

HUBUNGAN KADAR C-TERMINAL TELOPEPTIDE KOLAGEN TIPE-II (CTX-II) URIN DENGAN DERAJAT KERUSAKAN SENDI PADA PASIEN OSTEOARTRITIS LUTUT

Kusworini Handono¹, Farida¹, BP Putra Suryana², dan Enny Listyawati³

Departemen Patologi Klinik¹, Departemen Ilmu Penyakit Dalam², dan Departemen Radiologi³
Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/Rumah Sakit Dr Saiful Anwar, Malang

ABSTRAK

Pemeriksaan radiografik telah digunakan untuk diagnosis OA dan menetapkan beratnya kerusakan sendi. Kadar CTX-II urin merupakan petanda biokimia untuk menilai progresivitas kerusakan rawan sendi. Tujuan penelitian ini adalah menganalisis hubungan kadar CTX-II urin dengan beratnya kerusakan rawan sendi OA lutut secara radiografik. Diteliti 40 pasien OA lutut simtomatik (diagnosis berdasarkan kriteria ACR) yang berobat ke poliklinik Rematologi RS dr Saiful Anwar, Malang dan 40 kontrol sehat dengan umur dan jenis kelamin yang sebanding. Kerusakan sendi lutut dinilai dengan pemeriksaan radiografik yang dilakukan pada pasien dengan posisi berdiri semi fleksi anteroposterior dan lateral pada kedua lutut. Berat ringannya kerusakan sendi ditentukan berdasarkan kriteria Kellgren-Lawrence (K-L). Kadar CTX-II urin diukur menggunakan metoda ELISA kompetitif. Hubungan antara kadar CTX-II urin dengan derajat kerusakan sendi dianalisa dengan uji korelasi Spearman. Signifikansi statistik ditentukan bila nilai $P < 0,05$. Rerata kadar CTX-II urin pada pasien OA nyata lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol sehat (447,7 (SB 316,39) ng/ml vs 289,0 (SB 168,01) ng/mmol, $P = 0,023$). Terdapat perbedaan yang bermakna antara kadar CTX-II urin pada kelompok K-L derajat ≤ 2 dengan kelompok K-L derajat > 2 (240,35 (SB 88,90) ng/mmol vs 728,24 (SB 296,15) ng/mmol; $P = 0,001$). Didapatkan adanya korelasi positif kuat antara kadar CTX-II urin dengan derajat kerusakan sendi radiografik OA ($r = 0,734$; $P < 0,0001$). Terdapat hubungan tingginya kadar CTX-II urin dengan beratnya kerusakan sendi lutut OA. [MEDICINA. 2012;43:139-45].

Kata kunci : Osteoarthritis lutut, CTX-II urin, derajat kerusakan sendi radiografik

RELATIONSHIP OF URINARY C-TERMINAL TELOPEPTIDE COLLAGEN TYPE-II (CTX-II) LEVEL WITH THE DEGREE OF JOINT DAMAGE IN PATIENTS WITH KNEE OSTEOARTHRITIS

Kusworini Handono¹, Farida¹, BP Putra Suryana², dan Enny Listyawati³

Departemen of Clinical Pathology¹, Internal Medicine², and
Radiology³, Medical School, Brawijaya University /Saiful Anwar Hospital, Malang

ABSTRACT

Radiography of the knee is used to confirm the diagnosis and classification of knee OA severity. Urinary CTX-II is a biochemical marker for assessing cartilage degradation of knee OA. This research aimed to analyze the correlation between the level of urinary CTX-II and the radiographic severity of knee OA. Research was conducted in 40 patients with knee OA (ACR criteria) and 40 age and sex matched healthy controls. Weight bearing anteroposterior and lateral semiflexed radiographs were taken of both knee. The patients were stratified based on the Kellgren-Lawrence (K-L) score. Urinary CTX-II level was measured using ELISA competitive method. Correlation between urinary CTX-II level and radiographic knee OA severity was analyzed with Spearman Correlation. Statistical significance level at $P < 0.05$. Mean urinary CTX-II level was significantly higher in patients with OA compared with healthy controls (447.7 (SB 316.39) ng/ml vs 289 (SB 168.01) ng/mmol respectively, $P = 0.023$). There was a significant difference between urinary CTX-II level in patients with grade ≤ 2 K-L knee OA compared with patients with grade > 2 K-L (240.35 (SB 88.90) ng/mmol vs 728.24 (SB 295.15) ng/mmol respectively; $P < 0.001$). The urinary CTX-II level was significantly associated with the degree of joint lesion in patients with OA ($r = 0.734$; $P = 0.0001$). Urinary level of CTX-II is strongly associated with the degree of radiographic joint lesion of OA. [MEDICINA. 2012;43:139-45].

Keywords: knee osteoarthritis, urinary CTX-II level, degree of joint lesion

PENDAHULUAN

Osteoarthritis (OA) merupakan penyakit radang sendi yang paling banyak dijumpai di masyarakat, termasuk di Indonesia. Penyakit ini menyebabkan nyeri dan disabilitas pada pasien sehingga mengganggu aktifitas sehari-hari dan menimbulkan dampak sosial ekonomi yang berat. Kelainan utama OA adalah kerusakan rawan sendi yang disertai dengan penebalan tulang subkondral, pertumbuhan osteofit, kerusakan ligament, dan peradangan pada sinovium, yang dapat menimbulkan efusi sendi.¹

Evaluasi progresivitas penyakit atau hasil pengobatan OA sampai sekarang didasarkan pada pengamatan klinik dan radiografik sendi yang terkena. Disadari kedua parameter tersebut tak dapat memberikan penilaian yang sensitif untuk perkembangan kerusakan rawan sendi OA. Parameter laboratorik yang banyak dipergunakan adalah pengukuran kadar C-reactive protein (CRP) dan laju endap darah (LED) yang hasilnya normal atau sedikit meningkat dan rheuma factor (RF) negatif.² Petanda tersebut juga tidak dapat mencerminkan dengan akurat beratnya kerusakan sendi dan korelasinya buruk dengan kerusakan rawan sendi.^{3,4}

Beberapa petanda biokimia yang dipandang dapat dipergunakan untuk menilai kerusakan rawan sendi antara lain C-terminus $\frac{3}{4}$ fragmen kolagen tipe II (C2C) fragmen C1,2C. Kadar kedua fragmen tersebut dapat dideteksi di cairan sendi dan serum.^{2,4} Beberapa

penelitian menunjukkan adanya peningkatan kadar C2C dan C1,2C dalam serum mengindikasikan adanya peningkatan degradasi rawan sendi. Selain itu dilaporkan pula bahwa kadar C2C juga dapat memprediksi peningkatan risiko progresifitas kerusakan sendi secara radiografis 4 tahun ke depan pada pasien OA dini. Kadar C2C juga dapat digunakan untuk monitoring efek terapi, di mana keberhasilan terapi akan menurunkan kadarnya.⁵ Penelitian lain mendapatkan hasil yang tidak konsisten. Hal itu mungkin berkaitan dengan rendahnya kadar di dalam serum dan pendeknya waktu paruh C2C.⁶

Petanda biokimia lain yaitu C-terminal telopeptide kolagen tipe-II (CTX-II), yang merupakan hasil akhir dari pemotongan C-terminus $\frac{1}{4}$ fragmen kolagen, diekskresikan melalui urin dan kadarnya dapat diukur dalam urin. Kelebihan dari pengukuran kadar CTX-II urin adalah kadarnya akan lebih terkonsentrasi dan cara pengambilan sampel tidak traumatik.^{4,6,7} Penelitian ini bertujuan untuk menilai hubungan antara kadar CTX-II urin dengan beratnya kerusakan sendi pada pasien OA lutut.

BAHAN DAN METODE

Subyek

Subyek yang diteliti adalah empat puluh pasien OA lutut simptomatik yang baru berobat ke poliklinik Reumatologi RS Dr Saiful Anwar (RSSA) Malang, mulai bulan Maret 2009 sampai Oktober 2009. Pasien OA lutut yang diikuti dalam penelitian ini diperoleh dengan cara konsekutif dengan mengikuti kaidah penelitian kasus kontrol. Diagnosis OA lutut ditegakkan berdasarkan gambaran klinis, pemeriksaan fisik lutut, dan hasil foto radiografik (kriteria ACR).⁸ Radiografik lutut dibuat dalam keadaan pasien berdiri, semi fleksi, anteroposterior dan lateral pada kedua lutut. Derajat kerusakan sendi (berat ringannya OA lutut) ditetapkan berdasarkan kriteria Kellgren-Lawrence (K-L) oleh dokter ahli radiologi. Pasien dengan derajat 0 disingkirkan. Diklasifikasikan sebagai OA derajat ringan jika skor K-L pada salah satu sendi lutut ≤ 2 , dan OA derajat sedang/berat jika skor K-L 3 atau 4⁹ (**Tabel 1**).

Sebagai kontrol adalah 40 subjek sehat yang sebanding jenis kelamin, umur, dan indeks masa tubuh (IMT) dengan kelompok pasien OA lutut.

Tabel 1. Klasifikasi radiografi osteoarthritis menurut kriteria Kellgren-Lawrence¹

Derajat	Klasifikasi	Gambaran Radiografis
0	Normal	Tidak ada gambaran radiografis yang abnormal
1	Meragukan	Tampak Osteofit kecil
2	Minimal	Tampak osteofit, celah sendi normal
3	Sedang	Osteofit jelas, penyempitan celah sendi
4	Berat	Penyempitan celah sendi berat dan adanya sklerosis

Subyek tidak diikutkan dalam penelitian bila mempunyai penyakit rematik lain (artritis reumatoid, lupus eritematosus sistemik, dsb), penyakit dengan gangguan fungsi ginjal yang berat, dan penyakit metabolik. Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/ RSSA Malang dan informed consent telah diperoleh dari semua subyek yang diteliti.

Pengukuran kadar CTX-II urin

CTX-II urin adalah petanda biokimiawi degradasi rawan sendi yang merupakan potongan ujung C-terminal telopeptide triple helix kolagen tipe II, yang terdiri dari 6 gugus asam amino non helix.^{3,7} Urin pasien dan kontrol sehat sebanyak 10 cc dikumpulkan pada pagi hari setelah puasa minimal 10 jam, sebagian dipergunakan langsung untuk pengukuran kadar kreatinin urin. Sisanya disimpan dalam lemari pendingin -20°C sampai tercapai jumlah sampel untuk pengukuran kadar CTX-II dengan menggunakan metoda Ezyme Linked Immunosorbent Assay /ELISA kompetitif (Urin CartiLaps®, Nordic Biosciences, Denmark, DT-1CAL4000). Metoda ini menggunakan antibodi monoklonal mencit (mAbF46) yang bereaksi terhadap gugus asam amino EKGDP pada C terminal-telopeptida kolagen tipe II manusia. Gugusan asam amino tersebut dilaporkan hanya dijumpai pada kolagen tipe II

dan tak dijumpai pada kolagen yang lain, termasuk kolagen tipe I atau protein struktural yang lain. Cara pengukuran kadar CTX-II mengacu pada petunjuk dalam kit. Hasil pengukuran dinyatakan dalam ng/ml.

Untuk penetapan kadar CTX-II yang sesungguhnya, kadar tersebut dikoreksi dengan memperhitungkan kadar kreatinin total urin (mmol/L). Kadar kreatinin urin diukur dengan menggunakan metode kimia Jaffe kinetik diperiksa segera setelah diperoleh sampel. Semua pemeriksaan kimia dilakukan dalam duplo di laboratorium Patologi

Klinik RS dr Saiful Anwar, Malang. Satuan kadar CTX-II yang telah dikoreksi dinyatakan dalam ng/mmol. Cut off point ditentukan dengan merujuk pada nilai yang ada pada kit. Nilai normal pada wanita post menopause ditetapkan <300 ng/mmol.¹⁰ Cara penghitungan kadar CTX-II adalah

Analisis statistik

Analisis data dilakukan dengan menggunakan program SPSS for Windows release 11.0. Perbedaan kadar CTX-II urin pada kelompok kasus dan kontrol serta pada masing-masing kelompok OA berat dan ringan dianalisis dengan

Tabel 2. Karakteristik sampel pada kelompok OA lutut dan kontrol sehat

Karakteristik	Kasus OA (n:40)	Kontrol (n:40)
Perempuan	30 (75%)	28 (70%)
Umur (tahun)	42-76 (58,5 (SB 8,75))	39-64 (50,7 (SB 8,24))
IMT (kg/m ²)	19 -36 (25,17(SB 3,61))	20-35 (24,87(SB 4,53))
Obesitas (IMT ≥27 kg/m ²)	9 (22,5%%)	6(30%)
Menopause	19 (47,5%)	18 (45%)
Kadar Kreatinin Serum (mg/dL)	0,97 (SB 0,20)	0,83 (SB 0,21)
Kadar Kreatinin Urin (mmol/L)	11,8 (SB 4,39)	15,4 (SB 3,79)

*P < 0,05 : bermakna

Tabel 3. Karakteristik kelompok subyek dengan OA lutut berdasarkan derajat kerusakan sendi

	OA Derajat ≤ 2 (n: 23)	OA Derajat >2 (n:17)	P
Perempuan, n(%)	19 (82,61%)	11(64,71%)	0,684
Umur (tahun), rerata (SB)	55,4 (SB 7,18)	57,5 (SB 7,76)	0,715
Lama sakit (bulan), rerata (SB)	18,69 (SB 11,11)	24,47 (SB 16,55)	0,133
IMT (kg/m ²), rerata (SB)	24,94 (SB 4,11)	25,18 (SB 4,74)	0,322
Obesitas, n(%)	4(17,4%)	3(17,7%)	0,644
Menopause, n(%)	9(39,13%)	8(47%)	0,189
Skor VAS	5,6	6,1	0,303

*P < 0.05 : bermakna

$$\text{Corrected CTX-II Value (ng/mmol)} = \frac{1000 \times \text{Urin CartiLaps (ng/ml)}}{\text{Creatinine (mmol/ L)}}$$

Student T test. Hubungan antara kadar CTX-II urin dengan derajat kerusakan sendi dianalisis dengan uji korelasi Spearman. Signifikansi statistik ditentukan bila nilai $P < 0,05$.

HASIL

Karakteristik pasien OA lutut dan kontrol sehat pada penelitian ini dapat dilihat pada **Tabel 2**. Sebagian besar (75%) pasien OA adalah wanita. Umur pasien OA berkisar antara 42-76 tahun 58,5 (SB 8,75) tahun dan kontrol berkisar antara 39-64 tahun 50,7 (SB

8,24) tahun. Jumlah wanita usia menopause dan indeks masa tubuh tidak berbeda bermakna antara kelompok pasien dan kelompok kontrol sehat ($P > 0.05$), menunjukkan kelompok sampel dan kontrol yang diteliti adalah sebanding. Pada kedua kelompok ditunjukkan fungsi ginjal yang normal (**Tabel 2**).

Pada penelitian ini didapatkan OA lutut derajat ringan ($K-L \leq 2$) dijumpai pada 23 pasien (57,5%) sedangkan derajat sedang/berat ($K-L$ skor 3 dan 4) sebanyak 17 pasien (42,5 %). Tidak terdapat

perbedaan umur, IMT, lama sakit, dan beratnya nyeri waktu jalan (skor VAS) pada kedua kelompok pasien yang diteliti (**Tabel 3**).

Kadar CTX-II urin nyata lebih tinggi pada kelompok sampel OA dari pada kelompok kontrol ($P = 0,023$). Subyek dengan kadar CTX- II urin yang dinilai tinggi ($>300\text{mg}/\text{mmol}$) juga nyata lebih banyak pada kelompok pasien OA lutut dari pada subyek sehat (**Tabel 4**).

Terdapat perbedaan yang bermakna kadar CTX-II urin pada kelompok OA derajat ringan ($K-L$ derajat ≤ 2) dengan kelompok OA dengan $K-L$ derajat 3 dan 4 ($240,35$ (SB $88,90$) ng/mmol dan $728,24$ (SB $296,15$) ng/mmol , $P=0,001$). Semua pasien OA derajat 3 dan 4 ditunjukkan bahwa kadar CTX-II urin > 300 ng/mmol (**Tabel 5**)

Hasil uji korelasi Spearman menunjukkan adanya hubungan yang bermakna antara kadar CTX-II urin dengan derajat kerusakan sendi pada pasien osteoarthritis dengan nilai korelasi (r) sebesar $0,734$; $P < 0,0001$ (**Gambar 1**).

Tabel 4. Kadar CTX-II urin pada kelompok pasien OA dan kontrol sehat

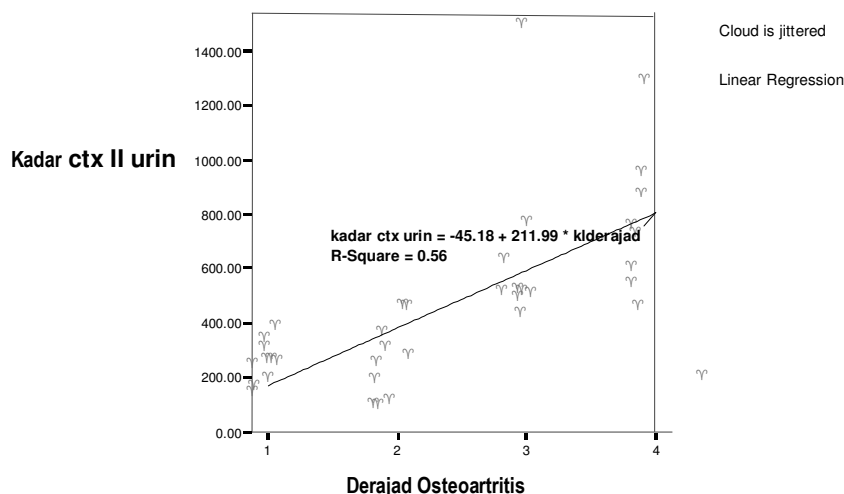
Karakteristik	Kasus OA (n:40)	Kontrol (n:40)	P
CTX-II urin (ng/mmol), rerata (SB)	447,7 (SB 316,39)	289 (SB 168,01)	0,023*
CTX-II urin $>300\text{ng}/\text{mmol}$, n(%)	27 (60,75%)	7(17,50%)	0,004*

* $p < 0.05$: bermakna

Tabel 5. Kadar serum kreatinin dan CTX-II urin pada pasien OA berdasarkan derajat KL

	OA Derajat ≤ 2 (n: 23)	OA Derajat 3 dan 4 (n:17)	P
CTX-II Urin (ng/mmol)	240,35 (SB 88,90 (110-418)	728,24 (SB 296,15) (425 – 1484)	0,001*
CTX- II urin $>300\text{ng}/\text{mmol}$	10 (45%)	17 (100%)	0,001*

* $p < 0.05$: bermakna



Gambar 1. Korelasi antara kadar CTX-II urin dengan beratnya OA lutut berdasarkan kriteria Kelgreen –Lawrence.

DISKUSI

Kadar CTX-II urin pada pasien osteoarthritis

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kadar CTX-II urin pada pasien OA lebih tinggi secara bermakna dari pada kontrol ($447,7$ (SB $316,39$) ng/mmol vs 289 (SB $168,01$) ng/mmol , $P=0,023$). Oleh karena umur, indek masa tubuh dan jumlah wanita yang menopause tak berbeda antara kelompok pasien OA dan kontrol sehat, maka dapat disimpulkan bahwa perbedaan

yang nyata pada ekskresi CTX-II urin timbul karena proses OA sendiri. Kadar CTX-II pada kelompok pasien OA derajat berat (K-L 3 atau 4) nyata lebih tinggi dari pada kelompok pasien dengan OA derajat ringan (240,35 (SB 88,90) ng/mmol vs 728,24 (SB 296,15) ng/mmol, $P=0,001$). Dengan uji korelasi Spearman didapatkan hasil korelasi kuat antara peningkatan kadar CTX-II urin dengan derajat kerusakan sendi ($r=0,734$; $P<0,0001$). Hasil penelitian ini mendukung hasil penelitian-penelitian lain yang mengaitkan CTX-II dengan beratnya kerusakan sendi OA lutut.^{4,6,11-15} Beberapa penelitian melaporkan bahwa peningkatan kadar CTX-II urin juga berhubungan dengan progresivitas OA pinggul.^{15,16} Hasil suatu penelitian kohort menunjukkan bahwa pada pasien-pasien dengan OA yang tak progresif kadar CTX-II urin tetap stabil, sedangkan pada pasien-pasien yang progresif kadar CTX-II semakin meningkat.¹³ Penelitian Min-Chan dkk¹⁷ menunjukkan bahwa peningkatan kadar CTX-II urin berhubungan dengan perubahan gambaran radiologi pada tulang belakang sehingga diyakini petanda ini dapat digunakan untuk melihat aktifitas penyakit. Perubahan kadar CTX-II urin juga berkaitan dengan keberhasilan menekan peradangan dan upaya penurunan berat badan masif pada OA lutut.¹⁸

Adanya korelasi kadar CTX-II urin dengan beratnya kerusakan rawan sendi juga dijumpai pada pasien dengan penyakit rematik sendi lain dengan kerusakan rawan sendi seperti artritis reumatoid,¹⁹ degenerasi diskus vertebra/

spondylosis²⁰ dan ankylosing spondylitis.²¹ Disimpulkan bahwa peningkatan kadar CTX-II urin berhubungan dengan perubahan gambaran radiografi pada tulang belakang pada ankylosing spondylitis dan disimpulkan bahwa petanda ini dapat digunakan untuk melihat aktifitas penyakit.²¹ Selanjutnya dilaporkan bahwa ekskresi CTX-II meningkat sesuai dengan beratnya kerusakan sendi OA, tapi kemudian kadarnya mendatar dan mungkin mulai menurun pada stadium akhir OA karena sedikitnya rawan sendi yang tersisa.¹³

Keunggulan CTX-II urin untuk deteksi kerusakan rawan sendi

Kolagen tipe II sangat memungkinkan digunakan sebagai petanda degradasi rawan sendi. Berbagai alasan telah dikemukakan bahwa kolagen tipe II merupakan kolagen utama yang menyusun matriks ekstraseluler rawan sendi dan spesifik untuk rawan sendi artikuler, walaupun dapat juga ditemukan di humor vitreus bola mata dan pada nukleus pulposus diskus vertebra lumbalis dalam jumlah kecil. Pada keadaan normal turnover kolagen tipe II sangat lambat dengan biological half life sekitar 117 tahun pada rawan sendi orang dewasa, sehingga dapat dideteksi dengan cepat apabila terdapat gangguan turnover.²²

Pada kondisi peradangan sendi maka akan terjadi degradasi/pemotongan triple helix kolagen tipe II oleh enzim kolagenase akan menghasilkan suatu neoepitop C-terminus $\frac{3}{4}$ fragmen kolagen tipe II (C2C),

potongan-potongan C2C (C1,2C) dan CTX-II. Epitop C2C merupakan produk potongan pertama kolagen tipe II yang terletak pada C-terminus $\frac{3}{4}$ panjang kolagen tipe II yang kadarnya dapat dideteksi di serum dan cairan sendi. Adanya peningkatan C2C mengindikasikan adanya peningkatan degradasi rawan sendi. Epitop C1,2C merupakan produk potongan kedua dari kolagen tipe II C2C. Sesuai dengan namanya C1,2C ini juga dihasilkan oleh adanya degradasi kolagen tipe I, sehingga C1,2C ini tidak spesifik mencerminkan hasil degradasi kolagen tipe II. Kadar C1,2C dapat di deteksi di serum dan cairan sendi.^{22, 23}

Epitop CTX-II merupakan produk hasil potongan kolagen tipe II pada bagian telopeptida C-terminal yang terdiri dari 6 gugus asam amino, di mana kadarnya dapat dideteksi di urin. Karena kolagen tipe II spesifik untuk rawan sendi dan merupakan komponen kolagen terbanyak matriks rawan sendi, dan juga karena osteoarthritis sering dihubungkan dengan degradasi kolagen tipe II, maka ekskresi CTX-II di urin secara adekuat mencerminkan adanya destruksi rawan sendi pada osteoarthritis.

Kelemahan pemeriksaan CTX-II urin adalah sangat dipengaruhi oleh fungsi ginjal penderita. Untuk itu maka perhitungan kadar CTX-II di urin, hasil akhirnya harus dikoreksi dengan kadar kreatinin urin. Pada penderita dengan penurunan fungsi ginjal maka kemampuan untuk mensekresi CTX-II di urin akan menurun sehingga akan didapatkan kadar CTX-II urin yang rendah palsu.²³ Penelitian

ini dilakukan pada subjek dengan fungsi ginjal yang masih dalam batas normal, sehingga pengaruh faktor kelainan ginjal dalam sekresi CTX II dapat disingkirkan.

Kelemahan penelitian ini adalah desain potong lintang dan beratnya OA ditentukan berdasarkan tanda klinis dan foto radiografik, sehingga hasilnya belum dapat dipergunakan untuk meramal (prediksi) kerusakan sendi. Untuk melihat adanya degradasi rawan sendi idealnya digunakan MRI sebagai baku emas.

SIMPULAN DAN SARAN

Sebagai simpulan, hasil penelitian ini mendukung pandangan bahwa kadar CTX-II urin berhubungan dengan derajat beratnya OA lutut. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk menetapkan nilai diagnostik CTX-II dalam memprediksi kerusakan sendi pasien reumatik.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih disampaikan para peneliti kepada Direktur RS Dr Saiful Anwar melalui Kepala Bidang Pendidikan dan Penelitian sebagai penyandang dana dan fasilitator dalam pelaksanaan penelitian ini. Terima kasih juga disampaikan kepada Prof. DR. Dr. Handono Kalim, SpPD-KR (Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUB/RSSA Malang) sebagai penasehat ahli dalam penelitian ini. Disampaikan pula rasa terima kasih yang tidak terhingga kepada seluruh pasien osteoarthritis serta semua pihak yang terlibat dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Belo JN, Berger MY, Reijman M, Koes BW, Bierma-Zeinstra SM. Prognostic Factors of Progression of Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of Observational Studies. *Arthritis & Rheumatism*. 2007;57(1):13-26.
2. Kuna AT. Laboratory standards in diagnosis and therapy monitoring of Osteoarthritis. *Intern Fed Clin Chem and Lab Med*. 2006;17(3).
3. Ofluoglu D, Ofluoglu O. Assessment of Disease Activity and Progression of Osteoarthritis With Using Molecular Markers of Cartilage and Synovium Turnover. *Current Rheumatol Rev*. 2005;1(1):29-32.
4. Garnero P, Piperno M, Gineyts E, Christgau S, Delmas P, Vignon E. Cross sectional evaluation of biochemical markers of bone, cartilage, and synovial tissue metabolism in patients with knee osteoarthritis: relations with disease activity and joint damage. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(6):619-26.
5. Reijman M, Hazes JM, Bierma-Zeinstra SM, Koes BW, Christgau S, Christiansen C, dkk. A new marker for osteoarthritis: Cross-Sectional and Longitudinal Approach. *Arthritis & Rheumatism*. 2004;50(8):2471-8.
6. Bay-Jensen AC, Andersen TL, Charni-Ben Tabassi N, Kristensen PW, Kjaersgaard-Andersen P, Sandell L, dkk. Biochemical markers of type II collagen breakdown and synthesis are positioned at specific sites in human osteoarthritic knee cartilage. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16(5):615-23.
7. Jung M, Christgau S, Lukoschek M, Henriksen D, Richter W. Increased urinary concentration of collagen type II C-telopeptide fragments in patients with osteoarthritis. *Pathobiology*. 2004;71(2):70-6.
8. Altman, RD. Criteria for classification of clinical osteoarthritis. *J Rheumatol*. 1991;18:10-2.
9. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1957;16(4):494-502.
10. Mouritzen U, Christgau S, Lehmann H-J, Tanko LB, Christiansen C. Cartilage turnover assessed with a newly developed assay measuring collagen type II degradation products: influence of age, sex, menopause, hormone replacement therapy, and body mass index. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:332-6.
11. Meulenbelt I, Kloppenburg M, Kroon HM, Houwing-Duistermaat JJ, Garnero P, Hellio Le Graverand M-P, dkk. Urinary CTX-II levels are associated with radiographic subtypes of osteoarthritis in hip, knee, hand, and facet joints in subject with familial

- osteoarthritis at multiple sites: the GARP study. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(3):360-5.
12. Garnero P, Ayral X, Rousseau JC, Christgau S, Sandell LJ, Dougados M, dkk. Uncoupling of type II collagen synthesis and degradation predicts progression of joint damage in patients with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46(10):2613-24.
 13. Sharif M, Kirwan J, Charni N, Sandell LJ, Whittles C, Garnero P. A 5-yr longitudinal study of type IIA collagen synthesis and total type II collagen degradation in patients with knee osteoarthritis-association with disease progression. *Rheumatol.* 2007;46(6):938-43.
 14. Garnero P, Peterfy C, Zaim S, Schoenharth M. Bone marrow abnormalities on magnetic resonance imaging are associated with type II collagen degradation in knee osteoarthritis: a three-month longitudinal study. *Arthritis Rheum.* 2005;52(9):2822-9.
 15. Garnero P, Conrozier T, Christgau S, Mathieu P, Delmas PD, Vignon E. Urinary type II collagen C-telopeptide levels are increased in patients with rapidly destructive hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:939-43.
 16. Garnero P, Mazieres B, Gueguen A, Abbal M, Berdah L, Leguesne M, dkk. Cross-sectional association of 10 molecular markers of bone, cartilage, and synovium with disease activity and radiological joint damage in patients with hip osteoarthritis: the ECHODIAH cohort. *J Rheumatol.* 2005;32(4):697-703.
 17. Min-Chan P, Soo-Jin C, Yong-Beom P, Soo-Kon L. Bone and Cartilage Turnover Markers, Bone Mineral Density, and Radiographic Damage in Men with Ankylosing Spondylitis. *Yonsei Med J.* 2008;49(2):288-94.
 18. Richette P, Poitou C, Garnero P, Vicaut E, Bouillot JL, Lacorte JM, dkk. Benefits of massive weight loss on symptoms, systemic inflammation and cartilage turnover in obese patients with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):139-44.
 19. Landewe RB, Geusens P, van der Heijde DM, Boers M, van der Linden SJ, Garnero P. Arthritis instantaneously causes collagen type I and type II degradation in patients with early rheumatoid arthritis : a longitudinal analysis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(1):40-4.
 20. Garnero P, Sornay-Rendu E, Arlot M, Christiansen C, Delmas PD. Association between spinal disc degeneration and type II collagen degradation in postmenopausal women: the OFELY study. *Arthritis Rheum.* 2004;50(10):3137-44.
 21. Vosse D, Landewe R, Garnero P, van der Heijde D, van der Linden S, Geusens P. Association of markers bone-and cartilage-degradation with radiological changes at base line and after 2 years follow-up in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol.* 2008;47(8):1219-22.
 22. Abramson S, Krasnokutsky S. Biomarkers in Osteoarthritis. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Disease.* 2006;64:77-81.
 23. Williams FMK, Spector TD. Biomarkers in Osteoarthritis. *Arthritis Research & Therapy.* 2008;10:1-2.