

INFORMASI LABORATORIUM

ISSN 0854-7165 | No. 6/2023

PEMERIKSAAN IGFBP-3 SEBAGAI INDIKATOR UNTUK MENILAI STATUS NUTRISI PADA ANAK

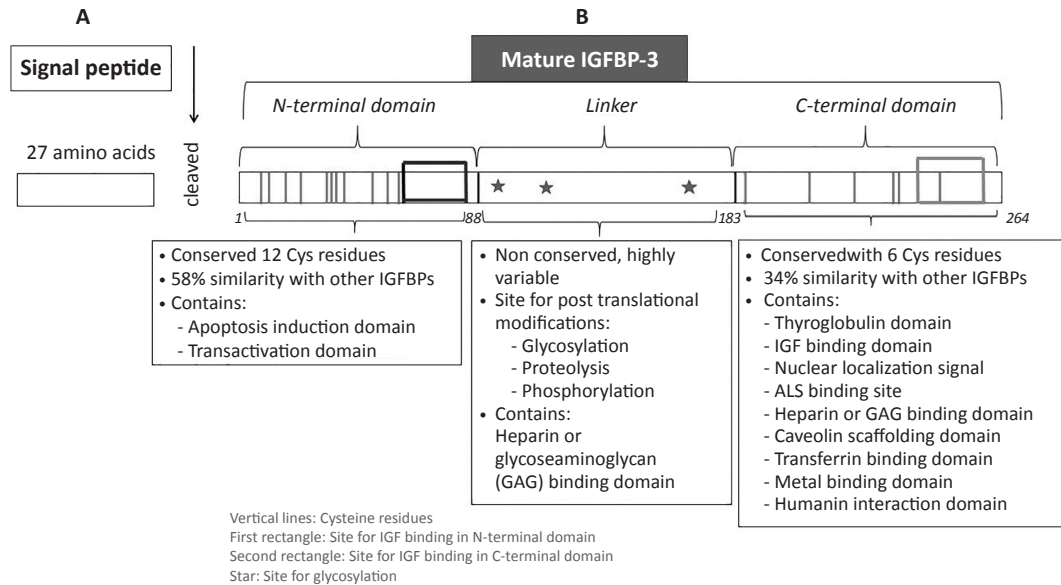
PENDAHULUAN

Malnutrisi atau gizi buruk pada anak merupakan salah satu masalah kesehatan utama di semua negara. Diperkirakan sekitar 45% dari kematian anak usia 0-59 bulan disebabkan oleh masalah tersebut. Selain sebagai penyebab kematian, dampak gizi buruk ini juga dapat mengganggu pertumbuhan dan perkembangan, kecerdasan anak, dimana masa balita merupakan masa pertumbuhan dan perkembangan yang sangat pesat. Status gizi memiliki peranan penting dalam mengendalikan faktor hormonal pertumbuhan, sehingga penentuan status gizi yang optimal diperlukan untuk pertumbuhan linier. Kekurangan gizi dapat menyebabkan resistensi dari *Growth Hormone* (GH), menurunkan produksi *Insulin Like Growth Factor Binding Protein 3* (IGFBP-3). IGFB-3 merupakan protein utama yang membawa IGF-1 ke jaringan, dimana IGF-1 adalah mediator aksi dari GH. Maka dari itu, penting untuk mengetahui konsentrasi IGFBP-3 di dalam darah sebagai indikator status nutrisi yang terkait dengan kondisi gangguan nutrisi pada anak (1).

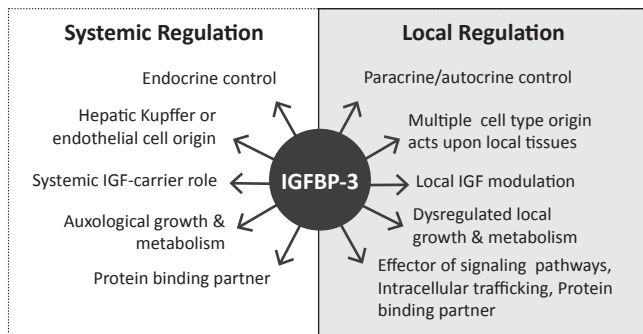
IGFBP-3 DAN STATUS NUTRISI

Pada proses pertumbuhan, faktor hormonal memiliki peranan penting. Kelenjar hipofisis anterior melepaskan hormon pertumbuhan GH yang menstimulasi produksi dari IGF-1. IGF-1 diproduksi oleh hati dan otot rangka, berperan sebagai hormon yang memperantarai efek dari GH. Dalam sirkulasi, IGF-1 terikat oleh protein yang dikenal dengan nama *Insulin Like Growth Factor Binding Protein* (IGFBP). Terdapat 6 jenis IGBP yang mengikat IGF-1, dimana IGFBP-3 merupakan protein pengikat paling besar (75-90%) mengikat IGF-1. IGFBP-3 memiliki berat molekul 28.7kDa dengan 264 asam amino, dan memiliki 3 domain sebagai struktur utama seperti yang disajikan pada Gambar 1 (2,4).

IGFBP-3 berperan dalam mengatur bioavailabilitas dari IGF-1, memodulasi beragam tindakan biologis dari IGF-1, seperti proliferasi dan diferensiasi sel, peningkatan aktivitas metabolisme, dan kelangsungan hidup sel dengan mengatur akses ke reseptor IGF-I serta memainkan beragam peranan juga dalam mengatur regulasi secara lokal dan sistemik, seperti yang dirangkum dalam Gambar 2 (5). Namun selain peranannya yang tergantung dengan IGF-1, IGFBP-3 juga mempunyai mekanisme aksi yang tidak bergantung pada IGF-1. Peranan ini yang berkaitan dengan pertumbuhan sel, dan menginduksi apoptosis (6).



Gambar 1. Struktur IGFBP-3 (3).



Gambar 2. Fungsi dari IGFBP-3 (5).

Nutrisi merupakan salah satu regulator utama dari IGF-1, konsentrasi serum IGF-1 secara signifikan berkaitan dengan energi dan/atau protein. Pada kondisi kelaparan atau kekurangan gizi, terjadinya gangguan pembongkaran energi maupun protein, yang berkaitan dengan aksi dari IGF-1, sehingga hal ini juga menyebabkan penurunan protein pengikat yakni IGFBP-3. Kondisi malnutrisi inilah yang menyebabkan degradasi secara spesifik dari IGFBP-3 karena proses katabolik berat yang terjadi. Pada kelompok studi yang diamati, kondisi malnutrisi tersebut digambarkan dengan konsentrasi IGFBP-3 yang lebih rendah sebesar 77% pada kelompok normal dibandingkan dengan nilai IGF-1 yang hanya menunjukkan penurunan sebesar 55% pada kelompok normal (6).

Pada penelitian yang dilakukan di Indonesia, anak dengan gizi rendah diketahui memiliki konsentrasi IGFBP-3 yang rendah dengan nilai 0.35 mcg/mL. Kondisi tersebut dapat memberikan efek yang dapat mengganggu perkembangan intelegensia dan pertumbuhan linier pada anak (1,6).

PEMERIKSAAN IGFBP-3

Untuk dapat menentukan konsentrasi IGFBP-3 di sirkulasi, menggunakan metode *chemiluminescent immunoassay* (CLIA) (7). Keunggulan dari Metode CLIA jika dibandingkan dengan metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA), memiliki spesifisitas lebih tinggi karena reaksi silang yang minim dari bahan natural lainnya, dan sensitivitas analitik sampai pada nilai 0,1 µg/mL. Selain itu waktu pengerjaan yang cepat sehingga ideal untuk laboratorium dengan volume sampel yang besar (8). Penilaian IGFBP-3 ini dapat memberikan gambaran konsentrasi berdasarkan usia ataupun tanner stage, yang dapat membantu dalam penentuan kondisi pertumbuhan linier anak dengan bagaimana status gizi yang digambarkan pada konsentrasi IGFBP-3.

PENUTUP

Malnutrisi atau gizi buruk pada anak merupakan salah satu masalah kesehatan utama di semua negara. Kondisi tersebut selain sebagai salah satu penyebab kematian, juga memberikan efek yang dapat mengganggu intelegensia dan pertumbuhan linier pada anak. Nutrisi menjadi hal penting yang memengaruhi pertumbuhan linier anak. Kekurangan gizi pada anak akan memengaruhi hormon pertumbuhan menjadi adanya resistensi dari GH, yang mengakibatkan turunnya produksi IGFBP-3 sebagai akibat penurunan aksi dari IGF-1, sehingga pengukuran konsentrasi IGFBP-3 dapat dijadikan sebagai indikator dari status nutrisi pada anak.

Siska Darmayanti

Referensi:

1. Rahmawati DA, Aminuddin A, Hamid F, Prihantono P, Bahar B, Hadju V. Malnutrition in children associated with low insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) levels. *Gac Sanit.* 2021;35:55-7.
2. Jogie-Brahim S, Feldman D, Oh Y. Unraveling Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3 Actions in Human Disease. *Endocr Rev.* 2009, 30(5):417- 37 .
3. Varma Shrivastav S, Bhardwaj A, Pathak KA and Shrivastav A. Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3 (IGFBP-3): Unraveling the Role in Mediating IGF-Independent Effects Within the Cell. *Front. Cell Dev. Biol.* 2020;8:286.
4. Pal P, Ghosh S, Grewal S, Sahu J, Aggarwal A. Role of hormones in persistency of lactation: A review. *Entomol Journal.* 2019; 7(2): 677-83.
5. Yamada, Perspectives in mammalian IGFBP-3 biology: local vs. systemic action. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2009; 296: C954 -76.
6. Martínez de Icaya P;Fernández C;Vázquez C;del Olmo D;Alcázar V;Hernández M. IGF-1 and Its Binding Proteins IGFBP-1 and 3 as Nutritional Markers in Prepubertal Children. *Ann Nutr Metab* 2000;44:139-43.
7. Package insert: Immulite 2000 IGFBP-3 PIL2KGB-15. Siemens Healthcare Diagnostics; 03/2018.
8. Khan M, Shah SH, Salman M, Abdullah M, Hayat F, Akbar S, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay versus chemiluminescent immunoassay: A general overview. *Scientific Scholar;* 2023; 18(1):1-3.

AUTOANTIBODI PADA BERBAGAI TIPE AUTOIMMUNE LIVER DISEASE

PENDAHULUAN

Autoimmune Liver Disease (ALD) dibagi menjadi 3 tipe utama yaitu, *autoimmune hepatitis* (AIH), *primary biliary cirrhosis* (PBC) and *primary sclerosing cholangitis* (PSC). Selain itu, terdapat juga kasus-kasus *overlap syndrome* (OS) antara AIH, PBC dan PSC. Sama halnya dengan penyakit autoimun lainnya predisposisi genetik, faktor lingkungan dan kelainan regulasi imun memicu terjadinya autoimunitas pada hati. Gejala klinis yang terjadi pada kasus ALD seringkali menyerupai gejala klinis penyakit hati lainnya, sehingga dibutuhkan pemeriksaan laboratorium untuk membedakan penyebab dari gejala yang dialami. Deteksi autoantibodi spesifik memungkinkan diferensiasi yang tepat antara penyakit hati autoimun, hepatitis karena infeksi, toksik, dan lainnya (1,2).

AUTOIMMUNE HEPATITIS (AIH)

AIH adalah penyakit inflamasi hati yang diperantarai sistem imun, ditandai dengan adanya autoantibodi, peningkatan konsentrasi IgG, dan gambaran histologis yang khas. Hepatitis autoimun dapat menyerang semua usia dan semua populasi, tanpa memandang ras dan etnis. Jumlah kejadian dan prevalensi tahunan di seluruh dunia masing-masing adalah 1,37 dan 17,44 per 100.000 orang. Prevalensi gabungan untuk populasi Asia, Eropa, dan Amerika masing-masing adalah 12,99, 19,44, dan 22,80 per 100.000. Prevalensi yang lebih rendah di Asia dibandingkan dengan populasi Eropa dan Amerika dapat dijelaskan oleh latar belakang genetik yang berbeda, seperti orang Eropa dan Amerika Utara dimana sebagian besar berkulit putih, dengan frekuensi HLA DR3 dan DR4 yang lebih tinggi pada pasien dengan hepatitis autoimun (3).

Diagnosis AIH cukup menantang karena rentang usia yang luas, penanda serologis yang heterogen, dan gambaran klinis yang beragam, mulai dari penyakit tanpa gejala hingga gagal hati fulminan. Diagnosis didasarkan pada serangkaian temuan klinis, biokimia, serologi, dan histologis, seperti konsentrasi aminotransferase yang tinggi, hipergammaglobulinemia poliklonal, IgG yang tinggi, adanya autoantibodi, dan nekrosis periportal pada histologi. Adanya autoantibodi adalah karakteristik hepatitis AIH dan telah menjadi komponen kunci dari semua versi sistem penilaian diagnostik. Pemeriksaan awal menggunakan metode *indirect immunofluorescence* (IF) serta pemeriksaan lanjutan monospesifik menjadi alternatif utama dalam deteksi autoantibodi pada AIH. Subklasifikasi serologi historis dari hepatitis autoimun bergantung pada profil autoantibodi: antibodi antinuclear (ANA) dan *anti-smooth muscle antibody* (SMA) sebagai penanda hepatitis autoimun tipe 1 dan *anti-liver-kidney microsomal antibody type 1* (anti-LKM1) dan *anti-liver-cytosol type 1* (anti-LC1) sebagai penanda hepatitis autoimun tipe 2 (4).

PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS (PBC)

PBC dianggap sebagai penyakit autoimun karena ciri khas serologisnya, yaitu adanya antibodi anti-mitokondria (AMA) dan patologi saluran empedu yang spesifik. Etiologi PBC diduga disebabkan oleh kombinasi faktor risiko genetik dan pemicu lingkungan. PBC adalah penyakit kolestatik kronis dengan perjalanan penyakit progresif yang dapat berlangsung selama beberapa dekade. Tingkat perkembangan sangat bervariasi antar pasien. Semakin banyak pasien yang diketahui mengidap penyakit stadium awal, maka semakin banyak pasien yang akan memberikan respons yang baik terhadap terapi medis, sehingga pemeriksaan untuk deteksi dini penyakit ini sangat direkomendasikan (5).

Diagnosis PBC harus dicurigai pada keadaan kolestasis kronis setelah menyingkirkan penyebab penyakit hati lainnya, khususnya pada wanita paruh baya dengan peningkatan ALP serum yang tidak diketahui penyebabnya. Diagnosis sebagian besar dipastikan dengan tes AMA. AMA ditemukan pada 95% pasien PBC sedangkan ANA dan SMA ditemukan pada hampir setengahnya. Ada lima strategi umum untuk mendeteksi AMA dalam praktik klinis, yaitu metode IF, *immunoblotting*, *enzyme immunoassay*, *Luminex beads assay*, dan *enzyme inhibition assay*. Untuk menangkap semua kemungkinan autoantibodi yang ada pada sampel pasien, direkomendasikan pemeriksaan multiplex yang dapat mendeteksi beberapa autoantibodi secara bersamaan (5).

PRIMARY SCLEROSING CHOLANGITIS (PSC)

PSC adalah penyakit hati kronis dimana peradangan dan fibrosis menyebabkan penyempitan bilier. PSC berkaitan erat dengan *inflammatory bowel disease* (IBD) dimana IBD terjadi pada sebagian besar pasien. PSC dapat diklasifikasikan sebagai penyakit langka, yang menyerang kurang dari 200.000 orang di Amerika Serikat dan kurang dari 5 per 10.000 penduduk di Eropa. Pasien PSC biasanya adalah laki-laki berusia 30-40 tahun dengan diagnosis kolitis ulserativa (UC) atau kolitis Crohn (CD) dan biokimia hati yang abnormal. Pada 25% kasus, pasien mungkin juga menderita penyakit autoimun lainnya (6).

Patogenesis PSC belum diketahui, namun sejumlah teori mekanistik telah diajukan. Kekeliruan pada mekanisme perlindungan terhadap toksisitas asam empedu telah diusulkan sebagai faktor kunci dalam perkembangan PSC. PSC memerlukan diagnosis radiologis yang bertujuan untuk menyingkirkan penyebab dari sclerosing cholangitis yang diketahui (*secondary sclerosing cholangitis*). Modalitas pilihan untuk membuat diagnosis PSC sekarang adalah *magnetic resonance cholangiography* (MRC), dengan sensitivitas dan spesifisitas masing-masing 86% dan 94%. Pemeriksaan serum fungsi hati biasanya menunjukkan profil kolestatik, namun penting untuk diketahui bahwa konsentrasi alkaline fosfatase (ALP) secara alami berfluktuasi di PSC. Pemeriksaan klinis, endoskopi, radiologi dan histologis diperlukan untuk menegaskan diagnosis penyakit UC atau CD pada pasien dengan PSC (6).

PEMERIKSAAN LABORATORIUM UNTUK ALD

Gejala klinis ketiga tipe ALD dapat saling menyerupai satu sama lain, sehingga sulit untuk menegaskan diagnosis. Pemeriksaan laboratorium dapat menjadi salah satu alternatif untuk diferensiasi dan penegakan diagnosis ALD. Berdasarkan pemanfaatannya, pemeriksaan laboratorium untuk ALD dapat

dibagi menjadi 2, yaitu pemeriksaan skrining dan pemeriksaan penunjang diagnosis (7).

Pemeriksaan skrining ALD yang memiliki sensitivitas tinggi salah satunya adalah dengan menggunakan metode *indirect immunofluorescence* (IF) dengan antigen berupa *Anti-Mitochondria Antibody* (AMA) dan juga *Anti-Smooth Muscle Antibody* (ASMA) sebagai tahap awal pemeriksaan. Pemeriksaan lanjutan atau untuk penunjang diagnosis dapat dilakukan menggunakan pemeriksaan monospesifik atau pemeriksaan multispesifik yang dapat mendeteksi berbagai autoantibodi dalam satu pemeriksaan (7).

Di Prodia pemeriksaan untuk skrining dilakukan menggunakan metode IF untuk mendapatkan sensitivitas yang tinggi, yaitu pemeriksaan AMA & ASMA IF. Substrat yang digunakan dalam pemeriksaan ini adalah substrat ginjal tikus (*rat kidney*) sebagai substrat gold standard untuk deteksi AMA dan perut tikus (*rat stomach*) sebagai substrat gold standard untuk deteksi SMA. Selain pemeriksaan AMA & ASMA IF, juga direkomendasikan pemeriksaan ANA IF, karena pada kasus AIH, ANA dapat dideteksi terutama bersama dengan ASMA. Pemeriksaan ANA IF dengan substrat *human epithelial cells* (HEp-2) menunjukkan spektrum antigen nuklear yang luas dan penilaian pola fluoresens menjadi pra diferensiasi berbagai autoantibodi (7).

Untuk penunjang diagnosis, di Prodia juga sudah menyediakan pemeriksaan *autoimmune liver disease profile* (ALD Profile). ALD Profile adalah pemeriksaan yang dapat mendeteksi 9 jenis autoantibodi dalam satu pemeriksaan dengan menggunakan metode *immunoblot*. Adapun jenis autoantibodi yang dapat terdeteksi diantaranya adalah: AMA-M2 (*pyruvate dehydrogenase complex*), M2-3E (*BPO, fusion protein of the E2 subunits of the alpha-2-oxoacid dehydrogenases of the inner mitochondrial membrane*), Sp100 (*nuclear granula protein, nuclear dots*), PML (*promyelocytic leukaemia protein, nuclear dots*), gp210 (*integral protein of the nuclear membrane, nuclear pore complex*), LKM-1 (*liver-kidney microsomes; cytochrome P450 II D6*), LC-1 (*cytosolic liver antigen type 1; formiminotransferase cyclodeaminase*), SLA/LP (*soluble liver antigen/liver-pancreas antigen*) dan Ro-52 dimana masing-masing antigen berasosiasi dengan tipe ALD. Prevalensi autoantibodi pada masing-masing jenis ALD dapat dilihat pada Tabel 1 di bawah ini (7):

Masing-masing autoantibodi memiliki prevalensi yang beragam pada tiap tipe ALD, maka dari itu pemeriksaan yang dapat mencakup banyak autoantibodi menjadi pilihan yang efektif untuk menangkap berbagai kemungkinan. SMA, LKM-1 dan SLA sudah masuk ke dalam *diagnostic scoring system* untuk AIH. Sedangkan untuk kriteria diagnosis PBC, selain AMA, biomarker penting lainnya adalah Sp100 dan gp210, dimana ketiganya sudah termasuk ke dalam pemeriksaan ALD Profile (7).

Tabel 1. Prevalensi autoantibodi pada tipe ALD : AIH, PBC dan PSC (7)

Autoimmunolog. Test marker	Prevalence AIH	Prevalence PBC	Prevalence PSC	Prevalence overlap syndrome
ANA	40% - 60% (AIH) 100% (AIH - type 1)	5% - 50%	6% - 35%	5% - 100%
dsDNA	20% - 30%			
ASMA	40% - 50% (AIH)	25% - 50%	<10%	
SLA/LP	15% - 30% (Europe, North America) 7% (Japan)			<10%
Ro-52	5% - 19%			
LC-1	10% (AIH) 35% (AIH type 2)	<5%		<10%
LKM-1	3% - 5% (AIH) 70% (AIH - type 2)			
AMA		85% - 95%	<5%	30% - 96%
M2-3E (BPO)	4%	90% - 95%		
Sp100		15% - 31%		
PML	4%	13%		
gp210	4%	26%		
Cenp		10% - 25%		
P-ANCA	10%	6% - 28%	40% - 50%	

PENUTUP

ALD yang terdiri dari AIH, PBC dan PSC merupakan penyakit hati kronis yang disebabkan oleh adanya autoimunitas. Deteksi autoantibodi, pencitraan digital dan gambaran histologis secara komprehensif dapat menunjang penegakan diagnosis dan diferensiasi tipe ALD. Pemeriksaan multispesifik yang dapat mendeteksi beberapa autoantibodi dalam satu kali pemeriksaan dapat digunakan sebagai pilihan dalam upaya penegakan diagnosis yang efektif dan relatif terjangkau.

Gianni Yosephine

Referensi:

1. Invernizzi, F.; Cilla, M.; Trapani, S.; Guarino, M.; Cossiga, V.; Gambato, M.; Morelli, M.C.; Morisco, F.; Burra, P.; Floreani, A., on behalf of Special Interest Group Gender in Hepatology of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF). Gender and Autoimmune Liver Diseases: Relevant Aspects in Clinical Practice. *J. Pers. Med.* 2022, 12, 925.
2. Liu, Q.; Li, Y.; Ma, X.; Tang, R. Epigenetics of autoimmune liver diseases: Current progress and future directions. *J. Bio-X Res.* 2019, 2, 46-55.
3. Muratori L, Lohse AW, Lenzi M. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *BMJ.* 2023 Feb 6;380:e070201.
4. Mack CL, Adams D, Assis DN, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. *J. Hepatol.* 2020;72:671-722.
5. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. Primary biliary cholangitis: 2018 practice guidance from the American Association for the study of liver diseases. *J. Hepatol.* 2018;69(1):394-419.

6. Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis - a comprehensive review. *J. Hepatol.* 2017 Jul 22;1-26.
7. Package insert. EUROLINE-Autoimmune Liver Diseases- (IgG). Package Insert Version: 20/03/2018. *EUROIMMUN.*

DETEKSI DISREGULASI ACTH PADA SINDROM CUSHING

PENDAHULUAN

Sindrom Cushing (CS) terjadi akibat paparan kronis terhadap glukokortikoid yang berlebihan, tinggi glukokortikoid dapat berasal baik dari dosis farmakologis eksogen kortikosteroid atau dari sumber endogen kortisol. Sindrom Cushing memiliki insiden estimasi sekitar 39-79 orang per sejuta dalam berbagai populasi; usia onset/diagnosis rata-rata adalah 41,4 tahun dengan rasio wanita-pria 3:1. Studi menunjukkan peningkatan prevalensi yang bervariasi pada individu dengan diabetes tipe 2 yang tidak terkontrol, hipertensi, atau osteoporosis. Sindrom Cushing (CS) memiliki berbagai manifestasi klinis seperti mudah lelah, tekanan darah tinggi, diabetes mellitus, ketidakaturan menstruasi, atau perubahan psikiatrik. Manifestasi fisik dari Sindrom Cushing meliputi *moon face*, *buffalo hump*, mudah memar, obesitas, dan hirsutisme (1,2). *Adrenocorticotrophic hormone* (ACTH) adalah hormon regulator penting yang berperan dalam sintesis kortisol, hormon ini memainkan peran sentral dalam patogenesis Sindrom Cushing. Memahami mekanisme di balik disregulasi ACTH sangat penting untuk pengembangan intervensi terapeutik dari Sindrom Cushing (3).

HUBUNGAN ACTH DENGAN SINDROM CUSHING

Pada individu sehat, produksi dari ACTH dan kortisol diregulasi oleh *hipotalamus-pituitary-adrenal* (HPA) axis dimana stimulasi hipotalamus oleh pusat sistem saraf pusat mengatur sekresi *corticotropin-releasing hormone* (CRH), yang pada gilirannya meningkatkan sekresi ACTH. ACTH merangsang sekresi kortisol oleh kelenjar adrenal, dan melakukan yang disebut sebagai *negative feedback inhibition* sehingga dapat menghambat produksi CRH maupun ACTH. Sebaliknya, disregulasi dari produksi ACTH mengalami gangguan dari mekanisme HPA axis ini menyebabkan gangguan pada konsentrasi dari ACTH dan kortisol yang berujung pada Sindrom Cushing. Disregulasi dari ACTH disebabkan oleh berbagai faktor seperti tingkat stress yang berlebih, gangguan endokrin, penyakit psikiatrik, tumor, faktor genetik dan penyakit lainnya. Sekitar 80% dari terjadinya Sindrom Cushing disebabkan karena adanya gangguan konsentrasi ACTH, sebagian besar disebabkan oleh adenoma kortikotrof (hipofisis) yang menghasilkan ACTH. Di sisi lain, tumor non-hipofisis (ektropik) juga dapat mensintesis dan melepaskan ACTH. Dalam kedua kasus tersebut, korteks adrenal mengalami hiperplasia, dan umpan balik negatif kortisol yang meningkat menekan pelepasan CRH hipotalamus dan kortikotrof normal lainnya di hipofisis anterior. Pada Sindrom Cushing yang tidak bergantung pada ACTH, penyebabnya biasanya adalah adenoma jinak yang secara mandiri mengeluarkan kortisol. Hal ini menekan pelepasan CRH dan ACTH melalui umpan balik negatif dan menyebabkan atrofi pada sel adrenokortikal (Gambar 1) (4).

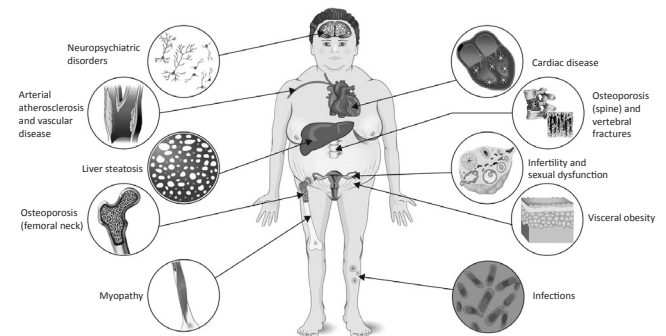
KOMPLIKASI DARI SINDROM CUSHING

Pasien dengan Sindrom Cushing memiliki tingkat kematian empat kali lebih tinggi dibandingkan dengan subjek populasi normal, hal ini disebabkan oleh komplikasi dari sindrom tersebut (Gambar 2). Sebagian besar komplikasi berkorelasi dengan efek langsung dan/atau tidak langsung dari kelebihan glukokortikoid, dan oleh karena itu, tujuan utama dalam pencegahan dan pengobatan komplikasi adalah koreksi hiperkortisolisme. Komplikasi terbanyak serta kasus

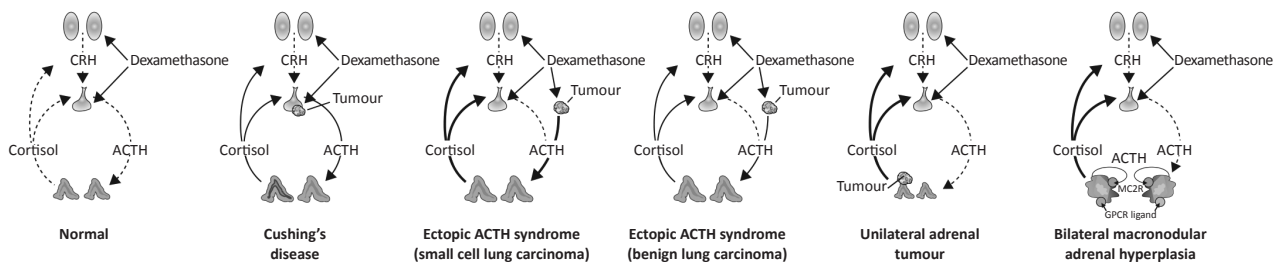
kematian terbanyak dari Sindrom Cushing adalah gangguan kardiovaskular. Hiperkortisolisme kronis berhubungan dengan peningkatan kejadian faktor risiko kardiovaskular seperti hipertensi arteri sistemik, toleransi glukosa terganggu atau diabetes, obesitas sentral, hiperlipidemia, dan hiperkoagulabilitas. Secara singkat, pasien dengan Sindrom Cushing mengembangkan manifestasi sindrom metabolik seperti resistensi insulin, adipositas visceral, dislipidemia, intoleransi karbohidrat, dan/atau diabetes mellitus tipe 2, koagulopati, dan hipertensi sebagai konsekuensi langsung atau tidak langsung dari kelebihan kortisol yang bersifat akut dan kronis. Ketidaknormalan ini meningkatkan risiko kardiovaskular global yang bertanggung jawab atas peningkatan mortalitas pada pasien-pasien ini. Oleh karena itu, kuantifikasi risiko kardiovaskular penting, terutama jika terapi tidak mengembalikan konsentrasi kortisol pada keadaan normal atau pasien mengalami kekambuhan. Selain itu, risiko kardiovaskular yang meningkat dapat tetap berlanjut setelah penyembuhan Sindrom Cushing. Pasien dengan sindrom metabolik memerlukan pengobatan hiperkortisolisme serta pengobatan faktor risiko kardiovaskular (5,6).

PENDEKATAN DIAGNOSTIK SINDROM CUSHING

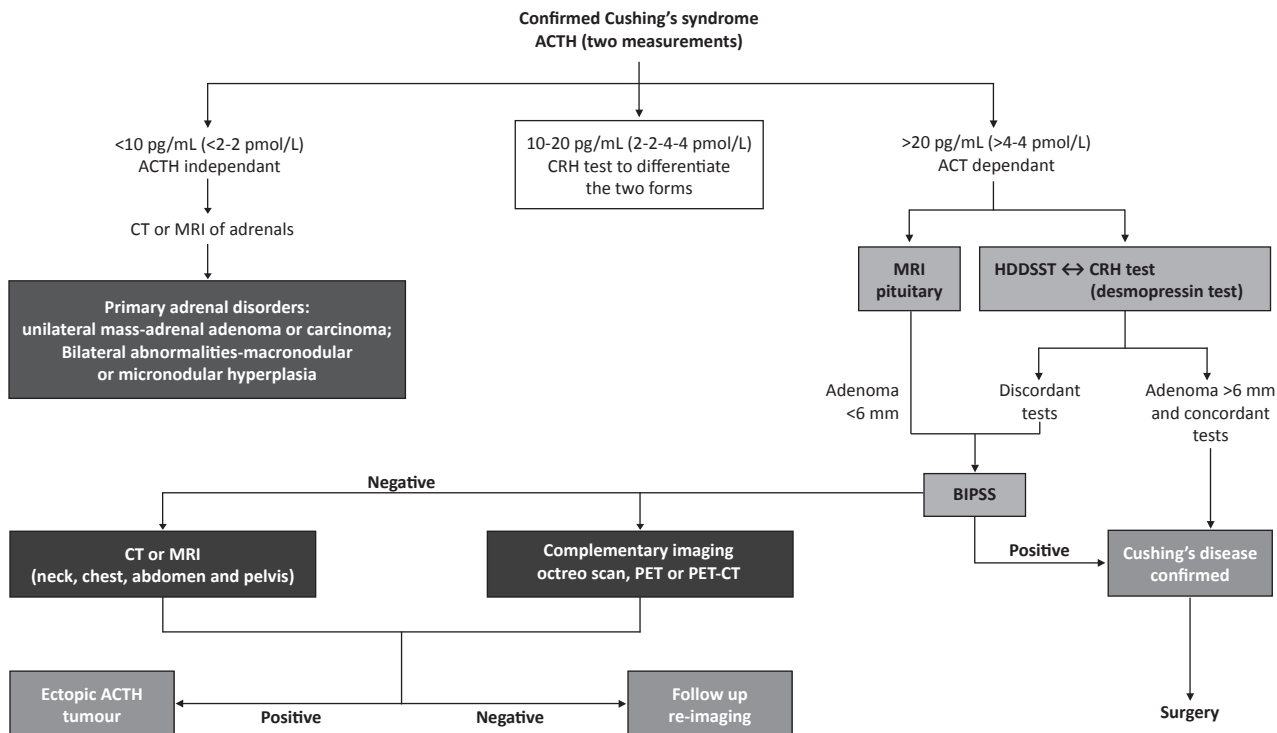
Diagnosis yang akurat terhadap penyebab mendasar Sindrom Cushing bergantung pada evaluasi menyeluruh terhadap konsentrasi hormon ACTH dan kortisol. Diferensiasi antara etiologi Sindrom Cushing yang tergantung pada ACTH dan



Gambar 2. Komplikasi dari Sindrom Cushing (5).



Gambar 1. Jenis-jenis disregulasi dari ACTH (4).



Gambar 3. Diagram mekanisme diagnosis dari Sindrom Cushing (5).

yang tidak tergantung pada ACTH penting untuk membimbing keputusan pengobatan. Teknik pemindaian lanjutan, seperti MRI kelenjar pituitari dan sampling sinus petrosal, memainkan peran sentral dalam indentifikasi sumber produksi ACTH yang berlebih. Strategi pengobatan saat ini untuk Sindrom Cushing bertujuan untuk normalisasi konsentrasi kortisol dan mengurangi gejala klinis yang terkait dengan kelebihan hormon. Intervensi bedah, agen farmakologis yang menargetkan steroidogenesis adrenal, dan terapi yang ditujukan ke kelenjar pituitari adalah beberapa terapi yang digunakan saat ini.

Konsentrasi plasma ACTH yang menurun (<2,2 pmol/L atau <10 pg/mL) pada pasien dengan hiperkortisolisme endogen yang jelas biasanya menunjukkan Sindrom Cushing yang diderita disebabkan oleh penyebab gangguan adrenal dependen. Nilai ACTH antara 2,2 pmol/L dan 4,4 pmol/L (10 pg/mL dan 20 pg/mL) menunjukkan adanya status gangguan ACTH subklinik tetapi jika gejala dari Sindrom Cushing moderat hingga parah, kemungkinan besar gangguan disebabkan ACTH dependen (5).

PENUTUP

Sebagai kesimpulan, disregulasi hormon ACTH adalah faktor sentral dalam perkembangan Sindrom Cushing. Kemajuan dalam biologi molekular, genetika, dan teknik diagnostik telah memperluas pemahaman kita tentang hubungan

yang kompleks antara ACTH dan kortisol dalam patogenesis gangguan endokrin langka ini. Penelitian terus-menerus terhadap mekanisme molekular dan intervensi terapeutik yang menargetkan disregulasi ACTH sangat penting untuk meningkatkan manajemen dan hasil Sindrom Cushing.

Matthew Justyn

Referensi:

1. Buliman A, Tataranu LG, Paun DL, Mirica A, Dumitrache C. Cushing's disease: a multidisciplinary overview of the clinical features, diagnosis, and treatment. *J Med Life*. 2016 Jan-Mar;9(1):12-8.
2. Hine J, Schwell A, Kairys N. An Unlikely Cause of Hypokalemia. *J Emerg Med*. 2017 May;52(5):187-91.
3. Broersen, L. H. A., van Haalen, F. M., Kienitz, T., Biermasz, N. R., Strasburger, C. J., Dekkers, O. M., & Pereira, A. M. (2019). Sex Differences in Presentation but Not in Outcome for ACTH-Dependent Cushing's Syndrome. *Front. Endocrinol*, 10, 580.
4. Lacroix, A. et al. (2015) 'Cushing's syndrome', *The Lancet*, 386(9996), pp. 913-27.
5. Pivonello, R. et al. (2016) 'Complications of Cushing's syndrome: State of the art', *Lancet Diabetes Endocrinol*, 4(7), pp. 611-29.

INFORMASI LABORATORIUM

ISSN 0854-7165 | No. 6/2023

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

Dr. Siska Darmayanti, S.Si., M.Farm
Bernadette Vania Lundina Arman S.Ked., M.A.
Matthew Justyn, S.Si., M.Farm.Klin.
Bena Zaira, S.Si., M.Farm.Klin.
Amadea Risanggita Kinanthi, S.Si

Alamat Redaksi

PT. Prodia Widyahusada, Tbk.
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