

Hubungan Derajat Penyakit Osteoarthritis Lutut dengan Neutrophil Lymphocyte Ratio pada Pasien di RSUD Al Fauzan Jakarta Periode 2019-2021

Feby Triana Suhaida*, Basuki Supartono, Pritha Maya Savitri, Via Rifkia

ABSTRACT

Knee osteoarthritis is a degenerative disease that occurs due to progressive damage of the cartilage knee joint. The severity of the disease can be determined based on the clinical condition and several investigations. This inspection is expensive, so other alternatives are needed. One of the markers of inflammation is the Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) but until now it has not been used to detect the severity of knee OA. This study aims to determine the relationship between the degree of knee OA and NLR. The method: cross-sectional design with medical record data of 75 knee OA patients at Al Fauzan General Hospital, Jakarta. The result: the highest distribution of patients old aged (≥ 60) years was 53 people (70,7%), 58 women (77.3%), with mild OA degree 45 people (60%), duration of OA history 4 years 74 people (98, 7%) and the highest BMI is obesity, 53 people (70.7%). The NLR values (< 2.1) for mild OA were 33 (71.7%) and NLR (> 2.1) for severe OA were 17 (58.6%). The significance test with Chi-Square obtained a p-value of 0.018 (< 0.05). Conclusion: there is a significant relationship between the degree of knee OA and NLR.

Keywords: Knee Osteoarthritis, Neutrophil Lymphocyte Ratio, Degree of Knee Osteoarthritis

Osteoarthritis (OA) lutut adalah penyakit degeneratif yang terjadi akibat kerusakan progresif tulang rawan sendi lutut.¹ Gejala yang paling sering terjadi pada OA lutut yaitu nyeri lutut, bengkak, dan kaku pada sendi lutut.¹ Secara global, OA lutut memiliki prevalensi 16% pada individu usia 15 tahun ke atas dan 22,9% pada individu usia 40 tahun ke atas.² Prevalensi OA lutut di Indonesia memiliki angka yang cukup tinggi yaitu 12,7% pada wanita dan 15,5% pada laki-laki.³ Prevalensi tersebut akan terus meningkat seiring bertambahnya usia, sehingga dibutuhkan diagnostik secara dini untuk menentukan derajat keparahan OA lutut dan untuk menentukan terapi selanjutnya. Derajat keparahan pada OA dapat ditentukan berdasarkan keadaan klinis pasien dan pemeriksaan penunjang lainnya.¹

Pemeriksaan klinis pada pasien dapat dilihat dari hasil anamnesis berupa keluhan pasien, riwayat penyakit sekarang, riwayat penyakit dahulu, dan faktor risiko seperti kelainan genetik dan kelainan bawaan yang dapat menyebabkan perubahan pada postur tubuh. Perubahan postur yang dapat menyebabkan kerusakan tulang rawan salah satunya adalah *scoliosis* dan *bowleg*.^{1,4} Sedangkan pemeriksaan penunjang yang dapat digunakan adalah Rontgen, USG, MRI, dan Bedah Artroskopi.¹

Pemeriksaan pada OA lutut bertujuan untuk menentukan derajat keparahan penyakit tersebut, sehingga dapat dilakukan terapi yang sesuai dengan keparahannya. Terapi pada OA dibagi menjadi dua yaitu terapi konservatif pada derajat OA ringan¹⁻³ berupa manajemen berat badan, terapi fisik dan rehabilitasi, *self management education*, dan terapi farmakologi untuk menurunkan rasa nyeri dan kekakuan pada pasien OA lutut.^{5,6,7} Selain itu, pada OA derajat berat (4) dapat dilakukan terapi operatif salah satunya yaitu *Total knee arthroplasty*.⁸

Pemeriksaan penunjang untuk mendiagnosis dan melihat derajat keparahan OA lutut biayanya

* Penulis korespondensi : febytrianasyuhaidah@gmail.com ; basuki@upnvj.ac.id

¹ Program Studi Kedokteran Program Sarjana FK UPN Veteran Jakarta

² Departemen Bedah Ortopedi FK UPN Veteran Jakarta

³ Departemen Kesehatan Matra dan Manajemen Bencana FK UPN veteran Jakarta

⁴ Departemen Farmasi FK UPN Veteran Jakarta

relatif mahal dan memberatkan pasien, padahal hal ini sangat penting untuk dasar terapi selanjutnya. Perlu ada alternatif lain yang relatif murah dan dapat dipercaya. Salah satu penanda yang dapat digunakan adalah marker inflamasi yaitu *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR).⁹ Menurut penelitian Koca *et al.*, (2019),¹⁰ NLR secara signifikan meningkat pada pasien dengan OA derajat berat dibandingkan OA derajat ringan dengan *P value* 0,009 dan berdasarkan hasil penelitian Buyukavci *et al.*, (2018) didapatkan nilai *cut off* NLR $\geq 2,1$ dengan sensitivitas 60% dan spesifisitas 64,5% untuk mendiagnosis OA lutut.

Pemeriksaan NLR tersebut belum banyak digunakan untuk mendeteksi derajat keparahan OA lutut. Padahal salah satu pemeran penting dalam patogenesis OA adalah inflamasi.¹¹ Proses inflamasi tersebut ditandai dengan adanya peningkatan sitokin inflamasi seperti TNF- α , dan IL-1 β yang dapat menyebabkan terjadinya degradasi tulang rawan sendi dan penurunan sintesis *Hyaluronic Acid* (HA) akibat adanya peningkatan *Reactive Oxygen Spesies* (ROS), sehingga akan muncul gejala kaku dan nyeri pada sendi karena fungsi HA sendiri sebagai pelumasan dan salah satu faktor regenerasi tulang rawan sendi.^{3,12} Selain itu, adanya mediator inflamasi juga akan meningkatkan aktivitas neutrophil yang menetap, dan secara bersamaan akan terjadi penurunan kadar limfosit.^{11,13} Sehingga, ketika dilakukan pemeriksaan NLR akan didapatkan nilai yang meningkat pada keadaan inflamasi. Oleh karena itu, peneliti tertarik melakukan penelitian ini dengan tujuan untuk mengetahui hubungan antara derajat penyakit osteoarthritis lutut dengan *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR) di RSUD Al Fauzan Jakarta Periode 2019-2021.

METODE

Penelitian yang digunakan adalah analitik observasional dengan menggunakan desain penelitian *cross-sectional*. Populasi pada penelitian ini adalah seluruh pasien di Rumah Sakit Umum Al Fauzan Jakarta Periode Januari 2019 – Agustus 2021 yang terdiagnosis OA lutut oleh dokter spesialis ortopedi dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Kriteria inklusi penelitian ini yaitu Pasien yang didiagnosis osteoarthritis lutut oleh dokter spesialis ortopedi, memiliki hasil pemeriksaan NLR, dan

tidak memiliki riwayat penggunaan steroid sebelum pemeriksaan NLR. Sedangkan pasien yang memiliki kriteria eksklusi seperti tidak memiliki data rekam medis yang lengkap, memiliki riwayat inflamasi sistemik seperti penyakit kardiovaskular, diabetes mellitus, dan gangguan sistem pernafasan, riwayat penyakit keganasan, dan memiliki riwayat artropati pasca infeksi atau trauma tidak dimasukkan kedalam sampel penelitian.

Penelitian ini menggunakan 75 pasien, yang diambil dengan menggunakan metode Total Sampling dari data rekam medis Poli Ortopedi RSUD Al Fauzan Jakarta. Dilakukan pada bulan November 2021 – Desember 2021 dengan persetujuan etik penelitian dari komite penelitian dan etik UPN Veteran Jakarta (470/XII/2021/KEPK).

Data yang digunakan yaitu karakteristik pasien berupa usia, jenis kelamin, *Body Mass Index* (BMI), Lama menderita OA, derajat OA, dan NLR. *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR) sebagai variabel *independen* dan derajat penyakit OA Lutut sebagai variabel *dependen*. NLR akan dibagi menjadi nilai NLR ($<2,1$) dan ($>2,1$) sedangkan derajat OA Lutut dibagi menjadi OA ringan (*Grade 1-3*) dan OA berat (*Grade 4*). Data diolah dengan menggunakan aplikasi statistik dengan uji analisis *Chi Square*, hubungan statistik yang bermakna dinyatakan apabila nilai $p < 0,05$.

HASIL

Distribusi Frekuensi Sampel Penelitian

Dari hasil penelitian pada 75 pasien osteoarthritis lutut, didapatkan kelompok usia terbanyak adalah usia Lansia (≥ 60) Tahun sebanyak 53 orang (70,7%). Didominasi oleh perempuan sebanyak 58 orang (77,3%), sedangkan berdasarkan BMI didapatkan frekuensi pasien terbanyak yaitu pada kategori obesitas sebanyak 53 orang (70,7%). Lama menderita OA terbanyak pada kategori ≤ 4 tahun sebanyak 74 orang (98,7%) dengan derajat OA terbanyak pada kelompok ringan 45 orang (60%) dan frekuensi NLR terbanyak yaitu pada NLR $< 2,1$ sebanyak 46 orang (61,3%). Data karakteristik pasien pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Sampel Penelitian

Karakteristik	Jumlah (N)	Presentase (%)
Usia*		
Pra Lansia (45-59)	22	29,3
Lansia (≥ 60)	53	70,7
Jenis Kelamin		
Laki-Laki	17	22,7
Perempuan	58	77,3
BMI*		
Normal	5	6,7
Overweight	17	22,7
Obesitas	53	70,7
Lama OA*		
≤ 4 Tahun	74	98,7
>4 Tahun	1	1,3
Derajat OA*		
Ringan	45	60
Berat	30	40
NLR*		
$<2,1$	46	61,3
$>2,1$	29	38,7

*Sumber : Penggolongan usia menurut Kementerian Kesehatan, (2016),¹⁴ BMI menurut *World Health Organization*, (2018),¹⁵ Lama menderita OA menurut Dunn *et al.*, (2020),¹⁶ Derajat OA menurut Supartono *et al.*, (2020),¹⁷ NLR menurut Büyükavci *et al.*, (2018).¹⁸

Hubungan derajat OA lutut dengan NLR

Pada variabel *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR) sebagai variabel independen dan derajat penyakit OA Lutut sebagai variabel dependen dilakukan uji *Chi Square* dalam bentuk tabel 2x2.

Berdasarkan hasil uji tersebut didapatkan nilai *p value* = 0,018. Hasil tersebut menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara derajat penyakit OA lutut dengan *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR). Data hasil analisis dengan uji *Chi Square* terlampir pada Tabel 2.

Tabel 2. Korelasi derajat OA lutut dengan NLR

NLR	Derajat OA				Total		P Value ($\alpha < 0,05$)
	Ringan		Berat		N	%	
	N	%	N	%	N	%	
$< 2,1$	33	71,7	13	28,3	46	100	0,018
$> 2,1$	12	41,4	17	58,6	29	100	
Total	45	60	30	40	75	100	

PEMBAHASAN

Analisis Univariat

Distribusi frekuensi usia terbanyak yaitu Lansia (≥ 60) sebanyak 53 orang (70,7%) dibandingkan pra lansia (45-59) tahun 22 orang (29,3%). Hal ini sejalan dengan penelitian Paerunan *et al.*, (2019)¹⁹ bahwa pasien OA lutut terbanyak diusia 60-75 tahun (74%). OA lebih banyak terjadi pada lansia disebabkan karena adanya konsekuensi dari proses

penuaan yang memungkinkan untuk terjadinya degenerasi tulang yang meningkat dan adanya proses regenerasi yang rendah. Penurunan proses regenerasi tersebut terjadi karena sel kondrosit yang mengalami abnormalitas dan rendahnya produksi glikosaminoglikan dan juga proteoglikan.²⁰

Distribusi frekuensi jenis kelamin terbanyak adalah perempuan 58 Orang (77,3%), dibandingkan dengan laki-laki yaitu sebanyak 17 Orang (22,7%). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan

Hardiyanti *et al.*, (2020) bahwa pasien OA lutut terbanyak adalah perempuan dengan jumlah 69 Orang (71,1%). Hal tersebut dikaitkan dengan adanya kejadian menopause pada perempuan diusia \pm 50 tahun. Berdasarkan teori, OA lutut secara drastis akan meningkat terutama setelah mencapai masa menopause, hal tersebut terjadi karena penurunan jumlah estrogen yang memiliki efek protektif terhadap penyakit. Efek protektif tersebut disebabkan karena reseptor estrogen pada sel kondrosit yang dapat meningkatkan produksi dari proteoglikan.²⁰

Distribusi frekuensi terbanyak *Body Mass Index* (BMI) yaitu pada pasien Obesitas sebanyak 53 Orang (70,7%) dibandingkan pasien dengan BMI normal dan *overweight*. Hasil tersebut sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Hardiyanti *et al.*, (2020)²¹ dan Glover *et al.*, (2016)²² bahwa pasien OA lutut terbanyak memiliki BMI dengan kategori obesitas. Obesitas merupakan salah satu faktor risiko yang umum ditemukan pada pasien OA lutut karena adanya tekanan berlebih pada obesitas memicu stres mekanik yang dapat menyebabkan kerusakan tulang rawan sendi. Peningkatan berat badan menyebabkan tumpuan pada sendi lutut meningkat, sehingga dapat menyebabkan terjadinya kerusakan pada ligament, kartilago, dan struktur lainnya. Tulang rawan sendi yang rusak akan kehilangan sifat kompresibilitasnya sehingga terjadi perubahan biofisika yaitu berupa degradasi proteoglikan dan kerusakan jaringan kolagen.^{1,23}

Distribusi frekuensi lama menderita OA lutut terbanyak yaitu \leq 4 Tahun sebanyak 74 Orang (98,7%). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Dunn *et al.*, (2020) yang mendapatkan jumlah penderita OA lutut terbanyak yaitu pada pasien dengan lama riwayat OA selama \leq 4 Tahun, hal tersebut secara teori berkaitan dengan progresifitas penyakit, adanya peningkatan rasa nyeri atau penurunan aktivitas pada penderita osteoarthritis. Progresifitas penyakit dikaitkan dengan adanya faktor risiko OA dan kejadian inflamasi yang jika terjadi dalam waktu lama akan meningkatkan derajat keparahan OA lutut.²⁰

Distribusi derajat OA lutut pada penelitian ini didapatkan hasil terbanyak pada OA ringan yaitu 45 Orang (60%) dibandingkan dengan OA berat 30 Orang (40%). Hasil ini sesuai dengan penelitian

Büyükavci *et al.*, (2018) dengan jumlah penderita OA derajat ringan-sedang sebanyak 165 Orang dan OA berat 69 Orang. Sedangkan untuk *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR) pada penelitian ini didapatkan jumlah terbanyak yaitu NLR ($<$ 2,1) 46 Orang (61,3%) dibandingkan dengan NLR ($>$ 2,1) sebanyak 29 Orang (38,7%). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Taşoğlu *et al.*, (2016)²⁴ didapatkan hasil jumlah NLR terbanyak yaitu pada pasien dengan NLR ($<$ 2,1) sebanyak 16 Orang.

Analisis Bivariat

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Büyükavci *et al.*, (2018) didapatkan nilai NLR yang secara signifikan meningkat pada pasien dengan derajat OA berat dibandingkan dengan OA ringan-sedang (*p value* $<$ 0,05) dengan sensitivitas 60% dan spesifisitas 64%. Sedangkan menurut penelitian Koca *et al.*, (2019) NLR dapat digunakan untuk test diagnosis OA lutut dengan sensitivitas 60% dan spesifisitas 71%. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian ini yaitu dengan menggunakan *cut off* 2,1 sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Büyükavci *et al.*, (2018) didapatkan hubungan bermakna antara derajat penyakit OA lutut dan NLR dengan *P Value* 0,018 ($<$ 0,05). Nilai *cut off* tersebut merupakan nilai yang digunakan pada osteoarthritis sebagai salah satu penyakit inflamasi kronik. Sedangkan, pada penyakit inflamasi akut salah satunya covid-19 nilai *cut off* NLR yang digunakan memiliki nilai yang berbeda yaitu 3,17.²⁵ Beberapa publikasi terkini menunjukkan bahwa NLR dapat digunakan sebagai penanda pada inflamasi kronik salah satunya osteoarthritis. Hal tersebut terjadi karena pada inflamasi kronik akan terjadi hipersekresi sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , IL-6, dan IL-8 yang menyebabkan terjadinya peningkatan neutrophil yang menetap.^{13,26}

Menurut penelitian Cai *et al.*, (2020) pada pasien osteoarthritis peningkatan neutrophil secara signifikan menandakan adanya kondisi buruk yang disebabkan oleh stimulasi inflamasi, yang secara bersamaan jumlah limfosit pasien akan menetap atau mengalami penurunan. Tetapi, pada inflamasi akut ketika terjadi pengeluaran sitokin inflamasi, dengan bersamaan akan terjadi penghancuran sel yang terinfeksi oleh CD8+ sehingga akan terjadi penurunan limfosit secara signifikan (limfopenia).²⁵

Oleh karena itu, ketika dilakukan pemeriksaan NLR dengan cara membagi jumlah neutrophil dan limfosit akan didapatkan hasil perhitungan NLR yang meningkat.²⁷ Hal tersebut sesuai dengan penelitian yg dilakukan oleh Gao *et al.*, (2019) yang menyatakan bahwa salah satu penanda yang digunakan untuk mencerminkan keseimbangan respon imun adalah NLR. Hasil penelitian tersebut mengevaluasi nilai diagnostik NLR sebagai penanda non-invasif dengan biaya yang terjangkau pada pasien OA lutut.

Pada penelitian ini derajat keparahan OA lutut tersebut dibagi menjadi derajat ringan (*grade* 1-3) dan derajat berat (*grade* 4).^{1,18} Berdasarkan salah satu studi yang telah dilakukan oleh Nelson (2014)²⁸ menunjukkan bahwa kadar TNF- α dan IL-1 β yang lebih tinggi berhubungan dengan peningkatan keparahan OA lutut. Selain itu, menurut hasil penelitian Gundogdu *et al.*, (2018) dikatakan bahwa peningkatan yang signifikan dalam kadar TNF- α sejajar dengan peningkatan derajat Kallgren-Lawrance pada osteoarthritis.²⁷

Hal tersebut sejalan dengan penelitian ini yaitu didapatkan hubungan yang bermakna antara derajat penyakit osteoarthritis dengan NLR. Didapatkan nilai NLR (<2,1) terbanyak pada derajat OA ringan sebanyak 33 Orang dan NLR (>2,1) terbanyak pada derajat OA berat sebanyak 17 Orang. Peningkatan NLR tersebut dikaitkan dengan adanya peningkatan sitokin inflamasi berupa TNF- α , IL-1 β , IL-6, dan IL-8. Hipersekresi mediator inflamasi tersebut akan menyebabkan terjadinya kerusakan jaringan sendi yang bila terjadi secara terus menerus akan meningkatkan derajat keparahan dari OA lutut. Sehingga ditemukan nilai NLR yang rendah banyak pada derajat OA ringan dan nilai NLR yang meningkat banyak ditemukan pada derajat OA berat.

Berdasarkan hasil tersebut, diharapkan penelitian ini dapat digunakan sebagai salah satu pertimbangan untuk menilai derajat keparahan OA lutut dengan menggunakan sebuah pemeriksaan alternatif, yaitu penanda inflamasi seperti NLR. Meskipun penelitian ini masih terbatas dalam jumlah sampel penelitiannya.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian ini dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara derajat penyakit osteoarthritis lutut dengan *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR) dengan p value 0,018 (<0,05). Peneliti menyarankan untuk menggunakan sampel yang lebih banyak dan memperhatikan faktor-faktor lain yang berpengaruh pada kejadian inflamasi yang belum diteliti dan dapat mempengaruhi hasil penelitian selanjutnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Supartono B. Penyembuhan pengapuran sendi lutut. Jakarta: Pusat Kajian Stem Cell Fakultas Kedokteran Universitas Pembangunan Nasional 'Veteran' Jakarta; 2016.
2. Cui A, Li H, Wang D, Zhong J, Chen Y, Lu H. Global, regional prevalence, incidence and risk factors of knee osteoarthritis in population-based studies. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2020;29–30:100587. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100587>
3. Supartono B. Hyaline cartilage regeneration on osteochondral defects by intraarticular injection of human peripheral blood CD34+ cells, hyaluronic acid and growth factor in a rat model. *Biomed J Sci Tech Res*. 2018;7(1):1–10.
4. Supartono B, Gamma R, Wiyono S, Yuli S. P-3 The influence of scoliosis towards secondary osteoarthritis of the knee joint in athletes. *Br J Sports Med*. 2016;
5. Allaey C, Arnout N, Van Onsem S, Govaers K, Victor J. Conservative treatment of knee osteoarthritis. *Acta Orthop Belg*. 2020;86(3):412–21.
6. Aqshadila MT, Suciati Y, Supartono B. Penurunan nyeri osteoarthritis lutut melalui latihan penguatan otot kuadrisep: Tinjauan pustaka sistematis dan meta analisis. *Semin Nas Ris Kedokt (SENSORIK II)*. 2021.
7. Supartono B, Rarasati T, Wiyono S, Suciati Y. O-4 Effectiveness of platelet-rich plasma in osteoarthritis of the knee joint. *Br J Sports Med*. 2016.

8. Jang S, Lee K, Ju JH. Recent updates of diagnosis, pathophysiology, and treatment on osteoarthritis of the knee. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):1–15.
9. Gao K, Zhu W, Liu W, Ma D, Li H, Yu W, et al. Diagnostic value of the blood monocyte–lymphocyte ratio in knee osteoarthritis. *J Int Med Res.* 2019;47(9):4413–21.
10. Koca TT, Baykara M, Koçyiğit BF. Diz osteoartriti radyolojik evrelemesi ile tam kan sayım parametreleri ve türevleri ilişkisi. *Cukurova Med J.* 2019;44(4):1364–70.
11. Ionițescu M, Vermeșan D, Haraguş H, Suci O, Todor A, Dumitrașcu C V., et al. Association of neutrophil to lymphocyte ratio with patient reported outcomes in knee osteoarthritis. *Appl Sci.* 2020;10(22):1–8.
12. Chow YY, Chin KY. The Role of Inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis. *Mediat Inflammations.* 2020;2020:19 pages.
13. Cai C, Zhang R, Xu X, Li G, Gou H. Diagnostic values of NLR and miR-141 in patients with osteoarthritis and their association with severity of knee osteoarthritis. *Exp Ther Med.* 2020;21(1):1–9.
14. Kementerian Kesehatan. Peraturan Menteri Kesehatan tentang Rencana Aksi Nasional Kesehatan Lanjut Usia Tahun 2016-2019 [Internet]. 2016. Available from: http://hukor.kemkes.go.id/uploads/produk_hukum/PMK_No._25_ttg_Rencana_Aksi_Nasional_Kesehatan_Lanjut_Usia_Tahun_2016-2019_.pdf
15. World Health Organization. Kategori IMT. 2018; Available from: <http://p2ptm.kemkes.go.id/infographic-p2ptm/obesitas/klasifikasi-obesitas-setelah-pengukuran-imt>
16. Dunn R, Greenhouse J, James D, Ohlssen D, Mesenbrink P. Risk scoring for time to end-stage knee osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative. *Osteoarthr Cartil* [Internet]. 2020;28(8):1020–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.12.013>
17. Supartono B, Amalia R, Satya I, Wiyono S. Corelation between x-ray grading scale and usg examination of knee joint osteoarthritis. *Orthop J Sport Med.* 2020;8(5_suppl5):2325967120S0011.
18. Büyükavci R, Aktürk S, Sag S. Comparison of blood platelet distribution width and neutrophil-lymphocyte ratio in patients with different grades of knee osteoarthritis. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2018;31(6):1035–9.
19. Paerunan C, Gessal J, Sengkey L. Hubungan antara usia dan derajat kerusakan sendi pada pasien osteoarthritis lutut di Instalasi Rehabilitasi Medik RSUP Prof. Dr.R.D. Kandou Manado Periode Januari-Juni 2018. *J Med dan Rehabil (JMR).*, 2019;1(3):1–4.
20. Rahmadiyah N, Tresnasari C, Alie IR. Hubungan antara usia dan jenis kelamin dengan derajat keparahan osteoarthritis lutut di RS Al-Islam Bandung Periode 1 Januari 2013-31 Desember 2015. *Pros Pendidik Dr* [Internet]. 2016;2(2):764–72. Available from: <http://karyailmiah.unisba.ac.id/index.php/dokter/article/view/4809>
21. Hardiyanti V, Devi M, Setiawan IMB, Wungou HPL. Correlation of Body Mass Index and Kellgren-Lawrence Degrees in Genu Osteoarthritis. *Scr SCORE Sci Med J.* 2020;2(1):1–5.
22. Glover TL, Goodin BR, King CD, Sibille KT, Herbert MS, Sotolongo AS, et al. with Knee Osteoarthritis. 2016;31(12):1060–7.
23. Nugraha AS, Widyatmoko S, Jatmiko SW. Hubungan obesitas dengan osteoarthritis lutut pada lansia di Kelurahan Puncangsawit Kecamatan Laweyan Surakarta. *Biomedika* [Internet]. 2015;7(1):15–8. Available from: <http://eprints.uns.ac.id/8368/1/144851308201011141.pdf>
24. Taşoğlu Ö, Bölük H, Şahin Onat Ş, Taşoğlu İ, Özgirgin N. Is blood neutrophil-lymphocyte ratio an independent predictor of knee osteoarthritis severity? *Clin Rheumatol.* 2016;35(6):1579–83.
25. Selanno Y, Widaningsih Y, Esa T, Arif M. Analysis of neutrophil lymphocyte ratio and absolute lymphocyte count as predictors of severity of COVID-19 Patients. *Indones J Clin Pathol Med Lab.* 2021;27(2):184.
26. Wibisana KA, Subekti I, Antono D, Nugroho P. Hubungan antara rasio neutrofil limfosit dengan

- kejadian penyakit arteri perifer ekstremitas bawah pada penyandang diabetes melitus tipe 2. *J Penyakit Dalam Indones.* 2019;5(4):184–8.
27. Gundogdu G, Gundogdu K. A novel biomarker in patients with knee osteoarthritis: adropin. *Clin Rheumatol.* 2018;37(8):2179–86.
28. Nelson FR t. A background for the management of osteoarthritic knee pain. *Pain Manag.* 2014;4(6):427–36.