

# Telaah pengaruh jangka panjang densitas massa tulang total yang rendah terhadap progresivitas kerusakan matriks tulang rawan sendi pada osteoarthritis sendi lutut

Harry Isbagio, co-promotor

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=20425809&lokasi=lokal>

---

## Abstrak

Osteoarthritis (OA) didefinisikan sebagai penyakit yang diakibatkan kejadian biologik dan mekanik yang menyebabkan gangguan keseimbangan antara proses degradasi dan sintesis dari kondrosit, matriks ekstraseluler tulang rawan sendi dan tulang subkondral, Penyakit OA bermanifestasi sebagai perubahan morfologik, biokimia, molekuler dan biomekanik dari sel dan matriks yang mengakibatkan perlunakan, fibrilasi, ulserasi, menipisnya tulang rawan sendi, sklerosis dan eburnasi tulang subkondral, osteofit dan kista subkondral. Penyakit ini merupakan salah satu jenis penyakit reumatik yang paling sering ditemui di seluruh dunia. WHO memperkirakan 10 % dari penduduk berusia lebih dari 60 tahun terserang penyakit ini. Di Indonesia OA merupakan penyakit reumatik yang paling banyak dijumpai. Di Poliklinik Subbagian Reumatologi FKUI/RSCM ditemukan pada 43.82% dari seluruh penderita baru penyakit reumatik yang berobat antara tahun 1991-1994.

Etiopatogenesis osteoarthritis pada umumnya dan osteoarthritis lutut pada khususnya belum sepenuhnya diketahui. Telah diketahui bahwa tidak ada satupun etiologi tunggal yang dapat menjelaskan proses kerusakan rawan sendi pada OA. Faktor risiko pada OA dapat dibedakan dalam faktor risiko kejadian awal (incident) dan faktor risiko progresivitas dan beratnya OA. Salah satu faktor risiko yang diduga berperan pada progresivitas OA lutut ialah densitas massa tulang (DMT). Penelitian epidemiologik longitudinal mendapatkan bahwa DMT tinggi berperan sebagai salah satu faktor inisiasi kejadian OA lutut, tetapi tidak berhubungan dengan progresivitas. Sejumlah petanda molekuler dan enzim proteinase serta inhibitorynya yang berasal dari tulang rawan sendi telah ditemukan di berbagai penelitian pada hewan percobaan dan pada manusia penderita OA. Petanda molekuler tersebut antara lain YKL-40 (Petanda sintesis) dan Cartilage oligomeric protein (COMP, petanda destruksi), sedangkan enzim proteinase antara lain Matrix Metaloproteinase-3 (MMP-3, petanda katabolik) serta inhibitorynya Tissue inhibitors of metalloproteinase-1 (TIMP-1, petanda anabolik), mengalami perubahan sejajar dengan progresivitas radiografik OA lutut.

Hingga saat ini suatu penelitian longitudinal yang mencari hubungan antara DMT dengan progresivitas OA lutut pada pasien yang telah menderita OA lutut dengan menggunakan parameter petanda molekuler dan enzim proteinase serta inhibitorynya belum pernah dilakukan.

## Penetapan Masalah Penelitian

Menjadi suatu pertanyaan apakah pada pasien OA lutut setelah jangka waktu panjang akan terjadi progresivitas kerusakan matriks tulang rawan sendi.,bagaimana kaitan antara DMT total yang rendah dalam jangka waktu panjang terhadap progresivitas kerusakan matriks tulang rawan sendi, dan bagaimana korelasi di antara kadar serum petanda molekuler/metabolik.

## Metodologi Penelitian

Desain penelitian: Studi kohort dengan efek berskala numerik pada penderita OA lutut primer, derajat 2 dan 3 yang dibagi dalam 2 kelompok yaitu kelompok DMT total normal dan kelompok DMT total osteopenia/osteoporosis untuk menilai pengaruh jangka panjang DMT total terhadap progresivitas kerusakan matriks tulang rawan sendi.

Tempat dan waktu penelitian: Poliklinik Divisi Reumatologi Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Cipto Mangunkusumo Jakarta. Waktu penelitian ialah tahun 1997 (awal penelitian) sampai dengan tahun 2004 (akhir penelitian).

Populasi dan sampel penelitian: Penderita OA lutut yang datang ke Poliklinik Divisi Reumatologi Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSUPNCM Jakarta pada tahun 1997-1998 yang memenuhi kriteria penerimaan dan penolakan.

## Hasil Penelitian

### Karakteristik kasus

Telah dilakukan evaluasi awal dan akhir pada 37 penderita OA lutut, yang terdiri dari 14 penderita kelompok osteopenia/osteoporosis dan 23 penderita kelompok normal. Analisis berbagai karakteristik klinik yaitu umur, jenis kelamin, lama sakit, katagori berat badan, derajat OA lutut, nilai aktifitas harian, Indeks Lequesne pada awal penelitian menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna di antara kedua kelompok yang menunjukkan homogenitas kedua kelompok tersebut. Tidak terdapat perbedaan bermakna untuk lama penelitian di antara kedua kelompok.

Pada seluruh kasus di akhir penelitian terdapat peningkatan nilai Indeks Lequesne dan penurunan nilai aktifitas harian yang bermakna ( $p < 0.05$ ) dibanding dengan awal penelitian. Tidak ada perbedaan bermakna perubahan tingkat sakit di antara kedua kelompok. Terdapat perbedaan bermakna ( $p < 0.05$ ) rerata kenaikan nilai Indeks Lequesne di antara katagori perubahan tingkat sakit.

### Hubungan karakteristik kasus dengan petanda metabolik

Terdapat korelasi positif sedang bermakna ( $r = 0.453$ ,  $p < 0.01$ ) antara umur dengan log kadar YKL-40 serum awal penelitian, serta korelasi positif sedang bermakna ( $r = 0.368$ ,  $p < 0.05$ ) antara umur dan kadar TIMP-1 serum awal penelitian. Tidak terdapat korelasi antara umur dengan COMP dan MMP-3 serum.

Kadar TIMP serum awal penelitian lebih tinggi pada wanita ( $251.76 + 50.31$  ng/mL) dan pria ( $225.79 + 20.26$  ng/mL), Kadar MMP-3 serum awal penelitian lebih tinggi pada pria ( $25.94 \pm 12.18$  ng/ml) dari wanita ( $17.81 + 10.64$  ng/mL) dan ratio kadar MMP3/TIMP-1 awal penelitian lebih tinggi pada pria dari wanita, perbedaan tersebut bermakna ( $p < 0.05$ ). Tidak ada perbedaan bermakna kadar YKL-40 dan kadar COMP serum antara pria dan wanita.

Tidak ada korelasi antara lama sakit dengan kadar YKL-40, COMP, TIMP-1 dan MMP-3 serum pada awal penelitian.

Indeks Massa Tubuh (IMT) awal penelitian ternyata mempunyai korelasi positif sedang ( $r = 0.411$ ) dan bermakna ( $p < 0.05$ ) dengan Log kadar YKL-40 serum awal penelitian. Sedangkan petanda metabolik lainnya tidak mempunyai korelasi dengan IMT awal penelitian. Pada akhir penelitian tidak terdapat korelasi antara IMT akhir penelitian dengan salah satu petanda metabolik tulang rawan sendi yang diteliti .

Tidak terdapat perbedaan Log kadar YKL-40 serum awal penelitian, Kadar COMP serum awal penelitian, Kadar TIMP-1 serum awal penelitian, Log Kadar MMP-3 serum awal penelitian, dan Log Ratio MMP-3/TIMP-1 awal penelitian di antara tingkat derajat OA lutut awal penelitian, Log Kadar YKL-40 serum awal penelitian ternyata mempunyai korelasi positif kuat ( $r = 0.685$ ) dan bermakna ( $p < 0,001$ ) dengan Indeks Lequesne awal, sedangkan pada akhir penelitian mempunyai korelasi positif sedang ( $r = 0.512$ ) dan bermakna ( $p < 0.01$ ), Kadar TIMP-1 serum awal penelitian mempunyai korelasi positif sedang ( $r = 0.573$ ) dan bermakna ( $p < 0.001$ ) dengan Indeks Lequesne awal, sedangkan pada akhir penelitian mempunyai korelasi positif sedang ( $r = 0.434$ ) dan bermakna ( $p < 0,01$ ). Kadar serum awal dan akhir penelitian petanda metabolik lainnya COMP dan MMP-3 tidak berkorelasi dengan Indeks Lequesne awal dan akhir.

Tidak terdapat hubungan antara Total nilai aktivitas harian awal penelitian dengan berbagai kadar petanda metabolik tulang rawan sendi awal penelitian, demikian pula pada akhir penelitian.

Rerata kadar YKL-40 serum awal penelitian pada kelompok osteopeni/porosis ( $217.82 + 227.03$  ng/mL) lebih tinggi dari kelompok normal ( $141.20 \pm 119.03$  ng/mL) tetapi tidak berbeda bermakna. Rerata kadar YKL-40 serum akhir penelitian pada kelompok osteopeni/porosis ( $345.44 + 334.41$  ng/mL) lebih tinggi dari kelompok normal ( $156.55 \pm 89.87$  ng/mL), Log dari kadar YKL-40 serum ini berbeda bermakna ( $p < 0.05$ ).

Rerata kadar COMP serum awal penelitian pada kelompok osteopeni/porosis ( $10.10 + 2.74$  U/L) lebih tinggi dari kelompok normal ( $10.85 \pm 3.22$  U/L) dan rerata kadar COMP akhir penelitian pada kelompok osteopeni/porosis ( $10.08 + 2.13$  U/L) lebih rendah dari kelompok normal ( $10.85 \pm 3.22$  U/L), tidak berbeda bermakna.

Rerata kadar TIMP-I serum awal penelitian pada kelompok osteopeni/porosis ( $258.66 \pm 64.17$  ng/mL ) lebih tinggi dari kelompok normal ( $235.15 + 25.46$  ng/mL) dan rerata kadar TIMP-I akhir penelitian pada kelompok osteopeni/porosis ( $252.58 + 75.44$  ng/mL) lebih tinggi dari kelompok normal ( $220.45 + 49.82$  ng/mL), tidak berbeda bermakna.

Rerata kadar MMP-3 serum awal penelitian pada kelompok osteopeni/porosis ( $21.62 + 12.40$  ng/mL ) lebih tinggi dari kelompok normal ( $19.38 + 11.25$  ng/mL), rerata kadar MMP-3 akhir penelitian pada kelompok osteopeni/porosis ( $56.04 + 68.55$  ng/mL ) lebih tinggi dari kelompok normal ( $25.59 + 10.16$  ng/mL), tidak berbeda bermakna.

Rerata ratio kadar MMP-3/TIMP-1 serum awal penelitian pada kelompok osteopeni/porosis ( $0.0885 + 0.057$  ) lebih tinggi dari kelompok normal ( $0.0835 + 0.0505$ ), rerata ratio kadar MMP-3/TIMP-1 akhir penelitian pada kelompok osteopeni/porosis ( $0.2329 + 0.2619$  ) lebih tinggi dari kelompok normal ( $0.1215 + 0.0537$ ), tidak berbeda bermakna.

Hubungan antara perubahan tingkat sakit dengan nilai perubahan petanda metabolik pada seluruh kasus kelompok osteopenilporosis dan kelompok normal

Pada evaluasi seluruh kasus terdapat perbedaan bermakna rerata nilai perubahan kadar COMP-serum di antara kategori perubahan tingkat sakit ( $p < 0.05$ ), terdapat penurunan Rerata Nilai perubahan Kadar COMP dari katagori "memburuk" dengan kategori "sangat memburuk", yang berbeda bermakna. Pada evaluasi kelompok normal terdapat perbedaan bermakna rerata nilai perubahan kadar COMP-serum di antara katagori perubahan tingkat sakit ( $p < 0.05$ ), terdapat perbedaan bermakna rerata nilai perubahan kadar COMP serum di antara katagori perubahan tingkat sakit, terdapat penurunan rerata nilai perubahan kadar COMP dari katagori "memburuk" dengan katagori "sangat memburuk", yang berbeda bermakna. Pada kelompok osteopeni/porosis walaupun tidak terdapat perbedaan bermakna rerata nilai perubahan kadar COMP serum di antara katagori perubahan tingkat sakit, terdapat pula kecenderungan penurunan rerata nilai perubahan kadar COMP antara katagori "memburuk" dengan katagori "sangat memburuk".

Pada evaluasi seluruh kasus walaupun tidak terdapat perbedaan bermakna rerata nilai perubahan kadar YKL-40 serum di antara katagori perubahan tingkat sakit, terdapat kecenderungan peningkatan Rerata Nilai perubahan Kadar YKL-40 antara katagori "tidak ada perubahan" dengan katagori "sangat memburuk", demikian pula untuk kelompok osteopeni/porosis dan kelompok normal

Pada evaluasi seluruh kasus, demikian pula untuk kelompok normal, rerata Sin nilai perubahan kadar MMP-3 serum di antara kategori perubahan tingkat sakit berbeda bermakna ( $p < 0.05$ ), dimana terdapat Kenaikan Rerata Nilai perubahan Kadar MMP-3 dari katagori "memburuk" dengan katagori "sangat memburuk", yang berbeda bermakna, sedangkan untuk kelompok osteopeni/porosis tidak berbeda bermakna.

Pada evaluasi seluruh kasus walaupun tidak terdapat perbedaan bermakna rerata nilai perubahan kadar TIMP-1 di antara kategori perubahan tingkat sakit, terdapat kecenderungan peningkatan rerata nilai perubahan Kadar TIMP-1 antara katagori "membaik" dengan katagori "sangat memburuk", demikian pula untuk kelompok osteopeni/porosis dan kelompok normal.

Perubahan kadar petanda metabolik matriks tulang rawan sendi antara awal dengan akhir penelitian.

Pada seluruh kasus rerata kadar YKL-40 serum pada akhir penelitian ( $228.02 \pm 237.48$  ng/mL) lebih tinggi dari rerata kadar YKL-40 serum pada awal penelitian ( $170.19 + 169.38$  ng/mL), rerata Log Kadar YKL-40 serum awal dengan akhir penelitian ini berbeda bermakna ( $p < 0.01$ ).

Pada kelompok osteopeni/porosis rerata kadar YKL-40 serum pada akhir penelitian ( $345.44 + 344.41$  ng/mL) lebih tinggi dari rerata kadar YKL-40 serum pada awal penelitian ( $217.82 + 227.03$  ng/mL), rerata Log Kadar YKL-40 serum awal dengan akhir penelitian ini berbeda bermakna ( $p < 0.05$ ).

Pada kelompok normal rerata kadar YKL-40 serum pada akhir penelitian ( $146.55 + 89.87$  ng/mL) lebih tinggi dari rerata kadar YKL-40 serum pada awal penelitian ( $141.20 + 119.03$  ng/mL), rerata Log Kadar

YKL-40 serum awal dengan akhir penelitian ini tidak berbeda bermakna.

Pada seluruh kasus rerata kadar COMP serum pada akhir penelitian ( $11.43 + 3.34$  U/L) lebih tinggi dari rerata kadar COMP serum pada awal penelitian ( $10.90 + 3.01$  U/L), tetapi perbedaan ini tidak bermakna. Pada kelompok osteopeni/porosis rerata kadar COMP serum pada akhir penelitian ( $10.09 + 2.13$  U/L) lebih rendah dari rerata kadar COMP serum pada awal penelitian ( $10.10 \pm 2.74$  U/L), tetapi perbedaan ini tidak bermakna. Hasil pada kelompok osteopeni/porosis walaupun tidak bermakna menunjukkan kebalikan dengan hasil evaluasi pada seluruh kasus yang justru terjadi kenaikan kadar COMP pada akhir penelitian dibanding awal penelitian. Pada kelompok normal rerata kadar COMP serum pada akhir penelitian ( $12.26 + 3.72$  U/L) lebih tinggi dari rerata kadar COMP serum pada awal penelitian ( $10.85 + 3.22$  U/L), terdapat perbedaan bermakna ( $p < 0.05$ ). Hasil pada kelompok normal menunjukkan kesamaan dengan hasil evaluasi pada seluruh kasus.

Pada seluruh kasus rerata kadar TIMP-1 serum pada akhir penelitian ( $232.61 + 61.82$  ng/mL) lebih rendah dari rerata kadar TIMP-1 serum pada awal penelitian ( $244.05 + 44.91$  ng/ml), tetapi perbedaan ini tidak bermakna. Pada kelompok osteo-peni/porosis rerata kadar TIMP-1 serum pada akhir penelitian ( $252.58 + 75.44$  ng/mL) lebih rendah dari rerata kadar TEMP-1 serum pada awal penelitian ( $258.66 + 64.17$  ng/ml), tetapi perbedaan ini tidak bermakna. Pada kelompok normal rerata kadar TIMP-1 serum pada akhir penelitian ( $220.46 + 49.82$  ng/mL) lebih rendah dari rerata kadar TEMP-1 serum pada awal penelitian ( $235.15 + 25.46$  ng/ml), tetapi perbedaan ini tidak bermakna.

Pada seluruh kasus rerata kadar MMP-3 serum pada akhir penelitian ( $37.11 + 44.55$  ng/mL) lebih tinggi (dari rerata kadar MMP-3 serum pada awal penelitian ( $20.26 + 1158$  ng/mL), rerata Log Kadar MMP-3 awal dengan akhir penelitian berbeda bermakna ( $p < 0.01$ ). Pada kelompok osteopeni/porosis rerata kadar MMP-3 serum pada akhir penelitian ( $56.04 + 68.55$  ng/mL) lebih tinggi dari rerata kadar MMP-3 serum pada awal penelitian ( $21.62 + 12.40$  ng/mL), rerata Log Kadar MMP-3 serum awal dengan akhir penelitian ini berbeda bermakna ( $p < 0.05$ ). Pada kelompok normal rerata kadar MMP-3 serum pada akhir penelitian ( $25.59 + 10.16$  ng/mL) lebih tinggi dari rerata kadar MMP-3 serum pada awal penelitian ( $19.38 \pm 11.25$  ng/mL), rerata Log Kadar MMP-3 serum awal dengan akhir penelitian ini berbeda bermakna ( $p < 0.05$ ).

Pada seluruh kasus rerata ratio kadar MMP-3/TIMP-1 serum pada akhir penelitian ( $0.1636 + 0.1718$ ) lebih tinggi dari rerata ratio kadar MMP-3/TIMP-1 serum pada awal penelitian ( $0.0854 + 0.0526$ ), rerata Log ratio kadar MMP-3/TIMP-1 serum awal dengan akhir penelitian ini berbeda bermakna ( $p < 0.001$ ). Pada kelompok osteopeni/porosis rerata ratio kadar MMP-3/TIMP-1 serum pada akhir penelitian ( $0.233 + 0.262$ ) lebih tinggi dari rerata ratio kadar MMP-3/TIMP-1 serum pada awal penelitian ( $0.0885 \pm 0.0577$ ), terdapat perbedaan bermakna ( $p < 0.05$ ). Pada kelompok normal rerata Ratio kadar MMP-3/TIMP-1 serum pada akhir penelitian ( $0.1215 + 0.0537$ ) lebih tinggi dari rerata Ratio kadar MMP-3/TIMP-1 serum pada awal penelitian ( $0.0835 \pm 0.0505$ ), terdapat perbedaan bermakna ( $p < 0.05$ ).

Hubungan antara Densitas Massa Tulang Total dengan Nilai Perubahan petanda metabolik matriks tulang rawan sendi.

Rerata nilai perubahan dari kadar YKL-40 serum pada kelompok osteopeni/porosis adalah  $124.05 \pm 174.06$  ng/mL lebih tinggi dari kelompok normal sebesar  $15,35 \pm 87.43$  ng/mL, perbedaan antara keduanya bermakna ( $p < 0.05$ ).

Rerata nilai perubahan dari kadar COMP serum pada kelompok osteopeni/porosis adalah  $-0.91 \pm 2.99$  U/L lebih rendah dari kelompok normal sebesar  $1,41 + 3.20$  U/L, perbedaan antara keduanya bermakna ( $p < 0.05$ )

Rerata nilai perubahan dari kadar TIMP-1 serum pada kelompok osteopeni/porosis adalah  $-6.08 \pm 66.18$  ng/mL lebih tinggi dari kelompok normal sebesar  $-14.7044.44$  ng/mL, perbedaan antara keduanya tidak bermakna.

Rerata nilai perubahan dari kadar MMP-3 serum pada kelompok osteopeni/porosis adalah  $34.47 + 62.90$  ng/mL lebih tinggi dari kelompok normal sebesar  $6.21 + 14.28$  ng/mL, rerata nilai perubahan kadar MMP-3 antara keduanya berbeda bermakna ( $p < 0.05$ ).

Rerata Nilai perubahan dari ratio MMP-3/TIMP-1 serum pada kelompok osteopeni/porosis adalah  $0.1443 + 0.2356$  lebih tinggi dari kelompok normal sebesar  $0.0379 + 0.0678$ , perbedaan antara keduanya tidak bermakna.

Korelasi diantara petanda metabolik matriks tulang rawan sendi

Log Kadar YKL-40 serum awal penelitian ternyata mempunyai korelasi positif kuat ( $r = 0.727$ ) dan bermakna ( $p < 0.001$ ) dengan Log Kadar YKL-40 serum akhir penelitian. Log Kadar YKL-40 serum awal penelitian ternyata mempunyai korelasi positif sedang ( $r = 0.473$ ) dan bermakna ( $p < 0.01$ ) dengan Kadar TIMP-1 serum awal penelitian. Petanda metabolik lainnya COMP dan MMP-3 pada awal penelitian tidak berkorelasi dengan YKL-40, Log Kadar YKL-40 serum akhir penelitian ternyata mempunyai korelasi positif sedang ( $r = 0.545$ ) dan bermakna ( $p < 0.01$ ) dengan Kadar TIMP-1 serum akhir penelitian. Petanda metabolik lainnya COMP dan MMP-3 pada akhir penelitian tidak berkorelasi dengan YKL-40.

Kadar COMP serum awal penelitian ternyata mempunyai korelasi positif sedang ( $r = 0.469$ ) dan bermakna ( $p < 0.01$ ) dengan Kadar COMP serum akhir penelitian. Tidak ada korelasi antara kadar COMP serum awal penelitian dengan kadar petanda metabolik lainnya pada awal penelitian. Tidak ada korelasi antara kadar COMP serum akhir penelitian dengan kadar petanda metabolik lainnya pada akhir penelitian.

Kadar TIMP-1 serum awal penelitian ternyata mempunyai korelasi positif sedang ( $r = 0.546$ ) dan bermakna ( $p < 0.001$ ) dengan Kadar TIMP-1 serum akhir penelitian. Tidak ada korelasi antara kadar TIMP-1 serum awal penelitian dengan kadar petanda metabolik lainnya pada awal penelitian, kecuali dengan Log kadar YKL-40 serum awal penelitian. Tidak ada korelasi antara kadar TIMP-1 serum akhir penelitian dengan kadar petanda metabolik lainnya pada akhir penelitian, kecuali dengan Log kadar YKL-40 serum akhir penelitian.

Log Kadar MMP-3 serum awal penelitian ternyata mempunyai korelasi positif sedang ( $r = 0.528$ ) dan bermakna ( $p < 0.01$ ) dengan Log Kadar MMP-3 serum akhir penelitian. Tidak ada korelasi antara Log kadar

MMP-3 serum awal penelitian dengan kadar petanda metabolik lainnya pada awal penelitian. Tidak ada korelasi antara kadar MMP-3 serum akhir penelitian dengan kadar petanda metabolik lainnya pada akhir penelitian.

### Kesimpulan

Terdapat kecenderungan makin berat perubahan tingkat sakit yang dialami penderita makin besar nilai kenaikan kadar YKL-40 serum (petanda sintesis) dan kadar MMP-3 serum (petanda katabolik) serta makin besar nilai penurunan kadar TIMP-1 serum (petanda anabolic). Terdapat pola yang unik dari nilai perubahan kadar COMP serum (petanda destruksi) pada berbagai kategori perubahan tingkat sakit. Pada kategori "tidak ada perubahan" dan kategori "memburuk" terjadi kenaikan nilai perubahan kadar COMP serum, sebaliknya pada kategori "sangat memburuk" terjadi penurunan nilai perubahan kadar COMP serum.

Pada penderita OA lutut grade 2 dan 3, pada jangka waktu panjang kurang lebih 70 bulan, terjadi peningkatan bermakna proses sintesis (dinilai dengan YKL-40), peningkatan proses destruksi (dinilai dengan COMP), peningkatan proses katabolik (dinilai dengan MMP-3) dan peningkatan aktivitas proses enzim katabolik (dinilai dengan ratio MMP-3/TIMP-1). Terdapat pula kecenderungan penurunan proses anabolik (dinilai dengan TIMP-1) walaupun tidak bermakna. Pada pasien OA lutut setelah jangka waktu yang panjang akan terjadi peningkatan progresivitas kerusakan matriks tulang rawan sendi (jawaban terhadap hipotesis pertama).

Setelah jangka waktu panjang selama kurang lebih 70 bulan, penderita OA lutut grade 2 dan 3 yang pada awal penelitian mempunyai DMT total osteopeni/porosis, secara bermakna akan mengalami progresivitas kerusakan matriks tulang rawan sendi, yaitu proses sintesis (diwakili YKL-40), proses destruksi (diwakili COMP), proses katabolik (diwakili MMP-3). yang lebih besar dibanding dengan kelompok normal. Tidak terdapat perbedaan proses anabolik (diwakili TIMP-1) dan tidak terdapat perbedaan peningkatan aktivitas enzim katabolik (diwakili ratio MMP-3/TIMP-1) di antara kedua kelompok. DMT total yang rendah jangka panjang pada penderita OA lutut bukan merupakan faktor protektif progresivitas kerusakan matriks tulang rawan sendi (jawaban terhadap hipotesis kedua).

Terdapat korelasi positif yang bermakna antara kadar YKL-40 serum awal dengan akhir penelitian, kadar COMP serum awal dengan akhir penelitian, kadar TIMP-1 serum awal dengan akhir penelitian, kadar MMP-3 serum awal dan akhir penelitian, ratio MMP-3/TIMP-1 awal dengan akhir penelitian. Terdapat korelasi positif sedang yang bermakna antara kadar YKL-40 serum awal penelitian dengan kadar TIMP-1 serum awal penelitian. Terdapat korelasi positif sedang yang bermakna antara kadar YKL-40 serum akhir penelitian dengan kadar TIMP-1 serum akhir penelitian. Tidak terdapat korelasi bermakna di antara petanda metabolik lain dalam penelitian ini (jawaban terhadap hipotesis ketiga).

### Saran

Untuk memastikan pengaruh jangka panjang DMT total terhadap progresivitas OA lutut maka perlu dilakukan penelitian dengan membandingkan ketebalan tulang rawan sendi awal terhadap ketebalan tulang rawan sendi akhir penelitian dengan menggunakan metode pemeriksaan MRI. Penelitian serupa dapat dilakukan dengan membandingkan DMT pada berbagai tempat (vertebra, panggul dan kaki) terhadap

metabolisme tulang rawan sendi pada OA berbagai tempat pula (vertebra, panggul dan kaki). Penelitian serupa dapat dilakukan dengan melakukan evaluasi kadar petanda metabolik lainnya seperti hialuronan, fragmen kolagen dan yang lainnya, baik kadar dalam serum maupun kadar dalam cairan sendi.

Dari hasil penelitian ini yang menunjukkan bahwa penderita OA lutut grade 2/3 yang juga menderita osteopeni/porosis setelah jangka waktu panjang mengalami peningkatan progresivitas kerusakan matriks tulang rawan sendi yang lebih berat, maka dianjurkan bagi para dokter untuk tanpa ragu melakukan penatalaksanaan untuk meningkatkan DMT pada penderita seperti tersebut dengan berbagai program dan modalitas yang telah diakui secara luas.

Petanda metabolik matriks tulang rawan sendi YKL-40 dan COMP dapat dipertimbangkan untuk digunakan secara luas sebagai petanda progresivitas kerusakan matriks tulang rawan sendi pada OA lutut, antara lain untuk menilai hasil pengobatan dengan menggunakan obat-obatan perubah perjalanan penyakit OA (Disease Modifying Osteoarthritis Drugs=DMOA).

<hr>Study On Long-term Effect Of Low Bone Mass Density On Progression Of Cartilage Matrix

Destruction On Knee Osteoarthritis Osteoarthritis (OA) is result of both mechanical and biologic events that destabilize the normal coupling of degradation and synthesis of articular cartilage chondrocytes and extra cellular matrix, and subchondral bone. OA diseases are manifested by morphologic, biochemical, molecular and biomechanical changes of both cells and matrix, with lead to a softening, fibrillation, ulceration, loss of articular cartilage, sclerosis and eburnation of subchondral bone, osteophyte and subchondral cysts.

Longitudinal epidemiologic study on knee OA revealed that higher I3MD was strong factor in initiating the development of knee OA, but did not correlated with disease progressivity.

A number of molecular markers and proteinase enzyme and its inhibitors derived from joint cartilage had been clarified in several publication studies on animal model and human with OA. Those molecular markers are YKL-40 (synthesis marker) and Cartilage Oligomeric Protein (COMP, destructive marker), meanwhile proteinases enzyme such as Matrix Metalloproteinase-3 (MMP-3, catabolic marker) and its inhibitor Tissue Inhibitors of Metalloproteinase-1 (TIMP-1, anabolic marker). These markers will changes in parallel with radiographic progression of knee OA.

A longitudinal cohort study should be made to clarify the correlation between BMD and diseases progression using the parameter of molecular markers and proteinase enzyme and its inhibitors on an established knee OA.

Thirty-seven patients had been enrolled on this longitudinal study ( $\pm 70$  months), initial and final evaluation has been conducted. Those patients comprises of 14 patients in osteopenic/osteoporotic group and 23 patients with normal total BMD. The homogeneity of two groups is well maintained.

There is a moderate positive significant correlation ( $r=0.453$ ,  $p<0.01$ ) between age and initial log of serum YKL-40, and the same results ( $r=0.368$ ,  $p<0.05$ ) between age and initial serum TIMP-1 at the beginning of the study. At baseline of the study, the serum level of TIMP was higher in women ( $251.76 \pm 50.31$  ng/ml) than men ( $225 \pm 20.26$  ng/ml), meanwhile the baseline serum MMP-3 was seen higher in men ( $25.94 \pm$



12.18 ng/ml) compared to women ( $17.81 \pm 10.64$  ng/ml), as well as the MMP3/TIMP-1 ratio was higher in men than women. All differences are statistically significant ( $p < 0.05$ ). A moderate positive significant correlation ( $r < 0.441$ ,  $p < 0.05$ ) demonstrated between body mass index (BMI) and level of log YKL-40 at baseline of the study. Log level of YKL-40, at baseline of the study, demonstrated a strong positive correlation ( $r < 1.685$ ) and statistically significance difference ( $p < 0.05$ ) with initial Lequesne index. By the end of the study the correlation is moderately positive (1.512) and proven statistically significance difference ( $p < 0.01$ ). The baseline serum TIMP-1 level is moderately positive significance correlation 0-0.573,  $p < 0.001$ ) with Lequesne index, meanwhile the same results was shown by the end of study ( $r < 0.573$ ,  $p < 0.001$ ). The means of serum YKL-40 (by study ends) in osteopenic/osteoporosis group was also higher ( $345.44 \pm 334.40$  ng/ml) in comparison with the normal group ( $156.55 \pm 89.87$  ng/ml) and the lag of serum YKL-40 level was statistically significance difference ( $p < 0.05$ ) between the two groups. Both baseline and study ends value of COMP level between the two groups was not statistically significance differences. Evaluation of TIMP-1 level at baseline and by the study end also showed no significance by statistic method\_ A higher result of serum MMP-3 level is higher in osteopenic/osteoporosis group than a normal group at baseline and study ends. Both means value of MMP-3/TIMP-1 ratio seems higher in osteopenic/osteoporosis group than the normal group, but not significant noted.

An evaluation has been made for all of the cases for the changes of serum COMP level according to the severity of illnesses. The result shows a significance difference between the two parameters. There is a significance decrease of means value of serum COMP from the "getting worse" category to the "getting worst" category of illnesses. In the normal group, the evaluation demonstrated a significance difference between the means of serum COMP level and the severity of illnesses ( $p < 0.05$ ). There is also a significance decrease of means value of serum COMP from the "getting worse" category to the "getting worst" category of illnesses. Meanwhile, in the osteopenic/osteoporosis group revealed no significance difference between the mean values of serum COMP level and the severity of illnesses. In both groups, there was a tendency of increasing means value of serum YKL-40 level from the "unchanged" category to the "getting worst" category. The evaluation of serum MMP-3 level in both total group and normal group shows a statistically significance difference ( $p < 0.05$ ) while calculated with the severity of illnesses.

This study demonstrated an increasing tendency of the serum TIMP-1 level in the total group by the severity of illnesses category (between "getting better" category to "getting worst" category, but not statistically significance difference. By divide onto two groups, the osteopenic/osteoporosis group and the normal group, the statistic shows the same result.

The log means of YKL-40 level is statistically significance different ( $p < 0,01$ ), In osteopenic/osteoporosis group the means value of serum YKL-40 level also showed a statistically significance different ( $p < 0.05$ ), but not in normal group. An evaluation of serum COMP level in all cases demonstrated that there was an increasing value between the baseline and by the end of study. The result in the osteopenic/osteoporosis group was in the contrary with the total group, The result in the normal group was in accordance with the total group analysis. There was no statistically significance difference, when the serum TIMP-1 level was calculated between the baseline and the end value, A significant different ( $p < 0,01$ ) noted when the log mean serum MMP-3 level was calculated between the baseline and by the study end value. A less but significance

difference ( $p < 0.05$ ) was also noted in the osteopenic/osteoporosis group from the evaluation of serum MMP-3 level. The same result demonstrated in the normal group with the same significance of  $p < 0.05$ . By the study end, the ratio MMP-3 and TIMP-I was higher than the baseline and this result was significant on statistic calculation ( $p < 0.001$ ). The same result demonstrated in both osteopenic/osteoporosis group and the normal group. Meanwhile in the normal group, the baseline ratio of MMP-3/TIMP-I was  $0.0835 \pm 0.0505$  and the study end ratio was higher than the baseline ( $0.1215 \pm 0.0537$ ).

A means changes value of serum YKL-40 was higher in osteopenic/osteoporosis group ( $124.05 - 174.06$  ng/ml) compare to the normal group ( $15.35 \pm 87.43$  ng/ml) and this difference was statistically significant ( $p < 0.05$ ). The means changes in serum COMP level, also noted much higher in osteopenic/osteoporosis group compare to normal group. The result was statistically significant ( $p < 0.05$ ). Evaluations also have been made for the level of MMP-3 and the ratio of MMP-3/TIMP-I. In osteopenic/osteoporosis group, the means changes of serum MMP-3 level were higher ( $34.47 \pm 62.90$  ng/ml) than the normal group of  $6.21 \pm 14.28$  ng/ml.

Log serum YKL-40 level at baseline of the study have a strong positive significant correlation ( $r = 0.727$ ,  $p < 0.001$ ) in comparison with the ends value of serum YKL-40. Log serum YKL-10 level by the study ends, was moderately positive correlation ( $r = 0.545$ ) and statistically significance ( $p < 0.01$ ) in comparison with the study ends serum TIMP-1 level. There was a statistical significant ( $p < 0.01$ ) and moderate correlation ( $r = 0.469$ ) when the level of COMP has had been evaluated between baseline and the study ends value. A serum TIMP-1 level at baseline was proven having a moderate correlation ( $r = 0.546$ ) and statistical significance ( $p < 0.001$ ) with its value at the study ends. There was no correlation between the serum TIMP-I level at baseline and others metabolic markers, except for the serum YKL-40 level at baseline. A moderate positive correlation ( $r = 0.528$ ) and statistical significance ( $p < 0.01$ ) was demonstrated when log serum MMP-3 level at baseline was calculated to the study ends value.

In knee OA, in the long period, there will be an increasing progressivity of joint cartilage matrix degradation. A lower total BMD value, in knee OA patients and the long period, do not a protective factor for progressivity of joint cartilage matrix degradation. There was no correlation amongst others metabolic markers in this study.

A further study to clarify the impact of total BMD to the progressivity of knee OA should be made by measuring the thickness of joint cartilage using MRI and by comparing BMD at different site and the metabolism of joint cartilage at different site. Others similar study could be performed by measuring others metabolic markers for synthesis and degradation such as hyaluronan, collagen fragment, etc in serum and or the synovial fluid,

Concerning the results of this study that demonstrated that knee OA patients, grade 2 and 3 who had osteopenic/osteoporosis for a long time will have more progressive and severe joint cartilage matrix degradation; every doctor should ask for BMD measurement undoubtedly and manage such patients with known various effective and accepted modalities/program.

A metabolic marker of joint cartilage matrix YKL-40 and COMP should be considered to be use widely as a progressive marker for joint cartilage matrix degradation in knee OA. The use of this marker will be much beneficial in evaluating the treatment using disease modifying osteoarthritis drugs (DMOADs).