

Artikel asli

KORELASI KADAR MATRIX METALLOPROTEINASES 3 (MMP-3) DENGAN DERAJAT BERATNYA OSTEOARTRITIS LUTUT

IGN Eka Imbawan, Tjokorda Raka Putra, Gede Kambayana
Divisi Reumatologi, Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Unud/RSUP Sanglah
Email: eka_imbawan@yahoo.com

ABSTRACT

Osteoarthritis (OA) is one type of arthritis which commonly found especially in elderly and become the common cause of disability in elderly people. Recently known that immunologic respons and homeostasis of cartilage metabolism have an important role, and MMP-3 as one of degradative enzyme which has a pivotal role in OA patogenesis. Aim of this study is to determine correlation between level of MMP-3 and radiographic grading of knee OA, in Sanglah Hospital, Denpasar Bali. An analytical cross sectional study was carried out in Polyclinic Sanglah Hospital, enrolled 76 samples with knee OA. Of all sample, 32 (42.1%) were males and 44 (57.9%) females. The mean of MMP-3 serum level is 25.2 ± 20.7 ng/ml. Radiographic grading of knee OA based on Kelgren and Lawrence criteria 4 (5.3%) grade 1, 29 (38.3%) grade 2, 28 (36.8%) grade 3 and 15 (19.7%) grade 4. The mean level of MMP-3 on grade 1 group is (24.7 ng/ml), grade 2 (17.8 ng/ml), grade 3 (28.3 ng/ml) and grade 4 is 32.8 ng/ml. Using Spearman's analyses, there were significant correlation between MMP-3 and radiographic grading of knee OA ($r = 0.25$ and $p = 0.03$).

There were significant positive correlation between MMP-3 and radiographic grading of knee OA.

Keywords: Osteoarthritis, MMP-3, Kelgren-Lawrence criteria

PENDAHULUAN

Osteoarthritis merupakan penyakit sendi yang ditandai oleh kehilangan tulang rawan sendi secara perlahan, berkombinasi dengan penebalan tulang subkondral dan terbentuknya osteofit pada tepi sendi, dan peradangan nonspesifik sinovium yang ringan.¹ Osteoarthritis merupakan tipe arthritis yang paling sering dijumpai. Prevalensinya cukup tinggi, terutama pada usia lanjut dan merupakan penyebab disabilitas utama yang berhubungan dengan penyakit pada individu usia lanjut.² Beberapa penelitian yang dilakukan di Indonesia seperti di Poliklinik Subbagian Reumatologi FKUI/RSCM didapatkan 43,82% pasien OA dari seluruh penderita penyakit reumatik yang baru berobat di poliklinik diantara tahun 1991 – 1994.³ Satu penelitian di Malang menemukan prevalensi OA lutut pada laki-laki dan

wanita usia 60-70 tahun masing-masing 10,7% dan 14,1%.⁴ Di Poliklinik Reumatologi RS Sanglah Denpasar, periode 2001 – 2002, OA merupakan kasus tertinggi (37%) dari semua kasus reumatik dan dari semua penderita OA tersebut didapatkan OA lutut sebanyak 97%.⁵

Sebagai tambahan pada beban disabilitas yang ada, pengeluaran yang besar pada masyarakat akan cenderung meningkat seiring meningkatnya harapan hidup.⁶ Osteoarthritis pula yang menyebabkan hilangnya jam kerja yang besar dan biaya pengobatan yang cukup tinggi dimana akibat dari pengobatan OA sampai saat ini belum memberikan hasil yang cukup memuaskan.^{7,8} Lutut adalah tempat yang sering berhubungan dengan ketidakmampuan tersebut dimana mendekati 25% individu usia 50 tahun keatas mempunyai keluhan

nyeri pada sendi lutut kesehariannya dalam hampir setiap bulannya dan hampir setengah dari mereka dengan gambaran OA lutut secara radiologis.^{9,10}

Selama ini OA sering dipandang sebagai akibat dari proses penuaan yang tidak dapat dihindari serta merupakan penyakit yang bersifat ireversibel. Saat ini diketahui bahwa ternyata peranan respon imunologis dan gangguan homeostasis dari metabolisme kartilago memiliki peranan penting dalam terjadinya osteoarthritis. Mekanisme utama OA yaitu adanya gangguan biomekanik serta gangguan biokimia.^{3,11,12} Pada mekanisme pertama faktor beban tubuh serta friksi dan kemampuan rawan sendi sebagai bantalan mekanik yang memegang peranan utama. Mekanisme kedua adalah terjadinya perubahan biokimiawi, yang mana hal ini mungkin dapat menjelaskan terjadinya OA pada persendian yang bukan merupakan penopang berat badan. Kedua mekanisme diatas saling berinteraksi.

Patogenesis OA dibagi menjadi primer dan sekunder. Patogenesis primer yaitu adanya gangguan homeostasis dari metabolisme kartilago dengan kerusakan struktur proteoglikan kartilago yaitu ketidakseimbangan degradasi dan sintesis tulang rawan sehingga menyebabkan terjadinya kerusakan tulang rawan dan diikuti oleh perubahan pada tulang subkondral dan diikuti oleh pembentukan osteofit.¹³ OA terjadi sebagai hasil dari kegagalan kondrosit dalam mensintesis matriks dengan kualitas yang baik.¹⁴ Adanya perubahan biomekanikal dan biokimia pada sendi menyebabkan reaksi kompensasi dari sel kondrosit berupa peningkatan sintesa matriks baru berupa proteoglikan, kolagen untuk memperbaiki perubahan yang terjadi. MMP-3 (stromelisin-1) merupakan enzim utama yang paling berperan dalam destruksi rawan sendi pada osteoarthritis selain MMP1, MMP9, dan MMP13. Dilain pihak, terjadi juga penurunan produksi enzim penghambatnya yaitu *Tissue Inhibitor Matrixmetallo Proteinases* (TIMPs) sehingga pada akhirnya akan menyebabkan terjadinya dominasi

aktivitas proteinase yang berujung pada terjadinya katabolisme dari kartilago.¹⁵⁻¹⁷

Sitokin proinflamasi yang terbentuk sebaliknya akan merangsang pembentukan MMP sehingga akan semakin menyebabkan terjadinya kerusakan proteoglikan rawan sendi, disamping menyebabkan peradangan pada sekitar tulang rawan, antara lain terjadinya sinovitis. Dilain pihak sitokin proinflamasi ini akan menekan atau menghambat kerja inhibitor matriks proteinase sehingga akan menyebabkan aktivitas MMP semakin besar karena berkurangnya inhibitor alamiahnya.^{15,18,19}

Pada osteoarthritis, respon dari kondrosit akibat adanya perubahan biomekanikal dan biokimia tersebut yaitu terbentuknya MMP-3 yang merupakan enzim degradatif tidak diimbangi oleh kerja inhibitornya yaitu TIMPs, sehingga terjadi pembentukan matriks dengan kualitas yang tidak baik.¹⁵ Perubahan pada tulang rawan ini akan menyebabkan juga perubahan pada tulang subkondral yaitu berupa penebalan dan peningkatan densitas mineral tulang, yang secara radiologi akan terlihat pada daerah tulang subkondral berupa sklerosis (eburnasi), siste dan gambaran osteofit.^{15,19}

Matriks metalloproteinase merupakan enzim yang paling penting dalam degradasi molekul makro matriks ekstra selular dalam jaringan penyambung yaitu proteinase atau endopeptidase yang memecah ikatan peptida internal dari suatu protein. Mereka dapat ditemukan didalam lisosom yang mana bekerja saat terjadi proses pengambilan protein secara endositosis atau dapat juga ditemukan ekstraselular didalam ruang periselular dan jauh dari sel. Secara alamiah enzim ini juga mempunyai penghambatnya yaitu TIMPs yang mana dalam proses normal yang terjadi mulai dari perkembangan embrio, morfogenesis, reproduksi maupun angiogenesis keseimbangannya teregulasi secara tepat. Dalam kondisi jaringan normal (*steady state tissue*), sintesis dan degradasi matriks ini berada dalam kondisi ekuilibrium dimana gangguan

pada keseimbangan ini akan menghasilkan berbagai penyakit.²⁰

Matriks metalloproteinase mempunyai kemampuan untuk memodifikasi integritas jaringan yang esensial pada beberapa aspek pada fisiologi normal termasuk dalam perkembangan embrionik, migrasi sel, penyembuhan luka dan resorpsi jaringan. Begitu juga sebaliknya terjadinya disregulasi atau aktivasi ekspresi MMP juga didapatkan pada kondisi patologis diantaranya seperti pada metastasis tumor, remodeling jantung dan pembuluh darah serta pada beberapa penyakit reumatik.²¹ Sebagian besar MMP disintesis dan disekresikan dalam bentuk inaktif berupa proenzim. Aktifitas MMP diatur dalam tiga tingkatan yaitu transkripsi gen, *posttranslational of zimogen* dan interaksi *secreted* MMPs dengan inhibitornya.²² Diperkirakan kebanyakan MMPs (kecuali MMP-2) langkah kunci dari regulasinya yaitu pada tingkat transkripsi.²³

Ekspresi gen MMP diatur melalui interaksi faktor transkripsi dan ko-aktifator serta protein ko-represor. Mekanismenya dimediasi melalui prostaglandin E₂ (PGE₂)-cAMP *dependent pathway*. Selain itu, aktivasi transkripsional juga dapat distimulasi oleh berbagai sitokin proinflamasi, hormon dan *growth factor*, seperti interleukin 1- β (IL-1 β), IL-6, *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α), *epidermal growth factor*, *Platelet Growth Factor* (PDGF) dan *basic fibroblast growth factor*.²² Selain itu beberapa faktor juga diketahui menghambat ekspresi gen MMP seperti indometasin, kortikosteroid dan interleukin-4.²⁴ Aktivitas MMP juga diatur oleh *tissue specific inhibitor*, yang mana empat telah diketahui yaitu TIMP1-4. TIMPs ini disekresikan oleh berbagai sel termasuk sel otot polos, makrofag serta aktivitasnya ditingkatkan oleh PDGF dan TGF- β dan juga baik ditingkatkan ataupun diturunkan oleh berbagai interleukin yang berbeda-beda.²⁵ Aktivasi MMP dalam bentuk inaktif (*zymogen*) dapat terjadi intraseluler, pada permukaan sel oleh MT-MMPs dan di ruang ekstraseluler

melalui aksi dari protease lain atau bahkan dari MMPs sebelumnya yang sudah aktif melalui proses yang disebut *stepwise activation*.

Stromelisin-1 (MMP-3) pertama kali diketahui pada tahun 1974 oleh Sapolsky, dkk.²¹ suatu metalloproteinase yang mempunyai aktivitas nonkolagenolitik yang didapatkan melalui ekstraksi tulang rawan sendi manusia. Stromelisin ini mendegradasi berbagai komponen matriks ekstraseluler yaitu mampu memecah berbagai protein plasma dan jaringan penyambung seperti proteoglikans, kolagen tipe IV, kolagen tipe V, kolagen tipe VII denaturasi kolagen tipe I, laminin, fibronektin, elastin, *α 1-protease inhibitor* dan immunoglobulin. Dari ketiga anggota stromelisin, MMP-3 (stromelisin-1) merupakan yang paling poten. MMP-3 dihambat oleh inhibitor alaminya yaitu TIMPs, α 2 makroglobulin dan ovostatin. Seperti halnya matriks metalloproteinase lainnya, MMP-3 mempunyai peran dalam proses fisiologis maupun patologis yang terjadi dalam tubuh. Peran fisiologisnya antara lain pada proses perkembangan dan morfogenesis, penyerapan jaringan (*tissue resorption*) maupun reproduksi. Sedangkan peran patologisnya didapatkan pada kejadian artritis, invasi tumor dan metastasis, penyembuhan luka dan aterosklerosis.^{20,26}

Penelitian ini bermaksud untuk mengetahui apakah kadar MMP-3 tersebut berhubungan dengan derajat berat kerusakan sendi lutut berdasarkan pemeriksaan radiologis pada pasien OA yang dirawat di Bagian Penyakit Dalam RS Sanglah-Denpasar.

BAHAN DAN CARA

Penelitian ini merupakan suatu studi potong lintang analitik korelatif tidak berpasangan melibatkan 76 penderita OA lutut yang datang di Poliklinik Reumatologi RSUP Sanglah Denpasar tahun 2010.

Diagnosis OA lutut ditetapkan berdasarkan kriteria Subcommittee American College of Rheumatology (ACR) yang diperoleh melalui anamnesis, pemeriksaan klinis dan foto lutut dengan kriteria adanya: (1). Nyeri lutut; (2). Memenuhi tiga dari enam hal berikut: a. umur > 50 tahun, b. kaku sendi < 30 menit, c. krepitus, d. nyeri tulang, e. pembengkakan tulang (*bone enlargement*), f. tidak teraba hangat pada perabaan; (3). Derajat kerusakan sendi berdasarkan gambaran radiologis kriteria Kellgren & Lawrence (derajat 0: radiologi normal; derajat 1: penyempitan celah sendi meragukan dan kemungkinan adanya osteofit; derajat 2: osteofit dan penyempitan celah sendi yang jelas; derajat 3: osteofit moderat dan multipel, penyempitan celah sendi, sklerosis moderat dan kemungkinan deformitas kontour tulang; derajat 4: osteofit yang besar, Penyempitan celah sendi yang nyata, sklerosis yang berat dan deformitas kontour tulang yang nyata). Keandalan penilaian foto rontgen lutut dengan penentuan nilai kappa.

Matrix Metallo Proteinases-3 (stromelisin-1) diukur dengan sistem Enzym Immunoassay (EIA) dari serum penderita, dinyatakan dalam ng/ml alat ukur. Distribusi data di uji dengan tes Kolmogorov-Smirnov dan Shapiro-Wilk, asosiasi dengan uji Spearman, Pearson serta uji T tidak berpasangan.

HASIL

Karakteristik sampel pada penelitian kami dapat dilihat secara lengkap pada tabel dibawah ini. Penilaian derajat kerusakan sendi menggunakan kriteria dari Kellgren & Lawrence. Pada pemeriksaan rontgen lutut tersebut pada 20 penderita OA lutut dilakukan oleh dua ahli radiologis dan didapatkan nilai kappa yaitu $\kappa = 0,6$. Selanjutnya, berdasarkan hasil uji kappa tersebut penilaian rotgen dilakukan oleh seorang ahli radiologis.

Terdapat kecendrungan semakin tinggi derajat kerusakan sendi berdasarkan radiologis didapatkan nilai kadar MMP3 serum yang semakin

Tabel 1. Karakteristik dasar penderita osteoarthritis lutut

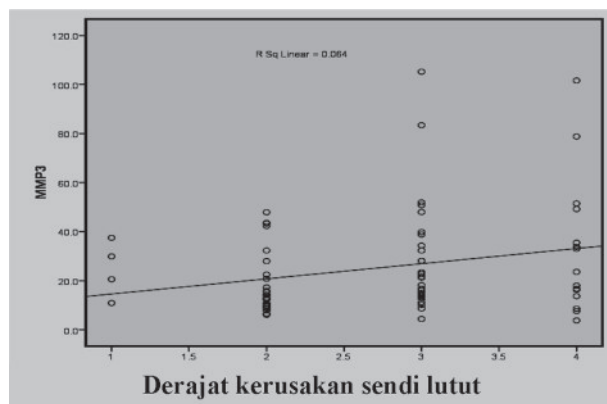
Karakteristik	Nilai
Laki / Perempuan	32 / 44
Umur (tahun) (rerata \pm SD)	61,9 \pm 9
Tingkat pendidikan	
Tidak sekolah	5 (6,6%)
SD	12 (15,8%)
SMP	3 (3,9%)
SMU	39 (51,3%)
Perguruan Tinggi	17 (22,4%)
Pekerjaan	
Tidak bekerja	13 (17,1%)
Buruh	2 (2,6%)
Petani	1 (1,3%)
PNS	51 (67,1%)
Swasta	4 (5,3%)
TNI-POLRI	5 (6,6%)
IMT (kg/m ²) (rerata \pm SD)	26 \pm 3,8
Kadar MMP3 (ng/ml) (rerata \pm SD)	25,2 \pm 20,7
Derajat kerusakan sendi berdasarkan rotgen (kriteria Kelgren&Lawrence)	
Grade 0	0 (0,0%)
Grade 1	4 (5,3%)
Grade 2	29 (38,3%)
Grade 3	28 (36,8%)
Grade 4	15 (19,7%)
Functional class OA	
Fc 1	2 (2,6%)
Fc 2	70 (92,1%)
Fc 3	4 (5,3%)
Fc 4	0 (0%)
Riwayat ulkus gastrointestinal	
Ya	23 (30,3%)
Tidak	53 (69,7%)
Onset keluhan (tahun)(rerata \pm SD)	3,5 \pm 3,7

meningkat. Korelasi antara kadar MMP3 serum dengan derajat kerusakan sendi didapatkan secara bermakna berkorelasi positif lemah ($r = 0,25$, $p < 0,05$, uji spearman). Jadi terdapat hubungan yang

searah dimana semakin tinggi kadar MMP3 serum didapatkan semakin berat derajat kerusakan sendi yang terjadi seperti terlihat pada tabel dan gambar berikut.

Tabel 2. Derajat kerusakan sendi dan nilai kadar MMP3 serum

Derajat kerusakan sendi berdasarkan rotgen (kriteria Kelgren & Lawrence)	Rerata MMP3 ng/ml (minimum – maksimum)
Derajat 1	24,7 (10,9 – 37,5)
Derajat 2	17,8 (6,1 – 47,9)
Derajat 3	28,3 (4,4 – 105,2)
Derajat 4	32,8 (3,8 – 101,6)



Gambar 2. Diagram hubungan antara kadar MMP3 serum dengan derajat kerusakan sendi lutut.

Korelasi antara kadar MMP3 serum dengan derajat kerusakan sendi didapatkan secara bermakna berkorelasi positif lemah ($r = 0,25$, $p = 0,03$).

Pada awalnya, untuk mengetahui besarnya pengaruh variabel lain terhadap kadar MMP3 serum dilakukan analisa dengan regresi logistik, namun pada penelitian ini untuk variabel sinovitis dan jumlah sendi yang terlibat didapatkan tidak berbeda pada sampel yaitu semua sampel dalam kondisi tidak terdapat sinovitis dan jumlah sendi lutut yang terlibat yaitu kedua sendi lutut. Selanjutnya untuk mengetahui bagaimana pengaruh adanya riwayat ulkus gastrointestinal terhadap kadar MMP3 serum dilakukan uji beda rerata (*independent t test*). Hasil

yang didapatkan yaitu tidak terdapat perbedaan rerata kadar MMP3 serum yang bermakna antara kelompok pasien dengan kecurigaan terdapat riwayat ulkus gastrointestinal dengan yang tidak ($p > 0,05$).

Pada penelitian ini kami juga mencoba mencari bagaimana hubungan antara usia dengan kadar MMP3 serum pasien dengan OA lutut. Dari hasil analisa uji korelasi antara usia dengan kadar MMP3 serum setelah dilakukan uji normalitas sebelumnya dan melihat dari variabel yang dihubungkan uji yang digunakan adalah korelasi Pearson. Hasil yang didapatkan yaitu tidak terdapat korelasi yang bermakna antara usia dengan kadar MMP3 serum pasien dengan OA lutut ($p = 0,28$, uji Pearson). Selain hubungan secara korelatif kami juga mencoba mencari hubungan antara usia dengan kadar MMP3 serum secara komparatif yaitu dengan uji T tidak berpasangan. Dalam uji ini, sebelumnya sampel dibagi dua berdasarkan kelompok usianya yaitu kelompok usia di bawah 60 tahun dan kelompok usia 60 tahun keatas.

Kemudian dilakukan uji normalitas dengan uji Shapiro-Wilk mengingat data kurang dari 50 sampel, dan didapatkan data dengan distribusi normal, sehingga uji dapat dilanjutkan dengan hasil tidak terdapat perbedaan rerata MMP3 yang bermakna antara kelompok usia dibawah 60 tahun dengan kelompok usia berusia 60 tahun keatas ($p = 0,47$). Jadi pada penelitian ini didapatkan tidak didapatkan adanya pengaruh usia terhadap kadar MMP3 serum pasien dengan OA lutut.

Selain itu kami juga mencoba mencari korelasi antara *functional class* dengan derajat kerusakan sendi yang terjadi. Sebelumnya dilakukan uji normalitas dengan uji Kolmogorov-Smirnov untuk mencari distribusi datanya dan didapatkan tidak berdistribusi normal, dan kemudian dilakukan transformasi. Melihat variabel pengukurannya adalah kategorik sehingga uji korelasi yang digunakan yaitu korelasi Spearman dengan hasil tidak terdapat korelasi yang

bermakna antara *functional class* dengan derajat kerusakan sendi penderita OA lutut ($p = 0,34$, uji Spearman).

DISKUSI

Osteoarthritis merupakan penyakit sendi yang ditandai oleh kehilangan tulang rawan sendi secara perlahan, berkombinasi dengan penebalan tulang subkondral dan terbentuknya osteofit pada tepi sendi, dan peradangan nonspesifik sinovium yang ringan.¹ Merupakan suatu penyakit yang berkembangnya secara perlahan yang ditandai dengan rasa sakit yang semakin meningkat secara bertahap, kekakuan sendi dan keterbatasan pada gerak sendi. Osteoarthritis merupakan tipe arthritis yang paling sering dijumpai. Prevalensinya cukup tinggi, terutama pada usia lanjut dan merupakan penyebab disabilitas utama yang berhubungan dengan penyakit pada individu usia lanjut.²

Pada penelitian ini diagnosis osteoarthritis lutut ditegakkan berdasarkan kriteria dari ACR dan dilakukan pemeriksaan radiologis untuk menentukan derajat kerusakan sendi lutut yang terjadi. Pada penelitian ini didapatkan rerata usia penderita yaitu 61,9 tahun dengan usia temuda 39 tahun dan tertua 84 tahun. Hal ini sesuai dengan teori bahwa usia merupakan salah satu faktor risiko untuk terjadinya OA walaupun mekanisme yang mendasarinya belumlah begitu jelas. Terdapat banyak penelitian yang mendukung hal ini, dimana didapatkan semakin tua seseorang semakin tinggi kemungkinan untuk menderita OA dimana hal ini diungkapkan pada sebuah studi cohort yang mendapatkan terjadinya peningkatan kejadian OA seiring meningkatnya usia, yaitu 27% pada individu dengan usia dibawah 70 tahun dan meningkat menjadi 44% pada individu dengan usia 80 tahun atau lebih.⁷ Studi lainnya juga mendapatkan peningkatan kejadian OA dari hanya 11,5% pada individu dibawah 70 tahun menjadi 19,4% pada individu dengan usia diatas 80 tahun. Studi lain, berdasarkan evaluasi klinis kejadian OA

3-4 kali lipat lebih tinggi diantara individu dengan usia diatas 60 tahun dibandingkan dengan individu dewasa usia diatas 20 tahun.²⁰

Terdapat juga studi lain yang memberikan gambaran umum bahwa mayoritas kejadian OA terjadi pada usia tua. Felson mendapatkan bahwa mendekati 25% individu usia 55 tahun keatas mempunyai keluhan nyeri pada sendi lutut dalam kesehariannya dalam setahun terakhir dan hampir setengahnya dengan osteoarthritis lutut radiografis. Studi lainnya mendapatkan kebanyakan individu dewasa usia diatas 55 tahun menunjukkan bukti telah mengalami osteoarthritis secara radiografis. Dari studi yang ada prevalensi osteoarthritis lutut sekitar 29 – 90% pada individu dengan usia 60 tahun atau lebih, dimana 10 – 12% nya mengalami lesi pada kartilagonya.⁷

Pada penelitian ini dari keseluruhan sampel didapatkan kejadian OA lutut lebih banyak pada perempuan yaitu sebanyak 57,9% dibandingkan dengan laki-laki yaitu sebanyak 42,1%. Hal yang sesuai juga didapatkan pada penelitian lain yaitu pada penelitian oleh Stitik dkk, mendapatkan bahwa pada usia 45 – 55 tahun kejadian OA seimbang antara laki-laki dan perempuan, namun setelah usia 55 tahun prevalensi OA meningkat pada perempuan dibandingkan laki-laki. Hal ini juga didapatkan pada data dari NHANES I menyatakan bahwa jenis kelamin adalah salah satu dari sekian faktor risiko yang ada yang berperan kuat dalam terjadinya osteoarthritis.

Kellgren dan Lawrence menyimpulkan bahwa prevalensi OA lebih tinggi pada wanita dan tidak berhubungan dengan pekerjaan maupun riwayat trauma sebelumnya. Hal ini kemungkinan adanya faktor hormonal yang berperan dalam kejadian OA. Perubahan metabolik seperti perubahan pada kadar hormon seks dan peningkatan rasio dari estrogen bebas dan progesteron yang terjadi sebelum dan sesudah menopause, mungkin terlibat pada terjadinya proses degeneratif sendi poliartikuler.³¹

Penilaian radiologis terhadap kerusakan sendi yang terjadi berdasarkan kriteria Kelgren & Lawrence uji reliabilitas yang dilakukan yaitu dengan uji kappa dengan hasil yang cukup memadai dengan nilai $k = 0,6$. Penelitian dari Kellgren dan Lawrence²⁹ tahun 1957 menyatakan bahwa terdapat korelasi yang signifikan dari penilaian oleh 2 orang observer dalam penilaian derajat kerusakan sendi yang terjadi dengan menggunakan kriteria diatas. Penelitian lain yang dilakukan oleh Masaaki Takasahi³² tahun 2004, dimana dalam penelitian tersebut juga menggunakan kriteria Kellgren dan Lawrence untuk menilai derajat kerusakan sendi yang terjadi, penilaiannya dilakukan oleh satu orang ahli radiologis.

Matriks metalloproteinase merupakan enzim yang paling penting dalam degradasi molekul makro matriks ekstra selular dalam jaringan penyambung yaitu proteinase atau endopeptidase yang memecah ikatan peptida internal dari suatu protein. Mereka dapat ditemukan didalam lisosom yang mana bekerja saat terjadi proses pengambilan protein secara endositosis atau dapat juga ditemukan ekstraselular didalam ruang periselular dan jauh dari sel. Secara alamiah enzim ini juga mempunyai penghambatnya yaitu TIMPs yang mana dalam proses normal yang terjadi mulai dari perkembangan embrio, morfogenesis, reproduksi maupun angiogenesis keseimbangannya teregulasi secara tepat. Dalam kondisi jaringan normal (*steady state tissue*), sintesis dan degradasi matriks ini berada dalam kondisi ekuilibrium dimana gangguan pada keseimbangan ini akan menghasilkan berbagai penyakit, hal inilah yang terjadi pada individu dengan osteoarthritis yaitu terjadi ketidakseimbangan antara pembentukan MMP3 ini dengan inhibitornya, dimana terjadi dominasi pembentukan enzim degeneratif tersebut yang mana hal ini menyebabkan terjadinya destruksi pada rawan sendi dimana akhirnya akan menimbulkan terjadinya OA.²⁰

Hal ini sejalan dengan hasil yang didapatkan pada studi ini yaitu didapatkan korelasi antara kadar MMP3 serum dengan derajat kerusakan sendi yang terjadi yaitu berkorelasi positif ($r = 0,25$, $p < 0,05$, uji spearman). Kadar rerata MMP3 pada penelitian ini didapatkan lebih tinggi yaitu 25,2 ng/ml dibandingkan dengan rerata kadar MMP3 individu normal yang pernah diteliti sebelumnya yaitu 17,1 ng/ml.³⁰ Terdapat kesesuaian hasil dengan penelitian lain yang juga menilai bagaimana hubungan kadar MMP3 serum dengan beratnya osteoarthritis lutut. Penelitian oleh Bambang Irawan, dkk.³³ tahun 2009 mendapatkan adanya hubungan antara kadar MMP3 cairan sinovium penderita OA lutut dengan tingkat keparahan OA berdasarkan indeks Lequesene yaitu suatu penilaian beratnya OA berdasarkan kondisi klinis pasien ($p = 0,031$).

Seperti yang sudah dibahas terdahulu bahwa kadar MMP3 cairan sinovial linier dengan kadar MMP3 serum penderita sehingga ditarik kesimpulan walaupun penelitian ini tidak sama persis menghubungkan kadar MMP3 dengan adanya kerusakan sendi berdasarkan gambaran foto rontgen lutut, namun setidaknya menggambarkan adanya pengaruh MMP3 serum yang signifikan terhadap gradasi keparahan osteoarthritis lutut berdasarkan klinis penderita. Terdapat juga satu penelitian oleh Kensaku, dkk.³⁴ tahun 2002 yang mendapatkan bahwa rerata kadar MMP3 serum pasien osteoarthritis panggul dengan onset dan perkembangan yang cepat (*rapidly destructive osteoarthritis of the hip*) secara signifikan lebih tinggi (rerata MMP3, $114,47 \pm 176,24$ ng/ml) dibandingkan dengan OA panggul biasa (rerata MMP3, $22,79 \pm 32,17$ ng/ml, $p < 0,01$), dimana dari hasil ini dapat memberikan gambaran terdapatnya peranan MMP3 dalam progresifitas terjadinya osteoarthritis. Penelitian lain oleh Stefan Lohmander³⁵ tahun 2005 mendapatkan bahwa penderita OA lutut dengan kadar MMP3 serum awal (*baseline*) yang lebih tinggi, didapatkan dengan

kecenderungan terjadinya progresifitas penyempitan celah sendi yang lebih tinggi dibandingkan dengan kadar MMP3 serum awal yang rendah (OR = 4,12, p = 0,037) dimana disimpulkan bahwa kadar MMP3 awal ini merupakan prediktor yang signifikan untuk kejadian penyempitan celah sendi pada pasien OA lutut.

Seperti yang telah dijelaskan terdahulu, bahwa tingkat keparahan kerusakan sendi lutut berdasarkan kriteria Kellgren dan Lawrence, dimana dalam kriteria tersebut penyempitan celah sendi merupakan salah satu penilaian untuk masing-masing gradasi keparahan yang terjadi, yang mana semakin tinggi derajatnya didapatkan penilaian celah sendi yang semakin menyempit. Hal ini dapat memberikan gambaran bahwa terdapat peranan dari kadar MMP3 serum dalam hubungannya dengan tingkat keparahan OA lutut berdasarkan gambaran rotgennya.

Pada penelitian ini kekuatan korelasi yang didapatkan dengan korelasi positif lemah, kemungkinan disebabkan oleh beberapa hal yaitu pertama pada penelitian ini yang diperiksa adalah MMP3 serum bukan MMP3 cairan sinovium, dimana seperti dijelaskan sebelumnya bahwa MMP3 diproduksi oleh kondrosit yang ada di sinovium. Terdapat penelitian dari Mahmoud, dkk tahun 2005 yang mendapatkan korelasi antara nilai MMP3 cairan sinovium dengan serum dengan kekuatan korelasi yang cukup dengan nilai $r = 0,639$, jika korelasi ini lebih tinggi kemungkinan akan memberikan hasil yang berbeda, sehingga apabila kadar MMP3 yang diperiksa adalah MMP3 cairan sinovium kemungkinan akan dapat memberikan hasil yang berbeda pula, selain itu kadar MMP3 yang diperiksa lebih spesifik disebabkan oleh proses kelainan pada sendi dan bukan dari tempat lain.³⁹ Kedua pada kriteria eksklusi, yaitu untuk penyakit ulkus gastrointestinal hanya berdasarkan pemeriksaan klinis semata dan tidak dilakukan pemeriksaan yang lebih spesifik dan objektif dalam

menilai kelainan yang terjadi, sehingga kurang memberikan gambaran yang sebenarnya pada kelainan yang terjadi.

Namun demikian, terdapat juga penelitian dengan hasil yang berbeda mengenai hubungan MMP3 dengan derajat kerusakan sendi berdasarkan rontgen tersebut. Penelitian oleh Purwanto³⁶ pada tahun 2007, mendapatkan hasil bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara kadar MMP3 serum dengan derajat kerusakan sendi lutut berdasarkan gambaran rotgen menurut kriteria Kellgren dan Lawrence. Pada penelitian ini subjek yang dilibatkan sebanyak 35 individu dengan OA lutut dengan analisa statistik komparasi dengan uji Fisher ($p = 0,849$).

Hasil yang berbeda ini selain dari permasalahan perbedaan hasil karena analisa statistik dan jumlah sampel pada penelitian yang lebih kecil, secara teoritis melihat dari patogenesisnya memungkinkan juga untuk mendapatkan hasil penelitian yang berbeda. Penelitian lain oleh Masaaki tahun 2004 yang melibatkan subjek penelitian sebanyak 71 pasien OA lutut dengan analisa statistik korelatif menggunakan uji spearman mendapatkan tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kadar MMP3 serum dengan derajat kerusakan sendi berdasarkan gambaran rotgen menurut kriteria Kellgren dan Lawrence ($p = 0,466$). Hal ini dapat dijelaskan dari bagaimana patogenesis terjadinya OA yaitu pada saat terjadinya pembentukan enzim degeneratif, selain MMP3 terbentuk juga MMP yang lain yaitu MMP1, MMP9 maupun MMP13. Seperti yang sudah disebutkan sebelumnya bahwa kerja dari enzim degeneratif ini juga sangat dipengaruhi oleh aktivitas inhibitor alamiahnya yaitu TIMP. Jadi selain MMP3 masih ada faktor lain yang berperan dalam terjadinya OA walaupun berbagai sumber yang ada menyatakan bahwa dari semua enzim degeneratif yang terbentuk tersebut MMP3-lah yang paling poten.³⁰

Pada penelitian ini terdapat variabel yang dapat mempengaruhi kadar MMP3 serum yaitu adanya ulkus gastrointestinal. Bagaimana pengaruh tersebut dianalisa dengan metode statistik uji beda rerata (*independent t test*). Hasil yang didapat yaitu tidak terdapat perbedaan rerata kadar MMP3 serum yang bermakna antara kelompok pasien dengan kecurigaan terdapat ulkus gastrointestinal dengan yang tidak ($p > 0,05$). Dari beberapa penelitian yang ada didapatkan adanya hubungan antara kadar MMP3 dengan kejadian ulkus. Penelitian oleh Tomita M, dkk.³⁷ tahun 2009 mendapatkan bahwa kadar MMP3 secara signifikan lebih tinggi pada tempat terjadinya ulkus dibandingkan di daerah antrum yang memberikan dugaan bahwa MMP3 mungkin berperan dalam proses penyembuhan ulkus. Penelitian oleh Yen³⁸ tahun 2010 mendapatkan adanya polimorfisme dari promoter MMP3 berkorelasi dengan adanya ulkus duodenum karena H. pylori pada wanita Taiwan ($p < 0,05$).

Pada ulkus gastrointestinal seperti penyakit ulkus peptikum MMP-3 mRNA didapatkan dalam jaringan granulasinya. MMP-1 juga terdeteksi pada jaringan granulasi dan garis permukaan epitelium gastrointestinal serta MMP-7 dalam mukosa epitelium ulkus. Pemeriksaan imunolokalisasi dari usus mendapatkan MMP-3 pada matriks ekstraselularnya pada bagian dimana proliferasi otot polos dan degradasi mukosa terjadi. Hal ini memberikan dugaan bahwa MMP-1 dan MMP-3 terlibat dalam proses penyembuhan ulkus, yang mana MMP-7 berperan pada remodeling epitel pada ulkus gastrointestinal.³⁰

Hasil dari analisa uji beda rerata diatas dimana menyatakan tidak ada perbedaan kemungkinan disebabkan oleh karena pada penelitian ini usaha diagnosis untuk menetapkan subjek dengan diagnosis ulkus gastrointestinal hanya berdasarkan penilaian klinis semata dimana tidak dilakukannya pemeriksaan penunjang untuk diagnosis pastinya yaitu pemeriksaan endoskopi.

Untuk variabel luar yaitu adanya sinovitis atau tidak, pada penelitian ini semua subjek kami dapatkan tanpa adanya kejadian sinovitis, hal ini sesuai mengingat bahwa osteoarthritis bukan merupakan penyakit sendi akut. Begitu juga dengan jumlah sendi yang terlibat, pada subjek penelitian ini kami dapatkan kedua sendi terlibat sehingga tidak dilakukan analisis.

Dalam penelitian ini kami mencoba melakukan analisa tambahan untuk mengetahui bagaimana pengaruh usia terhadap kadar MMP3 serum pasien dengan OA lutut. Hal ini sekiranya cukup penting untuk diketahui mengingat kebanyakan pasien yang mengalami OA terjadinya pada usia lanjut. Dari analisa korelatif dan komparatif ternyata dapat dihasilkan kesimpulan yaitu tidak terdapat hubungan atau pengaruh faktor usia terhadap tingginya kadar MMP3 serum pasien dengan OA lutut.

Hal ini dapat dijelaskan dari bagaimana patogenesis dan faktor risiko untuk terjadinya OA. Usia hanya merupakan salah satu dari sekian banyak faktor risiko untuk terjadinya OA, dan dari patogenesis dan patomekanisme terjadinya OA dikatakan merupakan suatu peristiwa yang kompleks baik itu perubahan yang terjadi karena proses biokimia maupun biomekanikal yang diperlukan untuk dapat memicu terjadinya pelepasan enzim degeneratif dalam hal ini MMP3, sehingga hal ini mungkin dapat menjelaskan fenomena bagaimana ketiadaan pengaruh usia terhadap kadar MMP3 serum pada pasien dengan OA lutut. Sedangkan untuk *functional class* dengan derajat kerusakan sendi kami juga dapatkan tidak terdapat korelasi yang bermakna, hal ini mungkin dapat dijelaskan bahwa pada *functional class*, data yang kami dapatkan sebarannya tidak normal mengingat pada sampel didominasi dengan *functional class* II yaitu sebanyak 92% sehingga pada analisa hasil yang kami dapatkan kurang menunjukkan kondisi sebenarnya untuk uji korelasi yang dilakukan.

KESIMPULAN

Pada penelitian terdapat korelasi positif yang bermakna antara kadar MMP-3 (stromelisin-1) serum dengan derajat kerusakan sendi secara radiologis pada pasien dengan OA lutut. Masih diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui bagaimana peran matriksmetaloproteinase dalam hal ini MMP3 khususnya dalam proses terjadinya osteoarthritis mengingat hasil penelitian yang ada belum menunjukkan suatu konsistensi.

DAFTAR RUJUKAN

1. Berenbaum F. Osteoarthritis, pathology and pathogenesis. In: Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH, editors. *Primer on the rheumatic diseases*. 13th ed. New York: Springer Science & Business Media; 2008. p.229-34.
2. Kenneth DB. Osteoarthritis. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, editors. *Harrison Principles of Internal Medicine*. 16th ed. McGraw-Hill Companies; 2005.p.2036-44.
3. Isbagio H. Peran densitas tulang pada etiopatogenesis osteoarthritis. Dibacakan pada Seminar and Workshop on Osteoarthritis di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya; 1996, Malang. (Tesis)
4. Kalim H, Handoko K. Masalah penyakit rematik di Indonesia serta upaya-upaya penanggulangannya. In: Setyo B, Kasjmi YI, Mahfudzoh S, editors. *Naskah lengkap Temu Ilmiah Rematologi*, Jakarta, 2000.
5. Raka Putra T. Osteoarthritis lutut. Buku proseding naskah lengkap Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XI, Ilmu Pendidikan Penyakit Dalam FK Udayana / RS Sanglah Denpasar; 2003, Denpasar.
6. Sarzi-Putini P. Osteoarthritis: An overview of the disease and its treatment. *Shermin Arthritis Rheum* 2005;35(1):1-10.
7. Felson DT, Zhang Y. An update on the epidemiology of knee and hip osteoarthritis with a view to prevention. *Arthritis & Rheumatism* 1998;41:1343-55.
8. Manek NJ, Lane NE. Osteoarthritis: current concept in diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2000;6:1795-804.
9. Pai YC, Dwyer WZ, Chang RW, Sharma L. Effect of age and osteoarthritis on knee proprioception. *Arthritis & Rheumatism* 1997;40:2260-5.
10. Peat G, McGarney R, Ceoft P. Knee pain and osteoarthritis in older adult: a review of community burden and current use of primary health care. *Ann Rheum Dis* 2001;60:91-7.
11. Broto HR. Rawan sendi pada osteoarthritis. In: Setyohadi B, Kasjmir YI, Mahfudzoh S, editors. *Naskah lengkap Temu Ilmiah Reumatologi*; 2000, Jakarta.
12. Poole AB, Howell DS. Etiopathogenesis on osteoarthritis. In: Moskowitz RW, Howell DS, Altman RD, Buckwalter JA, Goldberg VM, editors. *Osteoarthritis diagnosis and medical/surgical management*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2001.p.29-43.
13. Bleasel JF. Aetiological pathway. Osteoarthritis & inflammatory arthritis: osteoarthritis. *Aplar J of Rheumatology* 1998;2:148-51.
14. Paul D. Osteoarthritis: clinical features. In: John Klippel, editor. *Primer on rheumatic disease*. 3rd ed. New York: Arthritis Foundation; 2008. p.224-8.
15. Brandt KD. Management of osteoarthritis. In: Kopman WJ, editor. *Arthritis of allied conditions. A textbook of rheumatology*. 13rd ed. Baltimore: William & Wilkins; 1997. p.1393-1403.

16. Hasty KA, Raife RA, Kang AH, Stuart JM. The role of stromelysin in the cartilage destruction that accompanies inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:388-97.
17. Yamada H, Stephens RW, Nagawa T, McNicol D. Human articular cartilage contains an inhibitors of plasma activator. *J Rheumatol* 1988;15:1138-1143.
18. Pelletier JM, Lajenesse D, Pelletier J. Etiopathogenesis of osteoarthritis. In: Koopman WJ, editor. *Arthritis and allied condition. A textbook of rheumatology*. 15th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.p.1403-22.
19. Ghosh P. The cartilage and subcondral bone in osteoarthritis. *Aplar J of Rheumatology* 1998;2:175-6.
20. Hideaki N. Woosener JF. Matrix metalloproteinase. *J Biol Chem* 1999; 274:1491-4.
21. Charles BJ, David CS, David MH. Matrix metalloproteinases: a review of their structure and role in acute coronary syndrome. Department of Internal/Cardiology. USA: Wake Forest University; 2003.
22. Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinase. Vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad and the ugly. *Circ Res* 2002;90:251-62.
23. Ye S. Polymorphism in matrix metalloproteinases gene promotores: implication in regulation of gene expression and susceptibility of various disease. *Matrix Biol* 2000;19:623-9.
24. Creemers EEJM, Cleutjens JPM, Smith JFM, Daemen MJAP. Matrix metalloproteinase inhibition after myocardial infarction: a new approach to prevent heart failure? *Circ Res* 2001;89:281-90.
25. Fabunmi RP, Sukhova GK, Sugiyama S, Libby P. Expression of tissue inhibitor of metalloproteinase-3 in human atheroma and regulation in lesion-associated cells. *Circulation* 1998;83:270-8.
26. Murphy G, McGuire MB, Russel RGG, Reynolds J. Characterization of collagenase, other metalloproteinases and an inhibitor (TIMP) produced by human synovium and cartilage in culture. *Clin Sci* 1981;61:711-9.
27. R. Altman. The ACR criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheumatism* 1986: 1039-49.
28. Cole BJ, Berger R, Brown C, Rosenberg A. Lower extremity concideration: knee. In: Moskowitz RW, Howell DS, Altman RD, Buckwalter JA, Goldberg VM, editors. *Osteoarthritis diagnosis and medical/surgical management*. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001.p.524-46.
29. Kellgren JH, Jeffry M, Ball J. Atlas of standard radiograph. Oxford: Black well Scientific; 1963.
30. Naito K. Measurement of matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibition of metalloproteinase-1 (TIMPs) in patients with knee osteoarthritis comparison with generalized osteoarthritis. *Rheumatology* 1999;38:510-5.
31. Rottensten K. Monograph series on aging-related disease IX. *Osteoarthritis Health Canada* 1997;17:1-20.
32. Masaaki. Relationship between radiographic grading of osteoarthritis and the biochemical marker for arthritis in knee osteoarthritis. *Arthritis research & Therapy* 2004;6:208-12.
33. Irawan B. Hubungan antara kadar matriksmetalloproteinase 3 cairan sendi dengan tingkat keparahan klinis osteoarthritis lutut. *Berkala Kesehatan Klinik* 2009;15: 125-30.

34. Kensaku. Significant increases in serum and plasma concentrations of matrix metalloproteinases 3 and 9 in patients with rapidly destructive osteoarthritis of the hip. *Arthritis & Rheumatism* 2002;46:2625-31.
35. Stefan L. Use of the plasma stromelysin (matriks metalloproteinase-3) concentrations to predict joint space narrowing in knee osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2005; 52:3160-7.
36. Purwanto, Barkah D, Kertia N. Hubungan antara kadar Matriks Metalloproteinase-3 (MMP-3) serum dan gradasi radiografik pada osteoarthritis lutut. UGM; 2007. (Tesis)
37. Tomita. Potential role for matrix metalloproteinase-3 in gastric ulcer healing. *Digestion* 2009;79:23-9.
38. Yen YC. Matrix metalloproteinase-3 promoter polymorphism but not dupe-H. pylori correlate to duodenal ulcer in H. pylori-infected females. *BMC Microbiol* 2010;13:10-21.
39. Mahmoud RK, El Ansary, Kamal HM, El Seed NH. Matrix metalloproteinases MMP-3 and MMP-1 levels in sera and synovial fluids in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Ital J Biochem* 2005;54: 248-57.