

## Abstract

**Background:** Knee osteoarthritis is a multifactorial, inflammatory, degenerative joint disorder. One of many proinflammatory cytokines involved in knee osteoarthritis is the IL-1 family, such as IL-1 $\beta$ . The single nucleotide polymorphisms (SNP) of this inflammatory cytokine cause severity and progression of the disease. Our study aims to evaluate this gene polymorphism in knee OA among Indonesian population and find its association with severity and phenotype.

**Methods:** The case-control was done in 100 healthy knees and 130 knee OA (65 patients mild knee OA and 65 patients in moderate-severe knee OA) with age  $\geq 50$  years old and BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> without a history of trauma, autoimmune, or cancer. We performed a clinical evaluation with VAS, KOOS score, and EQ-5D-3L, and also radiographic evaluation with Kellgren Lawrence grading and ELISA assay for level of serum IL-1R1 and IL-1Ra. For the genotype analysis, we performed next-generation sequencing using polymerase chain reaction to find all gene variants located in IL-1R1 and IL1RN.

**Results:** We found a significant correlation between age  $\geq 60$  years old and obesity (p-value  $< 0.05$ ) with the incidence of primary knee OA. We also found three SNP rs871659, rs3771202, and rs3917238 associated with primary knee OA. However, the correlation was diminished after a multivariate analysis with the confounding factors. Sex-dependent differences were found in IL-1R1 rs871659\_Allele A in primary knee OA, whereas females with IL-1R1 rs871659\_Allele A had a higher prevalence in primary knee OA. No correlation was found between SNP of IL-1R1 and IL1RN with clinical findings, radiologic severity, and serum concentration of IL-1R1 and IL-1Ra (p $> 0.05$ ). However, we found a correlation between BMI and IL-1R1 rs3917238 genotype C/C with moderate-severe VAS. We also found the correlation between the EQ-5D-3L self-care index with obesity (p $< 0.05$ ) and between EQ-5D-3L pain and usual activity index with age  $\geq 60$  and obesity. Radiologic severity is only associated with age  $\geq 60$  years old (p $< 0.05$ ).

**Conclusion:** We found three SNP rs871659, rs3771202, and rs3917238 correlated as a predisposing factor of primary knee osteoarthritis in the Indonesian population. The severity based on clinical findings measured with VAS, KOOS, and EQ-5D-3L, radiographic severity, and serum concentration of IL-1R1 and IL-1Ra were not correlated with these gene polymorphisms.

**Keywords:** knee osteoarthritis, gene polymorphism, IL-1R1, IL1RN, IL-1Ra

## Intisari

**Latar Belakang:** Osteoarthritis lutut merupakan kelainan sendi multifaktorial, melibatkan proses inflamasi dan degeneratif. Salah satu dari banyak sitokin proinflamasi yang terlibat dalam osteoarthritis lutut adalah kelompok IL-1, seperti IL-1 $\beta$ . Polimorfisme nukleotida tunggal (SNP) dari sitokin inflamasi ini berhubungan dengan keparahan dan perkembangan penyakit. Penelitian kami bertujuan untuk mengevaluasi polimorfisme gen ini pada OA lutut pada populasi Indonesia dan menemukan hubungan dengan keparahan dan fenotipnya.

**Metode:** Kelompok kontrol terdiri dari 100 pasien dengan lutut sehat dan kelompok kasus dengan 130 pasien dengan OA lutut (65 pasien OA lutut ringan dan 65 pasien OA lutut sedang-berat) dengan usia  $\geq 50$  tahun dan  $\geq$  IMT 25 kg/m<sup>2</sup> tanpa riwayat trauma, autoimun, atau kanker. Kami melakukan evaluasi klinis dengan VAS, skor KOOS, dan EQ-5D-3L, serta evaluasi radiografi dengan grading Kellgren Lawrence dan *ELISA assay* untuk kadar serum IL-1R1 dan IL-1Ra. Untuk analisis genotipe, kami melakukan *next generation sequencing* menggunakan PCR untuk menemukan semua varian gen yang terletak di IL-1R1 dan IL1RN.

**Hasil:** Kami menemukan hubungan yang signifikan antara usia lebih dari 60 tahun dan obesitas ( $p < 0,05$ ) dengan kejadian OA lutut primer. Kami juga menemukan tiga SNP rs871659, rs3771202, dan rs3917238 terkait dengan OA lutut primer. Namun, tidak didapatkan korelasi setelah analisis multivariat dengan faktor perancu. Perbedaan terkait jenis kelamin ditemukan pada IL-1R1 rs871659\_Allele A pada OA lutut primer, yang mana wanita dengan IL-1R1 rs871659\_Allele A memiliki prevalensi yang lebih tinggi pada OA lutut primer. Tidak ditemukan korelasi antara SNP IL-1R1 dan IL1RN dengan temuan klinis, keparahan radiologis, dan konsentrasi serum IL-1R1 dan IL-1Ra ( $p > 0,05$ ). Namun, kami menemukan korelasi antara BMI dan IL-1R1 rs3917238 genotipe C/C dengan VAS sedang-berat. Kami juga menemukan korelasi antara indeks perawatan diri EQ-5D-3L dengan obesitas ( $p < 0,05$ ) dan antara nyeri EQ-5D-3L dan indeks aktivitas biasa dengan usia diatas 60 dan obesitas. Keparahannya radiologi hanya berhubungan dengan usia diatas 60 tahun ( $p < 0,05$ ).

**Kesimpulan:** Kami menemukan tiga SNP rs871659, rs377102, dan rs3917238 berkorelasi sebagai faktor predisposisi osteoarthritis lutut primer pada penduduk Indonesia. Tingkat keparahan berdasarkan temuan klinis diukur dengan VAS, KOOS, dan EQ-5D-3L, tingkat keparahan radiografi, dan konsentrasi serum IL-1R1 dan IL-1Ra tidak berkorelasi dengan polimorfisme gen ini.

**Kata kunci:** osteoarthritis lutut, polimorfisme gen, IL-1R1, IL1RN, IL-1Ra