

Faktor Resiko Osteoarthritis

Ni Putu Swastini¹, Helmi Ismunandar^{2,3}, Risal Wintoko³,
Exsa Hadibrata⁴, Anisa Nuraisa Djausal⁵

¹Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

²Bagian Orthopedi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Bagian Bedah, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

⁴Bagian Urologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

⁵Bagian Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Osteoarthritis (OA) merupakan penyakit sendi degeneratif yang prevalensinya meningkat seiring dengan bertambahnya usia dan menyebabkan penurunan fungsional serta penurunan kualitas hidup pasien. Gejala klinis OA yaitu kekakuan sendi, nyeri sendi dan disfungsi sendi, namun masalah utama bagi sebagian besar pasien adalah rasa sakit atau nyeri pada sendi. Gejala tersebut akan menurunkan kualitas hidup pasien yang menderita osteoarthritis. Penyebab pasti dari OA tidak diketahui. Sejumlah penelitian yang ada saat ini, menyebutkan bahwa penyebab osteoarthritis adalah multifaktorial. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui faktor resiko dari osteoarthritis. Metode yang digunakan adalah literature review dengan mencari osteoarthritis, *risk factor*, *determinant* di Google Scholar dan Pubmed. Pencarian literatur baik dari jurnal nasional maupun internasional kemudian merangkum topik pembahasan dan membandingkan hasil yang disajikan dalam artikel. Dari tinjauan yang telah dilakukan didapatkan faktor resiko osteoarthritis dibagi menjadi dua yaitu faktor sistemik dan faktor lokal. Faktor sistemik dari OA adalah usia, jenis kelamin, etnis, genetik, dan diet. Osteoarthritis sering ditemui pada wanita di atas 50 tahun. Beberapa penelitian telah menganalisis hubungan osteoarthritis dengan beberapa gen. selain itu, etnis minoritas biasanya mengembangkan gejala yang lebih buruk. Diet seperti kekurangan Vitamin D dapat meningkatkan resiko osteoarthritis. Pemberian suplementasi vitamin D₂ selama 6 bulan, glukosamin dan kondroitin sulfat juga dapat menurunkan resiko osteoarthritis. Faktor lokal dari OA adalah obesitas, trauma dan okupasi juga telah diteliti sebagai faktor resiko osteoarthritis.

Kata Kunci: Determinant, faktor resiko, osteoarthritis

Risk Factors For Osteoarthritis

Abstract

Osteoarthritis (OA) is a degenerative joint disease whose prevalence increases with age and causes functional decline and decreased quality of life of patients. The clinical symptoms of OA are joint stiffness, joint pain and joint dysfunction, but the main problem for most patients is pain or tenderness in the joints. These symptoms will reduce the quality of life of patients suffering from osteoarthritis. The exact cause of OA is unknown. A number of studies that exist today, mention that the cause of osteoarthritis is multifactorial. The purpose of this study was to determine the risk factors for osteoarthritis. The method used is a literature review by looking for osteoarthritis, risk factors, determinants in Google Scholar and Pubmed. Searching the literature from both national and international journals then summarizes the discussion topics and compares the results presented in the articles. From the review that has been done, the risk factors for osteoarthritis are divided into two, namely systemic factors and local factors. Systemic factors of OA are age, gender, ethnicity, genetics, and diet. Osteoarthritis is often found in women over 50 years. Several studies have analyzed the association of osteoarthritis with several genes. in addition, ethnic minorities usually develop worse symptoms. Diets such as vitamin D deficiency can increase the risk of osteoarthritis. Giving vitamin D₂ supplementation for 6 months, glucosamine and chondroitin sulfate can also reduce the risk of osteoarthritis. Local factors of OA are obesity, trauma, and occupation have also been investigated as risk factors for osteoarthritis.

Keywords: Determinant, risk factor, osteoarthritis

Korespondensi: Ni Putu Swastini., alamat perumahan puri cinta residence 1 Blok C 9 lingsuh padat karya, rajabasa bandar lampung, hp 082183950455, e-mail: nputuswastini@gmail.com

Pendahuluan

Osteoarthritis (OA) merupakan penyakit muskuloskeletal yang paling umum dijumpai dan menyebabkan penurunan fungsional serta penurunan kualitas hidup pasien.¹ Pada *Global*

Burden of Disease tahun 2010, OA lutut dan panggul menempati urutan ke-11 sebagai penyebab kecacatan terbanyak secara global.² Pada tahun 2050, diperkirakan 15% dari 20% populasi dunia yang berusia di atas 60 tahun

akan mengalami gejala osteoarthritis. Hal ini berarti 130 juta orang akan menderita OA di seluruh dunia, 40 juta di antaranya akan menjadi cacat parah akibat penyakit ini.³ OA pada lutut lebih sering terjadi pada wanita di bandingkan pada pria. Berdasarkan penelitian, OA lutut simptomatik terjadi pada 10% pria dan 13% pada wanita berusia 60 tahun atau lebih.⁴

Osteoarthritis ditandai dengan hilangnya atau kegagalan integritas fungsional dan/atau biokimia dari sendi. Gejala klinis OA yaitu kekakuan sendi, nyeri sendi dan disfungsi sendi, namun masalah utama bagi sebagian besar pasien adalah rasa sakit atau nyeri pada sendi. Tidak ada reseptor nyeri di tulang rawan, asal nyeri pada sendi diduga karena stimulasi mekanoreseptor delta A dan ujung saraf polimodal C di sinovium dan jaringan sekitarnya. Namun, beberapa rasa sakit yang dialami di dalam dan di sekitar sendi disebut nyeri alih atau nyeri eferen simpatik.⁵ Gejala pada pasien osteoarthritis akan mempengaruhi kualitas hidup pasien. Sebuah penelitian, menunjuka adanya pengaruh yang signifikan antara usia, status pekerjaan dan intensitas nyeri terhadap kualitas hidup pasien osteoarthritis.⁶

Penyebab pasti dari OA tidak diketahui. Sejumlah penelitian yang ada saat ini, menyebutkan bahwa penyebab osteoarthritis adalah multifaktorial. Faktor risiko utama pada OA ialah usia, jenis kelamin perempuan, obesitas, aktivitas fisik, faktor genetik, ras, trauma sendi, dan chondrocalcinosis. Kurang bergerak, obesitas dan penyakit metabolisme seperti diabetes dapat memperparah OA.⁷ Artikel ini bertujuan untuk mendapatkan gambaran faktor risiko pada penderita osteoarthritis.

Isi

Osteoarthritis memiliki penyebab yang multifaktorial, dan dapat dianggap sebagai hasil dari interaksi antara faktor sistemik dan lokal. Faktor sistemik dari OA adalah usia, jenis kelamin, etnis, genetik, dan diet. Faktor lokal dari OA adalah obesitas, trauma, dan okupasi.⁴

Osteoarthritis (OA) merupakan penyakit sendi degeneratif yang prevalensinya meningkat seiring bertambahnya usia.⁸

Prevalensi OA meningkat dengan bertambahnya usia dan lebih sering mengenai tangan dan lutut wanita daripada pria, terutama pada orang berusia 50 tahun.⁹ Penuaan menyebabkan perubahan pada sel dan matriks ekstraseluler jaringan sendi sehingga meningkatkan kerentanan orang dewasa yang lebih tua terhadap OA ketika faktor risiko OA lainnya juga ada. Osteoarthritis ditandai dengan ketidakseimbangan antara aktivitas katabolik dan anabolik di sendi dan penuaan berkontribusi terhadap ketidakseimbangan ini. Kondrosit yang sudah tua merespon buruk terhadap stimulasi faktor pertumbuhan sehingga tidak mampu mempertahankan homeostasis di tulang rawan artikular.¹⁰ Sel pada sendi yang pasien yang lebih tua dan osteoarthritis melepaskan mediator terkait penuaan yang dapat merusak jaringan artikular. Perubahan ini akan menciptakan lingkungan pro-inflamasi kronis sehingga menghambat kemampuan sendi untuk memperbaiki diri yang berpuncak pada OA.⁸ Penelitian yang dilakukan oleh Bijlsma *et al.*, (2011) menemukan bahwa usia yang terus bertambah akan menyebabkan kekakuan pada sendi, penurunan produksi synovial, dan krepitasi pada lutut semakin besar sehingga patofisiologis dari penyakit OA akan semakin berkembang dan akan mempengaruhi faktor biomekanika lutut penderita. Hal ini dikarenakan terjadinya proses regulasi pembelahan sel dan kematian sel pada usia tua yang melambat.¹¹

Osteoarthritis (OA) adalah bentuk arthritis yang paling umum, menyerang 1 dari 3 orang di atas usia 65 tahun dan lebih banyak dialami oleh wanita daripada pria.¹² Wanita memiliki prevalensi OA yang lebih tinggi, nyeri dan peradangan klinis, penurunan volume tulang rawan, kesulitan fisik, dan parameter dan dimensi sendi yang lebih kecil, dibandingkan dengan pria. Di atas usia 50 tahun (yang mendekati usia menopause), kejadian OA meningkat lebih tajam pada wanita dibandingkan dengan pria, sehingga memunculkan dugaan bahwa hormon ovarium memainkan peran protektif terhadap kesehatan sendi. Telah diketahui bahwa kondrosit artikular memiliki reseptor estrogen

fungsi dan estrogen dapat meningkatkan sintesis proteoglikan. Namun, Banyak bukti menunjukkan tidak ada hubungan antara OA dan paparan hormon seks wanita.¹³

Terdapat beberapa kelompok minoritas, terutama individu Afrika-Amerika dan Hispanik yang berisiko memiliki *outcome* yang lebih buruk (seperti rasa sakit dan kecacatan), dan lebih kecil kemungkinannya untuk menjalani artroplasti, dibandingkan dengan Kaukasia Amerika.¹⁴ Hal ini sejalan dengan sebuah penelitian yang menyebutkan bahwa keparahan nyeri klinis dan kecacatan pada OA lebih tinggi di antara orang Afrika-Amerika.¹⁵ Namun, berdasarkan penelitian Allen *et al*, osteoarthritis lutut lebih sering terjadi pada orang Afrika-Amerika daripada Kaukasia di Amerika Serikat, tetapi hal ini dapat bervariasi menurut jenis kelamin. osteoarthritis lutut lebih sering terjadi pada orang Cina daripada wanita Kaukasia AS. osteoarthritis pinggul dan tangan lebih jarang terjadi pada orang Cina daripada orang Kaukasia AS.¹⁶

Sebuah penelitian terhadap pasien kembar klasik menunjukkan bahwa pengaruh faktor genetik adalah antara 39% dan 65% pada OA radiografi tangan dan lutut pada wanita, sekitar 60% pada OA pinggul, dan sekitar 70% pada OA tulang belakang. Perkiraan ini menunjukkan heritabilitas OA sekitar 50% atau lebih, hal ini menunjukkan bahwa setengah variasi kerentanan terhadap penyakit dalam populasi dijelaskan oleh faktor genetik. Penelitian juga melihat hubungan antara OA pada kromosom 2q, 9q, 11q, dan 16p. Gen yang terlibat dalam studi asosiasi termasuk VDR, AGC1, IGF-1, ER alfa, TGF beta, CRTM (protein matriks tulang rawan), CRTL (protein tautan tulang rawan), dan kolagen II, IX, dan XI.¹⁷ Sifat-sifat yang terkait dengan OA, seperti perubahan dalam volume tulang rawan dan perkembangan fitur radiografi, juga berada di bawah kendali genetik. Terdapat beberapa gen spesifik yang terlibat dalam risiko penyakit, seperti FRZB dan GDF5.¹⁸ penelitian mengenai genetik pada pasien OA dapat membantu mengungkap mekanisme molekuler yang bertanggung jawab atas manifestasi penyakit tertentu, termasuk kerusakan sendi, nosiseptif, dan nyeri kronis. Sebuah penelitian telah

menemukan kemungkinan peran gen yang mengkode komponen matriks ekstraseluler struktural (seperti DVWA) dan molekul yang terlibat dalam metabolisme prostaglandin (seperti DQB1 dan BTNL2) terhadap OA. Sebuah wilayah 300 kilobase di kromosom 7q22 juga dikaitkan dengan kerentanan OA.¹⁹ Kerkhof *et al* melaporkan bahwa alel C dari rs3815148 pada kromosom 7q22 dikaitkan dengan peningkatan 1,14 kali lipat prevalensi OA lutut dan/atau tangan dan juga dengan 30% peningkatan risiko lutut. perkembangan OA.²⁰

Sebanyak 63% pasien OA lutut primer ditemukan memiliki status vitamin D yang rendah.²¹ Dengan demikian, kadar 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) yang lebih rendah dikaitkan dengan nyeri lutut yang lebih besar dan peningkatan perkembangan OA radiografi.²² Suplementasi vitamin D₂ selama enam bulan dapat mengurangi kerusakan protein oksidatif, mengurangi rasa sakit (VAS), meningkatkan kualitas hidup, dan meningkatkan kekuatan cengkeraman dan kinerja fisik pada pasien osteoarthritis.²³ Selain itu, glukosamin dan kondroitin sulfat telah terbukti menunda perkembangan lutut OA dalam beberapa uji klinis.²⁴

Obesitas merupakan salah satu faktor risiko dari osteoarthritis. Sebuah meta-analisis baru-baru ini melaporkan bahwa *odds ratio* (OR) untuk mengembangkan OA pada subjek obesitas dibandingkan dengan kontrol dengan berat badan normal adalah 2,63.²⁵ Obesitas menyebabkan peningkatan beban pada sendi.²⁶ Sendi lutut merupakan tumpuan dari setengah berat badan seseorang selama berjalan. Peningkatan beban pada sendi lutut karena obesitas dapat menyebabkan kerusakan kartilago, kegagalan ligamen dan struktur lain. Penambahan berat badan membuat sendi lutut bekerja lebih keras dalam menopang berat tubuh. Rawan sendi akan rusak dan menyebabkan sendi kehilangan sifat kompresibilitasnya dan menyebabkan terjadinya perubahan biofisika yang berupa fraktur jaringan kolagen dan degradasi proteoglikan.²⁷ Penelitian Guilak *et al.*, didapatkan hasil bahwa obesitas dapat mengubah gaya berjalan dan biomekanik sendi. Obesitas juga menunjukkan korelasi

dengan proses peradangan yang terjadi pada pasien osteoarthritis lutut.²⁸

Sebuah penelitian terhadap pasien dengan disabilitas OA pinggul, lutut, dan pergelangan kaki menunjukkan bahwa 1,6% pasien dengan OA pinggul, 9,8% pasien dengan OA lutut, dan 79,5% pasien dengan OA pergelangan kaki memiliki satu atau lebih riwayat cedera sendi.²⁹ Hal ini sejalan dengan Andreson *et al.*, 12% atau lebih dari semua pasien dengan osteoarthritis ekstremitas bawah memiliki riwayat cedera sendi. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa kerusakan sendi akut yang terjadi pada saat cedera memulai rangkaian peristiwa yang dapat menyebabkan kerusakan progresif permukaan artikular.³⁰

Pasien dengan OA karena trauma sendi biasanya memiliki kerusakan yang jelas pada struktur sendi artikular. Telah dibuktikan bahwa fraktur artikular dikaitkan dengan hilangnya viabilitas kondrosit dan peningkatan kadar biomarker sistemik. Selain itu, peningkatan keparahan trauma intraartikular dikaitkan dengan peningkatan trauma sendi akut di berbagai jaringan sendi, termasuk sinovial dan tulang. Setelah trauma sendi, gejala akut termasuk pembengkakan pada area sendi yang terkena karena pecahnya pembuluh darah yang berdekatan dengan sendi akan menyebabkan perdarahan di ruang interstisial sehingga terjadi pembentukan hematoma. Setelah cedera awal yang akan terjadi adalah kematian kondrosit. Selain itu, enzim-enzim tertentu yang dilepaskan menyebabkan reaksi inflamasi pada daerah yang terkena dan penimbunan cairan yang keluar dari pembuluh darah, yang mengakibatkan peningkatan volume sendi lutut dan edema. Oleh karena itu, cedera sendi akibat benturan akut memulai rangkaian peristiwa biologis yang menyebabkan degenerasi sendi progresif dan dapat mengarah pada perkembangan OA.³¹

Aktivitas pekerjaan yang mencakup angkat berat tampaknya memiliki efek yang lebih besar pada OA lutut daripada spondylosis lumbar. Sedangkan, duduk di kursi merupakan faktor pelindung yang

signifikan terhadap OA lutut radiografi dan spondylosis lumbar pada subyek Jepang.³² Mengangkat dikaitkan dengan pengembangan OA pinggul pada pria dan wanita, dan aktivitas getaran dan beban kerja fisik kumulatif dikaitkan dengan OA pinggul di antara pria. Temuan berbeda untuk OA lutut, dengan mengangkat dan membawa dikaitkan dengan tidak ada peningkatan risiko OA lutut pada wanita. Tidak adanya peningkatan risiko OA lutut atau pinggul juga ditemukan untuk beberapa aktivitas kerja seperti aktivitas duduk, berdiri, berjalan, menaiki tangga atau tangga, mengemudi sebagai aktivitas pekerjaan pada pria atau wanita.³³ Di antara pasien dengan OA lutut medial, faktor mekanik dinamis, seperti dorong varus, kekuatan otot paha depan, dan rentang gerak lebih mungkin dikaitkan dengan tingkat radiografi OA lutut dan menjadi skor nyeri dan fungsi WOMAC, dibandingkan dengan faktor mekanis statis.³⁴

Ringkasan

Osteoarthritis (OA) merupakan penyakit muskuloskeletal dengan hilangnya atau kegagalan integritas fungsional dan/atau biokimia dari sendi. Gejala klinis OA yaitu kekakuan sendi, nyeri sendi dan disfungsi sendi. Terdapat faktor risiko yang menyebabkan terjadinya osteoarthritis yaitu faktor sistemik dan faktor lokal. Faktor sistemik dari OA adalah usia, jenis kelamin, etnis, genetik, dan diet. Faktor lokal dari OA adalah obesitas, trauma, dan okupasi. Prevalensi OA meningkat dengan bertambahnya usia dan lebih sering mengenai tangan dan lutut wanita daripada pria, terutama pada orang berusia 50 tahun. Pengaruh faktor genetik pada terjadinya OA adalah antara 39% dan 65% pada OA radiografi tangan dan lutut pada wanita, sekitar 60% pada OA pinggul, dan sekitar 70% pada OA tulang belakang. Sebanyak 63% pasien OA lutut primer ditemukan memiliki status vitamin D yang rendah. Pemberian suplementasi vitamin D2 selama 6 bulan, glukosamin dan kondroitin sulfat juga dapat menurunkan risiko osteoarthritis. Selain itu, obesitas menyebabkan peningkatan beban pada sendi.

Kerusakan sendi akut yang terjadi pada saat cedera memulai rangkaian peristiwa yang dapat menyebabkan kerusakan progresif permukaan articular. Aktivitas pekerjaan juga memiliki efek terhadap osteoarthritis.

Simpulan

Osteoarthritis (OA) merupakan penyakit muskuloskeletal yang paling umum dijumpai dan menyebabkan penurunan fungsional serta penurunan kualitas hidup pasien. Osteoarthritis memiliki penyebab yang multifaktorial, dan dapat dianggap sebagai hasil dari interaksi antara faktor sistemik dan lokal. Faktor sistemik dari OA adalah usia, jenis kelamin, etnis, genetik, dan diet. Faktor lokal dari OA adalah obesitas, trauma, dan okupasi.

Daftar Pustaka

- Pereira D, Ramos E, Branco J. Osteoarthritis. *Acta Med Port.* 2015;28(1):99-106. doi:10.20344/amp.5477
- Cross SF, Hoy D, Nolte S, Ackerman I, Fransen M, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1323-30.
- WHO. Osteoarthritis. WHO; 2013. https://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/Ch6_12Osteo.pdf
- Zhang Y, Jordan JM. Epidemiology of osteoarthritis [published correction appears in *Clin Geriatr Med.* 2013 May;29(2):ix]. *Clin Geriatr Med.* 2010;26(3):355-369. doi:10.1016/j.cger.2010.03.001
- Kean WF, Kean R, Buchanan WW. Osteoarthritis: symptoms, signs and source of pain. *Inflammopharmacology.* 2004;12(1):3-31. doi:10.1163/156856004773121347
- Ismail A, Puspitasari I, Pramantara IDP. Evaluasi Kualitas Hidup Penderita Osteoarthritis Di Instalasi Rawat Jalan Rumah Sakit Periode Februari – Mei 2013. *Journal of Management and Pharmacy Practice.* 2013;3(4)
- Bhaskar A, Areekal B, Vasuvedan B, Ajith R, Ravi S, Sankar S. Osteoarthritis of knee and factors associated with it in middle aged women in a rural area of central Kerala, India. *Int J Community Med Public Health.* 2016;3:2926-31.
- O'Brien MS, McDougall JJ. Age and frailty as risk factors for the development of osteoarthritis. *Mech Ageing Dev.* 2019;180:21-28. doi:10.1016/j.mad.2019.03.003
- Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):26-35. doi:10.1002/art.23176
- Shane Anderson A, Loeser RF. Why is osteoarthritis an age-related disease?. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24(1):15-26. doi:10.1016/j.berh.2009.08.006
- Bijlsma JWJ, Berenbaum F and Lafeber FJG. Osteoarthritis: An update with relevance for clinical practice. *Lancet.* 2011;377(9783):2115-2126.
- Hawker GA. Osteoarthritis is a serious disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37 Suppl 120(5):3-6
- Tschon M, Contartese D, Pagani S, Borsari V, Fini M. Gender and Sex Are Key Determinants in Osteoarthritis Not Only Confounding Variables. A Systematic Review of Clinical Data. *J Clin Med.* 2021;10(14):3178. Published 2021 Jul 19. doi:10.3390/jcm10143178
- Dominick KL, Baker TA. Racial and ethnic differences in osteoarthritis: prevalence, outcomes, and medical care. *Ethn Dis.* 2004;14(4):558-566
- Vaughn IA, Terry EL, Bartley EJ, Schaefer N, Fillingim RB. Racial-Ethnic Differences in Osteoarthritis Pain and Disability: A Meta-Analysis. *J Pain.* 2019;20(6):629-644. doi:10.1016/j.jpain.2018.11.012
- Allen KD. Racial and ethnic disparities in osteoarthritis phenotypes. *Curr Opin Rheumatol.* 2010;22(5):528-532. doi:10.1097/BOR.0b013e32833b1b6f
- Spector TD, MacGregor AJ. Risk factors for osteoarthritis: genetics. *Osteoarthritis Cartilage.* 2004;12 Suppl A:S39-S44. doi:10.1016/j.joca.2003.09.005

18. Valdes AM, Spector TD. The contribution of genes to osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008;34(3):581-603. doi:10.1016/j.rdc.2008.04.008
19. Valdes AM, Spector TD. Genetic epidemiology of hip and knee osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7(1):23-32. doi:10.1038/nrrheum.2010.191
20. Kerkhof HJ, Lories RJ, Meulenbelt I, Jonsdottir I, Valdes AM, Arp P, Ingvarsson T, Jhamai M, Jonsson H, Stolk L, Thorleifsson G, Zhai G, Zhang F, Zhu Y, van der Breggen R, Carr A, Doherty M, Doherty S, Felson DT, Gonzalez A, Halldorsson BV, Hart DJ, Hauksson VB, Hofman A, Ioannidis JP, Kloppenburg M, Lane NE, Loughlin J, Luyten FP, Nevitt MC, Parimi N, Pols HA, Rivadeneira F, Slagboom EP, Stykárssdóttir U, Tsezou A, van de Putte T, Zmuda J, Spector TD, Stefansson K, Uitterlinden AG, van Meurs JB *Arthritis Rheum.* 2010;62(2):499-510.
21. Sanghi D, Mishra A, Sharma AC, et al. Does vitamin D improve osteoarthritis of the knee: a randomized controlled pilot trial. *Clin Orthop Relat Res.* 2013;471(11):3556-3562. doi:10.1007/s11999-013-3201-6
22. Cao Y, Winzenberg T, Nguo K, Lin J, Jones G, Ding C. Association between serum levels of 25-hydroxyvitamin D and osteoarthritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(7):1323-1334. doi:10.1093/rheumatology/ket132
23. Manoy P, Yuktanandana P, Tanavalee A, et al. Vitamin D Supplementation Improves Quality of Life and Physical Performance in Osteoarthritis Patients. *Nutrients.* 2017;9(8):799. doi:10.3390/nu9080799
24. Messina OD, Vidal Wilman M, Vidal Neira LF. Nutrition, osteoarthritis and cartilage metabolism. *Aging Clin Exp Res.* 2019;31(6):807-813. doi:10.1007/s40520-019-01191-w
25. 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. doi:10.1016/j.joca.2009.08.010
26. King LK, March L, Anandacoomarasamy A. Obesity & osteoarthritis. *Indian J Med Res.* 2013;138(2):185-193.
27. Nugraha AS, Widyatmoko S, Jatmiko SW. Hubungan Obesitas Dengan Terjadinya Osteoarthritis Lutut Pada Lansia Kecamatan Laweyan Surakarta. *Biomedika.* 2015;7(1):15-18.
28. Jones R. NIH Public Access. *Bone.* 2014;23(1):1-7
29. Brown TD, Johnston RC, Saltzman CL, Marsh JL, Buckwalter JA. Posttraumatic osteoarthritis: a first estimate of incidence, prevalence, and burden of disease. *J Orthop Trauma.* 2006;20(10):739-744. doi:10.1097/01.bot.0000246468.80635.ef
30. Anderson DD, Chubinskaya S, Guilak F, et al. Post-traumatic osteoarthritis: improved understanding and opportunities for early intervention. *J Orthop Res.* 2011;29(6):802-809. doi:10.1002/jor.21359
31. Jiménez G, Cobo-Molinos J, Antich C, López-Ruiz E. Osteoarthritis: Trauma vs Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1059:63-83. doi:10.1007/978-3-319-76735-2_3
32. Muraki S, Akune T, Oka H, et al. Association of occupational activity with radiographic knee osteoarthritis and lumbar spondylosis in elderly patients of population-based cohorts: a large-scale population-based study. *Arthritis Rheum.* 2009;61(6):779-786. doi:10.1002/art.24514
33. Gignac MAM, Irvin E, Cullen K, et al. Men and Women's Occupational Activities and the Risk of Developing Osteoarthritis of the Knee, Hip, or Hands: A Systematic Review and Recommendations for Future Research. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72(3):378-396. doi:10.1002/acr.23855
34. Omori G, Narumi K, Nishino K, et al. Association of mechanical factors with medial knee osteoarthritis: A cross-sectional study from Matsudai Knee Osteoarthritis Survey. *J Orthop Sci.* 2016;21(4):463-468. doi:10.1016/j.jos.2016.03.006