO. *Chronic rheumatic conditions*. Geneva: World health organization; 2018, diunduh dari <http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/>, tanggal 14 Juni 2020.
9. Ackerman IN, Bohensky MA, Pratt C, Gorelik A, Liew D. *Counting the cost: the current and future burden of arthritis*. Melbourne: Arthritis Australia; 2016, diunduh dari https://arthritisaustralia.com.au/wordpress/wp-content/uploads/2017/09/Final-Counting-the-Costs_Part1_MAY2016.pdf, tanggal 14 Juni 2020.
10. Australia Institute of Health and Welfare. *Osteoarthritis*. Canberra: Australia government, Australia institute of health and welfare; 2019, diunduh dari <https://www.aihw.gov.au/getmedia/43aa73b8-e8fc-41c9-b5a9-8615345f5c59/Osteoarthritis.pdf.aspx?inline=true>, tanggal 13 Juni 2020.
11. CDC. *Osteoarthritis (OA)*. Atlanta: Centers for disease control and prevention; 2020, diunduh dari <https://www.cdc.gov/arthritis/basics/osteoarthritis.htm>, tanggal 13 Juni 2020.
12. Kementerian Kesehatan RI. *Riset kesehatan dasar risekesdas 2013*. Jakarta: Badan penelitian dan pengembangan Kesehatan kementerian Kesehatan RI; 2013, diunduh dari http://labdata.litbang.kemkes.go.id/images/download/laporan/RKD/2013/Laporan_risikesdas_2013_final.pdf, tanggal 13 Juni 2020.
13. Litwic A, Edwards MH, Dennison EM, Cooper C. Epidemiology and burden of osteoarthritis. *Br Med Bull*. 2013;105:185-199.
14. Nour HA, Oyoo GO, Joshi MD, Otsyeno FMT. Patterns of knee, hip and hand osteoarthritis in Kenyatta National Hospital. *East Afr Ortho J*. 2013;7(1):53-56.
15. M. Juliana R. Karakteristik penderita osteoarthritis rawat jalan di RSUD Dr. Pirngadi Medan tahun 2015 [skripsi]. Medan: Universitas Sumatera Utara; 2016.
16. Arrisa MI. Pola distribusi kasus osteoarthritis di RSU Dokter Soedarso Pontianak periode 1 Januari 2008 - 31 Desember 2009. *Jurnal Mahasiswa PSPD FK Universitas Tanjungpura*. 2013;1(1), diunduh dari <http://jurnal.untan.ac.id/index.php/jfk/article/view/1772>, tanggal 12 Juni 2020.
17. Niu J, Clancy M, Aliabadi P, Vasan R, Felson DT. Metabolic syndrome, its components, and knee osteoarthritis: the framingham osteoarthritis study. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(6):1194-1203.
18. Peni, P. Hubungan indeks massa tubuh (IMT) dengan nyeri, kekakuan sendi dan aktivitas fisik pada pasien osteoarthritis lutut di poliklinik bedah ortopedi RSU Dr. Soedarso Pontianak Tahun 2013. *Jurnal Mahasiswa Fakultas Kedokteran Untan*. 2014;1(1), diunduh dari <https://www.neliti.com/publications/206353/hubungan-indeks-massa-tubuh-imt-dengan-nyeri-kekakuan-sendi-dan-aktivitas-fisik#cite>, tanggal 12 Juni 2020.
19. Maharani EP. Faktor-faktor risiko osteoarthritis lutut (studi kasus di Rumah Sakit Dokter Kariadi Semarang) [tesis]. Semarang: Universitas Diponegoro; 2007.
20. Soeryadi A, Gessal J, Sengkey LS. Gambaran faktor risiko penderita osteoarthritis lutut di instalasi

- rehabilitasi medik RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado periode Januari –Juni 2017. *Jurnal E-Clinic*. 2017;5(2):267-273.
21. Vertti RDAP, Astorga JRA, Martínez JM, Marin AYG, Galarza FFG, Guzman DD, et al. Brief review of genomics in osteoarthritis. *Int J Orthop*. 2015;2(4):341-346.
 22. King KB dan Rosenthal AK. The adverse effects of diabetes on osteoarthritis: update on clinical evidence and molecular mechanisms. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(6):841-850.
 23. Mendes AF, Rosa SC, Rufino AT, Ribeiro M, Judas F. Diabetes-induced osteoarthritis: role of hyperglycemia in joint destruction. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16(Suppl 1):S1.
 24. Schett G, Kleyer A, Perricone C, Sahinbegovic E, Iagnocco A, Zwerina J, et al. Diabetes is an independent predictor for severe osteoarthritis: results from a longitudinal cohort study. *Diabetes Care*. 2013;36(2):403-409.
 25. Prieto-Potín I, Roman-Blas JA, Martínez-Calatrava MJ, Gómez R, Largo R, Herrero-Beaumont G. Hypercholesterolemia boosts joint destruction in chronic arthritis. An experimental model aggravated by foam macrophage infiltration. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(4):R81.
 26. Astutik F, Santoso A, Hairuddin H. Hubungan kendali glukosa darah dengan osteoarthritis lutut pada pasien DM di RSD Dr. Soebandi. *Pustaka Kesehatan*. 2014;2(2):221-225.
 27. Ma CA dan Leung YY. Exploring the link between uric acid and osteoarthritis. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:225.
 28. Roman-Blas JA, Castañeda S, Largo R, Herrero-Beaumont G. Osteoarthritis associated with estrogen deficiency. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(5):241.
 29. Sasono B, Rantam FA, Suroto H, Notobroto HB, Am A. The effect of estrogen on type 2 collagen levels in the joint cartilage of post-menopausal murine subjects. *J Hard Tissue Biol*. 2019; 28(3):245-250.
 30. Sasono B, Suroto H, Utomo DN, Am A, Notobroto HB, Tinduh D, et al. RUNX2 and SOX9 expression on chondrocyte hypertrophy formation in post-menopausal osteoarthritis mechanism (an experimentation on rat model). *Indian Vet J*. 2019; 96(10):41-44.