

INFORMASI LABORATORIUM

ISSN 0854-7165 | No. 4/2021

MANFAAT PEMERIKSAAN LEPTIN DALAM KENDALI OBESITAS

PENDAHULUAN

Leptin adalah hormon yang disekresikan oleh sel adiposit yang berfungsi untuk mengatur nafsu makan dan merupakan faktor yang berperan penting dalam perkembangan obesitas. Lebih dari 20 tahun yang lalu, leptin dan reseptornya telah diidentifikasi sebagai pengatur utama berat badan dan homeostasis energi. Sedikit peningkatan konsentrasi leptin dapat mengurangi nafsu makan dan menyebabkan penurunan berat badan. Namun, pada obesitas, meskipun konsentrasi leptin meningkat, kemanjuran efek leptin menurun hal ini dapat disebabkan karena adanya perkembangan resistensi leptin pada penderita obesitas. Resistensi ini disebabkan karena defek sinyal intraseluler yang terkait dengan reseptor leptin atau penurunan transpor leptin melintasi *blood-brain barrier* (BBB). Kontribusi leptin dalam pengembangan penyakit metabolik sindrom, kardiovaskular, autoimun dan kanker, meningkatkan minat untuk mempelajari leptin, reseptornya, dan kemungkinan penggunaannya dalam diagnostik (1,2).

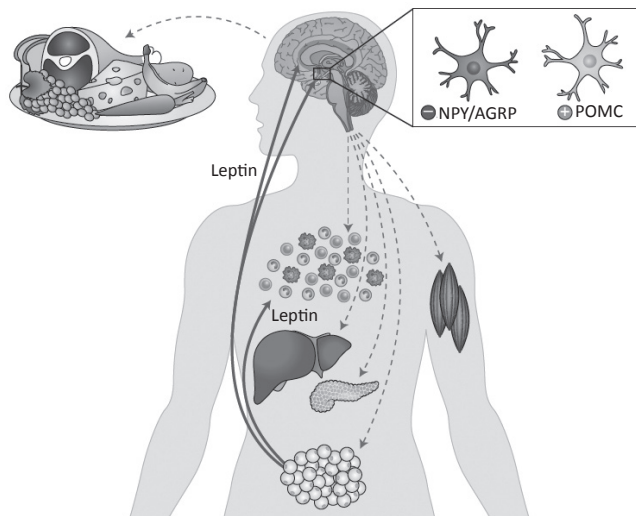
FISIOLOGI LEPTIN

Leptin adalah peptida asam amino yang diekspresikan paling banyak dalam jaringan adiposa putih/White

Adipose Tissue (WAT), tetapi juga ditemukan di berbagai jaringan termasuk plasenta, kelenjar susu, ovarium, otot rangka, lambung, kelenjar pituitari, dan jaringan limfoid. Konsentrasi leptin yang bersirkulasi berbanding lurus dengan jumlah lemak tubuh, sehingga mencerminkan status simpanan energi jangka panjang. Selain itu, konsentrasi leptin berfluktuasi sesuai dengan perubahan asupan kalori dengan penurunan yang nyata selama kelaparan. Leptin disekresikan secara fluktuatif, dengan tingkat konsentrasi terendah pada sore hari dan tingkat tertinggi pada tengah malam, dan amplitudo pulsasi sekresi leptin lebih tinggi pada subjek obesitas. Konsentrasi leptin juga terkait dengan dismorfisme seksual. Contohnya leptin bekerjasama dengan estrogen dalam homeostasis energi, dalam metabolisme lipid dan karbohidrat. Selain itu, kedua hormon tersebut juga meregulasi distribusi lemak tubuh, berinteraksi dengan leptin yang disampaikan ke otak, memfasilitasi mobilisasi lemak visceral dan deposisi lemak subkutan, sehingga akibatnya persentase lemak tubuh wanita lebih tinggi dari pada pria, dan akan signifikan menurun seiring dengan kondisi menopause. Selain hormon seks, konsentrasi leptin juga diatur oleh faktor lain termasuk insulin, glukokortikoid, katekol-amina, dan sitokin. Leptin memberikan efeknya melalui pengikatan pada reseptor leptin spesifik (LepRs) yang terletak di seluruh sistem saraf pusat (SSP). Empat isoform LepR yang disambung secara alternatif telah diidentifikasi pada manusia. Isoform panjang reseptor leptin (LepRb) diekspresikan di hipotalamus dan daerah otak lainnya, di mana ia mengatur homeostasis energi dan fungsi neuroendokrin, dan dianggap sebagai reseptor leptin utama (3,4).

FUNGSI LEPTIN DALAM KESEIMBANGAN ENERGI

Leptin bekerja pada neuron yang mengekspresikan LepRb di otak. Dalam nukleus arkuata (ARC), leptin berinteraksi dengan sirkuit saraf kompleks untuk mengontrol asupan makanan, mengaktifkan neuron anoreksigenik yang mensintesis pro-opiomelanocortin (POMC) dan transkrip regulasi kokain dan amfetamin (CART), dan menghambat neuron oreksigenik yang mensintesis peptida. Selama puasa, konsentrasi leptin dalam sirkulasi menurun dengan cepat. Penurunan leptin merangsang ekspresi AgRP dan NPY dan menekan POMC dan CART, sehingga meningkatkan asupan makanan dan mengurangi pengeluaran energi. Hipotalamus lateral mengandung neuron yang mengekspresikan *melanin-concentrating hormone* (MCH) and orexins, yang diturunkan oleh leptin yang mengakibatkan penekanan nafsu makan. Penurunan konsentrasi leptin selama puasa menyebabkan terjadinya stimulasi untuk meningkatkan asupan makanan karena peningkatan ekspresi neuropeptida oreksigenik dan penurunan ekspresi neuropeptida anoreksigenik. Selain itu, penurunan leptin memodulasi sistem dopamin mesolimbik dan sirkuit otak belakang untuk meningkatkan asupan makanan, dan juga memiliki efek pada fungsi neuroendokrin dan sistem saraf simpatik, untuk menurunkan pengeluaran energi (4,5).



Gambar 1. Ilustrasi fungsi leptin dalam metabolisme energi (5).

HUBUNGAN LEPTIN DENGAN PERKEMBANGAN SINDROM METABOLIK DAN DIABETES

Leptin memiliki peran penting dalam regulasi jangka panjang dari berat badan. Peningkatan konsentrasi leptin secara kronis pada obesitas dapat mengakibatkan penurunan responsivitas

reseptor pada sel beta pankreas. Terganggunya konsentrasi leptin ini dapat disebabkan oleh berbagai faktor seperti (3):

1. Defisiensi leptin

Identifikasi sistem endokrin leptin telah memberikan gambaran untuk memahami patogenesis gangguan gizi termasuk obesitas dan bentuk penyakit metabolik lainnya. Secara umum, gangguan endokrin dapat terjadi akibat defisiensi hormon (lengkap atau sebagian) atau resistensi hormon. Penelitian *in vivo* pada tikus dengan sampel defisiensi leptin total sebagai akibat dari mutasi leptin, dan defisiensi parsial, menunjukkan hasil turunya berat badan dengan pengobatan suplementasi leptin. Selain itu, penelitian pada hewan dengan lipodistrofi yang mengalami penurunan konsentrasi leptin sebagai akibat dari defek pada diferensiasi jaringan adiposa yang mencegah pembentukan jaringan lemak menunjukkan perbaikan metabolik yang nyata pada terapi leptin serta penurunan berat badan. Etiologi lain untuk penurunan ekspresi leptin baru-baru ini telah diidentifikasi pada hewan dengan mutasi pada RNA non-coding spesifik lemak, LncOb91. Penelitian pada tikus knockout menunjukkan peningkatan massa lemak dengan penurunan konsentrasi leptin selain itu sampel tikus ini mengalami penurunan berat badan yang signifikan setelah pengobatan leptin, sehingga menunjukkan bahwa leptin dapat menurunkan berat badan pada hewan dengan defisiensi leptin (6).

2. Resistensi leptin

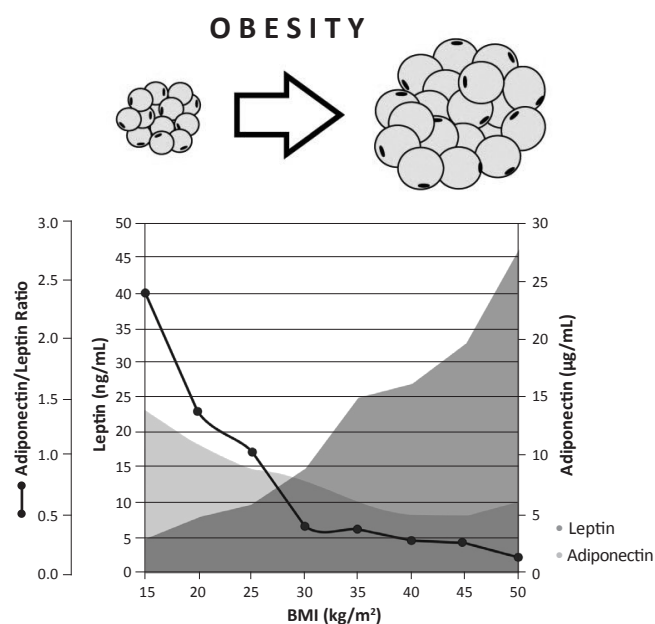
Resistensi leptin dianggap sebagai faktor risiko utama patogenesis kelebihan berat badan dan obesitas. Banyak mekanisme telah diusulkan untuk menjelaskan resistensi leptin, termasuk gangguan transportasi leptin, sinyal leptin, dan gangguan pada sirkuit saraf yang menjadi target leptin bekerja. Selain efeknya pada SSP, leptin juga dapat mengatur aktivitas jaringan perifer termasuk sel pankreas, otot rangka, jaringan adiposa, hati, ginjal, dan sel imun. Resistensi leptin perifer dapat berkembang secara paralel dengan resistensi leptin sentral, yang akan menyebabkan gangguan metabolisme sehingga terjadi ketidakseimbangan energi yang berakhir pada obesitas (7).

PENGUNAAN RASIO ADIPONEKTIN-LEPTIN DALAM MENGETAHUI SINDROM METABOLIK

Obesitas, ditandai dengan peningkatan konsentrasi leptin yang bersirkulasi, bersamaan dengan penurunan konsentrasi adiponektin dalam darah, yang mencerminkan perubahan terkait obesitas pada jaringan adiposa. Akibatnya, rasio adiponektin/leptin telah disarankan sebagai penanda disfungsi jaringan adiposa. Biomarker ini berkorelasi negatif dengan BMI seperti yang dapat digambarkan pada Gambar 2. Telah diketahui bahwa rasio adiponektin/leptin berkorelasi



dengan resistensi insulin lebih baik daripada leptin saja, atau HOMA bahkan pada subjek dengan hiperglikemia. Dilaporkan, rasio ini menurun dalam peningkatan jumlah faktor risiko kardiometabolik yang mencerminkan fungsi jaringan adiposa yang semakin memburuk. Selain itu, rasio adiponektin/leptin juga merupakan biomarker resistensi insulin selama kehamilan dan adanya gangguan metabolisme pada sindrom polikistik ovarium. Rasio adiponektin/leptin telah dilaporkan memiliki kegunaan klinis pada anak-anak dengan diabetes dalam membedakan antara diabetes tipe 1 dan tipe 2. Selanjutnya, peningkatan rasio ini juga diketahui dapat digunakan menjadi prediktor independen dari penurunan ketebalan media intima karotis, penanda aterosklerosis subklinis, pada remaja obesitas. Disfungsi jaringan adiposa, ditandai dengan polarisasi makrofag proinflamasi, perubahan pada profil adipokin, serta resistensi insulin dan hipoksia, telah dikaitkan dengan perkembangan kanker (8,9).



Gambar 2. Perubahan rasio leptin/adiponektin seiring bertambahnya indeks massa tubuh (8).

PENUTUP

Penemuan leptin telah memberikan wawasan baru tentang bagaimana mengendalikan obesitas. Perubahan ekspresi leptin dan resistensi leptin, yang memainkan peran penting dalam komplikasi obesitas rasio adiponektin/leptin yang merupakan indikasi dari disfungsi jaringan adiposa, rasio ini berkorelasi tinggi dan negatif dengan penanda inflamasi kronis derajat rendah yang muncul sebagai penduga yang menarik dan berguna untuk risiko kardiometabolik terkait obesitas dan SM.

Matthew Justyn

Rujukan:

1. Gruzdeva O, Borodkina D, Uchasova E, Dyleva Y, Barbarash O. Leptin resistance: underlying mechanisms and diagnosis. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019;12:191-8
2. Morioka T, Mori K, Motoyama K, Emoto M. Ectopic fat accumulation and glucose homeostasis: Role of Leptin in glucose and lipid metabolism and mass maintenance in skeletal muscle. In: *Musculoskeletal Disease Associated with Diabetes Mellitus.* Tokyo: Springer Japan; 2016. p. 201-13.
3. Ghadge A, Khaire A. Leptin as a predictive marker for metabolic syndrome. *Cytokine.* 2019;121:154735.
4. Ramos-Lobo A, Donato J. The role of leptin in health and disease. *Temperature.* 2017;4(3):258-291.
5. Friedman J. Leptin and the endocrine control of energy balance. *Nature Metabolism.* 2019;1(8):754-764.
6. Friedman JM. Leptin and the endocrine control of energy balance. *Nat Metab.* 2019;1(8):754-64.
7. Engin A. Diet-Induced Obesity and the Mechanism of Leptin Resistance. *Obesity and Lipotoxicity.* 2017;:381-397.
8. Frühbeck G, Catalán V, Rodríguez A, Gómez-Ambrosi J. Adiponectin-leptin ratio: A promising index to estimate adipose tissue dysfunction. Relation with obesity-associated cardiometabolic risk. *Adipocyte.* 2018;7(1):57-62.
9. Zhao S, Kusminski C, Scherer P. Adiponectin, Leptin and Cardiovascular Disorders. *Circulation Research.* 2021;128(1):136-149.
10. Frühbeck G, Catalán V, Rodríguez A, Ramírez B, Becerril S, Salvador J, et al. Adiponectin-leptin ratio is a functional biomarker of adipose tissue inflammation. *Nutrients.* 2019;11(2):454.

USG DOPPLER KAROTIS PADA PENCEGAHAN PRIMER DAN SEKUNDER PENYAKIT TERKAIT ATEROSKLEROSIS

PENDAHULUAN

Aterosklerosis merupakan penyebab utama penyakit kardiovaskular/*cardiovascular disease* (CVD), termasuk diantaranya adalah penyakit stroke yang menjadi salah satu penyebab kematian dan kecacatan yang terbanyak. Pedoman pencegahan primer CVD asimtomatik, utamanya saat ini didasarkan pada penggunaan skor risiko, salah satunya yang cukup luas digunakan adalah skor risiko Framingham yang memanfaatkan beberapa faktor risiko standar untuk stratifikasi risiko masa depan dan panduan pencegahannya (1). Ultrasonografi (USG) sebagai teknik pencitraan yang



relatif ekonomis, non-invasif dan non-pengion, adalah modalitas yang menjajikan untuk penilaian risiko CVD jangka panjang terutama pada pasien tanpa gejala. Keuntungan dari teknik pencitraan adalah kemampuannya untuk memantau proses penyakit dimana dengan teknologi ultrasound, memungkinkan untuk melakukan penilaian lesi aterosklerotik pada karotis meskipun dalam tahap subklinis. Hal ini dapat menjadi tambahan informasi yang berharga dalam menentukan risiko pasien dan manajemen pencegahan CVD yang lebih baik (2).

USG DOPLER KAROTIS

Beberapa metode telah digunakan untuk menilai risiko CVD menggunakan ultrasonografi karotis, termasuk dua pendekatan berbeda yaitu pengukuran ketebalan media intima karotis/*carotid intima-media thickness* (CIMT) dan penilaian plak arteri karotis(3,5). CIMT dapat mewakili lebih dari satu proses morfologis yang berbeda sementara penilaian plak arteri karotis menggambarkan suatu proses sub-intimal, yang dapat lebih mencerminkan proses aterosklerosis, karena berkorelasi dengan beban aterosklerotik keseluruhan pada pembuluh darah koroner. Prevalensi aterosklerosis karotis yang tinggi pada subjek dengan skor risiko Framingham yang rendah, membuat pemeriksaan ini memiliki implikasi potensial untuk digunakan sebagai modalitas skrining aterosklerosis subklinis (4).

KUANTIFIKASI KAROTIS STENOSIS

Sonografi dupleks atau dikenal sebagai USG Doppler menggabungkan sonografi B-mode dan analisis spektrum *Doppler wave's-pulse* (PW). Gambar B-mode menyajikan informasi tentang struktur dan morfologi dan juga berfungsi sebagai template untuk pengukuran kecepatan Doppler PW yang akurat. Kuantifikasi derajat stenosis biasanya dilakukan dengan menggabungkan perhitungan persentase perubahan langsung pada diameter (morfologi stenosis) dengan kriteria kecepatan Doppler (efek hemodinamik) (5).

Parameter pengukuran USG Doppler karotis memiliki korelasi yang baik dengan angiografi stenosis, dimana parameter tersebut adalah *internal carotid artery* (ICA) *peak systolic velocity* (PSV), *the end-diastolic velocity* (EDV), dan rasio ICA PSV dan *common carotid artery* (CCA) PSV. Kriteria awal yang digunakan adalah kriteria yang dikembangkan oleh Carpenter dkk, untuk mendeteksi stenosis 70% yaitu PSV ICA >210 cm/s, EDV ICA > 70 cm/s, PSV ICA/PSV CCA >3.0, dan EDV ICA/EDV CCA >3.3. Ketika keempat kriteria untuk 70% stenosis terpenuhi, sensitivitas dan nilai prediksi negatif 100%. Namun, hanya 20% pasien dengan stenosis 70%

yang memenuhi keempat kriteria tersebut. Saat ini, telah dikembangkan kriteria yang lebih luas dibandingkan kriteria awal Carpenter dan telah distandarisasi oleh The Society of Radiologists in Ultrasound yang terangkum dalam tabel 1 (6).

Tabel 1. Kriteria diagnostik untuk menentukan stenosis ICA (6).

Degree of stenosis (%)	Diameter reduction by plaque (%)	ICA PSV (cm/s)	ICA/CCA PSV	ICA EDV (cm/s)
Normal	None	<125	<2.0	<40
<50	<50	<125	<2.0	<40
50-69	50-69	125-230	2.0-4.0	40-100
70-89	70-89	230-400	4.0-5.0	>100
90 to near occlusion	>90	>400	>5.0	>100
Near occlusion	String sign	High, low	Variable	Variable
Total occlusion	No detectable lumen	Undetectable	NA	NA

KARAKTERISTIK PLAK

Plak aterosklerotik didefinisikan sebagai pengukuran IMT yang lebih tinggi dari 1,5 mm, atau adanya struktur fokal pada dinding pembuluh darah bagian dalam yang lebih tebal dari 0,5 mm dibandingkan dengan IMT di sekitarnya. Plak dapat dicirikan oleh ukuran, ketidakteraturan dan *echodensity*. Studi Reilly dkk. menunjukkan bahwa tata letak pola ekogenisitas dalam gambar mode-B dapat dikaitkan dengan komposisi jaringan. Karakteristik jaringan dapat digambarkan sebagai hipoekogenik, isoeekogenik atau hiperekogenik. Plak isoeekogenik didefinisikan memiliki ekogenisitas kompleks intima media yang normal, sedangkan plak hiperekogenik lebih cerah. Ekogenisitas plak meningkat dengan peningkatan jaringan fibrosa atau kandungan kalsium. Plak hipoekogenik berhubungan dengan perdarahan intraplak dan kandungan lipid yang tinggi (3).

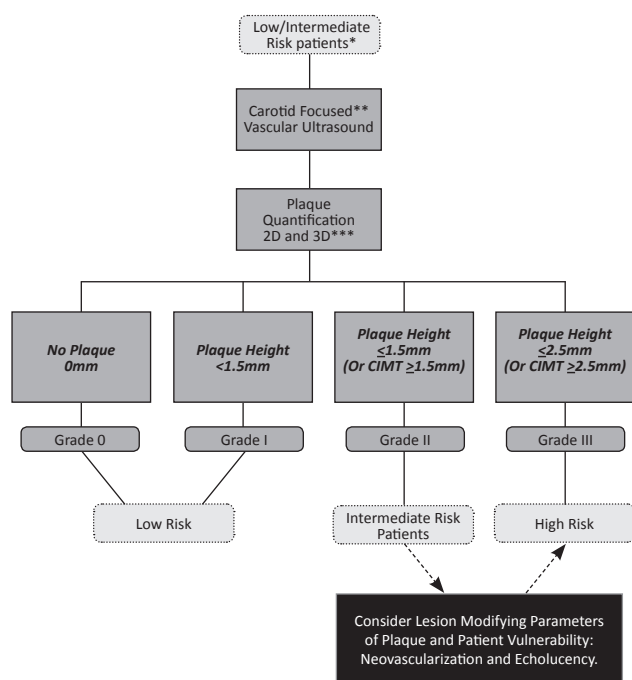
Studi yang dilakukan oleh Abu Rahma menunjukkan bahwa 80% pasien dengan gejala aterosklerosis karotis memiliki plak heterogen (terlepas dari derajat stenosis), sedangkan pada pasien asimtomatik hanya ditemukan 20% kasus plak heterogen dan selebihnya adalah plak homogen. Dalam studi Tegos, yang membandingkan gambaran sonografi dan histopatologi plak karotis dengan gejala pasien. Hal ini bertujuan untuk memberikan gambaran informasi penting untuk membantu keputusan klinis. Gejala retina di tandai dengan munculnya plak hipoekogenik (terkait dengan adanya perdarahan intraplak atau stroma yang banyak mengandung lipid), sedangkan gejala serebrovaskular memiliki gambaran plak yang heterogen. Sedangkan pasien tanpa gejala sebagian besar memiliki gambaran plak hiperekogenik. Morfologi plak hipoekogenik atau heterogen menunjukkan ketidakstabilan plak dengan peningkatan risiko kejadian neurologis yang merugikan (5).

APLIKASI USG DOPPLER CAROTID DALAM PRAKTEK KLINIS

Pencegahan Primer

Dalam pencegahan primer, USG karotis digunakan tidak hanya untuk mendiagnosis penyakit karotis, tetapi juga untuk memperkirakan risiko perkembangan aterosklerosis secara umum. Dalam hal ini USG Karotis digunakan pada dua indikasi, yang pertama adalah pada kondisi dimana diduga terjadi stenosis karotis. Kecurigaan ini dapat muncul berdasarkan kondisi klinis sebagai berikut: Bruit karotis, Sinkop, Vertigo, pusing, Sindrom *Subclavian steal*, Aterosklerosis serebral didiagnosis dengan metode lain, oklusi arteri retina, kehilangan penglihatan mendadak, kehilangan penglihatan sementara-amaurosis fugax, gangguan penglihatan, abnormalitas gaya berjalan-jika bukan berasal dari muskuloskeletal atau saraf perifer, kelumpuhan sementara anggota badan, cedera pada daerah karotis. Aplikasi yang ke dua adalah sebagai modlitas dalam membantu meningkatkan akurasi stratifikasi risiko pada CVD (1).

Pedoman *The European Society of Cardiology* 2016 tentang Pencegahan CVD telah memasukkan deteksi plak sebagai



Gambar 1. Alur stratifikasi risiko kardiovaskular menggunakan penilaian plak dengan USG 2D/3D (1).

- * Skor Risiko (Populasi Berisiko Tanpa Gejala): Risiko Rendah: <6% Framingham Risk Score (FRS), Risiko Menengah: borderline (6-10% hingga 20% FRS), Risiko Tinggi: 20% FRS.
- ** *European Guidelines on CVD Prevention in Clinical Practice* (Kelas IIb, Level B);
- *** Kuantifikasi 3D direkomendasikan untuk menentukan nilai tinggi plak maksimal dari lumen arteri karotis kiri atau kanan. Volume 3D juga direkomendasikan untuk diukur dimana volume diatas 0,08 ml berkaitan dengan peningkatan risiko terjadinya penyakit arteri koroner.

salah satu parameter dalam penilaian risiko CVD (kelas IIb, level B) setelah penilaian awal dilakukan menggunakan skor risiko. Pemeriksaan ultrasonografi memungkinkan peningkatan identifikasi individu yang dapat ditargetkan untuk intervensi medis profilaksis (1).

Pencegahan Sekunder

Tes fungsional untuk penilaian penyakit arteri koroner (misalnya, elektrokardiogram stres, ekokardiografi stres, MRI stres, dan pencitraan nuklir) tidak dapat mendeteksi obstruksi arteri koroner antara 50 sampai 70%. Meskipun prognosis jangka pendek pasien dengan tes stres yang tidak normal adalah baik, penilaian langsung aterosklerosis mungkin membantu untuk prognosis dan pencegahan jangka panjang. Studi terbaru menunjukkan bahwa pencitraan plak karotis pada pasien dengan tes stres normal memberikan informasi prognostik yang lebih baik: pasien tanpa plak memiliki prognosis yang sangat baik, sedangkan pasien dengan tes pencitraan normal untuk iskemia miokard, tetapi memiliki plak aterosklerotik di arteri karotis, dapat dilakukan perawatan medis yang lebih agresif. Pada penyakit serebrovaskular kronis atau pada pasien stroke ultrasonografi karotis lebih sering digunakan untuk menetapkan mekanisme iskemia guna mencegah episode berikutnya ketika angiografi awal belum dilakukan. Semua pasien dengan stroke iskemik harus menjalani pemeriksaan vaskular, baik dalam protokol pemeriksaan akut saat masuk, atau dalam jadwal pemeriksaan berikutnya yang dilakukan untuk membedakan penyebab dan mekanisme yang tepat dari iskemia. Stenosis arteri karotis interna (ICA) menyumbang 20% dari semua stroke iskemik (1,4).

PENUTUP

Penyakit kardiovaskular aterosklerotik masih menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas global. Pencitraan ultrasonografi arteri karotis memiliki kemampuan untuk memberikan tambahan informasi dalam identifikasi risiko kardiovaskular yang mendasari pasien mengalami CVD. Identifikasi derajat aterosklerosis menggunakan USG Doppler karotid dapat dimanfaatkan untuk meningkatkan akurasi stratifikasi risiko berdasar sistem scoring seperti skor framingham yang telah secara luas digunakan. Pada pasien yang telah mengalami kejadian CVD, USG doppler Karotid dapat bermanfaat untuk menilai prognosis berdasarkan stenosis yang dapat terdeteksi.

Ardian Susanto

Rujukan:

1. Johri A, Nambi V, Naqvi T, Feinstein S, Kim E, Park M et al. Recommendations for the Assessment of Carotid Arterial Plaque by Ultrasound for the Characterization of Atherosclerosis and Evaluation of Cardiovascular Risk: From the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of*



- Echocardiography. 2020;33(8):917-933.
- Oglat AA, Matjafri MZ, Suardi N, Oqlat MA, Abdelrahman MA, Oqlat AA. A Review of Medical Doppler Ultrasonography of Blood Flow in General and Especially in Common Carotid Artery. *J Med Ultrasound*. 2018;26(1):3-13. doi:10.4103/JMU.JMU_11_17
 - Lee W. General principles of carotid Doppler ultrasonography. *Ultrasonography*. 2014 33:11-17. doi:10.14366/usg.13018
 - Lorenzová A. Carotid ultrasound in primary and secondary prevention of stroke. *Cor et Vasa*. 2016;58(2):e273-e278.
 - Thomas K, Lewis N, Hill B, Ainslie P. Technical recommendations for the use of carotid duplex ultrasound for the assessment of extracranial blood flow. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2015;309(7):R707-R720.
 - E.G. Grant, C.B. Benson, G.L. Moneta, et al. Carotid artery stenosis: grayscale and Doppler ultrasound diagnosis - society of radiologists in ultrasound consensus conference *Radiology*, 229 (2013), pp. 340-346

BIOMARKER PENUNJANG DIAGNOSIS SYSTEMIC SCLEROSIS

PENDAHULUAN

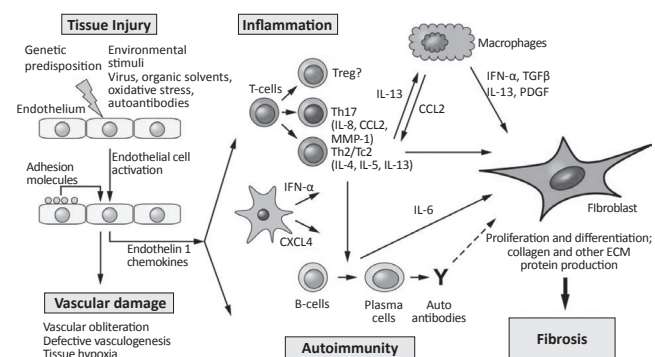
Systemic sclerosis (SSc) merupakan penyakit autoimun rematik (*Autoimmune Rheumatic Disease/ARD*) yang belum diketahui penyebabnya. Penyakit ini dikarakterisasi oleh abnormalitas mikrovaskular, fibrosis kutaneus dan visceral yang juga disertai oleh abnormalitas sistem imun. Prevalensi penyakit ini berkisar antara 150-300 kasus per 1 juta jiwa. Sama seperti penyakit autoimun lainnya, wanita memiliki risiko lebih tinggi mengalami SSc dibandingkan pria dengan rasio 4:1, selain itu etnisitas juga memainkan peran penting dalam manifestasi klinis dan mortalitas. Manifestasi dan progresivitas dari SSc berbeda-beda bergantung dari tipe SSc yang diderita pasien, maka dari itu penegakan diagnosis yang tepat dan diferensiasi tipe SSc penting untuk dilakukan di tahap awal onset penyakit, untuk meminimalisasi komplikasi di masa yang akan datang (1,2).

PATOGENESIS SYSTEMIC SCLEROSIS (SSC)

Patogenesis SSc diklasifikasikan menjadi 3 tahapan besar yaitu: vaskulopati pembuluh kecil (*small-vessel vasculopathy*), disregulasi sistem imun bawaan dan sistem imun adaptif, serta perluasan fibrosis ada kulit dan juga organ dalam. Fibrosis

merupakan kontributor terbesar dalam morbiditas dan mortalitas pasien SSc. Gejala klinis dan data histologis mengindikasikan bahwa kerusakan vaskular dan endotelial merupakan kejadian patogenik terdini dari SSc, hal tersebut bisa disebabkan oleh virus, autoantibodi, zat kimia, atau produk oksidatif (3).

Sel endotelial yang teraktivasi meningkatkan ekspresi dari molekul adhesi, seperti contohnya *vascular cell adhesion protein 1*, *intercellular adhesion molecule*, *E-selectin*, juga beberapa kemokin seperti MCP-1, MIP-1 α , dan MIP-1 β , hal ini menyebabkan rekrutmen sel-sel inflamasi. Sel endotelial juga memproduksi endotelin-1 dan *connective tissue growth factor*. Yang dapat menstimulasi proliferasi sel otot halus vaskular dan memproduksi matriks ekstraseluler. Proses penebalan dinding pembuluh secara progresif menyebabkan menyempitnya lumen kapiler dan hilangnya mikrovaskulatur, yang dapat mengakibatkan hipoksia jaringan dan stress oksidatif. Infiltrasi dari sel inflamasi juga terlihat jelas pada tahap awal penyakit dan dapat terlihat pada distribusi perivaskular serta menginisiasi perkembangan vaskulopati dan fibrosis. Secara singkat, kerusakan vaskular dan endotelial merupakan tahap paling awal pada patogenesis SSc, dilanjutkan dengan peningkatan ekspresi kemokin yang menyebabkan inflamasi serta autoimunitas, produksi sitokin dan growth factor menyebabkan peningkatan sintesis dari protein matriks ekstraseluler oleh fibroblas yang memicu fibrosis. Skema patogenesis dari SSc dapat dilihat pada Gambar 1 (1,4).



Gambar 1. Patogenesis SSc melibatkan keterkaitan antara proses vaskular, imunologis dan fibrosis.

TIPE DAN AUTOANTIBODI SYSTEMIC SCLEROSIS

Manifestasi klinis dari SSc bervariasi dari mulai hanya terbatas manifestasi kulit saja (*limited cutaneous/Lc SSc*) hingga manifestasi yang lebih luas dan melibatkan kulit dan organ dalam (*diffuse cutaneous/Dc SSc*). Kedua tipe SSc ini dibedakan berdasarkan seberapa luas manifestasi klinis kulit, tipe autoantibodi yang ditemukan dalam darah, juga pola organ dalam yang terlibat. Perbedaan antara Lc SSc dan Dc SSc dapat dilihat pada Tabel 1 (5).



Tabel 1. Perbedaan Fitur Klinis antara LcSSc dan DcSSc (6)

Fitur	LcSSc	DcSSc
Kulit	Penebalan kulit terjadi secara lambat, terbatas hanya distal bagian atas dan bawah ekstremitas, wajah, leher, dan dada bagian atas. Telangectasias dan calcinosis umum terjadi. Tidak tampak friksi tendon	Penebalan kulit terjadi lebih cepat, melebar ke bagian proksimal ekstremitas. Telangectasias dan calcinosis terjadi lebih lambat. Terdapat friksi tendon
Gastrointestinal	Dismotilitas esophagus lebih sering terjadi dibandingkan gangguan pada usus	Dismotilitas esophagus dan gangguan usus halus serta usus besar seringkali terjadi
Pulmonal	Fibrosis paru jarang terjadi dan tidak parah. Hipertensi pulmonal lebih sering terjadi	Fibrosis paru lebih sering terjadi. Hipertensi pulmonal lebih jarang terjadi
Ginjal	Jarang terjadi krisis pada ginjal	Sering terjadi krisis pada ginjal
Autoantibodi yang berasosiasi	Sebagian besar antibodi anti-sentromer (ACA)	Anti-DNA topoisomerase I antibody (ATA), (Anti-Scl-70) antibody dan Anti-RNA polymerase antibody

Tipe *systemic sclerosis* penting untuk diketahui karena berkaitan dengan perbedaan jenis penyakit yang seringkali menyebabkan komplikasi. Pada *diffuse cutaneous SSc*, prevalensi penyakit yang paling tinggi adalah fibrosis paru, kardial, gastrointestinal, dan renal sebagai penyebab kematian. Sementara pada *limited cutaneous SSc*, prevalensi paling tinggi adalah hipertensi pulmonal, kanker, dan aterosklerosis (5).

Aktivasi respon imun pada SSc menyebabkan terbentuknya autoantibodi. *Anti-nuclear antibody* (ANA) merupakan jenis autoantibodi yang paling umum ditemukan pada pasien SSc (90-95%). Pada SSc ada beberapa autoantibodi yang spesifik terhadap tipe SSc tertentu, juga dapat menentukan prognosis. Autoantibodi terhadap topoisomerase I (Topo I, ATA, Scl-70) lebih sering ditemukan pada pasien dengan dcSSc dan berasosiasi dengan komplikasi paru, ulkus digital dan progresi cacat tangan. Pada LcSSc lebih sering ditemukan antibodi anti-sentromer (ACA) dan berkaitan dengan meningkatnya risiko fibrosis paru dan hipertensi pulmonal. Pada beberapa pasien DcSSc dengan antibodi terhadap RNA polimerase III menandakan risiko krisis ginjal yang lebih tinggi (6).

PEMERIKSAAN SYSTEMIC SCLEROSIS PROFILE (SSC PROFILE)

Pemeriksaan *Systemic Sclerosis Profile* (SSc profile) adalah pemeriksaan yang dapat mendeteksi 13 antibodi untuk membedakan jenis-jenis *Systemic Sclerosis*. Adapun jenis

autoantibodi yang dapat dideteksi adalah sebagai berikut: *Diffuse SSc*: Scl-70, RP11, RP115, Fibrillarin; *Limited SSc*: CENP-A, CENP-B, Th/To, NOR90; *Overlap syndrome*: PM-Scl-75, PM-Scl-100, Anti-Ku. Pemeriksaan SSc Profile dilakukan untuk menunjang diagnosis serta diferensiasi *Systemic Sclerosis* (Diffuse atau Limited SSc). Pemeriksaan ini dilakukan jika pasien mengalami gejala yang mengarah kepada *Systemic Sclerosis*. Jenis penyakit *systemic sclerosis* perlu dibedakan pada tahap awal diagnosis untuk mengetahui progresivitas dan juga kemungkinan komorbiditas di masa yang akan datang. Hal ini dapat didukung dengan pemeriksaan SSc Profile.

PENUTUP

Mekanisme patogenesis secara keseluruhan dari SSc belum diketahui dengan jelas. Namun tahapan umum yang terjadi pada SSc adalah vaskulopati pembuluh kecil (*small-vessel vasculopathy*), disregulasi sistem imun bawaan dan sistem imun adaptif, serta perluasan fibrosis ada kulit dan juga organ dalam. Tipe SSc penting untuk diketahui pada awal penyakit untuk meminimalisasi komorbiditas dan mortalitas di masa yang akan datang. Pemeriksaan lab untuk deteksi autoantibodi pada SSc dapat menjadi pilihan tepat mendukung diagnosis serta diferensiasi tipe SSc.

Gianni Yosephine

Rujukan:

1. Fuschiotti P. Current perspectives on the immunopathogenesis of systemic sclerosis. *ImmunoTargets Ther.* 2016;:21.
2. Gelber AC, Manno RL, Shah AA, et al. Race and association with disease manifestations and mortality in scleroderma: a 20-year experience at the Johns Hopkins Scleroderma Center and review of the literature. *Medicine.* 2013;92(4):191-205.
3. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(11):1747-1755. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204424
4. Katsumoto TR, Whitfield ML, Connolly MK. The pathogenesis of systemic sclerosis. *Annu Rev Pathol.* 2011;6:509-537.
5. Pattanaik D, Brown M, Postlethwaite BC, Postlethwaite AE. Pathogenesis of systemic sclerosis. *Front. Immunol.*, 2015. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00272>
6. Sobolewski P, Maślińska M, Wiecek M, Łagun Z, Malewska A, Roszkiewicz M et al. Systemic sclerosis - multidisciplinary disease: clinical features and treatment. *Reumatologia/Rheumatology.* 2019;57(4):221-233.

INFORMASI LABORATORIUM

ISSN 0854-7165 | No. 4/2021

Redaksi Kehormatan

Drs. Andi Wijaya, Ph.D.
Prof. Dr. dr. FX Budhianto Suhadi

Penanggung Jawab

Dr. Trilis Yulianti, M.Kes.

Ketua Dewan Redaksi

Gianni Yosephine, S.Si., M.Farm

Anggota Dewan Redaksi

Siska Darmayanti, S.Si., M.Farm.
Ardian Susanto, M.Farm.
Matthew Justyn, S.Si.
Bena Zaira, S.Si.

Alamat Redaksi

PT. Prodia Widyahusada
Jl. Kramat Raya 150, Jakarta 10430
Telepon: (021) 3144182 (Hunting)
Fax: (021) 3926675
e-mail: produk@prodia.co.id
website: www.prodia.co.id



Certificate Number : JKT 0403247
Certified to QMS

September 2021 - PR0004153