

**HUBUNGAN ANTARA TIMBULNYA PENYAKIT OSTEOARTRITIS
TERHADAP USIA DAN JENIS KELAMIN
(Studi Observasional di RSI Sultan Agung Semarang Tahun 2021)**

Skripsi

untuk memenuhi sebagian persyaratan
guna mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Oleh:

Basma Aliya

30101900043

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG**

2022

SKRIPSI

**HUBUNGAN ANTARA TIMBULNYA PENYAKIT OSTEOARTRITIS
TERHADAP USIA DAN JENIS KELAMIN
(Studi Observasional di RSI Sultan Agung Semarang Tahun 2021)**

Yang dipersiapkan dan disusun oleh :

Basma Aliya

30101900043

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji

Pada tanggal 6 Oktober 2021

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

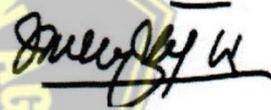
Susunan Tim Penguji

Pembimbing I



dr. Yuzza Alfarra, Sp.KK.

Anggota Tim Penguji I



dr. Meyvita Silviana, Sp.N.

Pembimbing II



dr. H. Iwang Yusuf, M.Si.

Anggota Tim Penguji II



**dr. Azizah Retno K, Sp.A.,
M.Biomed.**

Semarang,

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan



Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp.KF., SH

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : **Basma Aliya**

Nim : **30101900043**

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang berjudul:

HUBUNGAN ANTARA TIMBULNYA PENYAKIT OSTEOARTRITIS TERHADAP USIA DAN JENIS KELAMIN

(Studi Observasional di RSI Sultan Agung Semarang Tahun 2021)

Adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan Tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau Sebagian besar karya tulis orang lain tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan Tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan aturan yang berlaku.

Semarang, 1 Oktober 2022
Yang menyatakan,



Basma Aliya

PRAKATA

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Alhamdulillahirrabbi'l'alamin, segala puji bagi Allah Tuhan Yang Maha Kuasa atas limpahan rahmat, hidayah, dan nikmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul **“HUBUNGAN ANTARA TIMBULNYA PENYAKIT OSTEOARTRITIS TERHADAP USIA DAN JENIS KELAMIN DI RSI SULTAN AGUNG TAHUN 2021 (Studi Observasional di RSI Sultan Agung Semarang Tahun 2021)”**.

Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan banyak terima kasih kepada:

1. Dr. dr. Setyo Trisnadi, S.H.,Sp.KF selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. Dr. Yuzza Alfara, Sp. KK. dan Dr. H. Iwang Yusuf, M.Si. selaku dosen pembimbing I dan II yang telah dengan sabar meluangkan waktu, pikiran, dan tenaga untuk mengarahkan dan membimbing penulis hingga terselesaikannya skripsi ini.
3. dan selaku dosen penguji yang telah dengan sabar meluangkan waktu dan pikiran untuk mengarahkan dan membimbing penulis hingga terselesaikannya skripsi ini.

Sebagai akhir kata dari penulis, penulis hanya bisa berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat. *Wassalamu'alaikum Wr. Wb*

Semarang, Oktober 2022

Basma Aliya



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN.....	iii
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR SINGKATAN	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
INTISARI.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1. Tujuan Umum.....	4
1.3.2. Tujuan Khusus.....	4
1.4. Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1. Manfaat Teoritis	4
1.4.2. Manfaat Praktis.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1. Osteoarthritis	6
2.1.1. Definisi	6
2.1.2. Faktor risiko	6
2.1.3. Epidemiologi	13
2.1.4. Klasifikasi.....	14
2.1.5. Diagnosis	14
2.1.6. Patogenesis	17
2.2. Usia.....	19
2.2.1. Definisi	19

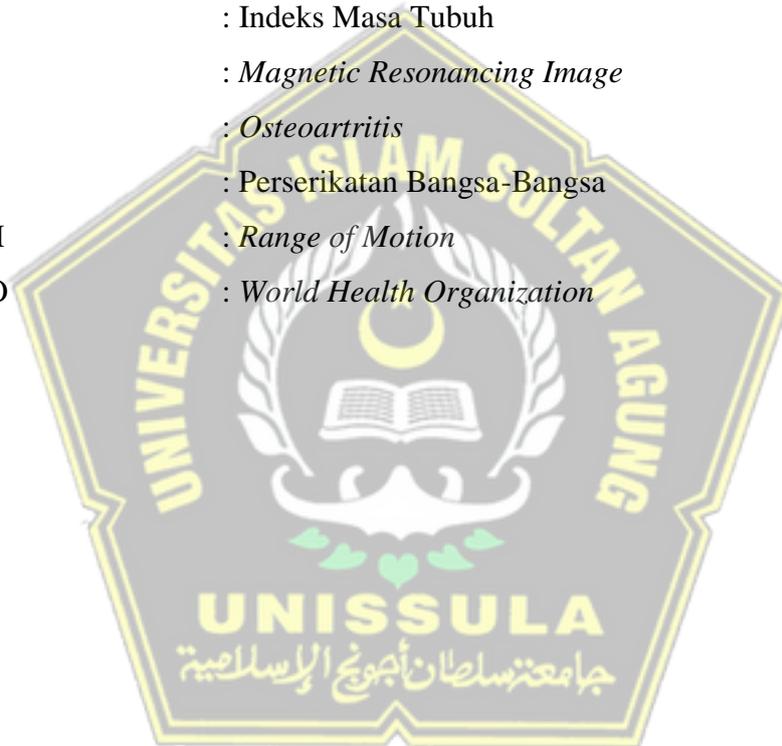
2.2.2. Pengelompokan Usia.....	20
2.3. Jenis Kelamin	20
2.4. Hubungan Usia dan Jenis Kelamin dengan timbulnya penyakit Osteoarthritis	21
2.5. Kerangka Teori.....	26
2.6. Kerangka Konsep	27
2.7. Hipotesis.....	27
BAB III METODE PENELITIAN.....	28
3.1. Jenis dan Rancangan Penelitian	28
3.2. Variabel dan Definisi Operasional	28
3.2.1. Variabel	28
3.2.2. Definisi Operasional.....	29
3.3. Populasi dan Sampel	30
3.3.1. Populasi	30
3.3.2. Sampel	30
3.4. Data Penelitian	32
3.5. Instrumen Penelitian.....	32
3.6. Cara Penelitian	33
3.6.1. Perencanaan Penelitian.....	33
3.6.2. Pelaksanaan Penelitian	33
3.7. Alur Penelitian	35
3.8. Tempat dan Waktu Penelitian	36
3.9. Analisis Data	36
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	37
4.1. Hasil Penelitian	37
4.1.1. Deskripsi sample penelitian.....	37
4.1.2. Penelitian Hubungan Timbulnya Penyakit Osteoarthritis Terhadap Usia Dan Jenis Kelamin	38
4.2. Pembahasan.....	39
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	43
5.1. Kesimpulan.....	43

5.2. Saran.....	43
DAFTAR PUSTAKA	45
LAMPIRAN	49



DAFTAR SINGKATAN

AGE	: <i>Advanced Glication End Product</i>
AGEs	: <i>Advanced Glication End Products</i>
DISH	: <i>Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
ECM	: <i>Extracellular Matrix</i>
IL-1	: <i>Interleukin-1</i>
IMT	: <i>Indeks Masa Tubuh</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonancing Image</i>
OA	: <i>Osteoarthritis</i>
PBB	: <i>Perserikatan Bangsa-Bangsa</i>
ROM	: <i>Range of Motion</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Kerangka Teori.....	26
Gambar 2.2. Kerangka Konsep	27
Gambar 3.1. Alur Desain Observational <i>Cross Sectional</i>	28
Gambar 3.2. Alur Penelitian.....	35



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1.	Klasifikasi OA menurut Lokasi Sendi.....	14
Tabel 4.1.	Profil sample Osteoarthritis berdasarkan usia	37
Tabel 4.2.	Profil sample Osteoarthritis berdasarkan pada jenis kelamin.....	38
Tabel 4.3.	Hubungan Antara Timbulnya Penyakit OA Terhadap Usia Dan Jenis Kelamin	39



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hubungan jenis kelamin dengan Osteoarthritis.....	49
Lampiran 2. Hubungan usia dengan Osteoarthritis.....	50
Lampiran 3. Sample Penelitian	51
Lampiran 4. <i>Ethical Clearance</i>	52
Lampiran 5. Surat Izin Penelitian.....	53
Lampiran 6. Surat Undangan Ujian Hasil Skripsi.....	54



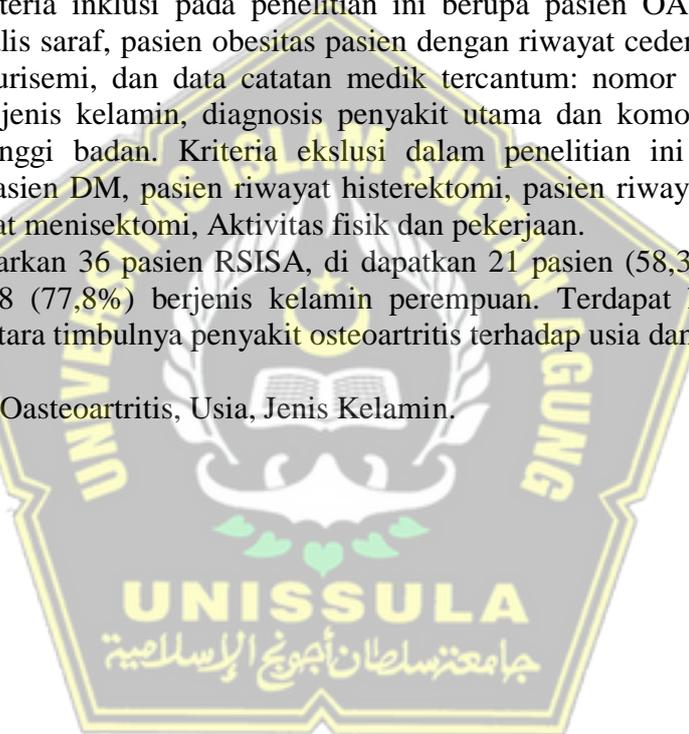
INTISARI

Osteoarthritis (OA) merupakan jenis penyakit yang paling umum dijumpai di dunia. Penyakit ini menyebabkan nyeri dan kecacatan serta mempengaruhi kualitas hidup. Jenis kelamin juga ikut berperan pada timbulnya OA, terutama pada perempuan yang sudah menopause. Biasanya gejala akan muncul mulai pada usia 50 tahun. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara timbulnya penyakit osteoarthritis terhadap usia dan jenis kelamin.

Penelitian ini menggunakan studi observasional dengan desain cross sectional dengan menggunakan kriteria sampel pasien Poli Saraf di RSI Sultan Agung Semarang selama tahun 2021 dan sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi pada penelitian ini berupa pasien OA ditangani oleh dokter spesialis saraf, pasien obesitas pasien dengan riwayat cedera/trauma sendi, pasien hiperurisemi, dan data catatan medik tercantum: nomor register pasien, usia pasien, jenis kelamin, diagnosis penyakit utama dan komorbid, serta data berat dan tinggi badan. Kriteria eksklusi dalam penelitian ini berupa pasien hipertensi, pasien DM, pasien riwayat histerektomi, pasien riwayat histerektomi, pasien riwayat menisektomi, Aktivitas fisik dan pekerjaan.

Berdasarkan 36 pasien RSISA, di dapatkan 21 pasien (58,3%) berusia >50 tahun dan 28 (77,8%) berjenis kelamin perempuan. Terdapat hubungan yang signifikan antara timbulnya penyakit osteoarthritis terhadap usia dan jenis kelamin.

Kata kunci: Osteoarthritis, Usia, Jenis Kelamin.



BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Osteoarthritis (OA) merupakan jenis penyakit yang paling umum dijumpai di dunia. Penyakit ini menyebabkan nyeri dan kecacatan serta memengaruhi kualitas hidup (Paerunan *et al.*, 2019). OA terjadi karena degenerasi sendi akibat hilangnya tulang rawan artikular dan hipertrofi tulang di permukaan artikular (Nguyen, 2018). Osteoarthritis dapat berdampak buruk pada seluruh sendi, termasuk sendi tulang subkondral, ligamentum, kapsul, jaringan sinovial dan jaringan ikat periartikular. Namun, bagian yang paling sering yang terkena Osteoarthritis adalah sendi yang merupakan penopang beban berat badan seperti sendi tulang belakang, sendi panggul dan sendi lutut. Terutama pada stadium lanjut, sendi yang mengalami kerusakan akan ditandai dengan adanya ulserasi, fibrilasi dan fisura yang cukup dalam pada bagian permukaannya (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2014). Gejala utama dari OA adalah nyeri ringan hingga berat, bahkan sampai sendi tidak dapat digerakkan sehingga dapat memengaruhi kualitas hidup penderitanya. OA juga berdampak besar pada biaya pengobatan dan penurunan tingkat pendapatan, sehingga tidak jarang jika penderita OA mengalami kecemasan serta depresi (Sharma *et al.*, 2016).

Usia telah dikaitkan dengan progresifitas OA, mengingat perjalanan penyakit ini terjadi secara lambat. Usia yang lebih tua menunjukkan risiko OA lebih tinggi. Perhimpunan Reumatologi Indonesia (2014) menyebutkan

prevalensi OA pada usia di atas 65 tahun sekitar 50%, sehingga dengan adanya peningkatan angka harapan hidup maka dapat diperkirakan bahwa prevalensi OA akan meningkat. Kementerian PPN/Bappenas Tahun 2021 melaporkan angka harapan hidup populasi di Indonesia yang saat ini mencapai 69,0 tahun, pada tahun 2025 akan menjadi 73,7 tahun. Jenis kelamin juga ikut berperan pada timbulnya OA, terutama pada perempuan yang sudah *menopause* (Contartese *et al.*, 2020). OA ternyata juga dapat ditemukan pada laki-laki dengan usia kurang dari 40 tahun bahkan berjumlah lebih banyak daripada perempuan dengan usia yang sama (Aulia, 2016). Laporan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 menyatakan prevalensi OA sebesar 7,3% (Kementerian Kesehatan RI, 2018). Risiko OA yang juga dapat terjadi di usia produktif memungkinkan penurunan kualitas hidup, penurunan produktifitas, dan peningkatan risiko gangguan kejiwaan, sehingga perlu dipahami faktor-faktor risikonya dan cara meminimalkan kejadiannya.

Peran usia dan jenis kelamin terhadap timbulnya OA telah banyak dilaporkan. Penelitian di Spanyol melaporkan OA pada perempuan sebanyak 62% dengan rasio 1,6 : 1 dibandingkan pada laki-laki dan usia paling umum terkena OA adalah 71 tahun (Fernández-Cuadros *et al.*, 2017). Penelitian di India melaporkan jika rasio prevalensi terjadinya Osteoarthritis pada perempuan dan laki-laki adalah sebesar 1,9 : 1 dengan rerata usia 63 tahun (Palo *et al.*, 2015). Prevalensi OA di Indonesia menurut gambaran radiologis yaitu sebesar 15,5% untuk laki-laki dan 12,7% untuk perempuan

terutama pada rentang usia 40 - 60 tahun (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2014). Penelitian di Rumah Sakit Islam (RSI) Surabaya melaporkan jika hubungan antara usia dan jenis kelamin terdapat kebermaknaan dengan timbulnya penyakit OA. Pada kasus OA usia yang dibawah 55 tahun ditemukan sebanyak 62,5% sedangkan untuk usia 55 tahun atau lebih sebanyak 37,5%. Berdasarkan jenis kelamin, kejadian OA ditemukan sebesar 78,1% pada perempuan dan 21,9% pada laki-laki (Hendrati & Anggraini, 2015). Pada penelitian yang dilakukan di RS TK II Putri Hijau Medan juga melaporkan jika usia dan jenis kelamin menjadi faktor risiko yang signifikan terhadap OA (Gustina et al., 2020).

Usia dan jenis kelamin merupakan faktor risiko yang tidak bisa dikendalikan, sehingga upaya atau langkah untuk meminimalkan risiko serangan OA dapat ditentukan dengan mengetahui kebermaknaan hubungan kedua faktor tersebut terhadap OA (Aulia, 2016). Hasil penelitian Arissa, Harry, dan Diana (2013) yang berada di RSUD Soedarso pada tahun 2009 menyatakan bahwa penyakit OA lebih banyak terjadi pada perempuan terutama pada usia 55,73 tahun. Hasil penelitian Laksmitasari, *et al.* (2021) terdapat hubungan usia dengan tingkat kerusakan sendi pada pasien OA lutut namun jenis kelamin tidak berhubungan. Berdasarkan perbedaan hasil penelitian ini maka peneliti ingin meneliti hubungan antara timbulnya penyakit Osteoarthritis terhadap usia dan jenis kelamin di RSI Sultan Agung Semarang.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah ada hubungan antara timbulnya penyakit Osteoartritis terhadap usia dan jenis kelamin di RSI sultan Agung Semarang pada Tahun 2021 ?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan antara timbulnya penyakit Osteoartritis terhadap usia dan jenis kelamin di RSI sultan Agung Semarang pada Tahun 2021.

1.3.2. Tujuan Khusus

Tujuan khusus pada penelitian ini untuk:

1.3.2.1. Untuk mengetahui gambaran pada usia.

1.3.2.2. Untuk mengetahui gambaran pada jenis kelamin.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Diharapkan dapat dijadikan sebagai bahan rujukan atau informasi terutama untuk penelitian di masa yang mendatang mengenai hubungan antara timbulnya penyakit Osteoartritis terhadap usia dan jenis kelamin.

1.4.2. Manfaat Praktis

Diharapkan dapat menjadi acuan edukasi terutama bagi penderita OA dan sebagai pedoman mengenai upaya yang bisa dilakukan untuk meminimalkan keluhan yang ditimbulkan .



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Osteoarthritis

2.1.1. Definisi

Osteoarthritis (OA) menurut *Centers for Disease Control* (CDC) merupakan salah satu jenis penyakit degeneratif yang biasanya ditandai dengan terjadinya pertumbuhan tulang berlebihan dan degenerasi pada tulang rawan yang terdapat di dasar sendi. Peristiwa tersebut pada akhirnya akan mengakibatkan kaku dan nyeri sendi. Sendi pergelangan tangan, sendi tulang belakang, sendi pinggul dan sendi lutut merupakan sendi yang paling sering terkena penyakit OA. Penyebab spesifik osteoarthritis diyakini berasal dari peristiwa mekanis dan molekuler pada sendi yang terpajan (Kraus *et al.*, 2016).

Menurut WHO, OA merupakan penyakit kronis jangka panjang yang ditandai dengan adanya perburukan pada tulang rawan sendi disertai dengan rasa kaku, nyeri, dan gangguan pergerakan.

2.1.2. Faktor risiko

Terjadinya Osteoarthritis berkaitan dengan faktor risiko yang dapat dimodifikasi atau tidak bisa dimodifikasi. Faktor risiko yang tidak bisa dimodifikasi seperti faktor genetik, jenis kelamin, sedangkan faktor risiko yang bisa dimodifikasi seperti kepadatan

tulang, obesitas, kurang olah raga, cedera kerja, dan trauma (WHO, 2013). Usia > 65 tahun berkontribusi sebesar 50% pada OA (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2014). Berdasarkan penelitian factor yang dapat berpengaruh terjadinya OA seperti usia >50 tahun, jenis kelamin terutama perempuan, genetic, ras, merokok, obesitas, terdiagnosis terjadi osteoporosis pada tulang, DM, HT, hiperurisemi, histerektomi dan menisektomi, riwayat terjadi trauma pada lutut, adanya kelainan anatomis pada tulang dan kebiasaan bekerja dengan beban yang berat.

Terdapat beberapa faktor risiko yang terdiri atas: (Sheikh & Khanam, 2013; Hendrati & Anggraini, 2015; Helmi, 2012)

1. Usia

Usia merupakan factor risiko yang tidak dapat dimodifikasi, usia menjadi faktor utama terjadinya OA. Seiring dengan bertambahnya usia seseorang maka prevalensi terjadinya OA juga akan meningkat. Pada OA penuaan sendi terjadi akibat hilangnya kemampuan jaringan serta sel tubuh dalam mempertahankan homeostasis seiring dengan bertambahnya usia terlebih saat sendi mengalami penekanan atau menanggung beban kerja. OA berbeda dengan penuaan sendi, akan tetapi proses penuaan dapat memengaruhi perkembangan OA. Pada proses penuaan secara normal, tulang rawan terlihat sedikit kecoklatan karena akumulasi produk akhir glikasi lanjut lebih

tipis dibandingkan pada orang dewasa muda yakni halus dan utuh. Kerusakan sendi yang mengalami OA ditandai dengan hilangnya kartilago beserta osteofit dan terjadi penebalan padatulang subkondral (Loeser, 2017).

2. Obesitas

Obesitas merupakan salah satu faktor resiko terjadinya osteoarthritis lutut. Sendi lutut merupakan tumpuan dari setengah berat badan seseorang selama berjalan. Berat badan yang meningkat akan memperberat tumpuan pada sendi lutut. Pembebanan lutut dapat menyebabkan kerusakan kartilago, kegagalan ligamen dan struktur lain. Penambahan berat badan membuat sendi lutut bekerja lebih keras dalam menopang berat tubuh. Sendi yang bekerja lebih keras akan mempengaruhi daya tahan dari tulang rawan sendi. Rawan sendi akan rusak dan menyebabkan sendi kehilangan sifat kompresibilitasnya dan menyebabkan terjadinya perubahan biofisika yang berupa fraktur jaringan kolagen dan degradasi proteoglikan (Felson, 2012).

Obesitas memiliki peranan yang signifikan terhadap kejadian OA lutut pada seseorang. Lemak perut berperan dalam melepaskan beberapa faktor proinflamasi seperti IL-6, CRActive Protein (CRP), dan Plasminogen Activator Inhibitor tipe-1 (PAI-1), yang memiliki pengaruh buruk terhadap sendi dan memiliki peran dalam gejala OA (Souza, 2017).

3. Jenis Kelamin

OA lebih sering terjadi pada wanita daripada laki-laki terutama yang sudah menginjak usia lanjut. Hal ini disebabkan karena wanita memiliki hormon estrogen yang dapat meningkatkan sensitivitas terhadap stimulus inflamasi dan reaksi OA. Masalah terbanyak pada kasus OA biasanya terjadi OA lutut pada wanita dan OA sendi paha, sendi pergelangan tangan dan leher pada laki-laki. (Arissa et al., 2013).

4. Riwayat Trauma

Terjadinya trauma pada sendi, terutama sendi yang ditopangi tubuh dengan beban yang berat seperti sendi pergelangan tangan, sendi tulang belakang, sendi panggul dan sendi lutut. Terjadinya trauma pada sendi, seperti sendi lutut yang mengakibatkan robekan pada ligamentum krusiatum dan meniskus menjadi risiko terbesar terkena OA (Arissa et al., 2013).

5. Riwayat Cedera Sendi

Adanya riwayat cedera pada sendi, terutama sendi penumbu tubuh dengan beban yang berat maka akan meningkatkan risiko terjadinya OA.

6. Faktor Genetik

Faktor genetic dapat menjadi risiko terjadinya OA. Penelitian keterkaitan genetik terhadap osteoarthritis juga

dilakukan oleh John Lough Lin, tahun 2015, menunjukkan adanya keterkaitan genetik dengan osteoarthritis terutama berperan dalam modulasi ekspresi gen melalui regulasi transkripsi (John, 2015).

7. Kelainan Pertumbuhan

Pada kelainan kongenital atau pertumbuhan tulang paha seperti penyakit dislokasi kongenital tulang paha dikaitkan dengan timbulnya osteoarthritis paha pada usia muda (Sudoyo et al, 2014).

8. Aktifitas Fisik atau Pekerjaan

Kebiasaan melakukan aktivitas atau pekerjaan yang berat akan berdampak buruk pada sendi, terutama sendi penunpu beban tubuh yang berat, sehingga dapat meningkatkan risiko terjadinya OA. Bekerja lebih adari 10 tahun dengan beban yang dilakukan seberat 24, 2 kg setiap hari dan kondisi tempat kerja berbukit-bukit maka dapat memberikan dampak buruk terutama pada sendi lutut. (Martin et al., 2013).

9. Diabetes Mellitus

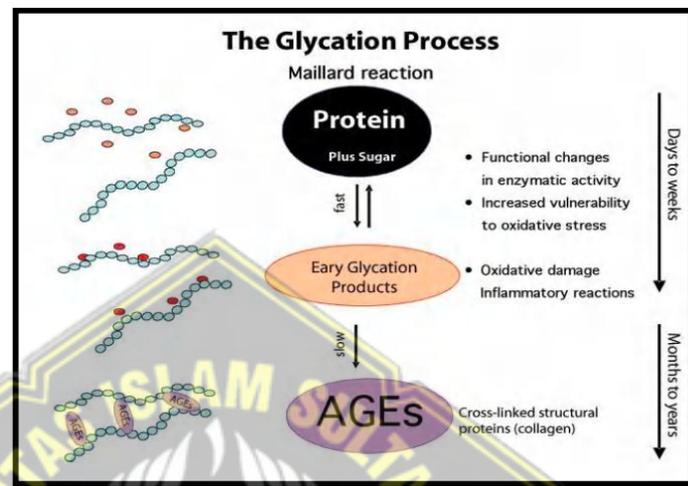
DM tipe 2 merupakan salah satu komorbid terbanyak dalam penyakit bedah. Bagaimanapun, DM tipe 2 menjadi aspek yang mempengaruhi permasalahan muskuloskeletal, terutama tulang rawan dan sendi. (Onur, 2014) Peninggian kadar glukosa darah mempunyai korelasi positif terhadap kejadian OA. Kondisi

ini sepertinya memberikan sinyal katabolik yang meningkatkan aktivitas enzim proteolitik yang membuat degradasi komponen matriks dan menyebabkan degradasi kartilago. (Onur, 2014).

Kadar glukosa pada plasma yang meningkat bereaksi dengan asam amino bebas melalui reaksi Maillard, yaitu suatu reaksi kimia asam amino dan menurunkan kadar glukosa yang menghasilkan suatu produk nonenzimatik untuk membuat kondisi yang stabil. Protein terglikasitersebut bergabung membentuk formasi yang lebih besar, agregasi insoluble yang diketahui sebagai *advanced glycation end products* (AGEs). Fenomena ini terjadi pada jaringan yang kaya kolagen dan menyebabkan perubahan mekanik dan biokimia pada jaringan tersebut. AGEs biasanya terakumulasi 24 seiring dengan proses penuaan dan telah dipelajari sebagai mekanisme yang dapat menyebabkan OA primer (Onur, 2014).

DM merupakan faktor tambahan dalam patofisiologi OA melalui pembentukan *advanced glycation end products* (AGEs). Akumulasi AGEs ditemukan pada tulang rawan artikular selama perkembangan OA yang menimbulkan kekakuan kolagen disebabkan cross linking AGEs. Kerusakan pada jaringan kolagen ini dapat mengganggu sifat-sifat mekanis matriks ekstraselular, dan dapat menyebabkan perubahan tulang rawan yang berhubungan dengan OA. Perubahan pada tulang rawan

normal dengan akumulasi AGEs juga meningkatkan degradasi matriks dan menurunkan sintesis proteoglikan oleh kondrosit. (Pottie, 2015).



Gambar 2.1. Proses Glikasi yang menghasilkan *advanced Glycation End Products* (AGEs)

Kelainan dalam metabolisme glukosa kemungkinan dapat mempercepat proses terjadinya OA. Sebagai contoh, dalam sebuah studi yang mengevaluasi kemampuan kondrosit untuk mengatur kapasitas transport glukosa dalam kondisi ekstrim glukosa ekstraselular (baik kurang atau berlebih), diketahui bahwa kondrosit normal mampu mengatur variasi konsentrasi glukosa ekstraselular, sedangkan kondrosit pada pasien OA tidak mampu melakukan pengaturan tersebut, sehingga menyebabkan akumulasi glukosa dan tingginya produksi reactive oxygen species, yang berpotensi menjadi mediasi destruksi kartilago. Hal tersebut dianggap menjadi mekanisme patogenik bahwa DM tipe 2 dapat mempercepat perubahan degeneratif yang

memfasilitasi perkembangan OA. (Schett, 2013).

10. Nutrisi

Asupan nutrisi yang baik seperti cukupnya vitamin D, kalsium, vitamin K, fosfor, magnesium, dan lain-lain dapat membantu pertumbuhan dan pembentukan tulang yang kuat dan sempurna (Situmorang & Tarigan, 2012).

2.1.3. Epidemiologi

Prevalensi OA meningkat menurut usia dan peningkatan tersebut juga terkait dengan obesitas. Menurut PBB diperkirakan bahwa lebih dari 20% populasi dunia usia 60 tahun atau lebih mengalami OA pada tahun 2050 (WHO, 2013). Menurut Riskesdas pada tahun 2018 menyatakan bahwa prevalensi OA sebanyak 7,3% (Kementerian Kesehatan RI, 2018). Prevalensi terjadinya OA di Indonesia menurut data gambaran radiologis yaitu sebesar 15,5% untuk laki-laki dan 12,7% untuk perempuan dengan rerata usia 40-60 tahun (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2014).

2.1.4. Klasifikasi

Berdasarkan letak sendi yang terkena, OA dibedakan atas:

Tabel 2.1. Klasifikasi OA menurut Lokasi Sendi

OA tangan	Pada Bouchard dan Nodus Heberden
OA lutut	Artritis erosif interfalang pada karpal-metakarpal I Terjadi pembesaran tulang, Genu varus dan genu valgus
OA kaki	Haluk valgus, Haluk rigidus, Jari kontraktur dan Talonavikulare
OA panggul	Eksentrik bagian superior, Kosentrik bagian aksial dan medial
OA tulang belakang OA di lokasi lain	sendi intervertebral akromioklavikular, tibiotalar, sakroiliaka,
OA generalisata/sistemik	Temporomandibular Meliputi ≥ 3 dari daerah yang sudah disebutkan

2.1.5. Diagnosis

Penegakan diagnosis penyakit OA dilakukan dengan melakukan pemeriksaan fisik dan jika dibutuhkan dapat dilakukan rontgen, scan *magnetic resonancing image* (MRI), dan artroskopi. Sensitivitas dan spesifisitas alat-alat diagnosis tersebut masih rendah, namun karena tidak ada biomarker OA yang dapat digunakan pada praktik klinis maka alat-alat tersebut digunakan untuk membantu menegakkan diagnosis OA (WHO, 2013).

Individu dengan kecurigaan OA disarankan untuk dilakukan beberapa prosedur meliputi (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2014):

2.1.5.1. Anamnesis

Prosedur anamnesis melibatkan pertanyaan mengenai keluhan nyeri berangsur, ada/tidaknya inflamasi, gejala sistemik, nyeri saat aktivitas, sendi yang terkena, faktor risiko penyakit, penyakit komorbid seperti DM, hipertensi dan penyakit jantung coroner.

2.1.5.2. Pemeriksaan Fisik

Prosedur pemeriksaan fisik dapat ditegakkan melalui pemeriksaan head to toe yang meliputi cara berjalan, ROM, perhitungan IMT melihat ada atau tidak atrofi otot atau tanda inflamasi pada sendi, benjolan pada sendi dan ketidakstabilan sendi.

2.1.5.3. Pendekatan untuk Menyingkirkan Diagnosis Lain

Diagnosis lain yang perlu disingkirkan dari diagnosis OA adalah keberadaan infeksi, keberadaan fraktur, dugaan malignansi, dugaan artritis reumatoid, atau diagnosis banding dari OA seperti inflamasi artropati, artritis kristal, bursitis, sindrom nyeri pada jaringan lunak dan penyakit lain yang berkaitan seperti penyakit metabolic.

2.1.5.4. Pemeriksaan Penunjang

Salah satu penunjang untuk melakukan kepastian dalam menentukan diagnosis diperlukan pemeriksaan penunjang seperti CT-SCAN atau dirujuk pada spesialis

ortopedi.

2.1.5.5. Kriteria Diagnosis OA

Kriteria penentu diagnosis osteoarthritis (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2014) :

a. Kriteria OA lutut ICD-10 kode: M17

1) Kriteria klinis

Nyeri pada sendi lutut, kaku sendi , terdapat pembesaran pada tulang sendi, nyeri tekan di tepi tulang, spesifitas sebesar 69% dan sensitivitas sebesar 95%.

2) Kriteria klinis dan radiologis

Nyeri pada sendi lutut , kaku sendi, terdapat osteofit , mengenai umur > 50 tahun dan di temukaan krepitasi sendi. Sensitivitas sebesar 91% dan spesifisitas sebesar 86%.

3) Kriteria klinis dan laboratoris

Nyeri pada sendi lutut, usia > 50 tahun, terdapat kaku sendi lutut, rasa nyeri di tepi tulang, terdapat suara krepitus pada pergerakan , adanya pembesaran tulang, LED kurang dari 40 mm/jam dan cairan analisis synovium sesuai dengan OA.

b. Kriteria OA Tangan ICD-10 kode:

Kriteria klinis : Nyeri, ngilu / kaku pada bagian tangan. Sensitivitas sebesar 92% dan spesifisitas sebesar 98%.

c. Kriteria OA Panggul ICD-10 kode: M16.

1) Kriteria klinis dan laboratoris

Nyeri sendi panggul atau koksa, nyeri jika untuk peregrakan rotasi dan kekauan sendi panggul di pagi hari dan usia >50 tahun. Sensitivitas sebesar 89% dan spesifisitas sebesar 91%.

2) Kriteria klinis, laboratoris dan radiologis

Nyeri sendi panggul atau koksa, pada radiologis terdapat gambaran osteofit pada femoral, asetabular dan terdapat penyempitan celah sendi.

Sensitivitas sebesar 89% dan spesifisitas sebesar 91%.

2.1.6. Patogenesis

Osteoarthritis pada awalnya dipertimbangkan sebagai penyakit akibat degradasi progresif tulang rawan artikular, namun patofisiologi dari penyakit OA menyangkut dari semua jaringan yang membentuk pada sendi sinovial yaitu tulang subkondral dan metafiseal, ligament, sinovium, kapsul sendi, dan otot yang berada di sendi. *Remodelling* tulang subkondral, pembentukan osteofit,

inflamasi sinovial, laksitas ligamentosa (kehilangan ligamen), dan pelemahan otot-otot periartikular yang merupakan beberapa peristiwa yang terjadi karena ketidakseimbangan pada perbaikan dan pengausan jaringan sendi (Kapoor, 2015).

Proses patofisiologi OA dibagi atas 3 tahap yang saling *overlap*, meliputi: kerusakan jaringan matriks ekstraseluler/ *extracellular matrix* (ECM) atau perubahan di tingkatan molekuler, respon kondrosit terhadap kerusakan jaringan, serta kegagalan menjaga tulang rawan dan kehilangan jaringan secara progresif yang diakibatkan oleh penurunan respon sintetik kondrosit (Kapoor, 2015).

Perubahan di tingkatan molekuler ditandai dengan adanya peningkatan pada aktivitas enzim yang dapat merusak dari makromolekul matriks pada tulang rawan sendi yang disertai struktur lain seperti proteoglikan, kolagen dan kadar air tulang rawan sendi yang ikut mengalami penurunan. Terjadinya degenerasi tersebut akan menghasilkan suatu zat yang berdambak menstimulasi reaksi dari inflamasi agar makrofag dapat terangsang sehingga dapat menghasilkan interleukin-I yang bekerja untuk meningkatkan enzim proteolitik yang akan mendegradasi ECM. (Sembiring, 2018).

Perubahan struktur proteoglikan menyebabkan tulang rawan terbebani oleh kekuatan tekanan sendi yang diikuti dengan perubahan kolagen dan kerusakan kondrosit. Komposisi dari matriks

dan molekul pada tulang rawan sendi berubah sehingga fungsi rawan sendi mengalami kelainan yaitu mengalami fibrilasi dan terpisah-pisah yang kemudian hilang dan mengakibatkan penyempitan rongga sendi. Kerusakan rawan sendi direspon oleh pembentukan osteofit sebagai upaya perbaikan, namun kerusakan yang terjadi lebih kuat daripada peristiwa perbaikan maka terjadilah kegagalan sendi progresis atau OA (Sembiring tahun 2018).

2.2. Usia

2.2.1. Definisi

Pada manusia, umur mengacu pada umur kronologis dan umur biologis. Usia kronologis mengacu pada jumlah waktu sebenarnya seseorang telah hidup. Jumlah hari, bulan, atau tahun seseorang telah hidup tidak berubah, terlepas dari seberapa sehat gaya hidup yang dijalani. Usia biologis mengacu pada tingkat kedewasaan seseorang atau usia psikologis (Basaraba & Opole, 2020; Rollandi et al., 2019).

Usia menjadi salah satu faktor yang ikut berkontribusi pada munculnya penyakit yang tidak dapat dimodifikasi. Menurut WHO, antara tahun 2015 sampai dengan 2050 populasi dunia di atas 60 tahun akan meningkat dari 12% menjadi 22%. Pada tahun 2020 jumlahnya telah melebihi dari jumlah balita (anak dibawah 5 tahun). Pada usia tersebut terjadi apa yang disebut dengan ageing (penuaan) yang merupakan dampak akumulasi berbagai ragam kerusakan molekuler dan seluler seiring dengan lama hidup. Proses tersebut

dapat berakibat pada kapasitas fisik dan mental yang secara bertahap akan mengalami penurunan sehingga akan meningkatkan penyakit dan resiko kematian (WHO, 2021).

2.2.2. Pengelompokan Usia

Al Amin (2017) menuliskan bahwa klasifikasi usia menurut Kementerian Kesehatan sebagai berikut: 1) Masa Balita: 0–5 Tahun; 2) Masa Kanak-Kanak: 5–11 Tahun; 3) Masa Remaja Awal: 12–16 Tahun; 4) Masa Remaja Akhir: 17–25 Tahun; 5) Masa Dewasa Awal: 26–35 Tahun; 6) Masa Dewasa Akhir: 36–45 Tahun; 7) Masa Lansia Awal: 46–55 Tahun; 8) Masa Lansia Akhir: 56–65 Tahun; dan 9) Masa Manula: > 65 Tahun. Lansia dalam perspektif kesehatan dimulai saat masa lansia awal yaitu usia 46–55 tahun. Ini adalah masa peralihan menjadi tua yang diikuti dengan penurunan fungsi organ dan jumlah hormon pada tubuh. Setelah itu, ketika memasuki masa lansia akhir (56–65) pada sebagian lansia mulai ada penurunan fungsi indra seperti indera penglihatan dan pendengaran. Kemudian ketika memasuki masa manula (>65 tahun) fungsi indera pada sebagian orang menjadi semakin menurun (Al Amin, 2017).

2.3. Jenis Kelamin

Jenis kelamin yaitu perbedaan individu menurut ciri biologis yang dapat dilihat dari perbedaan struktur tubuh, organ-organ dan fungsi reproduksi. Perbedaan lain terkait dengan apa yang dikenal dengan feminitas

dan maskulinitas. Feminitas dicirikan dengan kasih sayang, kelembutan, pengertian, simpatik, peka pada kebutuhan orang lain, dan penyayang; sedangkan maskulinitas dicirikan dengan kemandirian, dominasi, agresi, kepemimpinan, pengambilan risiko, dan kemauan kuat dalam penetapan sikap (Ganiem, 2018). Jenis kelamin ditentukan secara biologis dan genetik serta biner yang berarti hanya ada perempuan dan laki-laki (Tschon *et al.*, 2021).

Jenis kelamin merupakan factor risiko yang tidak dapat dimodifikasi dari OA. Estimasi Kesehatan Global yang dikemukakan oleh WHO pada tahun 2016 menyatakan bahwa tingkat kematian/kecacatan akibat gangguan muskuloskeletal pada perempuan adalah sebesar 65%. Berdasarkan hasil penelitian dinyatakan bahwa prevalensi OA antara perempuan dan laki-laki adalah perempuan lebih sering terkena penyakit OA terutama pada usia 50 tahun atau pada periode menopause, dan pengalaman nyeri yang dirasakan juga bisa lebih parah daripada yang dirasakan oleh laki-laki (Tschon *et al.*, 2021).

2.4. Hubungan Usia dan Jenis Kelamin dengan timbulnya penyakit Osteoartritis

Hubungan usia dengan kejadian OA terjadi karena perubahan tulang rawan artikular akibat sekretori fenotipe terkait penuaan, penurunan reaktifitas kondrosit terhadap faktor pertumbuhan, disfungsi mitokondrial dan stress oksidatif, akumulasi abnormal *advanced glycation end products* (AGEs), serta regulasi epigenetik ekspresi gen. Semakin lanjut usia, protein

ECM tulang rawan seperti kolagen atau proteoglikan dapat menyebabkan perikatan antar kolagen nonenzimatik dan mempendek molekul aggrekan. Ikatan silang yang berlebihan tersebut akan mempengaruhi sifat biomekanik tulang rawan, menyebabkan peningkatan kekakuan, dan membuat tulang rawan lebih rapuh serta rentan terhadap kegagalan fatik. Pemendekan dan degradasi aggrekan menyebabkan penurunan rantai samping gula dan kemampuan mengikat air. Peningkatan kadar AGE dikaitkan dengan penurunan aktivitas anabolic (Li *et al.*, 2013).

OA merupakan penyakit degeneratif terkait dengan usia (Laksmisari *et al.*, 2021). Proses penuaan atau seseorang semakin bertambah usia maka dapat meningkatkan risiko terkena penyakit OA. Semakin tua seseorang maka akan mengalami penuaan yang berdampak terhadap penurunan fungsi tubuh sehingga rentan terhadap penyakit salah satunya penyakit OA (Fatimanisa, 2018).

Banyak factor yang dapat mempengaruhi terjadinya OA, akan tetapi fakto usia menjadi factor terkuat terjadinya OA, hal ini karena semakin tua seseorang maka seseorang tersebut akan mengalami proses degenerative. OA biasanya akan menyerang pada usia lanjut sekitas 60 tahun keatas. (Price & Wilson, 2013). Proses penuaan ditandai dengan terjadinya perubahan pada permukaan sendi dan tulang rawan yang mengalami penurunan fungsi akibat dari hal ini maka tidak dapat disebutkan ke keadaan semula, penyakit OA bersifat progresif. Kemudian tulang rawan merangsang aktivitas seluler dan metabolic sehingga kondrosi akan

terangsang dan mempercepat sintesis kolagen dan proteoglikan yang merupakan unsur tulang rawan. Akan tetapi walau kondrosit bekerja cepat untuk melakukan sintesis namun akan tetap terjadi pengapuran, hal ini karena kadar kolagen dan proteoglikan akan terus berkurang karena rusak oleh enzim lisosom. Dimana nantinya sendi akan mengalami hiperplasi dan hipertrofi akibat gesekan terus menerus yang berada dipusat permukaan sehingga terjadilah pengapuran sendi yang berakibat terjadinya OA (Khairani, 2013).

Kepemilikan hormon estrogen oleh perempuan berdampak pada peningkatan sensitivitas terhadap stimuli inflamasi dan reaksi OA, sedangkan laki-laki memiliki jalur kompensasi dan anabolik yang lebih baik daripada perempuan. Konsentrasi fisiologis estrogen dapat membantu regenerasi tulang rawan, sedangkan pada laki-laki hormon yang ada yaitu progesteron. Sebab lain berasal dari degenerasi tulang rawan dan kepadatan mineral tulang subkondral, dimana metabolisme tulang subkondral dan tulang rawan berperan dalam pengembangan dan progresifitas OA, mempengaruhi sifat biomekanik tulang dan pelepasan berbagai sitokin dan faktor pertumbuhan yang berakibat pada destruksi tulang rawan (Contartese *et al.*, 2020).

Perbedaan tingkat prevalensi OA menurut jenis kelamin juga dapat disebabkan oleh perbedaan anatomi. Pada OA lutut misalnya, perempuan memiliki femur lebih lebar, patela lebih tebal, sudut paha depan lebih kecil, dan ukuran kondilus tibialis lebih kecil daripada laki-laki. Perbedaan

volume tulang rawan juga berhubungan dengan pengembangan OA. Perempuan memiliki volume tulang rawan tibial dan patella lebih sedikit sehingga lebih mungkin mengalami kerusakan tulang rawan patella lebih dini, dan berangsur mengalami penurunan volume tulang rawan lutut (Hame & Alexander, 2013). Perbedaan kinematik antara laki-laki dan perempuan juga terkait dengan pengembangan OA. Perempuan memiliki gaya geser anterior dan posterior, ekstensi dan momen valgus lebih besar daripada laki-laki. Perubahan mekanik dan peningkatan momen valgus menghasilkan stres abnormal lebih besar sehingga meningkatkan risiko OA (Hame & Alexander, 2013).

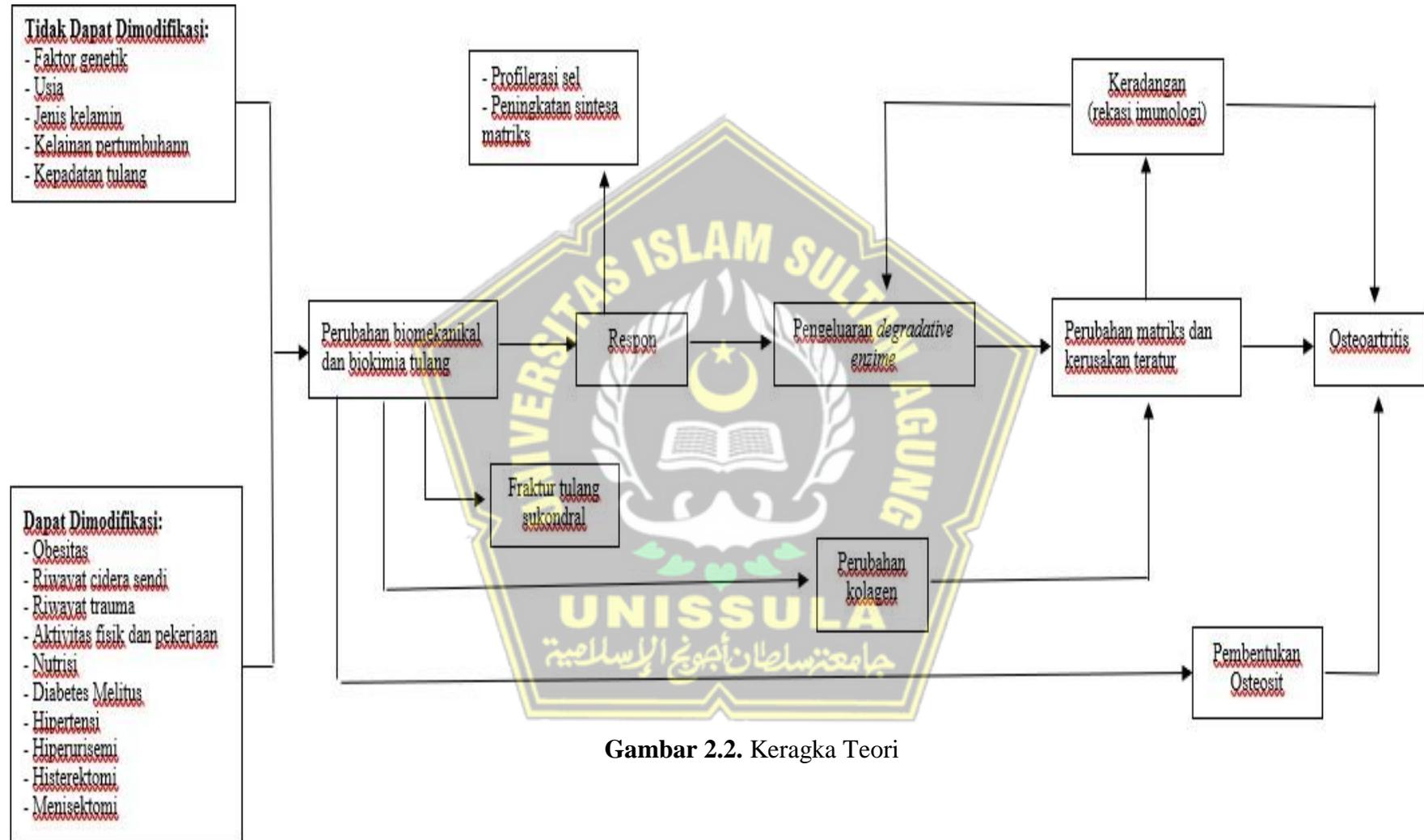
Kasus terbanyak adalah OA lutut yang dialami wanita, sedangkan kasus OA pergelangan tangan, OA tulang belakang, OA paha lebih sering dialami oleh laki-laki. Biasanya OA akan terjadi pada usia > 50 tahun, paling banyak menyerang pada perempuan yang sudah mengalami menopause. Hal ini karena pada perempuan yang sudah mengalami menopause akan kehilangan hormone estrogen yang berperan dalam pathogenesis OA (Perhimpunan Reumatologi Indonesia (IRA), 2014). Dimana hormone estrogen akan mengalami penurunan sehingga mempengaruhi fungsi fisiologis tubuh.

Hormon estrogen berfungsi untuk membantu sintesis matriks tulang dan kondrosit. Maka dari itu jika wanita yang sudah mengalami menopause maka hormone estrogen akan mengalami penurunan sehingga matriks tulang dan kondrosit juga akan mengalami penurunan. Hal inilah yang

menjadi alasan mengapa OA lebih banyak terjadi pada perempuan (Helmi, 2013). Wanita obesitas beresiko lebih tinggi terkena OA dibanding dengan wanita yang memiliki berat badan normal. Karena pada wanita obesitas sendi menumpu beban yang berat sehingga terjadi gesekan antar sendi yang makin lama berakibat penipisan sendi. (Arismunandar, 2015).

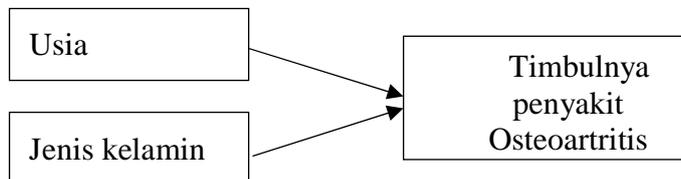


2.5. Kerangka Teori



Gambar 2.2. Kerangka Teori

2.6. Kerangka Konsep



Gambar 2.3. Kerangka Konsep

2.7. Hipotesis

Terdapat hubungan antara timbulnya penyakit Osteoartritis terhadap usia dan jenis kelamin.

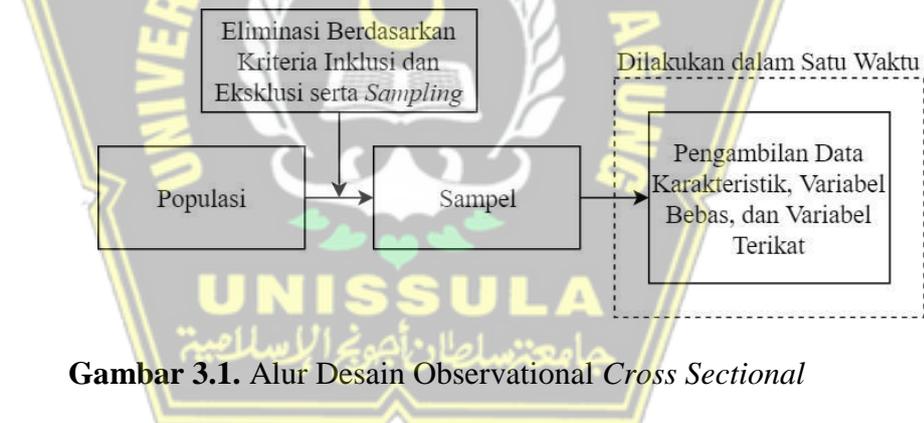


BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan metode *cross sectional*. Observasional adalah penelitian dimana peneliti hanya melakukan pengamatan tanpa memberikan intervensi secara langsung kepada subjek. *Cross sectional* adalah metode pengambilan seluruh data dalam kurun satu waktu yang sama. Peneliti mencoba untuk mengetahui hubungan antara timbulnya penyakit Osteoarthritis terhadap usia dan jenis kelamin.



Gambar 3.1. Alur Desain Observational *Cross Sectional*

3.2. Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel

3.2.1.1. Variabel Bebas

- a. Usia
- b. jenis kelamin

3.2.1.2. Variabel Tergantung

- a. Timbulnya penyakit Osteoarthritis

3.2.2. Definisi Operasional

3.2.2.1. Usia

Usia adalah rentan lamanya hidup seseorang dari lahir sampai hari terakhir hidup yang ditentukan berdasarkan anamnesis atau data dari rekam medis pasien. Umur dinyatakan dalam tahun dan dibedakan atas: ≤ 50 tahun dan > 50 tahun (N. Glass, 2014). Skala: ordinal

3.2.2.2. Jenis Kelamin

Jenis kelamin adalah ciri untuk membedakan perempuan dan laki-laki yang dapat dilihat dari perbedaan secara fisik. Jenis kelamin diketahui dari data karakteristik pasien yang tercantum dalam rekam medis dan dibedakan sebagai laki-laki dan perempuan.

Skala: nominal

3.2.2.3. Kejadian osteoarthritis

Kejadian osteoarthritis adalah kondisi nyeri sendi yang hilang timbul dan dirasakan memberat saat melakukan gerakan dan berkurang saat beristirahat. Kejadian osteoarthritis diketahui dari catatan medis pasien dengan kode ICD 10 M15-M19.

Kejadian osteoarthritis dibagi menjadi OA dan bukan OA.

Skala: nominal

3.3. Populasi dan Sampel

3.3.1. Populasi

Populasi pada penelitian terdiri atas populasi targetnya yaitu pasien Rawat Jalan di Poli Saraf di RSI Sultan Agung Semarang, sedangkan untuk populasi terjangkau yaitu pasien Rawat Jalan Poli Penyakit Saraf di RSI Sultan Agung Semarang selama tahun 2021.

3.3.2. Sampel

3.3.2.1. Besar Sampel

Peneliti menggunakan rumus khusus besar sampel untuk melakukan penelitian cross sectional sebagai berikut :

$$n = \frac{n \cdot n^2 \cdot 1 - \frac{1}{2} \cdot n \cdot n}{n^2(n - 1) + n^2 \cdot 1 - \frac{1}{2} \cdot n \cdot n}$$

Keterangan:

n : Besar sampel

N : Besar populasi

P : Perkiraan proporsi (prevalensi) variable dependen pada populasi (95%)

q : $1-p$

$n^2 \cdot 1 - \frac{1}{2}$: Statistik Z ($Z = 1,96$ untuk $\alpha = 0,05$)

d : Data presisi absolut atau *margin of error* yang diinginkan diketahui sisi proporsi (5%)

Berdasarkan rumus tersebut, maka besar sampel pada penelitian ini adalah:

$$n = \frac{n \cdot n^2 - \frac{1}{2} \cdot n \cdot n}{n^2(n-1) + n^2 - \frac{1}{2} \cdot n \cdot n}$$

$$n = \frac{70(1,96)^2 \cdot 0,95 \cdot 0,05}{0,05^2(70-1) + (1,96)^2 \cdot 0,95 \cdot 0,05}$$

$$n = \frac{268,912 \cdot 0,0475}{0,1725 + 0,182476}$$

$$n = \frac{1,77332}{0,354976} = 35,98$$

Jadi sampel yang diambil sebanyak 36.

3.3.2.2. Sampel Penelitian

Sampel yang dipakai dalam penelitian ini ialah pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi di poli saraf RSI Sultan Agung Semarang. Sampel penelitian mengambil dari populasi terjangkau yang memenuhi kriteria berikut:

3.3.2.3. Kriteria Inklusi

- a. Pasien OA ditangani oleh dokter spesialis saraf.
- b. Pasien obesitas.
- c. Pasien dengan riwayat cedera/trauma sendi.
- d. Pasien hiperurisemi.
- e. Data catatan medik tercantum: nomor register pasien, usia pasien, jenis kelamin, diagnosis penyakit utama dan

komorbid, serta data berat dan tinggi badan.

3.3.2.4. Kriteria Eksklusi

- a. Pasien hipertensi
- b. Pasien DM
- c. Pasien riwayat histerektomi
- d. Pasien riwayat histerektomi
- e. Pasien riwayat menisektomi
- f. Aktivitas fisik dan pekerjaan

3.4. Data Penelitian

Data yang dipakai data murni dari catatan Rekam Medis pasien Rawat Jalan di Poli Saraf RSI Sultan Agung Semarang Tahun 2021, meliputi:

- a. Nomor registrasi pasien
- b. Usia
- c. Jenis kelamin
- d. Hasil anamnesis: riwayat DM, riwayat hipertensi atau riwayat konsumsi obat antihipertensi.
- e. Hasil pengukuran berat dan tinggi badan

3.5. Instrumen Penelitian

Data rekam medis pasien Poli Penyakit Saraf yang ditangani oleh dokter spesialis saraf di RSI Sultan Agung Semarang.

3.6. Cara Penelitian

3.6.1. Perencanaan Penelitian

Pertama melakukan perumusan masalah kemudian melakukan studi pendahuluan dan menentukan populasi, sampel dan metode yang dipakai untuk melakukan rancangan penelitian tersebut.

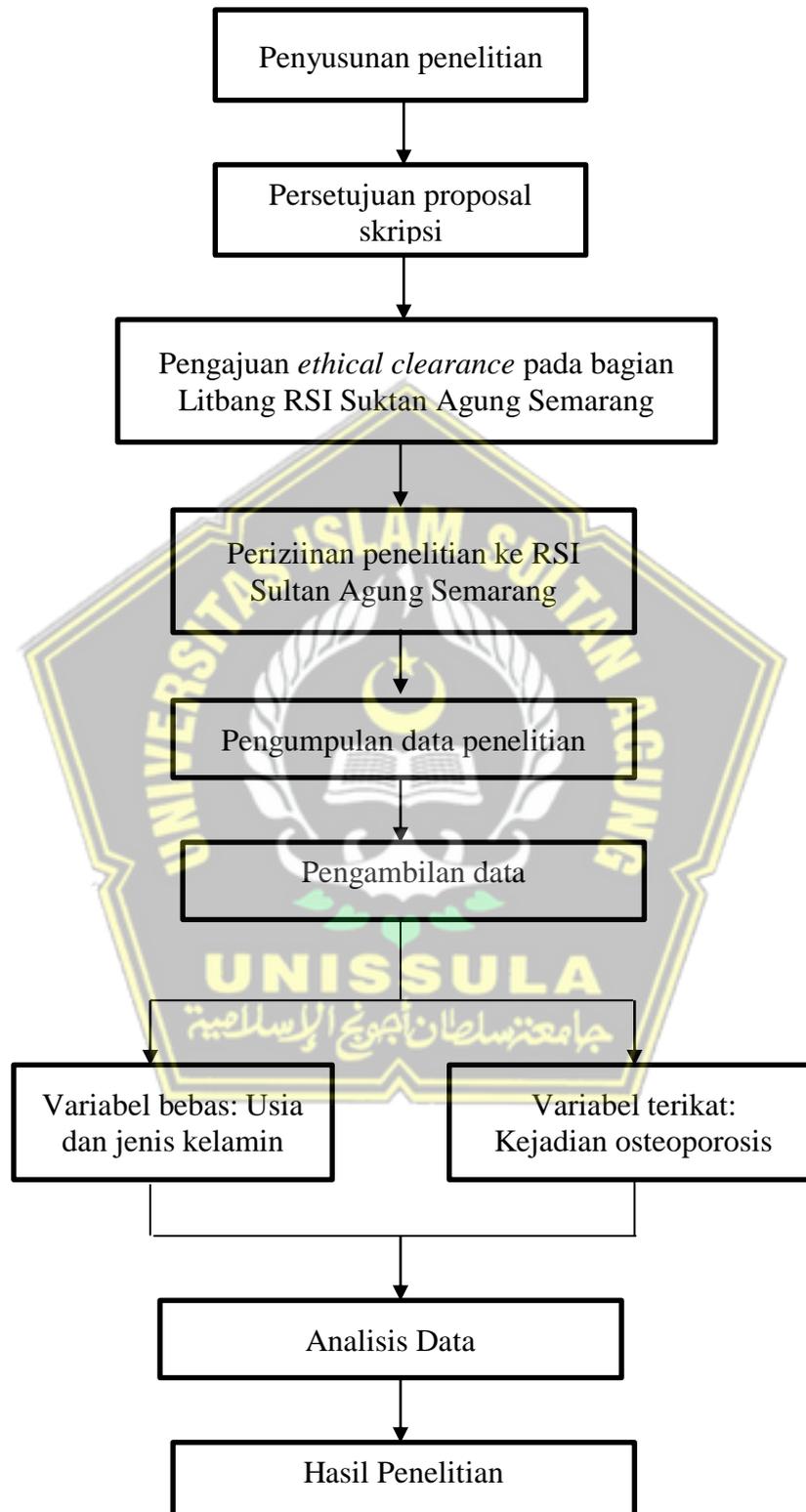
3.6.2. Pelaksanaan Penelitian

- a. Memohon surat rekomendasi ijin penelitian dari Fakultas Kedokteran UNISSULA Semarang.
- b. Menyampaikan surat ijin penelitian dari Litbang RSI Sultan Agung Semarang kepada bagian Rekam Medis RSI Sultan Agung Semarang.
- c. Melakukan survei dan mengumpulkan data pada bagian rekam medik di RSI Sultan Agung Semarang.
- d. Sample yang dipakai sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi.
- e. Peneliti mencatat karakteristik pasien seperti usia, jenis kelamin, BB, TB , DM dan hipertensi.
- f. Mencatat dan memilah data yang diperlukan untuk penelitian.
- g. Membedakan pasien osteoarthritis dengan pasien yang bukan osteoarthritis. Pasien bukan osteoarthritis adalah pasien dengan diagnosis penyakit yang merupakan diagnosis banding dari osteoarthritis misalnya inflamasi artropati, artritis kristal, bursitis, sindrom nyeri pada jaringan lunak dll.

- h. Mengolah dan menganalisis data yang telah dikumpulkan.
- i. Penelitian dilaksanakan pada bulan Maret-April 2022
- j. Data diolah memakai software SPSS 25.
- k. Hasil ditulis dan dilaporkan.



3.7. Alur Penelitian



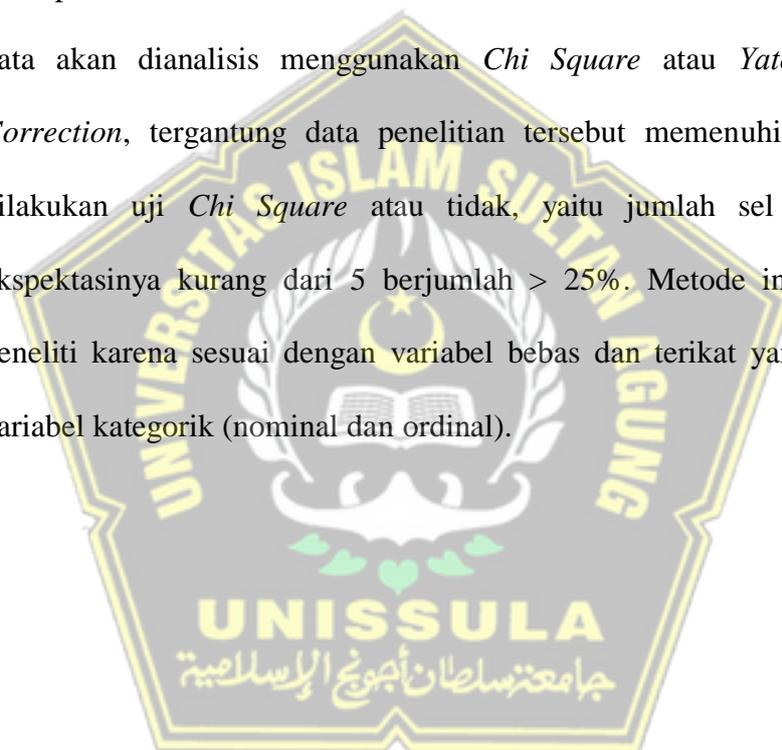
Gambar 3.2. Alur Penelitian

3.8. Tempat dan Waktu Penelitian

- a. Tempat penelitian : RSI Sultan Agung Semarang.
- b. Waktu penelitian : Agustus - Oktober 2022.

3.9. Analisis Data

Pada analisis univariat, data dianalisis secara statistik deskriptif dan ditampilkan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi. Pada analisis bivariat, data akan dianalisis menggunakan *Chi Square* atau *Yate's Continuity Correction*, tergantung data penelitian tersebut memenuhi syarat untuk dilakukan uji *Chi Square* atau tidak, yaitu jumlah sel dengan nilai ekspektasinya kurang dari 5 berjumlah $> 25\%$. Metode ini dipilih oleh peneliti karena sesuai dengan variabel bebas dan terikat yang merupakan variabel kategorik (nominal dan ordinal).



BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

Data penelitian hubungan antara timbulnya penyakit Osteoartritis terhadap usia dan jenis kelamin didapatkan dari hasil catatan Rekam Medis di RSI Sultan Agung Semarang tahun 2021 yang memenuhi sesuai kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Sampel penelitian ini diperoleh sebanyak 36 pasien terdiagnosis Osteoarthritis yang menjalani rawat jalan di Poli RSI Sultan Agung Semarang berusia 12-87 tahun dan memiliki data rekam medis yang lengkap.

4.1.1. Deskripsi sample penelitian.

Deskripsi sampel penelitian menyajikan profil dari sampel pasien terdiagnosis Osteoarthritis di RSI Sultan Agung tahun 2021 berdasarkan usia dan jenis kelamin. Profil sampel menurut usia berdasarkan klasifikasi (Purwantono, 2018) dapat dilihat di Tabel 4.1.

Tabel 4.1. Profil sample Osteoartritis berdasarkan usia

Usia	Jumlah	Persentase (%)
≤50 Tahun	15	41,6%
>50 Tahun	21	58,3%

Profil jumlah pasien Osteoartritis berdasarkan dengan jenis kelamin dapat dilihat pada tabel 4.2, yaitu perempuan sebanyak 28 (77,8%) lebih banyak daripada pasien laki-laki yaitu 18 (22,2%).

Tabel 4.2. Profil sample Osteoarthritis berdasarkan pada jenis kelamin

Jenis Kelamin	Jumlah	Presentase (%)
Perempuan	28	77,8%
Laki-laki	8	22,2%
Total	36	100%

4.1.2. Penelitian Hubungan Timbulnya Penyakit Osteoarthritis Terhadap Usia Dan Jenis Kelamin

Data penelitian ini menunjukkan terdapat 36 sample yang terdiri dari 26 perempuan dan 10 laki-laki dengan total penderita OA sebanyak 10 perempuan dan 8 laki-laki serta penderita Non-OA 16 perempuan dan 2 laki-laki.

Tabel 4.3. Tabel 2x2 Chi-Square Jenis Kelamin dan OA

Jenis Kelamin	Non-OA	OA	Total
Perempuan	16	10	26
Laki-laki	2	8	10
Total	18	18	36

Data dilakukan koding dan input SPSS. Setelah hasil keluar, didapatkan nilai signifikansi antara jenis kelamin dengan Osteoarthritis sebesar 0,26

Tabel 4.4. Hasil perhitungan Chi-Square Jenis Kelamin dan OA pada SPSS

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	4,985	1	.026

Sedangkan data usia pada penelitian ini, terdapat 21 sampel berusia >50 tahun yang terdiri dari 17 penderita OA dan 4 penderita Non-OA serta 15 sampel berusia <50 tahun yang terdiri dari 1 penderita OA dan 14 penderita Non-OA.

Tabel 4.5. Tabel 2x2 *Chi-Square* Usia dan OA

Usia	Non-OA	OA	Total
>50 tahun	4	17	21
<50 tahun	14	1	15
Usia	18	18	36

Data dilakukan koding dan input SPSS. Setelah hasil keluar, didapatkan nilai signifikansi antara jenis kelamin dengan Osteoarthritis sebesar 0,00

Tabel 4.6. Hasil perhitungan *Chi-Square* Usia dan OA pada SPSS

	Value	df	Asymptotic (2-sided)	Significance
Pearson Chi-Square	19.314	1	.000	

Berdasarkan output SPSS *Chi Square*, diketahui Sig. (2-sided) atau p antara usia dengan Osteoarthritis adalah 0,000, sedangkan jenis kelamin dengan osteoarthritis adalah 0,026, karena nilai Sig. (2-sided) lebih kecil dari 0,05, maka rtinya terdapat hubungan yang signifikan (berarti) antara Osteoarthritis dengan variable usia dan jenis kelamin.

4.2. Pembahasan

Terdapat 36 sampel dalam penelitian ini dengan komposisi 28 Perempuan dan 8 Laki-laki. Sampel diperoleh dari hasil catatan Rekam Medis di RSI Sultan Agung Semarang 2021 yang berusia 12-87 tahun dan memiliki catatan medis yang lengkap. Penelitian ini mendapatkan hasil bahwa mayoritas penderita Osteoarthritis berusia >50 tahun yaitu sebanyak 58,3%. Usia merupakan faktor risiko yang sangat berperan penting dalam terjadinya OA, diakibatkan oleh degenerasi permukaan sendi dan

pemakaiannya. Umumnya OA ditemukan pada usia lanjut (di atas 50 tahun), oleh karena pada orang lanjut usia pembentukan kondroitin sulfat yang merupakan substansi dasar tulang rawan berkurang dan dapat terjadi fibrosis tulang rawan. (Rasjad, 2015). *Study* sebelumnya menyatakan bahwa wanita memiliki prevalensi OA yang lebih tinggi, sebagian besar setelah usia 50 tahun (meningkat secara dramatis sekitar waktu menopause), dan mengalami lebih banyak rasa sakit yang melemahkan daripada pria (Hawker, 2019). Penyebabnya bisa multifaktorial dan bisa mencakup tidak hanya masalah hormonal, tetapi juga faktor genetik, perbedaan anatomi dan cedera sebelumnya (Palazzo, 2016).

Dalam penelitian ini didapatkan jika prevalensi perempuan lebih banyak terkena osteoarthritis dibandingkan dengan laki-laki. Hal ini terjadi karena perempuan memiliki hormon estrogen oleh perempuan berdampak pada peningkatan sensitivitas terhadap stimuli inflamasi dan reaksi OA, sedangkan laki-laki memiliki jalur kompensasi dan anabolik yang lebih baik daripada perempuan. Konsentrasi fisiologis estrogen dapat membantu regenerasi tulang rawan, sedangkan pada laki-laki hormon yang ada yaitu progesteron. Sebab lain berasal dari degenerasi tulang rawan dan kepadatan mineral tulang subkondral, dimana metabolisme tulang subkondral dan tulang rawan berperan dalam pengembangan dan progresifitas OA, mempengaruhi sifat biomekanik tulang dan pelepasan berbagai sitokin dan faktor pertumbuhan yang berakibat pada destruksi tulang rawan (Contartese et al., 2020).

Perbedaan tingkat prevalensi OA menurut jenis kelamin juga dapat disebabkan oleh perbedaan anatomi. Pada OA lutut misalnya, perempuan memiliki femur lebih lebar, patela lebih tebal, sudut paha depan lebih kecil, dan ukuran kondilus tibialis lebih kecil daripada laki-laki. Perbedaan volume tulang rawan juga berhubungan dengan pengembangan OA. Perempuan memiliki volume tulang rawan tibial dan patella lebih sedikit sehingga lebih mungkin mengalami kerusakan tulang rawan patella lebih dini, dan berangsur mengalami penurunan volume tulang rawan lutut (Hame & Alexander, 2013). Hasil penelitian ini sesuai dengan hasil penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa angka kejadian OA berdasarkan jenis kelamin didapatkan lebih banyak terjadi pada perempuan sebesar 68,67% dibandingkan dengan laki-laki sebanyak 31,33% (Arissa et al., 2013).

Penelitian ini juga mendapatkan hasil bahwa usia memiliki hubungan yang signifikan terhadap timbulnya penyakit osteoarthritis. Pada OA penuaan sendi terjadi akibat hilangnya kemampuan jaringan serta sel tubuh dalam mempertahankan homeostasis seiring dengan bertambahnya usia terlebih saat sendi mengalami penekanan atau menanggung beban kerja. OA berbeda dengan penuaan sendi, akan tetapi proses penuaan dapat memengaruhi perkembangan OA. Pada proses penuaan secara normal, tulang rawan terlihat sedikit kecoklatan karena akumulasi produk akhir glikasi lanjut lebih tipis dibandingkan pada orang dewasa muda yakni halus dan utuh. Kerusakan sendi yang mengalami OA ditandai dengan hilangnya kartilago beserta osteofit dan terjadi penebalan pada tulang subkondral.

(Loeser R, 2017).

Pada usia tua terjadi perubahan tulang rawan artikular akibat sekretori fenotipe terkait penuaan, penurunan reaktifitas kondrosit terhadap faktor pertumbuhan, disfungsi mitokondrial dan stress oksidatif, akumulasi abnormal *advanced glycation end products* (AGEs), serta regulasi epigenetik ekspresi gen. Semakin lanjut usia, protein ECM tulang rawan seperti kolagen atau proteoglikan dapat menyebabkan perikatan antar kolagen nonenzimatik dan memperpendek molekul aggrecan. Ikatan silang 21 yang berlebihan tersebut akan mempengaruhi sifat biomekanik tulang rawan, menyebabkan peningkatan kekakuan, dan membuat tulang rawan lebih rapuh serta rentan terhadap kegagalan fatik. Pemendekan dan degradasi aggrecan menyebabkan penurunan rantai samping gula dan kemampuan mengikat air. Peningkatan kadar AGE dikaitkan dengan penurunan aktivitas anabolic (Li et al., 2013). Proses penuaan akan berdampak buruk yaitu terjadinya penurunan fungsi dari tubuh, yang menyebabkan kelainan bahkan gangguan kesehatan (Fatimanisa, 2018).

Usia dikaitkan dengan progresifitas OA, mengingat perjalanan penyakit ini terjadi secara lambat. Usia yang lebih tua menunjukkan risiko OA lebih tinggi. Perhimpunan Reumatologi Indonesia (2014) menyebutkan prevalensi OA pada usia di atas 65 tahun sekitar 50%, sehingga dengan adanya 2 peningkatan angka harapan hidup maka dapat diperkirakan bahwa prevalensi OA akan meningkat.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Berdasarkan hasil yang sudah didapatkan oleh peneliti mengenai hubungan antara timbulnya penyakit Osteoarthritis terhadap usia dan jenis kelamin dapat disimpulkan bahwa :

- 5.1.1. Terdapat hubungan yang kuat antara timbulnya penyakit Osteoarthritis terhadap usia ($p=0,026$). Perempuan berusia 50 tahun cenderung akan mengalami penurunan hormon estrogen dan penurunan fungsi fisiologis tubuh lainnya.
- 5.1.2. Terdapat hubungan yang kuat antara timbulnya penyakit Osteoarthritis terhadap jenis kelamin ($p=0,026$). Perempuan memiliki hormon estrogen yang berdampak pada peningkatan sensitivitas terhadap stimuli inflamasi dan reaksi OA.
- 5.1.3. Mayoritas penderita Osteoarthritis di RSI Sultan Agung berusia >50 tahun, yaitu sebesar 58,3%.
- 5.1.4. Penderita Osteoarthritis di RSI Sultan Agung didominasi oleh jenis kelamin perempuan, yaitu sebesar 77,8%.

5.2. Saran

Masih perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan mempertimbangkan dan memperhatikan faktor penyebab lain seperti obesitas, riwayat trauma, riwayat cedera sendi, faktor genetik, kelainan

pertumbuhan, aktivitas fisik atau pekerjaan, kepadatan tulang, nutrisi, gangguan metabolik, dan penyakit sendi lainnya



DAFTAR PUSTAKA

- Al Amin, M. (2017). Klasifikasi Kelompok Umur Manusia Berdasarkan Analisis Dimensi Fraktal Box Counting Dari Citra Wajah Dengan Deteksi Tepi Canny. *MATHunesa (Jurnal Ilmiah Matematika)*, 2(6).
- Arismunandar, R. 2015. Hubungan Obesitas dan Osteoarthritis Lutut Pada Pasien Lansia. *Jurnal Kedokteran Universitas Lampung*, 4(5): 1–7.
- Arissa, M.I., Harry, F. & Diana, N. 2013. Pola Distribusi Kasus Osteoarthritis Di RSUD Dokter Soedarso Pontianak Periode 1 Januari 2008-31 Desember 2009. *Jurnal Mahasiswa PSPD FK Universitas Tanjungpura*, 1(1): 1–16.
- Aulia. 2016. Menepis Serangan Osteoarthritis. *p2ptm.kemkes.go.id*.
- Basaraba, S. & Opole, I.O. 2020. Defining Chronological and Biological Age. *Healthy Aging*.
- Contartese, D., Tschon, M., De Mattei, M. & Fini, M. 2020. Sex specific determinants in osteoarthritis: A systematic review of preclinical studies. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(10).
- Fatimanisa, A. 2018. *Hubungan Faktor Faktor Risiko Penyakit Osteoarthritis Terhadap Angka Kejadian Osteoarthritis di Rumah Sakit Umum Daerah Anwar Makkatutu Bantaeng*. Universitas Muhammadiyah Makassar.
- Ganiem, L.M. 2018. *Komunikasi Kedokteran, Konteks Teoritis dan Praktis*. Pertama. Depok: Prenadamedia Group.
- Gustina, E., Handani, M.C. & Sirait, A. 2020. Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Osteoarthritis Studi Kasus Kontrol Di Rumah Sakit Tk II Putri Hijau Medan Tahun 2017. *Excellent Midwifery Journal*, 3(1): 83–103.
- Gustina, E., Handani, M.C. & Sirait, A. 2020. Studi Kasus Kontrol di Rumah Sakit Tk. II Putri Hijau Medan Tahun 2017. *Jurnal Mitrahusada*, 3(1): 88–103.
- H. & Miron-Canelo, J.A. 2017. Age and Sex Affect Osteoarthritis and the Outcome on Knee Replacement. *MOJ Orthopedics & Rheumatology*, 9(3).
- Hame, S.L. & Alexander, R.A. 2013. Knee Osteoarthritis in Women. *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine*, 6(2): 182–187.
- Helmi, Z.N. 2012. *Buku Ajar Gangguan Muskuloskeletal*. Jakarta: Salemba Medika.
- Helmi, Z.N. 2013. *Gangguan Sistem Muskuloskeletal*. Jakarta: EGC.

- Hendrati, L.Y. & Anggraini, E.N. 2015. Hubungan Obesitas dan Faktor-Faktor Pada Individu dengan Kejadian Osteoarthritis Genu. *Jurnal Berkala Epidemiologi*, 2(1): 93–104.
- Hawker, G.A. Osteoarthritis is a serious disease. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2019, 37, 3–6.
- John Lough Lin. Genetic contribution to osteoarthritis development: current state of evidence. Volume 27, no.3, p15.2015. www.corheumatology.com.
- Kapoor, M. 2015. Pathogenesis of Osteoarthritis. In M. Kapoor & N. N. Mahomed, ed. *Osteoarthritis, Pathogenesis, Diagnosis, Available Treatments, Drug Safety, Regenerative and Precision Medicine*. New York: Adis - Springer: 1.
- Kementerian Kesehatan RI. 2018. *Riset Kesehatan Dasar Tahun 2018*. Kementerian PPN/Bappenas. 2021. Tahun 2025, Angka Harapan Hidup Penduduk Indonesia 73,7 Tahun. bappenas.go.id.
- Kementrian Kesehatan RI. 2013. *Lanjut Usia (Lansia)*. Jakarta.
- Khairani, Y. 2013. Hubungan Umur, Jenis Kelamin, IMT, dan Aktivitas Fisik Dengan Kejadian Osteoarthritis Lutut. *Jambi Medical Journal*, 4(4): 1–9.
- Kraus, V.B., Blanco, F.J., Englund, M., Karsdal, M.A. & Lohmander, L.S. 2016. Stratification for Clinical Trials and Clinical Use. *Osteoarthritis and Cartilage*, 23(8): 1233–1241.
- Laksmitasari, W., Mahmuda, I.N.N., Jatmiko, S.W. & Sulistyani. 2021. Hubungan Usia, Jenis Kelamin, IMT, dan Hipertensi Terhadap Derajat Osteoarthritis Sendi Lutut Berdasarkan Radiologis Kellgren Lawrence. In *Proceeding Book Call for Papers Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta*. 229– 242.
- Li, Y., Wei, X., Zhou, J. & Wei, L. 2013. The Age-Related Changes in Cartilage and Osteoarthritis. *BioMed Research International*, 2013(916530): 1–12.
- Loeser RF. the Role of Aging in the Development. *Transaction of the American Clinical and Climatolgy Association*. 2017;128:44–54.
- Blondina Marpaung. *Proceeding Book Rheumatology Update 2011*. Divisi Reumatologi Departemen Ilmu Penyakit Dalam. FK-USU/RSUP H Adam Malik; Medan.
- Martin, K.R., Kuh, D., Harris, T.B., Guralnik, J.M., Coggon, D. & Wills, A.K. 2013. Body mass index, occupational activity, and leisure-time physical activity: An exploration of risk factors and modifiers for knee osteoarthritis in the 1946 British birth cohort. *BMC Musculoskeletal*

Disorders, 14(1): 1–11. BMC Musculoskeletal Disorders.

- N. Glass, N.A. Segal, K.A. Sluka, J.C. Torner, M.C. Nevitt, D.T. Felson, L.A. Bradley, T. Neogi, C.E. Lewis, L.A. Frey-Law. *Examining sex differences in knee pain: the Multicenter Osteoarthritis Study, Osteoarthritis and Cartilage*. Volume 22. Issue 8. 2014. Pages 1100-1106. ISSN 1063-4584. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2014.06.030>.
- Nguyen, N.H. 2018. *Essential 18000 Medical Words Dictionary In English-Indonesian*. New York: Macmillan.
- Onur, T. Wu, R. Metz, L. Dang, A. 2014. Characterisation of osteoarthritis in a small animal model of type 2 diabetes mellitus. *Bone Joint Res.* 3 : 203-2011
- Palazzo, C.; Nguyen, C.; Lefevre-Colau, M.-M.; Rannou, F.; Poiraudou, S. Risk factors and burden of osteoarthritis. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 2016, 59, 134–138.
- Paerunan, C., Gessal, J. & Sengkey, L. 2019. Hubungan Antara Usia dan Derajat Kerusakan Sendi pada Pasien Osteoarthritis Lutut di Instalasi Rehabilitasi Medik RSUP Prof. Dr.R.D. Kandou Manado Periode Januari-Juni 2018. *Jurnal Medik dan Rehabilitasi (JMR)*, 1(3): 1–4.
- Palo, N., Chandel, S.S., Dash, S.K., Arora, G., Kumar, M. & Biswal, M.R. 2015. Effects of Osteoarthritis on Quality of life in Elderly Population of Bhubaneswar, India. *Geriatric Orthopaedic Surgery & Rehabilitation*, 6(4): 269–275.
- Perhimpunan Reumatologi Indonesia (IRA). 2014. *Diagnosis dan Penatalaksanaan Osteoarthritis*. Jakarta: Perhimpunan Reumatologi Indonesia (IRA).
- Perhimpunan Reumatologi Indonesia. 2014. *Rekomendasi IRA untuk Diagnosis dan Penatalaksanaan Osteoarthritis*. Jakarta: PAPDI.
- Pottie, P. Presle, N. Terlain, B. Netter, P. Mainard, D. Berenbaum, F. 2015. Obesity and osteoarthritis : more complex than predicted! *Obesity and osteoarthritis*.1403-1407
- Price, S.A. & Wilson, L.M.C. 2013. *Patofisiologi: Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit*. Jakarta: EGC.
- Purwantono, K. 2018. Demographic Characteristics and Body Mass Index Distributions Among Osteoarthritis Patients at UKI General Hospital. *Majalah Kedokteran UKI*, XXXIV(3): 122–125.
- Rasjad C, 2015. Pengantar Bedah Ortopedi. Edisi keempat, Jakarta : Yarsif Watampone. Hal 162 -166, 205 – 209.

- Rollandi, G.A., Chiesa, A., Sacchi, N., Castagnetta, M., Puntoni, M., Amaro, A., Banelli, B. & Pfeffer, U. 2019. Biological Age versus Chronological Age in the Prevention of Age Associated Diseases. *OBM Geriatrics*, 3(2).
- Schett, G. Kleyer, A. Perricone, C. Sahinbegovic, E. Iagnocco, A. Zwerina, J. Lorenzini, R. Aschenbrenner, F. Berenbaum, F. D'Agostino, M.A. Willeit, J. Kiechi, S. 2013. Diabetes Is an Independent Predictor for Severe Osteoarthritis. *Diabetes Care*. 36 : 403-410
- Sembiring, S.P.K. 2018. *Diagnosis Diferensial Nyeri Lutut*. Medan: Leutika Prio.
- Sharma, A., Kudesia, P., Shi, Q. & Gandhi, R. 2016. Anxiety and depression in patients with osteoarthritis: Impact and management challenges. *Open Access Rheumatology: Research and Reviews*, 8: 103–113.
- Sheikh, S.I. & Khanam, A. 2013. Osteoarthritis In Postmenopausal Women. *World Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2(1): 49–51.
- Situmorang, E. K., & Tarigan, R. (2012). Kecukupan Asupan Nutrisi Untuk Penyembuhan Tulang Pada Pasien Fraktur. hlm 10-12.
- Souza IF da S, Oliveira Neta RS de, Gazzola JM, Souza MC de. Elderly with knee osteoarthritis should perform nutritional assessment: integrative literature review. *Einstein (Sao Paulo)*. 2017;15(2):226–32.
- Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, K MS, Setiati S, editors. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi 4. Jakarta: FK UI.
- Tschon, M., Contartese, D., Pagani, S., Borsari, V. & Fini, M. 2021. Gender and sex are key determinants in osteoarthritis not only confounding variables. A systematic review of clinical data. *Journal of Clinical Medicine*, 10(14): 3178.
- WHO. 2013. *Essential medicines and health products - Priority diseases and reasons for inclusion - Osteoarthritis*. Geneva: WHO.
- WHO. 2021. Ageing and Health. *who.int*: 1.