

Korelasi Antara Kadar Matriks Metalloproteinase 9, Laju Endap Darah, Faktor Reumatoid, dan Lama Sakit dengan Gambaran Radiologis pada Pasien Arthritis Reumatoid

Giri Aji¹, Sumariyono², Kahar Kusumawidjaja³, Murdani Abdullah⁴

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI

²Divisi Reumatologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM

³Departemen Radiologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM

⁴Divisi Gastroenterologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM

ABSTRAK

Pendahuluan. Arthritis Reumatoid (AR) merupakan penyakit autoimun dengan etiologi yang belum jelas, gejala utama dari AR adalah peradangan pada sendi yang ditandai dengan sinovitis simetris dan erosi tulang, walaupun perjalanan penyakit AR sulit diduga dengan sifat kronik-remisi-eksaserbasi namun secara umum hasil akhir dari AR adalah deformitas sendi. Penelitian terakhir pada AR menunjukkan adanya overekspresi dari sejumlah enzim *matrix metalloproteinases (MMPs)* yang mempunyai kemampuan degradasi komponen kolagen dan matriks ekstraseluler tulang rawan. Beberapa penelitian menemukan keterlibatan MMP-2, MMP-9, MMP-1, MMP-8 dan MMP-3 pada penyakit AR. Penelitian di Taiwan oleh Chang Yh menunjukkan peningkatan kadar dan aktifitas MMP-9 pada pasien AR di Taiwan dibandingkan pada populasi normal. Giannelli melaporkan peningkatan kadar MMP-2, MMP-9, *Tissue Inhibitor Matrix proteinase 1* dan *Tissue Inhibitor Matrix proteinase 2* pada pasien dengan AR dan arthritis psoriasis, Gruber juga melaporkan adanya peningkatan yang bermakna dari kadar MMP-9 atau gelatinase B pada serum pasien AR. Penelitian ini bertujuan untuk meningkatkan pemahaman mengenai peran MMP-9 pada patofisiologi kerusakan sendi AR, serta mencari korelasi antara kadar MMP-9, laju endap darah (LED), faktor reumatoid dan lama sakit dengan gambaran radiologis pada pasien AR.

Metode. Penelitian ini menggunakan studi potong lintang analitik dengan metode sampling konsekutif yang dilakukan di poliklinik Reumatologi/Ilmu Penyakit Dalam RSUPN Cipto Mangunkusumo. Sebagai variabel bebas adalah: kadar matriks metalloproteinase 9, laju endap darah (LED), faktor reumatoid dan lama sakit sementara variabel tergantungan adalah skor radiologis Sharp.

Hasil. Dari 46 subjek penelitian didapatkan peningkatan kadar rerata MMP-9 yaitu sebesar 104,82 ng/ml, rerata LED 58,5 mm/jam, rerata kadar faktor reumatoid 57,13 IU/ml dan rerata lama sakit adalah 4,83 tahun. Korelasi antara kadar MMP-9 dengan skor erosi tulang secara radiologis adalah $r=0,3$ dengan $p=0,02$ (bermakna), sementara korelasi antara lama sakit dengan gambaran radiologis (skor Sharp) $r=0,36$ dengan $p=0,014$ (bermakna). Korelasi antara LED, dan faktor reumatoid dengan gambaran radiologis adalah $r=0,10$, $p=0,24$; dan $r=0,19$, $p=0,09$.

Simpulan. Didapatkan peningkatan kadar MMP-9 pada pasien AR, kadar MMP-9 berkorelasi dengan gambaran erosi tulang secara radiologis, lama sakit berkorelasi dengan gambaran radiologis (skor Sharp), Faktor reumatoid dan LED tidak berkorelasi dengan gambaran radiologis (skor Sharp).

Kata kunci : arthritis reumatoid, matriks metalloproteinase-9

PENDAHULUAN

Arthritis Reumatoid (AR) adalah penyakit peradangan sendi yang bersifat kronik dengan hasil akhir deformitas sendi akibat dari kerusakan tulang rawan dan kerusakan tulang. Perjalanan AR sendiri sering sulit diduga dengan sifatnya yang kronik-remisi-eksaserbasi.

Arthritis Reumatoid (AR) dikarakteristikan dengan

sinovitis proliferasi kronik, hiperplasia sel, infiltrasi sel peradangan, *angiogenesis* pada *sublining cell layer*, dan peningkatan enzim yang mampu menghancurkan kartilago. Mekanisme kerusakan kartilago dan tulang pada AR belum sepenuhnya diketahui, namun ditemukan overekspresi dari sekelompok enzim *matrix metalloproteinases (MMPs)* yang merupakan *zinc-*

dependent endopeptidase yang mempunyai kemampuan degradasi komponen matriks ekstraseluler tulang rawan. Mekanisme kerja dan peran dari setiap MMPs pada patofisiologi dari AR belum jelas. Interleukin-1, TNF-alpha, interleukin 17 akan merangsang sinoviositis di pannus, dan sel polimorfonuklear untuk menghasilkan enzim *matrix metalloproteinases*. Beberapa penelitian menemukan keterlibatan MMP-2, MMP-9, MMP-1, MMP-8 dan MMP-3 pada penyakit AR.^{1,2}

MMP-3 (stromelysin-1) berfungsi menghidrolisis sejumlah makromolekul dari matriks ekstraseluler tulang rawan termasuk diantaranya aggrecan, fibronectin, laminin dan kolagen IV. Penelitian oleh Steven Young-Min et al di Eropa mendapatkan adanya korelasi antara kadar MMP-3 dengan kerusakan sendi pada AR, namun Tsukuhara et al menemukan genotip MMP-3 tidak mempengaruhi outcome kerusakan sendi pada populasi AR di Jepang hal ini berbeda dengan populasi di Eropa dimana didapatkan korelasi antara kerusakan sendi yang dinilai secara radiologis dengan *haplotype* gen MMP 3.^{3,4}

Matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) diekspresikan pada osteoklas, dan pada sel *giant cell tumor*. Pada AR, MMP 9 diekspresikan pada *fibroblast-like* sinoviositis, setelah teraktivasi MMP 9 mempunyai aktivitas proteolitik dan aktivitas telopeptidase terhadap rantai α_2 dari kolagen sehingga diduga MMP 9 berperan terhadap proses resorpsi tulang pada AR. Selain itu MMP 9 mempunyai aktifitas aggrecanase terhadap matriks ekstraseluler tulang rawan. Dalam bentuk inaktifnya pro MMP 9 bisa diaktifasi oleh MMP lain seperti MMP 1,3,7, 10.¹⁻⁵

Chang Yh et al melaporkan terdapat peningkatan kadar dan aktifitas MMP-9 dan MMP-2 pada pasien-pasien AR di Taiwan. Giannelli melaporkan adanya peningkatan kadar MMP-2, MMP-9, *Tissue Inhibitor Matrix proteinase 1* dan *Tissue Inhibitor Matrix proteinase 2* pada pasien dengan AR dan arthritis psoriasis dan Gruber melaporkan adanya peningkatan yang bermakna dari kadar MMP-9 atau gelatinase B pada serum pasien AR. Berdasarkan uraian di atas diperkirakan MMP-9 dibandingkan MMP lain (MMP 1,2,3,8) berperan lebih besar dalam proses kerusakan sendi pada populasi Asia.⁵⁻⁷

Penanda inflamasi non spesifik lainnya seperti laju endap darah dan kadar faktor reumatoid sendiri telah lama dikenal sebagai faktor prognostik untuk kerusakan sendi pada penyakit AR. Vittecoq et al menunjukkan bahwa faktor reumatoid adalah prediktor untuk progresi kerusakan sendi yang dinilai secara radiologis⁸, sementara Rau menunjukkan bahwa laju endap darah mempunyai korelasi dengan kerusakan radiologi pada pasien AR.⁹

Penelitian cohort selama 10 tahun oleh Lindqvist et al menunjukkan bahwa kerusakan sendi paling besar terjadi selama lima tahun pertama dan laju endap darah serta status faktor reumatoid adalah prediktor yang signifikan untuk progresi radiologis pada pasien dengan AR dini.¹⁰

Pemeriksaan radiologis telah lama menjadi sarana diagnostik dan sarana pengukur kerusakan sendi pada AR. Radiografi konvensional yang sederhana bisa memberikan informasi mengenai jaringan lunak hingga erosi pada tulang *juxta-articular* yang khas pada AR dan secara tidak langsung menilai kerusakan tulang rawan pada AR.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kadar matriks metalloproteinase-9, laju endap darah, faktor reumatoid, skor kerusakan sendi secara radiologis pada pasien AR; mengetahui korelasi antara konsentrasi kadar matriks metalloproteinase-9, laju endap darah, faktor reumatoid, lama sakit; mendapatkan nilai *cut-off* dari salah satu variabel di atas yang berkorelasi dengan skor kerusakan sendi secara radiologis.

METODE

Penelitian ini merupakan suatu studi potong lintang (*cross sectional*) analitik untuk menilai korelasi antara kadar MMP-9, LED, faktor reumatoid dan lama sakit dengan skor radiologis kerusakan sendi. Penelitian dilakukan di Poliklinik Reumatologi Penyakit Dalam RSUPN dr.Cipto Mangunkusumo, Jakarta mulai Januari 2009 sampai dengan Januari 2010. Populasi target adalah semua pasien AR. Populasi terjangkau adalah semua pasien AR yang datang berobat di Poliklinik Reumatologi Penyakit Dalam RSUPN dr.Cipto Mangunkusumo, Jakarta. Subjek penelitian adalah pasien AR yang masuk dalam kriteria *American College of Rheumatology* (ACR) 1987 yang merupakan pasien baru atau pasien lama pada poliklinik Reumatologi Penyakit Dalam RSCM yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Sampel diambil dengan cara *consecutive sampling*. Perkiraan besar sampel pada penelitian ini menggunakan rumus koefisien korelasi untuk sampel tunggal, dengan pembulatan ke atas adalah 45 subjek.

Kriteria inklusi adalah penderita AR yang memenuhi kriteria ACR 1987 dan bersedia ikut dalam penelitian dengan menandatangani *informed consent*. Kriteria eksklusi adalah pasien yang tidak bersedia mengikuti penelitian dan memiliki penyakit ginjal kronik, keganasan, penyakit paru obstruksi kronik, infeksi sistemik.

Pengumpulan data dilakukan setelah sampel yang memenuhi kriteria inklusi bersedia ikut dalam penelitian hingga jumlah sampel memenuhi hasil perhitungan

besar jumlah sampel minimal. Pada saat pengumpulan data dilakukan pengisian formulir penelitian, anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium dan pemeriksaan radiografi kedua manus. Pemeriksaan laboratorium dilakukan dengan mengambil 10 cc sampel darah vena dengan efek samping nyeri namun hanya berlangsung beberapa menit dan hilang dengan sendirinya. Pemeriksaan laboratorium untuk diketahui kadar matriks metalloproteinase 9, faktor reumatoid dan laju endap darah. Pada pemeriksaan radiografi manus dilakukan foto roentgen kedua manus posisi posterior anterior, selanjutnya hasil radiografi diinterpretasi menjadi skor Sharp oleh dokter spesialis radiologis-konsultan.

Data yang terkumpul diolah dengan menggunakan program SPSS. Analisis univariat dilakukan untuk melihat distribusi karakteristik subjek penelitian. Korelasi antara kadar MMP-9, faktor reumatoid, laju endap darah dan lama sakit dengan skor radiologis kerusakan sendi dianalisis dengan uji korelasi Pearson atau korelasi Spearman. Untuk melihat pengaruh variable perancu dilakukan analisis multivariat regresi berganda. Tingkat kemaknaan yang dipakai adalah $<0,05$ dengan interval kepercayaan 95%. Penelitian ini telah lolos Kaji Etik berdasarkan surat nomor :478/PT02.FK/ETIK/2009.

HASIL

Subjek penelitian sejumlah 46 orang dengan subjek berjenis kelamin perempuan 40 orang (87 %) dan laki-laki 6 orang (13%). Rerata usia subjek penelitian adalah 48, 61 tahun, dengan rerata lama sakit adalah 4,83 tahun, sementara untuk rerata LED adalah 58,5 mm/jam. Rerata kadar faktor reumatoid adalah 57,13 IU/ml, rerata kadar MMP-9 adalah 104,82 ng/ml dan rerata skor Sharp adalah 8,76 (Tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik	Rerata	Simpangan Baku	Median	Minimum	Maximum
Umur	48.61	9.23	50.0	29	67
IMT	24.60	3.64	24.25	19.34	33.33
Jumlah sendi nyeri	5.41	6.28	3.0	0	22
Jumlah sendi bengkak	2.54	3.67	0.0	0	14
Kadar LED	58.50	32.10	52.50	3	116
Kadar FR	57.13	75.29	22.77	5.4	300
Kadar MMP-9	104.82	3.67	112.17	38.73	154.47
Lama sakit dlm tahun	4.83	3.64	3.56	1	14
Skor sendi sempit	5.37	6.26	3.0	0	21
Skor tulang erosi	3.50	4.70	2.0	0	18
Skor Sharp total	8.76	9.62	5.0	0	34

Hasil uji korelasi bivariat non parametrik antara kadar MMP-9 dengan skor Sharp mendapatkan hasil p

0,115 (tidak bermakna) dengan koefisien korelasi r 0,181 (Tabel 2).

Tabel 2. Korelasi antara kadar MMP-9 dengan kerusakan sendi

Variabel	Kerusakan sendi (Skor Sharp)	
	Koefisien Korelasi	<i>p</i>
Kadar MMP-9	0.181	0.115

Uji Korelasi Spearman (Sebaran data tidak normal)

Sementara korelasi antara kadar MMP-9 dengan skor erosi tulang (salah satu unsur dari skor Sharp) didapatkan korelasi 0,3 (korelasi sedang) dan hasil p 0,02 (bermakna) (Tabel 3).

Tabel 3. Korelasi antara kadar MMP-9 dengan erosi tulang

Variabel	Skor Erosi Tulang	
	Koefisien Korelasi	<i>p</i>
Kadar MMP-9	0.3	0.02

Uji Korelasi Spearman (Sebaran data tidak normal)

Hasil uji korelasi bivariat dengan Spearman antara kadar faktor reumatoid dengan skor Sharp mendapatkan hasil p 0,098 (tidak bermakna) dengan koefisien korelasi r 0,194 (Tabel 4).

Tabel 4. Korelasi antara faktor reumatoid dengan kerusakan sendi

Variabel	Kerusakan sendi (Skor Sharp)	
	Koefisien korelasi	<i>p</i>
Faktor Reumatoid	0.194	0.098

Uji Korelasi Spearman (Sebaran data tidak normal)

Sementara untuk korelasi antara faktor reumatoid dengan skor erosi tulang didapatkan p 0,19 (tidak bermakna) dan r 0,13 (Tabel 5).

Tabel 5. Korelasi antara faktor reumatoid dengan skor erosi tulang

Variabel	Skor erosi tulang	
	Koefisien Korelasi	<i>p</i>
LED	0.13	0.19

Hasil uji korelasi bivariat non parametrik antara laju endap darah dengan skor Sharp mendapatkan hasil p 0,246 (tidak bermakna) dengan koefisien korelasi r 0,104 (Tabel 6).

Tabel 6. Korelasi antara kadar LED dengan kerusakan sendi

Variabel	Kerusakan sendi (Skor Sharp)	
	Koefisien Korelasi	<i>p</i>
LED	0.104	0.246

Uji Korelasi Spearman (Sebaran data tidak normal)

Sementara untuk korelasi antara laju endap darah (LED) dengan skor erosi tulang didapatkan p 0,21 (tidak bermakna) dan r 0,11 (Tabel 7).

Tabel 7. Korelasi antara kadar LED dengan skor erosi tulang

Variabel	Skor erosi tulang	
	Koefisien Korelasi	p
LED	0.11	0.21

Hasil uji korelasi bivariat antara lama sakit dengan skor Sharp mendapatkan hasil $p=0,014$ (bermakna) dengan koefisien korelasi $r=0,361$ (korelasi sedang) (Tabel 8).

Tabel 8. Korelasi antara lama sakit dengan kerusakan sendi

Variabel	Kerusakan sendi (Skor Sharp)	
	Koefisien Korelasi	p
Lama sakit (Tahun)	0.361	0.014

Uji Korelasi Spearman (Sebaran data tidak normal)

Pada penelitian ini semua subjek penelitian mendapatkan terapi DMARDS (*Disease Modifying Anti Rheumatoid Drugs*) sebagai variabel perancu, dan walaupun beberapa pasien mendapat terapi kombinasi DMARDS namun semua pasien mendapat terapi methotrexat sebagai salah satu unsur dalam DMARDS sehingga dalam analisis multivariat DMARDS tidak bermakna sebagai variabel perancu dengan $p=0,146$.

Hasil analisis multivariat regresi linier antara variabel yang berhubungan dengan gambaran radiologis pasien AR yang memiliki kemaknaan $p<0,25$ terlihat pada Tabel 9.

Tabel 9. Analisis multivariat variabel yang berhubungan dengan gambaran radiologis pasien AR

Variabel	Skor Sharp (p value)
MMP-9	0,612
LED	0,411
Lama sakit	0,046
Faktor Reumatoid	0,519

Nilai korelasi berdasarkan analisis multivariat regresi linier variabel yang berkorelasi dengan gambaran radiologis pasien AR didapatkan sebesar 0,299 (Tabel 10).

Tabel 10. Nilai korelasi berdasarkan analisis multivariat variabel yang berhubungan dengan gambaran radiologis pasien AR

Variabel	p	r
Lama sakit terhadap skor Sharp	0,043	0,299

DISKUSI

Karakteristik subjek penelitian

Sebanyak 87% subjek penelitian adalah perempuan, hal ini sesuai dengan literatur dimana prevalensi AR pada perempuan 2,5 kali lebih besar dibanding pada laki-laki. Rerata usia subjek pada penelitian ini adalah 48,61 tahun

yang juga sesuai dengan literatur yang menyebutkan bahwa puncak insiden AR pada dekade ke-4 dan ke-5. Rerata kadar MMP 9 pada penelitian ini adalah 104,82 ng/ml yang lebih tinggi dari harga normal kadar MMP-9 yaitu 9,5-80,2 ng/ml, hal ini juga sesuai dengan penelitian Chang YH et al di Taiwan yang mendapatkan kadar plasma MMP-2 dan MMP-9 pada pasien AR di Taiwan secara bermakna lebih tinggi dibanding populasi sehat.

Rerata laju endap darah (LED) sebagai penanda inflamasi pada penelitian ini adalah 58,5 mm/jam, lebih tinggi dari nilai normal laju endap darah sementara rerata kadar faktor reumatoid pada penelitian ini adalah 57,13 IU/ml juga lebih tinggi dari nilai *cut-off* yaitu 15 IU/ml. Rerata lama sakit pada subjek penelitian adalah 4,83 tahun dengan lama sakit minimal adalah 1 tahun dan lama sakit maksimal adalah 14 tahun hal ini sesuai dengan literatur yang menyebutkan bahwa AR adalah penyakit autoimun yang kronik dengan perjalanan penyakit yang bervariasi dari *insidious*, transient hingga *self limited*. Rerata jumlah sendi nyeri pada penelitian ini adalah 5,41 dan rerata jumlah sendi yang bengkak adalah 2,54 hal ini sesuai dengan AR sebagai penyakit autoimun dengan *joint symptom* yang menonjol. AR umumnya menyerang beberapa sendi terutama sendi-sendi kecil seperti *metacarpophalangeal* atau proximal interphalangeal namun pada beberapa kasus manifestasi AR bisa berupa *monoarthritis*. Pada penelitian ini digunakan radiografi manus bilateral dengan pertimbangan bahwa erosi lebih mudah divisualisasi dan diidentifikasi pada sendi-sendi tangan dibanding pada sendi-sendi besar seperti pada sendi lutut.

Dari pemeriksaan radiografi didapatkan rerata skor penyempitan sendi adalah 5,37 hal ini sesuai dengan teori yang menyebutkan penemuan radiologi yang khas untuk AR adalah penyempitan celah sendi yang simetris, yang umumnya muncul dalam waktu 6-12 bulan dari perjalanan penyakit, penyempitan celah sendi merupakan penanda kerusakan dari kartilago yang disebabkan oleh enzim-enzim yang merusak matriks ekstraseluler tulang rawan yang dihasilkan oleh sinoviosit pada pannus dan kondosit yang diaktifkan oleh sitokin, sementara rerata skor erosi tulang adalah 3,5 hal ini juga sesuai dengan patofisiologi AR dimana pada AR terjadi inflamasi pada sendi, osteopenia dan resorpsi tulang lewat *Receptor activator of NF- κ B* (RANK) dan ligananya dimana RANK yang diekspresikan oleh osteoklas akan memodulasi dan mengaktifasi osteoklas.

Korelasi antara kadar MMP-9 dengan gambaran radiologis (skor Sharp)

Pada penelitian ini tidak didapatkan korelasi antara kadar MMP-9 dengan Sharp Score ($r = 0,18$; $p = 0,23$), namun terdapat korelasi antara kadar MMP-9 dengan skor erosi tulang ($r = 0,3$, $p = 0,02$) MMP-9 memainkan peranan penting dalam patofisiologi kerusakan sendi pada AR dan hal itu ditunjukkan dengan tingginya kadar *base line* MMP-9 pada subjek penelitian, MMP-9 dengan aktivitas telopeptidasenya dan aggregasinya sanggup merusak kolagen dan matriks ekstraseluler tulang rawan serta berperan dalam resorpsi tulang. Selain itu penelitian Michael T. Ensig et al pada tikus menunjukkan bahwa MMP 9 dan *Vascular Endothel Growth Factor* (VEGF) memainkan peranan penting untuk perekrutan osteoklas dalam pembentukan dini tulang menjadi sumsum tulang, MMP 9 dibutuhkan agar osteoklas bisa bermigrasi dan menginvasi kartilago yang tidak termineralisasi yang mengisi diafisis, nampaknya MMP 9 mempercepat proses degradasi proteoglikan sehingga menyebabkan kolagen menjadi lebih mudah dicerna oleh MMP 13 yang juga diekspresikan pada tulang tikus. Sementara VEGF (yang ekspresinya juga meningkat pada penyakit peradangan kronis seperti AR) juga berperan dalam resorpsi tulang dimana MMP 9 dihipotesakan memodulasikan VEGF menjadi *chemoattractant* bagi osteoklas (hal ini disimpulkan karena pemberian inhibitor VEGF menghambat migrasi osteoklas).¹¹ Pada AR, osteoklas yang telah teraktivasi melalui ligan RANK akan meresorpsi tulang. Amiable et al menunjukkan bahwa IL-1 dan TNF- α melalui *proteinase-activated receptor* (PAR)-2 akan menimbulkan *up-regulation* dari MMP-9 dan RANKL yang mengakibatkan resorpsi tulang.¹²

Pada penelitian ini kerusakan kartilago dinilai secara tidak langsung melalui skor penyempitan celah sendi yang dinilai dari radiologi konvensional sinar-X, namun terdapat pilihan lain yang lebih superior untuk menilai kerusakan kartilago. *Magnetic resonance imaging* (MRI) bekerja berdasarkan perubahan gradien medan magnet dan denyut radofrekuensi pada waktu yang berbeda sehingga menghasilkan gambaran yang berbeda untuk tiap jaringan. Berdasarkan prinsip tersebut MRI bisa menghasilkan gambaran struktur jaringan lunak dan *bone marrow* yang lebih baik dibanding radiologi konvensional, MRI bisa memberikan gambaran sinovitis, erosi tulang dan kerusakan kartilago yang kecil dan fokal pada awal AR yang tidak tertangkap dengan radiologi konvensional.¹³

Pada penelitian ini tidak ditemukan korelasi antara kadar MMP-9 dengan penyempitan celah sendi

yang menggambarkan secara tidak langsung kerusakan tulang rawan, namun tidak menutup kemungkinan akan didapatkan korelasi antara kadar MMP-9 dengan kerusakan tulang rawan bila dilakukan pemeriksaan kartilago secara langsung atau dengan MRI

Diketahui juga bahwa ketidak seimbangan antara penurunan kadar *tissue inhibitor of metalloproteinase* (TIMP) di sirkulasi dan cairan sinovial mengakibatkan ketidakmampuan untuk mengurangi efek merusak dari peningkatan kadar matriks metalloproteinase. Akhirnya ini didapatkan bahwa MMP yang teraktivasi bisa dinetralkan oleh α -2 microglobulin sehingga aktivitas MMP lebih baik dinilai dalam bentuk MMP/ α -2 microglobulin (α_2M).¹⁴ Peningkatan kadar MMP-9 pada penelitian ini menunjukkan keterlibatan matriks metalloproteinase tersebut pada AR, dan mungkin lebih menunjukkan status saat ini dari sistem proteolitik pada pasien AR, namun peran utama MMP-9 pada AR masih harus diteliti lebih lanjut.

Korelasi antara laju endap darah dengan gambaran radiologis (skor Sharp)

Laju endap darah adalah suatu penanda inflamasi non spesifik yang telah lama digunakan. Pada keadaan inflamasi seperti AR terjadi peningkatan protein fase akut seperti fibrinogen yang akan membuat eritrosit menjadi lebih mudah mengendap.

Penelitian menunjukkan bahwa LED lebih berkorelasi dengan gambaran radiologis dibanding dengan C-reactive protein (CRP) dimana nilai CRP yang tinggi dalam jangka waktu yang lama berhubungan dengan progresi radiologis namun hal itu juga terjadi pada pasien dengan nilai CRP yang normal, sementara meta analisis menunjukkan bahwa LED lebih sensitif terhadap perubahan dibanding CRP.¹⁵

Namun penelitian Makinen H et al selama 5 tahun pada 161 pasien AR menunjukkan bahwa hanya 16% pasien dengan nilai LED yang rendah masuk ke dalam kriteria remisi pasien AR oleh *American College of Rheumatology*, selain itu nilai LED dipengaruhi oleh banyak faktor lain selain inflamasi seperti usia, jenis kelamin, kehamilan, anemia (kemungkinan pasien AR menderita anemia cukup tinggi akibat dari *inflammation-induced anemia* pada penyakit kronik ataupun anemia akibat perdarahan gastrointestinal yang disebabkan agen anti inflamasi) morfologi sel darah merah serta penanganan spesimen dimana nilai LED akan menurun sesuai dengan lamanya waktu dan suhu penyimpanan, selain itu nilai LED juga akan berubah jika tabung penyimpanan tidak berada

dalam posisi vertikal.¹⁶ Pada penelitian ini LED hanya dinilai sesaat, jika pemeriksaan LED dilakukan secara berkala atau serial kemungkinan akan didapatkan hasil korelasi yang lebih baik.

Korelasi antara kadar faktor reumatoid dengan gambaran radiologis (skor Sharp)

Faktor Reumatoid adalah suatu antibodi yang bereaksi dengan fragmen IgG yang kemudian membentuk deposit di sendi dan jaringan. Faktor reumatoid mempunyai 3 subkelas : autoantibodi IgM, IgG dan IgA.¹³

Pada penelitian ini nilai *cut-off* untuk Faktor reumatoid dianggap positif adalah 15 IU/ml, terdapat 19 subjek penelitian dengan nilai FR < 15 IU/ml sehingga dianggap negatif dengan rata-rata lama sakit 68,2 bulan, sementara didapatkan 27 subjek dengan nilai FR ≥ 15 IU/ml dan rata-rata lama sakit 46,1 bulan. Terlihat perbedaan rata-rata lama sakit antara kelompok faktor reumatoid positif dan negatif.

Faktor reumatoid dalam kadar yang rendah diasosiasikan dengan kondisi infeksi maupun non infeksi seperti *bacterial endocarditis*, hepatitis C dengan *cryoglobulinemia*, proses menua dan *primary biliary cirrhosis*. Faktor reumatoid juga terdeteksi pada 1% hingga 4% individu sehat dan hingga 25% pada individu berusia di atas 60 tahun. Faktor reumatoid terdeteksi pada 50% pasien AR di 6 bulan pertama perjalanan penyakit dan 85% menjadi positif pada 2 tahun pertama perjalanan penyakit.¹ Keberadaan faktor reumatoid pada pasien non AR dan absennya faktor reumatoid pada pasien AR menunjukkan bahwa faktor reumatoid bukanlah marker yang akurat untuk mengukur aktivitas penyakit pada AR. Penelitian Lindqvist, et al menunjukkan bahwa status faktor reumatoid pada 3 bulan pertama merupakan prediktor untuk kerusakan radiologis namun tidak bisa memprediksi kerusakan radiologis pada penyakit non-progresif¹⁰, sehingga nampaknya faktor reumatoid mempunyai nilai prediktor progresi kerusakan radiologis pada awal perjalanan penyakit AR.

Korelasi antara lama sakit dengan gambaran radiologis (skor Sharp)

Pada penelitian ini lama sakit mempunyai korelasi dengan gambaran radiologis ($p=0,014$, $r=0,36$) hal ini sesuai dengan penelitian Lindqvist dan Sharp yang menunjukkan progresi kerusakan radiologis paling cepat terjadi pada tahun-tahun pertama. Caruso et al menyebutkan lesi radiologis dari sendi pada tangan ditemukan pada 37% kasus dengan durasi penyakit 4 bulan dan pada 91% kasus

pada durasi penyakit 36 bulan dan walaupun ditemukan hubungan antara lesi radiologis dan marker inflamasi namun analisis regresi logistik pada penelitian tersebut menyebutkan bahwa durasi penyakit merupakan faktor terpenting yang berkorelasi dengan lesi radiologis.¹⁷

Nilai *cut-off* untuk kadar MMP-9 dan lama sakit

Dari hasil kurva *receiver operating characteristic* didapatkan nilai *cut-off* untuk kadar MMP-9 yang berkorelasi dengan skor erosi tulang secara radiologis adalah 95,02 ng/ml dengan sensitivitas 72,72% dan spesifitas 40 %, sementara nilai *cut-off* untuk lama sakit yang berkorelasi dengan skor Sharp secara keseluruhan adalah 39 bulan dengan sensitivitas 75% dan spesifitas 63,33%, namun mengingat desain penelitian ini adalah studi potong lintang dengan tujuan awal meningkatkan pemahaman mengenai peran MMP-9 pada patofisiologi AR, maka perlu kehati-hatian dalam penggunaan nilai *cut-off* tersebut dan penelitian lebih lanjut mengenai MMP-9 pada AR. Sementara dari hasil analisis multivariat didapatkan variabel yang berpengaruh terhadap gambaran radiologis pada pasien AR adalah lama sakit

SIMPULAN

Didapatkan peningkatan kadar MMP-9 pada pasien AR. Kadar MMP-9 berkorelasi dengan erosi tulang secara radiologis. Kadar MMP-9 tidak berkorelasi dengan penyempitan celah sendi secara radiologis. Faktor Reumatoid dan laju endap darah tidak berkorelasi dengan gambaran radiologis pada pasien AR. Lama sakit berkorelasi dengan Skor Sharp pada pasien AR.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lipsky P. Rheumatoid Arthritis in Kasper D, Braunwald E, Rauci A, Hauser S, Jameson L. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th edition. McGraw-Hill 2005; 1968-1970
2. Okada et al. Protease and Matrix Degradation in Edward D, Ralph C, Gary S, Mark C. Kelly a Textbook of Rheumatology. 8th Edition. 2005; 66-78.
3. Young-Min S, Cawston T, Marshall N, Coady D, Christgau S, Saxne T, et al. Biomarkers Predict Radiographic Progression in Early Rheumatoid Arthritis and perform well compared with traditional markers. Arthritis & Rheumatism, 2007; 56: 3236-3240.
4. Tsukahara, M. Shinozaki, K. Ikari, T. Mochizuki, E. Inoue, T. Tomatsu, et al. Effect of matrix metalloproteinase-3 functional SNP on serum matrix metalloproteinase-3 level and outcome measures in Japanese RA patient. Rheumatology 2008; 47: 41-44.
5. Chang YH, Lin IL, Tsay GJ, Yang SC, Yang TP, Ho KT et al. Elevated circulation MMP-2 and MMP-9 and activities in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Clin Biochem. 2008; 41: 955-9.
7. Giannelli G, Erriguez F, Iannone F, Marinossi F, Lapadula G, Antonaci S. MMP-2, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2 levels in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2004; 22: 335-8.

8. Gruber BL, Sorbi D, French DL, Marchese MJ, Nuevo GJ, Kew RR, Arbeit LA. Markedly elevated serum MMP-9 (gelatinase B) levels in rheumatoid arthritis: a potentially useful laboratory marker. *Clin Immunol Immunopathol*. 1996; 78:161-71.
9. Vittecoq O, Pouplin S, Krzanowska K, Jouen-Beades F, Menard J, Gayet A, et al. Rheumatoid factor is the strongest predictor of radiological progression of rheumatoid arthritis in a three-year prospective study in community-recruited patients. *Rheumatology*. 2003;42:930-46.
10. Rau R, Herborn G, Menninger H, Sangha O. Radiographic outcome after three years of patients with early erosive rheumatoid arthritis treated with intramuscular methotrexate or parenteral gold. Extension of a one year double blind study in 174 patients. *Rheumatology*. 2002;41:196-204.
11. Lindqvist E, Jonsson K, Saxne T, Eberhardt K. Course of radiographic damage over 10 years in a cohort with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003 Jul;62(7):611-6.
12. Michael T, Qing Jun C, Thiennu H, Anne C, Bente T, Leif R et al. Matrix Metalloproteinase 9 and Vascular Endothelial Growth Factor are essential for Osteoclast Recruitment into Developing Long Bones. *The Journal of Cell Biology*. 2000;151:879-889.
13. Amiable N, Tat SK, Lajeneusse D, Duval N, Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Boileau C. Proteinase-activated receptor (PAR)-2 activation impacts bone resorptive properties of human osteoarthritic subcondral bone osteoblast. *Bone*. 2009;44:1143-50.
14. Waldenburg J, Firestein G. Epidemiology, Pathology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis in *Primer on the Rheumatoid Disease*. 13th edition. 2008;122-133.
15. Xue H, Maech L, Sambrook PN, Jackson CJ. Differential regulation of matrix metalloproteinase 2 and matrix metalloproteinase 9 by activated protein C: relevance to inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2001;56:2864-7.
16. Paulus HE, Brahn E. Is erythrocyte sedimentation rate the preferable measure of the acute phase response in rheumatoid arthritis? *J Rheumatol*. 2004;31:838-40.
17. Makinen H, Kautiainen H, Hannonen P, Sokka T. Is DAS28 an appropriate tool to assess remission in rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1410-3.
18. Caruso I, Santandrea S, Sarzi P, Bocassini L, Montrone F, Cazzola M, et al. Clinical, laboratory and radiographic features in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1990;17:1263-7.