



KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN  
UNIVERSITAS SYIAH KUALA  
LEMBAGA PENELITIAN

Gedung Kantor Pusat Administrasi Sayap Selatan Lt. II  
Darussalam - Banda Aceh 23111

Telp. 0651-7555262, Fax. 0651-7555261 E-mail: lemlit.usk@gmail.com, Website : lemlit.usk.net

SURAT PERJANJIAN  
PELAKSANAAN PENELITIAN FUNDAMENTAL  
TAHUN ANGGARAN 2015  
NOMOR : 051/UN11.2/LT/SP3/2015

Pada hari ini ini Senin tanggal Sembilan bulan Pebruari tahun Dua ribu lima belas, kami yang bertanda tangan di bawah ini :

1. Prof. Dr. Ir. Hasanuddin, M.S : Ketua Lembaga Penelitian Universitas Syiah Kuala berdasarkan Keputusan Rektor Universitas Syiah Kuala Nomor 130 Tahun 2014 tanggal 16 Januari 2014, selanjutnya disebut PIHAK PERTAMA.
2. Dr. dr.Mulyadi, Sp.P. : Selaku Dosen Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala di Darussalam Banda Aceh, dalam hal ini bertindak sebagai Ketua Pelaksana Penelitian, untuk selanjutnya disebut PIHAK KEDUA.

Perjanjian ini berdasarkan kepada:

1. Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 17 Tahun 2003, tentang Keuangan Negara;
2. Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 20 Tahun 2003, tentang Sistem Pendidikan Nasional;
3. Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 01 Tahun 2004, tentang Perbendaharaan Negara;
4. Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 15 Tahun 2004, tentang Pemeriksaan dan Tanggung Jawab Keuangan Negara;
5. Peraturan Presiden Nomor 47 Tahun 2009, tentang Pembentukan dan Organisasi Kementerian Negara;
6. Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 12 Tahun 2012, tentang Pendidikan Tinggi;
7. Peraturan Menteri Pendidikan dan Kebudayaan Republik Indonesia Nomor 1 Tahun 2012, tentang Organisasi dan Tata Kerja Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan;
8. Keputusan Direktur Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat Nomor: 0094/E5.1/PE/2015 tanggal 16 Januari 2015, tentang Penerimaan Hibah Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat di Perguruan Tinggi Tahun 2015 Batch I
9. Surat Perjanjian Penugasan Pelaksanaan Hibah Penelitian bagi Dosen Perguruan Tinggi Batch I Universitas Syiah Kuala Tahun Anggaran 2015 Nomor: 035/SP2H/PL/Dit.Litabmas/II/2015 tanggal 5 Pebruari 2015;
10. Keputusan Rektor Universitas Syiah Kuala Nomor: 488 Tahun 2015, tentang Penunjukan Pelaksana Penelitian Desentralisasi dan Kompetitif Nasional pada Lembaga Penelitian Universitas Syiah Kuala Tahun 2015;
11. Daftar Isian Pelaksanaan Anggaran (DIPA) Direktorat Penelitian Pengabdian kepada Masyarakat Nomor DIPA-023.04.1.673453/2015, tanggal 14 Nopember 2014 Dipa Revisi 01 tanggal 03 Maret 2015.

PIHAK PERTAMA dan PIHAK KEDUA secara bersama-sama telah sepakat mengikat diri dalam suatu Perjanjian Pelaksanaan Penelitian Fundamental dengan ketentuan dan syarat-syarat yang diatur dalam pasal-pasal sebagai berikut:

PASAL 1

- (1) Pekerjaan yang diberikan oleh PIHAK PERTAMA untuk dilaksanakan oleh PIHAK KEDUA sesuai dengan lingkup pekerjaan tentang: Kadar matrix metalloproteinase (mmp)-9 dan tissue inhibitor of metalloproteinase (timp)-1 saliva pada penderita paru obstruktif kronik (ppok).
- (2) PIHAK KEDUA menerima pekerjaan tersebut untuk dilaksanakan sesuai dengan judul yang telah ditetapkan dalam lampiran Surat Perjanjian Penugasan Pelaksanaan Hibah Penelitian bagi Dosen Perguruan Tinggi Batch I Universitas Syiah Kuala Tahun Anggaran 2015 Nomor: 035/SP2H/PL/Dit.Litabmas/II/2015 tanggal 5 Pebruari 2015;
- (3) Jangka waktu pelaksanaan pekerjaan yang tersebut pada ayat (1), terhitung mulai tanggal surat perjanjian ini sampai dengan tanggal 10 Nopember 2015;
- (4) Monitoring dan Seminar Hasil Penelitian sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dikoordinir oleh PIHAK PERTAMA dan/atau dilaksanakan oleh Lembaga Penelitian Universitas Syiah Kuala, sesuai dengan jadwal yang ditentukan oleh PIHAK PERTAMA.

## PASAL 2

Biaya pelaksanaan pekerjaan seperti tersebut pada Pasal 1 ayat (1) adalah sebesar Rp. 60.000.000,- (Enam puluh juta rupiah) yang dibebankan pada DIPA Direktorat Penelitian Pengabdian kepada Masyarakat Nomor DIPA-023 04 1 673453/2015, tanggal 14 Nopember 2014 Dipa Revisi 01 tanggal 03 Maret 2015.

## PASAL 3

Pembayaran biaya pelaksanaan pekerjaan tersebut pada Pasal 2 dilakukan oleh PIHAK PERTAMA kepada PIHAK KEDUA melalui Lembaga Penelitian Universitas Syiah Kuala yang dibayarkan secara bertahap sebagai berikut :

- (1) Pembayaran tahap pertama 70% yaitu sebesar Rp. 42.000.000,- (Empat puluh dua juta rupiah) dibayarkan setelah perjanjian ini ditandatangani oleh kedua belah pihak, dengan catatan setelah PIHAK KEDUA menerima dana tahap pertama PIHAK KEDUA harus menyerahkan *hardcopy* Laporan Kemajuan Pelaksanaan Penelitian, Laporan Penggunaan Keuangan 70% dan *Logbook* (BCHP) masing-masing 1 (satu) eksemplar, serta meng-*upload softcopy* dalam format \*.pdf ke SIM-LITABMAS selambat-lambatnya tanggal 30 Juni 2015 disertai dengan Berita Acara;
- (2) Pembayaran tahap kedua 30% yaitu sebesar Rp. 18.000.000,- (Delapan belas juta rupiah) dibayarkan setelah PIHAK KEDUA menyelesaikan seluruh lingkup pekerjaan pelaksanaan penelitian ini, atau setelah PIHAK PERTAMA menerima *hardcopy* Laporan Hasil Pelaksanaan Penelitian, Laporan Penggunaan Keuangan 30% dan Rekapitulasi Laporan Keuangan 100%, serta *softcopy* dalam format .pdf dan diunggah ke SIM-LITABMAS selambat-lambatnya tanggal 10 Nopember 2015 disertai dengan Berita Acara;
- (3) Laporan penggunaan keuangan disusun berdasarkan hasil pembukuan dan bukti-bukti pengeluaran (kwitansi), dan harus menggambarkan keterkaitan antara hasil pelaksanaan kegiatan yang dicapai dengan jumlah dana yang dikeluarkan;
- (4) PIHAK KEDUA bertanggungjawab mutlak dalam pembelanjaan dana tersebut pada Pasal 2 sesuai dengan proposal kegiatan dan rincian biaya yang telah diseleksi dan berkewajiban untuk menyimpan semua bukti-bukti pengeluaran sesuai dengan jumlah dana yang diberikan oleh PIHAK PERTAMA;
- (5) PIHAK KEDUA berkewajiban mengembalikan sisa dana yang tidak dibelanjakan ke Kas Negara.

## PASAL 4

- (1) PIHAK KEDUA wajib menyerahkan *hardcopy* laporan hasil penelitian sebanyak 3 (tiga) eksemplar bersama dengan 1 (satu) buah *softcopy* laporan hasil penelitian dalam format \*.pdf yang di *burn* dalam CD kepada PIHAK PERTAMA.
- (2) Laporan Hasil Penelitian dalam bentuk *hardcopy* tersebut pada ayat (1) di atas harus memenuhi ketentuan sebagai berikut :
  - (a). Bentuk/ukuran kertas kuarto;
  - (b). Warna cover, disesuaikan dengan ketentuan yang ditetapkan dalam Buku Panduan Pelaksanaan Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat di Perguruan Tinggi Edisi IX Tahun 2013;
  - (c). Di bagian bawah kulit ditulis : Dibiayai oleh Direktorat Penelitian Pengabdian kepada Masyarakat, Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi, Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan, sesuai dengan Surat Perjanjian Penugasan Pelaksanaan Hibah Penelitian bagi Dosen Perguruan Tinggi Batch I Universitas Syiah Kuala Tahun Anggaran 2015 Nomor: 035/SP2H/PL/Dit.Litabmas/II/2015 tanggal 5 Februari 2015.

## PASAL 5

- (1) Dalam hal ketua pelaksana penelitian pada Pasal 1 tidak dapat menyelesaikan pekerjaan penelitian ini sepenuhnya, maka PIHAK KEDUA wajib menunjuk pengganti ketua pelaksana sesuai dengan bidang ilmu yang diteliti dari salah satu anggota tim setelah mendapat persetujuan tertulis dari Direktorat Penelitian Pengabdian kepada Masyarakat, Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi;
- (2) Apabila PIHAK KEDUA, karena satu dan lain hal bermaksud merubah pelaksanaan/lokasi/jangka waktu penelitian yang telah disepakati dalam surat perjanjian ini, PIHAK KEDUA harus mengajukan permohonan perubahan tersebut kepada PIHAK PERTAMA.
- (3) Apabila batas waktu masa penelitian telah berakhir, PIHAK KEDUA belum juga menyerahkan hasil pekerjaan seluruhnya kepada PIHAK PERTAMA, maka PIHAK KEDUA dikenakan sanksi berupa:
  - a. Denda sebesar 1 0/00 (satu permil) setiap hari keterlambatan sampai dengan setinggi-tingginya 5% (lima persen), terhitung dari tanggal jatuh tempo sebagaimana tersebut pada Pasal 1 ayat (3);
  - b. Peringatan tertulis dari Ketua Lembaga Penelitian Universitas Syiah Kuala; dan/atau
  - c. Pengurangan dan/atau penghentian dana pelaksanaan penelitian pada tahun berikutnya.
- (4) Dalam hal PIHAK KEDUA tidak dapat memenuhi perjanjian pelaksanaan penelitian ini, maka PIHAK KEDUA wajib mengembalikan dana kepada PIHAK PERTAMA dana penelitian yang telah diterimanya untuk selanjutnya disetorkan kembali ke Kas Negara;
- (5) Ketalaian atas kewajiban sebagaimana dimaksud pada Pasal 1 ayat (3) menyebabkan gugurnya hak untuk mengajukan usulan penelitian dalam kurun waktu 2 (dua) tahun berturut-turut;
- (6) Apabila PIHAK KEDUA dikemudian hari terbukti bahwa judul penelitian sebagaimana dimaksud pada Pasal 1 ayat (1) dijumpai adanya indikasi duplikasi dengan penelitian lain dan/atau diperoleh indikasi ketidakjujuran/tidak kurang baik yang tidak sesuai dengan kaidah ilmiah, maka kegiatan penelitian tersebut dinyatakan batal dan mengembalikan dana penelitian yang telah diterimanya kepada PIHAK PERTAMA untuk disetorkan kembali ke Kas Negara.



## PASAL 6

- (1) Keadaan kahar (*force majeure*) adalah suatu keadaan yang terjadi di luar kehendak kedua belah pihak yang mempengaruhi pelaksanaan perjanjian ini sehingga pekerjaan yang telah ditentukan dalam perjanjian ini menjadi tidak dapat dipenuhi;
- (2) Hal-hal yang termasuk keadaan kahar (*force majeure*) sebagaimana tercantum pada ayat (1) Pasal ini adalah peperangan, kerusuhan, revolusi, bencana alam (banjir, gempa bumi, badai, gunung meletus, tanah longsor, wabah penyakit dan angin topan), pemogokan, kebakaran dan gangguan industri lainnya, serta keadaan lainnya sesuai dengan Peraturan Perundangan-undangan yang berlaku;
- (3) Keterangan tentang kebenaran adanya keadaan kahar (*force majeure*) sebagaimana tercantum pada ayat (1) pasal ini harus dibuat oleh instansi/pejabat yang berwenang;
- (4) Apabila terjadi keadaan kahar (*force majeure*) sebagaimana tercantum pada ayat (1) Pasal ini, maka PIHAK KEDUA wajib memberikan laporan tertulis paling lambat 29 (dua puluh sembilan) hari kalender berdasarkan laporan tertulis kepada PIHAK PERTAMA, dan atas laporan tertulis PIHAK KEDUA akan mengadakan penelitian oleh tim yang dibentuk oleh PIHAK PERTAMA dan instansi yang berwenang, yang kemudian berdasarkan Berita Acara hasil penelitian tersebut akan dilakukan penyelesaian lebih lanjut mengenai pelaksanaan perjanjian ini.

## PASAL 7

- (1) Dalam hal PIHAK KEDUA belum melaksanakan pekerjaan sebagaimana dimaksud pada surat perjanjian ini dalam waktu 30 (tiga puluh) hari kalender terhitung sejak ditandatangani surat perjanjian ini, maka PIHAK PERTAMA berhak untuk membatalkan perjanjian ini secara sepihak;
- (2) Perjanjian ini dapat berakhir sebelum jangka waktu yang diperjanjikan jika:
  - 1). Seluruh hak dan kewajiban kedua belah pihak telah selesai dilaksanakan, atau
  - 2). Terjadi *force majeure* lebih dari 1 (satu) bulan, atau
  - 3). Salah satu pihak dinyatakan secara sah menurut hukum tidak mampu untuk melanjutkan perjanjian ini, atau
  - 4). Disepakati oleh PARA PIHAK.
- (3) Pengakhiran perjanjian sebagaimana dimaksud ayat (2) pada pasal ini dinyatakan secara tertulis dan ditandatangani kedua belah pihak.

## PASAL 8

- (1). PIHAK KEDUA berkewajiban menyetor pajak ke PBPP Lembaga Penelitian untuk disetor ke kantor pelayanan pajak setempat yang dikenakan dengan kewajiban pajak berupa:
  1. pembelian barang dan jasa dikenakan PPN sebesar 10%, PPh 22 sebesar 1,5% dan PPh 23 sebesar 2%;
  2. belanja honorarium dikenakan PPh Pasal 21 dengan ketentuan:
    - a. 5% bagi yang memiliki NPWP untuk golongan III, serta 6% bagi yang tidak memiliki NPWP;
    - b. untuk golongan IV sebesar 15%; dan
  3. pajak-pajak lain sesuai ketentuan yang berlaku
- (2). Bea materai dan biaya lainnya yang sesuai dengan ketentuan yang berlaku menjadi beban PIHAK KEDUA.

## PASAL 9

- (1) Hak cipta penelitian tersebut berada pada PIHAK KEDUA, sedangkan penggandaan/memperbanyak laporan hasil penelitian atau laporan singkatnya adalah wewenang Lembaga Penelitian Universitas Syiah Kuala;
- (2) Kepemilikan fisik maupun Hak Kekayaan Intelektual yang dihasilkan dari pelaksanaan kegiatan penelitian tersebut diatur dan dikelola sesuai dengan perundang-undangan yang berlaku;
- (3) Hasil penelitian berupa peralatan dan/atau alat yang dibeli dari kegiatan penelitian ini adalah milik negara yang dapat dihibahkan kepada lembaga lain melalui surat keterangan hibah dari PIHAK PERTAMA.

## PASAL 10

- (1) Apabila terjadi perselisihan antara PIHAK PERTAMA dan PIHAK KEDUA dalam pelaksanaan perjanjian ini, maka kedua belah pihak akan berusaha menyelesaikan secara musyawarah untuk mufakat;
- (2) Apabila upaya penyelesaian secara musyawarah untuk mufakat ternyata tidak mencapai kata sepakat, maka penyelesaian perselisihan tersebut akan diserahkan ke Pengadilan Negeri Banda Aceh;
- (3) Surat perjanjian ini berlaku setelah ditandatangani oleh kedua belah pihak, dan hal-hal yang belum diatur dalam perjanjian ini akan ditentukan oleh kedua belah pihak secara musyawarah sepanjang masa perjanjian ini masih berlaku;
- (4) Perjanjian Kerjasama maupun pelaksanaannya tidak boleh dipindah-tangankan, baik sebagian maupun seluruhnya kepada pihak lain tanpa persetujuan PIHAK PERTAMA;
- (5) Hal-hal yang belum diatur dalam perjanjian ini diatur kemudian oleh kedua belah pihak secara musyawarah.



## PASAL 11

- (1) PIHAK KEDUA berkewajiban mengupayakan hasil penelitiannya untuk memperoleh paten dan/atau publikasi ilmiah dalam jurnal nasional/internasional dan/atau teknologi tepat guna atau rekayasa sosial dan/atau buku ajar sebagaimana yang dijanjikan dalam usulan penelitiannya;
- (2) Perolehan-perolehan sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dimanfaatkan sebesar-besarnya untuk pelaksanaan tridharma perguruan tinggi;
- (3) PIHAK KEDUA berkewajiban melaporkan perkembangan perolehan seperti yang dimaksud pada ayat (1) secara berkala kepada PIHAK PERTAMA selambat-lambatnya pada setiap akhir semester.

## PASAL 12

Surat Perjanjian ini dibuat dan ditandatangani di Darussalam, Banda Aceh pada hari, tanggal, bulan dan tahun sebagaimana disebutkan pada bagian awal surat perjanjian ini dalam rangkap 3 (tiga), yang masing-masing mempunyai kekuatan hukum yang sama, di mana 2 (dua) di antaranya bermeterai cukup dan masing-masing 1 (satu) rangkap dipegang oleh PIHAK PERTAMA dan PIHAK KEDUA, sedangkan selebihnya untuk instansi yang berkepentingan dengan surat perjanjian ini.

PIHAK KEDUA



Dr. dr. Mulyadi, Sp.P.  
NIP. 196208191990021001





*Sertifikat*

**LEMBAGA PENELITIAN  
UNIVERSITAS SYIAH KUALA**

Nomor: 1560/JUNI.2/KP/2015

diberikan kepada:

**MULYADI**

telah melaksanakan Seminar Hasil Penelitian Tahun 2015, pada tanggal 11 Desember 2015  
yang diselenggarakan oleh Lembaga Penelitian Universitas Syiah Kuala  
di Gedung Magister Ilmu Kebencanaan Universitas Syiah Kuala. Sebagai :

**Pemakalah**

Darussalam, 31 Desember 2015

Ketua Lembaga Penelitian,

  
Prof. Dr. H. Hasanuddin, MS  
NIP. 19601114 198603 1 001



Molecular and Cellular Life Sciences: Infectious Diseases, Biochemistry and Structural Biology  
2015 Conference, MCLS 2015

## The Correlation between Pulmonary Function Tests and The Salivary MMP-9 Activity among Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients

Mulyadi<sup>a\*</sup>, Sunnati<sup>b</sup>, Mulkan Azhary<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Department of Pulmonology and Respiratory Medicine, Faculty of Medicine, Syiah Kuala University, Kopelma Darussalam, Banda Aceh 23111, Indonesia

<sup>b</sup>Department of Periodontics, Faculty of Dentistry, Syiah Kuala University, Kopelma Darussalam, Banda Aceh 23111, Indonesia

<sup>c</sup>Department of Anatomy and Histology, Faculty of Medicine, Syiah Kuala University, Kopelma Darussalam, Banda Aceh 23111, Indonesia

---

### Abstract

The spirometry test is routinely performed to assess FEV<sub>1</sub>, FVC, and FEV<sub>1</sub>/FVC ratio among chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients with the increased activity of MMP-9. Saliva is less invasive to assess the MMP-9 activity. This study aimed to compare Pulmonary Function Tests to estimate the MMP-9 activity. The respondents were 30 COPD outpatients from Pulmonary Polyclinic. Results showed mean ratio of FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC (SD) and that of the salivary MMP-9 activity were 1.67 (0.12) L, 2.97 (0.43) L, 56.15 (8.43) % and 1.85 (1.54) μM respectively. The correlation between FEV<sub>1</sub>, FVC, and FEV<sub>1</sub>/FVC ratio and the salivary MMP-9 activity was insignificant ( $p > 0.05$ ). The pulmonary function tests were not able to estimate the salivary MMP-9 activity. The findings suggest further activities of MMP-9 from other samples for comparison of protease activity.

© 2016 The Authors. Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Peer-review under responsibility of the organizing committee of the Molecular and Cellular Life Sciences: Infectious Diseases, Biochemistry and Structural Biology 2015 (MCLS 2015)

**Keywords:** Spirometry; Salivary; MMP-9; Comparison

---

\* Corresponding author. Tel.: +62-813-3557-1574  
E-mail address: [mul.0862@gmail.com](mailto:mul.0862@gmail.com)

**Nomenclature**

BAL	Broncho-alveolar lavage
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
ECM	Extracellular matrix
FEV <sub>1</sub>	Forced expiratory volume in 1 second
FVC	Forced vital capacity
GOLD	Global initiative for chronic obstructive lung disease
MMP-9	Matrix metalloproteinase-9
TIMP-1	Tissue inhibitor of metalloproteinase-1

**1. Introduction**

The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Indonesia has reached 4.8 millions of which 90% is smokers or former smokers. COPD is mainly triggered by smoke exposures and other dangerous agents like gases and chemical substances from the environment. The genetic inheritance, previous history of respiratory infection, intrauterine growth retardation (IUGR), poor nutrition, and low income also contribute to the increase of COPD. The passive smokers, approximately 20%, are also risky for getting COPD<sup>1,2</sup>.

Spirometry is routinely performed by those complaining dyspnoe promptly, so that they may have the appropriate treatment subsequently. The calibrated spirometry is initially prepared before patients start the test. Then, the measurements of forced vital capacity (FVC) and forced expiratory volume in one second (FEV<sub>1</sub>) are performed with acceptable maneuvers. The results are very beneficial to determine either obstruction, restriction, or mixed. Regarding the diagnosis of COPD, the baseline of GOLD 2013 is properly applied<sup>1,2,3</sup>.

The increase of matrix metalloproteinase (MMP)-9 activity from plasma is correlated with  $\alpha_1$ -anti tripsin-related emphysema<sup>4,5</sup>. Moreover, the higher MMP-9 level is linear with the lower FEV<sub>1</sub>, transport of CO, and oxygen saturation. The increase of MMP-9 level might estimate the decline of pulmonary function and the risk of exacerbation. The cigarette consumption is also correlated with MMP-9 level<sup>4</sup>. Prior authors and colleagues have started numerous studies to determine the correlation between different biological biomarkers and the pulmonary function. For COPD, many biomarkers from broncho-alveolar lavage (BAL) fluid and sputum have been developed in order to generate precise relationships between types of biomarkers and pulmonary function. Types of biomarkers engaged in those studies were agents of oxidative stress, cytokines and various proteases describing the pathogenesis of COPD. However, how to get the respiratory samples should be considered as well as those body fluids which have not been easily obtained<sup>5,6,7,8</sup>.

Since smoking would affect the pathological processes of oral cavity and lungs which induced inflammatory mediators releasing MMP-9, our study tried to utilize the saliva to assess the MMP-9 activity from the fluid in order to link the association between spirometry results and the activity of protease. Furthermore, hopefully, the spirometry tests might be correlated adequately to the salivary MMP-9 activity among COPD patients.

**2. Methods**

This study employed thirty (30) smoker outpatients with COPD who visited pulmonary polyclinic of Dr. Zainoel Abidin General Hospital in Banda Aceh - Indonesia. The study applied cross sectional design to determine inclusion and exclusion criteria for those enrolled as respondents. In advance, they were confirmed as COPD patients based on spirometry results i.e. FEV<sub>1</sub>/FVC ratio <70% with mild, moderate, severe and very severe GOLD spirometric level<sup>3</sup>. Other criteria were: smokers, male, >50 years old, 20 pack years of cigarette consumption. The exclusion criteria were tuberculosis and malignancy. The study was officially approved by the Ethics Committee of Faculty of Medicine, Syiah Kuala University - Banda Aceh. All respondents had to sign the informed consents before undergoing the physical examination and saliva collection.

The saliva was collected by spitting out the fluid into the sterile pot. Respondents who had shown the worst oral hygiene and bloody spittle discharge were excluded from the study. All collected saliva was stored in -80 °C freezer for subsequent analysis with *Sensolyte@520 Generic MMP assay kit Fluorimetric*.

### 3. Results and discussion

#### 3.1. Characteristics of respondents' spirometry test and salivary MMP-9 activity

This research employed 30 respondents who were diagnosed with COPD regardless GOLD obstruction criteria. The spirometry tests showed mean ratio of FEV<sub>1</sub>, FVC, and FEV<sub>1</sub>/FVC (SD) i.e. 1.67 (0.12) L, 2.97 (0.43) L and 56.15 (8.43) % respectively. Moreover, the salivary MMP-9 activity was 1.85 (1.54)  $\mu$ M. Spirometry results showed that FEV<sub>1</sub>/FVC ratio was <70% confirming that respondents suffered from COPD. Data were shown in Table 1.

Table 1. Characteristics of respondent's spirometry test and salivary MMP-9 activity

Variables	n	Mean (SD)
FEV <sub>1</sub> (L)	30	1.67 (0.12)
FVC (L)	30	2.97 (0.43)
FEV <sub>1</sub> /FVC ratio (%)	30	56.15 (8.43)
Salivary MMP-9 activity ( $\mu$ M)	30	1.85 (1.54)

#### 3.2. Correlation between FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC ratio and the salivary MMP-9 activity

The salivary MMP-9 activity was correlated with spirometry tests by using Pearson correlation test. All spirometry values showed lower correlation towards the salivary MMP-9 activity with insignificant *p* values (*p*>0.05) as shown in Table 2. The pulmonary function tests might not conclude predicted enzyme activity of MMP-9.

Table 2. Correlation of FEV<sub>1</sub>, FVC, and FEV<sub>1</sub>/FVC ratio towards salivary MMP-9 activity

	Salivary MMP-9 activity	
	r	<i>p</i> value
FEV <sub>1</sub> (L)	0.119	0.532
FVC (L)	0.018	0.923
FEV <sub>1</sub> /FVC ratio (%)	0.161	0.396

#### 3.3. Discussion

Smokers with COPD underwent a decrease in FEV<sub>1</sub> and FVC, faster than non smokers, and so did the age accelerating the decrease concurrently. FEV<sub>1</sub>/FVC ratio is one of the considerations to initially recognize the obstructive diseases to determine whether COPD-suspected patients should be treated as suffering from obstructive lung disease or not. The estimated value of FEV<sub>1</sub>/FVC ratio should be confirmed and determined more appropriately<sup>3,4,9</sup>. Our study revealed spirometry results accordingly to diagnose COPD accurately (Table 1).

Inflammatory progression on respiratory tracts, induced by smoking exposure, led to the release of numerous inflammatory cells predominantly neutrophils and macrophages that subsequently generated MMP-9. Release of MMP-9 was also led by some cytokines and oxidative stress. Beside increased level of MMP-9, the balance between MMP-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP)-1 also influenced the degradation since TIMP-1 was the main anti protease maintaining the balance with MMP-9 in order to prevent action of active MMP-9. According to



spirometry values, the decline of FEV<sub>1</sub> was linear with obstruction of airway caused by breakage of lung extracellular matrix (ECM)<sup>4,10</sup>.

From periodontal tissue, periodontitis had more activity of protease, particularly MMP-9, released by neutrophils and fibroblasts together with some cytokines e.g. IL-6 and IL-10. Similar to what occurred in lung tissues, increased activity of MMP-9 and MMP-9/TIMP-1 ratio would destruct extracellular matrix which finally caused periodontitis<sup>11,12,13</sup>.

This study analyzed the salivary MMP-9 activity as the saliva was easily collected with a simple procedure. Previous studies have assessed the level and activity of MMP-9 from various body fluids, mostly sputum, bronchoalveolar lavage (BAL) and blood serum<sup>5,6,7</sup>. Increased activity of MMP-9 may cleave ECM of lung tissues. Normally, those suffering from COPD, with lower FEV<sub>1</sub> and FEV<sub>1</sub>/FVC ratio <70%, would also exhibit the increased level and activity of MMP-9. However, the activity assessment was more appropriate as such activity might represent the breakage of ECM than might the level of MMP-9. Instead of both pro MMP-9 and bond MMP-9, the activity only measured active MMP-9<sup>14</sup>.

The tide of MMP-9 activity apparently showed a dynamic sequence. Healthy smokers would exhibit MMP-9 activity which was insignificant as compared to smokers with COPD. Prolonged smoking exposure was supposed to be responsible upon MMP-9 activity. Moreover, TIMP-1 also appeared to maintain the balance. Increased activity of MMP-9 corresponded with the airway obstruction and the destruction of the extracellular matrix among COPD patients. Moreover, the airway obstruction occurred along with the increase of MMP-9/TIMP-1 ratio<sup>9</sup>.

Spirometry also displayed dynamic values of pulmonary function test among COPD patients and so did MMP-9 activity. Our study was initialized with determining correlation between spirometry value and MMP-9 activity. Unfortunately, FEV<sub>1</sub>, FVC, and FEV<sub>1</sub>/FVC ratio correlated poorly and was insignificant ( $p>0.05$ ) with salivary MMP-9 activity (Table 2). The protease activity of MMP-9 apparently had its individual characteristics despite its dynamical sequence. Smoke, mostly from cigarettes, entered through the oral cavity. This smoke, then, went into lungs, yet the saliva was apparent to correspond better to the processes of the oral cavity diseases<sup>12,13</sup>. The genetic factor was supposed to affect the variability of MMP-9 activity among COPD respondents. The genetic susceptibility would be responsible to express response of MMP-9 activity towards exposures, particularly smoking exposure. In addition, role of TIMP-1 also facilitated the feedback toward MMP-9 activity<sup>15</sup>.

Due to inadequately comparable results of spirometry values towards salivary MMP-9 activity, this study proposed to discover other MMP-9 activities from related biological samples. In this regards, we might suggest further evaluation on MMP-9 activity from sputum (preferably) and BAL. Then, various activities of MMP-9 would be compared to each other. The results would be valuable to estimate degradation of ECM from lung parenchyma among COPD patients derived from some associated biological fluids<sup>5,6,7</sup>.

#### 4. Conclusions

Since FEV<sub>1</sub>, FVC, and FEV<sub>1</sub>/FVC ratio showed insignificant  $p$  value towards the salivary MMP-9 activity ( $p>0.05$ ), pulmonary function tests apparently were poorly correlated with the salivary MMP-9 activity despite the similar exposure, i.e. smoking. In the future, similar studies should deepen included criteria for those suitably gained from many phenotypes of COPD patients in order to assess and estimate destruction of lung parenchyma caused by increased activity of MMP-9 in accord with spirometry's FEV<sub>1</sub>, FVC, and FEV<sub>1</sub>/FVC ratio.

#### Acknowledgements

We are very grateful to the Indonesian Ministry of Research-Technology and Higher Education and Syiah Kuala University for 2015 Fundamental Research Grant Batch 1.

#### References

1. Anwar D, Chan Y, Basyar M. Hubungan Derajat Sesak Napas Penderita Penyakit Paru Obstruktif Kronik Menurut Kuisioner Modified Medical Research Council Scale dengan Derajat Penyakit Paru Obstruktif Kronik. *J Respir Indo* 2012;32(4):200-207.
2. Wijaya O, Sartono TR, Djajalaksana S, Maharani A J. Peningkatan Persentase Makrofag dan Neutrofil pada Sputum Penderita Penyakit Paru Obstruktif Kronik Berhubungan dengan Tingginya Skor COPD Assessment Test ( CAT ). *J Respir Indo* 2012;32(4):240-249.
3. *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD*, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2015. Available from: <http://www.goldcopd.org/>.

4. Omachi TA, Eisner MD, Rames A, Markovtsova L, Blanc PD. Matrix Metalloproteinase-9 Predicts Pulmonary Status Declines in  $\alpha_1$ -Antitrypsin Deficiency. *Respiratory Research* 2011;12:35:1-11.
5. Cazzola M, Novelli G. Biomarkers in COPD. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2010;23(6):493-500.
6. Barnes PJ, Chowdhury B, Kharitonov SA, Magnussen H, Page CP, Postma D, Saetta M. Pulmonary Biomarkers in Chronic Obstructive Pulmonary Disease, *Am J Respir Crit Care Med* 2006;Vol 174:6-14.
7. Snell N, Newbold P. The Clinical Utility of Biomarkers in Asthma and COPD. *Current Opinion in Pharmacology* 2008;8(3):222-235.
8. Yigla M, Berkovich Y, Nagler RM. Oxidative Stress Indices in COPD-Broncho-alveolar Lavage and Salivary Analysis. *Archives of Oral Biology* 2007;52(1):36-43.
9. Abdella AM, Atti GA, Eed MA, Eldib AS, Haleem SS. Evaluation of matrix metalloprotease-9 and tissue inhibitor metalloprotease-1 levels in bronchoalveolar lavage of apparently healthy smokers. *Egypt. J. Chest Dis. Tuberc* 2015, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcdt.2014.12.001>.
10. Kang MJ, Oh Y-M, Lee JC, Kim DG, Park MJ, Lee MG, Hyun IG, Han SK, Shim Y-S, Jung K-S. Lung Matrix Metalloprotease-9 Correlates with Cigarette Smoking and Obstruction of Airflow. *J Korean Med Sci* 2003;18:821-7.
11. Verstappen J, Von den Hoff JW. Tissue Inhibitors of Metalloproteinases (TIMPs): Their Biological Functions and Involvement in Oral diseases, *J Dent Res* 2006;85:1074.
12. Rai B, Kharb S, Jain R, Anand SC. Biomarkers of Periodontitis in Oral Fluid. *Journal of Oral Science* 2008;50(1):53-56.
13. Rai B, Kaur J, Jain R, Anand SC. Levels of gingival crevicular metalloproteinases-8 and -9 in periodontitis. *Saudi Dent J* 2010;22:129-131.
14. Lowrey GE, Henderson N, Blakey JD, Corne JM, Johnson SR. MMP-9 protein level does not reflect overall MMP activity in the airway of patients with COPD. *Resp Med* 2008;102:845-851.
15. Fujita M. The Role of MMPs in the Progression of Chronic Lung Inflammatory Diseases, In: Ong K-C, (Editor). *Lung Inflammation*, ISBN: 978-953-51-1373-7, InTech; 2014 DOI: 10.5772/57391. Available from: <http://www.intechopen.com/books/lung-inflammation/the-role-of-mmps-in-the-progression-of-chronic-lung-inflammatory-diseases>.