

DR. Dr. Radiyati Umi Partan,
SpPD, K-R

TEMU ILMU..... PENYAKIT DALAM (2018)

Perhimpunan Dokter Spesialis
Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI)
Cabang Sumsel

PERAN PAPDI DALAM
MENINGKATKAN KOMPETENSI DOKTER
PADA PELAYANAN KEDARURATAN
PENYAKIT DALAM MENYONGSONG
ASIAN GAMES 2018



Daftar Kontributor

Achmad Fuad Bakry Fauzi

Divisi Gastroentero Hepatologi Departemen Penyakit Dalam
FK UNSRI/RSMH Palembang

Ahmad Rasyid

Divisi Pulmonologi, Departemen Penyakit Dalam
FK UNSRI/RSMH Palembang

Ahmar Kurniadi

SMF Penyakit Dalam RSUD dr. Sobirin Musi Rawas

Alwi Shahab

Divisi Endokrin Metabolik, Departemen Penyakit Dalam
FK UNSRI/RSMH Palembang

Dharma Lindarto

Divisi Endokrin Metabolik, Departemen Penyakit Dalam
FK USU/RSSumatera Utara

Djunaidi AR

Divisi Geriatri, Departemen Penyakit Dalam
FK UNSRI/RSMH Palembang

Eddy Mart Salim

Divisi Alergi Imunologi, Departemen Penyakit Dalam
FK UNSRI/RSMH Palembang

Erwin Sukandi

Divisi Kardiologi, Departemen Penyakit Dalam
FK UNSRI/RSMH Palembang

Harun Hudari

Divisi Tropik Infeksi, Departemen Penyakit Dalam
FK UNSRI/RSMH Palembang

Hermansyah

Divisi Reumatologi, Departemen Penyakit Dalam
FK UNSRI/RSMH Palembang

Imam Suprianto

Divisi Gastroentero Hepatologi Departemen Penyakit Dalam
FK UNSRI/RSMH Palembang

M. Ali Apriansyah

Divisi Psikosomatik, Departemen Penyakit Dalam
FK UNSRI/RSMH Palembang

Mediarty

Divisi Hematologi Onkologi Medik, Departemen Penyakit Dalam
FK UNSRI/RSMH Palembang

Novadian

Divisi Ginjal Hipertensi, Departemen Penyakit Dalam
FK UNSRI/RSMH Palembang

Nova Kurniati

Divisi Alergi Imunologi, Departemen Penyakit Dalam
FK UNSRI/RSMH Palembang

Nur Riviati

Divisi Geriatri, Departemen Penyakit Dalam
FK UNSRI/RSMH Palembang

Poernomo Boedi Setiawan

Radiyah Umi Partan

Divisi Reumatologi, Departemen Penyakit Dalam
FK UNSRI/RSMH Palembang

Ratna Maila Dewi Anggraini

Divisi Endokrin Metabolik, Departemen Penyakit Dalam
FK UNSRI/RSMH Palembang

Rizky Perdana

Divisi Tropik Infeksi, Departemen Penyakit Dalam
FK UNSRI/RSMH Palembang

Sudarto

Divisi Pulmonologi, Departemen Penyakit Dalam

Daftar Isi

	Hal
Halaman Judul Muka	i
Halaman judul Balik	ii
Kontributor	iii
Kata Pengantar	vi
Daftar isi	vii
Anaemia in CKD, what are the current therapeutic option? Management of anaemia chronic kidney disease Ian Effendi	 1
Anemia Defisiensi Fe Pada Penyakit Ginjal Kronik (PGK) Zuikhair Ali	 10
Pathogenesis Osteoarthritis Radiyah Umi Partan	 17
Pendekatan Komprehensif Osteoarthritis (OA): Fokus Pada Sendi Lutut Hermansyah	 33
Current Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia Mediarty	 41
Management of Cancer Pain Yenny Dian Andayani	 61
Overview and Diagnosis COPD (Adapted from GOLD 2018) Ahmad Rasyid	 72
Current Treatment of COPD Zen Ahmad	 84
Current Management of Asthma Eddy Mart Salim	 99
Depression in Eldery Muhammad Ali Apriansyah	 109
Diagnosis dan Penatalaksanaan Penyakit Kognitif pada Lansia Djunaidi AR	 123
Osteoporosis dan Kesehatan Tulang Surya Darma	 143
Peran <i>Direct Acting Antiviral</i> dalam Penatalaksanaan Penyakit Hepatitis C Kronik Suyata	 157



PATOGENESIS OSTEOARTRITIS

Radiyati Umi Partan

Divisi Reumatologi Departemen Penyakit Dalam FK UNSRI / RSMH
Palembang

Abstrak

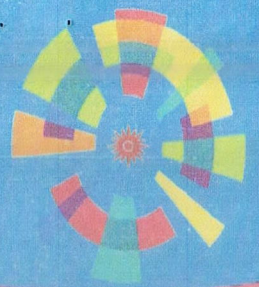
Osteoarthritis (OA) adalah kelainan rawan sendi dengan adanya perubahan morfologi, biokimia, molekuler dan biomekanik pada sel dan substansi dasarnya, fibrilasi, peradangan dan penurunan susunan rawan sendi, sklerosis dan kerusakan tulang subkondral, munculnya osteofit serta kista subkondral. OA disebabkan oleh beberapa faktor risiko. Faktor risiko sistemik adalah peningkatan usia, perempuan, ras/etnik, riwayat keluarga/genetik dan nutrisi. Faktor intrinsik sendi adalah riwayat kerawanan sendi, kelemahan otot, peningkatan densitas tulang, *malalignment*, dan defisiensi proprioseptik. Faktor mekanik berupa pembebanan/ penggunaan sendi dan trauma aktivitas fisik. Kerusakan tulang rawan sendi mengakibatkan perubahan sekunder dari sinovium, ligamen, kapsul, serta otot yang menggerakkan sendi yang terlibat. Membran sinovial sering mengalami reaksi inflamasi ringan sampai sedang dan dapat berisi fragmen-fragmen dari tulang rawan sendi yang selanjutnya terjadi efusi dalam kavitas sendi

Berbagai sitokin turut berperan menstimulasi sel kondrosit dalam menghasilkan enzim perusak rawan sendi. Sitokin-sitokin proinflamasi akan melekat pada reseptor di permukaan kondrosit dan sinoviosit yang menyebabkan transkripsi gene MMP sehingga produksi enzim tersebut meningkat. Beberapa adipokin mempunyai peran dalam proses terjadinya OA. Adipokin terdeteksi baik dalam plasma maupun dalam cairan sinovial pasien. Data terbaru menunjukkan bahwa adiponektin dapat disekresikan oleh sel-sel fibroblas sinovial, kondrosit dan bantalan lemak infrapatelar pada pasien OA dan RA, yang menyebabkan peningkatan produksi IL-6, IL-8, MMP dan NO. Mediator-mediator ini meningkatkan inflamasi dan destruksi sendi.

Pengaruh peningkatan leptin cairan sendi dengan perkembangan derajat OA mempunyai dua aspek dalam metabolisme kartilago. Pertama berperan sebagai fungsi anabolik dengan menstimulasi kondrosit untuk sintesis proteoglikan, *insulin growth factor-1* (IGF-1) dan *transforming growth factor-β1* (TGF-β1) di kartilago, sehingga merangsang kondrosit untuk memperbaiki kerusakan matriks ekstra selular dengan membentuk kelompok sel. Kedua berperan sebagai katabolik dengan meningkatkan induksi terhadap sel tulang, sinovial dan kondrosit sehingga melepaskan sitokin-sitokin proinflamasi seperti NO, IL-6, IL-8, faktor degradatif kartilago seperti *Matrix Metalloproteinases* (MMPs, MMP9-13) dan *aggrecanases a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin motifs* (ADAMTS-4, ADAMTS-5), yang akan merusak kartilago sendi sehingga terjadi OA.



TEMU ILMIAH PENYAKIT DALAM 2018 "Palembang, 19-21 April 2018"



ASIAN GAMES | 2018
Jakarta Palembang



Sertifikat

Diberikan Kepada

RADIYATI UMI PARTAN

PEMBICARA

"Pathogenesis OA Focus on Inflammatory Process in OA"

Peran PAPDI dalam Meningkatkan Kompetensi Dokter
pada Pelayanan Kedaruratan Penyakit Dalam Menyongsong ASIAN GAMES 2018

Hotel Novotel, 20-21 April 2018

dr. Erwin Sukandi, SpPD K-KV, FINASIM
Ketua PAPDI Cabang Sumsel

dr. Imam Suprianto, SpPD K-GEH, FINASIM
Ketua Pelaksana

PATOGENESIS OSTEOARTRITIS

Dr. dr. Radiyati Umi Partan, SpPD,K-R, M.Kes
Divisi Reumatologi
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

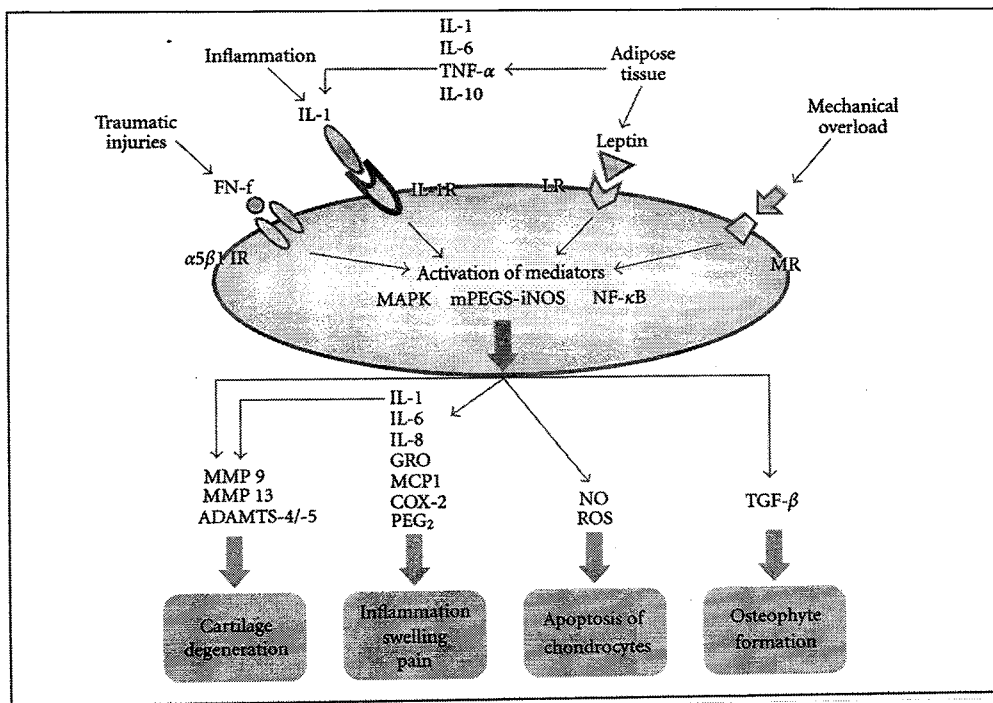
1 . Definisi

Berdasarkan *American Academy of Orthopedic Surgeons* dan *The National Institute of Health*, Osteoarthritis adalah kelainan rawan sendi dengan adanya perubahan morfologi, biokimia, molekuler dan biomekanik pada sel dan substansi dasarnya, fibrilasi, peradangan dan penurunan susunan rawan sendi, sklerosis dan kerusakan tulang subkondral, munculnya osteofit serta kista subkondral (Adnan ZA, 2009).

2 . Patogenesis

Osteoarthritis adalah penyakit degeneratif kronik pada sendi yang disebabkan oleh berbagai faktor. Faktor risiko sistemik adalah peningkatan usia, perempuan, ras/etnik, riwayat keluarga/genetik dan nutrisi. Faktor intrinsik sendi adalah riwayat kerawanan sendi, kelemahan otot, peningkatan densitas tulang, *malalignment*, dan defisiensi proprioseptik. Faktor mekanik berupa pembebanan/ penggunaan sendi dan trauma aktivitas fisik. Kerusakan tulang rawan sendi mengakibatkan perubahan sekunder dari sinovium, ligamen, kapsul, serta otot yang menggerakkan sendi yang terlibat. Membran sinovial sering mengalami reaksi inflamasi ringan sampai sedang dan dapat berisi fragmen-fragmen dari tulang rawan sendi yang selanjutnya terjadi efusi dalam kavitas sendi (Felson DT, 2010; Berenbaum F, 2008).

Berbagai sitokin turut berperan menstimulasi sel kondrosit dalam menghasilkan enzim perusak rawan sendi. Sitokin-sitokin proinflamasi akan melekat pada reseptor di permukaan kondrosit dan sinoviosit yang menyebabkan transkripsi gene MMP sehingga produksi enzim tersebut meningkat. Berbagai faktor yang berperan dalam proses patogenesis OA dapat dilihat pada gambar di bawah ini.



Gambar 1. Proses inflamasi dan oksidatif yang terjadi pada OA (sumber: Jerosch J, 2011).

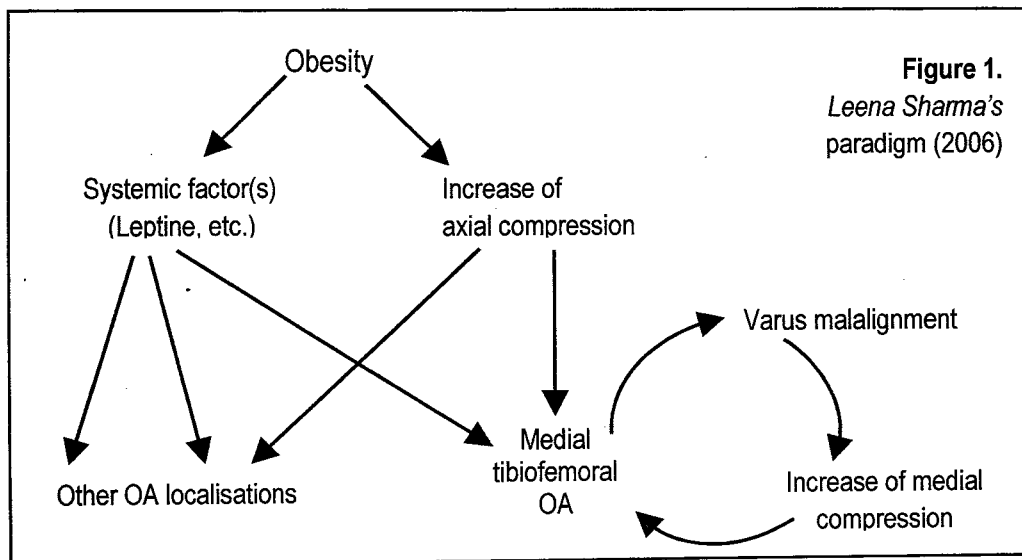
2.1 Patogenesis Osteoarthritis pada Obesitas

Obesitas merupakan kondisi kelebihan akumulasi lemak pada jaringan adiposa tubuh yang mempengaruhi kesehatan. Salah satu cara penentuan obesitas adalah dengan menggunakan indeks massa tubuh (IMT). Pengukurannya hanya membutuhkan 2 data, yaitu berat badan dan tinggi badan, kemudian berat badan dalam kilogram dibagi dengan kuadrat tinggi badan dalam meter (kg/m^2).

Tabel 1. Pengelompokan status gizi untuk dewasa menurut IMT berdasarkan WHO (2000) untuk Asia (Sugondo S, 2006).

Status Gizi	IMT (kg/m^2)
Berat badan kurang (<i>Underweight</i>)	< 18.5
Normal	18.5-22.9
Berat badan berlebih (<i>Overweight</i>)	23-24.9
Obes I	25-29.9
Obes II	≥ 30

Ada dua faktor utama yang diduga bertanggung jawab terjadinya progresivitas OA pada pasien dengan obesitas, yaitu faktor biomekanik dan peningkatan kadar adipokin yang dilepaskan oleh sel adiposit (seperti leptin dan adiponektin). (Issa RI dkk, 2012; Sharma L, 2006).



Gambar 2. Hubungan obesitas pada patogenesis osteoarthritis. (sumber: Sharma L, 2006)

Obesitas merupakan faktor risiko terjadinya osteoarthritis, pada obesitas terjadi peningkatan beban sendi secara biomekanik, sehingga terjadi tekanan beban mekanik berlebihan pada sendi yang memudahkan terjadinya trauma pada sendi. Pada obesitas akan terjadi peningkatan kadar adipokin yang diproduksi oleh sel adiposit, beberapa adipokin bersifat proinflamasi sehingga terjadi kondisi inflamasi pada rawan sendi yang akan menyebabkan terjadinya osteoarthritis. (Issa RI dkk, 2012; Sharma L, 2006).

2.2 Peran Adipokin pada Patogenesis Osteoarthritis dengan Obesitas

Beberapa adipokin mempunyai peran dalam proses terjadinya OA. Sekelompok famili sitokin baru yaitu adipokin (sitokin yang diproduksi jaringan adiposa seperti leptin dan adiponektin) akhir-akhir ini dipandang terlibat dalam patofisiologi OA. Adipokin terdeteksi baik dalam plasma maupun dalam cairan sinovial pasien OA. (Gomez R dkk, 2011).

2.2.1 Peran Leptin pada Patogenesis Osteoarthritis dengan Obesitas

Leptin merupakan hormon yang menyerupai sitokin, berupa peptida *non-glycosylated* dengan berat molekul 16 kDa, pada manusia terdiri dari 167 rangkaian asam amino. Leptin diproduksi terutama di sel adiposit jaringan adiposa putih dan dihasilkan oleh gen *Ob/Lep* yang terletak di kromosom 7 pada manusia. (Gomez R dkk, 2011).

Penelitian Presle N. dkk (2006), menunjukkan kadar leptin cairan sendi lebih tinggi dari kadar leptin serum pada pasien dengan OA, baik pada wanita dan pria. Dumond H dkk (2003), menunjukkan korelasi positif yang bermakna antara IMT dengan kadar leptin cairan sendi. Dan

ada hubungan antara tingkat ekspresi leptin dengan tingkat kerusakan kartilago pada pasien OA. Ku JH. dkk (2009), menunjukkan ada perbedaan bermakna kadar leptin cairan sendi antara pasien OA dan bukan OA. Dan juga ada perbedaan bermakna antara kadar leptin cairan sendi dengan derajat keparahan OA. Gutierrez (2012), menunjukkan peningkatan kadar leptin berhubungan dengan kejadian OA, setiap peningkatan kadar leptin 5ng/ml berhubungan dengan peningkatan risiko 37% insiden OA lutut (Presle, et al., 2006, Dumond H. Et.al, 2003).

Pengaruh peningkatan leptin cairan sendi dengan perkembangan derajat OA mempunyai dua aspek dalam metabolisme kartilago. Pertama berperan sebagai fungsi anabolik dengan menstimulasi kondrosit untuk sintesis proteoglikan, *insulin growth factor-1* (IGF-1) dan *transforming growth factor- β 1* (TGF- β 1) di kartilago, sehingga merangsang kondrosit untuk memperbaiki kerusakan matriks ekstra selular dengan membentuk kelompok sel. Dumond H dkk (2003), menunjukkan adanya hubungan peningkatan kadar IGF-1 dan TGF- β 1 dengan pembentukan osteofit pada pasien OA. Kedua berperan sebagai katabolik dengan meningkatkan induksi terhadap sel tulang, sel sinovial dan sel kondrosit sehingga melepaskan sitokin-sitokin proinflamasi seperti NO, interleukin 6 (IL-6), interleukin 8 (IL-8), faktor degradatif kartilago seperti *Matrix Metalloproteinases* (MMPs, MMP9-13) dan *aggrecanases a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin motifs* (ADAMTS-4, ADAMTS-5), yang akan merusak kartilago sendi sehingga terjadi OA. Leptin juga berkontribusi terhadap fungsi abnormal osteoblas pada OA, yang ditandai dengan adanya peningkatan leptin di subkondral osteoblas yang abnormal pada OA dikorelasikan dengan peningkatan kadar *alkaline phosphatase* (ALP), *osteocalcin* (OC), kolagen tipe I, dan *transforming growth factor β 1* (TGF- β 1). (Dumond H dkk, 2003; Ku JH dkk, 2009)

2.2.2 Peran Adiponektin pada Patogenesis Osteoarthritis dengan Obesitas

Adiponektin merupakan 244 polipeptida asam amino, dikodekan gen AdipoQ yang berlokasi pada kromosom 3q27 dan terlibat dalam pengaturan kadar glukosa serta pemecahan asam lemak sehingga mempengaruhi kerentanan genetik terhadap DM tipe 2 dan obesitas. Telah dibuktikan bahwa adiponektin memberikan efek anti-inflamasi dengan mengurangi pelepasan sitokin pro-inflamasi (misalnya TNF- α dan IL-6) dan juga menginduksi ekspresi sitokin anti-inflamasi. Namun, apakah adiponektin memainkan peran pro-inflamasi atau anti-inflamasi dalam patogenesis penyakit sendi masih menjadi perdebatan. (De Boer TN, 2012; Berry PA, 2011)

Adiponektin dilepaskan kartilago OA secara *ex vivo* dan berkorelasi dengan produksi NO, IL-6 dan MMP-3 yang merupakan mediator penting dalam patogenesis OA. Studi *in vitro* menunjukkan pula bahwa adiponektin yang ditambahkan ke dalam media kultur meningkatkan produksi mediator-mediator tersebut pada kartilago OA dan kondrosit OA primer. Produksi NO, IL-6, MMP-1 dan MMP-3 yang diinduksi adiponektin dimediasi oleh MAPK, terutama oleh p38. (Zuo W dkk 2011; Qian G dkk, 2011)

Data terbaru menunjukkan bahwa adiponektin dapat disekresikan oleh sel-sel fibroblas sinovial, kondrosit dan bantalan lemak infrapatelar pada pasien OA dan RA, yang menyebabkan peningkatan produksi IL-6, IL-8, MMP dan NO. Mediator-mediator ini meningkatkan inflamasi dan destruksi sendi. Filkova dkk menemukan kadar adiponektin serum pada pasien OA erosif lebih tinggi dibandingkan dengan pasien OA non-erosif. Distel dkk membuktikan peningkatan produksi IL-6 dan adiponektin dari bantalan lemak infrapatelar pada OA lutut. Kedua penelitian terakhir menunjukkan adiponektin dapat dianggap sebagai molekul yang potensial terlibat dalam gangguan sendi dan degradasi matriks. (Berry PA dkk, 2011; Kapoor M dkk, 2011).

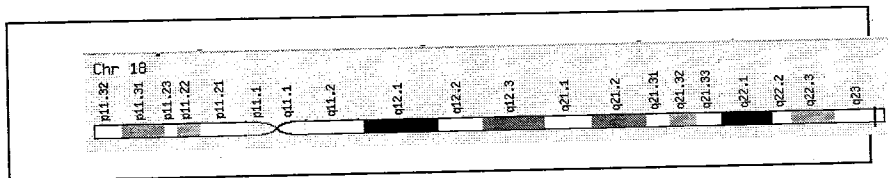
Koskinen dkk menemukan konsentrasi adiponektin berkorelasi positif dengan kadar biomarker OA yang banyak digunakan (COMP dan MMP-3). Kadar adiponektin plasma dan dari kultur kartilago berasosiasi dengan tingkat keparahan OA secara radiologis. Adiponektin dari kultur kartilago juga berkorelasi positif dengan produksi NO, IL-6 dan MMP-3 dari kartilago, menunjukkan hubungan adiponektin dengan degradasi matriks kartilago dan berperan dalam patogenesis (sebagai biomarker) OA. Hasil penelitian ini didukung pula oleh beberapa studi yang dilakukan Ebina dkk, Giles dkk dan Klein-Wieringa dkk yang menunjukkan korelasi adiponektin dalam sirkulasi dengan erosi sendi pada pasien RA. Dukungan lainnya adalah studi oleh Laurberg dkk yang melaporkan peningkatan konsentrasi adiponektin plasma pada pasien OA dibandingkan dengan kontrol yang sehat. (Koskinen A dkk, 2011)

Namun di lain pihak perlu dicatat bahwa data klinis juga mendukung fakta bahwa adiponektin dapat menjadi molekul protektif terhadap OA. Chen dkk menyatakan bahwa adiponektin mungkin memainkan peran demikian dengan menginduksi ekspresi TIMP-2 dan menekan produksi MMP-13 yang diinduksi IL-1 β . Studi yang baru-baru ini dikembangkan oleh Honsawek dan Chayanupatkul menunjukkan korelasi terbalik antara adiponektin dan keparahan penyakit. Selain itu telah dilaporkan pasien dengan kadar adiponektin tinggi memiliki penurunan risiko untuk progresivitas OA tangan. Dalam studi Honsawek dkk (2010),

konsentrasi adiponektin dalam plasma dan cairan sinovial lebih rendah pada pasien OA lutut dengan derajat keparahan tinggi.

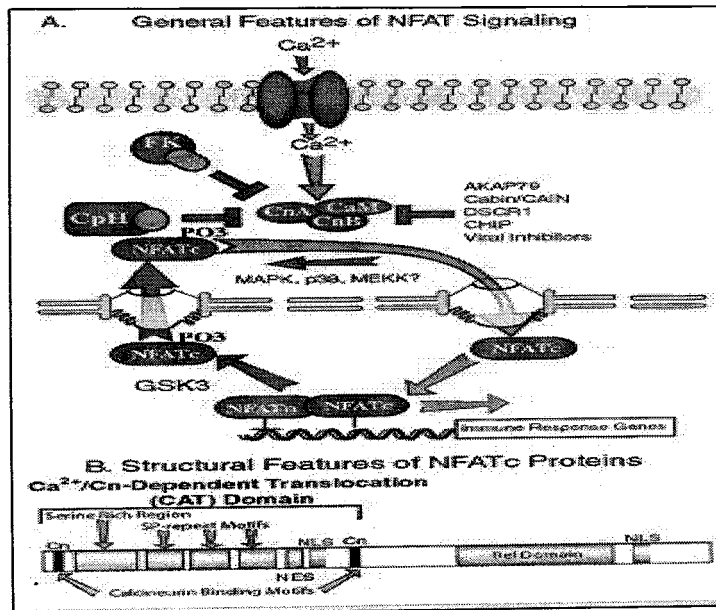
2.3 Peran *Nuclear Factor Activated T Cell 1* (NFATC1) pada Patogenesis Osteoarthritis

NFATC1 (*nuclear factor activated T cell 1*) adalah gen pengkode protein. NFATC1 merupakan salah satu bentuk isoform dari kelompok gen NFAT (*nuclear factor activated T*). Kelompok gen NFAT telah diidentifikasi sejak 25 tahun yang lalu sebagai kelompok gen transkripsi yang dapat berikatan dengan interleukin 2 untuk mengaktivasi sel T. Sejak pertama kali ditemukan protein NFAT ikut terlibat dalam aktivasi sel imun, pembentukan katup jantung, hipertrofi jantung, dan perkembangan osteoklas. Kelompok NFAT dibagi menjadi 5 bentuk yaitu; NFAT1 (dikenal sebagai NFATp atau NFATc2), NFAT2 (dikenal sebagai NFATc atau NFATc1), NFAT3 (dikenal sebagai NFATc4), NFAT4 (dikenal sebagai NFATx atau NFATc3), dan NFAT5. Seluruh protein dari kelompok gen NFAT, kecuali NFAT5 diatur oleh sinyal kalsium. Protein NFAT akan terfosforilasi oleh residu serine yang berada didalam sitoplasma pada sel T yang inaktif. Adanya sinyal pelepasan kalsium akan mengaktifkan kalsineurin dan fosfatase serine-teorine yang mengakibatkan defosforilasi protein NFAT, sehingga menyebabkan NFAT bertranslokasi dari sitosol ke nukleus yang dapat mengatur gen target (Ramos, et.al, 2014, Mabey T and Honsawek S, 2015).

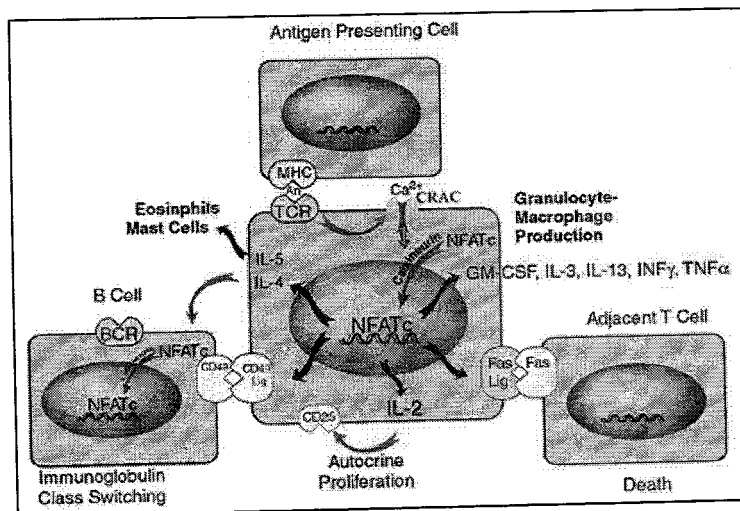


Gambar 6. Struktur gen NFATC1

Produk dari gen NFATC1 merupakan komponen dari *nuclear factor of activated T cells DNA-binding transcription complex*. Kompleks ini terdiri dari dua komponen yaitu; komponen sitosol yang sudah ada sebelumnya yang mentransmisikan ke nukleus pada stimulasi sel T (TCR), dan komponen nukleus yang dapat diinduksi. Penyakit yang berhubungan dengan NFATC1 meliputi *bone epithelioid hemangioma* dan *cherubism*. NFATC1 juga berhubungan dengan stimulasi sinyal *RANK* pada Osteoklas dan *Phospholipase-C Pathway* (Ramos, et.al, 2014).



Gambar 7. Struktur protein NFAT dan NFATC1



Gambar 8. NFAT signalling dan interaksi antar sel limfosit

2.3.1 NFATC1 Dalam Efusi Genu Pada Osteoarthritis

Berdasarkan penelitian metaanalisis yang dilakukan oleh Peters, MJ, Ramos, Y.F.M, et al, 2016 mengenai *association between joint effusion and in the knee and gene expression in levels in the circulation* menyatakan bahwa terdapatnya hubungan antara beratnya derajat efusi sendi dengan tingginya ekspresi NFATC1 (*nuclear factor of activated T cells 1*). Selain berfungsi dalam proses bone remodelling melalui sinyal Kalsium atau kalsineurin, NFATC1

memiliki peran sentral dalam menginduksi gen yang berperan pada sistem imun. Meskipun tidak ditemukan perbedaan ekspresi NFATC1 pada jaringan kartilago yang mengalami osteoarthritis dan tidak mengalami osteoarthritis dengan analisis mikroarray, namun pada deteksi yang dilakukan dengan RT-qPCR, didapatkan reduksi yang signifikan dalam jumlah yang sedikit pada kartilago yang terkena osteoarthritis. Penelitian ini juga menemukan adanya perubahan metilasi DNA yang ditunjukkan dengan adanya proses ablasi spesifik dari kartilago oleh NFATC1 sebagai predisposisi timbulnya gejala awal dari osteoarthritis. Oleh karena itu, NFATC1 bisa menjadi biomarker yang untuk deteksi dini Osteoarthritis. Namun, ini harus dibuktikan dalam dengan studi longitudinal yang lebih lanjut (Ramos, et.al, 2014, Mabey T and Honsawek S, 2015).

3. Kesimpulan :

Osteoarthritis adalah penyakit degeneratif kronik pada sendi yang disebabkan oleh berbagai faktor. Patogenesis osteoarthritis saat ini masih menjadi perdebatan, namun sebagian besar ahli meyakini, bahwa osteoarthritis bukan hanya penyakit degeneratif. Keterlibatan sistem imun pada patogenesis osteoarthritis merupakan suatu hal yang tidak mungkin dinafikan.

DAFTAR PUSTAKA:

- Adnan ZA. Diagnosis Dan Penatalaksanaan Osteoarthritis. Dalam: Setiyohadi B, Kasjmir YI. Editor. Temu Ilmiah Reumatologi. Jakarta, 2009: 22-4.
- Albar Z. Faktor Genetik Sebagai Faktor Risiko Osteoarthritis. Dalam: Setiyohadi B, Kasjmir YI. Editor. Temu Ilmiah Reumatologi. Jakarta, 2010: 50-6.
- Berenbaum F. Osteoarthritis; Pathology And Pathogenesis. In: Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH. Editors. Primer On The Rheumatic Diseases. 13th Ed. Springer Science + Business Media, LLC. 2008: 229-34.
- Berry PA, Jones SW, Cicuttini FM, Wluka AE, Maciewicz RA. Temporal Relationship Between Serum Adipokines, Biomarkers Of Bone And Cartilage Turnover, And Cartilage Volume Loss In A Population With Clinical Knee Osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2011;63(3):700-7.
- Blagojevic M, Jinks C, Jeffery A, Jordan KP. Risk Factors For Onset Of Osteoarthritis Of The Knee In Older Adults: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18(1):24-33.
- Chen TH, Chen L, Hsieh MS, Chang CP, Chou DT, Tsai SH. Evidence For A Protective Role For Adiponectin In Osteoarthritis. *Biochim Biophys Acta* 2006;1762(8):711-8.

- Conde J, Scotece M, G'omez R, Lopez V, Reino JJG, Gualillo O. Adipokines And Osteoarthritis: Novel Molecules Involved In The Pathogenesis And Progression Of Disease. Hindawi Publishing Corporation Arthritis 2011;1-8.
- De Boer T, Van Spil W, Huisman A, Polak A, Bijlsma J, Lafeber F, Et Al. Serum Adipokines In Osteoarthritis; Comparison With Controls And Relationship With Local Parameters Of Synovial Inflammation And Cartilage Damage. Osteoarthritis Cartilage 2012;20(8):846-53.
- De Boer TN, Spil VW, Huisman AM, Polak AA, Bijlsma JW, Lafeber FG. Serum Adipokines In Osteoarthritis; Comparison With Controls And Relationship With Local Parameters Of Synovial Inflammation And Cartilage Damage. Osteoarthritis And Cartilage 2012;20:846-53.
- Dumond H, Presle N, Terlain B, Et Al. Evidence For A Key Role Of Leptin In Osteoarthritis. Arthritis And Rheumatism 2003; 48(11): 3118-29.
- Dumond H, Presle N, Terlain B, Mainard D, Loeuille D, Netter P, Et Al. Evidence For A Key Role Of Leptin In Osteoarthritis. Arthritis Rheum 2003;48(11):3118-29.
- Emanuela F, Grazia M, Marco De R, Maria Paola L, Giorgio F, Marco B. Inflammation As A Link Between Obesity And Metabolic Syndrome. J Nutr Metab 2012;2012:4763-80.
- Epstein FH, Gabay C, Kushner I. Acute-Phase Proteins And Other Systemic Responses To Inflammation. N Engl J Med 1999;340(6):448-54.
- Felson DT. Osteoarthritis. In: Fauci AS. Editor. Harrison's Rheumatology. 2nd Ed. The McGraw-Hill Companies, Inc. 2010: 223-34.
- Francin PJ, Abot A, Guillaume C, Moulin D, Bianchi A, Gegout-Pottie P, Et Al. Association Between Adiponectin And Cartilage Degradation In Human Osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 2014;22(3):519-26.
- Gandhi R, Takahashi M, Smith H, Rizek R, Mahomed NN. The Synovial Fluid Adiponectin-Leptin Ratio Predicts Pain With Knee Osteoarthritis. Clin Rheumatol 2010;29(11):1223e8.
- Gómez R, Conde J, Scotece M, Reino JG, Lago F, Gualillo O. What's New In Our Understanding Of The Role Of Adipokines In Rheumatic Diseases? Nature Reviews Rheumatology 2011; 7: 528-36.
- Gomez R, Conde J, Scotece M, Gomez-Reino JJ, Lago F, Gualillo O. What's New In Our Understanding Of The Role Of Adipokines In Rheumatic Diseases. Nat Rev Rheumatol 2011;7(9):528-36.
- Gomez R, Lago F, Reino JG, Dieguez C, Gualillo O. Adipokines In The Skeleton: Influence On Cartilage Function And Joint Degenerative Diseases. Journal Of Molecular Endocrinology. 2009; 43: 11-8.

- Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory Mechanisms In Obesity. *Annu Rev Immunol* 2011;29:415-45.
- Gutierrez CAK. Knee Osteoarthritis: Intersections Of Obesity, Inflammation, And Metabolic Dysfunction. [Dissertation]. The University Of Michigan; 2012.
- Hamra MY, Kertia N. Kontroversi Diacerein Sebagai Terapi Terbaru Osteoarthritis, Adakah Peluang Menghambat Proses Kerusakan Sendi Osteoarthritis? Dalam: Setiyohadi B, Kasjmir YI. Editor. *Temu Ilmiah Reumatologi*. Jakarta 2009:102-5.
- Honsawek S, Chayanupatkul M. Correlation Of Plasma And Synovial Fluid Adiponectin With Knee Osteoarthritis Severity. *Archives Of Medical Research* 2010;41:593-8.
- Hootman JM, Helmick CG. Projections Of US Prevalence Of Arthritis And Associated Activity Limitations. *Arthritis Rheum* 2006;54(1):226-9.
- Hotamisligil GS. Inflammation And Metabolic Disorders. *Nature* 2006;444(7121):860-7.
- Issa RI, Griffin TM. Pathobiology Of Obesity And Osteoarthritis: Integrating Biomechanics And Inflammation. Citation: *Pathobiology Of Aging & Age-Related Diseases* 2012; 2:1-7.
- Jerosch J. Effects Of Glucosamine And Chondroitin Sulfate On Cartilage Metabolism In OA: Outlook On Other Nutrient Partners Especially Omega-3 Fatty Acids. Hindawi Publishing Corporation. *International Journal Of Rheumatology* 2011:1-17.
- Kang EH, Lee YJ, Kim TK, Chang CB, Chung JH, Shin K, Et Al. Adiponectin Is A Potential Catabolic Mediator In Osteoarthritis Cartilage. *Arthritis Res Ther* 2010;12(6):R231.
- Kapoor M, Pelletier JM, Lajeunesse D, Pelletier JP, Fahmi H. Role Of Proinflammatory Cytokines In The Pathophysiology Of Osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatology* 2011;7:33-42.
- Karvonen-Gutierrez CA, Sowers MR, Heeringa SG. Sex Dimorphism In The Association Of Cardiometabolic Characteristics And Osteophytes-Defined Radiographic Knee Osteoarthritis Among Obese And Non-Obese Adults: NHANES III. *Osteoarthritis Cartilage* 2012;20(7):614-21.
- Koskinen A, Juslin S, Nieminen R, Moilanen T, Vuolteenaho K, Moilanen E. Adiponectin Associates With Markers Of Cartilage Degradation In Osteoarthritis And Induces Production Of Proinflammatory And Catabolic Factors Through Mitogenactivated Protein Kinase Pathways. *Arthritis Res Ther* 2011;13(6):R184.
- Koskinen A, Juslin S, Nieminen R, Moilanen T, Vuolteenaho K, Moilanen E. Adiponectin Associates With Markers Of Cartilage Degradation In Osteoarthritis And Induces Production Of Proinflammatory And Catabolic Factors Through Mitogen-Activated Protein Kinase Pathways. *Arthritis Research & Therapy* 2011;13:1-11.
- Ku JH, Lee CK, Joo BS, Et Al. Correlation Of Synovial Fluid Leptin Concentrations With The Severity Of Osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 2009; 28: 1431-5.

- Lago R, Gomez R, Otero M, Lago F, Gallego R, Dieguez C, Et Al. A New Player In Cartilage Homeostasis: Adiponectin Induces Nitric Oxide Synthase Type II And Pro-Inflammatory Cytokines In Chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16(9):1101-9.
- Lenders CM, Feldman HA, Von Scheven E, Merewood A, Sweeney C, Wilson DM, Et Al. Relation Of Body Fat Indexes To Vitamin D Status And Deficiency Among Obese Adolescents. *Am J Clin Nutr* 2009;90(3):459-67.
- Lubbeke A, Finckh A, Puskas GJ, Suva D, Ladermann A, Bas S, Et Al. Do Synovial Leptin Levels Correlate With Pain In End Stage Arthritis? *Int Orthop* 2013;37(10):2071e9.
- Mabey T, Honsawek S: Cytokines As Biochemical Markers For Knee Osteoarthritis. *World J Orthop.* 2015; 6(1): 95–105. [Pubmed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#) | [Free Full Text](#)
- Manek NJ, Lane NE. Osteoarthritis: Current Concepts In Diagnosis And Management. *Am Fam Physician* 2000; 61(6): 1795-1804.
- Masuzaki H, Ogawa Y, Isse N, Satoh N, Okazaki T, Shigemoto M, Et Al. Human Obese Gene Expression. Adipocyte-Specific Expression And Regional Differences In The Adipose Tissue. *Diabetes* 1995;44(7):855-8.
- Monteiro R, Azevedo I. Chronic Inflammation In Obesity And The Metabolic Syndrome. *Mediators Inflamm* 2010;2010.
- Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines In Inflammation And Metabolic Disease. *Nat Rev Immunol* 2011;11(2): 85-97.
- Pearle AD, Warren RF, Rodeo SA. Basic Science Of Articular Cartilage And Osteoarthritis. *Clin Sports Med* 2005; 24: 1-12.
- Presle N, P. Pottie P, Dumond H, Et Al. Differential Distribution Of Adipokines Between Serum And Synovial Fluid In Patients With Osteoarthritis, Contribution Of Joint Tissues To Their Articular Production. *Pharmd. Osteoarthritis And Cartilage* 2006; 14: 690-5.
- Qian G, Ryken L, Noel Laurence, Maury E, Brichard SM. Adipokines Identified As New Downstream Targets For Adiponectin: Lessons From Adiponectin-Overexpressing Or Deficient Mice. *American Journal Of Physiology - Endocrinology And Metabolism* 2011;301:E326-35.
- Ramos YF, Bos SD, Lakenberg N, *Et Al.*: Genes Expressed In Blood Link Osteoarthritis With Apoptotic Pathways. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73(10): 1844–53. [Pubmed Abstract](#) | [Publisher Full Text](#)

- Schiphof D, Boers M, Sita MA. Differences In Descriptions Of Kellgren And Lawrence Grades Of Knee Osteoarthritis. Bierma-Zeinstra. *Annals Of The Rheumatic Diseases* 2008;67:1034-6.
- Sharma L, Lou C. The Mechanism Of The Effect Of Obesity In Knee Osteoarthritis. *Arthritis And Rheumatism*, 2000; 43(3): 568-75.
- Sower MR, Carrie A. The Evolving Role Of Obesity In Knee Osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010 ; 22(5): 533-7.
- Sugondo S. Obesitas. Dalam: Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, Jilid II, Edisi IV, Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, 2006; 1919-25.
- Vuolteenaho K, Koskinen A, Kukkonen M, Nieminen R, Paivarinta U, Moilanen T, Et Al. Leptin Enhances Synthesis Of Proinflammatory Mediators In Human Osteoarthritic Cartilage Mediator Role Of NO In Leptin-Induced PGE2, IL-6, And IL- 8 Production. *Mediators Inflamm* 2009;2009:34583-8.
- Vuolteenaho K, Koskinen A, Nieminen R, Moilanen T, Moilanen E. Leptin Enhances MMP-1 MMP-3 And MMP-13 Production In Human Osteoarthritis Cartilage And Correlates With MMP-1 And MMP-3 In Synovial Fluid From OA Patients. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29(1):57-64.
- X. Wang Et Al. / *Osteoarthritis And Cartilage* 23 (2015) 22-30
- Yusuf E, Ioan-Facsinay A, Bijsterbosch J, Klein-Wieringa I, Kwekkeboom J, Slagboom PE, Et Al. Association Between Leptin, Adiponectin And Resistin And Long-Term Progression Of Hand Osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(7):1282-4.
- Zeyda M, Farmer D, Todoric J, Aszmann O, Speiser M, Gyori G, Et Al. Human Adipose Tissue Macrophages Are Of An Antiinflammatory Phenotype But Capable Of Excessive Proinflammatory Mediator Production. *Int J Obes* 2007;31(9): 1420-8.
- Zhuo Q, Yang W, Chen J, Wang Y. Metabolic Syndrome Meets Osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8(12):729-37.