



12-13 September 2014  
Malang, Indonesia

# ICAMBBE

International Conference on  
Advance Molecular Bioscience  
and Biomedical Engineering  
2014

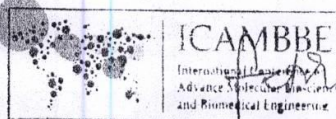
## CERTIFICATE OF POSTER PRESENTATION

President of ICAMBBE, certify that :

**RADIYATI**

Poster Presentation ID: P-018 (Correlation of Matrix Metalloproteinase-1 (MMP-1)  
Joint synovial by osteoarthritis knee in Rumah Sakit Mohammad  
Hoesin Palembang)

Has Attended the  
International Conference on Advance Molecular Bioscience and Biomedical Engineering  
September 12- 13 September 2014 I Malang I Indonesia



Prof. Fatchiyah, M.Kes., Ph.D  
President of ICAMBBE

On Sunday, August 2, 2014 4:20 PM, dsfds wrote:

Dear Radiyati umi partan,

We are very glad to inform that your abstracts for International Conference on Advance Molecular Bioscience 2014 Conference will be held in Malang in 12-13 September 2014 are accepted by the Organizing Committee. Thank you very much for your support and attention . We would appreciate it very much if you could submit your full papers and Power Point Presentation at your earliest convenience before 25th August ,2014.

Thank you very much for your kind cooperation and active participation in ICAMMBBE 2014 Conference.  
We are looking forward to meeting you in Malang this September!

Sincerely yours,

Fatchiyah

**CORRELATION OF SYNOVIAL FLUID LEPTIN CONCENTRATIONS  
WITH THE SEVERITY OF KNEE OSTEOARTHRITIS IN OBESE  
PATIENTS AT MOHAMMAD HOESIN HOSPITAL PALEMBANG**

dr.Radiyah Umi Partan, SpPD., M.Kes

**Abstract**

**Background**

Osteoarthritis (OA) is chronic degenerative and inflammatory arthropathy, that involve all joints structures. Obesity is a potent risk factor for OA, where an increase of weight bearing affect on knee joint biomechanically and increased adipokines, such as leptin. The aims of this study is to investigated whether leptin concentration of synovial fluid is related to the severity of knee OA according to Kellgren-Lawrence in obese patients.

**Metode**

The study design is a cross sectional survey. The subject of study is knee OA patients with obese I. The leptin concentrations of synovial fluid were measures with ELISA metode. The severity of knee OA was classified by Kellgren-Lawrence grading scale. The data was analyzed with SPSS for windows program.

**Result**

There is 45 subjects, 64.4% women and 35.6% men. Median leptin concentration of synovial fluid 18831.1 (4314,5 to 31861.9) ng/mL. There is a significant correlation between leptin concentration of synovial fluid and severity of knee OA according to the Kellgren-Lawrence in all subjects ( $r = 0.37$ ,  $p = 0.012$ ). In women a significant correlation ( $r = 0.54$ ,  $p = 0.003$ ), but in males the correlation was not significant ( $r = 0.25$ ,  $p = 0.33$ ).

**Conclusions**

The leptin concentration of synovial fluid correlated with severity of knee OA according to the Kellgren-Lawrence in obese patients, there is significant in women and non-significant in men. Increased leptin concentration of synovial fluid is directly proportional to severity of knee OA according to the Kellgren-Lawrence.

**Keywords :** Knee osteoarthritis, Kellgren-Lawrence, obese, leptin.





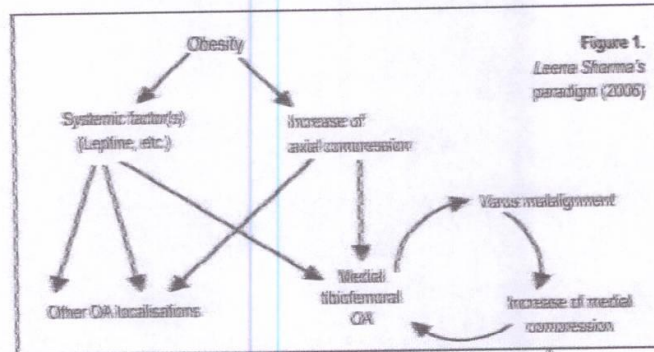
## PENDAHULUAN

Osteoarthritis (OA) adalah atropati yang bersifat kronis, degeneratif, inflamatif, yang mengenai semua struktur sendi (kartilago hialine, tulang subkondral dan membran sinovial). Osteoarthritis dikenal juga sebagai artritis degeneratif, penyakit degeneratif kronik rawan sendi yang ditandai dengan sindrom klinis nyeri sendi, inflamasi dan kekakuan sendi dengan akibat terjadinya gangguan aktifitas fisik. Penyebab OA bermacam-macam dengan berbagai mekanisme patogenesis. Terdapat 2 kelompok OA, yaitu OA primer dan OA sekunder. Osteoarthritis primer bersifat idiopatik, sedangkan OA sekunder adalah OA berdasarkan adanya kelainan metabolik yang bervariasi, faktor mekanis termasuk obesitas dan adanya kejadian imunologi-inflamasi.<sup>1,2,3</sup>

Sepuluh persen populasi di Eropa yang berumur 65 tahun atau lebih menunjukkan bukti OA secara radiografi dan setengah diantaranya simptomatik. Populasi AS yang berumur lebih dari 55 tahun, sebesar 2,4% terdapat gangguan nyeri dari OA lutut dan umur 65 tahun risiko dua kali lipat, lebih banyak pada perempuan dibandingkan laki-laki pada rentang usia yang sama.<sup>4</sup>

Di Indonesia prevalensi OA lutut yang tampak secara radiologis mencapai 15,5% pada pria dan 12,7% pada wanita yang berumur antara 40-60 tahun. Penelitian di Bandung menunjukkan bahwa OA merupakan 69% dari seluruh kasus reumatik yang di poliklinik, 69% diantaranya adalah wanita dan OA lutut sebesar 87%.<sup>1</sup> Penelitian di RSUP M. Djamil Padang oleh Harefa dkk., dari 50 orang pasien OA, 72% wanita dan 22% pria, 70% pasien memiliki IMT  $\geq 23$ .<sup>5</sup>

Penambahan berat badan dihubungkan dengan peningkatan insiden OA, penurunan berat badan dapat menurunkan insiden OA. Setiap peningkatan IMT 1 unit akan meningkatkan risiko OA lutut sebesar 15%. Obesitas merupakan faktor risiko pada OA, dimana terjadi peningkatan beban sendi secara biomekanik dan peningkatan adipokin yang dihasilkan oleh sel adiposit seperti leptin, adiponektin, resistin dan visfatin. Beberapa penelitian telah menunjukkan adanya hubungan peningkatan kadar leptin cairan sendi dan peningkatan insiden OA. Seiring dengan adanya bukti keterkaitan proses inflamasi pada sinovium, maka patologi OA bukan hanya didasarkan pada proses degeneratif dan biomekanik semata, namun kombinasi dengan proses inflamasi.<sup>6-14</sup>



Gambar 1. Hubungan obesitas pada patogenesis osteoarthritis.<sup>9</sup>

Leptin merupakan hormon yang menyerupai sitokin, berupa peptida yang tidak terglykosilasi dengan berat molekul 16 kDa, pada manusia terdiri dari 167 rangkaian asam amino. Leptin diproduksi terutama di sel adiposit jaringan adiposa putih dan dihasilkan oleh gen *Ob/Lep* yang terletak di kromosom 7 pada manusia. Leptin juga diproduksi dengan kadar yang lebih rendah oleh jaringan lain, seperti lambung, muskuloskeletal, plasenta dan sumsum tulang.<sup>10,11,13-15</sup>

Dengan adanya peningkatan kadar leptin cairan sendi, akan meningkatkan induksi terhadap sel kondrosit sehingga terjadi stimulasi sintesis proteoglikan, *insulin growth factor-1* (IGF-1) dan *transforming growth factor-β1* (TGF-β1) di tulang rawan sebagai respon untuk memperbaiki kerusakan matriks ekstra selular dengan membentuk kelompok sel dan peningkatan aktivitas anabolik, ini merupakan indikator peran anabolik leptin pada metabolisme kartilago.<sup>14,18</sup>

Peningkatan leptin juga akan menginduksi sel kondrosit melepaskan sitokin-sitokin proinflamasi seperti nitrit oksid (NO), interleukin 6 (IL-6), interleukin 8 (IL-8) dan faktor degradatif kartilago seperti *matrix metalloproteinases* (MMPs) dan *aggrecanases a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin motifs* (ADAMTS-4, ADAMTS-5) yang akan merusak kartilago sendi sehingga terjadi osteoarthritis. Telah dilaporkan bahwa leptin cairan sendi akan meningkatkan MMP9 dan MMP13 yang merupakan MMPs mayor degradatif matriks kartilago dan sebagai mediator dalam proses penghancuran rawan sendi pada OA, ini merupakan indikator peran katabolik leptin pada metabolisme kartilago.<sup>10-18</sup>

Penelitian Dumond H dkk (2003), menunjukkan korelasi positif yang bermakna antara IMT dengan kadar leptin cairan sendi. Dan ada hubungan antara tingkat ekspresi leptin dengan tingkat kerusakan kartilago pada pasien OA.<sup>14</sup>

Pada penelitian Ku JH dkk (2009), menunjukkan ada perbedaan yang bermakna kadar leptin cairan sendi antara pasien OA dan bukan OA. Dan juga

ada perbedaan yang bermakna antara kadar leptin cairan sendi dengan derajat keparahan OA. Dan juga ada korelasi positif yang bermakna antara IMT dengan kadar leptin cairan sendi. Pada penelitian ini, tidak ada perbedaan yang bermakna antara IMT pasien OA dan bukan OA. Dan juga menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna antara IMT dengan derajat keparahan OA.<sup>18</sup>

Pada penelitian Gutierrez CAK (2012), menunjukkan peningkatan kadar leptin berhubungan dengan kejadian OA, setiap peningkatan kadar leptin 5ng/ml berhubungan dengan peningkatan risiko 37% insiden OA lutut.<sup>19</sup>

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui tingkat korelasi kadar leptin cairan sendi dengan derajat OA lutut menurut Kellgren-Lawrence pada pasien obes di RSMH Palembang.

#### METODOLOGI

Jenis penelitian adalah studi observasional analitik potong lintang. Penelitian dilakukan di Poliklinik Penyakit Dalam/RSMH Palembang, mulai bulan April 2013-Februari 2014. Populasi terjangkau penelitian adalah semua pasien OA lutut dengan obes yang berobat rawat jalan di Poliklinik Penyakit Dalam RSMH Palembang. Sampel penelitian adalah semua pasien OA lutut dengan obes I yang berobat rawat jalan di Poliklinik Penyakit Dalam RSMH Palembang yang memenuhi kriteria penyertaan. Pengambilan sampel penelitian secara *nonprobability consecutive sampling*. Variabel terikat adalah derajat osteoarthritis lutut dan variabel bebas adalah kadar leptin cairan sendi. Osteoarthritis lutut diagnosis berdasarkan gejala klinis dan radiologis sesuai ACR tahun 2000 yaitu nyeri lutut dengan osteofit ditambah satu dari tiga kriteria ini: Usia 40 tahun ke atas, kaku sendi pada pagi hari yang kurang dari 30 menit dan krepitasi.

##### Kriteria penyertaan

1. Pasien rawat jalan usia  $\geq 40$  tahun dan dapat diaspirasi cairan sendi.
2. Kriteria diagnosis OA lutut berdasarkan *American College of Rheumatology (ACR)* Tahun 2000.
3. Pasien OA lutut derajat 1-3 berdasarkan kriteria Kellgren-Lawrence.
4. Pasien dengan obes I kriteria WHO untuk Asia tahun 2000 (IMT 25 - 29,9 kg/m<sup>2</sup>).
5. Bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani formulir *informed consent*.

##### Kriteria penolakan

1. Pasien pernah dilakukan operasi pada sendi lutut.
2. Pernah dilakukan injeksi intraartikuler dengan steroid atau injeksi lainnya pada sendi lutut dalam tiga bulan terakhir.
3. Mendapatkan terapi steroid dalam 14 hari terakhir.
4. Pasien penyakit kronis seperti diabetes melitus dan penyakit ginjal kronik.

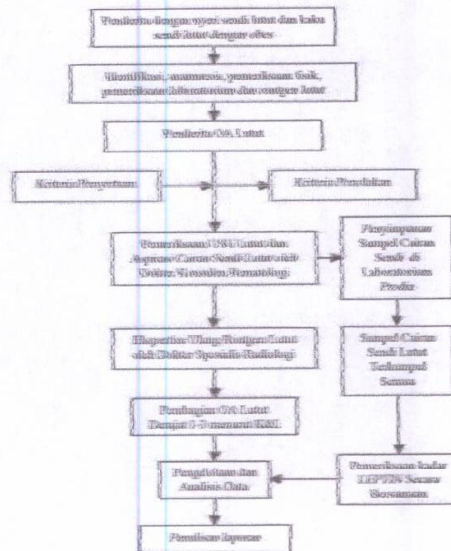


5. Penyakit sendi lain, seperti reumatoid arthritis, lupus eritematosus sistemik, gout arthritis, artritis septik.

Tabel 1. Derajat osteoarthritis lutut menurut kriteria Kellgren-Lawrence:

Derajat	Kriteria
0	Normal
1	Penyempitan celah sendi meragukan dan dapat disertai osteofit
2	Osteofit yang jelas dan dapat disertai penyempitan celah sendi
3	Osteofit sedang multiple disertai penyempitan celah sendi yang jelas, kadang terdapat sklerosis dan dapat pula disertai deformitas kontur tulang
4	Osteofit besar serta ditandai dengan penyempitan celah sendi, sklerosis berat dan deformitas yang jelas dari kontur tulang

#### Kerangka Kerja

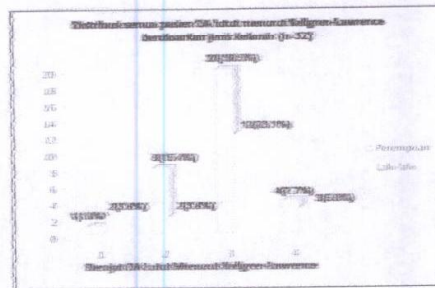


#### Analisis Data

Pengelolaan dan analisis data dilakukan dengan menggunakan program *SPSS for Window*. Analisis bivariat dilakukan untuk menilai korelasi kadar leptin cairan sendi dan derajat OA dengan menggunakan analisis uji korelasi.

#### HASIL

Penelitian ini mendapatkan 52 subjek penderita OA lutut, dimana 7 subjek menderita OA lutut derajat 4 menurut Kellgren-lawrence yang tidak termasuk dalam kriteria penyertaan dan hanya 45 subjek yang memenuhi kriteria penyertaan untuk diambil sebagai sampel penelitian dan dilakukan analisis pada 45 subjek penelitian tersebut (gambar 2).



Gambar 2. Grafik distribusi semua pasien OA lutut menurut Kellgren-Lawrence

Pada tabel 2 menggambarkan karakteristik umum subjek penelitian berdasarkan jenis kelamin.

Tabel 2. Karakteristik umum subjek penelitian berdasarkan jenis kelamin.

Karakteristik	Total (n=45)	Jenis Kelamin	
		Laki-laki (n=16)	Perempuan (n=29)
Usia (tahun)	56,76 ± 8,42 <sup>a</sup>	56,94 ± 9,99 <sup>a</sup>	56,52 ± 7,61 <sup>a</sup>
Kelompok Usia (tahun)			
• 40 – 49	10 (22,2%)	5 (11,1%)	5 (11,1%)
• 50 – 59	13 (28,9%)	2 (4,4%)	11 (24,5%)
• 60 – 69	19 (42,2%)	7 (15,6%)	12 (26,6%)
• ≥ 70	3 (6,7%)	2 (4,4%)	1 (2,2%)



Pendidikan			
• SD	12 (26,7%)	4 (8,9%)	8 (17,8%)
• SMP	4 (8,9%)	1 (2,2%)	3 (6,7%)
• SMA	22 (48,9%)	6 (13,3%)	16 (35,6%)
• S1	7 (15,6%)	5 (11,1%)	2 (4,4%)
Pekerjaan			
• IRT	19 (42,2%)	0	19 (42,2%)
• PNS	9 (20,0%)	4 (8,9%)	5 (11,1%)
• Swasta	10 (22,3%)	7 (15,6%)	3 (6,7%)
• Buruh	2 (4,4%)	2 (4,4%)	0
• Petani	5 (11,1%)	3 (6,7%)	2 (4,4%)
IMT (Kg/m <sup>2</sup> )*	26,99 (25,07-29,90) <sup>b</sup>	26,50 (25,15-29,76) <sup>b</sup>	27,11 (25,07-29,90) <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Rerata ± SD, <sup>b</sup>Median (min - mak), \*uji Mann-Whitney; p= 0,887(bermakna bila p < 0,05)

Pada tabel 3 menunjukkan kelompok OA lutut derajat 3 menurut Kellgren-Lawrence merupakan kelompok terbanyak, sedangkan kelompok OA derajat 1 menurut Kellgren-Lawrence paling sedikit.

Kelompok usia 60-69 tahun merupakan kelompok usia terbanyak dari keseluruhan subjek penelitian yaitu 42,2%, sedangkan kelompok usia ≥ 70 tahun dengan jumlah paling sedikit yaitu 6,7%, dimana kedua kelompok usia ini semuanya mempunyai OA lutut derajat 3 menurut Kellgren-Lawrence.

Tabel 3. Distribusi subjek penelitian berdasarkan derajat OA lutut menurut Kellgren-Lawrence

Karakteristik	Total (n=45)	OA Lutut Menurut Kellgren-Lawrence		
		Derajat 1 (n=3)	Derajat 2 (n=10)	Derajat 3 (n=32)
Jenis Kelamin				
• Laki-laki	16(35,6%)	2 (4,4%)	2 (4,4%)	12 (26,7%)
• Perempuan	29(64,4%)	1 (2,2%)	8 (17,8%)	20 (44,4%)
Usia (tahun)	56,76 ± 8,42 <sup>a</sup>	45,00 ± 4,58 <sup>a</sup>	50,00 ± 3,43 <sup>b</sup>	59,84 ± 7,62 <sup>a</sup>
Kelompok Usia (tahun)				
• 40 – 49	10 (22,2%)	3 (6,7%)	4 (8,9%)	3 (6,7%)
• 50 – 59	13 (28,9%)	0	6 (13,3%)	7 (15,6%)
• 60 – 69	19 (42,2%)	0	0	19 (42,2%)
• ≥ 70	3 (6,7%)	0	0	3 (6,7%)

Pekerjaan				
• IRT	19 (42,2%)	0	5 (11,1%)	14 (31,1%)
• PNS	9 (20,0%)	2 (4,4%)	1 (2,2%)	6 (13,3%)
• Swasta	10 (22,2%)	1 (2,2%)	3 (6,7%)	6 (13,3%)
• Buruh	2 (4,4%)	0	1 (2,2%)	1 (2,2%)
• Petani	5 (11,1%)	0	0	5 (11,1%)
IMT (Kg/m <sup>2</sup> )*	26,99 (25,07-29,90) <sup>b</sup>	25,95 (25,80-27,46) <sup>b</sup>	27,04 (25,46-29,90) <sup>b</sup>	27,05 (25,07-29,76) <sup>b</sup>
• Laki-laki**	26,50 (25,15-29,76) <sup>b</sup>	26,70 (25,95-27,46) <sup>b</sup>	25,97 (25,59-26,35) <sup>b</sup>	26,89 (25,15-29,76) <sup>b</sup>
• Perempuan***	27,11 (25,07-29,90) <sup>b</sup>	25,80 (25,80-25,80) <sup>b</sup>	27,20 (25,46-29,90) <sup>b</sup>	27,05 (25,07-29,59) <sup>b</sup>
VAS				
• Ringan	1 (2,2%)	1 (2,2%)	0	0
• Sedang	33 (73,3%)	2 (4,4%)	8 (17,8%)	23 (51,1%)
• Berat	11 (20,0%)	0	2 (4,4%)	9 (20,0%)

\* Rerata ± SD, <sup>b</sup>Median (min - mak), \*uji Kruskal-Wallis p= 0,916; \*\* uji Kruskal-Wallis p=0,438; \*\*\* uji Kruskal-Wallis p= 0,539 (bermakna bila p < 0,05).

#### Pemeriksaan Kadar Leptin Cairan Sendi

Tabel 4 menunjukkan bahwa median kadar leptin cairan sendi pada perempuan lebih tinggi dibandingkan laki-laki yang secara statistik mempunyai perbedaan bermakna ( $p = 0,011$ ).

Tabel 4. Distribusi kadar leptin cairan sendi berdasarkan jenis kelamin

Karakteristik	Total (n=45)	Jenis kelamin		p**
		Laki-laki (n=16)	Perempuan (n=29)	
Leptin (ng/mL)	18.831,1 (43.14,5-31.861,9) <sup>*</sup>	7.286,1 (4.314,5-31.324,0) <sup>*</sup>	24.189 (4.491,1-31.861,9) <sup>*</sup>	0,011

\*Median (min - mak), \*\*Uji Mann Whitney (p bermakna bila  $p < 0,05$ )

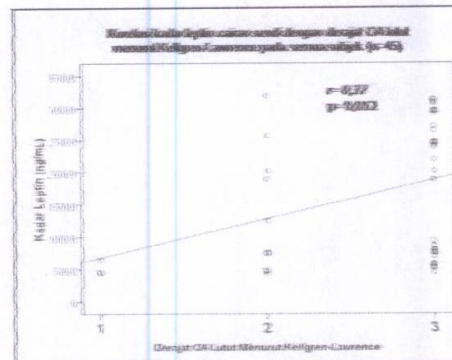
Pada tabel 5 menunjukkan bahwa median kadar leptin cairan sendi pada kelompok OA lutut derajat 3 menurut Kellgren-Lawrence lebih tinggi dibandingkan kelompok OA lutut derajat 1 dan derajat 2 menurut Kellgren-Lawrence. Hasil analisis dengan uji Spearman rho menunjukkan adanya korelasi positif antara kadar leptin cairan sendi dengan derajat keparahan OA lutut menurut Kellgren-Lawrence yang bermakna secara statistik ( $r = 0,37$ ;  $p = 0,012$ ). Pada kelompok laki-laki didapatkan hubungan korelasi positif yang tidak bermakna secara statistik ( $r = 0,25$ ;  $p = 0,33$ ).

namun berbeda pada kelompok perempuan yang didapatkan hubungan korelasi positif yang bermakna secara statistik ( $r=0,54$ ;  $p=0,003$ ).

Tabel 5. Korelasi kadar leptin cairan sendi dengan derajat OA lutut menurut Kellgren-Lawrence

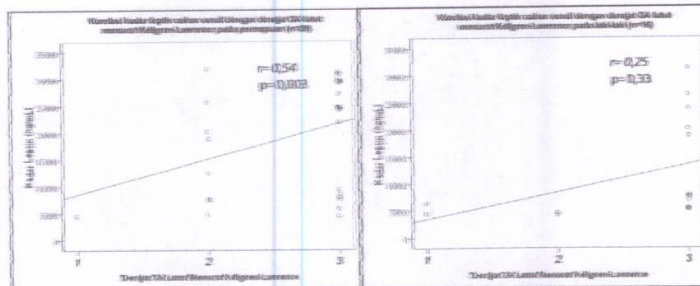
Karakteristik	Total (n=45)	Derajat OA Lutut Menurut Kellgren-Lawrence			r*	p*
		Derajat 1 (n=3)	Derajat 2 (n=10)	Derajat 3 (n=32)		
Leptin (ng/ml)	18.831,1 (4.314,5-31.861,9)	4.595,2 (4.553,6-6.477,7)	10.010 (4.314,5-31.861,9)	22.921 (4.491,1-31.324,0)	0,37	0,012
Jenis Kelamin						
Laki-laki	7.286,1 (4.314,5-31.324,0)	5.515,6 (4.553,6-6.477,7)	4.533,1 (4.314,5-4.751,7)	7.774,0 (5.244,2-31.324,0)	0,25	0,33
Perempuan	24.189 (4.491,1-31.861,9)	4.595,2 (4.595,2-4.595,2)	15.681 (4.803,9-31.861,9)	24.650 (4.491,1-31.270,5)	0,54	0,003

\* Uji Spearman rho (p bermakna bila  $< 0,05$ )



Gambar 3. Korelasi kadar leptin cairan sendi dengan derajat OA lutut menurut Kellgren-Lawrence





Gambar 4. Korelasi antara tingkat keparahan OA lutut dengan OA lutut menurut Kellgren-Lawrence berdasarkan jenis kelamin

#### PEMBAHASAN

Pada penelitian ini, sebagian besar subjek penelitian adalah perempuan yaitu 64,4% dengan kelompok usia terbanyak adalah 60-69 tahun (26,6%), sedangkan subjek laki-laki berjumlah 35,6% dengan kelompok usia terbanyak adalah 60-69 tahun (15,6%). Kelompok OA lutut derajat 1 menurut Kellgren-Lawrence adalah kelompok paling sedikit, dimana terdapat 4,4% subjek laki-laki dan 2,2% subjek perempuan. Sedangkan kelompok OA lutut derajat 3 menurut Kellgren-Lawrence adalah kelompok terbanyak, dimana jumlah subjek laki-laki 26,7% dan subjek perempuan 44,4%. Pada kelompok OA lutut derajat 2 menurut Kellgren-Lawrence terdapat 4,4% subjek laki-laki dan 17,8% subjek perempuan.

Subjek perempuan lebih banyak pada OA lutut terutama pada usia > 60 tahun, yang secara umum diasumsikan bahwa estrogen memiliki efek perlindungan terhadap OA, mengingat peningkatan kerentanan perempuan terhadap penyakit setelah menopause. Bay-Jensen AC dkk (2012) menunjukkan bahwa perempuan yang menerima terapi estrogen memiliki risiko lebih rendah menderita OA lutut dan OA panggul secara radiografi, serta adanya peningkatan proteksi kartilago sendi dengan meningkatnya durasi terapi estrogen. Dalam literatur disebutkan jenis kelamin perempuan lebih berisiko terjadinya OA karena proporsi distribusi massa lemak pada perempuan lebih tinggi dibanding laki-laki, dimana perempuan lebih banyak menderita OA dibandingkan laki-laki.<sup>19,51,52</sup>

Penelitian ini mengambil subjek penelitian dengan kriteria Obes I, dimana tidak terdapat perbedaan bermakna antara IMT laki-laki dan perempuan (uji Mann-Whitney;  $p = 0,887$ ). Dan juga tidak terdapat perbedaan bermakna antara median IMT

pada ketiga kelompok OA lutut menurut Kellgren-Lawrence (uji Kruskal-Wallis;  $p=0,916$ ).

Obesitas merupakan faktor risiko yang kuat terjadinya OA, pada obesitas terjadi peningkatan tekanan beban mekanik yang berlebihan pada sendi yang memudahkan terjadinya trauma mekanik pada sendi. Teichtah AJ dkk (2005) menyatakan obesitas merupakan predisposisi terjadinya OA, dengan estimasi 9-13% peningkatan risiko terjadi OA lutut dan OA tangan setiap peningkatan 1 IMT. Dan untuk peningkatan 5 kg berat badan, akan mempunyai peningkatan risiko OA lutut sebesar 35%. Sharma dkk (2000) menunjukkan adanya korelasi positif yang bermakna antara IMT dan derajat keparahan OA. Auvinet B dkk (2008) pada studi cohort didapatkan dampak berat badan meningkatkan risiko terjadinya OA lutut, dimana setiap peningkatan 1 nilai IMT akan meningkatkan risiko OA lutut sebesar 15%. Untuk itu penelitian ini mengambil sampel pasien OA dengan satu kelompok IMT obes I dengan tujuan menghilangkan perbedaan faktor beban mekanik pada penderita OA lutut sehingga meminimalkan adanya bias dari penelitian, dimana nilai IMT merupakan salah satu faktor yang berperan dalam patogenesis OA.<sup>8,9,52</sup>

Penelitian ini menunjukkan bahwa nilai median kadar leptin cairan sendi pada perempuan lebih tinggi dibandingkan pada laki-laki yang bermakna secara statistik ( $p = 0,011$ ). Dumond dkk (2003) menunjukkan rerata kadar leptin cairan sendi pada perempuan lebih tinggi dibanding laki-laki. Presle dkk (2006) mendapatkan hasil rerata kadar leptin cairan sendi pada perempuan lebih tinggi dibanding pria yang bermakna. Ku JH (2009) menunjukkan hal yang sama, dimana median kadar leptin cairan sendi pada perempuan lebih tinggi dibanding laki-laki, namun tidak terdapat perbedaan yang bermakna. Ouellette EA dkk (2010) menyatakan bahwa rerata kadar leptin cairan sendi pada perempuan lebih tinggi dibandingkan laki-laki. Schmidt J (2010) menyatakan bahwa kadar leptin cairan sendi pada perempuan lebih tinggi dibanding laki-laki yang bermakna. Dan juga menyatakan bahwa kadar leptin cairan sendi lebih tinggi dibandingkan kadar leptin serum, yang mungkin sebagai hasil peningkatan permeabilitas membran sinovial akibat inflamasi.<sup>18,30,57,58</sup>

Gutierrez CAK (2012) mengatakan bahwa kadar leptin pada perempuan yang lebih tinggi diduga karena adanya pengaruh dari hormon seks, dimana estrogen dapat menstimulasi peningkatan sekresi leptin. Sehingga pada penelitian ini walaupun nilai IMT perempuan dan laki-laki dalam rentang kategori obes I yang sama, tetapi didapatkan kadar leptin pada perempuan lebih tinggi dibandingkan laki-laki.<sup>19</sup>

Dalam beberapa literatur dinyatakan bahwa kadar leptin pada perempuan lebih tinggi dibanding laki-laki, hal ini diduga karena proporsi massa lemak tubuh perempuan lebih tinggi dibanding laki-laki.<sup>19,57,58</sup>

Pada penelitian ini, hasil uji Spearman menunjukkan adanya korelasi positif yang bermakna antara kadar leptin cairan sendi dengan derajat keparahan OA lutut menurut Kellgren-Lawrence. Pada kelompok laki-laki didapatkan hubungan korelasi positif sangat lemah yang tidak bermakna secara statistik, namun berbeda pada

kelompok perempuan yang didapatkan hubungan korelasi positif kuat yang bermakna secara statistik.

Ku JH (2009) di Busan, juga menyatakan bahwa pada 42 pasien OA lutut terdapat hubungan antara kadar leptin cairan sendi dengan derajat OA lutut menurut Kellgren-Lawrence yang bermakna secara statistik. Schmidt J dkk (2010) di Florida, menyatakan bahwa pada 38 pasien OA lutut terdapat korelasi positif antara kadar leptin cairan sendi dengan derajat OA lutut menurut Kellgren-Lawrence namun tidak bermakna secara statistik, baik pada laki-laki maupun pada perempuan.<sup>18,58</sup>

Pada penelitian ini didapatkan korelasi positif antara kadar leptin cairan sendi pada perempuan yang bermakna dan tidak bermakna pada laki-laki. Hal ini sangat mungkin terjadi dikarenakan pada beberapa penelitian didapatkan kadar leptin cairan sendi pada perempuan lebih tinggi dibanding laki-laki yang bermakna secara statistik. Schmidt J dkk (2010) juga mendapatkan adanya hubungan derajat keparahan OA dengan peningkatan kadar estrogen serum dan cairan sendi. Dan pada perempuan obes, IMT mempunyai korelasi positif dengan peningkatan kadar estrogen dalam cairan sendi yang bermakna.<sup>18,57,58</sup>

Gutierrez CAK (2012) mendapatkan bahwa kadar leptin yang tinggi berhubungan dengan adanya osteofit OA lutut secara radiografi pada wanita dibandingkan dengan laki-laki. Pada penelitian ini menemukan bahwa kadar leptin yang lebih tinggi berhubungan dengan peningkatan risiko OA lutut pada wanita tetapi tidak sama halnya pada pria. Perbedaan jenis kelamin terhadap leptin juga mungkin berkaitan dengan perbedaan dalam tingkat metabolisme hormon steroid seks antara pria dan wanita. Adanya tingkat estrogen yang lebih tinggi pada wanita (bahkan wanita menopause), dimana estrogen telah terbukti menginduksi sekresi leptin pada wanita. Penelitian pada tikus jantan yang terpapar estrogen eksogen telah meningkatkan kepekaan terhadap leptin.<sup>19</sup>

Hasil penelitian ini sesuai dengan teori patogenesis OA, dimana leptin mempunyai peran sebagai sitokin pro inflamasi, anabolik dan katabolik pada kartilago sendi. Sebagai sitokin pro inflamasi leptin bersinergis dengan IL-1 dan Iff- $\gamma$  menstimulasi iNOS II untuk pembentukan NO yang merupakan sitokin pro inflamasi utama pada kartilago sendi. Peran sebagai anabolik, leptin menstimulasi produksi IGF-1 dan TGF- $\beta$ 1 yang berhubungan dengan remodeling kartilago dan pembentukan osteofit. Sedangkan peran sebagai katabolik, leptin menstimulasi produksi faktor degradatif kartilago seperti MMPs dan ADAMTS (ADAMTS 4-5), yang akan merusak kartilago sendi sehingga terjadi OA.<sup>14,32,34,53</sup>

#### **SIMPULAN**

Terdapat korelasi positif antara kadar leptin cairan sendi dengan derajat OA lutut menurut Kellgren-Lawrence pada pasien obes I, dimana terdapat korelasi positif yang bermakna pada subjek perempuan dan tidak bermakna pada subjek laki-laki.



## DAFTAR PUSTAKA

1. Hamra MY, Kertia N. Kontroversi diacerein sebagai terapi terbaru osteoarthritis, adakah peluang meningkatkan proses kekusutan sendi osteoarthritis? Dalam: Setiyohadi B, Kasjmir YI. Editor. Temu Ilmiah Reumatologi Jakarta 2009:102-5.
2. Adnan ZA. Diagnosis dan penatalaksanaan osteoarthritis. Dalam: Setiyohadi B, Kasjmir YI. Editor. Temu Ilmiah Reumatologi Jakarta, 2009: 22-4.
3. Albar Z. Faktor genetik sebagai faktor risiko osteoarthritis. Dalam: Setiyohadi B, Kasjmir YI. Editor. Temu Ilmiah Reumatologi. Jakarta, 2010: 50-6.
4. Lenczewski PW, Zelicof SB. Obesity and osteoarthritis. *Am J Orthop* 2008; 37(3):148-51.
5. Hafera, Najirman, Manaf A, Azmi S. Produk degradasi kolagen tipe II: hubungannya dengan derajat klinis pada osteoarthritis. Dalam: Setiyohadi B, Kasjmir YI. Editor. Temu Ilmiah Reumatologi. Jakarta, 2010: 138-42.
6. Felson DT. Osteoarthritis. In: Fauci AS. Editor. Harrison's Rheumatology. 2nd ed. The McGraw-Hill Companies, Inc. 2010: 223-34.
7. Sower MR, Carric A. The evolving role of obesity in knee osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2010 ; 22(5): 533-7.
8. Sharma L, Lou C. The mechanism of the effect of obesity in knee osteoarthritis. *Arthritis and Rheumatism*, 2000; 43(3): 568-75.
9. Auvinet B, Barrey E. Obesity, osteoarthritis and physical activity. In: Mazières B. Editor. Knee osteoarthritis, obesity and physical activity. *International Movement Newsletter*, June 2008: 9-12.
10. Lago F, Dieguez C, Reino JG, Gualillo O. Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation. Nature Publishing Group. *Nature Clinical Practice Rheumatology* 2007; 3(12): 716-24.
11. Gomez R, Lago F, Reino JG, Dieguez C, Gualillo O. Adipokines in the skeleton: influence on cartilage function and joint degenerative diseases. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2009; 43: 11-8.
12. Isa RI, Griffin TM. Pathobiology of obesity and osteoarthritis: integrating biomechanics and inflammation. *Pathobiology of Aging & Age-related Diseases* 2012; 2.
13. Conde J, Scotece M, Gomez R, Lopez V, Reino JG, Gualillo O. Adipokines and osteoarthritis: novel molecules involved in the pathogenesis and progression of disease. Hindawi Publishing Corporation. *Arthritis* 2011: 1-9.
14. Dumond H, Presle N, Terlain B, et al. Evidence for a key role of leptin in osteoarthritis. *Arthritis and Rheumatism* 2003; 48(11): 3118-29.
15. Tsezoul A, Malizos KN. The Role of leptin in osteoarthritis and cartilage metabolism. European Musculoskeletal Review. Touchbriefings 2008.
16. Lago R, Gomez R, Lago F, Reino JG, Gualillo O. Leptin beyond body weight regulation-current concepts concerning its role in immune function and inflammation. *Cellular Immunology* 2008; 252: 139-45.
17. Gómez R, Conde J, Scotece M, Reino JG, Lago F, Gualillo O. What's new in our understanding of the role of adipokines in rheumatic diseases? *Nature Reviews Rheumatology* 2011; 7: 528-36.

18. Ku JH, Lee CK, Joo BS, et al. Correlation of synovial fluid leptin concentrations with the severity of osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 2009; 28: 1431-5.
19. Gutierrez CAK. Knee osteoarthritis: intersections of obesity, inflammation, and metabolic dysfunction. [dissertation]. The University of Michigan; 2012.
20. Cesare PD, Abramson SB. Chapter 91. Pathogenesis of osteoarthritis. In: Harris ED, Budd RC, Genovese MC, et al. editors. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7th ed. Elsevier Saunders, 2005.
21. Hadi S. Perubahan rawan sendi pada usia lanjut dan osteoarthritis. Dalam: Setiyohadi B, Kasjmir YI. Editor. *Temu Ilmiah Reumatologi*. Jakarta, 2009: 28-31.
22. Setiyohadi B. Osteoarthritis Selayang Pandang. Dalam *Temu Ilmiah Reumatologi*. Jakarta, 2003: 27-31.
23. Berenbaum F. Osteoarthritis; pathology and pathogenesis. In: Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH. Editors. *Primer on the Rheumatic Diseases*. 13th ed. Springer Science + Business Media, I.L.C. 2008: 229-34.
24. Pearle AD, Warren RF, Rodeo SA. Basic science of articular cartilage and osteoarthritis. *Clin Sports Med* 2005; 24: 1-12.
25. Tchetaia EV. Developmental mechanisms in articular cartilage degradation in osteoarthritis. Hindawi Publishing Corporation. *Arthritis*. Volume 2011.
26. Jerosch J. Effects of glucosamine and chondroitin sulfate on cartilage metabolism in OA: outlook on other Nutrient partners especially omega-3 fatty acids. Hindawi Publishing Corporation. *International Journal of Rheumatology* 2011:1-17.
27. Sugondo S. Obesitas. Dalam: *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*, Jilid II, Edisi IV, Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, 2006; 1919-25.
28. Otero M, Lago R, Lago F, Casanueva F, Dieguez C, et al. Leptin, from fat to inflammation: old questions and new insights. *FEBS Letters* 2005; 579: 295-301.
29. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthritis!). *Osteoarthritis and Cartilage* 2013; 21: 16-21. 29Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthritis!). *Osteoarthritis and Cartilage* 2013; 21: 16-21.
30. Presle N, P. Pottier P, Dumond H, et al. Differential distribution of adipokines between serum and synovial fluid in patients with osteoarthritis, contribution of joint tissues to their articular production. *PharmD. Osteoarthritis and Cartilage* 2006; 14: 690-5.
31. Massengale M, Reichmann WM, Losina E, Solomon DH, Katz JN. The relationship between hand osteoarthritis and serum leptin concentration in participants of the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Research & Therapy* 2012; 14.
32. Joffin N, Niang F, Forest a C, Jaubert AM. Is there NO help for leptin? *Biochimie* 2012; 94: 2104-10.
33. Ohba S, Lanigan TM, Roessler BJ. Leptin receptor JAK2/STAT3 signaling modulates expression of frizzled receptors in articular chondrocytes. *Osteoarthritis and Cartilage* 2010; 18: 1620-9.
34. Otero M, Lago R, Lago F, Reino JGG, Gualillo O. Signalling pathway involved in nitric oxide synthase type II activation in chondrocytes: synergistic effect of leptin with interleukin-1. *Arthritis Research & Therapy* 2005; 7:R581-R591

35. Gualillo O. Further evidence for leptin involvement in cartilage homeostases. *Osteoarthritis and Cartilage* 2007; 15: 857-60.
36. Gellber AC. Osteoarthritis. In: Imboden JB, Hellmann DB, Stone JH. Eds. *Current Diagnosis and Treatment in Rheumatology* 2nd ed. San Francisco: Mc Graw Hill; 2007.
37. Thomas T. The complex effects of leptin on bone metabolism through multiple pathways. *Current Opinion in Pharmacology* 2004; 4:295-300.
38. Vuolteenaho K, Koskinen A, Kukkonen M, Nieminen R, Paivarinta U. Leptin enhances synthesis of proinflammatory mediators in human osteoarthritic cartilage mediator role of NO in leptin-induced PGE2, IL-6, and IL-8 production. Hindawi Publishing Corporation. *Mediators of Inflammation* 2009: 1-10.
39. Setiyohadi B, Sumariyono, Kasjmir YI, Isbagio H, Kalim H. Nyeri. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata KM, Setiati S. Editor. *Buku ajar ilmu penyakit dalam*. Jilid III. Edisi IV. Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam FKUI, Jakarta. 2006. Hal. 2483-94.
40. Altman R, Asc E, Bloch G, et al. Development of criteria for classification and reporting of osteoarthritis of knee. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 1039-49.
41. Manek NJ, Lane NE. Osteoarthritis: current concepts in diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2000; 61(6): 1795-1804.
42. Felson DT. Osteoarthritis of the Knee. *N Engl J Med* 2006; 354: 841-8.
43. Schiphof D, Boers M, Sita MA. Differences in descriptions of Kellgren and Lawrence grades of knee osteoarthritis. *Bierma-Zeinstra. Ann Rheum Dis* 2008;67:1034-6.
44. Schiphof D, Klerk BM, Kerkhof HJM, Hofman A, Koes WB, et al. Impact of different descriptions of the Kellgren and Lawrence classification criteria on the diagnosis of knee osteoarthritis. *Bierma-Zeinstra. Annals of the Rheumatic Diseases* 2011;70:1422-7
45. Harada Y, Tokuda O, Fukuda K, Shiraishi G, Motomura T, et al. Relationship between cartilage volume using MRI and Kellgren-Lawrence radiographic score in knee osteoarthritis with and without meniscal tears. *AJR* 2011; 196: 298-304.
46. Altman RD, Lozada CJ. Laboratory findings in osteoarthritis. In: Moskowitz RW, Howell DS, Altman RD. Eds. *Osteoarthritis: Diagnosis and Medical/Surgical Management* 3rd ed. Philadelphia; WB Saunders; 2001: 293-309.
47. Ge Z, Hu Y, Heng BC, Yang Z, Ouyang H, et al. Osteoarthritis and therapy. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)*, 2006; 55(33): 493-500.
48. Purnamasari D. Diagnosis dan klasifikasi diabetes melitus. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata KM, Setiati S. Editor. *Buku ajar ilmu penyakit dalam*. Jilid II. Edisi IV. Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam FKUI, Jakarta. 2006. Hal.1880-83.
49. Lestariningsih. New definition and classification of chronic kidney disease and its clinical implication. In: Siregar P, Dharmezar, Nainggolan G, Lydia A, Marbun MBH, et al. Editor. *Naskah Lengkap, The 14<sup>th</sup> Jakarta Nephrology and Hypertension course "Update in Chronic Kidney Disease" and Symposium on Hypertention "Hypertension and New Guidelines"*. Pernefri 2014: 11-9.
50. Quantikine. Human Leptin Immunoassay. Catalog Number DLP00. For the quantitative determination of human Leptin concentrations in cell culture supernates, serum, and plasma. This package insert must be read in its entirety before using this product. For Research use only, not



for use in diagnostic procedures. Manufactured and Distributed by: R&D Systems, Inc. United States of America, e-mail: [info@rd-systems.com](mailto:info@rd-systems.com)

51. Bay-Jensen AC, Slagboom E, Chen-An P, Alexandersen P, Qvist P, et al. Role of hormones in cartilage and joint metabolism: understanding an unhealthy metabolic phenotype in osteoarthritis. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society* 2012; 20(5): 578-586.
52. Teichtahl AJ, Wluka AE, Proietto J, Cicuttini FM. Obesity and the female sex, risk factors for knee osteoarthritis that may be attributable to systemic or local leptin biosynthesis and its cellular effects. *Medical Hypotheses* 2005; 65: 312-15.
53. Ballou SP, Kushner I. Laboratory evaluation on inflammation. In: Harris ED, Budd RC, Firestein GS, et al, eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia. Pa Saunders Elsevier; 2005: Chap. 49.
54. Keenan RT, Swearingen CJ, Yazici Y. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels are poorly correlated with clinical measures of disease activity in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and osteoarthritis patients. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2008; 26: 814-9.
55. Bhatti MS, Akbri MZ, Shakoor M. Lipid profile in obesity. *J Ayub Coll Abbottabad* 2001; 13(1): 31-3.
56. Szczygielska A, Widomska S, Jaraszkiewicz M, Knera P, Muc K. Blood lipid profile in obese or overweight patients. *Ann Univ Mariae Curie Skłodowska Med* 2003; 58(2): 343-9.
57. Ouellette A, Makowski AL. Sexual dimorphism and osteoarthritis: The role of leptin. *AAOS Now* 2010.
58. Schmidt J. Relationship between serum and synovial fluid concentration of estradiol, leptin and the degree of osteoarthritis [thesis]. The Florida State University College of Human sciences 2010.