

ANALISIS LABORATORIUM KELAINAN MUSKULOSKELETAL



*Bagian Patologi Klinik
FK Unissula*



TRAUMA



Trauma → jaringan (otot, tulang, tendo):

- Inflamasi-infeksi
- pembuluh darah robek ? → perdarahan
- Kerusakan jaringan (otot, tulang)

INFLAMASI-INFEKSI

● LED

- meningkat hampir pd semua keadaan inflamasi
- Tdk eksklusiv utk proses inflamasi
- Dipengaruhi: sdm (Σ & bentuk), protein plasma, mekanik
- Infx \rightarrow perub protein plasma \downarrow katabolisme \uparrow (hipoalbuminemia), hiper γ globulinemia, hiperfibrinogenemia

☯ (↑) palsu:

- Anemia dg Σ sdm \downarrow (1% penurunan Ht--- LED $\uparrow \pm 1$ mm/jam)
- Hipoalbuminemia
- Hipergamaglobulinemia
- Hiperlipoproteinemia

☯ (↓) palsu:

- Polisitemia
- Hemoglobinopati + bentuk sdm abN
- agamaglobulinemia

● Σ & hitung jenis leukosit

- ★ Leukositosis terutama dg neutrofilia (infx bakteri)
- ★ (\uparrow) palsu: exercise, stres mental, terpapar sinar matahari langsung, konvulsi, anestesi, keadaan toksik, gangguan metabolik, hemolisis
- ★ (\downarrow) palsu: malnutrisi, disfungsi sumsum tulang, penyakit kolagen
- ★ Hitung jenis: Limfositosis nyata, limfopenia, eosinofilia

● Fraksinasi Serum Protein

- ❖ Elektroforesis protein
- ❖ Albumin 63%, α 1 globulin 3%, α 2 globulin 6%, β globulin 9%, γ globulin 15%
- ❖ Acute inflammatory pattern:
 - ✓ Inflamasi sistemik akut berat: Albumin $\downarrow\downarrow$, \uparrow α 1 & α 2 globulin, β globulin \downarrow
- ❖ Chronic inflammatory pattern:
 - ✓ γ globulin \uparrow



● CRP

- Salah 1 protein fase akut
- Golongan protein, disintesis hati (\approx sitokin)
- Kadar meningkat 100x atau lebih pada inflamasi akut \rightarrow marker inflamasi, infeksi, kerusakan jaringan
- pe \uparrow an dalam serum terjadi 6-9 jam setelah infx/kerusakan jaringan
- Nilai puncak tercapai setelah 1-3 hari
- Tinggi & lama peningkatan \sim berat ringan reaksi peradangan akut
- Reaksi $\downarrow \rightarrow$ CRP \downarrow dlm 3-4 hr \rightarrow N dlm >2 mgg
- Follow up \rightarrow serial
- Peningkatan sintesis \rightarrow peningkatan viskositas plasma (LED \uparrow)

PERDARAHAN

- Hematologi:
 - Hemoglobin ↓
 - Jumlah eritrosit ↓
 - Leukosit ↑
 - Trombosit bentuk besar
 - MCH, MCV (N)
 - Retikulosit ↑

KERUSAKAN JARINGAN OTOT & TULANG

- Enzim bisa merupakan petanda suatu kerusakan jaringan (otot, tulang)
- Enzim: katalisator yang menggalakkan reaksi tanpa ikut bereaksi dalam proses metabolisme tubuh
- Enzim mempunyai substrat spesifik & hasil reaksinya spesifik

● Macam-macam enzim:

- ❁ Enz plasma: faktor koagulasi (I,V,VII) yang bereaksi dalam plasma
- ❁ Enz ekstraseluler: Bereaksi dg substrat ekstraseluler. Diproduksi kelenjar eksokrin (Amilase, Lipase)
- ❁ Enz intraseluler:
 - × Sitoplasma (LDH, GPT, GOT, Aldolase)
 - × Mitokondria (GOT, GLDH, MDH)
 - × Lisosom (Hidrolase, Acid fosfatase)
 - × Ribosom (CHE)
 - × Membr sel sal empedu (GGT, Alkali fosfatase)
- ❁ Isoenzim: Prot yg mengkatalisis reaksi yg sama pada spesies sama tp berbeda scr fisik & kimia

❁ Contoh isoenzim: LDH 1-5, CPK (MM,MB,BB), fosfatase (Alkali, asid)

❁ Penyebab kenaikan enzim:

- Kematian sel, nekrosis, kebocoran membran sel
- Adanya stimuli pada sel
- Bertambahnya populasi sel
- Penurunan kecepatan ekskresi dalam plasma

❁ Penyebab penurunan enzim:

- Penurunan → populasi sel
- Keadaan malnutrisi → def protein → sintesa enz ↓

Kreatin fosfokinase/Kreatinkinase= CPK/CK

- ☯ Mengkatalisis pertukaran fosfat scr reversibel antara kreatin & ATP.
- ☯ Penting dlm proses penyimpanan & pelepasan energi dlm sel
- ☯ Dijumpai dlm: sel otot bergaris, otot jantung & sel otak
- ☯ Kegunaan dlm diagnostik:
 - Distrofi otot progresif (↑ bisa > 5x normal, pd stadium lanjut CPK turun lagi)
 - Infark miokard : Terjadi kenaikan pd 48 jam pertama, turun lagi sesudah hr ke 3

Isoenzim CPK: Molekul yg tersusun dr rantai dimer
(M= muskuler, B= brain)

CPK pd otak: CKBB

otot bergaris: 90% MM, 10% BB

otot jantung: 60% MM, 40% MB

Pd kerusakan otot bergaris hanya terjadi kenaikan
CKMM & pd kerusakan otot jantung hanya terjadi
kenaikan CKMB

Aktivitas serum CK mrpk subyek thd variasi²
fisiologis. Contoh: aktivitas serum mrpk fungsi dr
massa otot individual $\Rightarrow \text{♂} > \text{♀}$

Kondisi yg meningkatkan Kreatin Fosfokinase:

- ☹ Peningkatan tegas ($\geq 5 \times N$) terjadi pd Dystrofia muscularis, Poliomyositis, infark miokard
- ☹ Peningkatan R-S (2-4x N) terjadi pd kerja otot yg sangat berat, trauma, tindakan bedah, injeksi im, miopatika

🔴 Pengukuran konsentrasi enzim (umum):

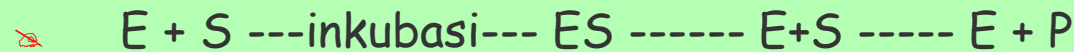
- Secara langsung sukar dilakukan
- Cara: mengukur aktivitas katalitiknya yg akan menunjukkan konsentrasi enzim
- 1 unit aktivitas enzim: Σ enzim yg dapat mengkatalisis perubahan 1 U mol substrat per menit pd kondisi tertentu
- Bbrp faktor yg mempengaruhi aktivitas enzim: Suhu, waktu, PH, konsentrasi substrat

• Cara pengukuran aktivitas enzim:

- ✎ Mengukur penurunan substrat
- ✎ Mengukur Σ produk yg dihasilkan dlm waktu yg ditentukan

• Metode:

• End point (2 point measurement)



✎ Yg diukur pd titik akhir reaksi:

- Sisa substrat
- Produk yg terbentuk

✎ Prinsip kolorimetrik (spektrofotometer)

• Kinetik (continuous measurement)

✎ Menggambarkan aktivitas enzim scr nyata

✎ Pengukuran di beberapa titik

• Pengukuran isoenzim menggunakan metode elektroforesa

🔴 Spesimen: (CK)

- 🧴 Serum

- 🧴 Plasma heparin

- 🧴 Aktivitas penuh dpt menetap slm 4 jam pd suhu ruang, 8-12 jam (4°C)

- 🧴 Inaktivasi oleh cahaya terang & peningkatan PH

- 🧴 Hemolisis derajat ringan masih bisa ditoleransi krn eritrosit tidak mengandung aktivitas CK

🔴 Nilai rujukan:

Laki-laki: < 160 IU/L, wanita: < 130 IU/L

Bayi 2-3x dewasa

Alkali Fosfatase (ALP)

- ☑ Segolongan fosfatase yg mempunyai PH optimum 9-10,5.
- ☑ Organ yg mrpk sumber penting: tulang, usus halus
- ☑ Wanita hamil: ALP dibentuk ol plasenta
- ☑ Kehamilan trimester 2-3 aktivitas meningkat 2x(N)
- ☑ Serum: Terbanyak berasal dr tulang

- ☑ Osteoblastik, osteoklastik: meningkat
- ☑ Aktivitas ALP pd anak > dewasa (osteoblastik)
- ☑ Sel tulang yg mengekskresi ALP: osteoblas
- ☑ Makan makanan berlemak menyebabkan pelepasan ALP dr usus meningkat
- ☑ Penyakit tulang yg disertai peningkatan aktivitas ALP → kelainan yg disertai peningkatan aktivitas osteoblastik: Keganasan tulang, metastasis tulang, paget, osteomalasia, rickets

🔴 Spesimen (ALP):

- 📖 Terbaik: Serum
- 📖 Tunda: Simpan 2-8°C (<2hr)

🔴 Dasar Pemeriksaan:

- 📖 ALP dlm serum diukur dg melihat kecepatan dr hidrolisis ester phosphatase dlm kondisi tertentu.
- 📖 p-Nitrophenyl phosphat dihidrolisis menjadi p-Nitrophenol & phosphat anorganik.
- 📖 Kecepatan hidrolisis p-NPP sebanding dg aktivitas ALP (405 nm)
- 📖 $p\text{-NPP} + \text{H}_2\text{O} \xrightarrow{\text{ALP}} p\text{-Nitrophenol} + \text{H}_2\text{PO}_4$

🔴 Nilai Rujukan:

23-88 IU/L (30°C), 35-123 IU/L (37°C)



OSTEOARTRITIS

Pendahuluan

- ☠️ Gangguan pd sendi yg bergerak, bersifat kronik, progresif lambat, tidak meradang, ditandai deteriorasi & abrasi rawan sendi + pembentukan tulang baru pd permukaan sendi.
- ☠️ Bentuk artritis paling umum
- ☠️ Wanita
- ☠️ > 45 th
- ☠️ Sintesis proteoglikan & kolagen ≠ penghancuran ⇒ pembentukan ≠ kebutuhan
- ☠️ Tulang rawan sendi kehilangan sifat kompresibilitas yg unik
- ☠️ Sendi yg harus memikul beban berat (lutut, panggul, vert lumbal, servikal, jari---distal)

Gambaran Klinis

- ❁ Nyeri sendi (tumpul) terutama bila bergerak/menanggung beban, berkurang bila istirahat
- ❁ Kekakuan sendi pagi hari
- ❁ Keterbatasan dlm gerakan (ekstensi)
- ❁ Nodus Heberden (interfalangs distal)
- ❁ Nyeri kepala (vertebra cervicalis)

Diagnosis

- ⇒ Anamnesis
- ⇒ Pemeriksaan fisik
- ⇒ Pemeriksaan Laboratorium
- ⇒ Pemeriksaan Radiologi

Pemeriksaan Laboratorium

- Osteoarthritis → arthritis lokal ⇒ pemeriksaan khusus?
- RF bisa ditemukan dlm serum (RF ↑ scr normal pd ↑ usia)
- Sinovitis luas → LED ↑



ARTRITIS REUMATOID



Pendahuluan

- Merupakan penyakit inflamasi yang bersifat sistemik, kronik dan berlangsung progresif.
- Lokasi inflamasi dominan pada membrana sinovia sendi
- Inflamasi terjadi karena interaksi faktor predisposisi genetik (HLA DR-4) & faktor presipitasi dari luar tubuh (eksogen) yang belum jelas diketahui (diduga akibat diproduksinya autoantigen tubuh)
- Derajat berat ringannya AR bervariasi (ringan ~ self limited s/d kronik progresif)

Gambaran Klinik:

- ♣ Bervariasi antar individu
- ♣ Prodormal: demam ringan, mialgia, fatigue, nafsu mkn ↓, malaise
- ♣ Awitan serangan mengenai >5 sendi (simetris), akut---kronik, lebih frekuen pd musim dingin
- ♣ Reversibel - ireversibel

Gejala :

- ☠ Kaku sendi pagi hari
Durasi lama: RA (≥ 1 jam), durasi pendek: OA ($\leq 30'$)
→ inflamasi pada sinovia sendi
- ☠ Gejala inflamasi lain: Nyeri, panas, pembengkakan sendi, berkurangnya lingkup gerak sendi
Bengkak & nyeri → kenaikan tekanan sinovia sendi
⇒ inflamasi akut
Inflamasi kronik: vaskularisasi↓, granulasi, fibrosis ---seolah membaik, tp proses inflamasi tetap berlanjut.
Lab: anemia ringan, LED ↑

☠ Kerusakan sendi
radiologi: Rawan sendi hilang
→ permukaan tulang bergesekan →
krepitasi saat gerak (palpasi/auskultasi)

Pemeriksaan Laboratorium

- Hb → Anemia ringan s/d sedang
- Σ leukosit N/↑
- Aktif: Σ trombosit ↑
- MCH N/↓, MCV N
- Σ sdm ↓
- LED ↑
- CRP ↑
- Cairan sendi: Eksudat (prot ↑, glukosa ↓, pmn ↑)
- RF (+)

Reumatoid Factor/Faktor Rematoid (RF)

- ✓ Autoantibodi dg epitop dr bag Fc IgG
- ✓ Berupa imunoglobulin (Ig M, IgG, IgA, IgE tetapi hanya IgM yang mudah dideteksi)
- ✓ 75% penderita AR, FR (+)
- ✓ FR (+): kelainan autoimun (SLE, skleroderma, poliomyositis, vaskulitis)
- ✓ AR dg FR (+) memprediksikan kerusakan sendi lebih progresif dibanding penderita AR dg FR (-)

☑ Metode pemeriksaan:

🖱 Tes aglutinasi/fiksasi lateks

- Sangat sensitif, tidak spesifik \Rightarrow (+) palsu
- Semikuantitatif \rightarrow titer:
 - ♣ (+) ringan utk titer dg pengenceran 1/20 - 1/40
 - ♣ (+) utk titer dg pengenceran: 1/80 (1+), 1/160 (2+), 1/320 (3+), 1/640 (4+), 1/1280 (5+)

🖱 Tes Rose-Waaler

- \rightarrow tes hemaglutinasi: Menggunakan eritrosit domba yg dilapisi hemolisin kelinci
- \rightarrow Lebih spesifik dibanding tes lateks
- \rightarrow Hasil (+) palsu dijumpai bila serum mgdg antibodi heterofil

☞ RIA & cara Imunodifusi

- Kuantitatif
- Lebih tepat
- Hasil (-) dg cara aglutinasi & Rose-Waaler blm menjamin tidak ada RF → RF dlm serum telah membentuk kompleks dg Ig natif

GOUT

Pendahuluan

- ❁ Gout mrpk istilah yg dipakai utk sekelompok gangguan metabolik yg ditandai meningkatnya kadar asam urat serum (hiperurisemia)
- ❁ Primer: Akibat langsung pembentukan asam urat tubuh yg berlebihan atau akibat penurunan ekskresi asam urat
- ❁ Sekunder: Pembentukan asam urat berlebihan/ekskresi asam urat yg berkurang akibat proses penyakit/pemakaian obat tertentu

❁ Masalah:

- ☠️ Jk terbentuk kristal dr monosodium urat monohidrat pada sendi & jaringan sekitarnya
- ☠️ Kristal-kristal berbentuk jarum → reaksi peradangan ---- nyeri hebat
- ☠️ Endapan kristal → kerusakan hebat sendi & jaringan lunak.

❁ 95% pria

❁ Diit, BB, gaya hidup

❁ Pemeriksaan laboratorium:

- Kadar asam urat serum ↑↑↑
- cairan sendi: Kristal asam urat (jarum)
- Petanda inflamasi

ASAM URAT

- ★ Produk akhir purin (bagian as.nukleat)
- ★ Sintesa: Hati (ens.xanthine oksidase)
- ★ Sumber purin:
 - Daging/organ tubuh
 - Kacang-kacangan
 - Ragi
- ★ Kadar (N) : ♂: 0,12-0,24mg/dl, ♀ 0,09-0,36mg/dl

★ Arti klinis:

✂ Hiperurikemi

- x [asam urat] ↑ dalam darah
- x Ditimbun di jar lunak terutama sendi (gout)
- x Mengendap dalam ginjal/sal kemih
- x → kristal urat
- x Predisposisi: alkoholisme, diet tinggi purin, cacat metabolik
- x ~ produksi urat & efisiensi ekskresi ginjal
- x Produksi >> krn perombakan as nukleat berlebihan, metabolisme purin abN



OSTEOPOROSIS

Pendahuluan

- penyakit metabolik tulang \downarrow massa tulang \downarrow \rightarrow kekuatannya \downarrow \rightarrow ambang patah tulang (keluhan klinis (-)) ----- komplikasi fraktur
- Akibat pembentukan tulang \neq penghancuran tulang
- WHO: Def \sim densitas tulang (articulatio coxae) \rightarrow (N): densitas $> 833 \text{ mg/cm}^2$, osteopenia: $648\text{-}833 \text{ mg/cm}^2$, osteoporosis: $< 648 \text{ mg/cm}^2$ (+ fraktur)

Komposisi & Metabolisme Tulang

- ★ Tulang dibentuk mulai trimester 3 kehamilan (tl.woven)---lahir: tl.lamelar (Ca: 25 gr)----tumbuh----matang (Ca 1000gr)
- ★ Tulang td 70% bhn mineral & 30% zat organik
- ★ Bhn **organik**: matriks & sel.
- ★ Matriks td 95% kolagen & 5% non kolagen
- ★ **Mineral**: {Ca, PO₄} --- membentuk deposit halus & mengendap: hidroksiapatit, ion sitrat, karbonat, Fluorida, hidroksida, klorida, magnesium, natrium

- ★ Sel-sel tulang → pembentukan tulang (bone formation) & resorpsi tulang (bone resorption)
- ★ Osteoblas → pembentukan tulang
- ★ Osteoklas → resorpsi tulang
- ★ Osteosit: osteoblas dewasa → mengontrol mineralisasi lokal & pertukaran mineral antara tulang & plasma
- ★ Enzim yg berperan dlm metabolisme tulang:
Alkali phosphatase : Produk osteoblas aktif & osteosit muda

Faktor Risiko

- ☠ Sex (♀)
- ☠ Usia (>70th)
- ☠ Ras: Asia
- ☠ Menopause dini
- ☠ Aktivitas <<
- ☠ Merokok
- ☠ Minum alkohol
- ☠ Konsumsi kafein >>
- ☠ < Ca
- ☠ < sinar matahari (membentuk vit D endogen)

Predileksi

Predileksi dg risiko terbesar utk terjadi fraktur pd osteoporosis:

- ♣ Tulang panggul
- ♣ Pergelangan
- ♣ Tulang vertebra

Pengobatan osteoporosis dg komplikasi fraktur sangat sulit & perlu waktu-biaya besar \Rightarrow pencegahan dg deteksi dini!!

Diagnosis

Cara:

- ★ Anamnesis
- ★ Pemeriksaan fisik
- ★ Pemeriksaan radiologi
- ★ Biopsi tulang
- ★ Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan Laboratorium

☯ Tujuan

- Skreening
- Monitoring terapi → Parameter biokimiawi mrpk indikator sensitif dlm menentukan adanya bone turnover
- Menentukan etiologi osteoporosis sekunder

☯ Parameter Biokimiawi

🌸 Pembentukan tulang (Bone formation)

➡ Alkali phosphatase (ALP)

- sensitivitas & spesifisitas rendah
- reaksi silang dg 4 isoenzim ALP (hati, usus, plasenta, ginjal)

⇒ Alkali phosphatase (ALP)

→ sensitivitas & spesifisitas rendah

→ reaksi silang dg 4 isoenzim ALP
(hati, usus, plasenta, ginjal)

⇒ Alkali Phosphatase Spesifik Tulang (BAP)

✓ Isoenzim spesifik tulang

✓ Dihasilkan osteoblas

✓ Terikat protein membran

✓ Terlibat dlm pembentukan & mineralisasi tulang

✓ Stabil dlm serum

✓ Waktu paruh cukup lama

✓ Metode pemeriksaan: Elektroforesis,
ELISA

➔ Osteocalcin (OC)

- ✓ Polipeptida
- ✓ Disintesis ol osteoblas di bwh pengaruh vit D
- ✓ Disekresi ke dlm cairan interstitial tulang
- ✓ Berperan penting pd proses mineralisasi tulang
- ✓ Sebag kecil OC yg dihasilkan osteoblas masuk sirkulasi
- ✓ Pd proses resorpsi tulang fragmen OC dilepas juga ke sirkulasi
- ✓ Yg diukur secara imunokimiawi adlh campuran OC terkarboksilasi & fragmen OC → berubah scr kuantitatif & kualitatif pd berbagai penyakit tulang metabolik

⇒ Procollagen Type I Propeptida (PICP & PINP)

- ✓ Propeptida ini dipakai sbg parameter utk sintesis kolagen
- ✓ Terdapat di dalam tulang, kulit, jar lunak
- ✓ Dibersihkan di peredaran sel-sel endotel hati → kadar dlm serum & urin dipengaruhi fungsi hati
- ✓ BM 100kD → \neq GFR

| Parameter | Asal | Spesimen | Metode | Spesifisitas |
|--|-------------------------------|-----------------|-----------------------------|--|
| Alkali Phosphatase (ALP) | Tulang, hati, plasenta, usus | Serum | Kolorimetri | Reaksi silang dg isoenzim dr hati, plasenta, usus |
| Alkali Phosphatase spesifik tulang (BAP) | Tulang | Serum | Elektroforesis, IRMA, ELISA | Produk khusus osteoblas |
| Osteocalcin (OC) | Tulang | Serum | RIA, ELISA | Produk khusus osteoblas |
| PICP & PINP | Tulang, kulit, jaringan lunak | Serum | RIA, ELISA | Produk khusus osteoblas & fibroblast yg berproliferasi |

❁ Resorpsi tulang (Bone resorption)

⇒ Hidroksiprolin (OHP)

- ✓ Kolagen fibrilar (50% dlm tulang) kaya asam amino hidroksiprolin (OHP) & hidroksilisin (OHL), keduanya diekskresi ke dlm urin shg dpt dipakai sbg parameter utk resorpsi tulang

• Hidroksilisin Glikosida (OHL)

- ✓ OHL tdk dimetabolisme di hati → parameter yg lebih sensitif krn kadar dlm urin tdk dipengaruhi diit

⇒ Piridinolin (PYD) & Deoksipiridinolin (Dpd) Crosslink

- ✓ Penguat mekanik tulang yg menghubungkan molekul kolagen dg fibril kolagen.
- ✓ Pd penguraian tulang oleh osteoklas, Pyd & Dpd dilepaskan ke dlm sirkulasi & diekskresikan ke dlm urin dlm bentuk bebas (40%) & dlm bentuk terikat dg peptida (60%)
- ✓ Tidak dimetabolisme di hati
- ✓ Keunggulan:
 - Spesifik utk kolagen tulang dewasa
 - Tdpt khusus pd kolagen tulang
 - Tak dipengaruhi diit
- ✓ Spesimen: urin pagi, tak perlu diit
- ✓ Pengukuran dikoreksi dg kreatinin urin (rasio Pyd atau Dpd crosslink/kreatinin)

⇒ N-Telopeptida Crosslink (NTx)

- Produk degradasi langsung dr penguraian tulang oleh osteoklas
- Diekskresikan ke dalam urin dlm bentuk stabil
- Tidak dipengaruhi diet

| Parameter | Asal | Spesimen | Metode | Spesifisitas |
|------------------|---|-----------------|---------------|--|
| OHP | Tulang, kartilago, kulit, darah, jaringan lunak | urin | Kolorimetri | Semua kolagen baru & dewasa, dipengaruhi diit |
| Pyd | Tulang, kartilago | urin | ELISA | Kolagen tulang & kartilago kolagen dewasa, tidak dipengaruhi diit |
| Dpd | Tulang, gigi | urin | ELISA | Kolagen tulang dewasa, tidak dipengaruhi diit |
| NTx | Tulang, kulit | urin | ELISA | Kolagen tipe I, kadar tertinggi berasal dr tulang |