

MATRIKS METALLOPROTEINASE (MMP) SEBAGAI BIOMARKER TERJADINYA PERFORASI PADA APENDISITIS AKUT

Ahmad Razi Maulana Alnaz,¹ Abdul Hakim
Nasution,¹ Aqyl Hanif Abdillah¹

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas
Kedokteran, Universitas Sumatera Utara, Medan

Abstrak

Pendahuluan: Apendisitis akut merupakan salah satu penyebab operasi gawat darurat dalam bidang gastroenterohepatologi. Komplikasi pada apendisitis, seperti perforasi, membutuhkan tindakan pembedahan. Saat ini belum ditemukan pemeriksaan penunjang untuk membedakan apakah pasien apendisitis membutuhkan tindakan operasi atau terapi konservatif dengan antibiotik. Terdapat satu pemeriksaan yang dapat menentukan tatalaksana pada apendisitis, sebuah penanda bernama Matriks Metalloproteinase (MMP). Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk mengetahui potensi dan sensitivitas MMP sebagai *biomarker* untuk menentukan kemungkinan terjadinya perforasi pada apendisitis akut.

Metode: Artikel dibuat dengan metode *literature review* dengan menggunakan *textbook* dan 21 jurnal, dengan 10 jurnal utama. Jurnal diperoleh dari *search engine* Pubmed, Cochrane, dan Google Scholar.

Pembahasan: MMP memiliki sifat proteolitik terhadap matriks ekstraseluler pada jaringan ikat yang meningkat pada reaksi inflamasi. Ketidakseimbangan MMP terhadap *Tissue Inhibitor of Metalloproteinase* (TIMP) pada apendisitis menyebabkan peningkatan aktivitas proteolisis yang merusak dinding apendiks yang menjadi patofisiologi perforasi. Ekspresi dan konsentrasi MMP dijumpai meningkat secara signifikan pada pemeriksaan biopsi, imunohistokimia, cairan peritoneum, dan serum pasien yang mengalami komplikasi apendisitis dibandingkan dengan apendisitis tanpa komplikasi. MMP mampu membedakan apendisitis terkomplikasi dengan tidak, namun membutuhkan pemeriksaan TIMP untuk menentukan jenis komplikasi apendisitis.

Simpulan: Pemeriksaan MMP dan TIMP berpotensi menjadi *biomarker* terjadinya perforasi pada apendisitis. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk menentukan nilai *cut-off* pada apendisitis.

Kata Kunci: Apendisitis, MMP, Perforasi, Proteolisis, TIMP

MATRIX METALLOPROTEINASE (MMP) AS THE BIOMARKER OF PERFORATION IN ACUTE APPENDICITIS

Abstract

Background: Acute appendicitis is one of the causes of emergency surgery in gastroenterohepatology. Complication in appendicitis, such as perforation, needs surgical treatment. No measurements are able to determine patient with acute appendicitis which needs surgical treatment or conservative with antibiotic. There is an examination might decide the treatment in appendicitis, a biomarker named Matrix Metalloproteinase (MMP). This literature review aims to know the potency and sensitivity of MMP as biomarker of the risk of perforated appendicitis.

Method: Article was made by literature review from textbook and 21 journals, with 10 main journals. The journals are obtained from search engines such as Pubmed, Cochrane, and Google Scholar.

Discussion: MMP has a proteolytic activity on extracellular matrix of connective tissue which increases during inflammation. The imbalance of MMP to Tissue Inhibitor of Metalloproteinase (TIMP) in appendix causes elevated proteolysis activity that injures the wall of the appendix which serves as the pathophysiology of perforation. Expression and concentration of MMP found increased significantly on biopsies, immunohistochemistry, peritoneal effluents, and serum of patients with complicated appendicitis compared to uncomplicated appendicitis. MMP is able to distinguish complicated with noncomplicated appendicitis, but requires combination with TIMP examination to determine the complication of appendicitis.

Conclusion: MMP and TIMP is potential to be a biomarker of perforated appendicitis. Future research to find out cut off level in appendicitis is required.

Key Words: Appendicitis, MMP, Perforation, Proteolysis, TIMP

1. PENDAHULUAN

Apendisitis akut adalah suatu kondisi inflamasi pada apendiks yang menyebabkan timbulnya nyeri abdomen terutama pada bagian kanan bawah. Apendisitis akut merupakan keadaan gawat darurat yang biasanya membutuhkan penanganan operatif.^[1]

Apendisitis akut tercatat menjadi penyebab operasi gawat darurat pada abdomen yang paling sering dilakukan. Insidensi kasus ini banyak dijumpai pada rentang umur di atas 10 tahun, yang mana jumlah kasus menunjukkan tren peningkatan insidens. Kasus ini terjadi pada 11 orang pada setiap 10.000 populasi di Eropa dan Amerika.^[2]

Apendisitis akut merupakan penyakit gastroenterohepatologi dengan jumlah pasien rawat inap terbanyak keempat di Indonesia pada tahun 2010 dengan 621.435 pasien. Statistik menunjukkan bahwa kasus apendisitis akut terus meningkat setiap tahunnya. Sejumlah 3.53% penduduk Indonesia mengalami apendisitis. Puncak prevalensi kasus apendisitis akut dijumpai pada kelompok usia 17-25 tahun. Namun, tingkat komplikasi dijumpai meningkat seiring dengan peningkatan usia pasien dengan komplikasi banyak dijumpai pada pasien yang berumur 41-50 tahun.^[3]

Insiden apendisitis di dunia menunjukkan angka paling tinggi di Amerika dan Eropa. Namun, studi yang dilakukan pada tahun 1990-2013 menunjukkan adanya peningkatan signifikan insiden apendisitis di negara berkembang. Peningkatan insiden tersebut menjadi suatu urgensi untuk pengembangan pengetahuan untuk dapat menegaskan diagnosis apendisitis

sedini mungkin dan menentukan penatalaksanaan yang tepat untuk apendisitis akut. Hal tersebut dibutuhkan untuk menurunkan mortalitas dan morbiditas apendisitis akut. Perkembangan di negara maju telah berhasil menurunkan angka kematian hingga 46%.^[4]

Sampai saat ini, apendisitis masih menjadi tantangan bagi klinisi untuk menentukan diagnosis dari penyakit ini. Etiologi apendisitis banyak dikaitkan dengan pengerasan feses, obstruksi lumen, hiperplasia jaringan limfoid, tumor, kolonisasi bakteri, maupun massa parasit (*Enterobius vermicularis*).^[2,5]

Saat ini, pemeriksaan yang umum dilakukan untuk menunjang diagnosis apendisitis adalah melalui pemeriksaan darah lengkap, radiografi (USG, CT Scan), dan histopatologi. Meskipun demikian, apendisitis belum dapat ditegakkan sebelum dilakukan tindakan operasi. Sulitnya menegaskan diagnosis apendisitis menjadikan apendisitis selalu dimasukkan dalam diagnosis banding pada setiap kasus nyeri akut pada abdomen.^[2] Hal tersebut menyebabkan tingginya angka kejadian di mana ahli bedah melakukan tindakan apendektomi dengan hasil apendiks yang normal.^[5]

Perkembangan penentuan diagnosis apendisitis saat ini menunjukkan bahwa beberapa penanda inflamasi dapat digunakan dalam menentukan apakah seorang pasien yang datang dengan nyeri akut abdomen dapat didiagnosis dengan apendisitis. Penanda inflamasi seperti jumlah leukosit beserta *differential count*, *C-Reactive Protein*, dan prokalsitonin dapat digunakan untuk menentukan terjadinya reaksi inflamasi.

Meskipun demikian, pemeriksaan tersebut masih belum cukup spesifik (<80%) untuk menentukan diagnosis penyakit apendiks, walaupun sering dijumpai kenaikan kadar zat tersebut pada penderita apendisitis. Namun, saat ini pemeriksaan tersebut dianggap cukup untuk mengetahui apakah benar pasien tersebut mengalami apendisitis atau diagnosis lainnya.^[6]

Patofisiologi apendisitis yang paling dipahami saat ini adalah terjadinya obstruksi pada lumen apendiks. Obstruksi tersebut menyebabkan peningkatan kolonisasi bakteri yang memicu terjadinya respon inflamasi. Reaksi yang terjadi meningkatkan infiltrasi neutrofil yang menyebabkan terjadinya edema pada jaringan dan peningkatan tekanan intraluminal. Hal tersebut menimbulkan trombosis dan dapat menyebabkan nekrosis iskemik yang mengarah pada terjadinya komplikasi dari apendisitis, yaitu perforasi.^[7]

Tidak semua apendisitis mengalami perforasi. Namun, perforasi merupakan komplikasi yang paling dikhawatirkan karena dapat menyebabkan terjadinya peritonitis dan berakhir pada sepsis.^[2] Keadaan yang berbeda tersebut menyebabkan kemungkinan terjadinya variasi dalam penatalaksanaan apendisitis. Apendisitis yang ringan dapat diatasi dengan pemberian terapi konservatif dengan menggunakan antibiotik. Sedangkan apendisitis yang disertai adanya komplikasi, terutama perforasi, membutuhkan tindakan apendektomi segera.^[6]

Belum ada pemeriksaan yang mampu memastikan apakah suatu apendisitis akut bersifat ringan atau telah mengalami komplikasi sehingga sering terjadi kontroversi dalam memilih terapi. Bahkan, pemeriksaan radiologi seperti CT Scan dan MRI tidak mampu untuk membedakan antara apendisitis ringan dan perforasi.^[6]

Penelitian terhadap *biomarker* yang dapat menjelaskan kondisi dan keparahan apendisitis akut sangat banyak dilakukan saat ini. Sampai saat ini belum ditemukan *biomarker* yang tepat untuk apendisitis akut. Penelitian terhadap *biomarker* yang sedang

dikembangkan pada penyakit-penyakit inflamasi pada saluran gastrointestinal salah satunya adalah Matriks Metalloprotein (MMP). Sebelumnya, MMP banyak diteliti korelasinya terhadap metastasis kanker dengan sifat proteolitiknya yang memungkinkan sel-sel kanker untuk menembus membran basal pada jaringan.^[6,8]

Sejumlah penelitian pada beberapa penyakit inflamasi pada saluran cerna seperti *Crohn's Disease* dan *Inflammatory Bowel Disease* telah menunjukkan adanya korelasi yang cukup kuat pada pemeriksaan MMP terhadap tingkat keparahan dan risiko pengulangan penyakit tersebut. Sifat kimia MMP dikaitkan dengan adanya kerusakan jaringan pada usus. Oleh karena itu, MMP merupakan salah satu *biomarker* yang potensial untuk menjadi prediktor pada penyakit inflamasi pada sistem pencernaan lainnya seperti apendisitis akut.^[8]

2. METODE

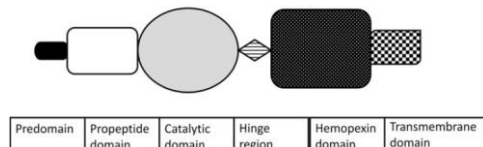
Artikel dibuat dengan metode *literature review* dengan menggunakan referensi dari *textbook* dan jurnal. Proses pencarian jurnal dilakukan dengan menggunakan *search engine* seperti Pubmed, Cochrane Library, dan Google Scholar. Pencarian dilakukan dengan menggunakan kata kunci *appendicitis*, *perforation*, *screening*. Pencarian diinklusi pada manusia, jurnal sampai dengan 10 tahun, dan berkaitan dengan pemeriksaan MMP. Jurnal akhir didapatkan 21 jurnal dengan 10 jurnal utama.

3. PEMBAHASAN

3.1 Matriks Metalloproteinase (MMP)

Matriks Metalloproteinase (MMP) adalah golongan enzim yang bersifat proteolitik. Sifat katalitiknya sangat dipengaruhi oleh ion Zn^{2+} dan Ca^{2+} sebagai kofaktor di sisi katalitik enzim tersebut. Zn^{2+} memiliki peran paling dominan, sehingga MMP disebut sebagai *membrane-bound zinc-dependent endopeptidase*. Sifat proteolitik tersebut membuat MMP dapat mendegradasi seluruh komponen matriks ekstraseluler.^[9]

MMP terbagi menjadi 6 kelompok berdasarkan jenis substrat yang didegradasi, yaitu golongan *collagenase*, *gelatinase*, *stromelysins*, *matrilysins*, *membrane-type MMP* (MTMMP), dan MMP jenis lainnya. Masing-masing kelompok memiliki substrat yang spesifik dalam matriks ekstraseluler.^[9]



Gambar 1. Struktur Kimia MMP^[10]

Struktur kimia MMP tersusun atas 1 rantai panjang polipeptida yang terdiri atas prodomain, propeptida, domain katalitik, *hinge region*, domain hemopexin, dan domain transmembran. Prodomain merupakan N-Terminal dari rantai polipeptida. Domain propeptida adalah bagian struktural yang tersusun atas 80 asam amino dengan PRCGVDPV. Domain katalitik adalah bagian yang paling penting karena memiliki sisi aktif yang berikatan dengan Zn^{2+} sebagai kofaktor. Bagian tersebut juga mengandung 3 sekuens asam amino Histidin. *Hinge region* merupakan bagian yang menghubungkan sisi katalitik dengan domain Hemopexin, sekuens 200 asam amino yang menjadi sisi pengikatan dengan TIMP (*Tissue Inhibitor of Metalloproteinase*), inhibitor endogen dari MMP. Domain transmembran hanya dijumpai pada MTMMP dan sebagai C-terminal pada polipeptida tersebut.^[10]

Secara fisiologis, sekresi MMP berfungsi dalam proses regenerasi, remodeling jaringan, embriogenesis, angiogenesis, dan penyembuhan luka. Fungsi tersebut diikuti oleh inhibisi yang seimbang dari TIMP. TIMP dapat menghambat MMP dengan cara berikatan pada domain Hemopexin serta dengan menghambat proses konversi rantai *pro-MMP* menjadi MMP. Konsentrasi MMP dan TIMP harus memenuhi ekuilibrium untuk dapat menjalankan fungsi *remodelling* jaringan yang sesuai. Kelebihan ataupun kekurangan salah satu fungsi tersebut

dapat menyebabkan kerusakan pada jaringan tersebut.^[9,10]

Regulasi transkripsi gen pengkode peptida MMP diatur oleh *growth factor*, *cytokines*, hormon, sinar UV, serta interaksi sel-sel dan sel-matrix. Penginduksi MMP disebut juga EMMPRIN (*Extracellular MMP Inducer*), yang umumnya merupakan CD147. Selain itu, mediator inflamasi seperti interleukin-1(IL-1), interleukin-6(IL-6), dan TNF- α dapat meningkatkan ekspresi MMP. Pada reaksi tersebut, MMP berfungsi untuk mendegenerasi kolagen sebagai komponen utama matriks ekstraseluler. Peningkatan mediator tersebut akan meningkatkan kadar MMP pada jaringan, sedangkan ekspresi TIMP tidak meningkat sehingga akan terjadi peningkatan aktivitas degenerasi matriks ekstraseluler. Hal tersebut menyebabkan jaringan yang mengalami inflamasi dapat lebih mudah mengalami kerusakan.^[10]

MMP diekspresikan sebagai *zymogen* yang belum aktif (*pro-MMP*). *Pro-MMP* akan diaktivasi jika terjadi pemutusan ikatan kovalen pada gugus thiol yang terdapat pada asam amino *cysteine* dengan ion Zn^{2+} pada sisi katalitik. Pemutusan ikatan tersebut terjadi dengan adanya pengaruh radikal bebas atau *Reactive Oxygen Species*(ROS) dan asam hipoklorit yang dihasilkan oleh leukosit pada reaksi inflamasi yang distimulasi oleh *cytokines*.^[11]

Sebagian MMP dapat berfungsi dalam penyembuhan luka, seperti MMP-1. Namun, terdapat beberapa jenis MMP yang pada penelitian *in vivo* telah menunjukkan bahwa peningkatannya dapat memperburuk kondisi kestabilan jaringan ikat. MMP-2, MMP-8, dan MMP-9 sering dijumpai menjadi penyebab terjadinya komplikasi dan disrupsi suatu jaringan pada reaksi inflamasi.^[9,11]

3.2 Pengaruh MMP terhadap Perforasi pada Appendisitis

Terjadinya perforasi merupakan hasil dari reaksi inflamasi yang menyebabkan terbentuknya protein fase akut pada jaringan seperti Serum Amyloid A (SAA) dan enzim proteolitik. Sitokin yang diproduksi juga merangsang sel pada jaringan untuk memproduksi

MMP yang bersifat proteolitik dan mampu mendegradasi protein-protein pada membran basal. Hal tersebut dapat melemahkan jaringan ikat dan menyebabkan perforasi. Sebagian dari zat mediator dan enzim yang meningkat pada reaksi tersebut mungkin dapat dijumpai meningkat pada sirkulasi darah.^[12]

Pada apendisitis akut, terjadi peningkatan leukosit sebagai sel yang utama dalam proses inflamasi.^[6] Peningkatan pelepasan berbagai macam *cytokines* tersebut menjadi pemicu meningkatnya ekspresi MMP, terutama MMP-8 dan MMP-9, yang merupakan masalah utama yang menyebabkan tingginya risiko terjadi komplikasi pada apendisitis tersebut.^[9]

MMP-8 dapat meningkatkan kejadian inflamasi dengan meningkatkan tingkat kemotaksis dari sel-sel neutrofil yang terinduksi oleh Lipopolisakarida (LPS). Selain itu, MMP-8 merupakan MMP golongan Kolagenase-2 yang dapat langsung mendegradasi kolagen tipe I-III, V, VII, VIII, dan X.^[9,11]

MMP-2 dan MMP-9 mampu memecahkan *occludin*, protein membran sel epitel utama dalam pembentukan *tight junction* yang menjadi *barrier* pada lapisan epitel. Selain itu, MMP tersebut juga mampu merusak ikatan pada protein *cadherin* dan *integrin* yang berarti merusak *cell-matrix junction*. MMP-9 yang berikatan dengan reseptor CD44 akan terinduksi dan mampu untuk memecahkan kolagen tipe-IV. MMP lain seperti MMP-13 juga umum dijumpai pada kerusakan *intestinal barrier* pada gangguan lain pada usus seperti *inflammatory bowel disease*.^[9-11]

Degradasi matriks ekstraseluler oleh aktivitas MMP tersebut menjelaskan terjadinya kerusakan pada membran basal pada apendiks. Degradasi tersebut menyebabkan hilangnya *barrier* pada apendiks sehingga dapat menyebabkan terjadinya perforasi pada apendiks yang merupakan komplikasi apendisitis akut yang membutuhkan tindakan apendektomi segera.^[6,13]

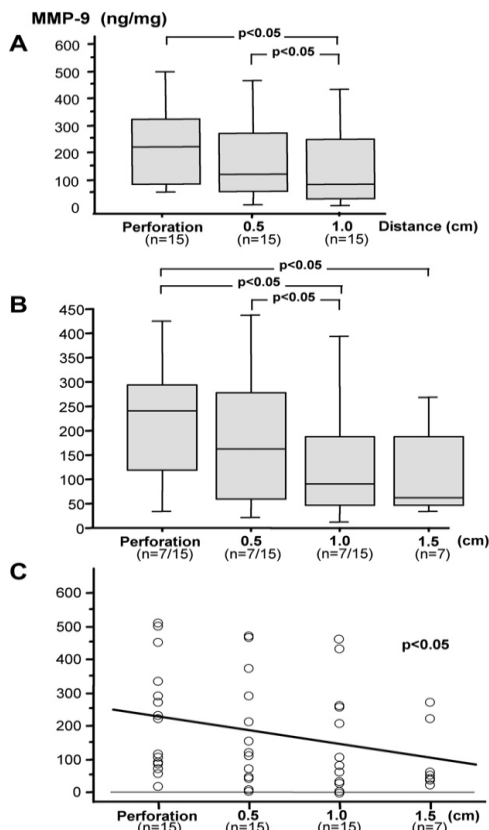
Pada apendisitis, pemeriksaan MMP dapat dilakukan dengan melakukan pemeriksaan histopatologi apendisitis yang telah dieksisi, biopsi cairan di area

perforasi, pemeriksaan cairan *drainage* peritoneum, dan pemeriksaan MMP pada serum darah pasien.^[13]

3.3 Perbandingan MMP pada Lokasi Perforasi

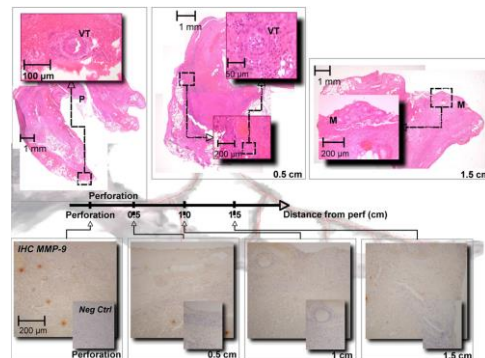
Ekspresi MMP-9 dijumpai meningkat jika semakin dekat dengan lokasi perforasi. Konsentrasi MMP-9 tertinggi dijumpai pada biopsi yang tepat di lokasi perforasi dengan nilai rata-rata >200ng/mg. Tingginya konsentrasi MMP-9 menjelaskan tingginya aktivitas proteolisis pada jaringan di lokasi perforasi.^[13]

Ekspresi MMP-2 secara total dijumpai meningkat dari kadar normalnya. Namun, tren ekspresi MMP-2 terjadi berkebalikan dengan MMP-9. Konsentrasi MMP-2 terlihat semakin rendah jika mendekati lokasi perforasi. Perbedaan konsentrasi MMP-2 dan MMP-9 pada hal tersebut terjadi karena MMP-9 bersifat lebih poten secara efikasi kerja dibandingkan MMP-2. Selain itu, konsumsi MMP-2 meningkat untuk mengaktifasi MMP-9 di lokasi perforasi. Hal tersebut menggambarkan bahwa konsentrasi MMP-2 pada biopsi di lokasi perforasi akan cenderung turun meskipun ekspresinya tetap atau meningkat.^[11,13]



Gambar 2. Grafik Konsentrasi MMP-9 terhadap Lokasi Perforasi(A dan B) dan Jarak dari Lokasi Perforasi(C) (ng/mg)^[13]

Gambaran pada histopatologis dengan pewarnaan rutin dan imunohistokimia MMP-9 pada jaringan Apendiks dijumpai bahwa pewarnaan terhadap MMP-9 (pewarnaan coklat) lebih intens di lokasi perforasi dibandingkan pada area yang lebih jauh dari lokasi perforasi yang menandakan tingginya proses proteolisis pada area perforasi. Pada seluruh apendiks ditemukan keadaan inflamasi. Dijumpai gambaran inflamasi berat, vaskulitis, nekrosis, dan trombus pada lokasi inflamasi.^[13]



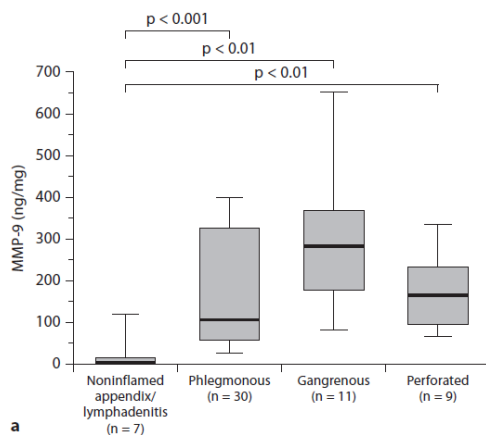
Gambar 3. Tampilan Mikroskopis Imunohistokimia MMP-9 pada Apendisitis Perforasi berdasarkan Jarak dari Lokasi Perforasi^[13]

Ketidakseimbangan antara konsentrasi MMP-9 dan TIMP-1 secara lokal pada titik terjadinya perforasi menyebabkan degradasi pada dinding apendiks. Produk proteolisis pada dinding apendiks juga berperan sebagai *chemokines* yang akan menarik lebih banyak neutrofil menuju lokasi perforasi. Sebagian MMP-9 tersimpan pula dalam bentuk granul di dalam neutrofil yang kemudian dilepaskan dengan mediator IL-8 sehingga respon inflamasi yang terjadi akan menyebabkan ruptur atau perforasi pada dinding apendiks.^[11,13]

3.4 MMP pada Berbagai Komplikasi Apendisitis Akut

Komplikasi pada apendisitis dapat terjadi ketika inflamasi yang terjadi pada apendiks mampu menimbulkan kerusakan pada jaringan ikat serta vaskularisasi apendiks. Komplikasi apendisitis akut yang banyak terjadi dapat dikategorikan pada tiga kelompok, yaitu *perforated appendicitis*, *gangrenous appendicitis*, dan *phlegmonous appendicitis*. Komplikasi tersebut terjadi ketika apendisitis akut tidak mendapatkan penatalaksanaan yang tepat.^[6,7]

Keparahan apendisitis akut sangat ditentukan dengan tingginya kadar MMP. MMP dijumpai dengan kadar yang lebih tinggi pada seluruh kondisi apendisitis akut terkomplikasi. MMP-9 memiliki peningkatan paling signifikan dan paling tinggi pada *gangrenous appendicitis* dan *perforated appendicitis*.^[14]



Gambar 4. Ekspresi MMP-9 pada Berbagai Komplikasi Apendisitis^[14]

Masing-masing komplikasi apendisitis memiliki peningkatan sangat signifikan pada ekspresi MMP-9. *Gangrenous appendicitis* memiliki nilai MMP tertinggi. *Phlegmonous* dan *perforated appendicitis* juga memiliki peningkatan pada ekspresi MMP-9. MMP-9 meningkat pada seluruh keadaan komplikasi apendisitis akut.^[14]

MMP-9 memiliki signifikansi untuk menentukan apendisitis terkomplikasi atau tidak, namun bukan merupakan pemeriksaan utama yang dapat dilihat untuk menentukan jenis komplikasi pada apendisitis. Di lain sisi, TIMP tidak dapat digunakan untuk memeriksa komplikasi pada apendisitis, namun nilai yang berbeda dapat digunakan untuk melihat jenis komplikasi yang terjadi pada suatu apendisitis.^[14]

3.5 Ekspresi MMP pada Serum

MMP dapat diidentifikasi melalui pemeriksaan ELISA pada plasma. Hampir seluruh jenis MMP dapat diidentifikasi dalam plasma melalui analisis protein. Pemeriksaan pada serum dapat mengidentifikasi MMP-1, -2, -3, -7, -8, -9, -10, -12, dan -13. TIMP-1, -2, -3, dan -4 juga dapat diidentifikasi. Seluruh MMP tersebut dapat menjadi kandidat *biomarker* untuk menjadi prediktor terjadinya komplikasi pada apendisitis akut. Ekspresi MMP yang diperiksa tidak menimbulkan kerusakan seperti MMP-2 dan MMP-9, namun dapat menggunakan MMP yang memiliki peran

dalam *remodelling* untuk penyembuhan luka pada apendisitis akut.^[9,15,16]

Pemeriksaan MMP pada serum menunjukkan angka yang lebih signifikan jika dibandingkan dengan plasma. MMP pada plasma masih dapat dirancukan oleh MMP yang tergranulasi di dalam leukosit dan trombosit. Pemeriksaan MMP lebih viabel jika dilakukan pemeriksaan pada serum.^[15]

Sebuah studi kohort menjelaskan konsentrasi *biomarker* untuk komplikasi pada apendisitis dalam *Area Under Curve* (AUC). *Confidence Interval* (CI) pada pemeriksaan tersebut 95% dengan signifikansi yang bervariasi antara satu jenis *biomarker* dengan yang lainnya. Penentuan jenis *biomarker* ditentukan melalui analisis secara metode *Classification and Regression Tree* (CART).^[16,17]

MMP-8 memiliki angka AUC tertinggi di antara semua *biomarker* potensial. MMP-9 juga memiliki AUC yang tinggi dengan MMP-8 dan MMP-9 memiliki nilai yang signifikan. Sedangkan MMP-2 yang juga dijumpai banyak pada pemeriksaan hasil biopsi tidak menunjukkan peningkatan signifikan. TIMP-2 juga dijumpai meningkat signifikan pada pasien yang mengalami apendisitis terkomplikasi.^[9,16,17]

Pemeriksaan MMP-8 dan MMP-9 yang cukup signifikan dapat digunakan untuk membuat prediksi apakah suatu apendisitis akut berlanjut menjadi apendisitis terkomplikasi dalam kondisi yang darurat. Pemeriksaan tersebut juga dapat dilakukan dengan cepat dan *cost efficient*.^[16] Berdasarkan hal tersebut, kombinasi pemeriksaan MMP-8, MMP-9, MMP-10, TIMP-2, dan TIMP-4 meningkatkan sensitivitas pemeriksaan hingga 94%. Spesifisitas pemeriksaan kombinasi tersebut mencapai 88%.^[17]

Pemeriksaan leukosit merupakan pemeriksaan penunjang yang selalu dilakukan untuk menunjang adanya apendisitis akut. Leukosit selalu meningkat dalam setiap kasus apendisitis akut, baik dengan atau tanpa komplikasi. Hampir seluruh gangguan yang disertai inflamasi diikuti dengan peningkatan leukosit. Selain itu, penelitian kohort telah menunjukkan bahwa sensitivitas pemeriksaan leukosit

terhadap apendisitis terkomplikasi cukup tinggi, yaitu sebanyak 70-80%. Sedangkan spesifisitas pemeriksaan leukosit mencapai 60-70%.^[16]

Pemeriksaan *C-Reactive Protein* (CRP) juga merupakan pemeriksaan yang rutin dilakukan dalam pemeriksaan penunjang terhadap apendisitis akut. Namun, pemeriksaan CRP maupun *procalcitonin* masih belum memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi untuk pengambilan keputusan terhadap apendisitis dengan komplikasi pada keseluruhan pasien apendisitis.^[6] Pada kelompok pasien yang hanya terdiri dari pasien dengan apendisitis terkomplikasi, CRP menunjukkan sensitivitas sebesar 97%, tetapi ketika digabungkan dengan kelompok apendisitis akut tanpa komplikasi, sensitivitas turun menjadi 66%.^[18]

Tabel 1. AUC Berbagai *Biomarker* Potensial pada Apendisitis Komplikasi^[16]

CRP diproduksi di dalam hepar sehingga tidak menggambarkan inflamasi yang terjadi pada apendiks maupun peritoneum. Pada awal terjadinya apendisitis, CRP tidak dijumpai adanya peningkatan. CRP mulai meningkat setelah apendiks mengalami komplikasi, dan dapat turun setelah pemberian antibiotik, sedangkan MMP menunjukkan peningkatan sejak awal inflamasi karena MMP dihasilkan di jaringan yang mengalami inflamasi dan berkaitan dengan neutrofil. Pemeriksaan CRP juga sering menyebabkan penundaan pengambilan keputusan dalam apendisitis akut jika dijadikan sebagai parameter. Pemeriksaan CRP dapat mendukung hasil laboratorium lain dalam menegakkan apendisitis, namun diragukan untuk menjadi *biomarker* yang ideal.^[11,19]

Pemeriksaan radiologi terhadap apendiks juga belum dapat dinyatakan sebagai pemeriksaan utama dalam penegakan diagnosis apendisitis. Pemeriksaan Transabdominal USG memiliki sensitivitas dan spesifisitas pada anak sebesar 86% dan 81%. Namun, sensitivitas dan spesifisitas tersebut menjadi lebih rendah untuk sensitivitas dan menjadi lebih tinggi untuk

spesifisitas pada pasien dewasa dengan 83,7% dan 95,9%.^[6,20]

Pemeriksaan *Computed Tomography* (CT) memiliki variasi sensitivitas dari berbagai penelitian. Di Amerika Serikat, diagnosis dengan menggunakan CT memiliki sensitivitas dan spesifisitas 94% dan 95%, sedangkan pada penelitian di luar AS sensitivitas dijumpai lebih rendah hingga 88% bahkan 83% dengan spesifisitas 94%. Pemeriksaan CT terhadap apendisitis akut membutuhkan *low-dose* CT untuk mendapatkan sensitivitas yang lebih tinggi, hanya saja teknologi tersebut masih belum berkembang di seluruh dunia. Penggunaan CT pada keadaan darurat juga tidak mampu membedakan apendisitis yang memiliki perforasi dan tidak. Selain itu, pada pemeriksaan CT, tercatat sebanyak 6% pasien mengalami apendektomi terhadap apendiks yang normal.^[6,20]

<i>Biomarker</i>	AUC	<i>P Value</i>
MMP-1	0.51	0.667
MMP-2	0.52	0.502
MMP-3	0.56	0.071
MMP-7	0.51	0.658
MMP-8	0.68	<0.001
MMP-9	0.62	<0.001
MMP-10	0.59	0.006
MMP-12	0.57	0.025
MMP-13	0.57	0.031
TIMP-1	0.54	0.223
TIMP-2	0.61	<0.001
TIMP-3	0.52	0.618
TIMP-4	0.58	0.012
WBC	0.77	<0.001

Tabel 2. Sensitivitas Pemeriksaan pada Apendisitis Akut^[17,18,20]

No	Metode	Sensitivitas	Referensi
1	MMP	94%	[16]
2	WBC	70-80%	[16]
3	CRP	97%	[17]
4	USG	83,7%	[19]
5	CT	88%	[19]

Peningkatan kadar MMP juga ditemukan meningkat pada cairan peritoneum. Sebuah penelitian pada dialisis cairan peritoneum menunjukkan bahwa pada apendisitis perforasi terjadi peningkatan MMP-2 dan MMP-9 pada cairan tersebut. MMP-2 pada awal *onset*

inflamasi tercatat 1.097 ng/ml. Pada akhir pengukuran, dijumpai MMP-2 sebanyak 1.755 ng/ml. Selain itu, MMP dijumpai sebanyak 1.440 ng/ml di mana pada kelompok kontrol MMP-9 tidak terdeteksi sama sekali.^[19]

MMP-9 merupakan *biomarker* paling utama yang dapat dideteksi pada apendisitis perforasi. MMP-9 selalu dijumpai mengalami peningkatan yang signifikan pada pemeriksaan histopatologi, biopsi cairan pada area perforasi, pemeriksaan serum, dan cairan peritoneum. MMP-9 dilepaskan paling banyak oleh sel-sel inflamasi selama proses terjadinya perforasi pada apendisitis. Berbagai pemeriksaan telah menunjukkan pula bahwa sejumlah MMP dijumpai mengalami peningkatan yang signifikan pada apendisitis terkomplikasi. Perbandingan MMP/TIMP digunakan untuk mempertimbangkan tingkat keparahan pada suatu komplikasi apendisitis.^[13,14,16,19]

3.6 Pemeriksaan MMP terhadap Tatalaksana Apendisitis Akut

Pemilihan terapi untuk apendisitis akut masih menjadi perdebatan, antara terapi konservatif dengan antibiotik terhadap tindakan apendektomi dan laparotomi.^[6] Kasus apendisitis akut dalam keadaan darurat yang terus meningkat sebanyak 23 kasus per 10.000 populasi setiap tahun menjadi perhatian serius. Penegakan diagnosis dan pengambilan keputusan terhadap tindakan yang dilakukan pada apendisitis akut sering menyebabkan penundaan pemberian terapi. Penundaan tersebut memberikan kontribusi pada risiko mortalitas sebesar 16%.^[7,19]

Apendektomi memang memberikan jaminan untuk menghentikan apendisitis tanpa risiko apendisitis yang rekuren. Namun, faktor ekonomi dan faktor keyakinan sering menjadi rintangan dalam terapi tersebut. Di lain sisi, reaksi pasca operasi masih tetap menjadi pertimbangan bagi pasien untuk mengambil keputusan. Terapi konservatif dengan pemberian antibiotik pada pasien apendisitis akut tanpa komplikasi dengan risiko rendah mengalami komplikasi menunjukkan keberhasilan 83,2% kesembuhan dalam

2 minggu dengan tidak mengalami rekurensi dan komplikasi lanjutan. Terapi antibiotik pada apendisitis akut juga menjadi pilihan karena kecilnya kemungkinan terjadi efek samping terapi pada pasien.^[21]

Pasien dengan apendisitis akut tanpa komplikasi perlu dilakukan pemeriksaan *biomarker* sebelum menentukan pilihan jenis terapi. Pasien yang dengan pemeriksaan *biomarker* yang menjelaskan kecilnya risiko terjadinya komplikasi dari apendisitis tersebut akan lebih efektif diterapi menggunakan antibiotik dibandingkan dengan apendektomi.^[21]

Pemberian terapi konservatif pada apendisitis akut tanpa komplikasi memberikan hasil yang memuaskan dengan tingkat rekuren yang dapat menurun hingga 7-15%. Meskipun terapi konservatif memiliki resiko kegagalan sebesar 13% jika dibandingkan dengan apendektomi, resiko komplikasi (0.24), obstruksi (0.35), dan berakhir pada apendektomi (0.17) menandakan bahwa terapi konservatif dapat menurunkan kemungkinan terjadinya apendisitis yang lebih berat. Selain itu, terapi konservatif dapat menjadi pilihan terapi yang hemat biaya dan memperkecil kemungkinan apendektomi dengan pengangkatan apendiks yang normal atau dengan inflamasi ringan. Hal tersebut menjelaskan bahwa apendisitis akut dengan komplikasi (perforasi, *gangrenous*, dan *phlegmatous*) merupakan indikasi mutlak untuk dilakukannya apendektomi, namun apendisitis akut tanpa komplikasi masih memungkinkan dan lebih aman untuk dilakukan terapi secara konservatif. Suatu penelitian metaanalisis juga telah membuktikan bahwa terapi konservatif pada apendisitis akut tanpa komplikasi dengan tepat dapat menurunkan kejadian komplikasi akibat apendektomi sebanyak 86%.^[21,22]

4. SIMPULAN

Matriks Metalloproteinase (MMP) memiliki sifat destruktif yang mampu mendegradasi protein ekstraseluler pada jaringan ikat. Ekspresi MMP meningkat pada reaksi inflamasi, salah satunya pada apendisitis akut.

Pada apendisitis akut, terjadi reaksi inflamasi pada apendiks. Reaksi tersebut meningkatkan ekspresi MMP pada jaringan ikat apendiks sehingga menyebabkan degradasi membran basal pada dinding apendiks yang menyebabkan terjadinya komplikasi pada apendisitis seperti perforasi.

MMP tampak mengalami peningkatan ekspresi pada berbagai pemeriksaan pada pasien apendisitis terkomplikasi melalui pemeriksaan biopsi pada bagian perforasi, imunohistokimia apendiks pasca apendektomi, pemeriksaan cairan peritoneum, dan pemeriksaan serum. MMP-9 adalah jenis MMP yang paling sering dijumpai meningkat pada pasien apendisitis terkomplikasi, namun belum mampu menentukan jenis komplikasi yang terjadi pada apendisitis akut tersebut. Pemeriksaan TIMP menunjukkan nilai yang signifikan untuk membedakan jenis komplikasi. Selain itu, MMP-8, MMP-10, TIMP-2, dan TIMP-4 juga meningkat signifikan sehingga pemeriksaan kombinasi MMP dan TIMP dapat digunakan sebagai *biomarker* komplikasi pada apendisitis akut.

5. SARAN

Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui nilai *cut-off* MMP dan TIMP yang dapat menyebabkan komplikasi pada apendisitis. Diperlukan pula penelitian lebih lanjut untuk pemeriksaan MMP dan TIMP dengan prinsip *rapid test* agar dapat dilakukan langsung ketika pasien datang dalam keadaan darurat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Di Saverio S, Birindelli A, Kelly MD, Catena F, Weber DG, Sartelli M, et al. WSES Jerusalem guidelines for diagnosis and treatment of acute appendicitis. *World J Emerg Surg* [Internet]. 2016;11(1):1–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13017-016-0090-5>
2. Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J. *Harrison's principles of internal medicine 19th edition*. New York: McGraw-Hill Education; 2015
3. Fransisca C, Gotra IM, Mahastuti NM. Karakteristik Pasien dengan Gambaran Histopatologi Apendisitis di RSUP Sanglah Denpasar Tahun 2015-2017. *J Med Udayana*. 2019;8(7).
4. Ferris M, Quan S, Kaplan BS, Molodecky N, Ball CG, Chernoff GW, et al. The Global Incidence of Appendicitis. *Ann Surg*. 2017;266(2):237–41.
5. Schoen FJ, Mitchell RN. *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease*. Elsevier Inc. 2015. 570 p.
6. Bhangu A, Søreide K, Di Saverio S, Assarsson JH, Drake FT. Acute appendicitis: Modern understanding of pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet*. 2015;386(10000):1278–87.
7. Petroianu A, Villar Barroso TV. Pathophysiology of Acute Appendicitis. *JSM Gastroenterol Hepatol*. 2016;4(3):4–7.
8. Yablecovitch D, Kopylov U, Lahat A, Amitai MM, Klang E, Ben-Ami Shor D, et al. Serum MMP-9: a novel biomarker for prediction of clinical relapse in patients with quiescent Crohn's disease, a post hoc analysis. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019;12:1–11.
9. Sekton B. Matrix metalloproteinases - an overview. *Res Rep Biol*. 2010;1.
10. Jabłońska-Trypuć A, Matejczyk M, Rosochacki S. Matrix metalloproteinases (MMPs), the main extracellular matrix (ECM) enzymes in collagen degradation, as a target for anticancer drugs. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2016;31(March):177–83.
11. Nissinen L, Kähäri V-M. Matrix metalloproteinases in inflammation. *Biochim Biophys Acta - Gen Subj*. 2014;1840(8):2571–80.
12. De Buck M, Gouwy M, Struyf S, Opdenakker G, Van Damme J. The ectoenzyme-side of matrix metalloproteinases (MMPs) makes inflammation by serum amyloid A (SAA) and chemokines go round. *Immunol Lett* [Internet]. 2019;205:1–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2018.06.001>



13. Solberg A, Holmdahl L, Falk P, Willén R, Palmgren I, Ivarsson ML. Tissue proteolysis in appendicitis with perforation. *J Surg Res.* 2011;169(2):194–201.
14. Solberg A, Holmdahl L, Falk P, Wolving M, Palmgren I, Ivarsson ML. Local and systemic expressions of MMP-9, TIMP-1 and PAI-1 in patients undergoing surgery for clinically suspected appendicitis. *Eur Surg Res.* 2012;48(2):99–105.
15. Jonsson A, Hjalmarsson C, Falk P, Ivarsson ML. Levels of matrix metalloproteinases differ in plasma and serum - Aspects regarding analysis of biological markers in cancer. *Br J Cancer* [Internet]. 2016;115(6):703–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2016.127>
16. Daly MC, von Allmen D, Wong HR. Biomarkers to estimate the probability of complicated appendicitis. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2018;53(3):437–40. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2017.09.004>
17. Nolan MC, von Allmen D, Wong HR. Matrix Metalloproteinase-8 as a Biomarker of Complicated Appendicitis. *J Am Coll Surg* [Internet]. 2015;221(4):S104–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamcollsur> g.2015.07.242
18. Raja MH, Elshaikh E, Williams L, Ahmed MH. The Value of C-Reactive Protein in Enhancing Diagnosis of Acute Appendicitis. *J Curr Surg.* 2017;7(1–2):7–10.
19. Takezawa Y, Saitou Y, Uchida T, Hirahara I, Kusano E, Kobayashi M. Matrix metalloproteinase levels in peritoneal effluents were increased in a patient with appendicitis undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Exp Nephrol.* 2012;16(3):501–4.
20. Mostbeck G, Adam EJ, Nielsen MB, Claudon M, Clevert D, Nicolau C, et al. How to diagnose acute appendicitis: ultrasound first. *Insights Imaging.* 2016;7(2):255–63.
21. Wilms IM, de Hoog DE, de Visser DC, Janzing HM. Appendectomy versus antibiotic treatment for acute appendicitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(11).
22. Poprom N, Numthavaj P, Wilasrusmee C, Rattanasiri S, Attia J, McEvoy M, et al. The efficacy of antibiotic treatment versus surgical treatment of uncomplicated acute appendicitis: Systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trial. *Am J Surg* [Internet]. 2019;218(1):192–200. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2018.10.009>