

## Tinjauan Pustaka

# POTENSI AKTIVITAS SUPRESI RESPON IMUN SINOVIAL SEBAGAI JNK PATHWAY INHIBITOR DALAM TATALAKSANA OSTEOARTRITIS

Renti Kusumaningrum Samosir, Emeraldha  
Theodorus, Debby Cinthya Damiri Valentina,  
Theodora Agverianti

Program Profesi Pendidikan Dokter, Fakultas  
Kedokteran, Universitas Lampung

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Penyakit osteoarthritis (OA) adalah penyakit degeneratif sendi dengan tingkat kejadian di dunia sebanyak 10-15% pada dewasa berusia di atas 60 tahun. Angka kejadian di Indonesia pada tahun 2013 mencapai 8,1% dari seluruh populasi. Osteoarthritis ditandai dengan erosi komponen kartilago secara progresif yang dapat menyebabkan berkurangnya aktivitas fisik dan kualitas hidup. Penatalaksanaan OA yang tepat dapat mencegah perburukan penyakit secara langsung. **Pembahasan:** Kerusakan sendi dan tulang subkondral pada OA terjadi akibat paparan stres mekanik atau trauma. Trauma dan penggunaan sendi secara berlebihan akan menghasilkan stres oksidatif dan mengaktifasi respon imun sinovial berupa IL-1 $\beta$  dan TNF- $\alpha$ . Aktivasi respon imun tersebut mengakibatkan penurunan *aggrecans*, penurunan sintesis *hyaluronic acid* yang berfungsi menghasilkan lubrikan dan mengganggu *c-Jun NH 2-terminal Kinase (JNK) signalling pathway* yang kemudian menyebabkan degenerasi kartilago yang menimbulkan keluhan kaku dan nyeri sendi pada penderita. Potensi *JNK pathway inhibitor* dalam pencegahan dan pengobatan OA dinilai dapat menghambat kerusakan tulang rawan. Beberapa senyawa yang mampu bekerja menghambat aktivasi sitokin proinflamasi tersebut adalah melatonin, vildagliptin (DPP-4 *inhibitor*), *epigallocatechin-3-gallate* (EGCG), dan *Lycorine*. **Kesimpulan:** Penghambatan pada *JNK pathway* dalam proses diferensiasi dan apoptosis setelah paparan stres oksidatif akan mengurangi terjadinya degenerasi kartilago secara signifikan sehingga dapat dijadikan sebagai modalitas terapi baru untuk mencegah perburukan pada penderita OA.

**Kata Kunci:** *JNK pathway inhibitor*, Osteoarthritis, Sitokin, Terapi

### ABSTRACT

**Introduction:** Osteoarthritis (OA) is a degenerative joint disease affecting 10-15% population of adults above 60 years old. Prevalence rate of the disease in Indonesia in 2013 is 8,1% among all populations. Osteoarthritis is a slow progressive erosion of cartilage components which caused decreased physical activity level and quality of life. Appropriate treatment for osteoarthritis can prevent the progressiveness of the disease. **Discussion:** Degradation of cartilage joint and subchondral bone in OA patients is caused by mechanical stress or trauma. Trauma and the overuse of joints could release oxidative stress and activate sinovial immune response, IL-1 and TNF- $\alpha$  specifically. Activation of



immune response can cause the decreased of aggrecans, decreased synthesis of hyaluronic acid which produce lubricant of joints, and impairment of c-Jun NH 2-terminal Kinase (JNK) signalling pathway which cause cartilage degradation and may lead to significant pain. The potency of JNK pathway inhibitor to prevent and treat OA can inhibit cartilage degradation. Several compounds which are used to inhibit those proinflammatory cytokines activation are melatonin, vildagliptin (DPP-4 inhibitor), epigallocatechin-3-gallate (EGCG), and Lycorine **Conclusion:** Inhibition of JNK pathway which is involved in the regulation of differentiation and apoptosis after oxidative stress exposure are supposed to decrease cartilage degradation significantly, so that it could be developed as a novel therapy modality to prevent worsening the disease of patients with OA.

**Keywords:** Cytokine, JNK pathway inhibitor, Osteoarthritis, Treatment

## 1. PENDAHULUAN

Osteoarthritis (OA) merupakan salah satu penyakit degeneratif pada sendi yang ditandai dengan erosi komponen kartilago artikular secara progresif, inflamasi sendi, pembentukan osteofit, dan kerusakan tulang subkondral. Proses-proses tersebut menyebabkan berkurangnya aktivitas fisik dan kualitas hidup. Osteoarthritis dapat mengenai sendi-sendi lutut, bahu, panggul, jari-jari serta tulang belakang. Manifestasi klinis yang muncul berupa nyeri, edema, kekakuan, berkurangnya *range of motion* (ROM), dan efusi.<sup>[1]</sup> Faktor usia memiliki peranan penting dalam perkembangan penyakit, namun faktor-faktor lain seperti obesitas, kurangnya aktivitas fisik, predisposisi genetik, densitas tulang, trauma, dan jenis kelamin dapat mempengaruhi keparahan OA.<sup>[2]</sup>

Menurut *World Health Organization* (WHO), sekitar 10-15% dari populasi berusia di atas 60 tahun menderita OA simptomatik dengan berbagai derajat, dengan prevalensi pada populasi perempuan lebih tinggi dibandingkan laki-laki.<sup>[3]</sup> Berdasarkan data *National Health Interview Survey* (NHIS) pada tahun 2016, sebanyak 14 juta populasi di Amerika Serikat memiliki OA.<sup>[4]</sup> Sementara di Indonesia, prevalensi penyakit sendi pada penduduk yang berusia lebih dari 15 tahun sebesar 7,3%, dan OA mengambil porsi sebanyak 60%. Osteoarthritis lutut adalah jenis OA terbanyak di Indonesia dengan persentase 15,5% pada laki-laki dan 12,7% pada perempuan.<sup>[5,6]</sup>

Penatalaksanaan konvensional pada pasien OA dapat berupa edukasi

pasien mengenai diet dan kontrol berat badan, olahraga, perubahan gaya hidup, dan fisioterapi. Obat-obatan juga banyak digunakan, seperti asetaminofen, obat anti-inflamasi non steroid (OAINS), injeksi kortikosteroid, injeksi asam hialuronat, dan glukosamin. Pada kasus OA yang parah atau pada keadaan di mana terapi konvensional tidak efektif, tindakan operatif (*joint replacement surgery*) dapat menjadi pilihan.<sup>[7,8]</sup>

Sayangnya, pengobatan konvensional memiliki kekurangan seperti kemampuan pencegahan progresifitas OA yang terbatas. Saat ini, banyak studi yang dilakukan dengan melakukan intervensi pada patofisiologi OA secara langsung, salah satunya pada *c-Jun NH2-terminal kinase* (JNK) pathway, yang bertujuan mencegah perburukan penyakit OA secara langsung.<sup>[9]</sup>

## 2. PEMBAHASAN

Osteoarthritis adalah salah satu penyakit degeneratif pada sendi yang terus menerus terpapar stres mekanik dan ditandai dengan adanya kerusakan sendi dan tulang subkondral.<sup>[3]</sup> Sekitar sepertiga populasi penduduk dunia yang berusia lebih dari 60 tahun mengalami OA. Osteoarthritis merupakan satu dari sepuluh penyakit tersering yang menyebabkan disabilitas di negara berkembang.<sup>[5]</sup>

Faktor risiko terjadinya OA terdiri dari faktor risiko sistemik dan lokal. Faktor risiko sistemik meliputi usia, jenis kelamin, hormonal, dan diet. Sementara yang termasuk ke dalam faktor risiko lokal meliputi trauma pada sendi,

obesitas, pekerjaan, dan aktivitas fisik atau olahraga.<sup>[10]</sup>

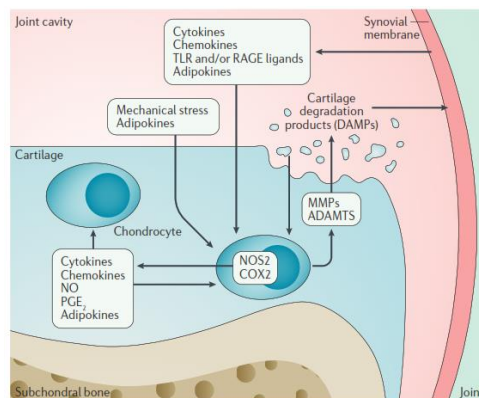
Berdasarkan etiologi, OA dibagi menjadi primer atau idiopatik dan sekunder. Osteoarthritis sekunder dapat terjadi akibat adanya kelainan metabolik, kelainan anatomi, trauma serta inflamasi. Sementara berdasarkan lokasi sendi yang terkena, dibagi menjadi OA pada tangan, lutut, kaki, vertebra, panggul, tempat lainnya (glenohumeral, akromioklavikular, tibiotalar, sakroiliaka, temporo-mandibular), dan generalisata atau sistemik (meliputi tiga atau lebih lokasi).<sup>[11]</sup>

Patogenesis yang paling berperan dalam OA adalah teraktivasinya sistem imun (*Interleukin-1* atau IL-1 dan *Tumor Necrotizing Factor- $\alpha$*  atau TNF- $\alpha$ ). Seiring bertambahnya usia akan terjadi ketidakseimbangan antara antioksidan dan radikal bebas atau yang biasa disebut stres oksidatif. Stres oksidatif akan memicu teraktivasinya respon imun sinovial. Selain penuaan, penurunan *intake* vitamin C juga akan meningkatkan kadar radikal bebas dalam kartilago yang juga akan memicu teraktivasinya respon imun sinovial.<sup>[12-14]</sup>

Trauma pada sendi dan penggunaan sendi yang berkelanjutan atau berlebihan (*overuse*) juga bisa mengaktifasi respon imun sinovial. Kerusakan jaringan akibat trauma dan *overuse* akan memicu produksi *damage-associated-molecular-patterns* (DAMPs). Selanjutnya DAMPs mengaktifasi *intracellular alarmin* yang nantinya akan mengaktifasi IL-1 dan TNF- $\alpha$ . Selanjutnya, aktivasi IL-1 dan TNF- $\alpha$  akan memicu aktifnya makrofag dan neutrofil sehingga menghasilkan *reactive oxygen species* (ROS). *Reactive oxygen species* akan menginduksi degradasi dari kolagen dan yang paling berpengaruh terhadap sendi adalah terjadinya penurunan sintesis *hyaluronic acid* (HA). *Hyaluronic acid* adalah komponen utama dalam matriks ekstraseluler yang berperan dalam lubrikasi. Hal tersebut akan memunculkan keluhan kaku dan nyeri sendi pada pasien.<sup>[13]</sup>

Selain itu, aktivasi IL-1 dan TNF- $\alpha$  juga akan mengganggu *c-Jun NH 2-terminal Kinase* (JNK) *signalling pathway*. Akibatnya, JNK *pathway* akan

terus teraktivasi, terjadilah fosforilasi c-Jun dan penurunan sintesis proteoglikan serta peningkatan produksi *matrix metalloproteinase-13* (MMP-13) yang menyebabkan terjadinya degenerasi kartilago.<sup>[9]</sup>



**Gambar 1.** Patogenesis Osteoarthritis<sup>[15]</sup>

Selain hal di atas, aktivasi *intracellular alarmin* dan penumpukan ROS akan berpengaruh pada *aggrecans*. *Aggrecans* adalah proteoglikan terbanyak yang ada dalam kartilago sendi yang berfungsi mendistribusikan beban ke seluruh bagian sendi selama pergerakan, hidrasi sendi, dan menyediakan elastisitas kartilago. *Aggrecans* diproduksi secara optimal sejak masa fetus hingga usia 20 tahun. Setelahnya produksi akan semakin menurun seiring bertambahnya usia.<sup>[13,16]</sup>

Efek yang terjadi pada *aggrecans* adalah terjadi degradasi *core protein* sehingga memperparah penurunan produksinya. Lama kelamaan, *aggrecans* akan hilang dari matriks ekstraseluler. Hal tersebut akan meningkatkan produksi MMP-1 dan MMP-13 yang akan mendegradasi serat-serat kolagen sehingga terjadi gangguan fungsi kartilago sendi.<sup>[16]</sup>

Diagnosis OA ditegakkan melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Keluhan yang sering disampaikan saat anamnesis, yaitu nyeri yang dirasakan berangsur-angsur, nyeri sendi saat beraktivitas, kaku sendi di pagi hari yang berlangsung kurang dari 30 menit dan bisa disertai dengan inflamasi (perabaan hangat dan bengkak minimal). Sendi yang sering terkena adalah sendi lutut, vertebra

servikal dan lumbal, panggul, tangan (*carpometacarpal* 1), dan kaki (*metatarsophalangeal* 1).<sup>[11]</sup>

Pemeriksaan fisik yang dapat dilakukan berupa: <sup>[11,17]</sup>

- a. pengukuran indeks massa tubuh,
- b. penilaian cara berjalan,
- c. penilaian kelemahan atau atrofi otot, tanda inflamasi, krepitasi, deformitas, nyeri tekan sendi dan penonjolan tulang (nodul Bouchard dan Heberden)
- d. penilaian *range of motion* (ROM) aktif dan pasif.

Pemeriksaan penunjang yang rutin dilakukan adalah foto polos. Hal yang ditemukan berupa perubahan morfologi klasik OA, yaitu adanya *focal joint space narrowing*, osteofit, kista subkondral, dan *subchondral bone sclerosis*.<sup>[18]</sup> Dari pemeriksaan foto polos tersebut dapat ditentukan derajat OA menurut Kellgren dan Lawrence sebagai berikut.<sup>[17]</sup>

- a. Derajat 1 (meragukan): tampak osteofit kecil.
- b. Derajat 2 (minimal): osteofit jelas, celah sendi normal.
- c. Derajat 3 (sedang): osteofit jelas, celah sendi sempit.
- d. Derajat 4 (berat): penyempitan celah sendi berat dan adanya sklerosis.



**Gambar 2.** Derajat Osteoarthritis menurut Kellgren dan Lawrence<sup>[19]</sup>

Pemeriksaan lain yang bisa dilakukan untuk menyingkirkan artritis lainnya atau menentukan penyebab sekunder adalah pemeriksaan darah, berupa pemeriksaan darah rutin, laju endap darah, *C-reactive-protein* dan titer *rheumatoid factor*.<sup>[17]</sup>

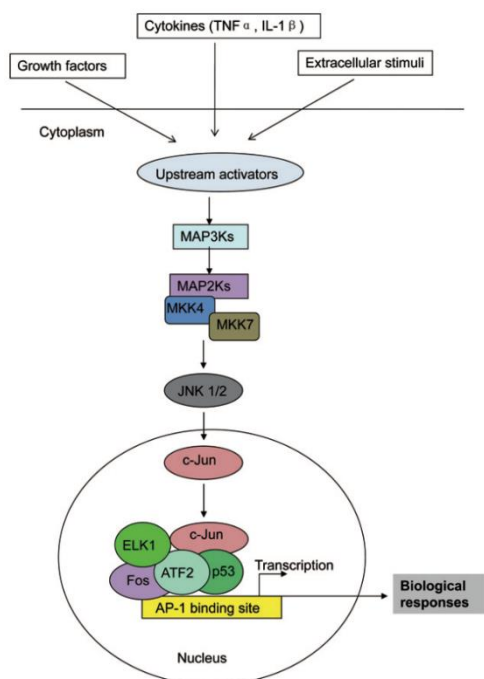
Tujuan penatalaksanaan OA adalah untuk mengurangi nyeri, mempertahankan dan meningkatkan fungsi gerak sendi, meningkatkan kemandirian, mencegah terjadinya komplikasi dan meningkatkan kualitas

hidup.<sup>[11]</sup> Penatalaksanaannya dapat dibagi menjadi:<sup>[20,21]</sup>

1. Non farmakologi
  - a. Awal (konservatif): program penurunan berat badan; program latihan aerobik (*low impact aerobic fitness exercises*); fisioterapi; serta alat bantu gerak sendi (*assistive devices for ambulation*).
  - b. Lanjut (operasi): artroskopi, osteotomi, dan *joint replacement*.
2. Farmakologi
  - a. Awal, dengan *acetaminophen*, NSAID, opioid, vitamin D, dan lainnya.
  - b. Lanjut, berupa injeksi articular menggunakan kortikosteroid, *stem cell*, atau viskosuplemen (*hyaluronic acid*), dan *platelet-rich-plasma* (PRP) *treatment*.

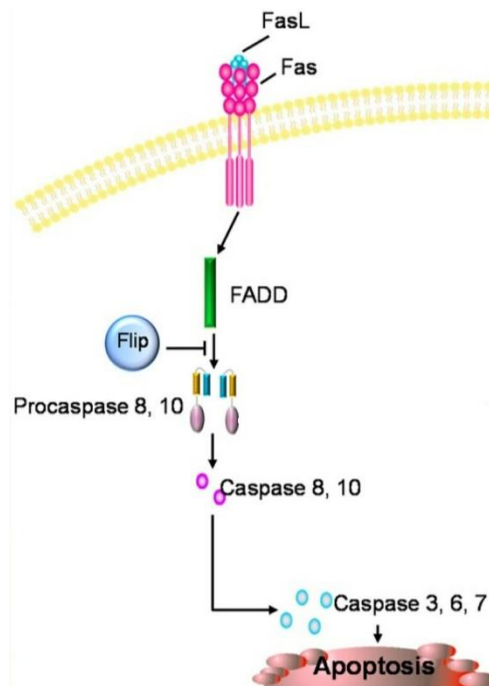
Penatalaksan paling efektif adalah dengan memodifikasi proses perjalanan penyakit.<sup>[11]</sup> Salah satu modalitas terapi yang hingga sekarang terus dikembangkan adalah potensi JNK *pathway inhibitor* dalam pencegahan dan pengobatan OA.

Tiga gen berbeda JNK, yaitu JNK1, JNK2, dan JNK3, membentuk subkelompok penting dari *Mitogen-Activated Protein Kinase* (MAPK) yang dapat distimulasi oleh berbagai stres seluler dan sitokin pro-inflamasi, seperti TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$ . Jalur ini berperan dalam pertumbuhan sel, diferensiasi, transformasi, dan apoptosis sel.<sup>[22]</sup> Jalur JNK akan diaktivasi *Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase Kinase* (MAP3K) melalui gen MKK3 dan MKK7. JNK yang teraktivasi atau difosforilasi, akan mengaktifkan komponen *Activator Protein 1* (AP-1), termasuk protein Jun (c-Jun). Mekanisme dasar pada JNK *pathway* terdapat pada Gambar 3.<sup>[9]</sup>



**Gambar 3.** Mekanisme JNK Pathway<sup>[9]</sup>

Fosforilasi c-Jun berinteraksi dengan faktor-faktor transkripsi lain seperti Fos dan *Activating Transcription Factor 2* (ATF-2) untuk membentuk AP-1 dan ekspresi protein Fas/FasL.<sup>[22]</sup> Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa jalur JNK-AP-1 memiliki peran penting dalam menstimulasi ekspresi gen pro-apoptosis seperti FasL.<sup>[24]</sup> Proses sinyal Fas akan memicu apoptosis, seperti yang terlihat pada Gambar 4. Ekspresi Fas/FasL diikuti dengan perekrutan *Fas-Associated Death Domain* (FADD) dan aktivasi caspase 8, yang dapat dihambat oleh molekul anti-apoptosis *FLICE inhibitory protein* (Flip). Caspase 8 menginduksi apoptosis dengan langsung mengaktifkan caspase 3. Caspase 3 menyebabkan apoptosis sel yang khas, termasuk fragmentasi DNA dan kematian sel kartilago.<sup>[23]</sup> Selain itu, JNK juga menginduksi fosforilasi dan inaktivasi protein anti-apoptosis sehingga menekan aktivitas anti-apoptosis.<sup>[22]</sup>



**Gambar 4.** Jalur Apoptosis FasL<sup>[21]</sup>

Kadar JNK dalam jaringan lebih tinggi pada subjek OA dibandingkan dengan individu normal. Menghambat kerja JNK telah disarankan sebagai pendekatan terapi yang dapat menghambat kerusakan tulang rawan pada pasien OA. Sehingga, penghambatan JNK dapat menjadi pendekatan yang berguna untuk pengobatan OA.<sup>[22]</sup>

Salah satu bentuk *JNK pathway inhibitor* bekerja dengan menghambat sitokin proinflamatori utama yang terlibat dalam proses terkait kerusakan kartilago, yaitu IL-1 $\beta$ .<sup>[8]</sup> Pemberian melatonin memiliki efek supresi produksi TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , dan pelepasan IL-8 yang diinduksi oleh H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, sehingga pengobatan melatonin secara signifikan dapat menghambat *JNK pathway*. Melatonin juga memiliki efek stimulasi kondrosit pada OA di subjek penelitian manusia dan kelinci. Pada objek penelitian OA dengan kelinci, injeksi melatonin secara intraartikular mengurangi degradasi kartilago secara signifikan.<sup>[22]</sup>

Penelitian yang dilakukan menunjukkan vildagliptin dapat menghambat fosforilasi JNK. Vildagliptin adalah *dipeptidil peptidase-4* (DPP-4) *inhibitor* yang digunakan secara klinis sebagai pengobatan baru untuk diabetes

melitus tipe II. JNK *pathway* dipengaruhi oleh pelepasan IL-1 $\beta$  sebagai respons terhadap stres oksidatif. Vildagliptin mempengaruhi aktivasi JNK melalui IL-1 $\beta$ .<sup>[25]</sup>

Selanjutnya, senyawa polifenol dari ekstrak teh hijau, yaitu *epigallocatechin-3-gallate* (EGCG), memiliki efek inhibisi pada aktivasi JNK-MAPK *pathway* pada kondrosit OA. Aktivasi jalur ini merupakan sebuah respon inflamasi yang diinduksi IL-1 $\beta$ .<sup>[26]</sup>

Penelitian menunjukkan bahwa *Lycorine* dapat digunakan sebagai obat yang potensial pada terapi OA karena *Lycorine* menekan ekspresi MMP yang diinduksi IL-1 $\beta$  (MMP-3 dan MMP-13) melalui penghambatan JNK *pathway* sehingga ekspresi MMP berkurang dan degenerasi kartilago dapat dicegah. *Lycorine* adalah alkaloid alami yang diekstrak dari bunga dan umbi spesies *Amaryllidaceae*. *Lycorine* telah terbukti menekan inflamasi yang diinduksi oleh lipopolisakarida melalui penghambatan jalur sinyal MAPK.<sup>[27]</sup>

Osteoarthritis menjadi salah satu masalah kesehatan yang belum memiliki strategi terapi yang penuh dan tuntas. JNK *pathway* memiliki peran yang penting dalam patogenesis OA, karena jalur sinyal tersebut terlibat dalam regulasi apoptosis sel kartilago, sehingga dibutuhkan inovasi terapi OA yang memfokuskan pada inhibisi jalur JNK.

### 3. KESIMPULAN

Salah satu penyakit degeneratif pada sendi adalah OA. Osteoarthritis terjadi akibat beberapa faktor risiko internal dan eksternal. Kelainan sendi paling banyak terjadi pada sendi lutut, panggul, bahu, tulang belakang, serta tangan dan kaki. Penatalaksanaan OA dapat dimulai dengan pengaturan berat badan, olahraga hingga fisioterapi. Terapi dengan obat-obatan, seperti analgesik oral, injeksi kortikosteroid, dan *viscosupplement* menggunakan asam hialuronat dapat menjadi pilihan. Bahkan pada kasus OA yang parah, tindakan operatif menjadi alternatif utama.

Patogenesis yang paling berperan adalah aktivasi sistem imun IL-1 $\beta$  dan TNF- $\alpha$ . Hal ini akan mengakibatkan JNK *signalling pathway* teraktivasi secara

terus menerus yang berakibat fosforilasi c-Jun dan penurunan sintesis proteoglikan serta peningkatan produksi MMP-13. Proses ini nantinya menyebabkan degenerasi kartilago.

Modalitas terapi saat ini telah berkembang dan berfokus pada patogenesis OA secara langsung, sehingga pencegahan perburukan penyakit dapat tercapai. Beberapa senyawa yang dapat bekerja menghambat sitokin proinflamatori utama tersebut, yaitu seperti melatonin, vildagliptin (DPP-4 *inhibitor*), EGCG, dan *Lycorine*. Studi lebih lanjut tentu masih harus dilakukan untuk mengembangkan modalitas terapi ini.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Martin AP. "Symptoms. Localizations: knee, hip, hands, spine, other localizations." *Aten Primaria*. 9: Supp 1(2014):11-7.
2. 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*. 18:1(2010):24-33.
3. World Health Organization. *Chronic rheumatic conditions*. Geneva: Chronic Diseases and Health Promotion World Health Organization, 2016.
4. Deshpande BR, et al. "Number of persons with symptomatic knee osteoarthritis in the US: impact of race and ethnicity, age, sex, and obesity". *Arthritis Care Res*. 2016; 68:12(2016):1743–50.
5. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Riset kesehatan dasar tahun 2018*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2018.
6. Ahmad IW, Rahmawati LD, Wardhana TH. "Demographic profile, clinical and analysis of osteoarthritis patients in Surabaya." *Biomolecular and Health Science Journal*. 2018; 1:1(2018):34-9.
7. Vargas NF, et al. "Treatment of patients with osteoarthritis." *Aten Primaria*. 46:Supp 1(2014):39-61.

8. Buttgerit F, Burmester GR, Bijlsma JWW. "Non-surgical management of knee osteoarthritis: where are we now and where do we need to go?" *RMD Open*. 1:1(2015):1-4.
9. Ge HX, et al. "JNK pathway in osteoarthritis: pathological and therapeutic aspects." *Journal of Receptors and Signal Transduction*. 37:5(2017):431-6.
10. Ashkavand Z, Malekinejad H, Vishwanath BS. "The pathophysiology of osteoarthritis." *Journal of Pharmacy Research*. 2013(2013):132-8.
11. Perhimpunan Reumatologi Indonesia. *Diagnosis dan penatalaksanaan osteoarthritis*. Jakarta: Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2014.
12. Palazzo C, et al. "Risk factors and burden of osteoarthritis." *Ann Phys Rehabil Med*. 59:3(2016):134-8.
13. Sokolove J, Lepus CM. "Role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis: latest findings and interpretations." *Theurapeutic Advances in Muskuloskeletal Disease*. 5:2(2012):77-88.
14. Destianti NA, Fatimah SN, Dewi S. "Vitamin C intake and risk factors for knee osteoarthritis." *AMJ*. 4:2(2018):173-7.
15. Martel-Pelletier J, Barr AJ, Cicuttini FM, Conaghan PG, Cooper C, Goldring MB, et al. "Osteoarthritis". *Nat Rev Dis Primers*. 13:2(2016):1-18.
16. Roughley PJ, Mort JS. "The role of aggrecan in normal and osteoarthritis cartilage." *Journal of Experimental Orthopaedics*. 1:8(2014):1-11.
17. Lespasio, et al. "Knee osteoarthritis: A primer." *Perm J*. 21:16(2017):1-7.
18. Pereira D, Ramos E, Branco J. "Osteoarthritis." *Acta Med Port*. 28:1(2015):99-106.
19. Antony J, McGuinness K, Moran K, O'Connor NE. "Automatic detection of knee joints and quantification of knee osteoarthritis severity using convolutional neural networks." *Springer*. 2017(2017):376-90.
20. Leung R. "Osteoarthritis of the knee." *InnovaIT*. 2018(2018):1-8.
21. Kolasinski SL, et al. "2019 American college of rheumatology or arthritis foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip and knee." *Arthritis Care and Research*. 72:2(2020):149-62.
22. Hosseinzadeh, et al. "Apoptosis signaling pathways in osteoarthritis and possible protective role of melatonin." *Journal of Pineal Research*. 61(2016):411-25.
23. Musumeci G, et al. "Biomarkers of chondrocyte apoptosis and autophagy in osteoarthritis." *Int. J. Mol. Sci*. 16(2015):20560-75.
24. Guma M, Firestein GS. "c-jun n-terminal kinase in inflammation and rheumatic diseases." *The Open Rheumatology Journal*. 6(2012):220-31.
25. Wang Z, et al. "Vildagliptin reduced extracellular matrix degradation in human primary chondrocytes." *Eur J of Pharmacol*. 884(2019):49-55.
26. Akhtar N, Haqqi TM. "Epigallocatechin-3-gallate suppresses the global interleukin-1beta-induced inflammatory response in human chondrocytes." *Arthritis Res Ther*. 13:93(2011):1-16.
27. Chen S, et al. "Lycorine protects cartilage through suppressing the expression of matrix metalloproteinases in rat chondrocytes and in a mouse osteoarthritis model." *Mol Med Rep*. 14:4(2016):3389-96.