

Vol. 18, No. 2 Maret 2012

ISSN 0854-4263

INDONESIAN JOURNAL OF
**Clinical Pathology and
Medical Laboratory**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

IJCP & ML (Maj. Pat. Klin. Indonesia & Lab. Med.)	Vol. 18	No. 2	Hal. 77-146	Surabaya Maret 2012	ISSN 0854-4263
---	---------	-------	-------------	------------------------	-------------------

Diterbitkan oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

Published by Indonesian Association of Clinical Pathologists

Terakreditasi No: 66b/DIKTI/KEP/2011, Tanggal 9 September 2011

INDONESIAN JOURNAL OF
**CLINICAL PATHOLOGY AND
 MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

DAFTAR ISI

PENELITIAN

- Korelasi Kadar Crp, TNF- α dan Bone Mineral Density dengan Carboxyterminal Crosslinked Teloepitide Type I of Collagen di Penderita Arthritis Reumatoid
 (*Correlation Between CRP, TNF- α and Bone Mineral Density with Carboxyterminal crosslinked Teloepitide Type I of Collagen in Rheumatoid Arthritis Patients*)
Kusworini Handono, BP Putra Suryana, Sulistyorini 77-82
- Korelasi antara Kadar Interferon- γ Plasma dengan Jumlah Viral Load di Penderita HIV
 (*Correlation of Plasma Interferon- γ and Viral Load in HIV Patients*)
Hermi Indita, Endang Retnowati, Erwin Astha Triyono 83-86
- Keterkaitan Antigen NS1 Infeksi Virus Dengue dengan Serotipe Virus Dengue
 (*NS1 Antigen Dengue Virus Infection Associated with Serotypes of Dengue Virus*)
Roudhotul Ismaillya Noor, Aryati, Puspa Wardhani 87-91
- Nilai Rujukan Free Light Chain Serum dengan Imunoturbidimetri
 (*The Reference Value of Serum Free Light Chain with Immunoturbidimetry*)
Lidya Utami, Riadi Wirawan, Alida R Harahap, Abdul Muthalib, Harny Edward 92-96
- Acetosal, Buah Mengkudu (*Morinda Citrifolia L.*) dan Waktu Perdarahan
 (*Acetosal, Noni Fruits Extract (Morinda citrifolia L.) and Bleeding Time*)
I Wayan Putu Sutirta Yasa, Ketut Widayani Astuti, I Gusti Made Aman 97-104
- Analisis Pola Human Leukocyte Antigen (HLA) Kelas I pada Penderita Demam Berdarah Dengue Populasi Indonesia di Jawa Timur
 (*Analysis of HLA Class I on Dengue Haemorrhagic Fever Indonesian Population in East Java*)
EM. Judajana, Paulus Budiono, Indah Nuraini 105-110
- Analisis Filogenetik Dengue di Indonesia
 (*Phylogenetic Analysis of Dengue Virus in Indonesia*)
Aryati 111-116
- Diagnostic of C-reactive Protein in Febrile Children
 (Nilai Diagnostik C-Reactive Protein pada Anak Demam)
Johanis, Aryati, Dominicus Husada, Djoko Marsudi, M. Y. Probohoesodo 117-123
- Uji Diagnostik Metode Imunositokimia NS1 Virus Dengue, untuk Diagnosis Infeksi
 (*Diagnostic Test Method for Immunocytochemical NS1 of Dengue Virus, for Infection Diagnosis*)
Nafiandi, Ellyza Nasrul, Rismawati Yaswir 124-128
- Eksresi Koreseptor Human Immunodeficiency Virus CCR5 dan CXCR4 pada Subset Sel Limfosit T Serta Monosit
 (*Human Immunodeficiency Virus Coreceptor CCR5 and CXCR4 Expression on Lymphocyte T Subset and Monocyte*)
Agnes Rengga Indrati, Hinta Meijerink, Herry Garna, Bacht Alisjahbana, Ida Parwati, Reinout van Crevel, Andre van der Venn 129-133

TELAAH PUSTAKA

- Sindrom Hormon Antidiuretik Berlebih
 (*Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone (SIADH)*)
Arleen N. Suryatenggara, Dalima A. W. Astrawinata 134-140

LAPORAN KASUS

Penderita Dengan Hemokromatosis Primer
(Patient with Primary Hemochromatosis)
Kadek Mulyantari, A.A.Wiradewi Lestari, A.A.N. Subawa, Tjokorda Gede Oka, Sudewa Djelantik..... 141-144

INFORMASI LABORATORIUM MEDIK TERBARU 145-146

KORELASI KADAR CRP, TNF- α DAN BONE MINERAL DENSITY DENGAN CARBOXYTERMINAL CROSSLINKED TELOPEPTIDE TYPE I OF COLLAGEN DI PENDERITA ARTRITIS REUMATOID

(Correlation Between CRP, TNF- α and Bone Mineral Density with Carboxyterminal crosslinked Telopeptide Type I of Collagen in Rheumatoid Arthritis Patients)

Kusworini Handono¹, BP Putra Suryana², Sulistyorini¹

ABSTRACT

Rheumatoid Arthritis (RA) is a systemic autoimmune disease accompanied by decreasing bone mass density and ultimately leads to osteoporosis. The cause of decreased bone mass density is still unknown, but the inflammation has been suspected as an important factor. The correlation between the severity of inflammation with the decrease in bone mass density in Indonesian RA patients has not been much studied. The purpose of this study was to know the assessment in the correlation between levels of C-reactive protein (CRP), Tumour Necrosis Factor- α (TNF α) and bone mineral density (BMD) with bone resorption marker CTX-1 β -Cross Laps in premenopausal RA patients. This observational study using cross sectional design, was carried out in the Rheumatology Clinic and Central Laboratory of RSSA, Malang from August 2009 until October 2010. All 47 RA patients were diagnosed according to revised of the 1997 American College of Rheumatology (ACR). Measurement of CRP levels uses turbidimetry method, TNF- α and CTX-1 β -Cross Laps levels using ELISA methods and the measurement of BMD using DEXA. The results of this study showed mean levels of CRP were 4.288 ± 1.775 g/L, TNF- α were 322.077 ± 275.248 pg/mL and CTX-1 β -Cross Laps were 0.588 ± 0.139 ng/mL. The correlation of CRP and TNF- α levels with CTX-1 β -Cross Laps level were $r=0.5832$, $p=0.453$ and $r=0.615$, $p=0.041$. Correlation of CTX-1 β -Cross Laps level and Femoral Neck BMD was $r=-0.469$, $p=0.143$ and $r=0.248$, $p=0.799$ for L average BMD. There was no correlation between CRP level and BMD results with bone resorption marker CTX-1 β -Cross Laps, but there is a significant correlation between high levels of TNF α with CTX-1 β -Cross Laps. It seems that TNF- α appears to be contributed to the decrease of bone mass density in RA patients.

Key words: Correlation, CRP, TNF- α , CTX-1 β -Cross Laps, BMD, RA

ABSTRAK

Artritis Reumatoid (AR) merupakan penyakit autoimun sistemik yang dapat disertai penurunan kepadatan massa tulang yang pada akhirnya menyebabkan kerapuhan tulang (osteoporosis). Penyebab penurunan kepadatan massa tulang tersebut belum diketahui dengan pasti, diduga peradangan merupakan faktor terpenting. Hubungan antara beratnya peradangan dengan penurunan kepadatan massa tulang di penderita AR di Indonesia belum banyak diteliti. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui nilai hubungan antara kadar C-Reactive Protein (CRP) dan faktor kematian sel tumor α (Tumour Necrosis Factor α) (TNF- α) serta hasil ukuran kepadatan mineral tulang (bone mineral density) (BMD) dengan petanda penyerapan tulang CTX-1 β -Cross Laps di penderita AR yang berusia premenopause. Penelitian amatan ini menggunakan rancangan potong lintang, dilakukan di Poliklinik Rematologi dan Laboratorium Sentral RSSA Malang mulai bulan Agustus 2009 sampai bulan Oktober 2010. Sebanyak 47 pasien AR diteliti yang didiagnosis berdasarkan patokan revisi American College of Rheumatology (ACR) tahun 1997. Pemeriksaan kadar CRP dilakukan menggunakan metode turbidimetri, kadar TNF- α dan CTX-1 β -Cross Laps menggunakan metode ELISA serta pengukuran BMD menggunakan DEXA. Hasil penelitian ini menunjukkan rerata kadar CRP adalah $4,288 \pm 1,775$ g/L, rerata kadar TNF- α adalah $322,077 \pm 275,248$ pg/mL dan rerata kadar CTX-1 β -Cross Laps adalah $0,588 \pm 0,139$ ng/mL. Hasil uji kenasaban kadar CRP dan TNF- α terhadap kadar CTX-1 β -Cross Laps berturut-turut adalah $r=0,582$; $p=0,453$ dan $r=0,615$; $p=0,041$. Uji kenasaban kadar CTX-1 β -Cross Laps terhadap BMD Neck Femoral adalah $r=-0,469$; $p=0,143$ dan $r=0,248$, $p=0,799$ untuk BMD Lumbal average. Tidak terdapat hubungan antara tinggi petanda peradangan CRP dan hasil BMD dengan petanda penyerapan tulang CTX-1 β -Cross Laps, tetapi terdapat hubungan bermakna antara tinggi kadar TNF α dan CTX-1 β -Cross Laps. TNF α tampak berperan terhadap penurunan kepadatan massa tulang penderita AR.

Kata kunci: Hubungan, CRP, TNF- α , CTX-1 β -Cross Laps, BMD, AR

¹ Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar Malang
E-mail: dr.kusworini@gmail.com

² Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar Malang

PENDAHULUAN

Artritis Reumatoid merupakan penyakit autoimun dengan peradangan sistemik, bersifat kronis, dan eksaserbatif. Jumlah penderita berpenyakit berkisar 0,5–1% populasi dewasa khusus wanita. Manifestasi klinik AR sangat beragam, mulai dari yang ringan sampai kerusakan sendi parah yang menyebabkan kecacatan dan akhirnya akan menurunkan mutu kehidupannya.¹

Keradangan sistemik, dan setempat di sendi AR merupakan proses tertentu yang sangat kompleks, melibatkan interaksi berbagai sel radang, autoantibodi dan sitokin. Keberadaan antigen merupakan pencetus penyebab terjadinya peradangan non khas yang akan meningkatkan sekresi protein tahap akut, antara lain *C-Reactive Protein* (CRP) dan merangsang *Antigen Presenting Cell* (APC) dalam mengaktifkan respons imun perselan. Sel limfosit Th dan makrofag selanjutnya yang teraktifkan melepaskan berbagai sitokin peradangan terutama *Tumour Necrosis Factor- α* (TNF- α), yang menyebabkan perpindahan sel radang ke sinovium. Jaringan sinovium bereaksi terhadap rangsangan ini dengan meningkatkan pembentukan pembuluh darah (angiogenesis), menyebabkan pembengkakan sinovium dan pembentukan panus. Dalam waktu yang bersamaan, sitokin tersebut merangsang sinoviosit untuk berproliferasi dan melepaskan enzim pengurai protein (proteolisis) yang merusak tulang dan rawan sendi.¹⁻³

Di penderita AR lebih lanjut juga dilaporkan memiliki massa tulang lebih rendah dibandingkan dengan orang sehat, sehingga memiliki bahaya lebih besar untuk terjadi osteoporosis dan patah tulang patologis.⁴ Penyebab penurunan kepadatan massa tulang sistemik tersebut belum diketahui dengan pasti, diduga berkaitan dengan pengobatan steroid jangka lama dan tingginya hasil sitokin peradangan terutama TNF- α . Sitokin TNF- α dilaporkan dapat menekan osteoblas dalam diferensiasi, mineralisasi dan penunjukannya di matriks tulang. Di samping itu TNF- α juga dapat merangsang apoptosis osteoblas.⁵ Namun demikian, belum banyak penelitian yang mengkaji hubungan antara peradangan dan kejadian osteoporosis di pasien AR di Indonesia.

Sampai saat ini pengukuran kepadatan massa tulang (*bone mineral density/BMD*) dengan densitometer (*dual-energy X ray absorptiometry/DEXA*) masih merupakan baku emas untuk diagnosis osteoporosis, akan tetapi tidak memberikan gambaran dinamika penyerapan dan pembentukan tulang. Berdasarkan tolok ukur biokimiawi dapat dilaporkan penilaian proses tersebut dengan jelas.^{6,7} Bagaimana keterkaitan antara hasil BMD dan petanda tulang masih perlu diteliti lebih lanjut.

Petanda penyerapan tulang akibat kegiatan osteoklas yang meningkat saat ini merupakan pilihan cara untuk memperkirakan kejadian kehilangan

massa tulang atau untuk memantau pengobatan pasien yang mendapat obat antipenyeraan lewat rongga mulut. Terdapat beberapa petanda penyerapan tulang, antara lain: *Tartrat-Resistant Acid Phosphatase* (TRACP), *Bone Sialoprotein* (BSP), *Pyridinoline* (Pyr) dan *Deoxypyridinoline* (D-Pyr), *Carboxyterminal dan aminoterminal crosslinked telopeptide of type 1 collagen* (CTX-1, NTX). Di antara petanda tulang tersebut dilaporkan bahwa CTX-1 serum merupakan petunjuk yang baik untuk penyerapan tulang. CTX-1 β -Cross Laps merupakan hasil dekomposisi awal yang stabil dari kolagen jenis 1 yang mengalami pengisomeran beta di 8AA oktapeptida (EKAHD – beta-GGR), menggambarkan penyerapan tulang secara langsung.^{7,8} Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara keparahan peradangan dan tinggi kadar TNF- α serta hasil ukuran BMD dengan kadar petanda penyerapan tulang CTX-1 β -Cross Laps di pasien AR di RSSA Malang.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan pengambilan sampel secara potong lintang. Empat puluh tujuh (47) pasien AR perempuan premenopause (diagnosis berdasarkan patokan pemindaan/revisi ACR tahun 1997) yang berkunjung ke Poliklinik Rematologi Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar Malang dan diteliti mulai bulan Agustus 2009 sampai Oktober 2010. Subjek penelitian dibentuk dengan metode sampling konsekutif dan penelitian ini telah disetujui oleh Komite Etik Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar Malang.

Sampel yang disertakan adalah pasien dengan tanda artritis yang jelas, berusia 18 tahun sampai premenopause, tidak minum kortikosteroid lebih dari 7,5 mg/hari selama lebih dari tiga (3) bulan berturut-turut dan tidak menggunakan kontrasepsi hormon. Yang tidak termasuk sebagai sampel adalah jika pasien menderita penyakit infeksi yang jelas. Di seluruh sampel yang terpilih dan telah menandatangani lembar persetujuan, dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pengambilan darah vena sebanyak 5 mL (setelah puasa 10–12 jam) untuk pemeriksaan kadar CRP, TNF- α dan CTX-1 β -Cross Laps. Serum dipisahkan dan disimpan dalam lemari pendingin yang bersuhu -20°C sampai waktu pemeriksaan bahan. Kemudian BMD (*femoral neck* dan *lumbal average*) diukur di seluruh sampel.

Pemeriksaan kadar CRP

Pemeriksaan kadar CRP dilakukan di Laboratorium Sentral RSSA dengan menggunakan metode turbidimetri otomatis (Pentra). Asas pemeriksaan adalah CRP yang

terdapat dalam sampel serum jika ditambah *antihuman CRP mouse monoclonal antibody-coated latex* (Reagen Daichi) akan terbentuk kompleks imun/aglutinasi yang menyebabkan kekeruhan. Kadar CRP ditentukan dengan ukuran yang diperoleh dari hasil mengubah serapan masuk (*absorbance*) akibat penyinaran aglutinat yang dibandingkan dengan blangko. Kadar CRP dianggap normal adalah <3 g/L.

Pemeriksaan kadar TNF- α

Pemeriksaan kadar TNF- α dilakukan di Laboratorium Biomedik FK Unibraw dengan menggunakan metode ELISA (perangkat/kit *Raybio, Austria*). Antibodi untuk TNF α dilekatkan di dinding sumuran lempeng mikro. 100 μ L serum yang akan diperiksa diencerkan terlebih dahulu dan ditambahkan di setiap sumuran. Selama inkubasi TNF α yang terdapat dalam serum akan berikatan dengan antibodi yang melekat di dinding sumuran. Setelah pencucian, konjugat antibodi anti-IgG human yang bertanda enzim HRP ditambahkan. Inkubasi dengan substrat dilakukan setelah pencucian. Intensitas warna yang terbentuk diukur menggunakan spektrofotometer menggunakan panjang gelombang 450 nm. Nilai serapan masuk dibandingkan dengan nilai serapan masuk baku yang secara tidak langsung menunjukkan kadar TNF- α .

Pemeriksaan CTX-1 β -Cross Laps

Kadar CTX-1 β -Cross Laps diperiksa dengan menggunakan alat Cobas e 411, yang dilakukan di Laboratorium Sentral RSSA (perangkat/kit Cobas). Metode yang digunakan adalah *Sandwich ECLIA*. 50 μ L sampel serum direaksikan dengan antibodi monoklon khas pertama (*anti-CTX-1 β -Cross Laps antibody*) yang dilapisi biotin. Setelah tahap inkubasi ditambahkan mikropartikel yang telah dilapisi streptavidin dan antibodi khas kedua (*anti- β -Cross Laps*) yang bertanda kompleks *ruthenium*, dan kompleks *sandwich* yang terbentuk akan terikat di tahap padat melalui ikatan biotin dan streptavidin. Penambahan substrat, akan membentuk pendaran luminesen yang akan ditangkap pemancar cahaya (*luminator*) dan diubah menjadi kadar CTX-1 β -Cross Laps. Nilai normal untuk usia reproduktif adalah <299 ng/L.⁹

Pengukuran BMD

Pengukuran BMD merupakan baku emas untuk menetapkan diagnosis osteoporosis, yakni mengukur jumlah mineral tulang per satuan daerah. Angka T merupakan angka hasil bandingan kepadatan tulang pasien yang dibandingkan dengan kepadatan yang terbaik. Bila hasil angka T negatif seperti -1, -2 atau -2,5 menunjukkan massa tulang yang rendah. Disebut normal bila angka T 1, osteopenia bila angka T -1

sampai -2.5 dan disebut osteoporosis bila angka T lebih kecil dari -2.5. Pengukuran BMD dilakukan di leher tulang paha (*femoral neck*) dan *L average*.

Analisis Statistik

Analisis data menggunakan alat bantu program komputer SPSS *For Windows Release 17.0* yang dibagi dalam beberapa tahapan, yaitu analisis deskriptif untuk mendapatkan gambaran demografik dan ciri sampel. Untuk mengetahui hubungan antara kadar petanda peradangan (CRP) dan sitokin TNF- α serta hasil BMD dengan kadar CTX-1 β -Cross Laps dilakukan uji Pearson bila syarat uji ketolok-ukuran terpenuhi, atau uji Spearman bila syaratnya tidak terpenuhi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Ciri Sampel Penelitian

Jumlah sampel yang terkumpul selama masa waktu penelitian sebanyak 47 penderita dengan rentang usia antara 24–50 tahun dan BMI antara 17,52–27,10 (kg/m^2). Dari keseluruhan sampel 45 penderita (95,7%) berasal dari suku Jawa dan 2 penderita (4,3%) Tionghoa. Lama sakit pasien AR rerata adalah 30,4 bulan. Kadar CRP pasien rerata adalah 4,28 g/L dan TNF- α adalah 322,07 pg/mL yaitu menunjukkan penyakit dalam keadaan menguat, sedangkan kadar CTX-1 β -Cross Laps adalah 0,588 ng/mL (Tabel 1).

Tabel 1. Ciri pasien AR yang diteliti

Jumlah sampel = 47	Rerata \pm SD
Umur (tahun)	18–50 (42,55 \pm 6,67)
Suku: Jawa (%)	95,7%
Tionghoa (%)	4,3%
Lama sakit (bln)	10–56 (30,4 \pm 24,33)
BMI (%)	17,52–27,10 (20,37 \pm 3,87)
Kadar CRP (g/L)	4,288 \pm 1,775
Kadar TNF- α (pg/mL)	322,077 \pm 175,248
Kadar CTX-1 β -Cross Laps (ng/mL)	0,588 \pm 0,139
BMD <i>femoral neck</i> (g/cm^2)	0,795 \pm 0,113
BMD <i>femoral neck</i> angka T	-0,876 \pm 0,598
BMD <i>L average</i> (1-4) (g/cm^2)	0,860 \pm 0,102
BMD <i>L average</i> (1-4) angka T	-0,324 \pm 0,874

Perbedaan kadar CRP dan TNF- α di kelompok CTX-1 yang normal dan tinggi

Sebanyak 19 pasien menunjukkan kadar CTX-1 β -Cross Laps normal (<0,300 ng/mL) dan 28 pasien menunjukkan kadar CTX-1 β -Cross Laps tinggi (>0,300 ng/mL). Tidak terdapat perbedaan kadar CRP di kelompok dengan CTX-1 β -Cross Laps normal dan tinggi, tetapi terdapat perbedaan yang jelas antara kadar TNF- α di kedua kelompok tersebut (Tabel 2).

Tabel 2. Perbedaan kadar CRP dan TNF- α di kelompok CTX-1 normal dan tinggi

	CTX-1 β Cross Laps ($<0,300$ ng/mL) N=19	CTX-1 β Cross Laps ($>0,300$ ng/mL) N=28	P
CRP (g/L)	4,023 \pm 3,420	4,987 \pm 2,623	0,506
TNF- α (pg/mL)	248,158 \pm 110,522	553,318 \pm 135,309	0,042*

*p<0,05: bermakna

Kenasaban kadar CRP dan TNF- α terhadap CTX-1 β -Cross Laps

Hasil uji kenasaban Spearman's menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan antara kadar CRP dan CTX-1 β -Cross Laps (r : 0,582; p : 0,453) dan terdapat kenasaban positif antara kadar TNF- α dengan CTX-1 β -Cross Laps (r : 0,615; p : 0,041). Hasil telitian ini selanjutnya tidak menunjukkan hubungan antara hasil BMD (*neck femoral dan L average*) dan kadar CTX-1 β -Cross Laps (Lihat tabel 3).

Tabel 3. Kenasaban kadar CRP dan TNF- α terhadap kadar CTX-1 β -Cross Laps

Variabel	R	P
Kadar CRP	0,582	0,453
Kadar TNF- α	0,615	0,041*
BMD <i>femoral neck</i>	-0,469	0,143
BMD <i>L average</i> (1-4)	0,248	0,799

* p<0,05: bermakna; NS: tidak bermakna (non signifikan)

Ciri Sampel Penelitian

Pada penelitian ini dipilih penderita perempuan karena telah diketahui bahwa jumlah penderita penyakit AR pada perempuan tiga kali lebih sering dibandingkan dengan laki-laki. Rerata usia penderita pada penelitian ini adalah 42,5 tahun (dasawarsa/dekade 4) sesuai dengan yang dilaporkan di beberapa telitian lain.^{1,10} Pengaruh usia pascamenopause dan penggunaan steroid jangka lama terkait kejadian penurunan massa tulang telah disingkirkan dalam penelitian ini, tetapi penggunaan obat lain (DMARD atau NSAID) tidak dapat dihindarkan. Rerata lama sakit penderita adalah 30,4 bulan, dengan BMI rendah serta rerata sendi yang terkena >5 menunjukkan keparahan perjalanan penyakit AR.

Hubungan kadar CRP dan CTX-1 β -Cross Laps di penderita AR

Hasil telitian ini menunjukkan terdapat peningkatan rerata kadar CRP (4,28 g/L) dan kadar CTX-1 β -Cross Laps (0,588 ng/mL). Namun, ternyata tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara peningkatan petanda peradangan CRP dan tinggi CTX-1 β -Cross Laps (r =0,582; p =0,453). Hasil ukuran kadar CRP pada

penelitian ini mempunyai rentang nilai yang sangat luas, sehingga data tidak tersebar secara normal. Beberapa hal yang mungkin menyebabkan keadaan ini antara lain bahwa pada penelitian ini tidak dinilai tingkat kegiatan AR (*disease activity score/DAS*), lama sakit tidak dikendalikan, dan terdapat pengaruh penggunaan obat anti peradangan yang tidak sama. CRP adalah reaktan tertentu tahap akut yang peningkatannya dimulai 6-10 jam sesudah terpicu dan kadarnya akan menjadi normal setelah hari ke-7. AR merupakan penyakit kronis, sehingga pengukuran CRP menjadi kurang peka. Pengukuran petanda peradangan lain seperti Laju Endap Darah mungkin perlu dipertimbangkan.^{11,12} Faktor lain yang berpengaruh penting terhadap pemeriksaan CRP adalah fungsi hati yang tidak diperhitungkan dalam penelitian ini.

Hasil yang sama ditunjukkan oleh Shingada¹³ yang tidak mendapatkan kaitan antara CRP dan petanda penyerapan tulang (r =0,162, p =0,369).¹³ Pada penelitian lain yang dilakukan Engvall, dilaporkan bahwa semua petanda peradangan bernasab positif terhadap petanda penyerapan tulang.¹⁴ Penelitian tersebut berentang waktu lama sakit yang dikendalikan, yaitu penderita AR di tahap awal (3-6 bulan), pengelompokan pasien yang memakai kortikosteroid dan yang tidak memakainya, pengukuran petanda penyerapan tulang secara berkala yaitu pada saat garis pokok dasar (*baseline*) dan setelah 12 bulan memakai obat.

Pada penelitian ini selanjutnya juga tidak menunjukkan keterkaitan yang bermakna antara peningkatan kadar CRP dan kadar sitokin TNF α (data tidak dipublikasi), meskipun rerata kadar CRP tampak meningkat hampir di 70% pasien AR.

Hubungan kadar TNF- α dan CTX-1 β -Cross Laps penderita AR

Hasil uji kenasaban kadar TNF- α bersama kadar CTX-1 β -Cross Laps pada penelitian ini menunjukkan hubungan yang bermakna (r =0,615; p =0,041). Dengan demikian dapat ditunjukkan bahwa semakin tinggi kadar TNF- α maka semakin meningkatkan petanda penyerapan tulang. Peran TNF- α terhadap kerusakan sendi pasien AR telah lama diketahui, selain itu TNF- α diduga berperan sangat penting untuk terjadi kehilangan

tulang (*bone loss*) penderita AR melalui mekanisme penekanan kegiatan osteoblas dan peningkatannya melalui laluan RANKL-RANK (RANKL-RANK *pathway*). Karena peran yang sangat merugikan TNF- α inilah akhirnya dikembangkan pengobatan tertentu yang mampu menghambat TNF- α dengan harapan proses merusaknya tulang dan sendi maupun *bone loss* dapat dihambat. Marotte dalam telitiannya menunjukkan bahwa pemberian anti-TNF- α mampu mencegah kehilangan massa tulang pasien AR.¹⁵ Pemberian anti TNF- α di jumlah penderita/pasien AR selama satu tahun ternyata mampu meningkatkan petanda pembentukan tulang (*bone formation*) dan menurunkan petanda penyerapan tulang (CTX-1).¹⁶ Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Tarokai dkk, pemberian anti-TNF- α ternyata hanya menurunkan petanda penyerapan (NTX-1 dan *deoxyypyridinolin* air kemih tanpa disertai peningkatan petanda pembentukan tulang.¹⁷

Hubungan kadar CTX-1 β -Cross Laps dengan hasil BMD

Hasil uji kenasaban antara kadar CTX-1 β -Cross Laps dan kepadatan massa tulang adalah $r=-0,469$; $p=0,143$ untuk *femoral neck* dan $r=0,248$; $p=0,799$ untuk *L average*. Walaupun terdapat kenasaban lemah dan tidak cukup bermakna antara kadar CTX-1 β -Cross Laps dan nilai BMD *femoral neck*, tetapi tetap dapat ditunjukkan. Yaitu bahwa semakin tinggi kadar CTX-1 β -Cross Laps hasil BMD akan semakin rendah. Keadaan ini menggambarkan bahwa cara kerja *bone turnover* yang lebih tinggi terjadi di *femoral neck*. Hasil yang sama ditunjukkan di telitian oleh Cortet dkk¹⁸, bahwa kejadian kehilangan massa tulang di AR terutama terjadi di *femoral neck*, hal ini dikaitkan dengan peningkatan *bone turnover* dan tingginya faktor peradangan. Hasil yang berbeda ditunjukkan dalam penelitian yang dilakukan oleh Fassbender dimana kehilangan massa tulang justru terjadi di *Lumbar Spine*.¹⁹ Seperti diketahui bahwa cara kerja membentuk lagi (*remodelling*) tulang/*bone turnover* diatur oleh sejumlah hormon dan faktor lokal lainnya. Hormon yang berperan di cara kerja *remodelling* tulang adalah hormon paratiroid (PTH), pertumbuhan, seks, dan tiroid; insulin, vitamin D, kalsitonin, glukokortikoid, serta kadar kalsium juga.

Keterkaitan antara hasil pengukuran BMD dan tinggi kadar CTX-1 yang tidak ada pada penelitian ini, dapat dijelaskan bahwa pengukuran BMD memang digunakan sebagai baku emas diagnosis osteoporosis. Namun tidak dapat mengukur proses kegiatan *remodelling* tulang, sehingga sulit untuk menilai hubungan antara hasil BMD dan kadar CTX-1 dalam keadaan sesaat.⁶ Pengukuran CTX-1 lebih tepat digunakan untuk menilai kegiatan tulang.

Hasil mengukur kadar CTX-1 β -Cross Laps dalam penelitian ini juga menunjukkan rentang nilai yang sangat luas. Hasil ini sama dengan telitian yang dilakukan oleh Fassbender yang menggunakan sampel air kemih untuk memeriksa CTX-1 juga didapatkan rentang nilai yang sangat luas.¹⁹ Pada penelitian pengawasan kasus (*case control*) yang dilakukan oleh Kawiyana, yang mengukur CTX-1 β -Cross Laps dengan mengendalikan faktor umur, lama menopause, indeks massa tubuh dan kadar estrogen di kasus maupun pembanding, hasilnya menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang berarti terhadap umur, lama menopause, kadar estrogen darah dan indeks massa tubuh.⁷

Beberapa faktor yang berpengaruh terdapat terhadap hasil mengukur petanda biokimiawi tulang tertentu, antara lain keragaman diurnal dan keragaman keseharian (*day-to-day variability*), makanan dan memakai kalsium. Kadar petanda biokimiawi tulang adalah tinggi di pagi hari, rendah di waktu sore dan malam hari. Untuk memperoleh hasil yang terbaik, sebelum diambil sampel pasien sebaiknya puasa semalam. Kemudian sampel diambil di waktu pagi hari untuk menghindari hasil yang rendah yang terjadi sesudah makan. Pemakaian kalsium juga dapat menurunkan kadar petanda penyerapan tulang.²⁰ Pada penelitian ini faktor yang berpengaruh di atas telah dikendalikan.

SIMPULAN

Hasil telitian ini menunjukkan terdapat hubungan yang bermakna antara tinggi kadar sitokin TNF- α dan petanda penyerapan tulang CTX-1 β -Cross Laps di penderita/pasien AR. Sitokin TNF- α tampak berperan pada penurunan massa tulang di penderita/pasien AR. Pada penelitian ini hubungan antara kadar petanda peradangan (CRP) dan hasil BMD dengan kadar CTX-1 β -Cross Laps tidak terdapat.

SANWACANA (UCAPAN TERIMA KASIH)

Ucapan terima kasih disampaikan para peneliti kepada Direktur RS Dr. Saiful Anwar melalui Kepala Bidang Pendidikan dan Penelitian sebagai penyandang dana dan fasilitator dalam pelaksanaan penelitian ini. Terima kasih juga disampaikan kepada dr. Matsuwito, SpPD dan dr. Andi SpPD (Laboratorium Ilmu Penyakit Dalam FKUB/RSSA Malang), dr. Tony Haryanto, SpPK (Laboratorium Patologi Klinik FKUB/RSSA Malang), atas bantuan dan kerja samanya dalam penyediaan dan pengelolaan data penderita/pasien, serta kepada

Prof. DR. Dr. Handono Kalim, SpPD-KR (Laboratorium Ilmu Penyakit Dalam FKUB/RSSA Malang) sebagai penasehat ahli dalam penelitian ini. Disampaikan pula rasa terima kasih yang tidak terhingga kepada seluruh penderita/pasien AR serta semua pihak yang terlibat dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Fox DA. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Koopman WJ, Moreland LW, editors. *Arthritis and Allied Conditions*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005; 1089–1117.
2. Vervoordeldonk M and Task P. Cytokine in rheumatoid arthritis. *Current Rheum Rep*. 2002; 4: 208–217.
3. Kaufmann J, Mueller A, Voigt A, et al. Hydroxypyridinium collagen crosslinks in serum, urine, synovial fluid and synovial tissue in patients with rheumatoid arthritis compared with osteoarthritis. *Rheumatology*. 2003; 42: 314–320.
4. Mikuls TR, Saag KG, Kurtis J, et al. Prevalence of osteoporosis and osteopenia among African Americans with early rheumatoid arthritis: the impact of ethnic-specific normative data. *J Nat Med Ass*. 2005; 97(8): 1155–1160.
5. Hirayama T, Danks L, Sabokbar A, et al. Osteoclast formation and activity in the pathogenesis of osteoporosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002; 41: 1232–1239.
6. Raisz LG. Screening for Osteoporosis. *The New England Journal of Medical* 2005; 64–70.
7. Kawiyana IKS. Crosslink Teloepitide C-Terminal (CTX) sebagai petanda aktivitas sel osteoklas pada osteoporosis pascamenopause defisiensi estrogen. *J Peny Dalam*. 2009; 2: 79–84.
8. Seibel MJ. Biochemical Markers of Bone Turnover Part I: Biochemistry and Variability. *Clin Biochem Rev*. 2005; 26: 97–122.
9. Markeri K and Upotreba PIK. Bone markers-Their nature and clinical use. *Roche Diagnostics GmbH, JMB*. 2008; 27(2): 17–122.
10. Lipsky PE. Rheumatoid Arthritis. In: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci AS, et al, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. United states of America, McGraw-Hill Inc, 2008; 2083–2092.
11. Aletaha D, Nell VP, Stamm T, Uffmann M, Pflugbeil S, Machold K, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Therapy*. 2005; 7: 964–75.
12. Crowson CS, Rahman MU, and Matteson EL. Which measure of inflammation to use? A comparison of erythrocyte sedimentation rate and C-Reactive Protein measurements from randomized clinical trials of Golimumab in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2009; 36: 1606–1610.
13. Shingada A. Assessment of disease activity in Rheumatoid Arthritis using urinary CTX-I levels as a marker of bone destruction and serum IL-6 as a marker of inflammation. *Internet J Rheumatol* 2009; 6(1): 1–9.
14. Engval IL. Impact of low-dose prednisolon on bone synthesis and resorption in early rheumatoid arthritis: experiences from a two-year randomized study. *Arthritis Research & Therapy*. 2008; 10(28): 1–12.
15. Marotte H and Miossec P. Prevention of bone mineral density loss in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF α therapy. *Biologic target & therapy*. 2008; 2(4): 663–669.
16. Lange U, Teichmann J, Muller-Ladner U, Strunk J. Increase in bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis treated with anti TNF- α antibody: a prospective open-label pilot study. *Rheumatology (Oxford)*. 2005; 44: 15446–8.
17. Torikai E, Kageyama Y, Takahashi M, et al. The effect of infliximab on bone metabolism markers in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2006; 45: 761–4.
18. Cortet B, Guyot MH, Solau E, et al. Factor influencing bone loss in rheumatoid arthritis: A longitudinal study. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2000; 18: 683-690.
19. Fassbender WJ, Godde M, Brandenburg VM, Usadel KH, Stumpf UC. Urinary bone resorption marker (Deoxypyridinoline and C-Terminal Teloepitide of Type I Collagen) in healthy persons, postmenopausal osteoporosis and patients with type I Diabetes. *Advances in Medical Sciences*. 2009; 54(1): 1–6.
20. Singer FR and Eyre DR. Using biochemical markers of bone turnover in clinical practice. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2008; 75(10): 739–748.