

ASOSIASI KADAR YKL-40 SERUM DENGAN PENYEMPITAN CELAH SENDIPADA OSTEOARTRITIS LUTUT SIMPTOMATIS

Farid Irawanto, Arianti, Yuliasih, Juwono Soeroso
Divisi Rheumatologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Unair/
RSUD Dr Soetomo Surabaya
Email: faried_dr@yahoo.com

ABSTRACT

Osteoarthritis (OA) is the leading cause of chronic disability in population. Because individuals with early stages of the disease are often asymptomatic, a biomarker of early OA may be useful. YKL-40, a major secretory protein of human chondrocytes and synovial cells, is increased in the serum and synovial fluid of individuals with joint or cartilage disease. This study evaluated serum levels YKL-40 in patients with knee OA and its relation with joint space narrowing. YKL-40 were assayed in serum samples from 44 patients (36 women, 8 men, mean age 50 – 60) with symptomatic OA of the knee joint. YKL-40 assayed by immunoassay and joint space narrowing by ultrasound. OA severity was assessed by the measurement degree of joint space width with ultrasound. Statistical analysis was performed to determine association between serum marker and radiological joint space width. The mean (standard error) YKL-40 level was 82.66 ng/ml in patients with knee OA. The serum levels of YKL-40 and joint space narrowing were significantly correlated (Spearman test $r = 0.769$; $p < 0.01$) in patients with symptomatic knee OA. Serum YKL-40 may be a marker of joint inflammation in symptomatic OA.

Keywords: YKL-40, joint space narrowing, symptomatic knee OA

PENDAHULUAN

Osteoarthritis adalah suatu sindroma klinis akibat perubahan struktur rawan sendi dan jaringan sekitarnya yang ditandai dengan menipisnya kartilago secara progresif yang disertai dengan pembentukan tulang baru pada trabekula subkondral dan terbentuknya tulang baru pada tepi sendi (osteofit). Secara histopatologis osteoarthritis ditandai dengan menipisnya kartilago disertai pertumbuhan dan remodelling tulang diikuti dengan atrofi dan destruksi tulang sekitarnya, akibatnya menimbulkan nyeri yang pada stadium lanjut menimbulkan kecacatan.¹

Protein YKL-40 (disebut juga *Human Cartilage Glycoprotein 3*, anggota gen mamalia) diambil dari derivat berat molekul 40-kdMW dan kode huruf pertama dari 3 N-terminal asam amino

[*tyrosine* (Y), *lysine* (K), dan *leucine* (L)]. Sampai saat ini belum ada marker untuk penderita awal osteoarthritis. Dilaporkan YKL-40 disintesis oleh sel kondrosit dan sel-sel sinovial dari penderita OA. YKL-40 merupakan tanda peradangan sendi. Analisis imunohistokimia dari biopsi sel tulang rawan sendi yang diambil dari sendi pinggang penderita OA ditemukan adanya YKL-40 pada sel-sel tulang rawan terutama pada bagian tengah dan superfisial dan pada sel-sel tulang rawan di daerah kaput femur yang diperkirakan memiliki beban biomekanikal. Ekspresi YKL-40 pada sel tulang rawan dari tulang rawan normal adalah rendah dan tidak terdeteksi. Kadar YKL-40 meningkat pada cairan sinovial dan serum penderita OA lutut derajat berat dibanding penderita normal serta terdapat korelasi adanya kadar YKL-40 pada serum

dan cairan sinovial; dengan nilai 10 – 15 kali lebih tinggi pada cairan sinovial.²⁻⁴

Sangat jarang penderita OA datang ke dokter dengan fase dini. Pada umumnya penderita datang ke klinik karena nyeri sendi. Penyebab nyeri pada OA antara lain sinovitis, *mall-alignment* sendi. Pada OA yang mengalami sinovitis/inflamasi banyak ditemukan YKL-40.⁵

Magnetic Resonance Imaging (MRI) mengevaluasi struktur kartilago artikuler lebih jelas dibandingkan foto polos. Disamping itu juga, MRI dapat mengetahui kerusakan kartilago pada OA stadium awal. Keterbatasan alat serta harga mahal menjadi pertimbangan utama pemilihan MRI sebagai alat diagnostik dan monitor progresifitas OA. Modalitas radiologi terbaru seperti ultrasonografi muskuloskeletal (USG MSK) frekuensi tinggi menawarkan penilaian sendi osteoartritik secara keseluruhan.⁶

Perbandingan foto polos standar dengan USG MSK mengenai penyempitan sendi dan ketebalan kartilago saling melengkapi dalam monitor progresifitas OA lutut. Keduanya dapat digunakan sebagai parameter monitor. Kerusakan permukaan kartilago lutut terutama pada meniskus medial dan berkurangnya ketebalan kartilago serta protrusi meniskus medial menjadi petanda OA derajat awal.⁷

Ultrasonografi muskuloskeletal merupakan salah satu metode diagnostik yang telah digunakan sejak beberapa dekade. Perkembangan teknologi USG MSK saat ini mendorong peningkatan penggunaannya di bidang rematologi, bedah ortopedi, kedokteran olah-raga dan radiologi.⁸ Sebagai alat bantu non-invasif ahli rematologi, dalam praktek sehari-hari maupun penelitian klinik yang memungkinkan korelasi langsung dengan presentasi klinis.^{9,10}

Ultrasonografi muskuloskeletal sangat direkomendasikan untuk mengevaluasi kelainan sendi lutut. Gambaran karakteristik berupa sendi osteoartritik, penyempitan celah sendi, sklerosis

tulang subkondral dan osteofit dalam sudut sendi dapat diikuti setelah proses berjalan beberapa tahun. Sebagai perbandingan terhadap foto polos standar, USG MSK mampu menampilkan kartilago, struktur jaringan lunak dan efusi sendi.¹¹

Beberapa petanda biokimia dalam deteksi inflamasi OA seperti *Cartilage Oligomeric Matrix Protein* (COMP), *Matrix Metalloproteinases* (MMPs), *C-Reactive Protein* (CRP), TIMPs (*Tissue Inhibitor Of Metalloproteinases*), YKL-40 serum, piridinolin urin. YKL-40 serum merupakan suatu protein yang terbanyak ditemukan pada media kultur tulang rawan yang mengalami inflamasi. Diharapkan YKL-40 serum dapat menjadi petanda inflamasi lokal yang lebih sensitif. Kadar YKL-40 serum berkorelasi secara bermakna dengan kadar YKL-40 cairan sendi dimana kadar di sendi 10 – 15 kali di banding di dalam serum.^{2,12}

Dibutuhkan berbagai penelitian tentang YKL-40 untuk dapat membuktikan sebagai petanda biokimia yang menggambarkan progresifitas pada OA.¹³ Diharapkan USG MSK dapat digunakan dalam monitor progresifitas OA. Pemeriksaan USG MSK secara sistematis dapat sebagai *guideline* yang menggambarkan abnormalitas dari kartilago artikuler serta sangat sensitif dalam mendeteksi perubahan sinovium termasuk proliferasi di dalamnya.^{7,14,15}

Penelitian awal ini untuk mencari adakah asosiasi antara kadar YKL-40 serum dengan penyempitan celah sendi melalui pemeriksaan USG MSK pada penderita OA lutut simptomatis. OA lutut paling sesuai untuk mewakili pemeriksaan kadar biomarker karena perubahan kadar biomarker di sirkulasi lebih tampak bila mengenai sendi besar yang mengalami artritis.¹²

BAHAN DAN CARA

Penelitian ini merupakan penelitian bersama yang dilakukan secara observasional analitik dengan rancang bangun *cross-sectional* pada pasien OA

lutut yang berkunjung ke Poli Rematologi Instalasi Rawat Jalan RSUD Dr Soetomo Surabaya.

Sampel penelitian terpilih melalui kriteria inklusi dan eksklusi dari populasi penelitian (periode Januari – Juli 2009). Jumlah sampel dihitung dengan persyaratan, derajat kepercayaan (*error type α*) = 0,05 dan kekuatan (*1-error β*) = 90%, besar sampel dihitung berdasarkan rumus besar sampel untuk penelitian korelatif dan didapat 38 orang pasien OA lutut simptomatis di Poli Rematologi RSUD Dr Soetomo yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi mulai Januari – Juli 2009. Variabel bebas kadar YKL-40 serum dan variabel tergantung penyempitan celah sendi lutut.

Pada penelitian ini digunakan kriteria OA lutut didasarkan pada diagnosis klinis dan radiologik menurut ACR 1986. Diagnosis OA ditegakkan pada sampel yang datang dan memenuhi kriteria inklusi oleh dokter Poli Rematologi RSUD Dr Soetomo. Homogenitas sampel di ambil dari populasi kelompok penderita OA lama dan baru yang datang, dengan membawa foto radiologis polos dari lutut.

YKL-40 diambil dari sediaan serum darah oleh petugas Laboratorium Prodia pada saat datang di Poli Rematologi RSUD Dr Soetomo, diukur menggunakan kit *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) di Laboratorium Prodia Surabaya. Variabel ini mempunyai skala data rasio. Sedangkan penyempitan celah sendi lutut diukur menggunakan alat ultrasonografi *General Electric* (GE) *Medical Systems*, Jepang dengan transduser linear frekuensi 7 – 12 MHz oleh dua ahli radiologi (*double-blinded examiner*) dengan waktu yang berbeda. Pemeriksaan dilakukan pada lutut simptomatik di daerah suprapatella dengan posisi supine dengan sudut fleksi lutut sebesar 30°. Pada aspek supra-patella anterior, dilakukan evaluasi pada bursa supra dan prepatella. Pada aspek infra-patella anterior, tendon patella dievaluasi. Pada lutut medial, pemeriksaan longitudinal dan transversal ligamen kolateral medial dan ujung anterior meniskus medial (posisi

supine, external rotasi tungkai atas, dengan fleksi lutut sebesar 10°) yang akan membuka celah sendi sehingga evaluasi meniskus lebih baik. Pada lutut sisi lateral, evaluasi dilakukan di ligamen kolateral lateral longitudinal dan transversal serta ujung anterior meniskus lateral.

Didapatkan penyempitan bila jarak maksimum diameter antero-posterior bursa suprapatella 3 mm dan atau jarak dari tepi luar sisi meniskus medial ke ujung tibial plateu kurang dari 1 mm. Variabel ini mempunyai skala nominal.

Penderita OA lutut yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi akan mengisi lembar persetujuan medik, mengisi lembar formulir identitas dan data dasar. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan fisik oleh dokter, pengambilan 10 ml darah vena dengan semprit steril untuk pemeriksaan YKL-40, LED dan parameter laboratorium lainnya. Pemeriksaan USG MSK pada lutut penderita yang nyeri dan dilakukan di Instalasi Radiologi (Gedung Diagnostik Centre) RSUD Dr Soetomo Surabaya dengan uji kesepakatan hasil foto dilakukan oleh dua spesialis radiologi.

Lokasi penelitian di Unit Rawat Jalan RSUD Dr Soetomo, untuk pemeriksaan laboratorium dilakukan di Patologi Klinik RSUD Dr Soetomo dan Laboratorium Prodia Surabaya. Pemeriksaan ultrasonografi pada lutut penderita dilakukan di Departemen/SMF Radiologi Gedung Diagnostik Centre RSUD Dr Soetomo Surabaya. Waktu penelitian Januari 2009 – Juli 2009.

Analisis menggunakan SPSS for Windows version 17.0. Uji normalitas Kolmogorov-Smirnov yang digunakan untuk melihat distribusi data variabel yang diteliti, apakah menggambarkan sebaran data normal atau tidak. Spearman correlations untuk menentukan asosiasi antara variabel bebas YKL-40 serum (data rasio) dan penyempitan celah sendi (data nominal) karena sebaran data tidak normal. Hubungan antara dua variabel diprediksi dengan menghitung koefisien korelasi (*r*) dimana 0,00 – 0,199 interpretasi sangat lemah; 0,20 – 0,399

interpretasi lemah; 0,40 – 0,599 interpretasi sedang; 0,60 – 0,799 interpretasi kuat; 0,80 – 0,100 interpretasi sangat kuat. Analisis *interrater reliability* menggunakan *Kappa statistic* untuk mengetahui konsistensi antara dua pemeriksa (yang dilakukan *double-blind*). Didapatkan nilai *interrater reliability* yakni Kappa = 0,78 ($p < 0,001$), 95% CI (0,787 – 0,933). Nilai $p < 0,001$ bermakna terdapat korelasi yang bermakna antara dua penguji.

HASIL

Penelitian dilakukan mulai Januari 2009 sampai dengan Juli 2009 di Poli Rematologi RSUD Dr Soetomo Surabaya, dari 3247 penderita rawat jalan didapatkan 1892 penderita OA. Berdasarkan hasil penghitungan besar sampel total minimal untuk penelitian ini adalah 38 penderita, dengan demikian pengambilan sampel sebesar 44 penderita OA lutut yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi memenuhi syarat untuk dianalisis.

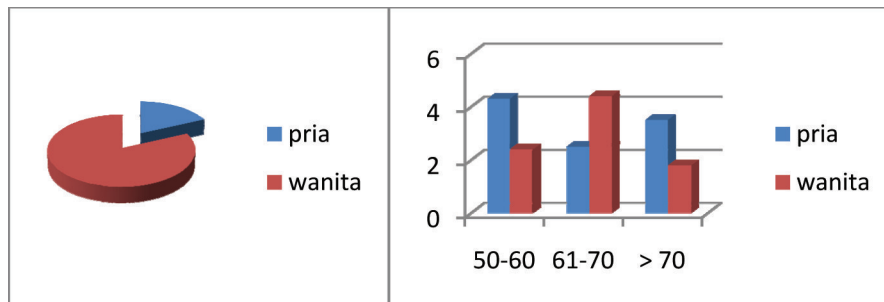
Pada penelitian ini didapatkan 36 penderita OA wanita (81,8%) dan 8 penderita OA pria (18,2%). Jumlah penderita OA wanita lebih banyak daripada pria dengan rasio sebesar 9 : 2. Pada Tabel 1 dapat dilihat, usia terbanyak pada kelompok 50 – 60 tahun yakni 23 penderita, dengan rentang usia dari 50 tahun hingga 82 tahun (umur rerata 60 tahun). Dari 44 penderita, hanya kami dapatkan 3 penderita yang berusia diatas 70 tahun dan ketiganya berjenis kelamin wanita. Data penelitian sebelumnya

Tabel 1. Karakteristik umum sampel penelitian

Variabel	Frekuensi	Persentase	Nilai rerata	SD
Jenis kelamin				
Pria	8	18,2	-	-
Wanita	36	81,8	-	-
Total	44	100,0		
Usia				
50 – 60	23	52,3	-	-
61 – 70	18	40,9		
> 70	3	6,8		
Total	44	100,0		
YKL-40		-	121,30	82,66
Median	95,83			
Modus	300,00			
Range	280,76			
Minimum	19,24			
Maximum	300,00			
Percentiles				
25	61,44			
50	95,83			
75	151,82			

mengenai derajat keparahan radiologik penderita OA lutut diperoleh pada kelompok usia 50 – 60 dan 61 – 70 tahun terbanyak 16 dan 6 penderita dengan tingkat keparahan derajat 2, pada kelompok usia > 70 tahun terbanyak 2 penderita dengan tingkat keparahan derajat 3.

Dari data penelitian bersama kami, didapatkan frekuensi 44 penderita OA lutut dengan tingkat keparahan derajat 1 sebanyak 5 penderita (11,4%), derajat 2 sebanyak 22 penderita (50%), derajat 3 sebanyak 13 (29,5%) dan derajat 4 sebanyak 4 penderita (9,1%). Jumlah penderita OA lutut dengan

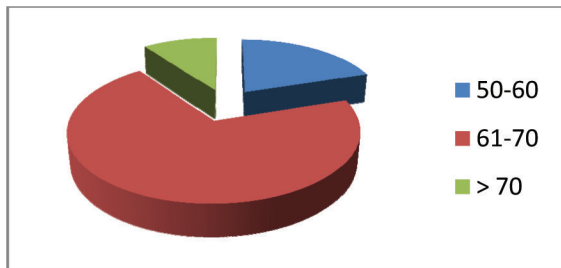


Gambar 1. Distribusi sampel menurut jenis kelamindan kelompok umur

derajat keparahan ringan (derajat 1 + 2) sebanyak 27 penderita (61,4%) dan derajat berat (derajat 3 + 4) sebanyak 17 penderita (38,6%).

Kadar YKL-40 pada sampel penelitian memiliki range 280,76 dengan nilai terendah 19,24 ng/ml dan tertinggi lebih dari 300,0 ng/ml. Nilai median 95,83 ng/ml dengan SD 82,66.

Dari 44 sampel, frekuensi penderita OA lutut dengan penyempitan celah sendi sebanyak 20 penderita dengan 3 penderita pria (15%) dan 17 penderita wanita (85%). Hal ini didukung dengan data radiografis mengenai tingkat keparahan radiografik foto polos, lebih sedikit jumlah penderita yang tingkat keparahan radiografik derajat berat, dimana terbanyak pada derajat radiografik 3 (13 penderita) dan derajat radiografik 4 (4 penderita). Dari 20 penderita dengan penyempitan celah sendi, kami dapatkan terbanyak di kelompok usia 61 – 70 tahun (14 penderita, 70%). Berikutnya 4 penderita di kelompok usia 50 – 60 tahun dan dua penderita di kelompok usia > 70 tahun.



Gambar 2. Distribusi penyempitan celah sendi pada USG MSK dengan kelompok umur

Kadar YKL-40 serum penderita OA lutut antara 19,24 ng/ml sampai 300,00 ng/ml dengan median 92,25 ng/ml. Kadar YKL-40 serum yang disertai dengan penyempitan celah sendi pada OA lutut antara 79,60 ng/ml sampai 300,00 ng/ml. Hubungan antara YKL-40 serum dengan penyempitan celah sendi dinilai dengan korelasi Spearman, didapatkan $r = 0,769$; $p < 0,01$.

PEMBAHASAN

Didapatkan penderita wanita sebanyak 36 orang (81,8%) dan pria sebanyak 8 orang (18,2%) dari 44 orang penderita yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Perbandingan antara penderita wanita:pria adalah 9 : 2. Soeroso, dkk.¹⁶ menyebutkan bahwa wanita lebih sering terkena OA lutut sedangkan pria lebih sering terkena OA paha, pergelangan tangan dan leher. Di samping itu, jenis kelamin mempengaruhi timbulnya OA. Pada usia di bawah 45 tahun, frekuensi OA pada kedua jenis kelamin sama sedangkan di atas 50 tahun lebih sering terjadi pada wanita.¹⁷

Berdasarkan kriteria inklusi maka subjek penelitian kami pada penderita OA yang berusia di atas 50 tahun. Dari semua faktor risiko untuk timbulnya OA, usia adalah faktor terkuat. Prevalensi dan beratnya OA semakin meningkat dengan bertambahnya usia. OA hampir tidak pernah pada anak-anak, jarang pada usia di bawah 40 tahun dan tersering pada usia di atas 50 tahun.¹⁸ Rerata pria mendapatkan OA lutut pada usia 59,7 tahun dengan puncak pada usia 64 tahun, sedangkan wanita 65,3 tahun dengan puncak pada usia 74 tahun.

Nilai kadar YKL-40 serum pada penelitian ini bervariasi dengan nilai minimum 19,24 ng/ml dan maksimal lebih dari 300 ng/ml. Ini karena pemeriksaan YKL-40 serum dilakukan pada penderita OA baru dan lama. Hal ini sesuai dengan penelitian Volck pada 39 penderita OA lutut yang mendapatkan nilai YKL-40 serum dengan nilai terendah 26 ng/ml dan nilai tertinggi 565 ng/ml. Johansen²² mendapatkan perbedaan rentang nilai YKL-40 serum penderita OA lutut pada stadium awal dan pada stadium lanjut; rentang nilai YKL-40 serum pada OA stadium awal adalah 29 – 315 ng/ml dan rentang nilai YKL-40 serum pada OA stadium lanjut adalah 67 – 1648 ng/ml. Pemeriksaan serum YKL-40 merefleksikan derajat inflamasi OA dimana meningkat tinggi pada inflamasi yang berat.^{3,4,19}

Berdasarkan data Quidel Corporation, San Diego-USA, konsentrasi YKL-40 serum dewasa sehat antara 25 – 93 ng/ml pada wanita dan 24 – 125 ng/ml pada pria (usia kurang dari 60 tahun) dengan nilai median 43 ng/ml, tidak ada variasi circadian.⁸ Johansen, dkk.² melaporkan bahwa nilai YKL-40 serum akan meningkat pada dewasa sehat yang berusia di atas 70 tahun.

Johansen²² menyebutkan bahwa kadar YKL-40 cairan sinovial sepuluh kali lebih tinggi dibandingkan kadar YKL-40 serum; selanjutnya dikemukakan hasil penelitian bahwa pada penderita OA lutut (baik stadium awal maupun lanjut), didapat korelasi yang signifikan antara kadar YKL-40 serum dan kadar YKL-40 cairan sinovial (korelasi Spearman $r=0,49$, $p<0,01$). Dilakukan pemeriksaan kadar YKL-40 serum karena pengambilan sampel dari cairan sinovial bersifat invasif dan memerlukan keahlian khusus. OA lutut mewakili sendi terbesar dari tubuh sehingga paling sesuai untuk pemeriksaan kadar biomarker artritis, dimana perubahan kadar biomarker dalam sirkulasi lebih tampak apabila mengenai sendi besar.¹²

Dalam kriteria eksklusi disebutkan bahwa fibrosis/sirosis hati, kanker kolorektal, kanker payudara, metastase tulang tidak termasuk sampel penelitian karena YKL-40 serum juga diekspresikan oleh sel tulang, *vascular smooth muscle*, sel epitel mamae, sel ganas, sel makrofag dan sel liver yang mengalami fibrosis. YKL-40 dikenal sebagai prekursor hialuronan yang dapat mempengaruhi konsentrasi hialuronan lokal.^{3,20} Demikian juga dengan DM sebagai salah satu kriteria eksklusi karena beberapa penelitian menemukan peningkatan kadar YKL-40 serum pada penderita DM yang terkait resistensi insulin.²¹

Pada penelitian ini belum disingkirkan penggunaan obat-obat steroid dan obat anti-inflamasi karena subjek penelitian adalah penderita OA lama dan baru (yang telah mengkonsumsi obat-obatan). Johansen²² menyebutkan bahwa terjadi

penurunan kadar YKL-40 serum sebesar 30% pada penggunaan prednison selama 30 hari. Adanya sinovitis mempengaruhi kadar YKL-40 serum dan cairan sinovial. Didapat kadar YKL-40 serum dan cairan sinovial penderita inflamasi sinovial akut yang berat lebih tinggi bermakna ($p < 0,05$) dibandingkan penderita tanpa sinovitis, sinovitis ringan dan sedang.²²

Frekuensi penderita OA lutut dengan penyempitan celah sendi sebanyak 20 penderita dengan 3 penderita pria (15%) dan 17 penderita wanita (85%). Dari 20 penderita dengan penyempitan celah sendi, kami dapatkan terbanyak di kelompok usia 61 – 70 tahun (14 penderita, 70%). Penyempitan celah sendi diketahui sebagai metoda yang diterima dan digunakan oleh para ahli dalam mengevaluasi progresifitas OA lutut. Didapatkan sensitivitas yang lebih baik pada penelitian kohort dengan efektivitas pemberian DMOAD dimana variabilitas terkait adanya perbedaan status klinis serta faktor teknik.²³

Pada berbagai penelitian, penyempitan celah sendi direkomendasikan sebagai pengukuran *outcome* pada OA untuk mengetahui progresifitas kerusakan anatomi yang telah terjadi.^{9,24-26} Dari 82 subjek (44 wanita, 38 pria) didapatkan hilangnya kartilago femorotibial (FT) sisi medialis sesuai dengan meningkatnya derajat penyempitan sendi. Pada sendi FT medial, setiap peningkatan derajat keparahan foto polos radiologi (derajat 0 – 3) terjadi hilangnya kartilago femur sebesar 1,86 (0,33) mm, kartilago tibia sebesar 1,00 (0,32) mm.²⁷

Keen²⁸ mendapatkan penyempitan celah sendi sebesar 40% dari 36 subyek OA lutut simtomatik pada USG MSK. Penelitian ini menunjukkan bahwa sendi yang nyeri berhubungan dengan kelainan patologi seperti penyempitan celah sendi, adanya efusi sendi.

Pembacaan radiologi oleh dua dokter radiolog Sub Bagian Muskuloskeletal Dr Paulus Rahardjo SpRad dan Dr Rossy Setiawan SpRad. Reliabilitas

interpretasi kedua radiolog dinilai dengan *interclass correlation test* dan didapatkan nilai 0,78 (95% CI 0,787 – 0,933), $p < 0,001$.

Pada penelitian ini kami dapatkan kadar YKL-40 serum pada penderita dengan penyempitan celah sendi pada OA lutut antara 79,60 ng/ml sampai 300,00 ng/ml. Hubungan antara YKL-40 serum dengan penyempitan celah sendi dinilai dengan korelasi Spearman, didapatkan $r = 0,769$; $p < 0,01$. Adanya hubungan antara peningkatan kadar YKL-40 serum dengan penyempitan celah sendi dapat membantu menilai progresivitas OA lebih dini sehingga dapat melakukan tindakan preventif sedini mungkin. Kadar YKL-40 serum yang tinggi menunjukkan degradasi dan inflamasi yang berat pada penderita OA sehingga pertimbangan tindakan bedah yang lebih agresif untuk mencegah kerusakan maupun kecacatan yang lebih berat.

Dari 40 penderita OA lutut simptomatik bilateral dan 10 OA lutut simptomatik unilateral, didapatkan 47% penderita dengan penyempitan celah sendi pada pemeriksaan USG MSK yang berkorelasi dengan skor VAS yang lebih tinggi serta tingkat keparahan radiografis yang lebih berat.⁹

Gambaran USG MSK pada 88 penderita OA lutut simptomatik mendapatkan penyempitan celah sendi lebih berat pada kondilus femoralis sisi medial dibandingkan sisi lateral dengan konsentrasi YKL-40 serum tertinggi pada durasi OA lutut lebih dari 20 tahun. Konsentrasi YKL-40 serum yang lebih tinggi mengindikasikan tingkat kerusakan kartilago, yang dapat digunakan sebagai *assessment* kerusakan.¹¹

Dilanjutkan dengan penekanan pada evaluasi erosi tulang pada lutut 88 penderita OA simptomatik didapatkan nilai median penyempitan celah sendi sebesar 1,25 mm (1,12 – 1,36mm) dengan kadar YKL-40 serum 138 ng/ml (89,5 – 175,0 ng/ml). Peningkatan kadar YKL-40 serum setelah durasi 5 tahun sebesar $83,68 \pm 33,65$ ng/ml, setelah 10 tahun $138,22 \pm 48,88$ ng/ml, setelah 15 tahun sebesar $209,30 \pm 79,36$ ng/ml dan setelah 20 tahun sebesar

$218,50 \pm 106,51$ ng/ml. Dengan nilai *cut-off* 84,5 ng/ml, sensitifitas YKL-40 serum sebesar 69,5% dan spesifisitas YKL-40 serum sebesar 51,7%. Peningkatan YKL-40 serum dapat digunakan sebagai indikator derajat kerusakan yang terjadi pada kartilago OA lutut simptomatik.¹¹

Peneliti lain melakukan penelitian kohort prospektif mengenai prediktor klinis dan gambaran USG MSK selama tiga tahun (penelitian *multi centre* yang disponsori oleh EULAR) pada 600 penderita OA lutut mendapatkan penyempitan celah sendi dengan HR 2,63 (95% CI, 1,70 – 4,06).⁸

KESIMPULAN

Sebagai kesimpulan dari penelitian yang kami lakukan adalah kadar YKL-40 serum yang meningkat berasosiasi dengan penyempitan celah sendi penderita OA.

DAFTAR RUJUKAN

1. Doherty M, Jones A, Cawston TE. In: Maddison TJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN, editors. Osteoarthritis. Oxford textbook of Rheumatology. 2nd ed. Oxford, New York: Oxford University Press; 1998.p.1515-53.
2. Johansen JS, Hvolris J, Hansen M, Backer V, Lorenzen I, Price PA. Serum YKL-40 levels in healthy children and adults. Comparison with serum and synovial fluid levels of YKL-40 in patients with osteoarthritis or trauma of the knee joint. Br J Rheumatol 1996;35: 553-9.
3. Johansen JS. Studies on serum YKL-40 as a biomarker in disease with inflammation tissue remodelling, fibroses and cancer. Dan Med Bull 2006;53:172-209.
4. Volck B, Johansen JS, Stoltenberg M, Garbarsch C, Price PA, Ostergaard M, et al. Studies on YKL-40 in knee joints of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis.

- Involvement of YKL-40 in the joint pathology. *Osteoarthritis and Cartilage* 2001;9:203-14.
5. Ester K. Asosiasi kadar YKL-40 serum dengan keparahan radiografik osteoarthritis lutut simptomatis. Penelitian analitik cross-sectional di Unit Rawat Jalan Rematologi RSUD Dr Soetomo. Surabaya: Departemen/SMF Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga RSUD Dr Soetomo Surabaya 2010.p.1-18.
 6. Naredo E, Cabero F, Palop MJ, Collado P, Cruz A, Crespo M. Ultrasonographic findings in knee osteoarthritis: a comparative study with clinical and radiographic assessment. *Osteoarthritis and Cartilage* 2005;13:568-74.
 7. Bassiouni HM, El-Deeb M, Kenawy N, Abdul-Aziz E, Khairy M. Phonoarthrography, musculoskeletal ultrasonography and biochemical markers for the evaluation of knee cartilage in osteoarthritis. *Mod Rheumatol* 2009;34:27-35.
 8. Conaghan PG, D'Agostino MA, Bars ML, Baron G, Schimidely N, Wakefield R, et al. Clinical and ultrasonographic predictors of joint replacement for knee osteoarthritis: results from a large, 3-year, prospective EULAR study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:644-47.
 9. Harvey S, Weisman MO, Dell J. YKL-40: new marker of joint disease. *Clin Chem* 1998;44:509-16
 10. Mendieta EM, Ibanez TC, Jaeger JU, Heman GB, Mola EM. Clinical and ultrasonographic findings related to knee pain in osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 2006;14:540-4.
 11. Živanović S, Rackov LP, Vojvodić D, Vučetić D. Human cartilage glycoprotein 39-biomarker of joint damage in knee osteoarthritis. *International Orthopaedics* 2009;33:1165-70.
 12. Takahashi M, Naito K, Abe M, Sawada T, Nagano A. Relationship between radiographic grading of osteoarthritis and the biochemical markers for arthritis in knee osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* 2004;6:208-12.
 13. Rathcke CN, Johansen JS, Vestergaard H. YKL-40, a biomarker of inflammation, is elevated in patients with type 2 diabetes and is related to insulin resistance. *Inflamm Res* 2006;55:53-9.
 14. Möller S, Bong D, Naredo E, Filipucci E, Carrasco I, Moragues C. Ultrasound in the study and monitoring osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 2008;16:4-7.
 15. Tarhan S, Unlu Z. Magnetic resonance imaging and ultrasonographic evaluation of the patients with knee osteoarthritis: a comparative study. *Clin Rheumatol* 2003;22(3):181-8.
 16. Soeroso J, Dans LF, Amarillo ML, Santoso GM. Risk factors of symptomatic and asymptomatic osteoarthritis of the knee. *Folia Medica Indonesia* 2005;41(2):118-28.
 17. Isbagio H, Setiyohadi B. Masalah dan penanganan osteoarthritis sendi lutut. *Cermin Dunia Kedokteran* 1995;104:8-12.
 18. Soeroso J, Dans LF, Amarillo ML, Santoso GM, Kalim H. Risk factors for OA of the knee in Indonesia. *APLAR J Rheum* 2005;8(2):106-13
 19. Haima P. Biochemical markers for the management of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Osteo Medical Group* 2004;4:1-28.
 20. Johansen JS, Jensen BV, Roslind A, Nielsen D, Price PA. Serum YKL-40, a new prognostic biomarker in cancer patients? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(20):194-202.
 21. Rathcke CN, Johansen JS, Vestergaard H. YKL-40, a biomarker of inflammation, is elevated in patients with type 2 diabetes and

- is related to insulin resistance. *Inflamm Res* 2006;55:53-9.
22. Johansen JS, Stoltenberg M, Hansen M, Florescu A, Horslev-Petersen K, Lorenzen I, Price PA. Serum YKL-40 concentrations in patients with rheumatoid arthritis: relation to disease activity. *Rheumatology* 1999;38:618-26.
 23. Emrani PS, Katz JN, Kessler CL, Reichmann WM, Wright EA, McAlindon TE. Joint space narrowing and Kellgren-Lawrence progression in knee osteoarthritis: an analytic literature synthesis. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16(8):873-82.
 24. Buckland-Wright C. Which radiographic techniques should we use for research and clinical practice? *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2006;20(1):39-55.
 25. Keen HI, Wakefield RJ, Conaghan PG. A systematic review of ultrasonography in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:611-9.
 26. Iagnocco A. Imaging the joint in osteoarthritis: a place for ultrasound? *Best Practice and Research Clinical Rheumatology* 2010;24:27-38.
 27. Cicuttini FM, Wluka AE, Wang YY, Davis SR, Hankin J, Ebeling. Compartment differences in knee cartilage volume in healthy adults. *J Rheumatol* 2002;29:554-6.
 28. Keen HI, Brown AK, Wakefield RJ, Conaghan PG. Update on musculoskeletal ultrasonography. *JR Call Physicians Edinb* 2008;35:345-49.