

IMUNOPATOLOGI SJOGREN SYNDROME (SS) MELALUI SALIVARY GLAND EPITHELIAL CELLS (SGEC)

Nur Ariska Nugrahani¹, Aprilia Yuanita Anwaristi¹, Ulwan Nur Salsabila²

¹ Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Muhammadiyah Surakarta

² Mahasiswa Program Studi Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Muhammadiyah Surakarta

ABSTRAK

Sjogren Syndrome merupakan penyakit autoimun kedua terbanyak dengan gejala khas meliputi berkurangnya sekresi produksi dari kelenjar eksokrin primer, kelenjar lakrimal dan kelenjar saliva. Review ini bertujuan untuk mengetahui tentang mekanisme perjalanan dari imunopatologi *Sjogren syndrome* melalui *Salivary Gland Epithelial Cell*. *Sjogren syndrome* awalnya akan memicu produksi sel imun yang dalam jumlah banyak seperti sel T CD4+, sel CD8+, jumlah sel B, makrofag dan dendritik yang akan infiltrasi ke target organ seperti kelenjar saliva dan lakrimal. Sel-sel dari sistem imun innate yang berhubungan dengan *Sjogren Syndrome* adalah sel dendritik, makrofag dan sel NK. Sel dendritik pada penderita *Sjogren Syndrome* mempunyai peran sebagai *antigen presenting cells* (APC) pada pusat germinal *atopic* pada kelenjar saliva. Makrofag akan direkrut ke jaringan kelenjar saliva menuju limfosit sehingga terjadi peningkatan makrofag dan menyebabkan kelenjar saliva membesar. *Salivary gland epithelial cells* (SGECs) yang diproduksi di dalam kelenjar acini dan sel epitel akan mempunyai proses polarisasi sel yang dikontrol oleh interaksi sel ke sel menuju ke matrix ekstraseluler (ECM) melalui *tight junction*. SGEC yang teraktivasi akan melepaskan BAFF untuk mempromosikan aktivasi dan maturasi sel B menjadi long-lasting memory sel B dan plasma sel B yang memproduksi autoantibodi. *Sjogren syndrome* mempengaruhi pembentukan sel imun *innate* yang mengakibatkan terbentuknya *salivary gland epithelial cells* (SGECs) dan melepaskan BAFF untuk pembentukan autoantibodi.

Kata Kunci: *Imunopatologi, Sindrom Sjogren, Kelenjar saliva*

ABSTRACT

Sjogren's Syndrome is the second most autoimmune disease with average indications including decreased secretory creation from the essential exocrine organs, lacrimal organs, and salivary organs. This review means to look into the component of the immunopathology of Sjogren's disorder through Salivary Gland Epithelial Cells. Sjogren's condition will at first trigger the creation of enormous quantities of resistant cells like CD4+ T cells, CD8+ cells, the number of B cells, macrophages, and dendritic cells that will invade target organs like the salivary and lacrimal organs. The cells of the inborn invulnerable framework related to Sjogren's disorder are dendritic cells, macrophages, and NK cells. Dendritic cells in patients with Sjogren's Syndrome play a part as antigen-introducing cells (APC) in atopic germinal focuses in the salivary organs. Macrophages will be enlisted into the salivary organ tissue towards lymphocytes, incrementing macrophages and making the salivary organs grow. Salivary organ epithelial cells (SGECs) created in the acini organs and epithelial cells will have a cell polarization measure that is constrained by cell-to-cell connections towards the extracellular grid (ECM) through tight junction. Sjogren's syndrome affects the formation of innate immune cells, resulting in the formation of salivary gland epithelial cells (SGECs) and releases BAFF for autoantibodies.

Keywords: *Immunopathology, Sjogren Syndrome, Salivary Gland*

PENDAHULUAN

Penyakit autoimun (Autoimun Diseases) telah mengenai 8% pada populasi di Amerika Serikat atau sekitar 14,7 sampai 23,5 juta orang

bahkan sekitar 80% dari populasi mengalami penyakit autoimun adalah wanita. Beberapa penyakit autoimun yang sering terjadi pada wanita adalah sclerosis (2:1), hepatitis autoimun (4:1), Grave diseases (7:1), Hashimoto tiroiditis (19:1), rheumatoid arthritis (3:1) dan Sjogren Syndrome (16:1).^[1]

*) Nur Ariska Nugrahani.

E-mail: nan674@ums.ac.id

Jl. Kebangkitan Nasional No. 101 Penumping,
Surakarta, Jawa Tengah, Indonesia

Submisi : 15 Desember 2021; Revisi : 10 September 2022;
Penerimaan 20 Desember 2022

Sjogren Syndrome merupakan penyakit autoimun yang kedua terbanyak terjadi pada wanita setelah Tiroiditis Hashimoto dengan prosentase 0,5-4,8% dari 300 juta populasi di *United States*.^[1] Tahun 2020, perbandingan wanita dengan laki-laki yang menderita penyakit autoimun *Sjogren syndrome* berbanding (20:1).^[2] *Sjogren syndrome* memiliki gejala khas meliputi berkurangnya sekresi produksi dari kelenjar eksokrin primer, kelenjar lakrimal yang berfungsi untuk produksi air mata, dan kelenjar saliva. Hal tersebut mengakibatkan *dry eyes/keratoconjunctivitis* dan *xerostomia*. Selain itu, *Sjogren syndrome* juga mempengaruhi daerah organ dalam meliputi paru-paru, ginjal, tiroid, otot dan kulit yang menimbulkan gejala *fatigue*, nyeri, depresi, lesi kulit dan *mild arthritis*.^[1,2]

Imunopatologi pada *Sjogren syndrome* diperantarai oleh respon imun *innate* dan *adaptive*. Respon imun *innate* sebagai lini pertahanan utama untuk mengenali *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs), dari PAMPs akan menimbulkan respon inflamasi melalui jalur *Pattern Recognition Receptors* (PRR) seperti *Toll Like Receptor* (TLR), *Nucleotide-binding oligomerization domain* (NOD), dan *NOD-like receptor* (NLR). Respon imun *adaptive* sebagai lini kedua melalui sel dendritik menuju ke sel B dan sel T. Sel B dan sel T akan diaktivasi oleh pathogen yang berada pada jaringan glandular dan kemudian dapat terjadi perubahan dari subset sel T helper CD4+. Sel T yang teraktivasi akan menghasilkan sitokin pro-inflamasi yang menjadi kunci pengendalian diferensiasi sel B dan *class switching*.^[3,4]

Review ini bertujuan untuk mengetahui tentang mekanisme perjalanan dari imunopatologi *Sjogren syndrome* melalui *Salivary Gland Epithelial Cell*.

REVIU

Reviu didapatkan dari pencarian artikel melalui berbagai sumber meliputi *Pubmed*, *Scopus*, *Taylor and Prancis* pada tahun 2014-2021 dengan materi yang berkaitan tentang imunopatologi yang dibagi menjadi *innate system in Sjogren syndrome*, *adaptive system in Sjogren syndrome*, *Sjogren syndrome* dan *salivary gland of Sjogren Syndrome* yang digabungkan dengan metode Boolean AND dan membatasi pencarian kata dari judul dan *abstract* dengan menggunakan kalimat atas sebagai *keyword*.

Kriteria inklusi

- Artikel yang membahas sesuai *keyword*.

- Artikel yang terpublisch setelah 2014 dan “full text”.

- Artikel, journal penelitian dan artikel review yang menggunakan bahasa Inggris.

Kriteria eksklusi

- Artikel dengan jenis *Case report*.
- Artikel dibawah tahun 2014.
- Artikel yang menggunakan Bahasa Indonesia.

Berbagai jurnal yang memenuhi kriteria inklusi dibaca, dianalisis dan didetailkan seperti pada (gambar 1) yang menjelaskan metode dari masing-masing komponen yang terlibat dan jurnal yang membahas sitokin untuk mengetahui mekanisme perjalanan imunopatologi *Sjogren syndrome* melalui *Salivary Gland Epithelial Cell*.

65 jurnal ditemukan diinternet sesuai kata kunci yaitu *innate system in Sjogren syndrome OR adaptive system in Sjogren syndrome OR Sjogren syndrome AND salivary gland of Sjogren Syndrome*

Identifikasi melalui pencarian database *Pubmed*, *Scopus*, *Taylor and Prancis* pada tahun 2014-2021

Penyaringan jurnal berdasarkan

kriteria eksklusi :40

kriteria inklusi : 25

Jurnal diidentifikasi secara keseluruhan meliputi abstrak, isi dan hasil penelitian

12 jurnal relevan yang akan dibahas

Gambar 1. Peta diagram flow metode pencarian artikel

PEMBAHASAN

Sjogren syndrome merupakan penyakit autoimun yang sampai saat ini masih belum diketahui secara pasti mengenai faktor terjadinya karena selama ini hanya yang berhubungan dengan faktor genetic dan faktor lingkungan saja.^[2,5] Faktor genetic meliputi terjadinya hiperreaktivitas dari sel B yang menyebabkan terjadinya peningkatan jumlah immunoglobulin IgG, IgM, IgA, peningkatan antibody-antinuklear termasuk didalamnya anti-SSA/Ro dan anti SSB-La, Ha yang dapat mempengaruhi inflamasi dan exocrinopathy. Selain itu, terjadi peningkatan

human leucocyte antigen (HLA) (klas II) akibat sel-sel epitel kelenjar saliva yang berfungsi sebagai autoantigen dan eksokrin antigen agar saliva yang berasal dari sel-sel T CD4 dapat menginfiltrasi ke dalam sel-sel kelenjar saliva. Penelitian sebelumnya telah mendeteksi bahwa dari *Sjogren syndrome* ini adanya keterlibatan HLA-DR4 pada kondisi *primary sjogren syndrome* dan keterlibatan HLA-DR4 pada kondisi *secondary Sjogren syndrome* yang dihubungkan dengan rheumatoid arthritis (RA).^[2,6] Reseptor Autoantibodi Muscarinic M3 merupakan reseptor asetilkolin dengan G-protein yang terdeteksi di dalam membrane plasma sel neuron dan non-neuron. Penelitian menunjukkan bahwa pada pasien *Sjogren syndrome* autoantibodi muscarinic memblok dan mengikat reseptor muscarinic M3 sehingga menyebabkan sel-sel dari kelenjar saliva tidak dapat memproduksi saliva.^[6] Faktor lingkungan berasal dari infeksi virus seperti Epstein-Barr, Coxsackie, HIV, HTLV-1 dan HCV. Infeksi virus yang berasal dari hepatitis C dapat menyebabkan infiltrasi limfositik pada kelenjar saliva, hal ini kaitannya erat dengan *Sjogren syndrome*.^[2,7]

Tahap awal proses imunopatologi pada *Sjogren syndrome* akan memicu produksi sel imun yang dalam jumlah banyak seperti sel T CD4+, sel CD8+, jumlah sel B, makrofag dan dendritik yang akan infiltrasi ke target organ seperti kelenjar saliva dan lakrimal. Sel-sel dari sistem imun innate yang berhubungan dengan *syndrome Sjogren* adalah sel dendritik, makrofag dan sel NK. Sel dendritik pada penderita *Sjogren Syndrome* mempunyai peran sebagai *antigen presenting cells* (APC) pada pusat germinal *atopic* pada kelenjar saliva. Sel dendritik akan menurun dalam darah perifer dan meningkat pada kelenjar saliva pada penderita *Sjogren syndrome*, hal ini menunjukkan bahwa sel dendritik folikuler terlibat dalam proses neogenesis limfoid ektopik pada saliva karena sel-sel ini yang akan ekspansi ke sel T dan menyebabkan hipermutasi somatic sel B. selain itu, IgA sebagai *gap bridge* untuk sel B dan sel T pada mukosa.^[8,9] Makrofag akan direkrut ke jaringan kelenjar saliva menuju limfosit, hal ini menunjukkan bahwa terjadinya proses infiltrasi makrofag yang mempresentasikan sel imun kemotaksis dan menyebabkan peningkatan makrofag di jaringan saliva yang mengakibatkan kelenjar saliva membesar.^[10,11]

Salivary gland epithelial cells (SGECs) membentuk struktur sekretori asinar dan struktur eksresi ductus di kelenjar saliva. Sel epitel

kelenjar saliva yang teraktivasi oleh autoantigen akan menghasilkan kemokin yang merekrut sel imun untuk pembentukan germinal center pada sel B yang didukung oleh CXCL-9, CXCL-10, CXCL-12, CXCL-12, CXCL-13, CXCL-10 dan CCL-21. Peningkatan dari produksi sitokin seperti IL-1, IL-6 dan TNF- α yang berfungsi sebagai sitokin pro-inflamasi. Sel epitel kelenjar saliva juga akan bertindak sebagai antigen presenting cell non-professional seperti makrofag tetapi akan mengekspresikan molekul Co-stimulator berupa CD80 dan CD86 serta MHC-1, MHC-II, molekul adhesi seperti ICAM-1 dan VCAM-1. Selain itu, sel epitel kelenjar saliva juga sebagai alat presentasi peptide antigenic dan sinyal transmisi dari aktivasi sel T.^[3,10,12]

Sel epitel kelenjar saliva yang diproduksi di dalam kelenjar acini dan sel epitel akan mempunyai proses polarisasi sel yang dikontrol oleh interaksi sel ke sel menuju ke matrix ekstraseluler (ECM) melalui *tight junction*. Pada penderita *Sjogren syndrome* khususnya *primary Sjogren syndrome* terjadi disregulasi dari *tight junction*, padahal *tight junction* ini jaringan percabangan kompleks protein transmembran berupa claudin dan okcludin, sehingga penderita *Sjogren Syndrome* akan mengalami penurunan saliva dan disfungsi kelenjar saliva. Sel NK sebagai mediator kunci sebagai respon anti-virus dan anti-tumor. Sel NK akan mengurangi perkembangan penyakit sindrom *Sjogren* dengan cara mengekspresikan NCR3/NKp30 berfungsi untuk mensekresikan IFN tipe II dan SGEC akan mengekspresikan B7-H6 ligand dari NKp30.^[3]

Sel-sel mononuclear darah perifer dari penderita *Sjogren syndrome* melalui agonis TLR-2/TLR-4 yang akan melepaskan sitokin pro-inflamasi seperti IL-17. Proses sinyal dari TLR-2 dan TLR-4 akan meningkatkan stimulasi sel epitel kelenjar saliva (SGEC) dengan peptidoglikan mengakibatkan terjadinya peningkatan regulasi dari MHC-1 dan co-stimulator ICAM-1. Selain itu, TLR-3 yang berada dalam endosome juga diekspresikan oleh sel epitel saliva/SGEC yang diaktifkan oleh dsRNA akan menginduksi BAFF dan Ro52. Genetik Ro52 ini akan terdeteksi apabila pasien *Sjogren Syndrome* melakukan tes darah.^[11,13]

Perkembangan sel B yang terjadi pada sumsum tulang diperantarai oleh B cell activating factor (BAFF). BAFF merupakan sitokin yang mempromosikan proliferasi sel B, maturasi sel B dan *long-live* sel B yang diinduksi oleh IFN tipe I

dan III. BAFF berfungsi mempertahankan sel B perifer sehingga apabila kadar BAFF tinggi dapat mempengaruhi kelangsungan hidup sel B autoreaktif. Penelitian yang telah dilakukan pada penderita syndrome Sjogren terjadi peningkatan BAFF sehingga menimbulkan hilangnya toleransi sel B.^[13]

Respon sel Th-1 pada beberapa penelitian dengan menggunakan tikus model C57BL/6 menunjukkan bahwa sitokin IL-7 mempengaruhi peningkatan sel Th-1 dan IFN γ yang sekaligus mempengaruhi percepatan perkembangan dari penyakit *Sjogren Syndrome*. Selain itu, sel Th-17 sebagai juga ditemukan pada jaringan kelenjar saliva/SGEC yang akan memproduksi IFN γ , IL-8 dan IL-23. Sel Th-17 juga terlibat dalam proses polarisasi dari kelenjar saliva yang berperan untuk barrier mukosa rongga mulut dan proliferasi sel epitel melalui jalur STAT-3. Pada penderita Sjogren Syndrome, pada kelenjar saliva sering ditemukan sel T CD4⁺ namun sel T CD8⁺ juga mengekspresikan HLA-DR. Adanya keterlibatan CXCR-3 oleh aktivasi dari sel T CD8⁺ yang kemudian akan migrasi ke daerah kelenjar saliva yang mengalami inflamasi.^[3,10]

KESIMPULAN

Sjogren syndrome mempengaruhi pembentukan sel imun *innate* yang mengakibatkan terbentuknya *salivary gland epithelial cells* (SGECs) dan melepaskan BAFF untuk pembentukan autoantibodi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Brandt JE, Priori R, Valesini G and Fairweather D. Sex differences in Sjogren's syndrome : a comprehensive review of immune mechanism. *Biology of Sex Differences*. 2015; 6(19) : 1-13.
2. Parisi D, Chivasso C, Perret J, Soyfoo MS, Delporte C. Current state of knowledge on primary sjögren's syndrome, an autoimmune exocrinopathy. *J Clin Med*. 2020;9(7):1-63.
3. Kiripolsky J, McCabe Liam G and Kramer JM. Innate Immunity in Sjogren's syndrome. *Clin Immunol*. 2017; 182 : 4-13.
4. Chivasso C, Sarrand J, Perret J, Delporte C, Soyfoo MS. The involvement of innate and adaptive immunity in the initiation and perpetuation of sjögren's syndrome. *Int J Mol Sci*. 2021;22(2):1-21.
5. Argyropoulou, Valentini E, Ferro F, Leone M.C, Cafaro G, Bartoloni and Baldini. One year in review 2018 : Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2018; 36 : S-14 –S-23.
6. Nishihara R, Skare TL, Cenci E, Gabardo D, Nass F, Utiyama SRR. Anti-alpha-fodrin antibodies in patients with Sjögren's syndrome secondary to rheumatoid arthritis. *J Bras Patol e Med Lab*. 2016;52(3):137-141.
7. Both T, Dalm V, Hagen M and Daele P. Reviewing primary Sjogren's syndrome : beyond the dryness – from pathophysiology to diagnosis and treatment. *International Journal of Medical Sciences*. 2017; 14 (3) : 191-200.
8. Maślińska M, Mańczak M, Kwiatkowska B, Ramsperger V, Shen L, Suresh L. IgA immunoglobulin isotype of rheumatoid factor in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int*. 2021;41(3):643-649.
9. Breedveld A, Van Egmond M. IgA and Fc α RI: Pathological roles and therapeutic opportunities. *Front Immunol*. 2019;10(MAR).
10. Stefanski AL, Tomiak C, Pleyer U, Dietrich T, Burmester GR, Dörner T. The diagnosis and treatment of Sjögren's syndrome. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(20).
11. Bodewes ILA, Björk A, Versnel MA, Wahren-Herlenius M. Innate immunity and interferons in the pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2021;60(6):2561-2573.
12. Chen W, Cao H, Lin J, Olsen N, Zheng SG. Biomarkers for Primary Sjögren's Syndrome. *Genomics, Proteomics Bioinforma*. 2015;13(4):219-223.
13. Thompson N, Isenberg DA, Jury EC, Ciurtin C. Exploring BAFF: Its expression, receptors and contribution to the immunopathogenesis of Sjögren's syndrome. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2016;55(9):1548-1555.