



Jurnal Riset Kesehatan

<http://ejournal.poltekkes-smg.ac.id/ojs/index.php/jrk>

AKURASI PETANDA BIOKIMIA COMP DAN CTX-II SEBAGAI PREDIKTOR AWAL OSTEOARTRITIS GENU

Fatihmah^{*)} ; Sugiyanto ; Emi Murniati ; Ary Kurniawati

Jurusan Teknik Radiodiagnostik dan Radioterapi ; Poltekkes Kemenkes Semarang
Jl. Tirta Agung ; Pedalangan ; Banyumanik ; Semarang

Abstrak

Petanda biokimia COMP dan CTX-II sensitif untuk mendeteksi awal terjadinya osteoarthritis genu. Namun demikian, bila dilihat dari hasil penilaian citra digital radiografi genu menggunakan *Kellgren-Lawrence* (KL) grade, ternyata grading osteoarthritis genu belum tentu sesuai dengan hasil pemeriksaan kadar COMP dan CTX-II. Jenis penelitian ini adalah cross-sectional dengan observasional analitik. Sebanyak 36 responden dipilih berdasarkan hasil citra digital radiografi genu proyeksi AP weight bearing kanan dan kiri dengan KL grade < 2. COMP diambil dari pembuluh darah vena perifer sebanyak 10 ml dan CTX-II diambil dari urin. Penentuan kadar COMP dan CTX-II menggunakan *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). Analisa data dilakukan dengan uji *Receiver Operating Characteristic* (ROC) dan uji *Chi Square*. Hasil penelitian menunjukkan tingkat akurasi kadar COMP terhadap osteoarthritis genu; sensitifitas 96,30%, spesifisitas 33,33%, prediksi positif 81,25% dan prediksi negative 75% terhadap prevalensi OA 75%, serta terdapat hubungan yang signifikan ($p = 0,041$) dengan kekuatan hubungan kuat (0,778). Sedangkan tingkat akurasi kadar CTX-II terhadap osteoarthritis genu; sensitifitas 59,26%, spesifisitas 77,78 %, prediksi positif 88,89% dan prediksi negative 38,89% terhadap prevalensi OA 75%, terdapat hubungan yang tidak signifikan ($p = 0,121$) dengan kekuatan hubungan lemah (0,305). Petanda biokimia COMP lebih akurat dalam menentukan diagnosa osteoarthritis genu dibandingkan petanda biokimia CTX-II.

Kata kunci: *Osteoarthritis genu ; KL grade ; COMP ; CTX-II*

Abstract

[COMP AND CTX-II BIOCHEMICAL MARKER ACCURACY AS A PREDICTOR OF OSTEOARTHRITIS GENU] Biochemical markers COMP and CTX-II sensitive to detect the onset of osteoarthritis genu. However, when viewed from the digital image radiographic assessment genu using *Kellgren-Lawrence* (KL) grade, was grading osteoarthritis genu not necessarily correspond with the results of the examination levels of COMP and CTX-II. The study was cross-sectional with analytical observation. A total of 36 respondents were selected based on the results of digital radiography image projection AP genu weight bearing right and left with KL grade <2 COMP taken from peripheral venous blood vessel 10 ml and CTX-II were taken from urine. Determination of COMP and CTX-II using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Data analysis was done with the test *Receiver Operating Characteristic* (ROC) and the *Chi Square* test. The results showed an accuracy rate against osteoarthritis genu COMP levels; a sensitivity of 96.30%, a specificity of 33.33%, 81.25% positive predictive and negative predictive of OA prevalence of 75% to 75%, and a significant correlation ($p = 0.041$) with the power of a strong relationship (0.778). While the level of accuracy levels of CTX-II against osteoarthritis genu; a sensitivity of 59.26%, a specificity of 77.78%, 88.89% positive predictive and negative predictive 38.89% in the prevalence of OA 75%, there is no significant relationship ($p = 0.121$) with the strength of weak ties (0.305). As a predictor of early osteoarthritis genu, the biochemical markers COMP proved more accurate in diagnosing osteoarthritis genu compared biochemical marker CTX-II.

^{*)} Penulis Korespondensi.

E-mail: fatimah_yunaeza@yahoo.com

Keywords: *Osteoarthritis genu; KL grade; COMP; CTX-II*

1. Pendahuluan

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

Citra radiografi digunakan sebagai baku emas, berdasar *Kelgreen and Lawrence* (KL) dengan *grading system* berdasar dua radiografik *feature* yakni (Kellgren, 1957) : ada tidaknya osteofit dan *Joint Space Narrowing* (JSN). Radiograf lutut dikatakan OA bila grade KL \geq 2 sementara 0 dan 1 adalah normal. Grade 2 = *definit margin of osteofit*, grade 3 = *tampak JSN*, grade 4 = *bone on bone contact*. Namun *grading* dengan KL sulit untuk mengevaluasi onset dan progress suatu penyakit. Dengan menggunakan grade KL baik dengan cara bagaimana membaca dan membuat *grading*, sangat sulit untuk mengetahui progress dan efek pengobatan dalam waktu yang singkat, perubahan signifikan baru terlihat pada radiograf dalam satu atau dua tahun (Boegard, 2003). Namun berkembangnya pemakaian digital radiografi serta optimisasi protokol terstandar, sehingga radiografi masih digunakan sebagai baku emas untuk evaluasi struktur, karena bersifat : non invasif, murah, cepat, dan tersedia pada setiap tempat pelayanan radiologi (Buckland-Wright, 1994, dan Nevitt, 1996).

Petanda biokimia adalah teknologi yang sekarang ini digunakan untuk mendeteksi dan memantau tulang rawan, tulang dan *turn over* metabolisme sinovial untuk penilaian kritis proses patofisiologi yang menyebabkan kegagalan dan nyeri sendi pada pasien OA genu. Beberapa petanda biokimia yang digunakan untuk mendeteksi inflamasi OA seperti *Cartilage Oligomeric Matrix Protein* (COMP), *Matrix Metalloproteinases* (MMPs), *C-Reactive Protein* (CRP), *Tissue Inhibitor Of Metalloproteinases*

(TIMPs), *serum cartilage type II collagen cleavage by collagenase* (sC2C), *urinary cartilage type II collagen C-telopeptide* (uCTX-II), *serum cartilage type II procollagen carboxy propeptide* (sCP II), *urinary bone N-terminal crosslinking telopeptide of type I collagen* (uNTx) dan *serum hyaluronic acid* (sHA) (Sharif, 2006)

COMP merupakan suatu protein yang ditemukan pada media kultur tulang rawan yang mengalami inflamasi. COMP tidak hanya disintesis oleh tulang rawan, tetapi juga oleh sel-sel sinovial, fibrosis dan osteoblas. Selama terjadi degradasi tulang rawan, kadar COMP meningkat sehingga dimungkinkan mengindikasikan adanya peradangan sinovial. Pada penderita OA lutut konsentrasi serologis COMP meningkat sejajar dengan perkembangan penyakit. Tingkat COMP berkorelasi dengan tingkat proliferasi sinovial dan panjang osteofit tetapi tidak ada korelasi dengan tingkat ketebalan tulang rawan femoral. Nilai COMP awal yang tinggi menunjukkan perjalanan penyakit progresif pada pasien OA sehingga mampu menjadi prediktor kerusakan sendi (Seebeck, 2008).

CTX-II epitop adalah bagian dari non-heliks telopeptide silang carboxyterminal, terdiri dari enam amino-asam yang dilepaskan selama degradasi kolagen tipe II. Tingkat CTX-II ditemukan meningkat pada pasien OA dan nilai awal yang lebih tinggi menunjukkan risiko lebih tinggi untuk perkembangan penyakit OA. Selain itu, tingkat CTX-II yang ditemukan terkait dengan nyeri lutut yang diderita seseorang pasien (Seebeck, 2008).

Pada penelitian sebelumnya, deteksi tingkat OA genu telah dilakukan dengan menggunakan petanda biokimia *Cartilage Oligomeric Matrix Protein* (COMP). Hasilnya telah menunjukkan adanya hubungan, namun hasil penelitiannya masih terbatas. Penggunaan petanda biokimia lainnya seperti CTX-II belum bisa dijabarkan keterkaitannya dengan derajat OA genu, padahal petanda biokimia CTX-II terutama berasal dari tulang rawan kalsifikasi seperti yang ditemukan di persimpangan osteo-chondral dan di osteofit, karena diketahui bahwa perubahan struktural dalam OA genu melibatkan tulang rawan articular. Hal ini sesuai dengan *grading* OA genu yang ditunjukkan oleh *Kellgren* dan *Lawrence grade*, yang terkait erat dengan nyeri OA lutut. Berdasarkan hal tersebut,

maka perlu dilakukan penelitian tentang akurasi petanda biokimia *Cartilage Oligomeric Matrix Protein* (COMP) dan *C-telopeptide of type II collagen* (CTX-II) terhadap diagnosa osteoartritis genu, sebagai prediktor awal penyakit osteoartritis genu.

2. Metode

Jenis penelitian ini adalah *crosssectional* dengan observasional analitik. Sebanyak 36 responden dipilih berdasarkan hasil citra digital radiografi genu proyeksi AP *weight bearing* kanan dan kiri dengan KL *grade* ≤ 2 . COMP diambil dari pembuluh darah vena perifer sebanyak 10 ml dan CTX-II diambil dari urin. Penentuan kadar COMP dan CTX-II menggunakan *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). Analisa data dilakukan dengan uji *Receiver Operating Characteristic* (ROC) dan uji *Chi Square*.



Gambar 1. Posisi responden pada proyeksi AP *weight bearing* kanan dan kiri (Bontrager, 2000)



Gambar 2. Citra digital radiografi genu proyeksi AP *weight bearing* kanan dan kiri

3. Hasil dan Pembahasan

Hasil

Penelitian ini dilakukan dengan

pemeriksaan citra digital sendi lutut posisi berdiri, proyeksi AP *weight bearing* kanan dan kiri. Penilaian citra dan derajat beratnya OA lutut dilakukan oleh seorang ahli radiologi, yang sebelumnya sudah dinilai keandalannya melalui uji reliabilitas.

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 kemudian dikirim ke laboratorium Prodia untuk diproses. Untuk menentukan kadar COMP serum, sampel darah diperiksa menggunakan reagen dari Biovendor, yaitu TRD194080200 *Human Cartilage Oligomeric Matrix Protein ELISA*. Antibodi yang digunakan sangat spesifik untuk kadar 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. Sedangkan kadar CTX-II (Collagen) diambil dari sediaan urin kedua setelah bangun tidur pagi hari dari para responden.

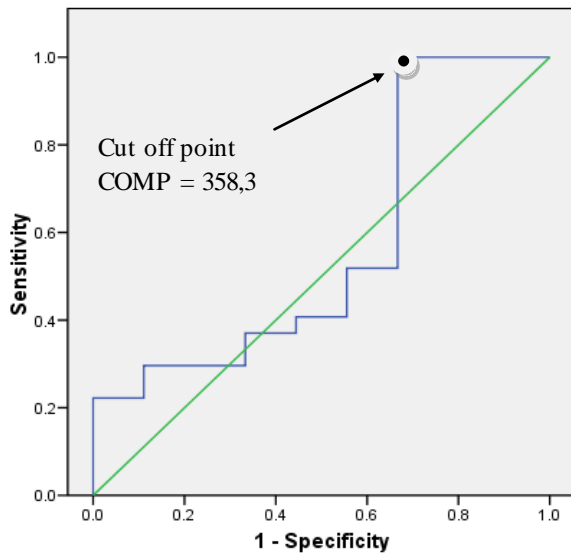
Berdasarkan deskriptif karakteristik dasar sampel dan distribusi frekuensi berbagai variabel, menunjukkan bahwa responden yang bersedia ikut dalam penelitian sejumlah 36 orang terdiri dari 17 laki-laki dan 19 perempuan. Umur responden mempunyai rerata $49,39 \pm 4,7$. Berat badan responden mempunyai rerata $68,61 \pm 10,07$. Tinggi badan responden mempunyai rerata $162,22 \pm 9,52$. Tingkat OA genu responden berdasarkan skala KL Grade; grade 0 (1 orang), grade 1 (8 orang) dan grade 2 (27 orang).

Pengujian tingkat sensitifitas dan spesifisitas petanda biokimia COMP terhadap diagnosis osteoartritis lutut dengan menggunakan Uji ROC dan Uji Chi Square seperti pada tabel 1 dan 2.

Tabel 1. Hasil Uji ROC Curve COMP terhadap OA

AUC	Sensitifitas	Spesifisitas	Cut off Point
0,568	0,963	0,333	358,3

ROC Curve



Tabel 2. Uji Chi Square COMP terhadap OA

COMP	OA		p	r
	Ya	Tidak		
≥ 358,3	26 (96,3)	6 (66,7)	0,041	0,778
< 358,3	1 (3,7)	3 (33,3)		

Statistic	Value	95% CI
Sensitivity	96.30%	81.03% – 99.91%
Specificity	33.33 %	7.49% – 70.07%
Positive Likelihood Ratio	1.44	0.90 – 2.31
Negative Likelihood Ratio	0.11	0.01 – 0.94
Disease prevalence	75.00% (*)	57.80% – 87.88%
Positive Predictive Value	81.25% (*)	63.56% – 92.79%
Negative Predictive Value	75.00% (*)	19.41% – 99.37%

Relative risk	1.4444
95% CI	0.9047 to 2.3062
z statistic	1.540
Significance level	P = 0.1234
NNT (Benefit)	3.375
95% CI	1.950 (Benefit) – 12.521 (Benefit)

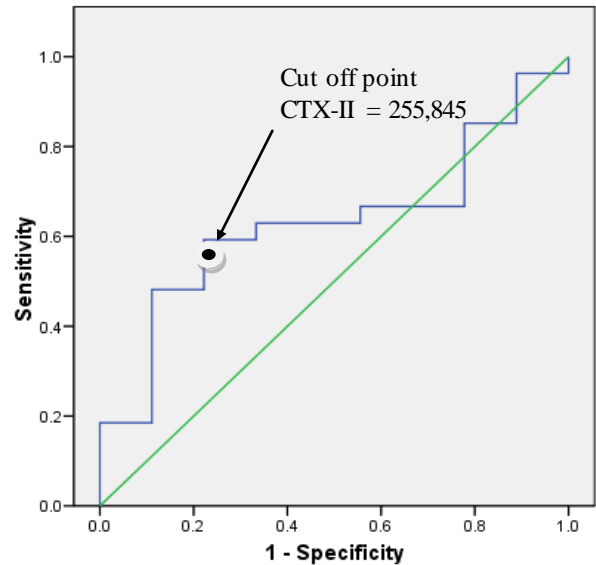
Demikian juga untuk petanda biokimia CTX-II, dilakukan pengujian tingkat sensitifitas dan spesifisitas petanda biokimia CTX-II terhadap diagnosis osteoarthritis lutut dengan menggunakan Uji ROC dan Uji Chi Square,

seperti pada tabel 3 dan 4.

Tabel 3. Hasil Uji ROC Curve CTX-II terhadap OA

AUC	Sensitifitas	Spesifisitas	Cut off Point
0,630	0,593	0,778	255,845

ROC Curve



Tabel 4. Uji Chi Square CTX-II terhadap OA

CTX-II	OA		p	R
	Ya	Tidak		
≥ 255,845	16 (59,3)	2 (22,2)	0,121	0,305
< 255,845	11 (40,7)	7 (77,8)		

Statistic	Value	95% CI
Sensitivity	59.26%	38.80% – 77.61%
Specificity	77.78 %	39.99% – 97.19%
Positive Likelihood Ratio	2.67	0.76 – 9.42
Negative Likelihood Ratio	0.52	0.30 – 0.93
Disease prevalence	75.00% (*)	57.80% – 87.88%
Positive Predictive Value	88.89% (*)	65.29% – 98.62%
Negative Predictive Value	38.89% (*)	17.30% – 64.25%

Relative risk	2.6667
95% CI	0.7552 to 9.4167
z statistic	1.524
Significance level	P = 0.1276

NNT (Benefit)	2.700
95% CI	1.374 (Benefit) – 76.347 (Benefit)

Pembahasan

Analisis karakteristik responden pada jenis kelamin dalam penelitian ini terdistribusi hampir sama antara laki-laki dan perempuan yaitu terdiri dari 17 laki-laki dan 19 perempuan. Umur responden mempunyai rerata hampir 50 tahun. Berat badan responden mempunyai rerata 69 kg. Tinggi badan responden mempunyai rerata 162 cm. Tingkat osteoarthritis genu responden berdasarkan skala KL Grade; grade 0-1 (tidak OA) sejumlah 9 orang dan grade 2 (dengan OA) sejumlah 27 orang.

Pengujian tingkat sensitifitas dan spesifisitas petanda biokimia COMP terhadap diagnosis osteoarthritis lutut, menghasilkan tingkat sensitivitas 96.30%, spesitivitas 33.33%, positive predictive value 81.25% dan negative predictive value 75% terhadap disease prevalence 75%, serta terdapat hubungan yang signifikan ($p = 0,041$) dengan kekuatan hubungan kuat (0,778). Sedangkan pengujian tingkat sensitifitas dan spesifisitas petanda biokimia CTX-II terhadap diagnosis osteoarthritis lutut, menghasilkan tingkat sensitivitas 59.26%, spesitivitas 77.78 %, positive predictive value 88.89% dan negative predictive value 38.89 % terhadap disease prevalence 75%, terdapat hubungan yang tidak signifikan ($p = 0,121$) dengan kekuatan hubungan lemah (0,305).

Berdasarkan hasil penelitian diatas terbukti bahwa petanda biokimia COMP lebih sensitif dan spesifik dalam menentukan diagnosis osteoarthritis lutut dibandingkan petanda biokimia CTX-II. Hal ini dapat dilihat pada petanda biokimia COMP mempunyai nilai positif prediktif dan nilai negatif prediktif yang tinggi terhadap prevalensi penyakit osteoarthritis lutut. Sementara pada petanda biokimia CTX-II mempunyai nilai positif prediktif tinggi, namun nilai negatif prediktifnya rendah terhadap prevalensi penyakit osteoarthritis lutut.

Pada penelitian hubungan diagnosis osteoarthritis lutut dengan konsentrasi COMP serum yang telah dilakukan oleh Petersson, 1998, didapatkan 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 kecendrungan semakin berat derajat OA lutut, semakin tinggi konsentrasi COMP serum. Terdapat beberapa keterbatasan penelitian, 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 atau tidak mengalami progresi maka secara perlahan konsentrasi COMP serum kembali mendekati normal. Kemungkinan ini didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Sharif M, 2006, 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.

Kemungkinan lainnya 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 operasional variabel, kriteria OA yang digunakan untuk eksklusi 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.

4. Simpulan dan Saran

Penelitian ini didasarkan pada pengambilan citra radiografi osteoarthritis genu proyeksi AP *weight bearing* kanan dan kiri, dinilai dengan skala *Kellgren-Lawrence* (KL). KL grade 1 didiagnosis tidak terdeteksi osteoarthritis genu dan KL grade 2 didiagnosis memiliki osteoarthritis genu pada tahap awal. Selanjutnya petanda biokimia COMP (Protein) dan CTX-II (Collagen) diambil dari sediaan serum darah dan urin pada semua responden, diukur menggunakan kit *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA). Berdasarkan tingkat akurasi dan hubungan kadar COMP dan kadar CTX-II

sebagai prediktor awal osteoarthritis genu, maka terbukti petanda biokimia COMP lebih akurat dalam menentukan diagnosa osteoarthritis genu dibandingkan petanda biokimia CTX-II.

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 selain kriteria klinis.

5. Ucapan Terima Kasih

Terima kasih disampaikan kepada Poltekkes Kemenkes Semarang yang telah memberikan dana pada penelitian ini. Ucapan terima kasih, tidak lupa kami sampaikan juga kepada Jurusan Teknik Radiodiagnostik dan Radioterapi yang telah membantu pelaksanaan kegiatan penelitian.

6. Daftar Pustaka

Boegard TL, Rudling O, Petersson IF, Jonsson K. 2003. *Joint space width of the tibiofemoral and of the patellofemoral joint in chronic knee pain with or without radiographic osteoarthritis: a 2-year follow-up*. Department of Diagnostic Radiology, County Hospital, SE-251 87 Helsingborg, Sweden. t.boegard@telia.com.
[Bontrager MA RT\(R\), John Lampignano MEd RT\(R\) \(CT\)](#). 2000. *Bontrager's Handbook of Radiographic Positioning and Techniques*,

8e 8th Edition.

Buckland-Wright C. 1994. *Protocols for precise radio-anatomical positioning of the tibiofemoral and patellofemoral compartments of the knee*. Division of Anatomy and Cell Biology, United Medical School, Guy's Hospital, London, U.K.

Buckland-Wright C. 1994. Quantitative radiography of osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*.

Kellgren JH, Lawrence JS. *Radiological Assessment Of Osteo-Arthrosis*. *Ann. rheum. Dis.* 1957, 1, 16, 494.

Nevitt MC, Cummings SR, Lane NE, Hochberg MC, Scott JC, Pressman AR, Genant HK, Cauley JA. 1996. *Association of estrogen replacement therapy with the risk of osteoarthritis of the hip in elderly white women*. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med*.

[Pettersson IF, Boegård T, Svensson B, Heinegård D, Saxne T](#). 1998. *Changes in cartilage and bone metabolism identified by serum markers in early osteoarthritis of the knee joint*. *Rheumatology*. Jan;37(1):46-50.

Seebeck P. 2008. *Biomarker for Diagnosis and Monitoring of Degenerative Joint Diseases*. Clinical and Technical Review. Osteo Medical Group.

Sharif M, Granell R, Johansen J, Clarke S, Elson C and Kirwan JR. 2006. *Serum cartilage oligomeric matrix protein and other biomarker profiles in tibiofemoral and patellofemoral osteoarthritis of the knee*. *Rheumatology*; 45: 522-526.