

## **KERUSAKAN PROTEOGLIKAN PADA OSTEOARTRITIS**

**Meutia Maulina**

Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Malikussaleh

### **ABSTRAK**

*Osteoarthritis (OA) merupakan penyakit sendi yang paling banyak ditemukan di dunia, termasuk di Indonesia. Penyakit ini menyebabkan nyeri dan disabilitas pada penderita sehingga mengganggu aktivitas sehari-hari. Osteoarthritis paling sering dihubungkan dengan penuaan dan "wear and tear". Patofisiologi dari osteoarthritis tidak hanya suatu proses yang meliputi mekanisme stress, penuaan dan perubahan biomekanisme, tapi salah satunya juga dari pengaruh cellular complex, ekspresi gen, dan produksi mediator inflamasi. Mediator inflamasi menstimulasi munculnya berbagai reaksi yang menyebabkan terjadinya kegagalan sintesis matrik dan berimplikasi pada gangguan proses metabolisme tulang. Terganggunya proses metabolisme ini mempengaruhi sintesis proteoglikan, sehingga sintesis proteoglikan menjadi terganggu dan lama kelamaan menimbulkan kerusakan tulang rawan dan sendi. Perubahan awal yang terlihat berupa meningkatnya jumlah kandungan air dalam rawan sendi yang muncul beberapa hari setelah distabilisasi sendi. Perubahan ini merupakan perubahan awal matriks rawan sendi pada OA yang bersifat irreversible.*

**Kata kunci:** *osteoarthritis, proteoglikan*

### **PENDAHULUAN**

Proteoglikan merupakan salah satu matrik ekstraseluler sel yang terikat secara kovalen pada protein inti. Proteoglikan diproduksi oleh glukosamin yang berfungsi untuk membentuk cairan sinovial dan menghasilkan kekenyalan pada substansi tulang rawan guna menjaga stabilitas anyaman fibril. Cairan sinovial ini berfungsi sebagai pelumas bagi tulang rawan sehingga pergerakan tulang menjadi lebih baik. Proteoglikan sebagai bahan pembentuk cairan sinovial memiliki peranan penting dalam persendian karena jika terjadi gangguan dalam sintesis proteoglikan maka dapat menyebabkan terjadinya gangguan pada sendi. Salah satu gangguan sendi tersebut adalah Osteoarthritis (OA).

Osteoarthritis merupakan penyakit degeneratif dengan perkembangan *slow progressive* yang memiliki gambaran patologis karakteristik berupa memburuknya rawan sendi sebagai hasil akhir perubahan biokimiawi, metabolisme, fisiologis, dan patologis. Osteoarthritis disebut juga dengan penyakit sendi degeneratif (*arthritis degenerative*) dan arthritis hipertrofik. Osteoarthritis ditandai dengan kerusakan tulang rawan (kartilago) hyalin sendi, meningkatnya ketebalan tulang subkondral, sklerosis dari lempeng tulang, pertumbuhan osteofit pada tepian sendi, meregangnya kapsula sendi, timbulnya peradangan, dan melemahnya otot yang menghubungkan sendi.

Osteoarthritis termasuk penyakit sendi yang paling banyak ditemukan di dunia, termasuk Indonesia. Penyakit ini menyebabkan nyeri dan disabilitas pada penderita sehingga mengganggu aktivitas sehari-hari. Di Inggris dan Wales, sekitar 1,3 hingga 1,75 juta orang mengalami simptom OA. Di Amerika, 1 dari 7 penduduk menderita OA. Osteoarthritis menempati urutan kedua setelah penyakit kardiovaskuler sebagai penyebab ketidakmampuan fisik di dunia Barat. Secara keseluruhan, sekitar 10-15% orang dewasa berumur 60 tahun menderita OA. Mengingat besarnya kerugian yang ditimbulkan oleh OA maka diperlukan adanya pemahaman lebih lanjut tentang OA, khususnya hal-hal yang terkait dengan penyebab yang menstimulasi munculnya OA.

Salah satu faktor predisposisi utama yang menyebabkan OA adalah faktor usia. Usia terbukti menjadi faktor independen yang menyebabkan kondrosit cenderung apoptosis dan hilangnya kemampuan untuk mempertahankan dan memperbaiki jaringan. Kemampuan ini berkaitan dengan matrik ekstraseluler sel yang terdapat pada tulang rawan, yaitu proteoglikan. Melihat

fenomena ini maka perlu dilakukan analisis lebih dalam untuk mengetahui peranan proteoglikan dalam menimbulkan kerusakan sendi (osteoarthritis).

## **PEMBAHASAN**

### **Proteoglikan**

Proteoglikan merupakan molekul dengan berat sekitar  $3.5 \times 10^6$  dalton yang dapat dijumpai di dalam cairan sinovium sendi, cairan vitreosa mata, dinding arteri dan tulang serta tulang rawan. Proteoglikan adalah komponen utama matriks ekstrasel (MES) atau bahan dasar (*ground substance*), suatu bahan gelatinosa yang membentuk jala antar sel-sel.

Proteoglikan yang terikat secara kovalen pada protein inti. Sejumlah proteoglikan telah berhasil ditentukan karakteristiknya dan diberi nama seperti sindekan, betaglikan, serglisin, perlekan, agrekan, versikan, dekorin, biglikan dan fibromodulin. Struktur umum suatu proteoglikan yaitu agrekan yang merupakan tipe utama yang ditemukan di dalam kartilago. Protein ini memiliki ukuran yang sangat besar (sekitar  $2 \times 10^3$  kDa) dengan keseluruhan strukturnya menyerupai sikat botol.

Proteoglikan terdiri dari protein inti dengan panjang 200-300 nm yang memancar dari rantai disakarida yang disebut glikosaminoglikan. Terdapat beberapa jenis glikosaminoglikan yang berbeda dalam monosakarida yang terdapat dalam unit disakarida yang berulang-ulang diantaranya: asam hialuronat, kondroitin sulfat (kondroitin 4-sulfat dan kondroitin 6-sulfat), keratan sulfat I dan II, heparin, heparan sulfat dan dermatan sulfat.

### **Osteoarthritis**

Osteoarthritis (OA) merupakan kelainan sendi non inflamasi dengan perkembangan *slow progressive* yang memiliki gambaran patologis karakteristik berupa memburuknya rawan sendi sebagai hasil akhir perubahan biokimiawi, metabolisme, fisiologis, dan patologis secara serentak pada jaringan hialin rawan, jaringan subkondral, dan jaringan tulang yang membentuk persendian. Menurut Felson (2008), OA merupakan penyakit sendi degeneratif yang ditandai dengan kerusakan tulang rawan (kartilago) hyalin sendi, meningkatnya ketebalan tulang subkondral, sklerosis dari lempeng tulang, pertumbuhan osteofit pada tepian sendi, meregangnya kapsula sendi, timbulnya peradangan, dan melemahnya otot-otot yang menghubungkan sendi.

Osteoarthritis merupakan penyakit yang sering terjadi, namun pada sebagian besar kasus OA berkembang lambat selama bertahun-tahun. Penyebab OA bukan faktor tunggal melainkan multifaktorial. Faktor resiko yang berperan pada OA dibedakan menjadi 2, yaitu:

1. Faktor predisposisi umum berupa umur, jenis kelamin, obesitas, genetik, hipermobilitas, densitas tunggal, dan hormonal dalam penyakit reumatik.

**Usia.** Pertambahan usia berhubungan dengan terjadinya perubahan bentuk dan struktur sendi tulang rawan termasuk perlunakan, kerusakan, penipisan dan kehilangan daya regang matriks, serta kekakuan. Usia terbukti menjadi faktor independen yang menyebabkan kondrosit cenderung apoptosis dan hilangnya kemampuan untuk mempertahankan dan memperbaiki jaringan. Faktor usia yang terkait perbedaan spesifitas sendi dalam daya regang persendian tulang rawan.

**Obesitas.** Indeks Masa Tubuh (IMT) merupakan faktor resiko OA pada lutut (bukan pada pinggul) karena disebabkan peningkatan tekanan mekanik pada sendi yang menahan beban dan perubahan biokimia. Selain itu, sel-sel adipose secara biologis aktif memproduksi leptin (osteoblas dan kondrosit) sehingga memberikan efek lokal di sekeliling tulang rawan dan tulang.

**Faktor genetik.** Struktural gen penting untuk meregulasi proliferasi kondrosit, ekspresi gen dan pemeliharaan serta perbaikan sendi tulang rawan. Pendekatan genomik, epigenetic, dan mikro RNA mengarah pada penemuan genotype kecenderungan OA dan progresifitasnya. Mutasi pada gen yang mengkode kolagen tipe II, IV, V, IX dan oligomeric matrix protein tulang rawan telah diidentifikasi dalam pewarisan pembentukan OA. Dua gen IL-1( $\alpha$  dan  $\beta$ ) dan gen yang mengkode IL-Ra terletak pada kromosom 2q13 dan terkait dengan kerentana terhadap OA lutut.

2. Faktor mekanik berupa trauma, bentuk sendi, penggunaan sendi yang berlebihan karena pekerjaan/aktivitas. Kedua mekanisme tersebut saling berinteraksi.

Osteoarthritis merupakan gangguan keseimbangan metabolisme kartilago dengan kerusakan struktur yang penyebabnya belum jelas diketahui. Kerusakan tersebut diawali oleh kegagalan mekanisme perlindungan sendi yang diikuti oleh beberapa mekanisme lain sehingga menimbulkan cedera. Mekanisme pertahanan sendi diperankan oleh pelindung sendi, yaitu kapsula dan ligamen sendi, otot-otot, saraf sensori aferen dan tulang di dasarnya. Kapsula dan ligamen sendi memberikan batasan pada rentang gerak (*range of motion*) sendi. Untuk mengurangi gesekan antar kartilago pada permukaan sendi diperlukan adanya cairan sendi (*sinovial*). Cairan sendi berupa protein *lubricin* yang berfungsi sebagai pelumas. Protein ini akan berhenti disekresikan apabila terjadi cedera dan peradangan pada sendi. Perubahan pada sendi sebelum timbulnya OA dapat terlihat pada kartilago.

Kartilago tersusun atas dua jenis makromolekul utama, yaitu kolagen tipe dua dan Aggrekan. Kolagen tipe dua terjalin dengan ketat, membatasi molekul- molekul aggrekan di antara jalinan-jalinan kolagen. Aggrekan adalah molekul proteoglikan yang berikatan dengan asam hialuronat dan memberikan kepadatan pada kartilago. Kedua makromolekul ini dipecah oleh metaloproteinase matriks (MMPs) yang disintesis oleh kondrosit. Selain itu, pada kartilago terdapat matrik yang berisi elemen yang disintesis oleh kondrosit. Kondrosit menghasilkan enzim pemecah matriks, sitokin (IL-1 dan TNF), dan faktor pertumbuhan. Sitokin dapat menstimulasi pergantian matriks, namun stimulasi IL-1 yang berlebih malah memicu proses degradasi matriks. TNF menginduksi kondrosit untuk mensintesis prostaglandin (PG), oksida nitrit (NO), dan protein lainnya yang memiliki efek terhadap sintesis dan degradasi matriks. TNF yang berlebihan mempercepat proses pembentukan tersebut. NO yang dihasilkan akan menghambat sintesis aggrekan dan meningkatkan proses pemecahan protein pada jaringan. Hal ini berlangsung pada proses awal timbulnya OA.

Pada proses timbulnya OA, kondrosit yang terstimulasi akan melepaskan aggrekan dan kolagen tipe dua yang tidak adekuat ke kartilago dan cairan sendi. Aggrekan pada kartilago akan sering habis dan jalinan kolagen akan mudah mengendur. Kegagalan mekanisme pertahanan ini akan meningkatkan kemungkinan OA pada sendi.

Kejadian awal OA tidak secara jelas ditetapkan, tetapi kemungkinan besar karena sinyal tidak normal yang mengubah fenotip kondrosit untuk mensintesis protein yang dapat menurunkan matriks. Salah satu teori yang menjelaskan patogenesis OA adalah teori anabolisme dan katabolisme. Teori anabolisme dan katabolisme yang diperkuat dengan *low synthesis* dan *high degradation cartilage* dapat menerangkan terjadinya OA. Marker untuk sintesis anabolisme kartilago yaitu kolagen tipe II A meningkat di sendi OA pada stadium dini, namun menurun di serum. Sedangkan tipe II C telopeptide merupakan marker degradasi katabolisme.

Pada umumnya, gambaran klinis osteoarthritis berupa nyeri sendi, terutama bila sendi bergerak atau menanggung beban yang akan berkurang bila penderita beristirahat. Nyeri dapat timbul akibat beberapa hal, yaitu dari periostenum yang tidak terlindungi lagi, mikrofaktur subkondral, iritasi ujung-ujung saraf di dalam sinovium oleh osteofit, spasme otot

periartikular, penurunan aliran darah di dalam tulang dan peningkatan tekanan intraoseus dan sinovitis yang diikuti pelepasan prostaglandin, leukotrien, dan berbagai sitokin. Selain nyeri, dapat juga terjadi kekakuan sendi, yaitu jika sendi tidak digerakkan beberapa lama (*gel phenomenon*), tetapi kekakuan ini akan hilang setelah sendi digerakkan. Jika terjadi kekakuan pada pagi hari, biasanya hanya berlangsung selama beberapa menit (tidak lebih dari 30 menit).

Gambaran lainnya adalah keterbatasan dalam bergerak, nyeri tekan lokal, pembesaran tulang di sekitar sendi, efusi sendi, dan krepitasi. Keterbatasan gerak biasanya berhubungan dengan pembentukan osteofit, permukaan sendi yang tidak rata akibat kehilangan rawan sendi yang berat atau spasme dan kontraktur otot periartikular. Nyeri pada pergerakan dapat timbul akibat iritasi kapsul sendi, periostitis dan spasme otot periartikular.

### **Hubungan Kerusakan Proteoglikan dan Osteoarthritis**

Kerusakan sendi yang berimplikasi pada munculnya penyakit OA disebabkan oleh multifaktorial atau faktor yang kompleks. Contohnya adalah usia. Pertambahan usia diduga sebagai salah satu faktor predisposisi OA yang menyebabkan daya kerja dan kemampuan mekanisme homeostatik untuk merawat sendi mengalami masalah. Sel-sel tidak lagi dapat memproduksi matriks dengan baik sehingga terjadi gangguan atau kerusakan pada sendi. Hal ini terbukti dengan semakin bertambahnya umur maka produksi glikosamin dalam tubuh mulai menurun. Padahal glikosamin berupa proteoglikan merupakan matrik ekstraseluler dalam sendi yang sangat dibutuhkan dan banyak dijumpai pada kartilago. Proteoglikan adalah komponen utama cairan sinovial yang berfungsi memberikan kekenyalan pada sendi dan sebagai pelumas sehingga pergerakan sendiri menjadi baik. Penurunan produksi ini pada akhirnya menyebabkan kerusakan sendi berupa OA. Selain penurunan sintesa proteoglikan, proses penuaan juga dapat menginduksi OA melalui mikrotrauma. Trauma yang terjadi dapat menstimulasi mediator inflamasi terutama makrofag.

Makrofag yang muncul dapat menginduksi sitokin proinflamasi. Sitokin ini (IL-1, IL-1 $\beta$ , IL-4, TNF  $\alpha$  dan  $\beta$ , IFN) dapat menghambat produksi proteoglikan dan kolagen tipe II, serta merangsang kondrosit melepaskan enzim degeneratif (protease) yang merusak yaitu metalloprotease (MMPs) berupa enzim kolagenase, stromelisin, dan gelatinase yang dapat mendegradasi kartilago (proteoglikan). Selain itu, sitokin juga dapat menstimulasi kondrosit mensekresi *tissue inhibitor of metalloproteinase* (TIMP) dan menginduksi kondrosit serta synovial untuk memproduksi mediator inflamasi lain seperti IL-8, IL-6, nitric oxide dan prostaglandin E2 (PGE2). Aksi IL-1 $\beta$  dan TNF- $\alpha$  dimediasi sebagian oleh faktor transkripsi nuclear factor (NF) $\kappa$ B. NF $\kappa$ B dapat meningkatkan ekspresi kedua sitokin dan protein katabolik yang lain seperti *inducible nitric oxide synthase* (iNOS) dan cyclooxygenase-2 (COX-2), lebih lanjut menciptakan kaskade autokatalitik yang menyebabkan penghancuran sendiri persendian tulang rawan dan tulang disekitarnya.

IL-1 dan TNF- $\alpha$  merupakan sitokin aktivator yang sangat kuat pada proses degradasi. IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , dan TNF- $\alpha$  dikenal sebagai stimulator yang potensial dalam sintesis *nitric oxide* (NO). *Nitric oxide* pada rawan sendi berperan dalam menghambat sintesis agregan serta merangsang apoptosis kondrosit. Berdasarkan penelitian diketahui bahwa kondrosit penderita OA mengandung reseptor IL-1 sebanyak dua kali lebih banyak dibanding individu normal.

Induksi sitokin proinflamasi khususnya IL-1 dan TNF yang menstimulasi munculnya berbagai reaksi yang menyebabkan terjadinya kegagalan sintesis matrik dan berimplikasi pada gangguan proses metabolisme tubuh (anabolisme dan katabolisme). Secara fundamental ketidakseimbangan proses anabolisme dan katabolisme diketahui mempunyai kemampuan untuk mempengaruhi metabolisme kondrosit dalam *turn-over* matriks rawan sendi. Adanya sitokin terutama IL-1, TNF  $\alpha$  dan enzim perusak metalloproteinase (MMPs) menyebabkan

reaksi katabolisme berjalan lebih cepat sehingga sintesis matriks rawan sendi tidak mampu mengimbangi kecepatan kerusakan yang diakibatkan oleh faktor katabolik tadi. Salah satu faktor antagonis katabolisme rawan sendi adalah TIMP serta berbagai sitokin lainnya seperti IL-6.

Untuk merespon keberadaan IL-1 $\beta$  dan TNF- $\alpha$  ini, kondrosit memproduksi faktor utama katabolik berupa iNOS. Produksi iNOS yang berlebihan oleh kondrosit ternyata menyebabkan kerusakan tulang rawan. Selain itu iNOS dan radikal bebasnya menginduksi apoptosis sel kondrosit. Efek prostaglandin seperti PGE2 pada sel kondrosit kompleks termasuk meningkatkan sintesis kolagen tipe II, aktivasi MMPs dan apoptosis (Keenan, 2009).

Seperti halnya pada proses katabolisme, proses anabolik yang diperankan oleh kondrosit juga tidak mampu mempertahankan integritas rawan sendi. Hal ini karena proses patologi OA berjalan terus dan dipertahankan oleh mekanisme regulasi yang salah (*dysregulation*) atau *up regulation* ekspresi genetik matrix MMPs pada sinoviosit dan kondrosit. Berbagai MMPs diproduksi dalam jumlah besar seperti MMP-1 (collagenase-1), MMP-3 (stromelysin), MMP-2, MMP-9 (gelatinase), MMP-8 (neutrophil collagenase), MMP-13 (collagenase-13), MMP-7 (matrylisin), dan aggrecanase.

Peningkatan regulasi ekspresi genetik MMPs disebabkan oleh berbagai proteinase aktif lainnya berupa lysosomal hydrolase dan cathepsin-B. Proteinase tersebut menginduksi kondrosit, sinoviosit atau sel mononuklear (MN) yang teraktifasi, untuk mensintesis Interleukin-1 (IL-1), *Tumor Necrosis Factor alpha* (TNF-alpha) dan *Leukemia Inhibitory Factor* (LIF) guna regulasi ekspresi genetik MMPs. Terganggunya proses anabolisme dan katabolisme ini mempengaruhi sintesis proteoglikan, sehingga sintesis proteoglikan menjadi terganggu dan lama kelamaan menimbulkan kerusakan tulang rawan dan sendi.

Terganggunya sintesis proteoglikan menyebabkan kadar proteoglikan menurun. Penurunan kadar proteoglikan ini menandakan tahap awal terjadinya kerusakan tulang rawan (kartilago). Perubahan awal yang terlihat ialah meningkatnya jumlah kandungan air dalam rawan sendi yang muncul beberapa hari setelah distabilisasi sendi. Perubahan ini merupakan perubahan awal matriks rawan sendi pada OA yang bersifat *irreversible*.

Peningkatan kandungan air (hiperhidrasi) pada rawan sendi akan merangsang sintesa proteoglikan yang baru dengan perubahan komposisi yaitu proporsi kandungan kondroitin sulfat lebih tinggi dan keratan sulfat lebih rendah dibandingkan normal. Perubahan komposisi ini menyebabkan agregasi proteoglikan terganggu. Berkurangnya proteoglikan akan disertai memburuknya defek agregasi, sehingga berlanjutnya abnormalitas dari komposisi glikosaminoglikan dan memendeknya rantai kondroitin sulfat. Apabila jumlah proteoglikan yang hilang makin nyata maka kandungan air yang pada awalnya meningkat akan turun menjadi kurang dari normal sehingga warna matrix menjadi kekuningan dan timbul retakan dan mulai terbentuk celah.

Bila penyakit bertambah berat maka konsentrasi proteoglikan menurun tajam sampai level dibawah 50%, jumlah agregat berkurang dan rantai glikosaminoglikan menjadi lebih pendek, konsentrasi keratan sulfat menurun sedangkan proporsi kondroitin-4-sulfat dan kondroitin-6-sulfat relatif meningkat. Hal ini menyebabkan celah yang terbentuk semakin dalam, kondrosit mulai menurun dan mulai terbentuk kista. Kista dapat menjadi sangat besar dan pecah. Akibat pecahnya kista, serpihan-serpihan rawan sendi yang terapung dalam cairan sendi akan menstimulasi terjadinya reaksi inflamasi.

Pada tepi sendi akan timbul respon terhadap tulang rawan yang rusak dengan pembentukan tulang baru (osteofit). Selain itu juga terjadi pengikisan yang progresif menyebabkan tulang

dibawahnya juga ikut mengalami destruksi. Hilangnya tulang-tulang tersebut menstimulasi respon dari tulang subkondral dengan meningkatkan selularitas dan invasi vaskular, akibatnya tulang menjadi tebal dan padat.

Perubahan-perubahan ini merupakan suatu sindroma klinis yang disebut OA, dimana terjadi perubahan struktur tulang rawan sendi dan jaringan sekitarnya, yang ditandai dengan menipisnya kartilago secara progresif, pembentukan tulang baru pada trabekula subkondral dan kartilago serta terbentuknya tulang baru pada tepi sendi (osteofit) diikuti atrofi dan destruksi tulang sekitarnya.

## **KESIMPULAN**

Osteoarthritis (OA) merupakan sindroma klinis perubahan metabolik, biokimia, struktur tulang rawan sendi dan jaringan sekitarnya. Proses OA secara histopatologis ditandai dengan menipisnya kartilago disertai pertumbuhan dan remodeling tulang diikuti atrofi dan destruksi tulang sekitarnya sehingga menimbulkan nyeri dan kecacatan pada stadium lanjut. Kerusakan proteoglikan berperan terhadap terjadinya OA karena proteoglikan merupakan komponen utama cairan sinovial yang berfungsi memberikan kekenyalan pada sendi dan sebagai pelumas. Terganggunya sintesis dan penurunan produksi proteoglikan menandakan tahap awal terjadinya kerusakan kartilago sendi berupa hiperhidrasi dalam rawan sendi. Hal ini merupakan perubahan awal matriks rawan sendi pada OA yang bersifat *irreversible*.

## **DAFTAR PUSTAKA**

- American College of Rheumatology. *Recommendation for the Medical Management of Osteoarthritis of the Hip and Knee*. American College of Rheumatology subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. *Arthritis and Rheumatism*. 2000: 43. 1905-1915.
- Ashari, Irwan. 2011. *Biologi Molekul Osteoarthritis: Peran Sinovium Dalam Proses Kerusakan Rawan Sendi*. Available from url: <http://www.irwanashari.com/145/biologi-molekul-osteoarthritis-peran-sinovium-dalam-proses-kerusakan-rawan-sendi.html> Accessed December 8, 2011
- Burrage, PS, Kimberlee S. Mix 2 and Constance E. Brinckerhoff. 2006. *Matrix Metalloproteinases: Role In Arthritis*. *Journal Frontiers in Bioscience* 11,529-543.
- Dieppe PA. 1992. Advances in osteoarthritis. In: Nasution AR, Darmawan J, Isbagio H (eds). *Rheumatology APLAR* New York: Churchill Livingstone; 29-31.
- Fawcett, Don W. 2003. *Buku Ajar Histologi. Edisi 12*. Alih Bahasa: Jan Tambayong. Jakarta: EGC. hal 206.
- Felson, D.T. 2008. *Osteoarthritis*. Dalam: Fauci, A., Hauser, L.S., Jameson, J.L., Ed. *HARRISON's Principles of Internal Medicine Seventeenth Edition*. New York, United States of America. McGraw-Hill Companies Inc. : 2158-2165.
- Goldring, S. R and Goldring, M. B. 2006. *Clinical Aspects, Pathology and Pathophysiology of Osteoarthritis*. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. Vol 6(4), Hal376-378.
- Isbagio, Harry. 2000. *Struktur Rawan Sendi dan Perubahannya pada Osteoarthritis*. Available from url: <http://www.kalbe.co.id>. Accessed December 8, 2011.
- Keenan, RT. 2009. *Pathogenesis of Osteoarthritis*. Available from url: [http://www.rheumatology.hyperguides.com/osteoarthritis\\_tutorials/general/pathogenesis-of-osteoarthritis-1922](http://www.rheumatology.hyperguides.com/osteoarthritis_tutorials/general/pathogenesis-of-osteoarthritis-1922) Accessed December 7, 2011.

- Mardjuadi, Adiwirawan. 2006. *Penggunaan Human Mesenchymal Stem Cells untuk Perbaikan Tulang Rawan Sendi pada Osteoarthritis*. Available from url: [http://www.kalbe.co.id/files/cdk\\_153\\_stemcell.pdf](http://www.kalbe.co.id/files/cdk_153_stemcell.pdf) Accessed December 8, 2011.
- Markensen, JA. 2004. *An In Depth Overview of Osteoarthritis*. Available from url: [http://www.hss.edu/conditions\\_an-in-depth-overview-of-osteoarthritis.asp](http://www.hss.edu/conditions_an-in-depth-overview-of-osteoarthritis.asp) Accessed December 6, 2011.
- Marks, Down B. 2000. *Biokimia Kedokteran Dasar: Sebuah Pendekatan Klinis*. Alih Bahasa: Brahm U. Jakarta: EGC hal 450-453.
- Murray, Robert K. 2003. *Biokimia Harper. Edisi 25*. Alih Bahasa: Andry Hartono. Jakarta:EGC.
- Price Sylvia A., Wilson Lorraine M. 1995. *Patofisiologi, Konsep Klinis Proses Penyakit*. Edisi 4. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC :1218 - 1222.
- Rumawas, RT. 1993. *Osteoarthritis dari Segi Neurologi*. Dalam: *Simposium Current Issues And Future Prospects In Osteoarthritis*. Sub Bagian Rematologi Bagian Ilmu Penyakit Dalam RSCM, 1-6.
- Schwarzer AC, Arnold MH, Brooks PM. 1990. *Combination Therapy in Rheumatoid Arthritis*. Bailliere, s Clin Rheumatol. Vol 4 (3), hal 663-85.
- Soeroso, J., Isbagio, H., Kalim, H., Broto, R., dan Pramudiyo, R., 2006. *Osteoarthritis*. Dalam: Alwi, I., Sudoyo, A.W., dan Setiati, S., ed. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid II Edisi IV*. Jakarta, Indonesia: Penerbit FKUI Pusat, 1195-1201.
- Wibowo Dhidik Tri, Kurniawan Yusuf, Latifah Tati, Gunadi Rachmat. 2003. *Perancangan dan Implementasi Sistem Bantu Diagnosis Penyakit Osteoarthritis dan Reumatoid Arthritis Melalui Deteksi Penyempitan Celah Sendi pada Citra X-Ray Tangan dan Lutut*. Dalam Temu Ilmiah Reumatologi. Jakarta: 168 – 172.