TESIS

PENGARUH OBESITAS, UMUR DAN INFLAMASI TERHADAP DERAJAT KEPARAHAN OSTEOARTRITIS LUTUT

EFFECT OF OBESITY, AGE AND INFLAMMATION ON SEVERITY OF KNEE OSTEOARTHRITIS

Disusun dan diajukan oleh

ACHMAD FIKRY

C015172010

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKUTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2021

PENGARUH OBESITAS, UMUR DAN INFLAMASI TERHADAP DERAJAT KEPARAHAN OSTEOARTRITIS LUTUT

EFFECT OF OBESITY, AGE AND INFLAMMATION ON SEVERITY OF KNEE OSTEOARTHRITIS

TESIS

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis-1 (Sp-1)

Program Studi

Ilmu Penyakit Dalam

Disusun dan diajukan oleh

ACHMAD FIKRY

C015172010

Kepada:

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKUTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2021

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

PENGARUH OBESITAS, UMUR DAN INFLAMASI TERHADAP DERAJAT KEPARAHAN OSTEOARTRITIS LUTUT

EFFECT OF OBESITY, AGE AND INFLAMMATION ON SEVERITY OF KNEE OSTEOARTHRITIS

Disusun dan diajukan oleh :

ACHMAD FIKRY

Nomor Pokok : C015172010

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Pada tanggal 11 November 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama	Pembimbing Pendamping
Prof.Dr.dr.Syakib Bakri,Sp.PD,KGH	**dr. Endy Adnan,Sp.PD,KR,Ph.D.**
NIP. 195103181978011001	NIP197701012009121002

Ketua Program Studi	Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana
Dr.dr.M.Harun Iskandar,Sp.P,Sp.PD-KP	**Prof.dr.Budu,Ph.D,Sp.M(K),M.MedEd**
NIP. 197506132008121002	NIP. 196612311995031009

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda-tangan dibawah ini :

Nama	: Achmad Fikry
NIM	: C015172010
Program Studi	: Ilmu Penyakit Dalam

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul: "Pengaruh Obesitas, UMur dan Inflamasi Terhadap Derajat Keparahan Osteoartritis Lutut", adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari Tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara dengan cara melanggar hak sipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, November 2021

Yang Menyatakan

Achmad Fikry

KATA PENGANTAR

Puji syukur Saya panjatkan kehadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan karya akhir untuk melengkapi persyaratan menyelesaikan pendidikan keahlian pada Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini, saya ingin menghaturkan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada:

1. **Prof. Dr. Dwia A. Tina Palubuhu, MA** Rektor Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin.
2. **Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.MED.ED** Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis di bidang Ilmu Penyakit Dalam.
3. **dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D** Koordinator PPDS Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama staf yang senantiasa memantau kelancaran Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.
4. **Dr. dr. A. Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD** Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing dan selalu memberi nasihat-nasihat selama saya menjadi peserta didik di Departemen Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih karena telah menjadi guru, mentor, orang tua dan suri tauladan bagi kami murid-muridnya terkhusus saya sendiri, di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.

g **Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD, K-GH dan Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.PD, K-P, Sp.P** selaku Mantan Ketua Program Studi Sp-I dan Ketua Program Studi Sp-1 terpilih Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.

5. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK** selaku Sekretaris Program Studi Departemen Ilmu Penyakit Dalam sekaligus orang tua dan mentor saya selama menjalani pendidikan sejak masuk hingga saat ini. Terima kasih karena senantiasa membimbing, mengarahkan, mengayomi, dan selalu membantu saya dalam melaksanakan pendidikan selama ini, serta selalu memberikan jalan keluar di saat saya menemukan kesulitan selama menjalani proses pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
6. **Prof DR Dr Syakib Bakri Sp.PD, KGH** selaku Pembimbing 1 Penelitian saya yang senantiasa memberikan motivasi, masukan dan selalu sabar dalam membimbing saya selama proses pembuatan tesis ini. Terima kasih karena telah menjadi sosok mentor, guru, sekaligus orang tua yang berharga dan senantiasa mencurahkan ilmunya kepada saya.
7. **DR Dr Endy Adnan Sp.PD, KR** selaku Pembimbing 2 Penelitian saya yang senantiasa memberikan motivasi dan masukan dalam membimbing saya selama proses pembuatan tesis ini. Terima kasih karena telah menjadi sosok guru yang berharga dan senantiasa mencurahkan ilmunya kepada saya.
8. **Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.PD, K-P, Sp.P** selaku Pembimbing Akademik yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan

Dokter Spesialis Penyakit Dalam.

9. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf Pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, tanpa bimbingan dan arahan mereka mustahil bagi saya mendapat ilmu dan menimba pengalaman di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
10. **Dr. dr. Arifin Seweng, MPH** selaku konsultan statistik atas kesediaannya membimbing dan mengoreksi dalam proses penyusunan karya akhir ini.
11. Para penguji penelitian saya: **Dr. dr. Makbul Aman, Sp.PD, KEMD; Prof DR Dr Haerani Rasyid M.Kes, Sp.PD, KGH, Sp.GK, Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD, KGH, DR Dr Femi Syahriani Sp.PD, KR**.
12. **dr. Nasrum Machmud, SpPD, K-GH, dr. Akhyar Albaar, SpPD, K- GH , dr M. Taha Albaar Sp.PD, dr Khadija, Sp.PD, dr Kaharullah Sp.PD, dr Nur Fitriani Sp.PD** yang selalu memberikan nasehat-nasehat kepada saya selama saya menjadi PPDS Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih banyak dok.
13. Para Direktur dan Staf RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS UNHAS, RS Akademis, RS Ibnu Sina, RSI Faisal, RS Stella Maris atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.
14. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas yang saya cintai dan selalu repotkan selama saya menjalani proses pendidikan sejak saya semester satu hingga sekarang. Kepada **Pak Udin, Kak Tri, Kak Maya, Kak Yayuk, Kak Hari, Ibu Fira, serta Pak Razak**, terima kasih sudah sabar direpotkan oleh saya dan terima kasih bantuannya selama ini.
15. Kepada teman-teman angkatan saya tercinta dan terbaik, **Angkatan Januari 2018**. Terima kasih karena telah menjadi teman, sejawat, partner dan telah

menjadi saudara saya selama ini, menjadi keluarga yang selalu mendukung saya. Terima kasih **dr. Akbar, dr Resha, dr Abdul Mubdi, dr Sudarman, dr Jorianto, dr Sanrio, dr Ronald, dr Fahrul, dr Wahdiyat, dr Rizky, dr Feby, dr Sheila, dr Nadya, dr Gledis, dr Arny.** Kalian luar biasa, dan kita sudah sampai di titik mengenal satu sama lain hingga berakhir menjadi keluarga.

16. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas atas bantuan, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.
17. Kepada **dr Andi Sitti Halija Diawanti** istri saya tercinta. Terima kasih untuk selalu sabar menemani, mendampingi dan menyayangi serta memberikan dukungan kepada saya selama pendidikan di Ilmu Penyakit Dalam.
18. Kepada putri-putri ku tercinta **Andi Sitti Fauqiyyah Fariza Fikry** & **Andi Sitti Fauziyyah Fukayna Fikr**y yang selalu menjadi motivasi saya untuk menjadi lebih baik .
19. Pada saat yang berbahagia ini, tidak lupa saya ingin menyampaikan rasa hormat dan penghargaan setinggi-tingginya kepada dua kedua orang tua saya, Ibu Ayah saya tercinta **Ir Henny Wijaya** dan **DR dr Faridin Sp.PD, KR**, serta **Prof DR Dr Haerani Rasyid M.Kes, Sp.PD, KGH, Sp.GK** dan **Dr Muh. Nasser Mustari Sp.OT** dan yang tidak henti-hentinya memberikan cinta, doa dan dukunganya selama ini, juga kepada saudara-saudara saya, **Nur Fitriyani Faridin S.Ked, Abdul Harris S.T., Achmad Fawzy Faridin B.Eng, dr Muh. Fathurrasyid, Andi Sitti Chaerunnisa S.Ked, Andi Muh. Fayyad, dr Nurul Fadhilla, dan dr Siti Adani** atas segala dukungan serta dengan tulus mendoakan dan memberi motivasi selama saya menjalani pendidikan ini. Kepada Puang Nenek saya

Almarhuma Prof Dr Andi Buddi Mustrai yang selalu mendoakan saya selalu semasa hidunya.

20. Akhir kata, semoga karya akhir ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Allah SWT selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua. Amin.

Makassar, November 2021

Achmad Fikry

DAFTAR ISI

TESIS i
LEMBAR PENGESAHAN TESIS iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS iv
KATA PENGANTAR v
DAFTAR SINGKATAN xiii
DAFTAR TABEL xiv
ABSTRAK xv
ABSTRACT xvi
BAB I 1
I.1. Latar belakang penelitian 1
I.2 Rumusan Masalah 4
I.3 Tujuan Penelitian 5
I.3.1 Tujuan Umum : 5
I.3.2 Tujuan Khusus : 5
I.4 Manfaat penelitian 5
I.4.1 Manfaat Akademik 5
I.4.2 Manfaat Klinis 5
BAB II 6
II.1. Osteoartritis 6
II.1.1. Definisi 6
II.1.2. Epidemiologi 6
II.1.3. Patomekanisme 7
II.1.4. Diagnosis 10
II.2. Faktor Risiko Osteoartritis 11
II.2.1. Umur 12
II.2.2. Obesitas 13
II.2.3. Jenis Kelamin 14
II.2.4. Faktor Genetik 15

BAB III 16
III.1. Kerangka Teori 16
III.2. Kerangka Konseptual 17
III.3. Variabel Penelitian 17
III.4. Hipotesis Penelitian 17
BAB IV 18
IV.1 Desain Penelitian 18
IV.2. Tempat dan Waktu Penelitian 18
IV.3 Populasi Penelitian 18
IV.4 Kriteria Inklusi 18
IV.4.1 Syarat inklusi kasus adalah sebagai berikut: 18
IV.5 Besar Sampel Penelitian 19
IV.6 Metode pengambilan sampel penelitian 19
IV.7 Definisi operasional dan Kriteria objektif 20
IV.8 Prosedur penelitian 22
IV.9 Analisis Data 23
IV.10 Alur penelitian 24
BAB V 25
V.1. Gambaran Umum Subjek Penelitian 25
V.2. Hubungan Antara Umur Terhadap Derajat Keparahan OA Lutut 27
V.3. Hubungan Obesitas Terhadap Derajat Keparahan OA Lutut 28
V.4. Interaksi Umur Dan Obesitas Terhadap Derajat Keparahan OA Lutut 29
V.5. Hubungan Umur terhadap MCP-1 pada OA Lutut 30
V.6. Hubungan Obesitas terhadap MCP-1 pada OA Lutut 31
V.7. Hubungan MCP-1 Terhadap Derajat Keparahan OA Lutut 32
BAB VI 33
VI.1. Pembahasan 33
VI.2. Analisis Hubungan Antara Umur Dengan Derajat Keparahan OA Lutut 33
VI.3. Analisis Hubungan Antara Obesitas Dengan Derajat Keparahan OA Lutut 35
VI.4. Analisis Interaksi Antara Obesitas dan Umur Dengan Derajat Keparahan OA Lutut 37
VI.5. Analisis Hubungan Antara Umur Dengan MCP-1 37

VI.6. Analisis Hubungan Obesitas Dengan MCP-1.....38
VI.7. Analisis Hubungan Antara MCP-1 Dengan Derajat Keparahan OA Lutut.....40
BAB VII.....43
VII.1. Ringkasan 43
VII.2. Kesimpulan.....43
VII.3. Saran.....44
VII.4. Keterbatasan Penelitian.....44
DAFTAR PUSTAKA 45
REKOMENDASI PERSETUJUAN ETIK.....51

DAFTAR SINGKATAN

OA : Osteoatritis

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 : *Cyclooxgygenase-2*

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Deskripsi Karakteristik Subjek Penelitian……..…27

Tabel 2. Kategori MCP-1……27

Tabel 3. Hubungan Umur dengan Derajat OA……28

Tabel 4. Hubungan Obesitas dengan Derajat OA……..…….....29

Tabel 5. Analisis Umur dan Obesitas terhadap derajat keparahan OA……30

Tabel 6.Hubungan Umur dengan MCP-1…….31

Tabel 7. Hubungan Obesitas dengan MCP-1……..…….....32

Tabel 8. Hubungan MCP-1 dengan Derajat OA……..33

ABSTRAK

Achmad Fikry : PENGARUH OBESITAS, UMUR DAN INFLAMASI TERHADAP DERAJAT KEPARAHAN OSTEOARTRITIS LUTUT.

Latar belakang : Osteoartritis (OA) merupakan gangguan progresif sendi yang ditandai oleh kerusakan rawan sendi, tulang subkondral, peradangan dan/atau penipisan jaringan synovial Sendi yang paling sering terkena adalah lutut. Faktor risiko OA lutut yang dianggap paling penting adalah umur tua dan obesitas, Namun, peranan faktor inflamasi pada patomekanisme OA dibuktikan dalam berbagai penelitian. Diketahui bahwa penambahan umur dan obesitas merupakan suatu kondisi pro-inflamasi yang akan meningkatkan berbagai macam mediator pro-inflamasi salah satunya *Monocyte Chemotactic Protein* (MCP)-1. Penelitian ini bertujuan untuk melihat pengaruh umur dan obesitas terhadap derajat keparahan OA lutut melalui jalur inflamasi yang terjadi secara sistemik.

Metode : Penelitian observasional dengan pendekatan potong lintang di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar sejak Juli 2020 hingga Januari 2021. Subjek adalah pasien OA lutut yang memenuhi kriteria inklusi. Derajat keparahan OA lutut diklasifikasikan berdasarkan Kellgren-Lawrence (KL). Uji statistic menggunakan perhitungan deskriptif dan sebaran frekuensi dengan uji statistik Klomogrov test dan Chi square test, dimana hasil uji statistic signifikan bila nilai $p<0.05$.

Hasil : Penelitian ini mencakup 80 subjek semuanya perempuan, 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%). Rerata umur 63.7 ± 7.7 tahun didapatkan 34 subjek (42,5%) dengan umur ≥65 tahun dan 46 subjek (57.5%) <65 tahun. Rerata IMT 27.9 ± 4.7 kg/m^2 dimana sebanyak 14 subjek (17.5%) non-obes, dan 66 subjek (82.5%) obes. Rerata kadar MCP-1 656.8 ± 373.5 ng/mL. Kadar MCP-1 dibagi kedalam tertil,dimana tertil 1 dan 2 kadar MCP-1 rendah (66.3%) dan tertil 3 kadar MCP-1 tinggi (33.8%). Hasil analisa ditemukan bahwa subjek yang berumur ≥ 65 tahun mempunyai risiko 3.6 kali untuk mendapat OA derajat berat dibanding <65 tahun (OR 3.6: CI 1.40-9.09). Tidak didapatkan perbedaan signifikan dari OA lutut derajat berat pada kelompok obes dibanding non-obes ($p>0.05$). Didapatkan subjek OA yang obes dan berumur ≥ 65 tahun mempunyai risiko 3.9 kali lebih besar menderita OA derajat berat dibandingkan obes yang berumur < 65 tahun (OR 3.9: CI 1.35-10.96). Tidak didapatkan hubungan signifikan antara umur dan obesitas dengan kadar MCP-1 ($p>0.05$). Didapatkan subjek dengan kadar MCP-1 rendah berisiko 2.8 kali lebih besar untuk menderita OA lutut derajat berat dibandingkan yang mempunyai MCP-1 tinggi (OR 2.8; CI 1.07-7.43).

Kesimpulan : Umur lanjut merupakan faktor risiko untuk mendapat OA lutut derajat berat, dimana risiko ini diamplifikasi oleh obesitas. Inflamasi pada penelitian ini tidak berhubungan dengan umur dan obesitas serta beratnya OA lutut.

Kata Kunci : OA lutut, umur, obesitas, MCP-1.

ABSTRACT

Achmad Fikry: EFFECT OF OBESITY, AGE AND INFLAMMATION ON SEVERITY OF KNEE OSTEOARTHRITIS.

Background : Osteoarthritis (OA) is a progressive joint disorder characterized by joint cartilage damage, subchondral bone, inflammation and/or thinning of synovial tissue. Knee is the most commonly affected joint. The risk factors for knee OA that are considered the most important are old age and obesity. However, the role of inflammatory factors in OA pathomechanism has been proven in various studies. It is known that increasing age and obesity are pro-inflammatory conditions that will increase various pro-inflammatory mediators, one of which is *Monocyte Chemotactic Protein* (MCP)-1. This study aims to examine the effect of age and obesity on the severity of knee OA through systemic inflammatory pathways.

Methods: Observational study with a cross-sectional approach at Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar from July 2020 to January 2021. Subjects were knee OA patients who met the inclusion criteria. The severity of knee OA is classified according to Kellgren-Lawrence (KL). The statistical test used descriptive calculations and frequency distribution with the Kolmogrov test and the Chi square test, where the statistical test results were significant if the p value <0.05.

Results: This study included 80 subjects who were all female, 40 subjects with mild knee OA (KL 1 and 2) and 40 subjects (50%) with severe knee OA (KL 3 and 4). The mean age of 63.7 ± 7.7 years obtained 34 subjects (42.5%) with age 65 years and 46 subjects (57.5%) <65 years. The mean BMI was 27.9 ± 4.7 kg/m^2 where 14 subjects (17.5%) were non-obese, and 66 subjects (82.5%) were obese. Mean levels of MCP-1 656.8 ± 373.5 ng/mL. MCP-1 levels were divided into tertiles, where tertile 1 and 2 had low MCP-1 levels (66.3%) and tertile 3 had high MCP-1 levels (33.8%). The results of the analysis found that subjects aged 65 years had a 3.6 times risk of getting severe OA compared to <65 years (OR 3.6: CI 1.40-9.09). There was no significant difference in the degree of severe knee OA in the obese group compared to the non-obese group (p>0.05). OA subjects who are obese and aged 65 years have a 3.9 times greater risk of suffering from severe OA than obese subjects aged < 65 years (OR 3.9: CI 1.35-10.96). There was no significant relationship between age and obesity with MCP-1 levels (p>0.05). It was found that subjects with low MCP-1 levels had a 2.8 times greater risk of suffering from severe knee OA than those with high MCP-1 (OR 2.8; CI 1.07-7.43).

Conclusion: Old age is a risk factor for severe knee OA, where this risk is amplified by obesity. In this study, inflammation was not correlated with age; obesity and the severity of knee OA.

Keywords: knee OA, age, obesity, MCP-1.

BAB I

Pendahuluan

I.1. Latar belakang penelitian

Osteoartritis (OA) merupakan gangguan progresif sendi yang ditandai oleh kerusakan rawan sendi, tulang subkondral, peradangan dan/atau penipisan jaringan sinovial. Sendi yang sering terkena adalah lutut, disusul oleh vertebra, jari-jari tangan dan pergelangan kaki.[1,2]

Osteoartritis merupakan penyakit yang paling banyak di jumpai di masyarakat dengan prevalensi mencapai 4% dari total penduduk dunia atau sekitar 300 juta orang dan mencapai 10% pada populasi usia di atas 50 tahun. [3] Di Amerika Serikat, lebih dari 13% penduduk berusia 55-64 tahun dan lebih dari 17% yang berusia 65–74 tahun, mempunyai keluhan nyeri dan keterbatasan fungsional yang berkaitan dengan OA lutut.[4] Di Indonesia, prevalensi OA lutut yang tampak secara radiologis mencapai 15.5% pada pria dan 12.7% pada wanita berumur antara 40-60 tahun.[5] 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.[6] Oleh karena prevalensi yang cukup tinggi serta sifatnya yang kronik dan progresif, maka OA berdampak terhadap kualitas hidup pasien serta berdampak sosio-ekonomi yang besar.[7–9]

Patomekanisme OA ditandai dengan terganggunya proses sintesis dan degradasi makro-molekuler yang dibutuhkan dalam menjaga fungsi rawan sendi. Kerusakan rawan sendi kemudian merangsang sel-sel sinovium untuk mensekresi berbagai sitokin pro-inflamasi.[2,7] Terjadi perubahan morfologi, biokimia, molekuler, dan bio-mekanik dari sel dan matriks yang mengakibatkan perlunakan, fibrilasi, ulserasi, hingga menipisnya rawan sendi, sklerosis, eburnasi tulang sub-kondral, terbentuknya osteofit dan kista sub-kondral. Pada saat bersamaan terjadi pula perubahan pada struktur dan metabolisme sinovium dan tulang sub-kondral. [1,2]

Faktor risiko OA terdiri dari faktor risiko individu dan faktor risiko lokal (sendi). Faktor risiko individu yang dianggap penting adalah obesitas dan umur tua, lainnya adalah faktor genetik, jenis kelamin, etnik, diet dan metabolisme tulang. Faktor risiko lokal (sendi) adalah trauma pada sendi, aktivitas, pekerjaaan, anatomi sendi dan kekuatan otot. [10]

Prevalensi OA meningkat dengan bertambahnya umur. Penyakit ini menyerang 10% pria dan 18% wanita yang berumur lebih dari 45 tahun. [8] Osteoartritis mengenai sekitar 80% penderita di atas umur 75 tahun. [11] Umur yang semakin meningkat juga akan mengakibatkan unsur-unsur pendukung sendi seperti ligamentum, meniskus, dan rawan sendi mengalami penuaan. Diketahui bahwa kondisi degeneratif dari struktur sendi tersebut akan memberikan kontribusi terjadinya OA. [12] Selain itu juga telah diketahui bahwa pada umur tua terjadi kondisi yang dikenal sebagai *low grade chronic inflammation*. [13] Umur berhubungan dengan peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang memainkan peran penting.

Berbagai mediator inflamasi ditemukan meningkat, termasuk IL-1, IL-6, IL-8, TNF-α. Pengaruh ROS terhadap kondrosit secara langsung merusak protein matriks rawan sendi. [14–16] Demikian pula ROS terlibat dalam produksi dan aktifitas dari enzim-enzim metalloproteinase (MMP), sehingga ROS juga diketahui memegang peran penting dalam perusakan rawan sendi. [17]

Obesitas merupakan faktor risiko OA lutut. Lee dkk (2012)[18] melaporkan bahwa pasien obesitas berisiko 2.6 kali lebih besar menderita OA lutut dibandingkan populasi normal. Terjadinya OA pada sendi penerima beban tubuh *(weight bearing joint)* dihubungkan dengan trauma pada rawan sendi karena beban.[19] Berbagai penelitian menunjukkan bahwa hubungan antara obesitas dengan OA selain disebabkan oleh faktor bio-mekanik 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 adipokin, seperti leptin, adiponektin, resistin, visfatin, dan sebagainya. [18]

Akhir-akhir ini peranan faktor inflamasi pada patomekanisme OA dibuktikan dalam berbagai penelitian. Diketahui bahwa penambahan umur dan obesitas merupakan suatu kondisi pro-inflamasi.[20] Namun, inflamasi sendiri saat ini dipercaya merupakan suatu faktor risiko independen untuk terjadinya OA. Bukti yang menunjukkan hubungan antara inflamasi dan OA, 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.[21] Robinson dkk (2016)[22] 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. [23] 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.[24] 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. [24]

Secara radiologi derajat keparahan OA lutut dapat diklasifikasikan menurut kriteria Kellgren-Lawrence (KL) menjadi derajat 1,2,3 dan 4.[2]

I.2 Rumusan Masalah

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

1. Apakah obesitas mempengaruhi tingkat keparahan OA lutut.
2. Apakah umur lanjut mempengaruhi tingkat keparahan OA lutut.
3. Apakah obesitas mempengaruhi kadar MCP-1.
4. Apakah umur lanjut mempengaruhi kadar MCP-1.
5. Apakah kadar MCP-1 mempengaruhi tingkat keparahan OA lutut.

I.3 Tujuan Penelitian

I.3.1 Tujuan Umum :

- Mengetahui pengaruh antara obesitas, umur lanjut dan kadar MCP-1 terhadap keparahan OA lutut.

I.3.2 Tujuan Khusus :

- Mengetahui pengaruh obesitas terhadap tingkat keparahan OA lutut.
- Mengetahui pengaruh umur lanjut terhadap tingkat keparahan OA lutut.
- Mengetahui pengaruh obesitas terhadap kadar MCP-1.
- Mengetahui pengaruh umur lanjut terhadap kadar MCP-1.
- Mengetahui pengaruh kadar MCP-1 terhadap tingkat keparahan OA lutut.

I.4 Manfaat penelitian

I.4.1 Manfaat Akademik

- Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai pengaruh obesitas, umur lanjut dan MCP-1 terhadap tingkat keparahan OA lutut

I.4.2 Manfaat Klinis

- Dengan mengetahui hubungan pengaruh obesitas, umur lanjut dan MCP-1 terhadap tingkat keparahan OA lutut, diharapkan dapat menjadi referensi dalam penatalaksanaa OA lutut, sehingga dapat mengurangi dampak sosio-ekonomi pesien serta meningkatkan kualitas hidup pasien.

BAB II
Tinjauan Pustaka

II.1. Osteoartritis

II.1.1. Definisi

Osteoartritis (OA) merupakan penyakit degeneratif yang paling banyak mengenai sendi-sendi sinovial. Osteoartritis menjadi penyakit artritis penyebab terbanyak terjadinya kecacatan dan masalah kesehatan yang berdampak pada kualitas hidup penderitanya dan meningkatkan beban ekonomi. [10] Sendi yang paling sering terkena adalah lutut, disusul oleh vertebra, jari-jari tangan dan pergelangan kaki. Faktor risiko terjadinya OA selain usia lanjut adalah trauma pada sendi, jenis kelamin wanita, obesitas, dan faktor genetik. [1,2,8]

II.1.2. Epidemiologi

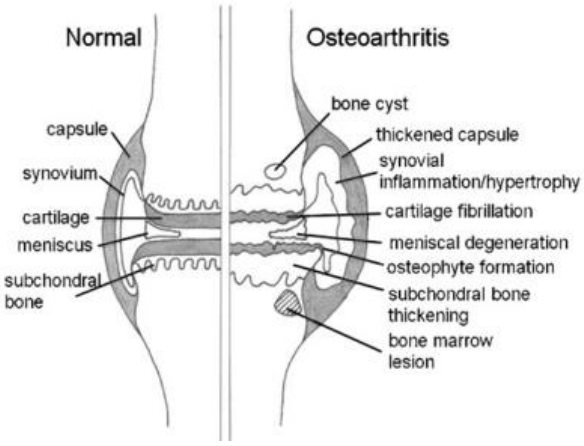
Osteoartritis lutut merupakan penyebab utama terjadinya gangguan mobilitas, terutama pada wanita. Diperkirakan menempati urutan ke-8 dari penyebab disabilitas yang tidak bersifat fatal di dunia pada tahun 1990. Saat ini ada sekitar 300 juta penduduk dunia atau 4% dari jumlah total populasi dunia menderita OA. [25] Dimana sekitar 80% dari total penderita OA berumur diatas 65 tahun. Insiden OA lutut merupakan yang tertinggi yaitu sekitar 163.8 hingga 240 per 100.000 penduduk per tahun. [4] Osteoatritis berhubungan dengan penurunan fungsi dan disabilitas penderitanya. Menurut *Global Burden of Disease Study* 2017 memperkirakan sekitar

9.6 juta pasien OA mengalami disabilitas. Angka ini meningkat 31% dari tahun 2007. [3]

II.1.3. Patomekanisme

Patomekanisme terjadinya OA sampai saat ini belum diketahui secara pasti, namun diyakini bahwa kerusakan struktur proteoglikan kartilago pada OA 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.[1,7]

Selama ini OA sering dipandang sebagai akibat suatu proses degeneratif yang tidak dapat dihindari.[15] Para pakar berpendapat bahwa OA merupakan penyakit gangguan homeostasis metabolisme kartilago dengan kerusakan struktur proteoglikan kartilago yang belum jelas dipahami mekanismenya. Jejas mekanis dan kimiawi diduga merupakan faktor penting yang merangsang terbentuknya molekul abnormal dan produk degradasi di dalam cairan sinovial sendi yang mengakibatkan terjadinya inflamasi sendi, kerusakan kondrosit dan nyeri. [18]



Gambar 1. Patologi Osteoatritis[12]

Kelainan sentral pada OA adalah terletak pada rawan sendi. Kerusakan rawan sendi ditandai dengan ketidakseimbangan antara proses anabolik dan katabolik matriks ekstraseluler rawan sendi. Matriks rawan sendi mengalami perubahan molekul struktural, penuaan, termasuk fibrilasi permukaan rawan sendi, perubahan dalam struktur dan komposisi proteoglikan.[26] 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 OA.[27] Sendi yang terkena OA (Gambar 1) dikarakteristikan dengan degradasi dan hilangnya kartilago persendian, penebalan tulang sub-kondral diikuti dengan pembentukan lesi pada celah sendi, kista, osteofit dan hipertrofi sinovial yang menggambarkan terjadinya sinovitis, degradasi meniskus (sendi lutut) dan penebalan dari kapsula sendi. Kerusakan sendi pada OA tidak semata-mata karena penggunaan dalam jangka lama *(wear and tear)*, tetapi dapat juga disebabkan oleh karena proses inflamasi.[26] Beban mekanik dan bio-kimiawi juga mendorong peningkatan produksi mediator-mediator inflamasi dan radikal bebas, sehingga terjadi kerusakan rawan sendi. Beberapa penelitian menunjukkan radikal bebas memicu apoptosis kondrosit di daerah lesi dibandingkan dengan daerah tanpa lesi. Ternyata stres oksidatif merupakan salah satu kondisi yang berperan besar pada apoptosis kondrosit. [28]

Banyak penelitian yang mendukung bahwa inflamasi memegang peran penting pada kejadian OA. [3,20,22,29,30] Penelitian *in-vitro* pada rawan sendi menunjukkan respon peningkatan MMP yang dapat diinduksi oleh mediator inflamasi seperti IL-1,

TNF-α, MCP-1 dan lainnya. [3,29] Pada paparan beban mekanik maupun induksi IL-6, terjadi ekspresi berbagai sitokin dan reseptornya. Pada OA, produksi sitokin dan kemokin, respon sinovium, infiltrasi sel, dan aktivasi jalur inflamasi mempengaruhi perkembangan penyakit dan telah diamati pada model hewan. Peningkatan sitokin pro-inflamasi seperti IL-1, IL-6, IL-17, IL-1 beta dan TNF-α juga menginduksi produksi kolagenase oleh kondrosit OA. [31] Kemokin yang paling sering dibicarakan dalam patogenesis terjadinya OA ialah MCP-1. [32]

II.1.4.1. MCP-1

MCP-1 merupakan suatu protein yang awalnya diidentifikasi dari garis sel mielomonositik manusia *Monocyte Chemotactic Factor* (MCF). [33] Selanjutnya disebut sebagai *Monocyte Chemotactic and Activating Factor* (MCAF), yang ditemukan di fibroblas dermis manusia sebagai respons terhadap rangsangan terhadap IL-1 atau TNF- α. [34] MCP-1 adalah kemokin yang paling pertama ditemukan dan paling banyak diteliti yang ditandai dengan posisi empat residu sistein yang terkonservasi (dengan dua residu pertama saling berdekatan) membentuk jembatan disulfida intramolekul untuk menstabilkan lipatan peptida.[35,36] Oleh karena itu protein ini juga dikenal sebagai kemokin (C-C motif) ligan 2 (CCL2). MCP-1 manusia terletak pada kromosom 17 (chr.17, q11.2), dengan berat molekul diduga 8.685 Da.[37] Glikosilasi MCP-1 menghasilkan berat molekul yang lebih tinggi dan sedikit mengurangi potensi kemotaksis. Reseptor utama yang digunakan oleh MCP-1 adalah CCR2, terdiri dari dua isoform, CRR2A dan CCR2B, berasal dari satu gen melalui *splicing* alternatif, dan berbeda dalam ekor karboksil terminalnya. CCR2B adalah

bentuk dominan dalam monosit manusia, dan tingkat ekspresi gen CCR2A dan CCR2B menurun saat monosit berdiferensiasi menjadi makrofag. [36]

II.1.4. Diagnosis

Untuk diagnosis OA khususnya OA Lutut digunakan kriteria *American College of Rheumatology* (ACR), 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. [1,2,7]

Bila didapatkan klinis dan hasil pemeriksaan radiologis (foto genu), kriteria adalah sebagai berikut :

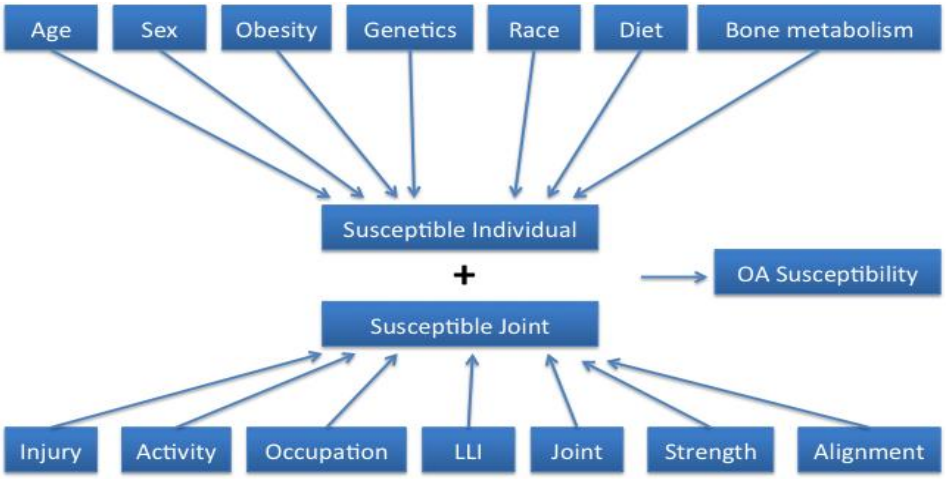
1. Nyeri lutut
2. Osteofit (pada foto rontgen sendi lutut)
3. Cairan sendi yang khas pada OA (tidak ditemukan pertumbuhan kuman pada kultur)
4. Usia > 50 tahun
5. Kekakuan sendi < 30 menit
6. Krepitasi saat pada pergerakan sendi lutut

Diagnosis OA ditegakkan bila ditemukan nomor 1,2 atau 1,3,5,6 atau 1,4,5,6 ditemukan. Tingkat keparahan OA Lutut berdasarkan Radiografi Lutut berdasarkan Kellgren-Lawrence (KL). [2,38]

- Grade 1, menunjukkan penyempitan ruang sendi yang diragukan dengan kemungkinan pembentukan osteofit.
- Grade 2, menunjukkan kemungkinan penyempitan ruang sendi dengan pembentukan osteofit yang pasti.
- Grade 3, menunjukkan penyempitan ruang sendi, pembentukan osteofit moderat, beberapa sklerosis, dan kemungkinan deformitas ujung tulang.
- Grade 4, menunjukkan pembentukan osteofit besar, penyempitan ruang sendi yang parah dengan sklerosis yang jelas, dan deformitas pasti dari ujung tulang.

II.2. Faktor Risiko Osteoartritis

Osteoartritis dapat dianggap sebagai manifestasi fenotipik dari serangkaian pengaruh faktor risiko mengarah ke patologi kejadian OA. [39] Penyakit ini mempunyai etiologi multi-faktorial, baik pada faktor risiko kerentanan individu ataupun pada faktor risiko kerentanan lokal (sendi) secara bersama-sama menyebabkan timbulnya OA. Faktor risiko kerentanan individual adalah faktor yang berpengaruh secara sistemik sehingga semua sendi dapat terlibat, sedangkan faktor risiko kerentanan lokal (sendi) umumnya merujuk kepada sendi tertentu. [10]



Gambar 2. Faktor Risiko Osteoarthritis[25]

II.2.1. Umur

Dari semua faktor risiko terjadinya OA, umur adalah faktor risiko yang paling kuat. Osteoartritis hampir tidak pernah ditemukan pada anak-anak, jarang pada umur dibawah 40 tahun, dan sering pada umur diatas 60 tahun. Pengaruh usia terhadap terjadinya OA ialah terjadinya perubahan berbeda terhadap bebagai sitokin dan *growth factor (GF).* [14,40]

Faktor risiko OA seperti obesitas, cedera sendi, genetik dan kelainan anatomi penting pada orang tua.[13] Ada beberapa bukti yang menunjukkan bahwa setelah cedera sendi, seperti robeknya ligamen krusiatum anterior (ACL), pada orang yang lebih tua akan berkembang menjadi OA lebih cepat daripada orang dewasa muda.[15] Faktor-faktor yang berkontribusi terhadap terjadinya OA, seperti perubahan degeneratif pada meniskus dan ligamentum sendi, *bone turnover* meningkat seperti pengapuran jaringan sendi tampaknya lebih sering pada populasi tua. Kerusakan meniskus dianggap sebagai faktor risiko utama nyeri pada subjek OA. Dilaporkan

bahwa robekan meniskus, banyak ditemukan pada pemeriksaan MRI lutut pada orang tua. [15,41]

II.2.2. Obesitas

Meskipun diterima bahwa beban mekanis memberikan kontribusi untuk kerusakan rawan sendi pada subjek obes, kemajuan terbaru dalam fisiologi jaringan adiposa menambah wawasan lebih lanjut dalam memahami hubungan antara obesitas dan OA. 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. Pada subjek obes dengan OA lutut juga disertai dengan OA tangan. [18,42,43] Selain itu, diketahui penurunan berat badan dapat mencegah timbulnya OA. Pola-pola keterlibatan sendi ini menunjukkan bahwa kerusakan sendi ada peran faktor sistemik seperti adipositokin, 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.[44,45] 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 adipokin, seperti leptin, adiponektin, resistin, visfatin, dan sebagainya. Sumber adipokin pada sendi diartrodial adalah pada *Infrapatellar fat pad (IPFP)*. [46]

Pada subjek obes, kelebihan energi akan disimpan dalam bentuk deposit trigliserida dalam sel lemak. Peningkatan massa jaringan lemak ini dalam bentuk

hipertrofi dan hiperplasia sel lemak. Penimbunan sel lemak yang berlebih ini akan menyebabkan gangguan fungsional dari retikulum endoplasma *(endoplasmic reticulum = ER)* dan mitokondria. [47] Dibandingkan sel lemak perifer, sel lemak viseral mempunyai makrofag yang lebih banyak dan ekspresi dari faktor inflamasi MCP-1. Stress endoplasmik retikulum akan meningkatkan konsentrasi laktat dan produksi *C/EBP Homologous Protein (CHOP)* serta *Unfolded Protein Response (UPR)*, dimana ketiga faktor ini akan meningkatkan pelepasan *free fatty acid (FFA)* dan mediator inflamasi. Di lain pihak, peningkatan CHOP akan menyebabkan penurunan produksi adiponektin yang merupakan sitokin anti-inflamasi. Akibatnya pada obesitas sentral terjadi peningkatan status inflamasi. Terdapat pengaruh timbal balik antara adiponektin dan TNF-α sebagai sitokin pro-inflamasi. TNF-α yang tinggi akan menekan produksi adiponektin sebaliknya adiponektin yang tinggi akan menekan produksi TNF-α. [48]

II.2.3. Jenis Kelamin

Laki – laki umur kurang dari 50 tahun mempunyai insiden OA lebih besar dari pada wanita, namun setelah umur 50 tahun wanita lebih banyak, tetapi tidak begitu jelas apakah hal ini berhubungan dengan hormonal.[49] Osteoartritis panggul lebih sering terjadi pada laki-laki, sedangkan OA lutut, tangan dan kaki lebih sering pada wanita. Faktor yang mempengaruhi perbedaan insiden OA pada jenis kelamin seperti riwayat pekerjaan, aktifitas sehari-hari. [50] Peningkatan insiden OA pada wanita terjadi setelah masa menopause menunjukkan defisiensi estrogen yang menyebabkan terjadinya gangguan metabolisme tulang rawan sendi. [51,52]

II.2.4. Faktor Genetik

Genetik merupakan determinan kuat pada OA. Bukti adanya peran faktor genetik berasal dari studi epidemiologi pada keluarga kembar. Studi ini memperlihatkan pengaruh genetik sebesar 39% pada OA tangan, 65% pada OA lutut, 60% pada OA panggul dan 70% pada OA tulang belakang. [5]