

KORELASI ANTARA DERAJAT BERATNYA OSTEOARTHRITIS LUTUT DAN *CARTILAGE OLIGOMERIC MATRIX PROTEIN* SERUM

Ketut Andriyasa, Tjokorda Raka Putra
Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Unud/RSUP Sanglah Denpasar
Email: andriyasa@yahoo.com

ABSTRACT

Prevalence of knee Osteoarthritis (OA) in the community is quite high. Diagnosis and assessment of severity of knee OA based on X-ray examination is not so sensitive yet. Various attempts have been made to find markers of cartilage damage. One potential marker is Cartilage Oligomeric Matrix Protein (COMP). Based on animal studies, the more severity damage of joint cartilage, the more COMP is released. Based on this, researchers want to know whether there is a correlation between the severities of knee OA with serum concentration of COMP in human. This study is a cross sectional analytic study, whose performed in Outpatient clinic RSUP Sanglah Denpasar. The diagnosis of knee OA based on ACR criteria and the degree of knee OA severity is determined based on the Kellgren and Lawrance criteria. COMP patients are checked by using ELISA method. The correlation between the severities of knee OA and serum COMP was analyzed by Spearman correlation test. Level of statistical significance used was $p < 0.05$. Sixty-six patients who meet the inclusion criteria are examined, male was 28 (42.4%), women was 38 (57.6%). The mean age is 63.9 ± 7.0 years. The severity of knee OA are: 4.5% for grade one, 35.8% grade two, 38.8% grade three and 20.9% at grade 4. The mean serum COMP concentration is 1084.0 ng/ml. There is a trend of increasingly grade of severity of knee OA, the higher the concentration of serum COMP, but not statistically significant ($r = 0.127$, $p = 0.31$). In conclusion, there is no positif correlation that statistically significant between severity of knee OA and serum COMP concentration.

Keywords: Osteoarthritis, knee, COMP

PENDAHULUAN

Osteoarthritis merupakan penyakit sendi yang paling sering pada manusia.¹ World Health Organization (WHO) memperkirakan 25% dari orang yang berumur 65 tahun di dunia menderita penyakit ini.² Studi radiografi yang dilakukan di Amerika dan Eropa pada penduduk usia 45 tahun keatas, mendapatkan prevalensi OA lutut sebesar 14 % pada laki-laki dan 22,8% pada wanita.³

Prevalensi OA lutut secara radiologis di Indonesia mencapai 15,5% pada pria dan 12,7% pada wanita.⁴ Beberapa penelitian yang dilakukan di Indonesia, bahkan mendapatkan hasil yang lebih tinggi dari di Amerika. Di Poliklinik Penyakit Dalam

RSUP Manado selama Bulan Maret 1994 sampai Bulan Nopember 1995 ditemukan prevalensi 36,81 %, di Surabaya ditemukan 37,55%.⁵ Di Poliklinik Reumatologi Rumah Sakit Sanglah Denpasar, pada periode tahun 2001 – 2002 OA merupakan kasus tertinggi (37%) dari semua kasus rheumatik, dan dari semua penderita OA tersebut didapatkan proporsi OA lutut sebanyak 97%.⁶

OA dapat mengenai berbagai sendi, namun umumnya mengenai sendi yang banyak menahan beban seperti sendi panggul dan sendi lutut.³ Prevalensi OA lutut ini diperkirakan akan semakin meningkat, seiring dengan meningkatnya prevalensi faktor risiko utama OA seperti obesitas

dan meningkatnya usia harapan hidup. OA dapat menyebabkan terjadinya disabilitas sebagai akibat nyeri, inflamasi dan kekakuan sendi. Penyakit ini merupakan penyakit utama yang menyebabkan terjadinya disabilitas di Amerika Serikat.⁷ Pada tahun 2003, di Amerika Serikat biaya langsung yang digunakan untuk penyakit ini sekitar 81 juta dolar dan biaya tidak langsung sekitar 47 juta dolar.⁷ Di Indonesia diperkirakan 1 – 2 juta usia lanjut menderita cacat karena OA.⁴

Untuk mencegah agar OA bisa dikurangi kecacatannya, diperlukan diagnosis dini dan penilaian derajat beratnya secara akurat. Penilaian derajat beratnya OA saat ini masih belum begitu seragam/objektif karena tergantung keahlian dan pengalaman radiologis. Diagnosis OA saat ditegakkan juga sering sudah berada pada stadium yang lanjut, karena keterbatasan kemampuan radiografi konvensional dalam mendeteksi kerusakan sendi pada stadium awal. Keadaan ini berimplikasi pada kegagalan yang lebih tinggi dalam mencegah disabilitas. Untuk itu pencarian petanda (marker) kerusakan tulang rawan sendi yang dapat dipergunakan untuk menilai derajat beratnya OA secara lebih objektif, apalagi jika mampu memprediksi terjadinya OA pada stadium awal menjadi sangat penting.

Selama proses *turnover* matrik tulang rawan, dalam keadaan normal maupun dalam keadaan patologis akan dilepaskan fragmen matrik tulang rawan dan hasil metabolisme lainnya ke cairan synovium maupun ke dalam darah. Salah satu makromolekul yang dikeluarkan tersebut adalah COMP.

COMP merupakan *cartilage-specific protein* dengan struktur mirip *trombospondin*. Fungsi COMP diperkirakan berperan dalam stabilitas matrik ekstraseluler rawan sendi, karena berikatan dengan kolagen dan komponen matrik ekstraseluler lainnya.⁷⁻⁹ Berdasarkan studi yang dilakukan oleh Geng, dkk.⁹ pada binatang coba tikus yang dibuat menjadi tidak memiliki COMP, akan mengalami

arthritis yang segera dan berkembang menjadi artritis kronis yang berat. Pada penelitian binatang coba yang dibuat OA, COMP diekspresikan pada fase paling awal dan semakin meningkat pada OA derajat yang lebih berat.^{10,11}

Berdasarkan pertimbangan tersebut diatas, peneliti ingin mengetahui apakah terdapat korelasi antara derajat beratnya OA lutut dengan konsentrasi COMP serum pada manusia. Apabila terbukti terdapat korelasi yang signifikan, konsentrasi COMP serum tentu akan bermanfaat dalam menilai derajat beratnya OA, khususnya OA lutut dan dapat dipakai data awal untuk penelitian lebih lanjut tentang manfaat COMP sebagai marker diagnostik awal, marker prognostik maupun marker untuk menilai keberhasilan terapi.

BAHAN DAN CARA

Penelitian ini merupakan studi potong lintang analitik untuk mengetahui korelasi derajat beratnya OA lutut dengan konsentrasi COMP serum. Populasi target adalah penderita OA lutut, populasi terjangkau adalah penderita OA lutut yang datang berobat ke Poliklinik Penyakit Dalam FK UNUD/RSUP Sanglah, pada tahun 2010/2011. Perkiraan besar sampel untuk penelitian ini dihitung berdasarkan rumus untuk penelitian analitik koleratif. Dengan kesalahan tipe 1 yang dipakai 5 % dan power penelitian 85%, serta koefisien korelasi 0,4 didapatkan besar sampel minimal 53,04 dan dibulatkan menjadi 54 sampel. Sampel diambil secara konsekutif sampai jumlah sampel terpenuhi.

Pasien yang dipakai sebagai sampel adalah pasien OA lutut usia lebih dari 50 tahun yang memenuhi kriteria ACR untuk sendi lutut dan bersedia ikut penelitian dengan menandatangani *informed consent*. Pasien yang mengalami kerusakan total dari ruang sendi dari pemeriksaan rontgen genu (tidak ada ruang sendi yang tersisa), terdapat OA diluar sendi lutut, terdapat penyakit sendi selain OA, tidak bisa berdiri tegak tanpa bantuan

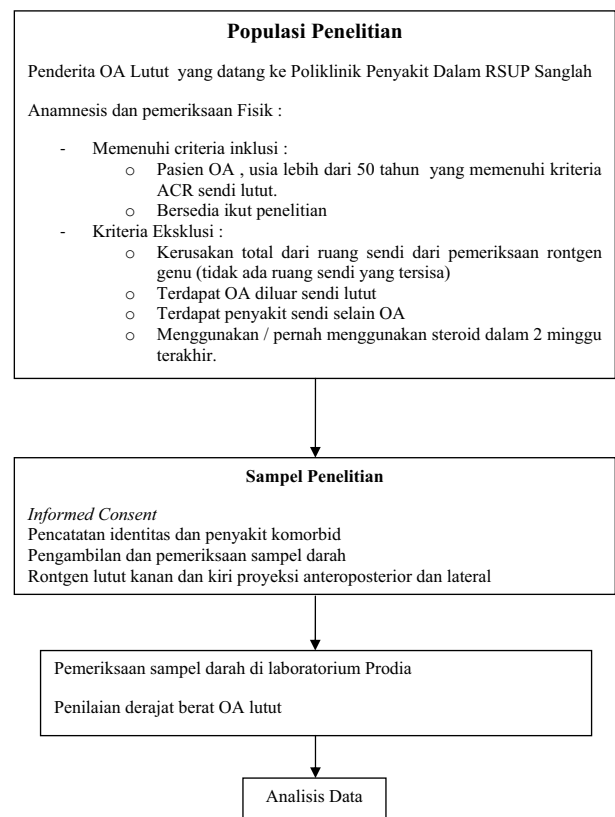
orang lain, menggunakan / pernah menggunakan steroid dalam 2 minggu terakhir tidak diikuti dalam penelitian. Untuk menegakan diagnosis OA lutut dipakai criteria klinis OA lutut dari American College of Rheumatology (ACR) tahun 1997. Berdasarkan criteria tersebut OA lutut dapat ditegakan apabila: 1). Nyeri lutut; 2). Memenuhi tiga dari enam hal berikut: umur > 50 tahun, kaku sendi < 30 menit, krepitus, nyeri tulang, pembengkakan tulang (*bone enlargement*), tidak teraba hangat pada perabaan. Untuk menilai derajat beratnya OA dipakai kriteria Kellgren dan Lawrance dimana OA lutut di klasifikasikan menjadi 5 derajat kerusakan yaitu: derajat 0 apabila gambaran radiologi normal, derajat 1 apabila terdapat penyempitan celah sendi meragukan dan kemungkinan adanya osteofite, derajat 2 apabila terdapat osteofite dan penyempitan celah sendi yang jelas, derajat 3 apabila terdapat osteofite moderat dan multipel, penyempitan celah sendi, sklerosis moderat dan kemungkinan deformitas kontour tulang, dan derajat 4 apabila terdapat osteofite yang besar, penyempitan celah sendi yang nyata, sklerosis yang berat dan deformitas kontour tulang yang nyata.

Penelitian dilakukan di Poliklinik Penyakit Dalam RS Sanglah. Penelitian diselenggarakan setelah proposal penelitian mendapatkan tanda laik penelitian dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Udayana / RSUP Sanglah Denpasar.

Pemeriksaan radiografi sendi lutut dilakukan pada posisi berdiri, proyeksi anteroposterior dan lateral, pada kedua lutut (kanan dan kiri). Penilaian radiografi dan derajat beratnya OA lutut dilakukan oleh seorang ahli radiologi, yang sebelumnya sudah dinilai keandalannya melalui uji reliabilitas (uji kappa). Radiologis tidak mengetahui konsentrasi COMP serum pasien.

Pengambilan sampel darah untuk pemeriksaan COMP serum, dilakukan pada siang hari minimal 3 jam setelah bangun tidur, dan setelah istirahat selama 30 menit. Darah diambil dari pembuluh

darah vena perifer sebanyak 10 ml dan ditempatkan pada tabung tanpa antikoagulan untuk kemudian dikirim ke laboratorium Prodia untuk diproses. Untuk menentukan konsentrasi COMP serum, sampel darah diperiksa menggunakan reagen dari Biovendor, yaitu TRD194080200 Human Cartilago Oligomeric Matrix Protein ELISA. Antibodi yang digunakan sangat sfesifik untuk COMP manusia. Sampel darah tanpa antikoagulan di bekukan dan simpan pada suhu -70° C sebelum diperiksa lebih lanjut. Ketika sampel akan diperiksa kadar COMP-nya, sampel dilarutkan dengan larutan *buffer* dengan pengenceran 50 kali, kemudian dilakukan pemeriksaan dengan langkah-langkah seperti pada Gambar 1.



Gambar 1. Bagan alur penelitian

Statistik deskriptif digunakan untuk menggambarkan karakteristik penderita dan distribusi frekuensi berbagai variabel. Normalitas

data konsentrasi COMP serum dan umur dinilai dengan menggunakan uji Kolmogorov-Smirnov, karena jumlah sampel lebih dari 50. Korelasi derajat beratnya OA lutut berdasarkan kriteria Kellgren and Lawrance dengan konsentrasi COMP dinilai dengan menggunakan analisis korelasi Spearman karena variabel derajat berat OA merupakan variabel ordinal. Hubungan usia dengan COMP serum dinilai dengan menggunakan analisis korelasi Pearson karena keduanya berdistribusi normal. Hubungan jenis kelamin dengan konsentrasi COMP serum dinilai dengan melakukan uji student t test karena konsentrasi Log₁₀_COMP pada kedua kelompok berdistribusi normal. Tingkat kemaknaan statistik yang digunakan adalah $p < 0,05$.

HASIL

Enam puluh enam orang yang memenuhi kriteria pada penelitian ini diperiksa COMP serum dan rontgen lututnya, dimana 28 (42,4%) diantaranya adalah laki-laki dan 38 (57,6%) adalah perempuan. Rerata umur sampel adalah $63,9 \pm 7,0$ tahun dengan rentang umur antara 50 sampai dengan 84 tahun. Pendidikan sampel terbanyak adalah Sekolah Menengah Umum (SMU) (57,6%), dan sebagian besar berprofesi sebagai Pegawai Negeri Sipil (PNS) atau pensiunan PNS (68,2%).

Derajat beratnya OA lutut berdasarkan kriteria Kellgren dan Lawrence yang dialami oleh responden berturut-turut adalah: derajat satu 4,5%, derajat dua 38,4%, derajat tiga 39,4% dan derajat 4 sebesar 21,2%. Beratnya keluhan pasien sebagian besar adalah fungsional kelas 2 (90,9%).

Rerata konsentrasi COMP serum sampel adalah 1084,0 ng/ml dengan nilai terendah 575,3 ng/ml dan tertinggi 2278,6 ng/ml. IMT sampel pada penelitian ini rerata adalah 26,2 kg/m². Secara lebih lengkap karakteristik sampel dapat di lihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik dasar sampel

Karakteristik	Nilai
Laki / perempuan (orang/persen)	28 (42,4) / 38 (57,6)
Umur (tahun) (rerata \pm SD)	63,9 \pm 7,0
Tingkat pendidikan (orang/persen)	
Tidak sekolah	5 (7,6)
SD	8 (12,1)
SMP	2 (3,0)
SMU	38 (57,6)
Perguruan tinggi	13 (19,7)
Pekerjaan	
Tidak bekerja	11(16,7)
Buruh	2 (3,0)
PNS	45 (68,2)
Swasta	4 (6,1)
TNI-POLRI	4 (6,1)
IMT (kg/m ²) (rerata \pm SD)	26,2 \pm 4,2
Konsentrasi COMP (ng/ml), rerata (range)	1084,0 (573,5 – 2278,6)
Derajat 0	-
Derajat 1	978,9 (613,5 – 1200,1)
Derajat 2	1030,4 (642,5 – 1619,2)
Derajat 3	1092,6 (575,3 – 2177,8)
Derajat 4	1178,4 (647,7 – 2278,6)
Derajat kerusakan sendi	
Derajat 0	0 (0)
Derajat 1	3 (4,5)
Derajat 2	23 (34,8)
Derajat 3	26 (39,4)
Derajat 4	12 (21,2)
Functional class OA lutut	
Fc 1	2 (3,0)
Fc 2	60 (90,9)
Fc 3	4 (6,1)
Fc 4	0 (0)
Penyakit komorbid (orang/persen)	
CKD	13 (19,7)
Diabetes melitus	12 (18,2)
Hipertensi	34 (51,5)

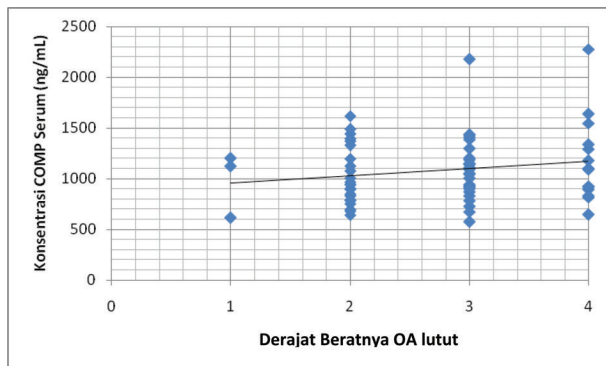
Keandalan pengukuran derajat berat OA lutut berdasarkan penilaian gambaran rontgen lutut

Sebelum dilakukan penilaian derajat berat OA dengan menilai hasil rontgen sendi lutut berdasarkan kriteria Kelgren dan Lawrance oleh

ahli radiologi, terlebih dahulu dilakukan uji Kappa (k). Uji ini dinilai berdasarkan hasil bacaan rontgen lutut sebanyak 20 sampel oleh 2 orang ahli radiologi. Pada penelitian ini didapatkan nilai Kappa sebesar 0,6. Hasil ini termasuk kriteria memadai.

Korelasi derajat berat OA lutut dengan konsentrasi COMP serum

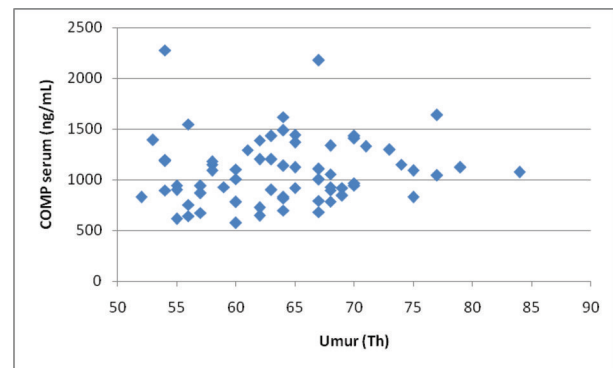
Uji korelasi derajat beratnya OA lutut dan COMP serum dilakukan dengan menggunakan uji korelasi Spearman, karena salah satu variabel yang dihubungkan yaitu derajat beratnya OA adalah variabel ordinal. Berdasarkan uji ini didapatkan korelasi positif tetapi tidak bermakna secara statistik, dimana didapatkan nilai $r = 0,127$, $p = 0,31$. Terdapat kecenderungan dimana semakin berat derajat berat OA semakin tinggi konsentrasi COMP serum pasien. (Gambar 2)



Gambar 2. *Scater plot* korelasi derajat beratnya OA lutut dan konsentrasi COMP serum ($r = 0,127$; $p = 0,31$)

Beberapa kondisi yang mungkin mempengaruhi konsentrasi COMP serum berdasarkan kepustakaan juga kami analisis. Kondisi-kondisi yang dilaporkan mempengaruhi tersebut adalah: usia, jenis kelamin, jumlah sendi lutut yang terkena OA dan peradangan pada sendi (sinovitis). Hubungan antara usia dan konsentrasi COMP serum pada penelitian ini diuji dengan dua metoda. Uji pertama dilakukan dengan uji korelasi, dan

yang kedua dengan uji beda rerata konsentrasi COMP serum setelah usia sampel dikelompokkan menjadi dibawah 65 tahun dan lebih dari atau sama dengan 65 tahun. Uji korelasi dilakukan dengan uji pearson karena variabel usia maupun COMP serum memiliki distribusi normal. Dari uji ini dijumpai kecendrungan peningkatan konsentrasi COMP serum dengan meningkatnya usia, akan tetapi tidak dijumpai korelasi yang bermakna ($r = 0,09$; $p = 0,45$). (Gambar 3)



Gambar 3. *Scatter plot* korelasi antara umur dan COMP serum ($r = 0,09$; $p = 0,45$)

Uji beda rerata COMP serum pada kelompok umur dibawah 65 tahun dengan kelompok umur lebih dari atau sama dengan 65 tahun dilakukan dengan uji t test karena kedua kelompok umur 65 tahun keatas memiliki COMP serum yang berdistribusi normal setelah dilakukan transformasi data (Log10_COMP). Uji beda rerata ini juga tidak mendapatkan perbedaan yang bermakna ($t = -1,24$; $p = 0,219$), namun kelompok umur yang lebih tua memiliki rerata COMP serum yang lebih tinggi. (Tabel 2).

Tabel 2. Konsentrasi COMP serum berdasarkan kelompok umur

Kelompok umur	COMP serum (rerata ± SD)
Kurang dari 65 tahun	1.049,8 ± 349,7
65 tahun keatas	1.330,3 ± 1.151,4

Hubungan antara jenis kelamin dan konsentrasi COMP serum dinilai dengan menggunakan uji beda rerata. Pada kelompok wanita variabel COMP serum memiliki distribusi tidak normal, karena itu dilakukan transformasi data. Hasil transformasi data dengan menggunakan Log₁₀ mendapatkan distribusi normal pada kelompok laki-laki maupun perempuan. Karena itu dipilih uji *student t test*. Pada penelitian ini tidak didapatkan perbedaan yang bermakna Log₁₀_COMP serum antara laki-laki dan perempuan ($t = -0.413$, $p = 0,68$). Terdapat kecenderungan konsentrasi COMP pada laki-laki lebih tinggi dari perempuan. (Tabel 3).

Tabel 3. Konsentrasi COMP serum berdasarkan jenis kelamin

Jenis kelamin	COMP serum (rerata/range (ng/ml))
Laki	1.111,2 (575,3 s/d 2177,8)
Wanita	1.063,9 (647,7 s/d 2278,6)

Analisis tentang hubungan COMP serum dengan sinovitis pada OA lutut dan jumlah sendi lutut yang terkena OA (unilateral atau bilateral) tidak dilakukan karena tidak ada sampel yang mengalami sinovitis dan tidak ada pasien yang menderita OA lutut hanya pada satu sisi (unilateral).

PEMBAHASAN

Konsentrasi COMP serum penderita OA lutut

Konsentrasi COMP serum pada sampel sehat belum pernah diteliti secara khusus. Konsentrasi rerata COMP serum pada kelompok kontrol penelitian yang dilakukan oleh Clark, dkk.¹¹ adalah $1.061,83 \pm 370,83$ ng/ml, sedangkan pada kelompok pasien OA memiliki rerata COMP serum $1.208,57 \pm 487,47$ ng/ml. Jordan, dkk.¹² mendapatkan konsentrasi COMP serum pasien dengan OA lutut derajat 0 sebesar $805,6 (170,3 \text{ s/d } 2.131,1)$ ng/ml, sedangkan pasien dengan OA grade 2 keatas sebesar $943,2 (196,0 \text{ s/d } 4.017,6)$ ng/ml. Pada penelitian ini, sampel dengan

OA memiliki rerata konsentrasi COMP serum 1084,0 (575,3 s/d 2278,6 ng/ml). Data ini tidak jauh berbeda jika dibandingkan dengan kedua penelitian diatas.

Dalam membandingkan COMP serum pada kelompok ras yang berbeda perlu juga diperhatikan khususnya pada wanita. Hal ini berdasarkan hasil penelitian oleh Jordan, dkk.¹² juga mendapatkan perbedaan yang bermakna konsentrasi COMP serum pada wanita Ras African American dibandingkan dengan Ras Caucasian, tapi tidak pada jenis kelamin laki-laki. Pada penelitian ini, semua sampel penelitian adalah Ras Melayu.

Korelasi derajat berat OA dengan konsentrasi COMP serum

Hubungan antara artritis dengan konsentrasi COMP serum sudah pernah diteliti sebelumnya baik pada hewan coba maupun pada manusia. Penelitian pada binatang coba yang dibuat menjadi arthritis menunjukkan bahwa konsentrasi COMP meningkat pada fase lanjut setelah tampak adanya destruksi tulang rawan, bukan saat awal ketika peradangan pada puncaknya.¹³ Hal ini menunjukkan bahwa COMP meningkat di dalam darah sebagai akibat destruksi rawan sendi. Pada percobaan binatang lainnya juga didapatkan peningkatan COMP lebih tinggi pada binatang coba yang mengalami arthritis destruktif berat dibandingkan arthritis destruktif yang ringan.^{13,14} Keadaan ini menunjukkan bahwa semakin berat derajat arthritis semakin banyak COMP yang dikeluarkan.

Penelitian hubungan kejadian OA dengan konsentrasi COMP serum pada manusia yang dilakukan oleh Petersson, dkk.¹⁵ mendapatkan bahwa sampel yang sebelumnya tidak menderita OA secara radiologis dan kemudian menjadi OA, memiliki konsentrasi COMP lebih tinggi dibandingkan dengan yang tidak mengalami OA setelah diikuti selama tiga tahun.

Pada penelitian ini didapatkan kecenderungan semakin berat derajat OA lutut, semakin tinggi konsentrasi COMP serum, namun tidak didapatkan korelasi yang bermakna secara statistik. Penelitian tentang korelasi antara derajat berat OA lutut dengan COMP serum belum pernah dilakukan. Penelitian yang pernah dilakukan oleh Conrozier, dkk.¹⁶ adalah penelitian tentang korelasi derajat berat OA Hip dengan COMP serum. Pada penelitian tersebut didapatkan korelasi yang bermakna antara COMP dengan *Joint Space Width* (JSW) dengan $r = 0,40$, $p = 0,001$. COMP juga berhubungan dengan *Yearly Mean Narrowing* (YMN) dari HIP ($r = 0,38$; $p = 0,002$).

Penelitian sebelumnya yang berkaitan dengan OA lutut yang pernah dilakukan adalah membandingkan rerata konsentrasi COMP serum pada pasien dengan derajat berat OA yang berbeda. Clark, dkk.¹¹ membandingkan derajat beratnya OA grade 3 dan 4 dengan kontrol yang tidak mengalami OA, dimana didapatkan pada pasien OA derajat 3 dan 4 memiliki rerata COMP serum 21,3% lebih tinggi ($p = 0,013$), dan pada grup OA grade 2 memiliki rerata COMP serum 11,5 % lebih tinggi dari kontrol ($p = 0,045$). Pasien dengan grup K/L derajat 3 atau 4 memiliki kecenderungan rerata COMP serum lebih tinggi dari OA K/L derajat 2, walaupun tidak berbeda signifikan.

Ada beberapa keadaan yang mungkin menyebabkan hasil pada penelitian ini tidak menemukan korelasi yang bermakna. Kemungkinan pertama adalah progresi OA tidak berjalan linier (tidak terus menerus) sehingga konsentrasi COMP serum juga mengalami fluktuasi. Pada saat terjadi progresi OA maka serum COMP akan meningkat, sedangkan saat OA stabil/tidak mengalami progresi maka secara perlahan konsentrasi COMP serum kembali mendekati normal. Dengan demikian OA lutut derajat 4 yang tidak mengalami progresi mungkin memiliki COMP serum yang sama atau lebih rendah dengan pasien OA lutut derajat 3

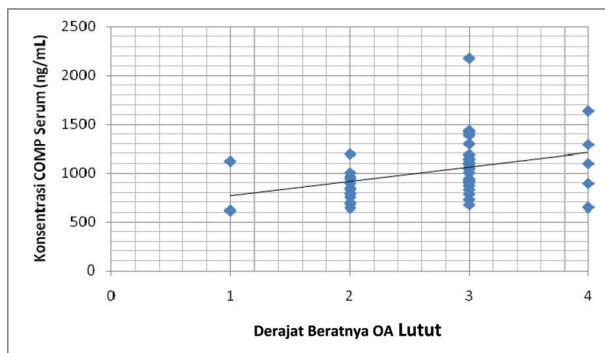
yang sedang mengalami progresi. Kemungkinan ini didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Sharif M, dkk.¹⁷ dimana didapatkan bahwa progresi OA lutut terjadi tidak linier. Pada saat terjadi progresi OA maka serum marker kerusakan rawan sendi akan meningkat, sedangkan saat tidak terjadi progresi serum markernya menurun secara perlahan. Keadaan ini berbeda dengan teori yang mengatakan kerusakan OA terjadi seperti lingkaran setan (*circulus vitiosus*)¹⁸ dan hasil penelitian Lohmander LS, dkk.¹⁹ yang menemukan COMP dalam cairan sendi tetap tinggi setelah suatu trauma (*injury*) bahkan sampai 20 tahun.

Kemungkinan kedua adalah tidak tertutup kemungkinan COMP serum pada penelitian ini bersumber dari sendi diluar sendi lutut yang mengalami OA tapi masih belum menunjukkan gejala. Seperti telah diuraikan dalam definisi oprasional variabel, kriteria OA yang digunakan untuk eklusi pasien yang juga menderita OA diluar sendi lutut pada penelitian ini adalah kriteria klinis dari ACR. Pasien yang tidak ada keluhan nyeri sendi diluar sendi lutut, padahal mungkin ia memiliki OA selain OA lutut yang masih asimtomatik akan masuk dalam sampel penelitian. Walaupun dari penelitian peranan sendi kecil terhadap konsentrasi COMP serum tidak banyak, tapi apabila sendi kecil yang terlibat jumlahnya banyak tentu kemungkinan ini tidak bisa diabaikan.⁷

Kemungkinan ketiga adalah hasil uji Kappa (reliabilitas) penilaian derajat beratnya OA lutut berdasarkan kriteria Kellgren dan Lawrance pada penelitian ini adalah 0,6 yang berarti baru memadai, belum masuk kriteria baik. Apabila reliabilitas penilaian derajat beratnya OA tersebut dapat ditingkatkan menjadi lebih dari 0,8 (klasifikasi baik), kemungkinan akan didapatkan korelasi positif yang bermakna secara statistik.

Kemungkinan keempat adalah: berdasarkan data karakteristik dasar sampel ditemukan 13 sampel pada penelitian ini (19,7%) mengalami

gangguan fungsi ginjal yang jika di klasifikasikan masuk katagori gangguan ginjal kronik stadium 3 (kliren kreatinin < 60). Hal ini terbukti dari hasil uji korelasi antara derajat beratnya OA lutut dan COMP serum setelah dilakukan sub group analisis, pada kelompok sampel dengan CCT > 60 didapatkan korelasi yang bermakna dengan nilai $r = 0,41$; $p = 0,005$. Nilai korelasi ini hampir sama dengan yang didapatkan oleh Conroizer T, dkk.¹⁶ tapi pada sendi hip.



Gambar 4. *Scatter plot* korelasi antara derajat beratnya OA lutut dan COMP serum (pada kelompok sampel dengan CCT ≥ 60 ml/min, $r = 0,41$; $p = 0,005$)

Konsentrasi COMP serum pada pasien yang memiliki kliren kreatinine kurang dari 60 lebih tinggi dari pasien yang kliren kreatininenya lebih dari atau sama dengan 60. Uji beda rerata pada kelompok ini mendapatkan hasil yang signifikan ($p = 0,03$).

Pasien dengan klirens kreatinine < 60 sebagian besar terdapat pada kelompok OA lutut derajat 2. Pada kelompok OA lutut derajat 1, 3 dan 4 jumlah sampel yang memiliki kliren kreatinine < 60 dan ≥ 60 tidak sebanding. Untuk lebih mempertajam apakah pasien dengan kliren kreatinine < 60 berpengaruh terhadap konsentrasi COMP, dilakukan uji beda rerata COMP khusus pada kelompok OA lutut derajat 2. Pada kelompok OA lutut derajat 2, sampel yang memiliki kliren kreatinin < 60 (10 pasien) sebanding dengan yang memiliki kliren kreatinine ≥ 60 (12 pasien). Hasil uji beda rerata mendapatkan hasil yang bermakna ($p = 0,009$). Keadaan ini

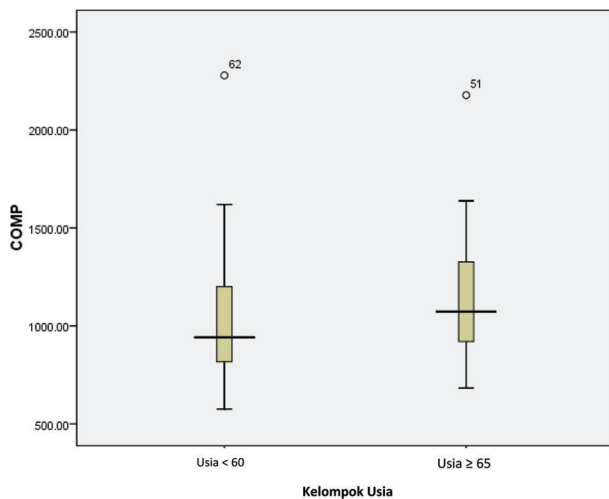
mengindikasikan adanya pengaruh gangguan fungsi ginjal terhadap konsentrasi COMP serum.

Penelitian tentang pengaruh gangguan ginjal terhadap metabolisme COMP belum pernah dilakukan. Pada penelitian sebelumnya tidak disebutkan apakah pasien dengan gangguan ginjal dan hati diikutkan atau tidak dalam sampelnya. Temuan ini mengindikasikan bahwa COMP kemungkinan besar diekskresi lewat ginjal, dan akan mengalami gangguan ekskresi apabila fungsi ginjal terganggu, walaupun masih perlu diteliti lebih lanjut.

Pada saat penelitian ini direncanakan, pemikiran tentang kemungkinan pengaruh gangguan fungsi ginjal dan hati kronik terhadap COMP serum sudah dipertimbangkan. Penelusuran kepustakaan tentang bagaimana metabolisme/ekskresi COMP dari dalam tubuh tidak didapatkan/belum ada yang meneliti/membahas. Berdasarkan pertimbangan hal tersebut, pasien dengan gangguan fungsi ginjal dan hati tidak dianggap sebagai variabel yang harus dikendalikan.

Peranan usia dalam dalam mempengaruhi konsentrasi COMP serum pada penelitian ini tidak terlalu besar, karena tidak dijumpai korelasi yang bermakna antara usia dan konsentrasi COMP serum ($r = 0,095$; $p = 0,45$). Begitu pula apabila usia dikelompokkan menjadi dibawah 65 tahun dan lebih dari atau sama dengan 65 tahun, tidak didapatkan perbedaan yang bermakna ($z = -1,14$; $p = 0,25$), seperti pada Gambar 5. Penelitian yang dilakukan oleh Clark, dkk.¹¹ mendapatkan perbedaan yang bermakna rerata konsentrasi COMP serum pada sampel usia dibawah 65 tahun dibandingkan usia 65 tahun keatas.

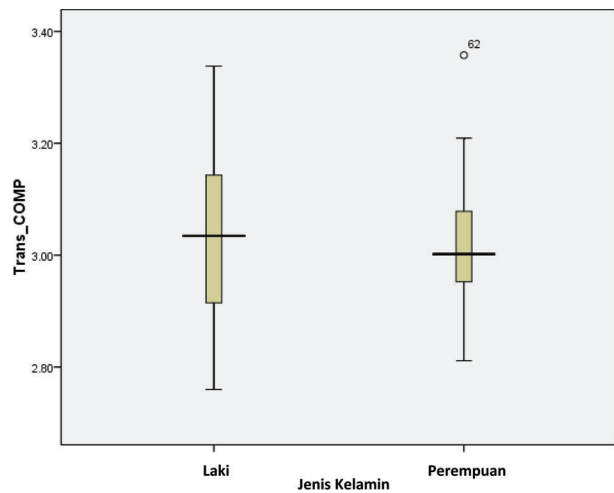
Pengaruh perbedaan gender juga dapat disingkirkan karena pada penelitian ini tidak dijumpai perbedaan yang bermakna rerata konsentrasi COMP serum pada laki-laki dibandingkan dengan wanita. Pada penelitian ini tidak didapatkan perbedaan yang bermakna COMP serum antara laki-laki dan



Gambar 5. Diagram *boxplot* konsentrasi Log10_COMP pada usia dibawah 65 tahun dan lebih dari atau sama dengan 65 tahun ($t = -1,24$; $p = 0,219$)

perempuan ($t = 0,413$; $p = 0,68$). (Gambar 6). Penelitian lain yang dilakukan oleh Clark, dkk.¹¹ juga menemukan hal yang serupa, dimana tidak ada perbedaan yang bermakna rerata COMP serum antara laki-laki dan wanita. Namun penelitian oleh Kumm J, dkk.²⁰ mendapatkan perbedaan konsentrasi COMP serum yang bermakna antara laki-laki dan wanita.

Pengaruh sinovitis/peradangan dan jumlah sendi lutut yang terkena OA pada penelitian ini tidak dianalisis karena tidak ada sampel yang mengalami sinovitis dan tidak ada pasien yang menderita OA lutut hanya pada satu sisi (unilateral). Penelitian yang dilakukan oleh Clark, dkk.¹¹ mendapatkan perbedaan yang bermakna konsentrasi COMP serum pada pasien OA lutut unilateral dan OA lutut bilateral. Penelitian tentang hubungan sinovitis dengan COMP serum mendapatkan hasil yang bervariasi. Pada satu penelitian, konsentrasi COMP dan CRP pada pasien dengan nyeri lutut kronis tanpa tanda radiologis OA di ikuti selama tiga tahun. Dari penelitian ini didapatkan: pada pasien yang berkembang menjadi OA secara radiologis, pada fase awal terjadi peningkatan CRP dan fase lanjut terjadi peningkatan COMP yang bermakna.



Gambar 6. Diagram *boxplot* konsentrasi Log10_COMP serum berdasarkan jenis kelamin ($t = 0,413$; $p = 0,68$)

Tidak didapatkan korelasi antara peningkatan konsentrasi CRP dengan COMP.²¹ Penelitian serupa pada pasien RA juga menunjukkan tidak ada korelasi antara COMP dengan CRP.²² Penelitian lainnya, ada yang menunjukkan peran peradangan sinovium dalam mempengaruhi konsentrasi COMP serum. Penelitian invitro dengan menggunakan tulang rawan dan synovium pasien RA, didapatkan ekspresi mRNA pada sinovium yang mungkin berperan dalam menentukan konsentrasi COMP.²³ Penelitian oleh Vilim, dkk.²⁴ pada pasien OA juga mendapatkan korelasi antara synovitis dengan konsentrasi COMP ($r = 0,16$; $p = 0,001$).

Keterbatasan penelitian

Pada penelitian ini terdapat beberapa keterbatasan yaitu: 1). Data tentang fungsi ginjal (serum kreatinine) serta fungsi hati (SGOT dan SGPT) didapatkan dari catatan medis pasien (data sekunder); 2). Kriteria OA yang dipakai untuk eksklusi sampel adalah kriteria klinis, dimana diagnosis OA bisa ditegakan apabila ada keluhan. Pasien dengan OA pada sendi yang lain diluar lutut, apabila tidak ada keluhan nyeri (asimtomatik) kemungkinan juga masuk dalam sampel penelitian ini. 3). Hasil uji reliabilitas penilaian derajat beratnya

OA lutut berdasarkan kriteria K/L pada penelitian ini adalah 0,6 (termasuk klasifikasi memadai/belum masuk klasifikasi baik)

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian ini dapat ditarik kesimpulan bahwa tidak terdapat korelasi positif yang bermakna secara statistik antara derajat beratnya OA lutut dan konsentrasi COMP serum.

Berdasarkan hal tersebut diatas, apabila akan dilakukan penelitian tentang peranan COMP serum sebagai alat untuk menilai derajat beratnya OA, mendeteksi dini terjadinya OA, maupun untuk tujuan lain, sebaiknya dilakukan dengan meningkatkan reliabilitas penilaian derajat beratnya OA lutut dan kriteria eksklusi pasien yang menderita OA diluar sendi lutut sebaiknya ditambah dengan kriteria radiologis (tidak hanya klinis).

DAFTAR RUJUKAN

1. Dieppe P. Osteoarthritis, a clinical features. In: Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH, editors. Primer on the rheumatic diseases. 13th ed. New York: Springer Science & Business Media LLC; 2008.p.224-8.
2. Breedveld FC. Osteoarthritis; the impact of a serious disease. *Rheumatology* 2004;43: 14-8.
3. Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bulletin of the World Health Organization* 2003;81(9): 646-56.
4. Soeroso J, Isbagio H, Kalim H, Broto R, Pramudiyo R. Osteoarthritis. In: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editors. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. 4th ed. Jakarta: Pusat penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UI; 2006.p. 1205-11.
5. Kaparang AMC. Pola penyakit rematik di Poliklinik Rematologi Penyakit Dalam RSUP Manado. *Acta Medical Indonesiana* 1997;28:777-82.
6. Putra TR. Osteoarthritis lutut. *Proceedings of Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XI Ilmu Penyakit Dalam FK Unud/RS Sanglah*; 2003 Oct 16-17, Denpasar, Indonesia.
7. Tseng S, Reddi AH, Di Cesare PE. Cartilage Oligomeric Matrix Protein (COMP): A biomarker of arthritis. *Biomarker Insights* 2009;4:33-44.
8. Chen FH, Herndon ME, Petel N, Hecht JT, Tuan RS, Lawler J. Interaction of cartilage oligomeric protein/thrombospondin 5 with aggrecan. *The J of Biol Chem* 2007;282(34):24591-8.
9. Geng H, Carlsen S, Nandakumar KS, Holmdahl R, Aspberg A, Oldberg A, et al. cartilage oligomeric matrix protein deficiency promotes early onset and the chronic development of collagen-induced arthritis. *Arthritis Res Ther* 2008;10:1-8.
10. Wolheim FA. Early stages of osteoarthritis: the search for sensitive predictors, *Ann Rheum Dis* 2003;62:1031-3.
11. Clark AG, Jordan JM, Vilim V, Renner JB, Dragomir AD, Luta G, et al. Serum cartilage oligomeric matrix protein reflects osteoarthritis presence and severity, *Arthritis and rheumatism* 1999;42(11):2356-64.
12. Jordan MJ, Luta G, Stabler T, Renner JB, Dragomir AD, Vilim V, et al. Ethnic and sex differences in serum levels of cartilage oligomeric matrix protein. *The Johnston County Osteoarthritis Project. Arthritis and Rheumatism* 2003;48(3):675-81.
13. Larsson E, Musser A, Heinegard D, Klareskog L, Saxne T. Increased serum levels of

- cartilage oligomeric matrix protein and bone sialoprotein in rats with collagen arthritis, *British J Rheum* 1997;36:1258-61.
14. Larsson E, Erlandsson, Haris H, Lorentzen JC, Larsson A, Mansson B, et al. Serum concentrations of cartilage oligomeric matrix protein, fibrinogen and hyaluronan distinguish inflammation and cartilage destruction in experimental arthritis rats. *Rheumatology* 2002;41:996-1000.
 15. Petersson IF, Boegard T, Svensson B, Heinegard D, Saxne T. Change in cartilage and bone metabolism identified by serum markers in early osteoarthritis of the knee joint. *British J of Rheum* 1998;37:46-50.
 16. Conroizer T, Saxne T, Sei-Fan CS, Mathieu P, Tron AM, Heinegard D, et al. Serum concentrations of cartilage oligomeric matrix protein and bone sialoprotein in hip osteoarthritis: A one year prospective study. *Ann Rheum Dis* 1998;57:527-32.
 17. Sharif M, Kirkwan JR, Elson CJ, Granell R, Clarke S. Suggestion of nonlinear or phasic progression of knee osteoarthritis based on measurements of serum cartilage oligomeric matrix protein levels over five years. *Arthritis and Rheumatism* 2004;50(8):2479-88.
 18. Poole AR. Cartilage in health and disease. In: Koopman WJ, editor. *Arthritis and allied condition a textbook of rheumatology*. 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.p.223-58.
 19. Lohmander LS, Saxne T, Heinegard DK. Release of Cartilage Oligomeric Matrix Protein (COMP) into joint fluid after knee injury and in oateoarthritis. *Annal of Rheumatic Disease* 1994;53:8-13.
 20. Kumm J, Tamm A, Veske K, Lintrop M. Association between cartilage oligomeric matrix protein and several articular tissues in early knee joint osteoarthritis. *Rheumatology* 2006;45:1308-9.
 21. Saxne T, Lindell M, Mansson B, Petersson IF, Heinegard D. Inflammation is features of the disease process in early knee joint osteoarthritis. *Rheumatology* 2003;42:903-4.
 22. Roux-Lombard P, Eberhardt K, Saxne T, Dayer JM, Wollheim FA. Cytokines, metalloproteinases, their inhibitors and cartilage oligomeric matrix protein: relationship to radiological progression and inflammation in early rheumatoid arthritis. A prospective 5-years study. *Rheumatology* 2001;40:544-51.
 23. Recklies AD, Baillargeon AD, White C. Regulation of cartilage oligomeric protein synthesis in human synovial cells and articular chondrocyte. *Arthritis and Rheumatism* 1998;41(6):997-1006.
 24. Vilim V, Vytasek R, Olejarova M, Machacek S, Gatterova J, Prochazka B, et al. Serum cartilage oligomeric matrix protein reflects the presence of clinically diagnosed synovitis in patients with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2001;9:612-8.