

Vol. 21, No. 1 November 2014

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. 21	No. 1	Hal. 1-110	Surabaya November 2014	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

Kadar IL-6 Plasma Pasien Diabetes Melitus dengan dan Tanpa Pengidap Retinopati Diabetika (<i>The Level of Interleukin-6 Plasma in Diabetes Mellitus Patients with and Without Diabetic Retinopathy</i>) I Wayan Putu Sutirta Yasa, I Nyoman Wande, Ni Ketut Niti Susila, Putu Budhiastra, Cokorda Istri Dewiyani Pemayun, Sianny Herawati	1-4
Kenasaban Fibrinogen Plasma dengan Penebalan Arteri Intima-Media Karotis Komunis di Diabetes Melitus (<i>Correlation Plasma Fibrinogen with Intima-Media Thickness of Carotid Artery in Diabetes Mellitus</i>) Dwi Aryani, Budi Mulyono, Osman Sianipar	5-10
Matriks Metaloproteinase-2 di Metastasis Karsinoma Payudara (<i>Matrix Metalloproteinase-2 in Breast Cancer Metastasis</i>) Besse Rosmiati, Uleng Bahrn, Ruland DN Pakasi	11-15
Kalium di <i>Multidrug Resistance</i> Tuberkulosis dengan Pengobatan Kanamisin (<i>Potassium in Multidrug Resistance Tuberculosis with Kanamycin</i>) J.B. Suparyatmo, B. Rina AS, Harsini, Sukma	16-19
Darah Aman dan Pendonor Darah Sukarela (<i>Safe Blood and Voluntary Non-Remunerated Blood Donors</i>) Teguh Triyono, Veronica Fridawati, Usi Sukorini, Budi Mulyono	20-23
Rerata Volume Trombosit di Diabetes Melitus (<i>Mean Platelet Volume in Diabetes Mellitus</i>) Maria Enrica, Nina Tristina, Anna Tjandrawati	24-27
Angka Banding Kadar Asam Urat Air Kemih terhadap Serum di Diabetes Melitus Tipe 2 (<i>Ratio of Urinary Uric Acid Levels and Serum Uric Acid in Type 2 Diabetes Mellitus</i>) Amarensi Milka Betaubun, Fitriani Mangarengi, Ruland DN Pakasi	28-31
Kadar Hemoglobin Retikulosit di Anemia dan Nonanemia Akibat Defisiensi Besi Absolut di Gagal Ginjal Terminal Terkait Hemodialisis (<i>Reticulocyte Hemoglobin Level of Absolute Iron Deficiency Anemia and Nonabsolute Iron Deficiency Anemia in End State Renal Disease Undergoing Maintenance Hemodialysis</i>) Amelia Rachmiwati, Noormartany, Rubin Surachno Gondodiputro, Delita Prihatni	32-39
<i>Immature Platelet Fraction</i> di Demam Dengue dan Demam Berdarah Dengue (<i>Immature Platelet Fraction in Dengue Fever and Dengue Hemorrhagic Fever</i>) Izzuki Muhashonah, Juli Soemarsono, Puspa Wardhani, Aryati	40-44
Pemeriksaan <i>Cryptococcal</i> Antigen antara Metode Sistem Aglutinasi Lateks Antigen Kriptokokus dan <i>Lateral Flow Assay</i> di Pasien AIDS (<i>Cryptococcal Antigen of Acquired Immune Deficiency Syndrome with Lateral Flow Assay and Cryptococcus Antigen Latex Agglutination System</i>) Artiti Aditya, Indrati AR, Ganiem AR	45-49
T-Cd4 ⁺ dan Profil Lipid di HIV (<i>T-Cd4⁺ and Lipid Profile in HIV</i>) Yulia Hayatul Aini, Coriejati Rita, Agnes Rengga Indrati, Rudi Wisaksana	50-56

Tolak Ukur Fungsi Hati Berdasarkan Derajat Fibrosis Penyakit Hati Kronis (<i>Liver Function Parameters Based on Degree of Liver Fibrosis in Chronic Liver Disease</i>) Rahmafitria, Mutmainnah, Ibrahim Abdul Samad	57-60
Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Pascacedera Kepala Berat sebagai Faktor Peramalan Perjalanan Penyakit {(<i>Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) as A Prognostic Factor in severe Head Injury</i>)} Ridha Dharmajaya	61-66
Genotipe HPV dan Pola Infeksinya Terkait Jenis Histopatologi Kanker Leher Rahim (<i>HPV Genotype and HPV Infection Pattern Related to the Histopathological Type of Cervical Cancer</i>) Roudhotul Ismaillya Noor, Aryati, Pudjo Hartono	67-74
Glut 4 di Jaringan Adiposa (<i>Glut 4 in Adipose Tissue</i>) Dewi Ratna Sari, Rimbun, Tri Hartini Yulawati, Joni Susanto, Ari Gunawan, Harjanto JM	75-81
Nilai Diagnostik Anti Dengue IgA dan Ns1, serta IgM/IgG di Infeksi Virus Dengue (<i>The Diagnostic Value of Anti Dengue IgA and Anti Dengue IgM/IgG in Dengue Virus Infection</i>) Resna, Aryati, Puspa Wardhani, Erwin Triyono	82-89
TELAAH PUSTAKA	
Defisiensi Vitamin D Terhadap Penyakit (<i>Vitamin D Deficiency and Diseases</i>) Pusparini	90-95
LAPORAN KASUS	
<i>Lineage Switch</i> Leukemia Limfoblastik Akut Menjadi Leukemia Mielomonositik Akut pada Perempuan Usia 26 Tahun (<i>Lineage Switch from Acute Lymphoblastic Leukemia to Acute Myelomonocytic Leukemia at A 26 Years Old Woman</i>) Burhanuddin Said, Maimun ZA, Budiman	96-101
MANAGEMENT LABORATORIUM	
Peran Dokter Spesialis Patologi Klinik dalam Akreditasi Rumah Sakit (<i>The Role for Clinical Pathologist In Hospital Accreditation</i>) Anak Agung Wiradewi Lestari	102-108
INFORMASI LABORATORIUM MEDIK TERBARU	109-110

Ucapan terimakasih kepada penyunting Vol 21 No. 1 November 2014

Budi Mulyono, Mansyur Arif, Sudewa Djelantik, Purwanto, Edi Widjajanto, Sidarti Soehita,
Yolanda Probahoosodo

MATRIKS METALOPROTEINASE-2 DI METASTASIS KARSINOMA PAYUDARA

(Matrix Metalloproteinase-2 In Breast Cancer Metastasis)

Besse Rosmiati, Uleng Bahrun, Ruland DN Pakasi

ABSTRACT

Matrix Metalloproteinase-2 is a family of extra cellular matrix degrading proteinases. Study results on the role of MMP-2 in breast cancer progression and metastasis are still controversial. The aim of this study was to know the MMP-2 level by analyzing in metastatic and non metastatic breast cancer patients by using a cross sectional design, it was carried out in the Wahidin Sudirohusodo, Ibnu Sina, Labuang Baji Hospitals and at the Research Unit of UNHAS Makassar from April 2012 until June 2012. The 56 breast cancer patients were divided into two groups: metastatic and non metastatic based on their thorax photo, ultrasonography and/or bone scan results. They were also divided into early and advanced stage, based on their TNM staging. The matrix metalloproteinase-2 level was determined by ELISA method. The result of this study showed that the mean levels of MMP-2 in metastatic and non metastatic breast cancer were 20.18 ng/mL and 17.14 ng/mL, respectively. The independent sample T test showed there was a significant difference ($p=0.018$) in MMP-2 levels between metastatic and non metastatic breast cancer. The mean level of MMP-2 in early and advanced stages was 17.10 ng/mL and 18.31 ng/mL, respectively, the independent sample T test showed no significant difference of MMP-2 level between both stages. One way ANOVA test showed no significant difference of MMP-2 level based on tumour size and regional lymph node infiltration. The MMP-2 contributed to the metastasis in breast cancer patients. The matrix metalloproteinase-2 level in metastatic was higher than in the non metastatic breast cancer, so this condition could be used as a biomarker to predict the metastasis of breast cancer.

Key words: Matrix metalloproteinase-2, breast cancer, metastasis

ABSTRAK

Matriks metaloproteinase-2 (MMP-2) adalah famili enzim proteinase yang dapat mendegradasi komponen matriks ekstraselular. Hasil meneliti peran MMP-2 di kemajuan dan metastasis karsinoma payudara masih diperselisihkan. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui kadar MMP-2 di pasien karsinoma payudara dengan menganalisis kelompok yang metastasis dan yang bukan. Penelitian ini menggunakan rancangan potong silang dilakukan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS Ibnu Sina, RS Labuang Baji Makassar dan Unit Penelitian UNHAS mulai bulan April 2012 sampai bulan Juni 2012. Sebanyak 56 pasien karsinoma payudara dibagi menjadi dua kelompok yaitu yang bermetastasis dan nonmetastasis berdasarkan hasil memeriksa foto dada, ultrasonografi dan atau *bone scan*. Subjek juga dikelompokkan menjadi tingkat dini dan lanjut berdasarkan TNM. Kadar serum MMP-2 diukur dengan metode *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA). Hasil meneliti ini menunjukkan rerata kadar MMP-2 di karsinoma payudara yang metastasis dan nonmetastasis masing-masing adalah 20,18 ng/mL dan 17,14 ng/mL. *Independent sample T test* menunjukkan ada perbedaan bermakna kadar MMP-2 antara metastasis dan yang nonmetastasis ($p=0,018$). Rerata kadar MMP-2 pada tingkat dini dan lanjut adalah masing-masing 17,10 ng/mL dan 18,31 ng/mL, *independent sample T test* menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna antara kedua tingkatan tersebut. *One way anova test* menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna kadar MMP-2 berdasarkan ukuran tumor dan infiltrasi ke kelenjar wilayah getah bening MMP-2 berperan terhadap metastasis di pasien. Kadar MMP-2 lebih tinggi di metastasis dibandingkan dengan nonmetastasis, sehingga dapat digunakan sebagai biomarker untuk meramalkan metastasis karsinoma payudara.

Kata kunci: Matriks metaloproteinase-2, karsinoma payudara, metastasis

PENDAHULUAN

Karsinoma payudara adalah penyakit neoplasma ganas yang berasal dari parenkim payudara. Penyebab karsinoma payudara sampai saat ini belum diketahui secara pasti, tetapi bersifat multifaktorial, yaitu banyak

faktor yang terkait satu dengan yang lain. Beberapa faktor yang diperkirakan berpengaruh besar dalam kejadian karsinoma payudara adalah terkait riwayat keluarga, hormonal dan faktor lain yang bersifat dari luar.¹

Karsinoma payudara merupakan salah satu penyebab kematian perempuan dan lebih dari satu juta kasus ditemukan di berbagai belahan dunia. *World Health Organization* (WHO) melaporkan hampir 460.000 perempuan meninggal karena karsinoma payudara pada tahun 2008.² Diperkirakan 1,38 juta perempuan didiagnosis menderita karsinoma payudara yang merupakan sepersepuluh (10,9%) dari semua kasus kanker baru dan hampir seperempat (23%) dari semua kasus kanker di perempuan di seluruh dunia, serta 14% dari jumlah keseluruhan kematian akibat kanker pada tahun 2008.³ Setiap tahun ditemukan sekitar 182.460 kasus baru di Amerika Serikat dan 332.670 kasus baru karsinoma payudara terjadi di negara lingkungan Uni Eropa.⁴ Karsinoma payudara merupakan kanker terbanyak kedua di perempuan setelah kanker leher rahim di Indonesia dan lebih dari 50% pasien karsinoma payudara ditemukan pada tingkat lanjut.⁵ Berdasarkan data dari *Global Burden of Cancer*, pada tahun 2009 diperkirakan terdapat sekitar 30.581 kasus karsinoma payudara baru di Indonesia.⁶

Metastasis merupakan penyebab utama peningkatan angka kematian dan kesakitan untuk karsinoma payudara. Kemampuan metastasis ini disebabkan oleh kegiatan sel kanker untuk menyerbu ke jaringan sekitarnya dan lebih lanjut ke pembuluh darah atau getah bening. Karsinoma payudara bermetastasis pertama kali ke kelenjar wilayah getah bening aksila regional. Letak metastase yang jauh paling sering adalah di tulang, hati, paru, pleura dan otak. Keberadaan metastase di karsinoma payudara sangat penting untuk ditemukan secara dini untuk memastikan pasien mendapatkan pengobatan yang tepat.⁷ Deteksi metastase dapat dilakukan dengan pemeriksaan foto dada, *bone scan*, ultrasonografi (USG), *Computed Tomography Scan* (CT Scan), *Magnetic Resonance Imaging* (MRI). Namun, sebagian besar teknik pemeriksaan tersebut memerlukan biaya yang mahal, memerlukan keterampilan khusus dan hanya tersedia di pusat pelayanan kesehatan tertentu, sehingga biomarker baru dengan pemeriksaan yang mudah dilakukan, misalnya dengan uji darah yang noninvasif dan mudah dijangkau untuk melengkapi penyaringannya yang telah ada perlu dikembangkan.⁸

Matriks metaloproteinase (MMP) merupakan famili enzim proteinase yang mampu menghidrolisis komponen *Extracellular Matrix* (ECM) seperti: elastin, proteoglikan dan kolagen. Proteinase tersebut berperan penting dalam banyak proses biologik seperti: pembentukan embrio, *remodelling* jaringan normal, penyembuhan luka dan angiogenesis.^{9,10}

Invasi dan metastasis sel tumor bergantung ECM dan perjalanan sel tumor melalui komponennya. Sel tumor harus menembus komponen membran basalis

dan menghapus batas jaringan ECM untuk menginvasi sel target.¹¹ Matriks metaloproteinase berperan penting bagi kemajuan metastasis berdasarkan kemampuan merangsang pertumbuhan sel tumor dan memudahkan penghancuran ECM dan membran basalis. Bukti ini menunjukkan bahwa aktivasi MMP berhubungan dengan hasil dan pelepasan *growth factor* dan kemotaktik yang mendukung pertumbuhan dan metastasis tumor. Salah satu famili MMP yaitu Matriks metaloproteinase 2 (MMP-2) merupakan gelatinase yang diketahui berperan di berbagai proses keganasan.¹² Matriks metaloproteinase 2 dapat mendegradasi komponen utama dari membran basalis yaitu gelatin dan kolagen tipe IV yang merupakan penghalang utama terhadap invasi dan ekstrasvasi tumor.⁸ Telitian terbaru memperlihatkan bahwa pencegahan aktivitas MMP-2 mengurangi metastasis sel yang ganas dan *down regulation* MMP-2 menyebabkan penurunan serbuan sel tumor. Penelitian di binatang didapatkan bahwa pencegahan MMP-2 menurunkan metastasis ke tulang dan paru.¹² Kepekatan dan aktivitas MMP-2 berbeda di tumor payudara yang jinak dan ganas, sehingga mendukung bahwa kadar MMP-2 dapat digunakan untuk memantau atau meramalkan kemajuan kanker payudara. Matriks metaloproteinase-2 pada peredaran kanker payudara berperan sebagai biomarker untuk penggolongannya.⁸ Ekspresi MMP-2 meningkat di tumor primer dan berhubungan dengan serangan penyakit dan hasil yang buruk. Matriks metaloproteinase 2 juga dapat dideteksi di serum pasien kanker payudara yang dapat diukur dengan metode *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA).¹³ Telitian Leppa *et al.*¹³ mendapatkan median kadar MMP-2 di serum pasien kanker payudara, yaitu 5,25 ng/mL yang digunakan sebagai *cut off* antara kadar yang rendah dan tinggi. Hal tersebut menunjukkan bahwa kadar serum MMP-2 merupakan faktor peramalan perjalanan penyakit mandiri yang bermakna di pasien kanker payudara.¹³ Telitian Liu *et al.*¹⁴ mendapatkan bahwa kadar MMP-2 lebih tinggi daripada di pasien kanker payudara dengan metastasis,¹⁴ sedangkan telitian Incorvaia *et al.*¹⁵ mendapatkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna antara pasien kanker payudara dengan metastasis dan non metastasis.¹⁵ Telitian Chen *et al.*¹⁶ mendapatkan bahwa kadar serum MMP-2 lebih tinggi daripada di pasien kanker payudara tingkat lanjut.¹⁶ Hasil meneliti peran MMP-2 di kemajuan dan metastasis kanker payudara masih diperselisihkan. Di samping itu penelitian mengenai kadar MMP-2 kanker payudara belum banyak diteliti di Makassar, sehingga tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui kadar serum MMP-2 lewat analisis di pasien kanker payudara dengan metastasis dan nonmetastasis.

METODE

Penelitian ini menggunakan rancangan potong silang. Untuk pengambilan sampel dilakukan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS Ibnu Sina, RS Labuang Baji Makassar dan untuk pengukuran kadar serum MMP-2 di Unit Penelitian UNHAS, keseluruhannya dilakukan mulai bulan April 2012 sampai bulan Juni 2012. Populasi penelitian adalah seluruh pasien kanker payudara yang diperiksa di poliklinik Bedah Onkologi dan Instalasi Rawat Inap RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS. Ibnu Sina dan RS. Labuang Baji Makassar. Sampel penelitian sebanyak 56 pasien yang telah memenuhi patokan kesertaan, yaitu pasien yang didiagnosis kanker payudara oleh peklinik dan telah diperkuat dengan hasil memeriksa histopatologis yang bersangkutan belum pernah mendapat penanganan karsinoma payudara dan bersedia ikut dalam penelitian dengan menandatangani surat persetujuan tindakan. Sampel penelitian dibagi atas dua (2) kelompok yaitu karsinoma payudara metastasis dan nonmetastasis. Sampel juga dikelompokkan menjadi tingkat dini (tingkat I dan II) dan yang lanjut (tingkat III dan IV).

Matriks metaloproteinase-2 diukur dengan metode ELISA menggunakan perangkat MMP-2: *Quantikine, R&D System (Minneapolis)*. Secara singkat, 100 μ L serum (diencerkan 1:100) digunakan untuk mengukur kadar MMP-2. Kepadatan optik ditentukan dengan menggunakan *micro plate reader (ELISA Reader Bio-Rad)* di 450 nm. Kadar MMP-2 dilaporkan dalam nanogram per mililiter.

Analisis statistik yang digunakan pada penelitian ini adalah *independent sample T test* dan *one way anova test*, yang dengan nilai $p < 0,05$ dianggap bermakna.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Ciri sampel penelitian (lihat Tabel 1) didapatkan rentang umur di kelompok kanker payudara berkisar antara 31–68 tahun, sebagian besar pasien kanker payudara berumur antara 41–50 tahun (46,6%). Berdasarkan diagnosis histopatologis ditemukan *adenocarcinoma mammae*, *invasive ductal carcinoma mammae* dan kanker payudara. Berdasarkan tingkatannya ditemukan 42 orang berada pada tingkat lanjut lokal yang terdiri dari 30 orang (53,6%) dan 12 orang (21,4%) yang lanjut metastasis. Hasil teliti ini sesuai dengan telitian Azamris¹⁷ dan Sevianty¹⁸ yang menunjukkan bahwa umur yang terbanyak menderita kanker payudara berkisar antara umur 40–50 tahun.^{17,18} Kebahayaan untuk kanker payudara terjadi meningkat dari 1:15.300 pada umur dasawarsa ketiga menjadi 1:52 pada yang keempat.

Tabel 1. Ciri sampel penelitian

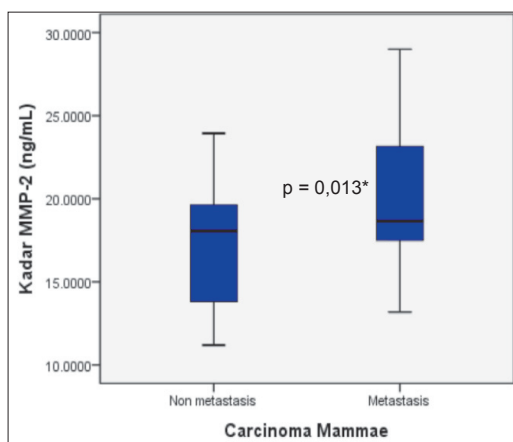
Variabel	n(%)	MMP-2 (Rerata \pm SB /SD) (ng/mL)
Umur (Tahun)		
31 – 40	18(32,1)	19,39 \pm 4,24
41– 50	26(46,4)	16,98 \pm 3,92
51 – 60	7(12,5)	16,42 \pm 4,90
>60	5(8,9)	20,54 \pm 3,28
Tingkat berdasarkan TNM		
Tingkat dini	14(25,0)	17,10 \pm 3,47
Tingkat lanjut	42(75,0)	18,31 \pm 4,46
Tingkat lanjut lokal	30(53,6)	17,56 \pm 4,29
Tingkat lanjut metastasis	12(21,4)	20,18 \pm 4,49
Diagnosis Histopatologis		
<i>Adenocarcinoma mammae</i>	22(39,3)	17,55 \pm 4,29
<i>Invasive ductal carcinoma mammae</i>	21(37,5)	18,02 \pm 5,10
<i>Carcinoma mammae</i>	13(23,2)	18,76 \pm 2,35

Keterangan : n= Jumlah sampel

Kebahayaan kanker payudara menjadi bertambah seiring dengan pertambahan umur dan tingkat kenaikan terbesar sebelum menopause, hubungan ini diduga karena pengaruh pajanan hormonal yang lama yaitu hormon estrogen dan progesteron yang berpengaruh terhadap proliferasi jaringan payudara.^{4,19} Pada penelitian ini sebagian besar pasien kanker payudara berada pada tingkat lanjut, yaitu sebanyak 42 orang (75%). Keterlambatan diagnosis keganasan payudara disebabkan oleh pengetahuan masyarakat tentang penyakit ini yang kurang, sehingga pasien terlambat memeriksakan diri secara dini.²⁰

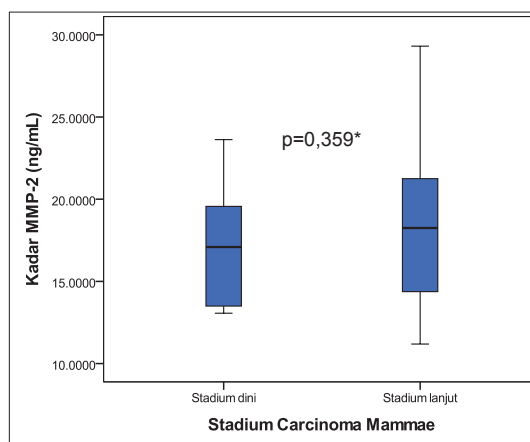
Analisis kadar MMP-2 di kanker payudara metastasis dan nonmetastasis hanya terdiri dari 55 subjek karena yang no. 15 dikeluarkan dari analisis. Rentang kadar MMP-2 di pasien kanker payudara dengan nonmetastasis adalah 11,19–23,94 ng/mL dengan rerata 17,14 \pm 3,61 ng/mL, sedangkan yang metastasis adalah 13,19–29,00 ng/mL dengan rerata 20,18 \pm 1,3 ng/mL. Uji statistik dengan *independent sample T test* menunjukkan ada perbedaan bermakna kadar MMP-2 antara pasien kanker payudara dengan nonmetastasis dan yang metastasis ($p=0,018$) (Gambar 1).

Hasil meneliti ini sesuai dengan telitian Liu *et al.*¹⁴ yang menemukan kadar MMP-2 meningkat secara bermakna di pasien kanker payudara metastasis.¹⁴ Hasil ini mendukung peran MMP-2 dalam metastasis dan berpeluang kuat sebagai biomarker untuk meramalkan metastasis kanker payudara. Di subjek nonmetastasis didapatkan satu yang berkadar MMP-2 lebih tinggi dibandingkan dengan yang metastasis, yaitu yang no. I5 ternyata berada pada tingkat lanjut lokal yang kemungkinan di subjek ini sudah terjadi



Gambar 1. Perbandingan kadar MMP-2 di kanker payudara dengan nonmetastasis dan yang metastasis

Keterangan: *: *Independent sample T test*



Gambar 2. Perbandingan kadar MMP-2 di kanker payudara tingkat dini dan lanjut

Keterangan: *: *Independent sample T test*

mikrometastasis yang belum terdeteksi dengan foto dada atau USG. Pada penelitian ini tidak dapat ditentukan *cut off* kadar MMP-2 antara kanker payudara metastasis dan nonmetastasis, karena jumlah sampel yang sedikit dan keberadaan kadar MMP-2 yang tumpang tindih di antara keduanya. Peningkatan proteolisis di jaringan tumor memainkan peran penting dalam perkembangan tumor dan metastasisnya. Metastasis merupakan kaskade yang rumit yang banyak memerlukan degradasi aktif terkait jaringan inang oleh enzim proteolitik.²¹ Keterlibatan MMP-2 pada proses kanker dibagi atas tiga kegiatan utama yaitu angiogenesis tumor, pertumbuhan tumor dan metastasis. Peran MMP-2 pada metastasis melalui kemampuan degradasi ECM yang mengakibatkan perpindahan sel epitel, karena kehilangan hubungan sel dengan matriks dan antar sel. Degradasi laminin 5 oleh MMP-2 juga meningkatkan perpindahan sel endotel.²² Kemampuan tumor untuk mengimbas angiogenesis di inang sangat berpengaruh pada metastasis. Aktivitas angiogenesis mengakibatkan perluasan pertumbuhan tumor dan meningkatkan bahaya metastasis.²³ Aktivitas MMP-2 juga berperan dalam mengimbas angiogenesis melalui degradasi ECM dan pelepasan atau aktivasi *growth factor*.²² Rerata kadar MMP-2 di kanker payudara tingkat lanjut lebih tinggi daripada pada yang dini (lihat Tabel 1 dan Gambar 2). Namun uji statistik dengan *Independent sample T test* menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna antara kedua tingkatan tersebut ($p=0,359$).

Hasil meneliti sebelumnya oleh Chen *et al.*¹⁶ yang menemukan kadar serum MMP-2 lebih tinggi daripada di pasien kanker payudara pada tingkat TNM lanjut.¹⁶ Ketidakterbacaan ini kemungkinan disebabkan oleh karena di kelompok tingkat lanjut terdiri atas subjek kanker payudara metastasis dan nonmetastasis.

Aktivitas protease MMP-2 dapat dicegah oleh inhibitor alaminya yaitu: *Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-2* (TIMP-2). *Tissue inhibitor of metalloproteinase-2* berfungsi sebagai penekan invasi. Ekspresi dalam sel tumor berbanding terbalik dengan kemampuan invasi sel bersangkutan. Secara umum kemampuan invasi ditentukan oleh angka banding antara MMP-2 dan TIMP-2. Keseimbangan dinamis MMP-2/TIMP-2 berperan utama dalam mempertahankan kesatuan ECM.^{23,24} Salah satu keterbatasan penelitian ini adalah kadar TIMP-2 tidak diukur, sehingga angka banding MMP-2/TIMP-2 antara kanker payudara tingkat dini dan yang lanjut tidak dapat dianalisis.

Kadar MMP-2 berdasarkan ukuran tumor (T) didapatkan lebih tinggi di T4 (lihat Tabel 2). Namun uji statistik dengan *one way anova test* menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna ($p=0,264$). Kadar MMP-2 berdasarkan infiltrasi wilayah (N) kelenjar getah bening didapatkan lebih tinggi di N0 (Tabel 2). Namun, uji statistik dengan *one way anova test* menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna ($p=0,769$). Hasil meneliti ini sesuai dengan penelitian Leppa *et al.*¹³ yang menunjukkan bahwa MMP-2 cenderung lebih tinggi di pasien kanker payudara dengan tumor primer yang besar, tetapi tidak bermakna. Demikian juga dengan jumlah nodus, tidak didapatkan hubungan yang bermakna.¹³

Hasil meneliti ini menunjukkan bahwa MMP-2 lebih berperan pada metastasis dibandingkan dengan pada pertumbuhan tumor primer oleh karena hanya didapatkan perbedaan bermakna di analisis antara metastasis dan nonmetastasis. Sedangkan analisis berdasarkan ukuran tumor, infiltrasi ke kelenjar wilayah getah bening dan tingkat klinis tidak didapatkan perbedaan yang bermakna. Kadar serum MMP-2 tidak berperan yang bermakna pada pertumbuhan tumor primer.²⁵

Tabel 2. Kadar serum MMP-2 berdasarkan ukuran tumor dan infiltrasi kelenjar getah bening

	N	(%)	Rerata MMP-2 ± SB (SD) (ng/mL)	p*
Ukuran Tumor (T)				
T1	2	(3,60)	15,56 ± 3,54	
T2	8	(14,3)	16,29 ± 3,31	
T3	8	(14,3)	16,69 ± 3,92	0,196
T4	38	(67,9)	18,78 ± 4,41	
Infiltrasi kelenjar getah bening (N)				
N0	28	(50,0)	18,40 ± 4,81	
N1	11	(19,6)	18,19 ± 4,42	0,769
N2	9	(16,1)	16,67 ± 2,35	
N3	8	(14,1)	17,88 ± 3,78	

Keterangan: * = One way anova test

SIMPULAN DAN SARAN

Kadar MMP-2 lebih tinggi di kanker payudara metastasis dibandingkan dengan nonmetastasis dan terdapat perbedaan bermakna. Para peneliti menganggap perlu diteliti lebih lanjut untuk mengetahui ketentuan nilai *cut off* antara orang sehat, pasien kanker payudara nonmetastasis dan dengan metastasis serta penelitian kohor untuk menentukan nilai peramalan perjalanan penyakit.

DAFTAR PUSTAKA

- Tjindarbumi D. Deteksi Dini Kanker Payudara dan Penanggulangannya In: Deteksi Dini Kanker. Jakarta, Balai Penerbit FKUI, 2000; 32–43.
- World Health Organization. World Cancer Day. Accessed 4th February 2012 from www.who.int.
- Jemal A, Bray F, Melissa M, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin*, 2011; 69–90.
- Cancer Research UK. Breast Cancer-UK. Accessed 15th February 2012 from <http://info.cancerresearchuk.org/>
- Kurnia A, Ramli HM, Albar ZA, dkk. Prediksi, Intervensi dan Prevalensi Kanker Payudara. In: Kanker Kepala, Leher, Payudara dan Rekonstruksi. Jakarta, Balai Penerbit FKUI, 2011; 216–29.
- Economist Intelligence Unit. Breakaway: The global burden of cancer-challenges and opportunities. Accessed 5th March 2012 from <http://livestrongblog.org/>.
- Subarkah A. Kanker Payudara. Accessed 9th August 2011 from www.klinikindonesia.com.
- Somiari SB, Somiari RI, Heckman CM. Circulating MMP2 and MMP9 in breast cancer—Potential role in classification of patients into low risk, high risk, benign disease and breast cancer categories. *IJC*, 2006; 119: 1403–11.
- Whatling C, McPheat W, Camejo HE. Matrix Management Assigning Different Roles for MMP-2 and MMP-9 in Vascular Remodelling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004; 24: 10–11.
- Szmitko PE, Wang CH, Weisel RD, Jeffries GA, Anderson TJ, Verma S. Biomarkers of Vascular Disease Linking Inflammation to Endothelial Activation. Part II. *Circulation*, 2003; 108: 2041–8.
- Nagase H, Woessner JF. Matrix Metalloproteinase. *The Journal of Biological Chemistry*, 1999; 274 (31): 21491–4.
- Kargozaran H, Yuan SY, Breslin JW, Watson KD, Gaudreault N, Breen A, Wu MH. A Role for Endothelial-Derived Matrix Metalloproteinase-2 in Breast Cancer Cell Transmigration Across The Endothelial-Basement Membrane Barrier. *Clin Exp Metastasis*, 2007; 24: 495–502.
- Leppä S, Saarto T, Vehmanen L, Blomqvist C, Elomaa I. A High Serum Matrix Metalloproteinase-2 Level is Associated with an Adverse Prognosis in Node-Positive Breast Carcinoma. *Clinical Cancer Research*, 2004;10: 1057–63.
- Liu SC, Yang SF, Yeh KT, Yeh CM, Chiou HL. Relationships between The Level of Matrix Metalloproteinase-2 and Tumor Size of Breast Cancer. *Clinica Chimica Acta*, 2006; 371(1–2): 92–6.
- Incorvaia L, Badalamenti G, Rini G, Arcara C, Fricano S, Sferrazza C, Trapani D, Gebbia N, Leto G. MMP-2, MMP-9 and Activin A Blood Levels in Patients with Breast Cancer or Prostate Cancer Metastatic to the Bone. *Anticancer Research*, 2007; 27:1519–26
- Chen SM, Chen HS, Eng HL, Sheen CC, Chen WJ. Serum Levels of Matrix Metalloproteinase 2 in Patients with Breast Cancer. *Cancer Lett*, 2001; 173(1): 79–82.
- Azamris. Analisis Faktor Risiko pada Pasien Kanker Payudara di Rumah Sakit Dr. M. Djamil Padang. Padang, Cermin Dunia Kedokteran 2006; No. 152; 53.
- Sevianty S. Analisis Nilai 5-Hydroxyindoleacetic Acid (5-HIAA) pada Penderita Carcinoma Mammae. Makassar, Universitas Hasanuddin. 2011; 45–59.
- Hukom RA. Risiko Kanker Payudara Ditinjau dari Segi Epidemiologi. In: Penatalaksanaan Kanker Payudara Terkini. (Tim Penanggulangan & Pelayanan Kanker Payudara Terpadu Paripurna R.S. Kanker Dharmais). Jakarta, Pustaka Populer Obor. 2003: 1–9
- Rasjidi I. Kanker Payudara. In: 100 Question & Answer Kanker pada Wanita. Jakarta, Gramedia, 2010; 17–35.
- Garbett EA, Reed M W, Stephenson TJ, Brown NJ. Proteolysis in human breast cancer. *Mol Pathol*, 2000; 53 (2): 99–106.
- Klein G, Vellenga E, Fraaije MW, Kamps WA, Bont ES. The Possible Role of Matrix Metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 in Cancer, e.g. Acute Leukemia. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2004; 50:87–100.
- Kresno SB. Ilmu Dasar Onkologi. Jakarta, Badan Penerbit FKUI, 2011; 220–53.
- Fan SQ, Wei QY, Li MR, Zhang LQ. Expression and clinical significance of MMP-2, MMP-9, TIMP-1, and TIMP-2 in breast carcinoma. *Ai Zheng*, 2003; 22 (9): 968–73.
- Quaranta M, Daniele A, Coviello M, Venneri MT, Abbate I, Caringella MA, Tardo SDi, Divella R, Tretoli P, Gennaro MDi, Schittulli F, Fransvea E, Gianella G. MMP-2, MMP-9, VEGF and CA 15.3 in Breast Cancer. *Anticancer Res*, 2007; 27: 3593–600.