

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 $\uparrow \pm 1\text{mm/jam}$)
- Hipoalbuminemia
- Hiperгамaglobulinemia
- Hiperlipoproteinemia

☯ (-) palsu:

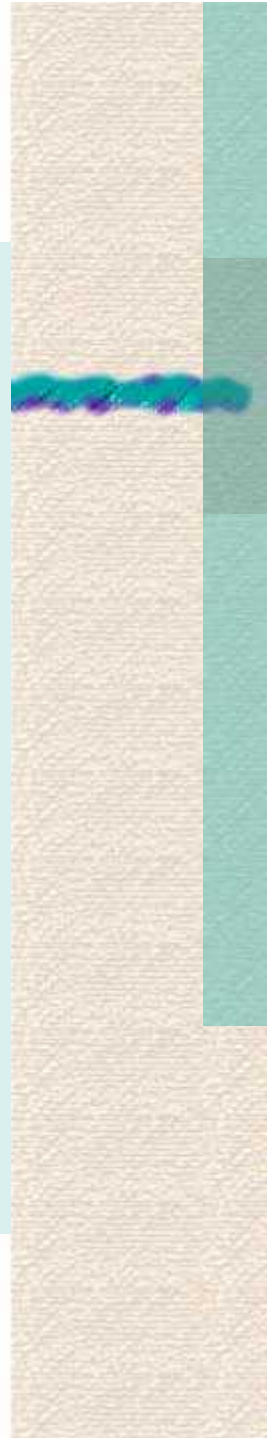
- Polisitemia
- Hemoglobinopati + bentuk sdm abN
- agamaglobulinemia

● d & hitung jenis leukosit

- ★ Leukositosis terutama dg neutrofilia (infx bakteri)
- ★ (+) palsu: exercise, stres mental, terpapar sinar matahari langsung, konvulsi, anestesi, keadaan toksik, gangguan metabolik, hemolisis
- ★ (-) 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 (sitokin)
- Kadar meningkat 100x atau lebih pada inflamasi akut → **marker inflamasi, infeksi, kerusakan jaringan**
- pe↑an dalam serum terjadi 6-9 jam setelah infx/kerusakan jaringan
- Nilai puncak tercapai setelah 1-3 hari
- Tinggi & lama peningkatan ~ berat ringan reaksi peradangan akut
- Reaksi ↓ → CRP ↓ dlm 3-4 hr → N dlm >2mgg
- Follow up → serial
- Peningkatan sintesis → peningkatan viskositas plasma (LED↑)

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

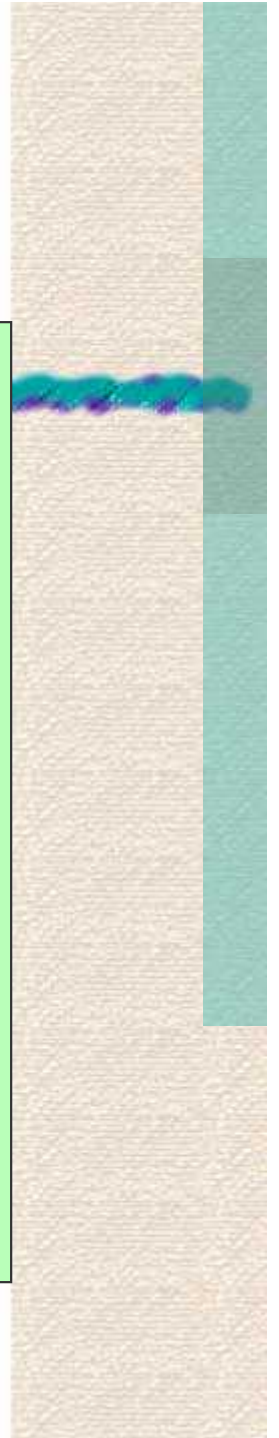
Aktivitas serum CK mrpk subyek thd variasi2
fisiologis. Contoh: aktivitas serum mrpk fungsi dr
massa otot individual \Rightarrow >

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:

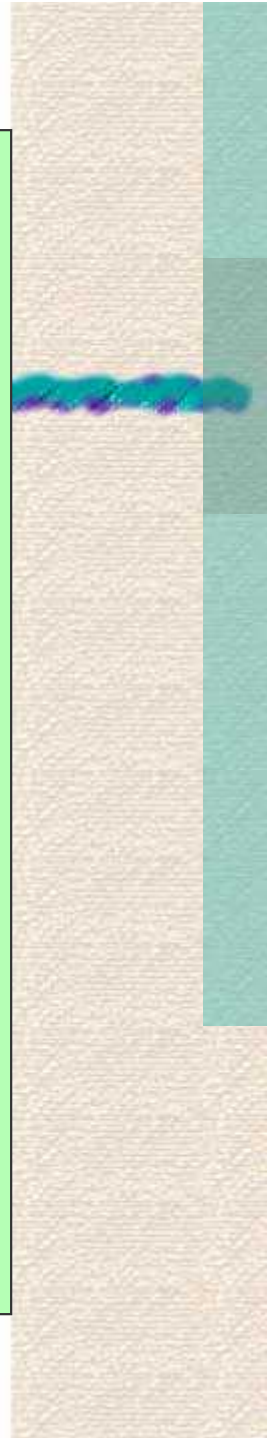
🌀 End point (2 point measurement)

- ✂ $E + S \text{ ---inkubasi--- } ES \text{ ----- } E+S \text{ ----- } E + P$
- ✂ 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 ↑



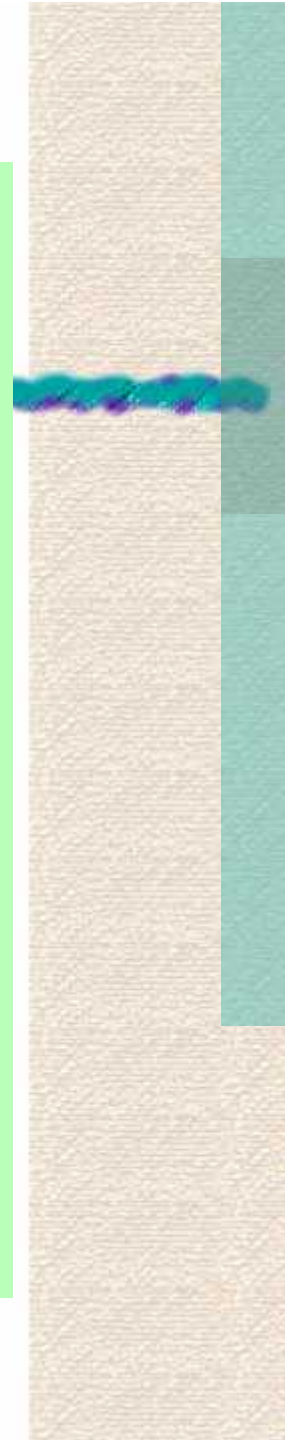
Kerusakan sendi

radiologi: Rawan sendi hilang

→ permukaan tulang bergesekan →
krepitasi saat gerak (palpasi/auskultasi)

Pemeriksaan Laboratorium

- Hb → Anemia ringan s/d sedang
- Σ leukosit N/ \uparrow
- Aktif: Σ trombosit \uparrow
- MCH N/ \downarrow , MCV N
- Σ sdm \downarrow
- LED \uparrow
- CRP \uparrow
- Cairan sendi: Eksudat (prot \uparrow , glukosa \downarrow , pmn \uparrow)
- 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 Immunodifusi

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

GOUT

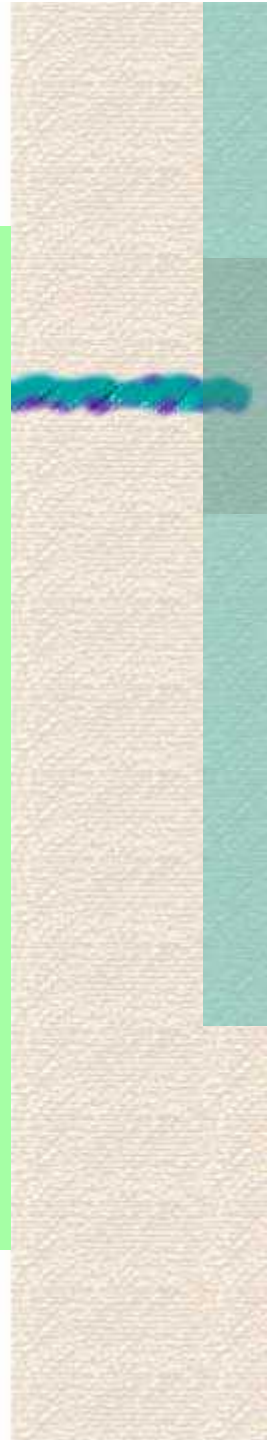


Pendahuluan

- ❁ 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

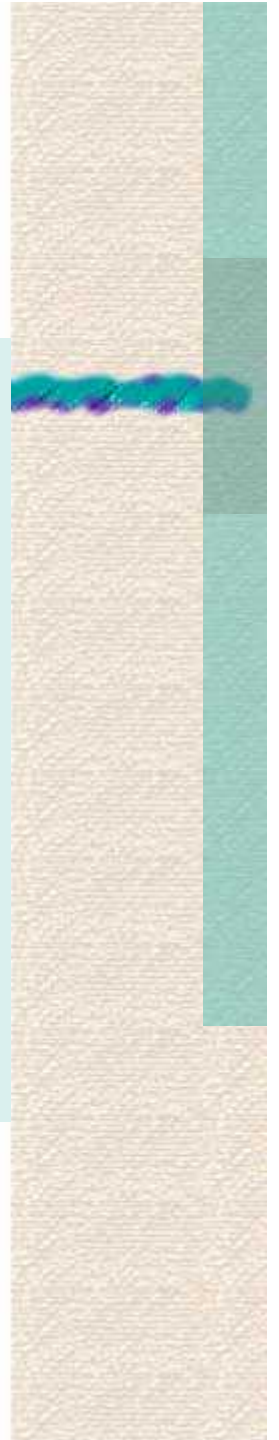
❁ Masalah:

- ☠️ 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

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



OSTEOPOROSIS

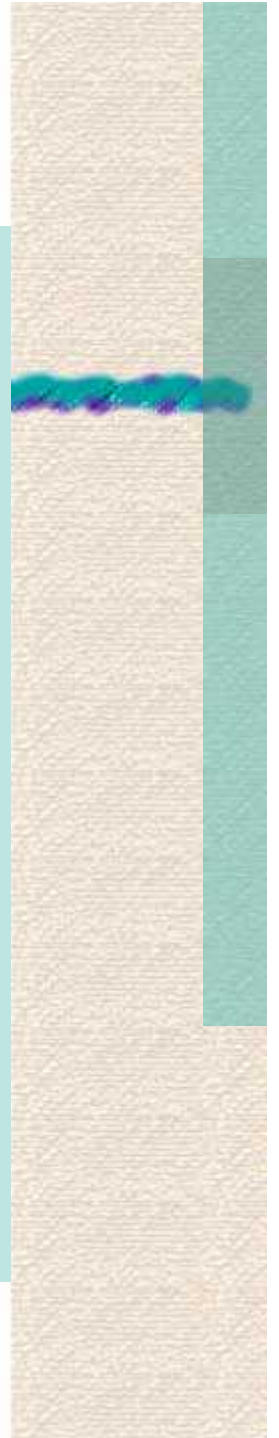
Pendahuluan

- ☯ 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 ⇒ 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

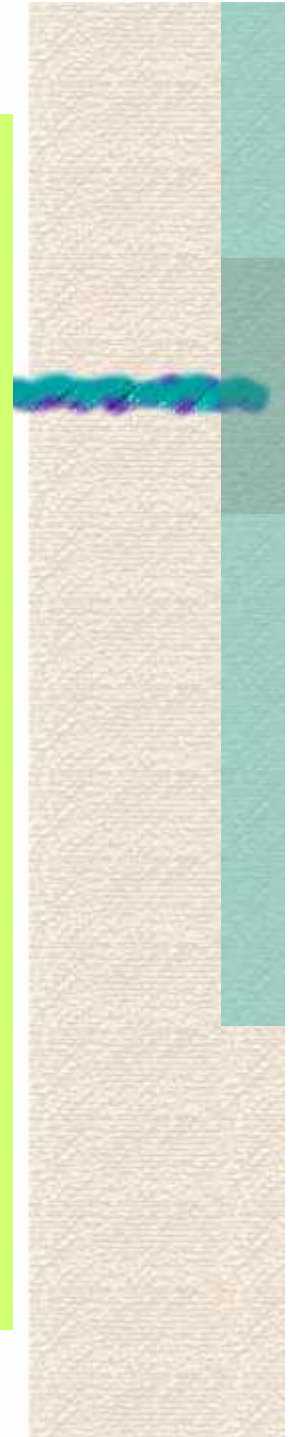
✓ Stabil dlm serum

✓ 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 → ≠ 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