

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sklerosis sistemik/*Systemic Sclerosis* (SSc) atau skleroderma adalah penyakit jaringan ikat yang ditandai oleh penyakit pembuluh darah, kelainan imunologis, dan fibrosis. Ciri khas SSc adalah kelainan pada mikrovaskular berupa fenomena raynaud, ulkus pada ujung-ujung jari, dan dapat ditemukan hipertensi arteri pulmonal. Gangguan sistem imun ditandai dengan adanya ketidakseimbangan ekspresi sitokin, produksi autoantibodi, dan abnormalitas sel-sel progenitor atau sel-sel efektor dalam darah. Penyakit ini belum diketahui penyebabnya namun diduga melibatkan faktor genetik dan faktor pencetus atau lingkungan dan termasuk kasus yang jarang dijumpai dibandingkan dengan penyakit jaringan ikat lainnya.^{1,2,3}

Prevalensi dan insidensi SSc sangat bergantung pada hasil studi. Secara global mencapai 17,6 per 100.000 penduduk dan insidensinya mencapai 1,4 per 100.000 jiwa pertahunnya. Prevalensi dan insidensi SSc di Asia mencapai 6,8 per 100.000 dan 0,9 per 100.000 yang lebih rendah dari benua lainnya. Perbandingan laki-laki dan perempuan yang terkena SSc adalah 1:3 namun pada populasi usia muda SSc jauh lebih sering mengenai perempuan dengan perbandingan 1:7. Usia puncak onset SSc di Eropa adalah sekitar 50-60 tahun. Dalam kurun waktu 10 tahun kelangsungan hidup pasien dengan SSc mencapai 65-73% di Eropa dan sekitar 54-82% di Amerika Utara. Data dari Indonesia menunjukkan bahwa puncak usia pasien

SSc di dapati pada usia 30-40 tahun dan hampir seluruh pasien adalah perempuan. Penelitian yang dilakukan di poliklinik reumatologi RSCM/FK UI telah melaporkan 43 pasien SSc yang berobat dalam kurun waktu 2 tahun yakni dari tahun 2007 sampai tahun 2008 dengan perbandingan wanita : laki-laki yakni 9,8 : 1.^{4,5,7}

Sklerosis sistemik juga dikenal dengan penyakit reumatik autoimun yang bersifat kronis serta melibatkan banyak organ dengan manifestasi klinis, perjalanan penyakit, dan prognosis yang beragam. Banyak pasien yang datang dengan manifestasi klinis yang tidak khas sehingga diagnosis SSc sering kali terlambat ditegakkan dan pasien datang sudah dalam kondisi tahap lanjut. Keterlibatan organ pada SSc meliputi kulit, pembuluh darah, jantung, paru, ginjal, dan muskuloskeletal. Terdapat dua bentuk fenotip utama pada SSc, yaitu SSc tipe difus dengan sklerosis kulit yang meluas ke arah proksimal tungkai, lengan dan atau batang tubuh, dan SSc tipe terbatas di mana sklerosis kulit hanya mengenai lengan dan ekstremitas bagian bawah, siku dan lutut.^{8,9,10}

Manifestasi kulit ditemukan pada hampir seluruh pasien SSc berupa penebalan kulit, *puffy hands*, *telangiectasia*, dan *kalsinosis*. Penelitian yang dilakukan oleh Morgan *et al* (2017) pada ras Afro-Amerika didapatkan 96% pasien mengalami manifestasi kulit berupa penebalan dan pengerasan kulit. Hasil penelitian Steen *et al* (2019) di Thailand menunjukkan bahwa pada ras Asia ditemukan lesi kulit pada 93,3% pasien SSc dengan *sklerodaktili*. Terdapat pengaruh perbedaan ras dalam proporsi tipe difus dimana SSc

difus lebih banyak pada ras Afro-Amerika dibandingkan Kaukasia (56% vs 43%).^{11,12,40}

Etiologi penyakit ini diduga terjadi akibat adanya pencetus dari lingkungan pada individu dengan kerentanan genetik yang kemudian mengalami aktivasi kaskade inflamasi, autoamplifikasi produksi autoantibodi, disfungsi vaskular (vaskulopati), dan pembentukan jaringan fibrosis. Pengaruh genetik dan lingkungan mengaktifkan disfungsi vaskular, gangguan regulasi sistem imun (sel B, sel T, autoantibodi), dan sel fibroblas melalui aktivitas molekul adhesi, sitokin, kemokin serta faktor pertumbuhan. Aktivasi terus menerus dari berbagai sitokin terhadap sel fibroblas selanjutnya akan menimbulkan aktivasi otonom proses fibrogenesis meskipun stimulus awal sudah tidak ada. Proses fibrosis ditandai dengan produksi matriks ekstraselular yang berlebihan oleh sel fibroblas dan akumulasi sel kolagen tipe I dan III yang merupakan manifestasi khas pada SSc.^{13,14,15}

Fibrosis yang terjadi dapat disebabkan oleh berbagai faktor, namun pada SSc sebagian besarnya diakibatkan aktivitas yang berlebihan oleh *Fibroblast Growth Factors-2 (FGF-2)* yang merupakan rantai peptida tunggal dan terdiri dari 140 asam amino. FGF-2 merupakan stimulator yang poten terhadap proliferasi sel, migrasi, diferensiasi, dan angiogenesis di berbagai sel dan jaringan. *FGF family* terdiri dari 18 ligan dimana FGF-2 (*basic FGF*) merupakan kelompok terbesar yang berperan dalam patogenesis SSc. Menurut Usategui *et al* (2011) FGF-2 telah lama dikenal dalam

perkembangan dan pertumbuhan pembuluh darah baru atau angiogenesis dalam patogenesis penyakit pembuluh darah seperti pada SSc. Perubahan keseimbangan akibat produksi faktor pertumbuhan angiogenik ataupun penghambat angiogenik alami yang mengalami gangguan adalah salah satu hal yang mendasari berbagai proses patologi vaskular yang terjadi pada SSc. Selain itu FGF-2 juga berperan pada angiogenesis dalam dua mekanisme yaitu dengan modulasi aktivitas sel endotel dan regulasi ekspresi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF).^{16,17,66}

Selain adanya aktivitas FGF-2 yang berlebihan diketahui bahwa cedera endotel juga berperan penting dalam patogenesis SSc. Pada tahun 1998 Yanasigawa dan rekannya memperkenalkan suatu peptide yang mengandung 21 asam amino yang disebut dengan endothelin (ET) dan terdiri dari tiga subtipe yaitu ET-1, ET-2 dan ET-3. Dari ketiga isotipe ini, ikatan ET-1 dengan reseptornya yaitu ET-a memiliki sifat vasokonstriktor yang sangat poten. ET ini dihasilkan oleh endothelium vaskular yang merupakan struktur pada lapisan dalam pembuluh darah. Peptida ini diekspresikan secara berlebihan pada SSc saat tahap awal perjalanan penyakit. Peningkatan ekspresi ET-1 dan reseptornya terdeteksi pada lesi kulit pra-sklerotik dan difus. Akumulasi ET-1 dalam sirkulasi akan menyebabkan ketidakseimbangan antara kontraksi dan relaksasi otot polos pembuluh darah. Penelitian Mauliute *et al* (2020) mengatakan pada patogenesis SSc didapatkan bahwa tingkat sirkulasi ET-1 berkorelasi dengan tingkat fibrosis kulit dan durasi penyakit.^{20,21,78}

Salah satu penanda kerusakan vaskular pada SSc adalah peningkatan kadar *Asymmetric dimethylarginine* (ADMA) yang merupakan inhibitor endogen *Nitric Oxide* (NO) sintase. Gangguan vaskular umum dianggap sebagai mekanisme utama yang mendorong produksi kolagen yang tidak terkontrol pada SSc. Disfungsi mikrosirkulasi adalah ciri khas cedera vaskular terkait SSc yang mengakibatkan manifestasi klinis seperti fenomena raynaud dan ulkus digital. Salah satu jalur biokimia utama yang terlibat dalam disfungsi endotel pada SSc adalah gangguan metabolisme agen vasoaktif yang memodulasi tonus pembuluh darah dan interaksi sel ke sel yaitu NO yang dianggap sebagai salah satu pengatur utama aliran darah normal, agen vasodilator dan pemeliharaan struktur dinding pembuluh darah.^{31,32}

Berkurangnya sintesis NO akan menyebabkan aktivasi sel endotel dan ketidakseimbangan kontrol nada mikrovaskular yang menyebabkan vasokonstriksi dan berpuncak pada disorganisasi progresif arsitektur vaskular. Tingkat ADMA yang lebih tinggi telah dilaporkan dalam beberapa kondisi yang ditandai dengan gangguan fungsi endotel dan cedera vaskular seperti yang terjadi pada SSc. Penelitian Pagkopoulou *et al* (2023) mendapatkan kadar ADMA serum secara signifikan terkait dengan stadium lanjut kelainan mikrosirkulasi yang menunjukkan bahwa ADMA mungkin berperan dalam mempromosikan disfungsi endotel mikrovaskular pada individu SSc.^{53,88}

Penebalan dan pengerasan kulit yang terjadi pada SSc merupakan salah satu manifestasi kulit yang sangat sering dijumpai. *Modified Rodnan Skin Score* (mRSS) adalah salah satu metode yang dipercaya untuk menilai aktivitas penyakit dengan cara mengukur penebalan dan pengerasan kulit pada pasien SSc. Skor ini merupakan suatu metode semi kuantitatif, non invasif, dan cepat untuk mengukur keparahan klinis serta prediktor kematian. Menurut Khanna *et al* (2017) mRSS berkorelasi baik dengan hasil pemeriksaan biopsi kulit dan studi menunjukkan bahwa peningkatan mRSS secara cepat merupakan prediktor keterlibatan organ visceral serta hasil skoring yang buruk dikaitkan dengan keterlibatan ginjal dan jantung yang lebih tinggi.^{26,27,57}

Saat ini belum ada penelitian yang mengkorelasikan kadar FGF-2, ET-1 dan ADMA untuk menilai aktivitas penyakit SSc. Marker yang akan diteliti pada penelitian ini adalah kadar FGF-2 untuk menilai ketebalan kulit akibat fibrosis dan kadar ET-1 serta ADMA untuk menilai cedera vaskular yang mengakibatkan pengerasan kulit. Patogenesis SSc diketahui sangat kompleks dan melibatkan berbagai komponen seperti disfungsi imun, vaskulopati dan akumulasi jaringan fibrosis yang bermanifestasi multipatologi organ salah satunya adalah penebalan dan pengerasan kulit. Berdasarkan latar belakang diatas, penulis tertarik untuk melakukan suatu penelitian mengenai korelasi kadar FGF-2, ET-1 dan ADMA terhadap aktivitas penyakit SSc.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat korelasi kadar FGF-2, ET-1 dan ADMA dengan aktivitas penyakit SSc.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui korelasi kadar FGF-2, ET-1 dan ADMA dengan aktivitas penyakit SSc.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui korelasi kadar FGF-2 dengan aktivitas penyakit SSc.
2. Mengetahui korelasi kadar ET-1 dengan aktivitas penyakit SSc.
3. Mengetahui korelasi kadar ADMA dengan aktivitas penyakit SSc.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Sebagai sumbangan dalam pengembangan ilmu pengetahuan tentang korelasi kadar FGF-2, ET-1 dan ADMA dengan aktivitas penyakit SSc.
2. Dapat menjadi dasar untuk melakukan pemeriksaan kadar FGF-2, ET-1 dan ADMA pada pasien SSc sebagai salah satu variabel untuk menilai aktivitas dan resiko progresifitas penyakit.

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan pelayanan yang lebih baik dalam menilai aktivitas penyakit sehingga pelayanan terhadap pasien SSc menjadi lebih baik.