

DISERTASI

**PERANAN INTERAKSI ANTARA USIA DAN BERAT BADAN DENGAN FAKTOR
GENETIK TERHADAP DERAJAT KEPARAHAN OSTEOARTRITIS LUTUT:
ANALISIS TERHADAP POLIMORFISME I/D GEN ANGIOTENSIN
CONVERTING ENZYME-1 (ACE-1) DAN G8790A GEN
ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME-2 (ACE-2)**

***THE ROLE OF INTERACTION OF AGE AND BODY WEIGHT WITH GENETIC FACTORS ON
THE SEVERITY OF KNEE OSTEOARTRITIS: ANALYSIS OF POLYMORPHISM I/D
ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME-1 (ACE-1) GENE AND G8790A ANGIOTENSIN
CONVERTING ENZYME-2 (ACE-2) GENE***

**Muh. Nasser Mustari
C013192007**



**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

**PERANAN INTERAKSI ANTARA USIA DAN BERAT BADAN DENGAN FAKTOR GENETIK
TERHADAP DERAJAT KEPARAHAN OSTEOARTRITIS LUTUT:
ANALISIS TERHADAP POLIMORFISME I/D GEN ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME-1
(ACE-1) DAN G8790A GEN ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME-2 (ACE-2)**

DISERTASI

Sebagai Salah Satu Syarat Mencapai Gelar Doktor

Program Studi Kedokteran

Disusun dan Diajukan oleh :

Muh. Nasser Mustari

C013192007

Kepada

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

DISERTASI

PERANAN INTERAKSI ANTARA USIA DAN BERAT BADAN DENGAN FAKTOR GENETIK TERHADAP DERAJAT KEPARAHAN OSTEOARTRITIS LUTUT : ANALISIS TERHADAP POLIMORFISME I/D GEN ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME-1 (ACE-1) DAN G8790A GEN ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME-2 (ACE-2)

THE ROLE OF INTERACTION OF AGE AND BODY WEIGHT WITH GENETIC FACTORS ON THE SEVERITY OF KNEE OSTEOARTRITIS: ANALYSIS OF POLYMORPHISM I/D ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME-1 (ACE-1) GENE AND G8790A ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME-2 (ACE-2) GENE

Disusun dan diajukan
Oleh

M. Nasser Mustari
C013192007

Telah dipertahankan di hadapan Penilai Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal, 21 Februari 2023 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan


Menyetujui
Promotor,


Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD-KGH(K)
Nip. 19510318 197803 1 001

Co. Promotor

Co. Promotor



Prof. dr. Muh. Nasrum Massi, Ph.D, Sp.MK(K)
Nip. 19670910 199603 1 001


dr. Muhammad Andry Usman, Ph.D, Sp.OT(K)
Nip. 19750404 200812 1 001

Ketua Program Studi S3
Ilmu Kedokteran,


Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
Nip.19671103 199802 1 001

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin,


Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, FINASIM Sp.GK
Nip.19680530 199603 2 001



KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN, RISET DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN
Jl. Perintis Kemerdekaan Kampus Tamalanrea Km. 10 Makassar 90245
Telp. (0411) 586010, 585836, 586200 Psw. 2767 Fax. (0411) 586297

PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : **Muh. Nasser Mustari**
Nomor Pokok : C013192007
Program Studi : Doktor Ilmu Kedokteran
Jenjang : S3

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulis saya berjudul : **Peranan Interaksi Faktor Usia dan Berat Badan dengan Faktor Genetik Terhadap Derajat Keparahan Osteoarthritis Lutut: Analisis Terhadap Polimorfisme I/D Gen Angiotensin Converting ENZYME-1 (ACE-1) dan G8790A Gen Angiotensin Converting Enzyme-2 (ACE-2)**

Adalah karya tulis saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain, bahwa Disertasi yang saya tulis ini benar- benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti bahwa sebagian atau keseluruhan Disertasi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 27 Januari 2023

Yang menyatakan,



Muh. Nasser Mustari

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh

Puji dan syukur saya panjatkan kehadiran Allah SWT atas segala rahmat, karunia dan hidayah-Nya yang telah dilimpahkan serta memberikan saya kekuatan sehingga dapat menyelesaikan disertasi ini. Tidak lupa shalawat dan salam kepada Nabi Muhammad SAW, keluarga, para sahabat dan para pengikutnya hingga akhir zaman.

Pengalaman dan kendala sangat berharga yang diperoleh penulis selama penyusunan skripsi ini, namun dengan bantuan berbagai pihak, Alhamdulillah penelitian yang menghasilkan disertasi ini dapat diselesaikan.

Dengan segala hormat dan doa kepada kedua orang tua saya Kol. Drs. H.Mustari Talli (Alm) dan Prof. Dr. A.Buddi Mustari, MA (Almh), dan bapak dan ibu mertua saya, Bapak H Abdur Rasyid (Alm) dan Hj Madejan Rasyid (Almh) atas doa dan pengorbanannya untuk membimbing saya menjadi diri saya yang sekarang. Meskipun, mereka tidak akan pernah melihat hasilnya karena mereka telah tiada.

Pada kesempatan ini dengan rasa hormat yang tulus, izinkan saya mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada : Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc sebagai Rektor Universitas Hasanuddin saat ini, Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu, MA sebagai Rektor Universitas Hasanuddin sebelumnya. Dr.dr. Irfan Idris, M.Kes selaku Ketua Program Studi Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin saat ini, dr Agussalim Buchari, M.Med, Ph.D, Sp.GK (K) selaku Ketua Program Studi Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sebelumnya. Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, Sp.PD, K-GH, Sp.GK, M.Kes selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin saat ini, Prof. dr. Budu, Sp.M(K) Ph.D, M.Med.Ed. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin periode sebelumnya.

Terkhusus Prof.Dr.dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH, selain selaku promotor dan pembimbing, juga saya anggap sebagai orangtua dan kakak saya, yang selalu memotivasi dan menyemangati dengan kesabaran dan keikhlasan membimbing, memotivasi, dan memberikan dukungan moril dari awal sampai selesainya disertasi

ini. Semoga Allah Subhana Wa Ta'ala senantiasa melimpahkan rahmat serta kesehatan dan membalas amal kebaikan beliau

Terima kasih pula, saya ucapkan kepada Prof. dr. Nasrum Massi, Ph.D, Sp.MK selain sebagai ko-promotor juga sekaligus penasehat akademik saya selama menjalani pendidikan doktor, demikian halnya dr. Andry Usman, Sp.OT(K), Ph.D yang juga sebagai ko-promotor, yang selalu bersedia membantu di tengah kesibukan yang sangat padat, dengan sabar membimbing saya dari awal sampai selesainya disertasi ini. Tim Penguji dr. Agussalim Buchari, M.Med, Ph.D, Sp.GK (K), Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes, Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM dan dr. Endy Adnan, Sp.PD, K-R, Ph.D, Dr. Mizwar Pattah, M.Si selaku penguji yang sangat kompeten dibidangnya, yang telah memberikan saran, masukan untuk penyempurnaan disertasi ini.

Izinkan saya untuk mengucapkan terima kasih kepada drg. Abdul Haris Nawawi, M.Kes, selaku Direktur Rumah Sakit Labuang Baji, yang telah memberikan izin untuk mengikuti pendidikan doktor ini. Jajaran direksi dan seluruh staf medis dan non medis RS Labuang Baji, atas bantuan dan dukungannya selama saya menyelesaikan studi.

Hormat dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Dr. dr. Prihantono, Sp.B, K.Onk selaku Ketua Departemen Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin saat ini, Dr. dr. Warsinggih Sp.B, K.BD, selaku Ketua Departemen Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin periode lalu, atas bantuan dan dukungannya selama saya kuliah hingga selesai. Juga Guru Besar, para Dosen dan seluruh staf Departemen Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Pada kesempatan ini juga, saya ingin mengucapkan terima kasih kepada staf PS Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran atas pengertian, dukungan, dan semangat yang telah diberikan dalam menyelesaikan disertasi ini.

Terima kasih juga saya ucapkan kepada unit penelitian Laboratorium Prodia beserta jajarannya yang telah membantu saya dalam pemeriksaan sampel serta para pasien yang bersedia menjadi subjek dalam penelitian ini.

Secara khusus saya ucapkan terima kasih atas dukungan dan semangatnya selama ini, istriku tercinta Prof.Dr.dr. Haerani Rasyid, Sp.PD, K-GH, Sp.GK, M.Kes dan anak menantu tercinta dr. Andi Sitti Halijah Diawanti & dr. Achmad Fikry, Sp.PD, dr. Andi Muh. Faturrasyid & dr. St Adani Ayundi, Andi Sitti Haerunnisa S.Ked, dan Andi Muh. Fayyadrafi, serta ketiga cucu saya, Auqi, Auzi dan Nadif, atas doa yang

tak henti-hentinya, dukungan, pengertian, dan kesabaran dari awal hingga akhir diselesaikannya disertasi ini.

Kepada nama-nama yang tidak dapat dituliskan satu persatu, yang telah membantu dan mendukung dalam penyelesaian disertasi ini, saya ucapkan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya. Saya menyadari terdapat kekurangan dan keterbatasan selama proses penelitian dan penyusunan disertasi ini, oleh karena itu dengan rendah hati saya sampaikan penyesalan saya. Kiranya hasil penelitian ini dapat memberikan manfaat bagi ilmu pengetahuan dan penerapannya bagi Masyarakat. Semoga Allah memberikan rahmat dan hidayah-Nya kepada saya untuk semua pihak yang telah membantu dan mendukung hingga penyelesaian disertasi ini.

Wassalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh.

Makassar, 21 Februari 2023

Muh. Nasser Mustari

ABSTRAK

MUH. NASSER MUSTARI. *Peranan interaksi faktor usia dan berat badan dengan faktor genetik terhadap derajat keparahan osteoarthritis lutut: analisis terhadap polimorfisme I/D gen Angiotensin Converting Enzyme-1 (ACE-1) dan G879a gen Angiotensin Converting Enzyme-2 (ACE-2)* (dibimbing oleh Syakib Bakri, Muh. Nasrum Massi, dan Muhammad Andry Usman).

Penelitian ini bertujuan melihat pengaruh usia, berat badan, genetik, dan faktor inflamasi dalam hal ini MCP-1 serta interaksinya terhadap derajat keparahan OA lutut. Penelitian ini menggunakan metode studi observasional dengan pendekatan potong lintang. Derajat keparahan OA lutut diklasifikasikan berdasarkan pada *Kellgren-Lawrence* (KL). Penelitian ini dilakukan pada subjek OA lutut derajat ringan (KL 1 dan 2) sebanyak 40 subjek (50%) dan OA lutut derajat berat (KL 3 dan 4) sebanyak 40 subjek (50%). Penentuan batas usia dan berat badan yang merupakan faktor resiko OA lutut berdasarkan kurva ROC. Polimorfisme I/D gen ACE-1 dan polimorfisme G879A Gen ACE-2 dinilai dengan amplifikasi cDNA. Hasil ekstraksi RNA dengan RT PCR dilakukan berdasarkan metode dari Invitrogen. Metode dilakukan dengan menggunakan cDNA *Synthesis – ReverTra Ace™ qPCR-RT (Biorad)*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa usia ≥ 65 tahun memiliki resiko 3.56 kali mengalami OA lutut derajat berat. Berat badan ≥ 60 kg memiliki resiko 3.14 kali mengalami OA lutut derajat berat. Interaksi usia ≥ 65 tahun dan berat badan ≥ 60 kg memiliki resiko 16.5 kali mengalami OA lutut derajat berat. Genotipe DD gen ACE-1 dan genotipe GG8790 gen ACE-2 tidak terbukti meningkatkan resiko keparahan OA lutut. Genotipe DD gen ACE-1 meningkatkan resiko OA lutut derajat berat sebesar empat kali pada subjek berusia ≥ 65 tahun dibandingkan dengan subjek < 65 tahun. GG8790 gen ACE-2 tidak meningkatkan resiko OA lutut derajat berat pada subjek dengan berat badan ≥ 60 kg dan usia ≥ 65 tahun. Genotipe DD gen ACE-1 dan Genotipe GG8790 gen ACE-2 tidak meningkatkan resiko OA lutut derajat berat pada subjek dengan berat badan ≥ 60 kg. Usia, berat badan, dan kadar Ang-II tidak berkorelasi dengan kadar MCP-1. Kadar MCP-1 lebih tinggi secara bermakna pada OA lutut derajat ringan dibandingkan dengan OA lutut derajat berat. Kesimpulan penelitian ini adalah usia ≥ 65 tahun dan berat badan ≥ 60 kg serta interaksinya meningkatkan resiko keparahan OA lutut. Genotipe DD gen ACE-1 meningkatkan faktor resiko keparahan OA lutut pada usia ≥ 65 tahun.

Kata kunci: OA lutut, polimorfisme I/D gen ACE-1, polimorfisme G8790A gen ACE-2, usia, berat badan, MCP-1



ABSTRACT

MUH. NASSER MUSTARI. *The Role of Interaction of Age and Weight Factors with Genetic Factors on the Severity of Knee Osteoarthritis: An Analysis on Polymorphism I/D Angiotensin Converting Enzyme-1 (ACE-1) and G8790a Angiotensin Converting Enzyme-2 (ACE-2) Genes* (supervised by Syakib Bakri, Muh. Nasrum Massi, Muhammad Andry Usman)

This study aims to examine the effect of age, weight, genetics and inflammatory factors, in this case MCP-1, as well as their interaction with the severity of knee OA. This study used an observational study with a cross-sectional approach. The severity of knee OA was classified based on Kellgren-Lawrence (KL). This study included 80 subjects, all of whom were women, 40 subjects (50%) of mild degrees of knee OA (KL 1 and 2) and 40 subjects (50%) of severe degrees of knee OA (KL 3 and 4). Determination of age and weight limits as the risk factors for knee OA was based on the ROC curve. The I/D polymorphism of the ACE-1 gene and the G8790A polymorphism of the ACE-2 gene were assessed by cDNA amplification from the results of RNA extraction by RT PCR based on the method from Invitrogen. The method was performed using cDNA Synthesis - ReverTra Ace™ qPCR-RT (Biorad). The results show that age ≥ 65 years has a 3.56 times risk of experiencing severe knee OA; body weight ≥ 60 kg has a 3.14 times risk of experiencing severe knee O; interaction of ages ≥ 65 years and body weight > 60 kg has a 16.5 times risk of experiencing OA heavy knees. DD gene ACE-1 genotype and the GG8790 genotype ACE-2 gene are not proven to increase the risk of severe knee OA. DD gene ACE-1 genotype increases the risk of severe OA of the knee by 4 times in subjects aged ≥ 65 years compared to subjects < 65 years. GG8790 gene ACE-2 does not increase the risk of severe degree of knee OA in subjects weighing > 60 kg. Genotype DD gene ACE-1 and Genotype GG8790 gene ACE-2 do not increase the risk of severe degree knee OA in subjects weighing ≥ 60 kg. Age, body weight, and Ang-II levels are not correlated with MCP-1 levels. MCP-1 levels are significantly higher in mild knee OA than in severe knee OA. In conclusion, age ≥ 65 years, body weight ≥ 60 kg, and their interactions increase the risk of Genotype knee OA severity. DD gene ACE-1 increases the risk factors for the severity of knee OA at age ≥ 65 years.

Keywords: knee OA, ACE-1 gene I/D polymorphism, G8790A ACE-2 gene polymorphism, age, body weight, MCP-1



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	<i>i</i>
LEMBAR PERSETUJUAN	<i>ii</i>
LEMBAR PENGESAHAN DISERTASI	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI	<i>iError! Bookmark not defined.</i>
KATA PENGANTAR	<i>v</i>
ABSTRAK	<i>vii</i> <i>Error! Bookmark not defined.</i>
ABSTRACT	<i>iError! Bookmark not defined.</i>
DAFTAR ISI	<i>x</i>
DAFTAR TABEL	<i>xiii</i>
DAFTAR GAMBAR	<i>xiv</i>
DAFTAR SINGKATAN	<i>1v</i>
PENDAHULUAN	<i>2</i>
I.1. Latar belakang penelitian	<i>2</i>
I.2 Rumusan Masalah	<i>6</i>
I.3 Tujuan Penelitian	<i>7</i>
I.3.1 Tujuan Umum	<i>7</i>
I.3.2 Tujuan khusus	<i>7</i>
I.4 Manfaat penelitian	<i>7</i>
I.4.1 Manfaat Akademik	<i>7</i>
I.4.2 Manfaat Klinis	<i>7</i>
TINJUAN PUSTAKA	<i>8</i>
II.1 Osteoarthritis	<i>8</i>
II. 1.1. Pendahuluan	<i>8</i>
II.1.2. Epidemiologi	<i>9</i>
II.1.3. Patomekanisme	<i>9</i>
II.1.4. Faktor resiko	<i>10</i>
II.1.5. Diagnosis	<i>14</i>
II.2. Sistem Renin-Angiotensin	<i>16</i>
II.3. Sistem Renin-Angiotensin pada Fisiologi Sistem Skeletal	<i>17</i>
II.4. Hubungan Polimorfisme I/D gen ACE dan Osteoarthritis	<i>18</i>
II.5. Hubungan Polimorfisme G8790A gen ACE2 dan Osteoarthritis	<i>19</i>
KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, VARIABEL PENELITIAN, DAN HIPOTESIS	<i>20</i>
III.1. Kerangka Teori	<i>20</i>
III.2. Kerangka Konseptual	<i>21</i>
III.3. Variabel Penelitian	<i>21</i>
III.4. Hipotesis Penelitian	<i>21</i>

METODE PENELITIAN	23
IV.1 Desain Penelitian	23
IV.2. Tempat dan Waktu Penelitian.....	23
IV.3 Populasi Penelitian	23
IV.4 Kriteria Inklusi	23
IV.5 Besar Sampel Penelitian.....	23
IV.6 Metode pengambilan sampel penelitian	24
IV.7 Definisi operasional dan Kriteria objektif	24
IV.8 Prosedur penelitian.....	26
IV.9 Analisis Data	30
IV.10 Alur penelitian	30
HASIL PENELITIAN.....	31
V.1. Gambaran Umum Subjek Penelitian	31
V.2. Hubungan Usia Dengan Derajat Keparahan OA Lutut.....	32
V.3. Hubungan Berat Badan Dengan Derajat Keparahan OA Lutut	33
V.4. Hubungan Usia dan Berat Badan dengan Derajat Keparahan OA Lutut	33
V.5. Hubungan Usia dan Berat Badan Dengan Penanda Inflamasi	34
V.6. Hubungan Polimorfisme I/D Gen ACE-1 Dengan Derajat Keparahan OA Lutut.....	35
V.7. Hubungan Polimorfisme G8790A Gen ACE-2 Dengan Derajat Keparahan OA Lutut.....	36
V.8. Hubungan Antara Kadar ACE-1 dengan Kadar Angiotensin-II.....	37
V.9. Hubungan Angiotensin II dengan Penanda Inflamasi	38
V.10. Hubungan Penanda Inflamasi dengan Keparahan OA Lutut	38
V.10. Hubungan Antara Usia dan Berat Badan dengan Polimorfisme I/D Gen ACE-1 Terhadap Derajat Keparahan OA Lutut.....	39
V.10.1. Hubungan Antara Usia dengan Polimorfisme I/D Gen ACE-1 Terhadap Derajat Keparahan OA Lutut	39
V.10.2. Hubungan Berat Badan dan Polimorfisme I/D Gen ACE-1 Dengan Derajat Keparahan OA Lutut	40
V.11. Hubungan Antara Usia, Berat Badan dan Polimorfisme G8790A Gen ACE-2 Dengan Derajat Keparahan OA Lutut.....	41
V.11.1. Hubungan Antara Usia dan Polimorfisme G8790A Gen ACE-2 Dengan Derajat Keparahan OA Lutut	41
V.11.2. Hubungan Berat Badan dan Polimorfisme G8790A Gen ACE-2 Dengan Derajat Keparahan OA Lutut	42
PEMBAHASAN	44
VI.1. Analisis Hubungan Usia Dengan Derajat Keparahan OA Lutut	44
VI.2. Analisis Hubungan Berat Badan Dengan Derajat Keparahan OA Lutut.....	45
VI.3. Analisis Hubungan Interaksi Usia dan Berat Badan Dengan Derajat Keparahan OA Lutut.....	45

VI.4. Analisis Hubungan Genotipe I/D Gen ACE-1 Dengan Derajat Keparahan OA lutut	46
VI.5. Analisis Hubungan Genotipe G8790A Gen ACE-2 Dengan Derajat Keparahan OA lutut.....	47
VI.6. Analisis Interaksi Usia dan Berat Badan Dengan Polimorfisme I/D Gen ACE-1 Terhadap Derajat Keparahan OA Lutut.....	48
VI.6.1. Analisis Interaksi Usia dengan Polimorfisme I/D Gen ACE-1 Dengan Derajat Keparahan OA Lutut.....	48
VI.6.2. Analisis Interaksi Berat Badan Dengan Polimorfisme I/D Gen ACE-1 Terhadap Derajat Keparahan OA Lutut.....	48
VI.7. Analisis Interaksi Usia dan Berat Badan dengan Polimorfisme G8790A Gen ACE-2 Terhadap Derajat Keparahan OA Lutut	49
VI.7.1. Analisis Interaksi Usia Dengan Polimorfisme G8790A Gen ACE-2 Terhadap Derajat Keparahan OA Lutut.....	49
VI.7.2. Analisis Interaksi Berat Badan Dengan Polimorfisme G8790A Gen ACE-2 Terhadap Derajat Keparahan OA Lutut	49
VI.8. Analisis Hubungan antara Usia, Berat Badan, Angiotensin dan II Dengan Penanda Inflamasi	50
VI.9. Keterbatasan Penelitian.....	50
<i>RINGKASAN, KESIMPULAN DAN SARAN</i>	52
VII.1. RINGKASAN	52
VII.2. KESIMPULAN	52
VII.3. SARAN	53
<i>DAFTAR PUSTAKA.....</i>	54

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Data Karakteristik Subjek Penelitian	30
Tabel 2. Pengaruh usia terhadap derajat keparahan OA lutut	31
Tabel 3. Pengaruh Berat Badan Terhadap Derajat Keparahan OA Lutut	32
Tabel 4. Analisis Regresi Logistik Multivariat Usia dan Berat Badan Pada Pasien OA Lutut	32
Tabel 5. Analisis Regresi Logistik Multivariat Interaksi Usia dan Berat Badan Pada Pasien OA Lutut	33
Tabel 6. Kadar MCP-1 berdasarkan Usia	33
Tabel 7. Kadar MCP-1 berdasarkan Berat Badan	33
Tabel 8. Rerata kadar ACE-1 berdasarkan polimorfisme I/D gen ACE-1	34
Tabel 9. Pengaruh Polimorfisme I/D Gen ACE-1 Terhadap Derajat Keparahan OA Lutut	34
Tabel 10. Rerata kadar ACE-2 Berdasarkan Polimorfisme G8790A Gen ACE-2	35
Tabel 11. Pengaruh Polimorfisme G8790A Gen ACE-2 Terhadap Derajat Keparahan OA Lutut	36
Tabel 12. Pengaruh Interaksi Usia dengan Polimorfisme I/D Gen ACE-1 Terhadap Derajat Keparahan OA Lutut	39
Tabel 13. Analisis Regresi Logistik Multivariat Pengaruh Interaksi Usia Dengan Polimorfisme I/D Gen ACE-1 Terhadap Keparahan OA Lutut	39
Tabel 14. Pengaruh Interaksi Berat Badan dengan Polimorfisme I/D Gen ACE-1 Terhadap Derajat Keparahan OA Lutut	40
Tabel 15. Pengaruh Interaksi Usia dengan Polimorfisme G8790A Gen ACE-2 Terhadap Derajat Keparahan OA Lutut	41
Tabel 16. Pengaruh Interaksi Berat Badan dengan Polimorfisme G8790A Gen ACE-2 Terhadap Derajat Keparahan OA Lutut	42

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. RAAS dalam kondisi normal adalah keseimbangan kompleks antara mediator pro dan anti inflamasi	16
Gambar 2. Kurva ROC usia terhadap derajat keparahan OA Lutut	30
Gambar 3. Kurva ROC usia terhadap derajat keparahan OA Lutut	31
Gambar 4. Hasil Elektroforesis Polimorfisme I/D Gen ACE-1	35
Gambar 5. Hasil Elektroforesis Polimorfisme G8790A Gen ACE-2	36
Gambar 6. Korelasi Antara Kadar ACE-1 Dengan Kadar Ang-II	37
Gambar 7. Korelasi Antara Kadar Ang II Dengan Kadar MCP-1	37
Gambar 8. Hubungan Penanda Inflamasi dengan Keparahan OA Lutut	38

DAFTAR SINGKATAN

OA : Osteoarthritis

KL : Kellgren Lawrence

ROS : *Reactive Oxygen Species*

IL : Interleukin

TNF- α : *Tumor Necrosis Factor alfa*

CRP : *C-reactive protein*

MCP : *Monocyte Chemotactic Protein*

MRI : *Magnetic Resonance Imaging*

GF : *Growth factor*

I/D : *Insertion/Deletion*

IPFP : *Infrapatellar fat pad*

ER : *endoplasmic reticulum*

CHOP: *C/EBP Homologous Protein*

UPR : *Unfolded Protein Response*

FFA : *Free fatty acid*

MCF : *Monocyte Chemotactic Factor*

MCAF: *Monocyte Chemotactic and Activating Factor*

IFN : Interferon

COX2 : *Cyclooxygenase-2*

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar belakang penelitian

Osteoarthritis (OA) merupakan gangguan progresif sendi yang ditandai oleh kerusakan rawan sendi, tulang subkondral, peradangan dan/atau penipisan jaringan sinovial (Pandleton, dkk. 2000). Sendi yang sering terkena adalah lutut dan panggul, disusul oleh vertebra, jari-jari tangan dan pergelangan kaki (Kohn, dkk. 2016; Ikatan Reumatologi Indonesia, 2014).

Osteoarthritis ditandai oleh terganggunya proses sintesis dan degradasi makromolekuler yang dibutuhkan dalam menjaga fungsi rawan sendi. Kerusakan rawan sendi kemudian merangsang sel-sel sinovium untuk mensekresi sitokin pro-inflamasi. (Pandleton, dkk. 2000) Terjadi perubahan morfologi, biokimia, molekuler, dan biomekanik dari sel dan matriks akan mengakibatkan perlunakan, fibrilasi, ulserasi, hingga menipisnya rawan sendi, sklerosis, eburnasi tulang subkondral, osteofit dan kista subkondral. Pada saat bersamaan terjadi pula perubahan pada struktur dan metabolisme sinovium dan tulang sub-kondral. (Kohn, dkk. 2016)

Osteoarthritis di kelompokkan dalam kedalam OA primer / idopatik dan OA sekunder yang disebabkan oleh kelainan anatomi / struktur sendi dan trauma. Berdasarkan lokasinya OA dibagi menjadi OA lutut, panggul, tangan, vertebra dan sendi lainnya (Ikatan Reumatologi Indonesia, 2014; Kohn et al, 2016). Oleh karena prevalensinya yang cukup tinggi serta sifatnya yang kronik dan progresif maka penyakit ini berdampak serius terhadap kualitas hidup pasien serta mempunyai dampak sosio-ekonomi yang besar (Ghosh & Smith, 2002).

Sampai saat ini etio-patogenesis OA primer belum sepenuhnya dipahami. Dahulu, OA dianggap sebagai suatu penyakit yang didasari oleh proses degeneratif. Saat ini, OA dibuktikan juga didasari oleh proses inflamasi. Faktor resiko OA bersifat multifaktorial, diantaranya faktor usia, berat badan, jenis kelamin, pekerjaan dan faktor genetik, yang melibatkan mekanisme metabolik dan inflamasi (Ghosh & Smith, 2002).

Prevalensi OA dan keparahannya meningkat dengan bertambahnya usia. Penyakit ini menyerang $\pm 10\%$ pria dan $\pm 18\%$ wanita yang > 45 tahun, serta $\pm 80\%$ usia > 75 tahun. Di Indonesia prevalensi OA lutut yang di diagnosis secara radiologis mencapai 15.5% pada pria dan 12.7% pada wanita berusia antara 40-60 tahun (Ikatan Reumatologi Indonesia, 2014). Data kunjungan di Poliklinik Reumatologi RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar pada tahun 2011, menunjukkan 55.7% menderita OA, yang terdiri dari 56.5% wanita dan hanya 43.5% pria (Faridin & Bakri, 2020). Demikian juga peningkatan usia mempengaruhi progresivitas OA lutut. Pada satu penelitian dilaporkan bahwa kerusakan meniskus yang berhubungan dengan penuaan beresiko 7.4 kali lebih besar dalam meningkatkan keparahan OA lutut (Englund dkk, 2009).

Prevalensi dan beratnya OA lutut juga berhubungan dengan berat badan. Sebuah penelitian melaporkan bahwa terdapat peningkatan tingkat keparahan pada penderita OA lutut dengan Indeks Massa Tubuh (IMT) $> 27.5 \text{ kg/m}^2$ (Reijman dkk, 2006).

Selain faktor usia dan berat badan, faktor genetik dilaporkan juga berperan pada kejadian dan progresivitas OA. Faktor genetik disini bersifat multigen, dimana gen-gen yang berperan, adalah gen-gen yang mengatur faktor inflamasi, obesitas, bentuk tulang, massa tulang dan sinovitis (Valdes & Spector, 2011).

Akhir-akhir ini peranan faktor inflamasi pada patomekanisme OA dibuktikan dalam berbagai penelitian. Diketahui bahwa penambahan usia dan berat badan merupakan suatu kondisi pro-inflamasi (Sokolove & Lepus, 2013). Namun, inflamasi sendiri saat ini dipercaya merupakan suatu faktor risiko independen untuk terjadinya OA. Bukti yang menunjukkan hubungan antara OA dan inflamasi, contohnya suatu penelitian menggunakan hasil MRI serial dengan analisis histopatologi jaringan sinovial menunjukkan terjadinya sinovitis pada OA berhubungan dengan keparahan keluhan pasien OA, bertambahnya kehilangan kartilago, penurunan mobilitas dan keparahan dari gambaran radiografi (Krasnokutsky dkk, 2011). Robinson dkk (2016) melaporkan bahwa kejadian sinovitis berhubungan dengan derajat keparahan OA lutut secara radiografi. Dilaporkan pula terjadi infiltrasi sel mononuclear dan overekspresi dari berbagai macam mediator inflamasi pada jaringan sinovial, seperti CRP dan sitokin-sitokin proinflamasi seperti IL-1, TNF- α , dan IL-6 serta peningkatan kemokin salah satunya ialah *Monocyte Chemotactic Protein (MCP) – 1* pada OA

(Houard dkk, 2014). Berbagai penelitian menunjukkan bahwa peningkatan kadar MCP-1 berhubungan dengan perkembangan dan tingkat keparahan OA lutut, sebaliknya penurunan kadar MCP-1 dapat menurunkan resiko kerusakan persendian pada OA lutut. Namun, beberapa penelitian lain menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang jelas antara ekspresi MCP-1 dan OA. Dengan demikian, peran MCP-1 pada OA masih kontroversial (Ni dkk, 2020).

Pada usia tua terjadi kondisi yang dikenal sebagai *low grade chronic inflammation* (Loeser, 2012). Usia berhubungan dengan peningkatan *Reactive Oxygen Species (ROS)* yang memainkan peran penting. Berbagai mediator-mediator inflamasi ditemukan meningkat, termasuk IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α . Pengaruh ROS terhadap kondrosit secara langsung merusak protein matriks rawan sendi (Loeser dkk, 2016; Anderson & Loeser, 2010; Chvaller dkk, 2013). Demikian pula ROS terlibat dalam produksi dan aktifitas dari enzim-enzim metalloproteinase (MMP), sehingga ROS juga diketahui memegang peran penting dalam perusakan rawan sendi (Cheung dkk, 2009).

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa hubungan antara obesitas dengan OA selain disebabkan oleh faktor biomekanik juga oleh kondisi metabolik, terutama peningkatan jaringan adiposa pada orang obes dimana Jaringan adiposa, yang dulunya dipandang sebagai penyimpan energi pasif, saat ini dianggap sebagai organ endokrin yang melepaskan sejumlah besar faktor-faktor yang berkontribusi pada proses inflamasi, termasuk sitokin, seperti IL-1 dan TNF- α , serta adipokines, seperti leptin, adiponektin, resistin, visfatin, dan sebagainya (Lee & Kean, 2012).

Dari gen-gen yang berperan dalam proses inflamasi yang dihubungkan dengan kejadian OA, salah satunya adalah gen-gen pada sistem Renin-Angiotensin (RA) (Chen dkk, 2017). Kaskade sistem RA diawali oleh Angiotensinogen (AGT) yang dirubah oleh enzim Renin menjadi Angiotensin I (Ang-I) yang selanjutnya akan dirubah oleh *Angiotensin Converting Enzyme-1 (ACE-1)* menjadi Angiotensin II (Ang-II). Ang-II setelah berikatan dengan *angiotensin receptor (AT1R)* akan memberikan efek biologik berupa vasokonstriksi vaskuler, merangsang sekresi aldosteron. Ang-II juga mempunyai efek proliferasif dan pro-inflamasi. Ang-II juga oleh pengaruh *angiotensin-converting enzyme-2 (ACE-2)* akan dirubah menjadi angiotensin 1-7 (Ang 1-7). Dalam jumlah yang lebih sedikit, Ang-1 akan dirubah oleh ACE-2 menjadi Ang 1-9, yang selanjutnya akan dirubah oleh ACE-1 menjadi Ang 1-7. Ang 1-7

setelah berikatan dengan *Mas Receptor* akan memberi efek biologis yang berlawanan dengan ikatan Ang-1/AT1R yaitu efek vasodilatasi, anti-proliferatif dan anti-inflamasi (Wu dkk, 2019).

Dari berbagai penelitian dibuktikan bahwa keseimbangan antara aktivasi aksis ACE-1/Ang-II/AT1R dan ACE-2/Ang-(1-7)/Mas receptor axis memegang peranan penting dalam fungsi berbagai organ dan sistem dalam tubuh dimana bila aksis ACE-1/AngII/AT1R lebih dominan dibanding aksis ACE-2/Ang-(1-7)/*Mas receptor*, hal ini menjadi faktor predisposisi berbagai macam penyakit (Ranjbar dkk, 2019; Yamagishi dkk, 2018)

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa komponen sistem RA, seperti Renin, ACE, AT1R dan Ang-1-7, terdapat pada jaringan sinovial pada manusia, yang berperan dalam patogenesis beberapa penyakit inflamasi sendi seperti artritis rematoid (AR) dan OA (Kawakami dkk, 2012). Dari penelitian-penelitian didapatkan hubungan peningkatan level komponen-komponen sistem RA dengan tingkat keparahan inflamasi dan beratnya AR dan OA. Selain itu, pemberian terapi yang menghambat AT1R dan ACE menunjukkan penurunan faktor inflamasi dan perbaikan klinis serta menghambat perkembangan RA dan OA. (Terenzi dkk, 2017; Yan & Shen, 2017)

Kadar ACE-1 dipengaruhi oleh faktor genetik, dalam hal ini yang paling banyak diteliti adalah polimorfisme I/D gen ACE-1 yang membentuk tiga genotipe yaitu homozigot DD dan II serta heterozigot ID (Qing & Ye, 2015). Dibuktikan bahwa kadar ACE-1 dalam plasma dan jaringan paling tinggi pada genotipe DD disusul oleh genotipe ID dan II, sehingga aktivitas Ang-II lebih besar pada genotipe DD dibanding dua genotipe lainnya (Chen dkk, 2019). Dari berbagai penelitian peranan polimorfisme I/D gen ACE-1 dengan kejadian OA lutut masih kontradiktif. Sebagian peneliti melaporkan bahwa genotipe DD merupakan faktor resiko kejadian OA lutut (Poornima dkk, 2015; Bayram dkk, 2011, Shang dkk, 2015; Chen dkk, 2019). Dilain pihak sebagian peneliti tidak menemukan hubungan tersebut (Shehab dkk, 2008; Hong dkk, 2003). Dari penelusuran kepustakaan belum ada penelitian yang melaporkan peranan polimorfisme I/D gen ACE-1 terhadap tingkat keparahan OA lutut.

Kadar ACE-2 dalam plasma dan jaringan juga ditentukan oleh faktor genetik, dalam hal ini yang paling banyak diteliti adalah polimorfisme G8790A gen ACE-2 ,

yang terdiri dari genotipe homozigot AA dan GG serta heterozigot GA dimana kadar ACE-2 secara berturut-turut lebih tinggi pada genotipe AA > GA > GG (Pinheiro dkk, 2019). Pada kondisi ACE-2 yang rendah maka diharapkan kadar Ang 1-7 juga rendah, yang akan menjadi faktor promotor, dalam hal ini meng-amplifikasi efek Ang-II (Pinheiro dkk, 2019; Chaoxi dkk, 2013). Dari penelusuran kepustakaan belum ada penelitian yang melaporkan peranan polimorfisme G8790A gen ACE-2 terhadap kejadian dan tingkat keparahan OA lutut.

Kombinasi antara kadar ACE-1 yang tinggi dan ACE-2 yang rendah akibat polimorfisme kedua gen tersebut di postulasikan merupakan faktor resiko penyakit yang patogenesisnya berhubungan dengan inflamasi (Chen dkk, 2019; Pinheiro dkk, 2019; Chaoxi dkk, 2013).

Dalam fenotipik suatu penyakit serta perkembangan penyakit tersebut umumnya melibatkan faktor lingkungan dan faktor genetik. Pada OA, faktor lingkungan yang telah diketahui berperan adalah usia dan berat badan.

I.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang seperti yang disebutkan di atas, maka diajukan rumusan masalah, yaitu:

1. Apakah usia lanjut dan berat badan serta interaksinya merupakan faktor resiko dari keparahan OA lutut,
2. Apakah genotipe DD gen ACE-1 dan genotipe GG8790 gen ACE-2 merupakan faktor resiko dari keparahan OA lutut,
3. Apakah interaksi antara usia dan berat badan dengan genotipe DD gen ACE-1 berpengaruh terhadap tingkat keparahan OA lutut, dan
4. Apakah interaksi antara usia dan berat badan dengan genotipe GG8790 gen ACE-2 berpengaruh terhadap tingkat keparahan OA lutut.
5. Apakah faktor inflamasi berperan pada hubungan faktor-faktor tersebut di atas dengan keparahan OA lutut

I.3 Tujuan Penelitian

I.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui peranan interaksi antara faktor usia dan berat badan dengan polimorfisme I/D gen ACE-1 dan G8790A gen ACE-2 terhadap keparahan OA lutut.

I.3.2 Tujuan khusus

1. Menentukan bahwa usia lanjut dan berat badan serta interaksinya merupakan faktor resiko dari keparahan OA lutut
2. Menentukan bahwa genotipe DD gen ACE-1 dan genotipe GG8790 gen ACE-2 merupakan faktor resiko dari keparahan OA lutut
3. Menentukan bahwa interaksi antara usia dan berat badan dengan genotipe DD gen ACE-1 berpengaruh terhadap tingkat keparahan OA lutut
4. Menentukan bahwa interaksi antara usia dan berat badan dengan genotipe GG8790 gen ACE-2 berpengaruh terhadap tingkat keparahan OA lutut.
5. Menentukan bahwa faktor inflamasi berperan pada hubungan faktor-faktor tersebut di atas dengan keparahan OA lutut.

I.4 Manfaat penelitian

I.4.1 Manfaat Akademik

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai peranan interaksi antara usia dan berat badan dengan polimorfisme I/D gen ACE-1 dan G8790A gen ACE-2 terhadap keparahan OA lutut, agar dapat dijadikan acuan untuk penelitian lebih lanjut.

I.4.2 Manfaat Klinis

Bila didapatkan peranan dari interaksi antara usia dan berat badan dengan polimorfisme I/D gen ACE-1 dan G8790A gen ACE-2 terhadap keparahan OA lutut, dapat dijadikan acuan untuk terapi ajuvan untuk prevensi keparahan OA lutut.

BAB II

TINJUAN PUSTAKA

II.1 Osteoarthritis

II. 1.1. Pendahuluan

Osteoarthritis (OA) merupakan gangguan progresif sendi yang ditandai oleh kerusakan rawan sendi, tulang subkondral, peradangan dan/atau penipisan jaringan sinovial (Pandleton dkk, 2000). Sendi yang sering terkena adalah lutut dan panggul, disusul oleh vertebra, jari tangan dan pergelangan kaki (Kohn, dkk. 2016; Ikatan Reumatologi Indonesia, 2014).

Osteoarthritis ditandai oleh terganggunya proses sintesis dan degradasi makromolekuler yang dibutuhkan dalam menjaga fungsi rawan sendi. Kerusakan rawan sendi kemudian merangsang sel-sel sinovium untuk mensekresi sitokin pro-inflamasi (Pandleton dkk, 2000). Terjadi perubahan morfologi, biokimia, molekuler, dan biomekanik dari sel dan matriks akan mengakibatkan perlunakan, fibrilasi, ulserasi, hingga menipisnya rawan sendi, sklerosis, eburnasi tulang subkondral, osteofit dan kista subkondral. Pada saat bersamaan terjadi pula perubahan pada struktur dan metabolisme sinovium dan tulang sub-kondral (Kohn dkk, 2016).

Osteoarthritis di kelompokkan dalam kedalam OA primer / idopatik dan OA sekunder yang disebabkan oleh kelainan anatomi / struktur sendi dan trauma. Berdasarkan lokasinya OA dibagi menjadi OA tangan, lutut, kaki, panggul, vertebra dan sendi lainnya (Ikatan Reumatologi Indonesia, 2014). Oleh karena prevalensinya yang cukup tinggi serta sifatnya yang kronik dan progresif maka penyakit ini berdampak serius terhadap kualitas hidup pasien serta mempunyai dampak sosio-ekonomi yang besar (Ghosh & Smith, 2002).

Sampai saat ini etio-patogenesis OA primer belum sepenuhnya dipahami, walaupun telah disepakati faktor resikonya bersifat multifaktorial, diantaranya faktor usia, obesitas, jenis kelamin, pekerjaan dan faktor genetik yang melibatkan mekanisme metabolik dan inflamasi (Ghosh & Smith, 2002).

II.1.2. Epidemiologi

Data epidemiologi secara global menunjukkan prevalensi keseluruhan OA ialah 492 kasus per-100.000 penduduk, dimana berdasarkan lokasinya, prevalensi yang terbanyak adalah OA lutut (350 per-100.000), disusul OA tangan (80 per-100.000), OA panggul (19 per-100.000), dan OA persendian lainnya (43 per-100.000) (March & Cross, 2022).

Osteoarthritis lutut merupakan sendi dengan prevalensi terbanyak yang terkena OA. Diperkirakan sekitar 3.650.000 (3.150.000 hingga 4.170.000) pada tahun 2019 (March & Cross, 2022). Prevalensi OA lutut diperkirakan sekitar 3.8 persen secara global dan meningkat prevalensinya pada wanita sekitar 4.8 persen (Cross dkk, 2014).

Sekitar empat belas juta penduduk di Amerika Serikat menderita OA lutut, lebih dari setengahnya berusia < 65 tahun. Studi di Korea Selatan menunjukkan prevalensi OA lutut sekitar 4.5 persen pada pria dan 19 persen pada wanita (Mandl, 2018).

Di Indonesia, OA merupakan penyakit reumatik yang paling banyak ditemukan. Prevalensi OA lutut secara radiologis cukup tinggi, yaitu mencapai 15,5% pada pria dan 12,7% pada wanita. Data kunjungan ke Poliklinik Rematologi Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Jakarta tahun 1991-1994 menunjukkan 43,8% dan tahun 2000 menunjukkan 35,6% adalah penderita OA (Soeroso dkk, 2015). Data kunjungan pasien di Poliklinik Rematologi RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar pada tahun 2011 menunjukkan bahwa 55.7% diantaranya adalah OA, dimana 56.5% wanita dan 43.5% pria (Faridin & Bakri, 2020).

II.1.3. Patomekanisme

Patomekanisme terjadinya OA sampai saat ini belum sepenuhnya dipahami. Penyakit ini ditandai dengan hilangnya keseimbangan normal dari proses sintesis dan degradasi makromolekuler yang dibutuhkan dalam menjaga fungsi dan kemampuan biomekanikal rawan sendi (Chaganti dkk, 2011). Terjadi kerusakan struktur proteoglikan kartilago pada sendi yang diakibatkan oleh jejas mekanis dan kimiawi, yang merangsang terbentuknya molekul abnormal dan produk degradasi di dalam cairan sinovial sendi yang mengakibatkan terjadinya

inflamasi sendi, kerusakan kondrosit dan nyeri (Ghosh & Smith, 2002; Pendleton dkk, 2000). Terjadi perubahan morfologik, biokimia, molekuler, dan biomekanik dari sel dan matriks yang mengakibatkan perlunakan, fibrilasi, ulserasi, hingga menipisnya tulang rawan sendi, sklerosis, eburnasi tulang subkondral, osteofit dan kista subkondral. Pada saat bersamaan terjadi pula perubahan pada struktur dan metabolisme sinovium dan tulang subkondral. Selanjutnya akan mengakibatkan gangguan fungsi sendi (He dkk, 2020).

Peningkatan ikatan kolagen dan penurunan kekuatan daya tahan dan kekuan rawan sendi. Kondrosit merupakan sel yang hanya ditemukan di struktur rawan sendi, apoptosis kondrosit menyebabkan perubahan metabolik dan struktur rawan sendi (Lee & Kean, 2012). Penelitian-penelitian menunjukkan bahwa radikal bebas memicu apoptosis kondrosit di daerah lesi dibandingkan dengan daerah tanpa lesi (Martel-Pelletier dkk, 2008). Derajat keparahan OA lutut berbanding lurus dengan peningkatan kadar leptin, YKL-40 dan COMP, yang merupakan sitokin pro-inflamasi, namun berbanding terbalik dengan kadar adiponektin, yang merupakan sitokin anti-inflamasi (Faridin & Bakri, 2020).

II.1.4. Faktor resiko

Osteoarthritis dapat dianggap sebagai fenotipik dari sejumlah pengaruh faktor resiko kejadian OA (Bian & Li, 2017). Penyakit ini mempunyai etiologi multifaktorial, baik pada faktor resiko kerentanan individu (orang) ataupun pada faktor risiko kerentanan lokal (sendi) secara bersama-sama menyebabkan kejadian dan progresifitas OA (Loeser & Shakoore, 2003). Faktor resiko kerentanan individual (orang) adalah faktor yang berpengaruh secara sistemik sehingga semua sendi dapat terlibat, sedangkan faktor risiko kerentanan lokal (sendi) umumnya merujuk kepada sendi tertentu (Berenbaum, 2013).

II.1.4.1 Usia

Dari semua faktor risiko kejadian dan progresifitas OA, usia adalah faktor risiko yang paling kuat (March & Cross, 2022). Osteoarthritis hampir tidak pernah ditemukan pada anak-anak, jarang pada umur dibawah 40 tahun, dan sering pada umur diatas 60 tahun (Loeser & Shakoore, 2003). Prevalensi OA lutut berdasarkan usia menunjukkan sekitar 14 persen pada pasien >25 tahun dan meningkat menjadi 34 persen pada pasien berusia >65 tahun.

Secara global prevalensi OA lutut diperkirakan sekitar 10 persen pada pria dan 18 persen pada wanita yang berusia > 60 tahun (March & Cross, 2022).

Beberapa patomekanisme dapat menjelaskan pengaruh usia terhadap kejadian dan progresifitas OA :

- Proses degeneratif : Beberapa faktor yang berkontribusi terhadap kejadian dan progresifitas OA, seperti perubahan degeneratif pada meniskus dan ligamentum sendi, pengapuran jaringan sendi lebih sering terdeteksi pada populasi tua. Kerusakan meniskus dianggap sebagai faktor risiko utama untuk terjadinya OA. Dilaporkan bahwa robekan meniskus, lebih banyak ditemukan pada pemeriksaan MRI lutut pada orang tua (Arden & Leyland, 2013). Hasil penelitian ini sesuai yang dilaporkan oleh Cho dkk, (2015) yang melaporkan bahwa umur berkorelasi signifikan dengan derajat keparahan OA lutut ($P < 0.001$), dimana setiap penambahan umur 5 tahun terjadi peningkatan 1.6 kali risiko perburukan derajat OA lutut. Hal ini terjadi akibat adanya perubahan degeneratif yang terjadi pada kartilago sendi, seperti pembentukan osteofit dan perubahan degeneratif pada sistem saraf serta penambahan sel lemak dan penurunan massa otot, yang secara bersamaan akan menyebabkan penurunan fungsi sendi (Loeser, 2011; Anderson & Loeser, 2010). Kondrosit yang merupakan bantalan sendi merupakan komponen utama dari kartilago sendi. Pada usia lanjut terjadi penuaan kondrosit (Anderson & Loeser, 2010). Adapun perubahan yang terjadi akibat usia pada persendian ialah peningkatan sitokin dan produksi MMP yang menstimulasi degradasi sendi, meningkatkan kerentanan kematian sel dan menurunkan sintesis matriks, penurunan ketahanan dan kekuatan tarik serta sifat mekanik yang berubah dan potensi aktivasi sinyal inflamasi (Loeser, 2010). Kondisi-kondisi tersebut diatas akan menyebabkan kerusakan rawan sendi.
- Proses inflamasi : Proses penuaan juga telah dihubungkan dengan proses mikro-inflamasi (*low grade chronic inflammation*) yang dikenal sebagai *inflamm-aging* (Cevenini dkk, 2013) Penuaan sel berhubungan dengan *senescence-associated secretory phenotype* (SASP). Fenotipe seluler pro-inflamasi ini, yang dapat diinduksi oleh berbagai macam kondisi akibat penuaan seperti kerusakan DNA. SASP dapat juga terjadi pada fibroblas

yang akan menghasilkan berbagai macam sitokin dan MMP yang sangat mirip dengan yang ditemukan pada sendi yang terkena OA, seperti IL-1 β , IL-6, IL-8, TGF- β , MMP-3 dan MMP-13. TGF- β berperan penting dalam produksi matriks kartilago dan stimulasi hipertrofi sinovial seperti pembentukan osteofit (Loeser, 2010). Proses inflamasi yang terjadi pada sendi akan menghambat degradasi dan meningkatkan matriks ekstraseluler (Anderson & Loeser, 2010; Pirker & Katzenschlager, 2016).

- Paparan faktor resiko lainnya : Ada beberapa faktor resiko lainnya yang akan meningkatkan resiko terjadinya OA lutut pada usia tua, salah satunya ialah obesitas, aktifitas/pekerjaan dan hormonal (Felson dkk, 2000; Loeser, 2010).

II.1.4.2 Jenis kelamin

Laki – laki usia kurang dari 50 tahun mempunyai insiden OA lebih besar dari pada wanita, namun setelah usia 50 tahun wanita lebih banyak, tetapi tidak begitu jelas apakah hal ini berhubungan dengan hormonal (Takashi dkk, 2014) Jenis kelamin wanita berhubungan dengan prevalensi yang tinggi dan derajat keparahan OA. *The Framingham Study* mengenai OA lutut melaporkan bahwa wanita memiliki resiko 1.7 kali lebih besar terkena OA lutut dibandingkan pria (March & Cross, 2022). Salah faktor yang mempengaruhi perbedaan insiden OA pada jenis kelamin termasuk riwayat pekerjaan, aktifitas sehari-hari (Cho dkk, 2015) Peningkatan insiden OA pada wanita terjadi setelah masa menopause menunjukkan pengaruh defisiensi hormon estrogen pada metabolisme tulang rawan sendi (Hame & Alexander, 2013).

II.1.4.3. Berat Badan

Individu dengan IMT > 30 kg/m² memiliki besar resiko 6.8 kali untuk menderita OA lutut dibandingkan individu normal dengan IMT normal (March & Cross, 2022). Prevalensi dan beratnya OA lutut juga berhubungan dengan obesitas. Sebuah penelitian melaporkan bahwa terdapat peningkatan satu tingkat KL pada penderita OA lutut dengan IMT > 27.5 kg/m² atau peningkatan >1.5mm penyempitan celah sendi (Reijman dkk, 2007).

Meskipun dapat diterima bahwa beban mekanis memberikan kontribusi untuk kerusakan tulang rawan sendi pada pasien obesitas, kemajuan terbaru dalam fisiologi jaringan adiposa menambah wawasan lebih lanjut dalam

memahami hubungan antara obesitas dan OA (Lee & Kean, 2012). Telah diketahui bahwa, hubungan positif antara obesitas dan OA diamati tidak hanya untuk sendi lutut sebagai sendi penerima beban (*weight bearing joint*) tetapi juga pada sendi-sendi bukan penerima beban (*non-weight bearing joints*), seperti pada OA tangan (Voulteenaoh dkk, 2013). Pada pasien obes dengan OA lutut banyak juga disertai dengan OA tangan (Zeng dkk, 2020). Selain itu, diketahui penurunan berat badan dapat mencegah timbulnya OA. Pola-pola keterlibatan sendi ini menunjukkan bahwa kerusakan sendi ada peran faktor sistemik seperti adipokines, yang dapat menjelaskan hubungan metabolisme antara obesitas dan OA. Oleh karena itu disamping faktor mekanik yang berperan, diduga terdapat faktor lain dalam hal ini inflamasi untuk timbulnya OA (Aspden dkk, 2010) Jaringan adiposa, yang dulunya dipandang sebagai penyimpan energi pasif, saat ini dianggap sebagai organ endokrin yang melepaskan sejumlah besar faktor-faktor yang berkontribusi pada proses inflamasi, termasuk sitokin, seperti interleukin 1 dan *tumor necrosis factor α* , serta adipokines, seperti leptin, adiponektin, resistin, visfatin, dan sebagainya. Sumber adipokin pada sendi diartrodial adalah pada *Infrapatellar fat pad (IPFP)*. (Voulteenaoh dkk, 2013) Organ ini akan mensekresi adipokin ke dalam cavum sinovium, sebagaimana halnya dengan jaringan lemak tubuh yang melepaskan adipokin di sistemik. Adipokines ini menunjukkan fungsi *pleiotropic* termasuk hemostasis, metabolisme lipid dan metabolisme glukosa, fungsi reproduksi, regulasi tekanan darah, sensitivitas insulin, pembentukan tulang dan angiogenesis. Jadi, data terakhir memperkuat hipotesis bahwa OA adalah gangguan sistemik di mana disregulasi homeostasis lipid dapat menjadi salah satu mekanisme patofisiologis yang menyebabkan OA (Poonpet & Hoonsawek, 2014).

Penelitian Framingham melaporkan bahwa terdapat korelasi yang sangat kuat antara peningkatan IMT dengan faktor resiko terjadinya OA lutut pada usia tua (Felson dkk, 1997) Pada kelompok usia tua, setiap peningkatan berat badan sekitar 5 kilogram akan meningkatkan sekitar 40% resiko terjadinya OA lutut. Obesitas memiliki hubungan dengan kerusakan neuromuskular yang menjadi salah satu resiko terjadinya OA lutut. Obesitas berkorelasi negatif dengan kekuatan otot quadriceps, sehingga berperan dalam terjadinya OA

lutut (Loeser & Shakoore, 2003). Terdapat hubungan antara peningkatan IMT dan tingkat aktivitas fisik yang berkontribusi terhadap terjadinya kelemahan otot pada populasi usia tua. Bukti lain menunjukkan bahwa obesitas pada usia tua akan meningkatkan beban statis dan dinamis pada lutut sehingga akan meningkatkan degenerasi sendi serta meningkatkan derajat keparahan OA lutut (Sharma dkk, 2000).

II.1.4.4. Faktor genetik

Genetik merupakan suatu determinan yang kuat pada OA. Bukti adanya peran faktor genetik berasal dari studi epidemiologik pada keluarga kembar (March & Cross, 2022). Sekitar 30% resiko terjadinya OA berhubungan dengan genetik (Warner dkk, 2013). Studi pada orang kembar merupakan pengaruh genetik sebesar 70% pada OA tulang belakang, 65% pada OA lutut, 60% pada OA panggul, dan 39% pada OA tangan (Spector & McGregor, 2004). Banyak gen-gen yang telah dihubungkan dengan patogenesis terjadinya OA, seperti gen yang berperan dalam struktur kartilago ECM (*extracellular matrix*) contohnya COL2A1, gen yang berperan dalam massa tulang contohnya VDR, CLAM1,2, CALCA, ESR1, BMP2 BMP5, OPG, dan LEP, gen yang berperan dalam inflamasi IL1R1, IL4R, PTGS2, PLA2G4A, COX2, dan ADAM12 serta gen lainnya seperti TXNDC3, RHOB, BLP2, CIAS1, CD36, NCOR2, EDG2, DIO2, SMAD3, PITX1, TNA, dan gen pada sistem RA. (Bian & Li, 2017) Diantara gen pada sistem RA yang paling banyak dihubungkan dengan OA adalah gen ACE (Wu dkk, 2019; Qing & Ye, 2015; Bayram dkk, 2011; Pinheiro dkk, 2019; Xu dkk, 2020; Zhao dkk, 2019) Disamping ACE, ditemukan juga homolog dari ACE yang dikenal sebagai ACE2 yang juga berperan pada kaskade sistem RA (Pinheiro dkk, 2019; Chaoxin dkk, 2013) Penelitian peranan gen ACE2 pada OA sampai saat ini sepanjang penelusuran kami belum pernah dilaporkan.

II.1.5. Diagnosis

Untuk diagnosis OA khususnya OA Lutut digunakan kriteria *American College of Rheumatology* 1987, berupa keluhan nyeri pada lutut, diikuti usia lebih dari 50 tahun, *morning stiffness* kurang dari 30 menit, krepitasi pada lutut, nyeri tekan

pada lutut, *bony enlargement*, dan bukti radiologi dari genu. (Kohn dkk, 2016; Ikatan Reumatologi Indonesia, 2014; Pandleton dkk, 2000)

Diagnosis OA dapat ditegakkan berdasarkan kriteria dari *American College of Rheumatism (ACR)* sebagai berikut :

Bila hanya berdasarkan gejala klinis kriteria adalah sebagai berikut:

1. Nyeri lutut
2. Krepitasi saat pada pergerakan sendi lutut
3. Kekakuan sendi < 30 menit
4. Usia > 50 tahun
5. Pembesaran tulang pada lutut pada pemeriksaan.

Diagnosis ditegakkan bila klinis nomor 1,2,3,4 atau 1,2,5 atau 1,4,5 dapat ditemukan.

Bila didapatkan klinis dan hasil pemeriksaan radiologis (foto genu), kriteria adalah sebagai berikut : (Kohn dkk, 2016; Ikatan Reumatologi Indonesia, 2014)

1. Nyeri lutut
2. Osteofit (pada foto rontgen sendi lutut)
3. Cairan sendi yang khas pada OA (tidak ditemukan pertumbuhan kuman pada kultur)
4. Usia > 50 tahun
5. Kekakuan sendi < 30 menit
6. Krepitasi saat pada pergerakan sendi lutut

Diagnosis OA ditegakkan bila ditemukan kriteria nomor 1,2 atau 1,3,5,6 atau 1,4,5,6 (Ikatan Reumatologi Indonesia, 2014; Martel-Pelletier dkk, 2008).

Secara radiologis OA dapat digradasi menurut kriteria *Kelgreen Lawrence (KL)*, sebagai berikut : (Kohn dkk, 2016)

- Derajat 0 : normal
- Derajat 1 : adanya penyempitan celah sendi yang meragukan, dan

kemungkinan adanya osteofit.

- Derajat 2 : adanya osteofit dan kemungkinan terjadi penyempitan celah sendi.
- Derajat 3 : osteofit sedang, penyempitan celah sendi dan kemungkinan adanya sclerosis tulang dan kemungkinan adanya deformitas.
- Derajat 4 : osteofit besar, penyempitan celah sendi, proses sklerosis berat dan adanya deformitas sendi yang besar.

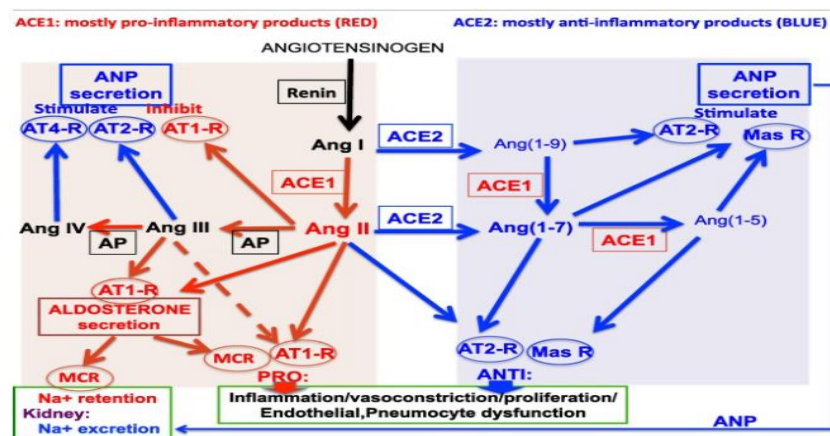
II.2. Sistem Renin-Angiotensin

Sistem renin angiotensin (RA) merupakan kaskade yang penting, berperan pada homeostatis ginjal dan kardiovaskuler. Komponen-komponen sistem RA terdapat pada seluruh jaringan dan organ (Munoz-Durango dkk, 2016). Kaskade ini diawali oleh perubahan angiotensinogen / AGT (yang utamanya diproduksi di hati) oleh enzim renin (yang utamanya diproduksi di ginjal) menjadi angiotensin-1 (Ang-I). Angiotensin-1 oleh pengaruh *angiotensin-converting enzyme* (ACE) (utamanya terdapat pada endotelium kapiler paru) dirubah menjadi Angiotensin-II (Ang-II) (Jan Danser dkk, 2007). Disamping itu, 40% pembentukan Ang II dari Ang-I tidak melalui jalur ACE atau melalui jalur non-ACE antara lain oleh *chymase*. Ang-II merupakan peptida paling aktif dari sistem RA, setelah berikatan dengan *angiotensin II receptor type 1* (AT1R) (Putnam dkk, 2012)

Ikatan Ang-II dengan AT1R akan menyebabkan vasokonstriksi vaskuler, peningkatan sintesis dan sekresi aldosterone, mempunyai efek pro-proliferatif, pro-trombotik, pro-inflamasi, dan pro-fibrotik. Ang-II juga akan berikatan dengan *angiotensin II receptor type 2* (AT2R) yang akan memberikan efek yang berlawanan dengan ikatan Ang-II dengan AT1R yaitu vasodilatasi, mempunyai efek anti-proliferatif, anti-trombotik, anti-inflamasi dan anti-fibrotik (Ferrario dkk, 2005) Pada orang dewasa ekspresi AT1R lebih dominan dari AT2R. Aksis ini disebut aksis *ACE/Ang-II/AT1R*. Aksis ini teraktivasi pada hipertensi, gagal jantung, penyakit ginjal kronik, diabetes, obesitas (Spat & Hunyady, 2004).

Tahun 1980, ditemukan homolog dari ACE yang diberi nama *angiotensin-converting enzyme-2* (ACE-2), suatu *membrane bound enzyme*. *Angiotensin-converting enzyme-2* ini utamanya ditemukan di jantung, ginjal dan testis. Juga terdapat pada penumosit, mukosa rongga mulut, nasofaringeal, enterosit, sel endotel dan otot polos vaskuler.⁽³⁾ *Angiotensin-converting enzyme-2* ini akan merubah Ang-II menjadi Angiotensin 1-7 (Ang 1-7) (Putnam dkk, 2012). Dalam porsi yang jauh lebih kecil Ang-1 juga dirubah oleh ACE2 menjadi angiotensin 1-9 yang secara biologis tidak aktif. Angiotensin 1-9 akan dirubah oleh ACE menjadi Ang 1-7. Ang 1-7 akan berikatan dengan *Mass receptor* dan juga berikatan dengan AT2R tetapi dengan afinitas yang lebih rendah, yang akan memberi efek biologis yang berlawanan dengan efek dari ikatan Ang-II dgn AT1R yaitu efek vasodilatasi, efek anti-proliferaatif, anti-trombotik, anti-inflamasi dan anti-fibrotik. Aksis ini disebut aksis *ACE2/Angiotensin 1-7/Mas Receptor* (Jan Danser dkk, 2007). Aksis ini menurun aktifitasnya pada hipertensi, gagal jantung, penyakit ginjal kronik. (Gambar 1).

Jadi ACE dan ACE2 memberi keseimbangan (yin-yang) antara aktifitas Ang-II yang merugikan homeostasis tubuh dan Ang 1-7 yang menguntungkan homeostasis tubuh. (Putnam et al., 2012)



Gambar 1. RAAS dalam kondisi normal adalah keseimbangan kompleks antara mediator pro dan anti inflamasi.

II.3. Sistem Renin-Angiotensin pada Fisiologi Sistem Skeletal

Sistem Renin-Angotensin Aldosteron memengaruhi kepadatan tulang dengan cara berpartisipasi pada pengaturan resorpsi tulang. Protein utama dan reseptor RAS diekspresikan secara lokal dalam jaringan tulang dan secara signifikan mengatur metabolisme dan remodeling tulang. Reseptor Angiotensin tipe 1 dan 2 (AT1R dan

AT2R) diekspresikan pada osteoblas dan osteoklas. Selanjutnya, renin dan ACE telah juga diekspresikan pada sel-sel tulang (Wu dkk, 2019). Ang II memediasi respons biologis melalui AT1R dan AT2R, namun, tugas utama dari Ang II dimediasi oleh AT1R. Fungsi Ang II pada sistem skeletal ialah merangsang proliferasi sel osteoblas di dalam calvaria melalui AT1R, selain itu Ang II juga dapat mengurangi penyerapan kalsium dalam tulang. Telah dilaporkan juga bahwa blokade AT1R oleh losartan dapat meningkatkan metabolisme dan struktur tulang. Ang II juga terbukti mempercepat fungsi osteoklastik, yang dimediasi melalui aktivasi aktivator reseptor ligan NF- κ B (RANKL) (Chen dkk, 2019). Saat ini diketahui bahwa RAS lokal pada sistem skeletal dapat menyebabkan gangguan metabolisme tulang, sehingga ada pendekatan terapi terbaru untuk pencegahan OA dengan terapi penghambat system RAS (Hong dkk, 2003; Wu dkk, 2019)

II.4. Hubungan Polimorfisme I/D gen ACE dan Osteoarthritis

Telah banyak dilakukan penelitian mengenai hubungan polimorfisme I/D gen ACE dengan OA, dimana sebagian peneliti melaporkan bahwa genotipe DD gen ACE merupakan faktor resiko kejadian OA, dilain pihak ada yang mendapatkan bahwa genotipe II merupakan faktor resiko kejadian OA. (Wu dkk, 2019; Qing & Ye, 2015; Bayram dkk, 2011; Denise dkk, 2019; Xu dkk, 2020; Zhao dkk, 2019)

Sebuah penelitian di India melaporkan bahwa genotipe DD gen ACE berhubungan dengan peningkatan resiko terjadinya OA, dibandingkan dengan genotipe ID dan II (OR = 2.14) (Poornima dkk, 2015). Penelitian di Turki melaporkan bahwa genotipe DD gen ACE berhubungan dengan peningkatan resiko terjadinya OA dibandingkan dengan ID dan II (Bayram dkk, 2011). Sebuah penelitian menggunakan subjek penelitian populasi Turki di Cina melaporkan bahwa genotipe DD gen ACE lebih beresiko terhadap kejadian OA dibandingkan dengan ID dan II (OR= 3.31) (Shang dkk, 2015). Sebuah penelitian di China melaporkan bahwa genotipe DD gen ACE dibandingkan ID dan II (OR=1.84) lebih beresiko terhadap kejadian OA lutut (Chen dkk, 2019).

Berbeda dengan penelitan lainnya sebuah penelitian di Korea pada tahun 2003, melaporkan bahwa genotipe II pada polimorfisme I/D gen ACE menjadi faktor resiko onset cepat OA lutut dibandingkan dengan genotipe ID dan DD (OR 1.8 dan 4.3) serta pengaruhnya terhadap keparahan OA lutut pada orang Korea (Hong dkk,

2003). Sebuah penelitian di Kuwait pada tahun 2008 tidak menemukan adanya hubungan antara polimorfisme I/D gen ACE dengan peningkatan resiko terjadinya OA (Shehab dkk, 2008).

II.5. Hubungan Polimorfisme G8790A gen ACE2 dan Osteoarthritis

Kadar ACE2 dalam plasma dan jaringan juga ditentukan oleh faktor genetik, dalam hal ini gen ACE2 yang terletak di kromosom Xp22 (Pinheiro dkk, 2019) Dari beberapa polimorfisme gen ACE2, yang paling banyak diteliti adalah polimorfisme G8790A, yang terdiri dari genotipe homozigot AA dan GG serta heterozigot GA dimana kadar ACE2 secara berturut-turut lebih tinggi pada genotipe AA > GA > GG. Pada kondisi dimana ACE2 tinggi maka diharapkan kadar Ang 1-7 juga tinggi dimana hal ini akan menjadi faktor protektif terhadap kelainan organ (Pinheiro dkk, 2019; Chaoxin dkk, 2013). Sepanjang penelusuran kepustakaan yang kami lakukan, belum ada penelitian mengenai hubungan polimorfisme G8790A gen ACE2 dengan OA lutut. Namun, suatu penelitian melaporkan bahwa genotipe GG merupakan faktor resiko terjadinya hipertensi.