

Pola Antibodi Antinuklear Sebagai Faktor Risiko Keterlibatan Sistem Hematologi Lupus Eritematosus Sistemik pada Anak

Reni Ghrahani, Gartika Sapartini, Budi Setiabudiawan

Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran
Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung

Abstrak

Lupus eritematosus sistemik (LES) adalah penyakit autoimun kronik yang melibatkan berbagai sistem organ ditandai dengan produksi berbagai autoantibodi. Penyakit ini memiliki manifestasi klinis yang sangat bervariasi. Antibodi antinuklear diketahui memiliki pola-pola tertentu yang diduga berkorelasi dengan keterlibatan sistem organ tertentu pada LES. Penelitian ini dilakukan untuk melihat hubungan pola antibodi antinuklear (ANA) dengan keterlibatan berbagai sistem organ pada anak yang menderita LES. Studi potong lintang dilakukan terhadap 93 anak dengan diagnosis LES yang datang ke Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung, pada periode September 2006–April 2015. Analisis data dilakukan dengan uji chi-kuadrat dan uji-t. Subjek terdiri atas 85 (91%) perempuan dan 8 (9%) laki-laki, dengan rasio perempuan:laki-laki adalah 10,6:1. Usia rata-rata adalah 10,5±3 tahun dan rentang usia 2–17 tahun. Pola ANA terbanyak adalah *speckled* (58%) dan homogen (19%). Subjek dengan pola ANA homogen lebih berisiko mengalami keterlibatan hematologi yaitu anemia (OR 4,8; IK 95%: 1,1–19) dan leukopenia (OR 3,9; IK 95%: 2,0–7,5) dibanding subjek dengan pola ANA bukan homogen. Tidak didapatkan hubungan pola ANA dengan keterlibatan sistem organ lain. Titer antidsDNA pada subjek dengan pola ANA homogen lebih tinggi dibanding subjek dengan pola ANA bukan homogen ($p=0,02$). Simpulan, subjek dengan pola ANA homogen memiliki risiko lebih besar mengalami keterlibatan hematologi dibanding dengan pola ANA yang lain. [MKB. 2015;47(2):124–28]

Kata kunci: Keterlibatan sistem organ, lupus eritematosus sistemik, pola antibodi antinuklear (ANA)

Antinuclear Antibody Pattern as a Risk Factor in Hematological System Involvement in Pediatric Systemic Lupus Erythematosus

Abstract

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease that can involve any organ system with the evidence of autoantibody production. The disease has a wide range of clinical manifestation. Antinuclear antibody is known to have particular staining patterns and suspected have a correlation with multiorgan involvement. The objective of this study was to define antinuclear antibody (ANA) staining pattern correlation from multiorgan involvement in 93 children with SLE. This was a cross-sectional study conducted at the Department of Child Health, Faculty of Medicine, Universitas Padjadjaran/Dr. Hasan Sadikin General Hospital Bandung during the period of September 2006 to April 2015. Data were analyzed using chi-square test and t-test. This study involved 93 children with SLE, consisted of 85 (91%) females and 8 (9%) males, with a ratio of 10.6:1. Mean age was 10.5±3 years with age range of 2 to 17 years. The most frequent ANA staining patterns were speckled (58%) and homogenous (19%). Subjects with homogenous pattern have a higher hematology involvement risk, which are anemia (OR: 4.8, CI 95%, 1.1–19) and leukocytopenia (OR 3.9, 95% CI 2.0–7.5). Subjects with homogenous ANA pattern had a higher titer of anti-dsDNA than those with other patterns ($p=0.02$). In conclusion, subjects with homogenous pattern have a higher hematology involvement risk. [MKB. 2015;47(2):124–28]

Key words: Antinuclear antibody staining pattern, multisystem organ involvement, systemic lupus erythematosus

Korespondensi: Reni Ghrahani, dr., Sp.A(K), M.Kes, Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran Bandung/Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung, Jalan Pasteur No. 38 Bandung, *mobile* 08122111482, *e-mail:* rghrahani@yahoo.com

Pendahuluan

Lupus eritematosus sistemik (LES) merupakan penyakit autoimun kronik yang dapat melibatkan berbagai sistem organ dengan manifestasi klinis yang sangat bervariasi. Penyakit ini jarang terjadi pada anak dengan insidensi 0,3–0,9/100.000 anak per tahun dan prevalensi 3,3–8,8/100.000 anak per tahun. Frekuensi LES anak dilaporkan cukup tinggi di Asia, Afrika Amerika, Hispanik, dan Amerika asli. Dibanding dengan penyakit autoimun lain yang sering pada anak, yaitu juvenile idiopathic arthritis (JIA) dan diabetes melitus tipe 1, LES lebih jarang terjadi pada orang kulit putih. Di Asia, LES sama frekuensinya dengan JIA. Sebagian besar penelitian melaporkan usia median untuk *onset* LES adalah 11–12 tahun.¹ Habibi dkk.² menyatakan sebanyak 15–20% kasus terjadi pada usia kurang dari 18 tahun. Sebelum usia pubertas rasio perempuan:laki-laki adalah 4:3, sesudah pubertas 4:1. Lupus pada anak cenderung lebih berat dan lebih agresif dibanding dengan dewasa, ditandai keterlibatan berbagai organ penting.^{2,3}

Diagnosis LES berdasarkan atas manifestasi klinis dan autoantibodi yang terdeteksi pada serum pasien. *Anti-nuclear antibody* (ANA) atau antibodi antinuklear merupakan antigen spesifik yang terdapat pada inti sel dan juga mampu menyerang struktur subseluler dan organel sel termasuk permukaan sel, sitoplasma, nukleus, dan juga nukleolus. Autoantibodi ini membantu dalam diagnosis dan prognosis suatu penyakit autoimun. Terdapat dua jenis pemeriksaan ANA, yaitu pemeriksaan generik imunofloresens (IF-ANA) dan *enzyme immunoassay* (EIA)/*enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA).^{4,5}

Pemeriksaan ANA dengan memakai teknik imunofloresens masih merupakan standar emas yang sangat bermakna apabila ditemukan kadar yang tinggi pada pasien yang diduga menderita LES. Pola pewarnaan pada pemeriksaan ANA merupakan indikasi target seluler dari antibodi spesifik yang diduga merupakan petunjuk pada penyakit autoimun tertentu. Pemeriksaan ANA generik memiliki sensitivitas yang tinggi dalam diagnosis LES dan skleroderma, namun memiliki spesifisitas yang rendah. Pemeriksaan antibodi spesifik biasanya berkaitan dengan beberapa penyakit autoimun tertentu dengan sensitivitas yang rendah. Antibodi spesifik yang diperiksa antara lain anti-dsDNA, anti-Smith (Sm), dan antiribonukleoprotein (RNP) yang berkaitan dengan penyakit LES; antibodi anti-histon yang berkaitan dengan *drug-induced lupus*; anti-Ro/SSA, anti-La/SSB pada sindrom Sjogren; anti-

Sentromer, anti Scl 70 untuk skleroderma.⁴

Pola-pola pewarnaan antibodi membedakan target antigen tertentu. Antibodi antinuklear/ANA mengandung 2 (dua) komponen utama autoantibodi, pertama kelompok autoantibodi terhadap DNA dan histon; kedua adalah kelompok autoantibodi terhadap suatu *extractable nuclear antigen* (ENA), antara lain anti-Sm, anti-RNP, Ro/SSA atau La/SSB, Scl-70, *histidyl-tRNAsynthetase* (Jo-1) dan PM-1, masing-masing mempunyai sensitivitas dan juga spesifisitas yang berbeda berdasarkan penyakit yang mendasarinya.^{4,5} Pola ANA dapat berupa *speckled*, homogen, perifer, nukleolar, dan pola sentromer yang diperkirakan berkaitan dengan penyakit rematik tertentu. Pola homogen dan perifer memperlihatkan antibodi terhadap sel histon/dsDNA/kromatin. Pola nukleolar dan sentromer memiliki korelasi dengan skleroderma. Pemeriksaan pola ANA itu memerlukan kompetensi petugas laboratorium. Pemeriksaan pola ANA bukan pemeriksaan yang definitif untuk menentukan suatu penyakit dan tidak dibutuhkan pemeriksaan lanjutan untuk mendeteksi autoantibodi yang lebih spesifik.⁴

Metode

Penelitian merupakan suatu studi potong lintang yang dilaksanakan secara retrospektif pada bulan Mei–Juni 2015. Subjek adalah 93 orang pasien lupus eritematosus sistemik (LES) yang berobat ke Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung, berusia 0–18 tahun, selama periode September 2006–Juni 2015 menurut catatan medik. Kriteria inklusi adalah subjek usia 0–18 tahun yang telah dinyatakan menderita LES sesuai kriteria diagnostik ACR 1997.⁶

Pemeriksaan ANA dilakukan dengan teknik *indirect immunofluorescence antinuclear antibody test* (IF-ANA) yang dilaksanakan di Departemen Patologi Klinik RS Dr. Hasan Sadikin Bandung. Pola ANA dapat diidentifikasi sebagai *speckled*, homogen, *nucleolar*, *nuclear dot*, *speckled* dan *nuclear dot*, serta *speckled* dan *nucleolar*. Gangguan hematologi anemia ditetapkan sebagai Hb < 10 g/dL, leukopenia apabila kadar leukosit < 4.000/mm³ dan trombositopenia ditetapkan bila kadar trombosit < 100.000/mm³. Analisis data dilakukan dengan uji chi-kuadrat dan uji-t. Dilakukan analisis untuk melihat hubungan antara pola ANA yang dominan, yaitu pola *speckled* dan pola ANA homogen dan gangguan hematologi, gangguan ginjal, serta keterlibatan

Tabel 1 Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	Frekuensi
Jenis kelamin	
Laki-laki	8 (9%)
Perempuan	85 (91%)
Usia (tahun)	
X±SD	10,5±3
Rentang usia	2-17
Keluhan utama	
Ruam kulit	37 (42%)
Panas badan	35 (38%)
Pucat	7 (7%)
Nyeri sendi	5 (5%)
Keluhan lain	17 (9%)

kulit. Kemaknaan secara statistik ditentukan berdasarkan nilai $p < 0,05$.

Hasil

Selama periode September 2006–April 2015 didapatkan 93 subjek penderita LES anak yang telah memenuhi kriteria ACR 1997 berdasarkan atas catatan medik. Sebagian besar perempuan dengan perbandingan perempuan dan laki-laki adalah 10,6:1 dan usia terbanyak 12 tahun, serta karakteristik lain terlampir pada Tabel 1.

Pola ANA paling banyak adalah *speckled* (58%) dan homogen (19%) (Tabel 2). Namun, meskipun pola ANA *speckled* yang merupakan pola yang dominan pada subjek penelitian tidak berkorelasi dengan berbagai keterlibatan organ (Tabel 3).

Subjek dengan pola ANA homogen lebih berisiko mengalami keterlibatan hematologi,

Tabel 2 Distribusi Pola Antinuclear Antibody (ANA)

Pola ANA	n (%)
<i>Speckled</i>	37 (58%)
Homogen	12 (19%)
<i>Nucleolar</i>	7 (11%)
<i>Nuclear dot</i>	3 (5%)
<i>Speckled</i> dan <i>nuclear dot</i>	3 (5%)
<i>Speckled</i> dan <i>nucleolar</i>	1 (1%)
Ribosom	1 (1%)

yaitu anemia (OR 4,8; IK 95%: 1,1–19) dan leukopenia (OR 3,9; IK 95%: 2,0–7,5) dibanding subjek dengan pola ANA bukan homogen. Tidak diperlihatkan hubungan pola ANA homogen dengan keterlibatan sistem organ lain (Tabel 3). Subjek dengan pola ANA *speckled* menunjukkan asosiasi negatif dengan leukopenia, namun pola ini tidak memperlihatkan risiko yang lebih besar untuk terjadi keterlibatan sistem organ (Tabel 4). Titer anti-dsDNA pada subjek dengan pola ANA homogen lebih tinggi dibanding subjek dengan pola ANA bukan homogen ($p=0,02$) (Tabel 5). Titer anti-dsDNA pada subjek dengan pola ANA *speckled* tidak berbeda dengan subjek pola ANA bukan *speckled* (Tabel 6).

Pembahasan

Pada penelitian ini usia terbanyak adalah 12 tahun dengan rasio perempuan;laki-laki 10,6:1. Habibi dkk.² menyatakan sebanyak 15–20% kasus LES terjadi pada usia kurang dari 18 tahun. Sebelum usia pubertas rasio perempuan:laki-laki adalah 4:3 dan sesudah pubertas 4:1.

Pada penelitian ini pola ANA *speckled* yang merupakan pola yang dominan pada subjek

Tabel 3 Hubungan Pola ANA Homogen dengan Keterlibatan Sistem Organ

	Pola ANA Homogen*	Pola ANA Bukan Homogen*	Nilai p
Anemia	9/64	20/64	$P^{**}=0,02$; OR 4,8 (IK 95% 1,1–19)
Leukopenia	9/64	10/64	$P^{**}=0,00$; OR 3,9 (IK 95% 2,0–7,5)
Trombositopenia	1/64	5/64	$P^{***}=1,00$
Keterlibatan ginjal	6/62	19/62	$P^{***}=0,637$
Gangguan mukokutan	10/64	46/64	$p^{***}=0,637$

Keterangan: *per jumlah kasus yang dianalisis, tidak dianalisis pada semua subjek; **Uji chi-kuadrat; ***Uji Fisher Exact

Tabel 4 Hubungan Pola ANA *Speckled* dengan Keterlibatan Sistem Organ

	Pola ANA <i>Speckled</i> *	Pola ANA Bukan <i>Speckled</i> *	Nilai p
Anemia	15/64	14/64	P**=0,369
Leukopenia	6/64	13/64	P**=0,06; OR 0,2 (IK 95% 0,01-0,6)
Trombositopenia	5/64	1/64	P***=0,388
Keterlibatan ginjal	13/62	12/62	P***=0,56
Gangguan mukokutan	32/64	24/64	p***=0,637

Keterangan:*per jumlah kasus yang dianalisis, tidak dianalisis pada semua subjek; **Uji chi-kuadrat; ***Uji Fisher Exact

penelitian. Hal ini sesuai dengan Ghrhani dkk.⁷ pada penelitian yang terdahulu dengan populasi yang lebih sedikit di tempat penelitian yang sama. Sementara itu penelitian Frodlund dkk.⁸ mengemukakan hal yang berbeda bahwa pola ANA homogen merupakan pola terbanyak pada kasus LES di Swedia, juga menyatakan pola ANA *speckled* lebih sedikit mengalami kerusakan organ akibat LES dibanding dengan pola ANA lain.

Anemia, leukopenia, dan trombositopenia adalah suatu gangguan hematologi yang umum terjadi pada LES. Penyebab utama anemia yaitu supresi eritropoesis akibat inflamasi kronik, selain itu anemia hemolitik juga merupakan penyebab anemia pada LES dengan ditandai tes Coombs yang positif. Prevalensi anemia pada LES di Eropa adalah 8% dan trombositopenia 22%. Beberapa laporan menyatakan prevalensi leukopenia <4.500/mm³ adalah 30-40% kasus. Trombositopenia dengan jumlah trombosit 100.000-150.000/mm³ dilaporkan sebesar 25-50%, sedangkan <50.000/mm³ terdapat pada 10% kasus.⁹ Levy dan Kamphuis¹ menyatakan sitopenia terjadi pada lebih dari 50% kasus dengan melibatkan lebih dari 1 *cell line*. Pada penelitian ini anemia adalah 45,2% dari seluruh subjek, leukopenia 23,7%, dan trombositopenia <100.000/mm³ adalah 10,8%.

Pada penelitian ini anemia dan leukopenia berhubungan dengan pola *Anti-nuclear antibody* (ANA) homogen. Keadaan ini berbeda dengan

Frodlund dkk.⁸ yang mengemukakan tidak ada perbedaan keterlibatan gangguan hematologi pada berbagai pola ANA. Pola homogen diduga berkaitan dengan anti-dsDNA, anti-histon, dan juga antikompleks DNA/histon.^{4,8} Sementara itu, Hoffman dkk.¹⁰ menyatakan bahwa leukopenia berhubungan dengan anti-RNP A, sedangkan anemia hemolitik dan alopecia berhubungan dengan antiribosomal P. Pola ANA *speckled* pada penelitian ini yaitu dapat memperlihatkan asosiasi negatif dengan leukopenia, namun tidak memperlihatkan risiko yang lebih besar untuk terjadi keterlibatan sistem organ: hal ini sesuai dengan penelitian Frodlund dkk.⁸ bahwa pola ANA *speckled* lebih sedikit mengalami kerusakan organ akibat LES dibanding dengan pola ANA lain.

Pembentukan deposit kompleks sistem imun pada ginjal terjadi sebagai akibat dari inflamasi intraglomerular, penumpukan leukosit, dan juga aktivasi serta proliferasi sel-sel ginjal. Berbagai derajat proterinuria adalah gambaran umum lupus nefritis, umumnya disertai hematuria. *Granular cast* dan lemak merupakan kondisi proteinuria, sedangkan eritrosit, *leukosit cast*, seluler campuran menunjukkan kondisi nefritik. Keterlibatan ginjal dilaporkan 40-70% pasien LES.⁹ Sementara menurut Levy dan Kamphuis,¹ keterlibatan ginjal terjadi pada 50-75% kasus LES anak, sebanyak 90% terjadi pada 2 tahun pertama setelah diagnosis. Pada penelitian ini keterlibatan ginjal dengan berbagai derajat

Tabel 5 Distribusi Kadar Anti-dsDNA Menurut Pola ANA

Pola ANA	Kadar Anti-dsDNA (x±SD)	Uji-t, p
Homogen	1.514,6±781,9	2,492; p=0,02
Bukan homogen <i>Speckled</i>	689±705,8	
Bukan <i>speckled</i>	782,8 ± 758,6	1,188; p=0,249
	1.188 ± 867,9	

keparahan yaitu sebesar 44,1%. Frodlund dkk⁸ menyatakan bahwa pola ANA homogen signifikan berhubungan dengan lupus nefritis proliferatif (WHO kelas 3 atau 4) pada biopsi ginjal.⁸

Keterlibatan mukokutan terjadi pada hampir semua kasus SLE, dapat berupa lesi spesifik maupun lesi nonspesifik.^{9,11} Lesi spesifik lupus dapat berupa lesi akut dan subakut serta lesi kronik. Fotosensitivitas adalah ruam yang terjadi setelah paparan sinar ultraviolet B (UVB) yang dapat berasal dari sinar matahari atau sinar floresens; terjadi pada 60–100% kasus LES. Keterlibatan mukosa terjadi pada 25–45% kasus LES. Gambaran klinis yang tersering adalah area ireguler dengan plak putih, area eritem dan ulserasi mukosa yang dikelilingi eritema pada palatum durum atau mukosa bukal.⁹ Levy dan Kamphuis¹ menyatakan keterlibatan mukokutan terjadi pada 60–85% kasus LES anak. Pada penelitian ini keterlibatan mukokutan terjadi pada 82,8% subjek dengan gambaran klinis berupa ruam malar, ruam diskoid dan ulserasi mukosa, serta fotosensitivitas. Setiabudiawan dkk.¹² menyatakan manifestasi kulit merupakan gejala yang paling sering.

Penelitian Frodlund dkk.⁸ menyatakan kadar autoantibodi anti-ds DNA secara bermakna lebih tinggi pada pola ANA homogen dibanding dengan pola ANA lain.⁸ Hal ini sesuai dengan penelitian ini, kadar anti-dsDNA lebih tinggi ada pola ANA homogen dibanding dengan pola ANA bukan homogen. Titer anti-dsDNA yang tinggi terlihat pada 61–93% kasus anak, khususnya anak dengan nefritis lupus.²

Simpulan, pemeriksaan ANA tersebut dapat membantu proses diagnosis dan juga prognosis suatu penyakit autoimun. Pemeriksaan ANA dengan cara imunofluoresensi masih merupakan standar emas, namun memerlukan pemeriksaan autoantibodi yang lebih spesifik. Pola ANA umumnya dapat berupa *speckled*, homogen, perifer, nukleolar, dan pola sentromer yang diperkirakan berkaitan dengan penyakit rematik tertentu. Pola ANA juga berkaitan dengan kandungan autoantibodi tertentu yang diduga berkorelasi dengan manifestasi klinis pada LES. Pada penelitian ini subjek dengan pola ANA homogen memiliki risiko lebih besar mengalami keterlibatan hematologi dibanding dengan pola ANA yang lain.

Daftar Pustaka

1. Levy DM, Kamphuis S. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am.* 2012;59(2):345–64.
2. Habibi S, Saleem MA, Ramanan AV. Juvenile systemic lupus erythematosus: review of clinical features and management. *Indian Pediatr.* 2011;48:879–87.
3. Mina R, Brunner HI. Pediatric lupus—are there differences in presentation, genetics, response to therapy, damage accrual compared to adult Lupus? *Rheum Dis Clin North Am.* 2010;36(1):56–80.
4. Birtane M. Diagnostic role of anti-nuclear antibodies in rheumatic diseases. *Turk J Rheumatol.* 2012;27(2):79–89.
5. Kumar Y, Bhatia A, Minz RW. Antinuclear antibodies and their detection methods in diagnosis of connective tissue diseases: a journey revisited. *Diagn Pathol.* 2009;4:1.
6. American College of Rheumatology. ACR endorsed criteria for rheumatic disease. [diunduh 6 Agustus 2015]. Tersedia dari: <http://www.rheumatology.org/Practice-Quality/Clinical-Support/Criteria/ACR-Endorsed-Criteria>.
7. Ghrahani R, Setiabudiawan B, Sapartini G. Characteristic of antinuclear antibodies in childhood systemic lupus erythematosus and its association with the complication. *J Indon Med Assoc.* 2012;62:273–6.
8. Frodlund M, Dahlstrom O, Kastbom A, Skogh T, Sjowall C. Association between antinuclear antibody staining patterns and clinical features of systemic lupus erythematosus.: analysis of a regional Swedish register. *BMJ Open.* 2013;3:e003608.
9. Bertias G, Cervera R, Boumpas DT. Systemic lupus erythematosus: pathogenesis and clinical features [diunduh 21 April 2012]. Tersedia dari: http://www.eular.org/myUploadData/files/sample%20chapter20_mod%2017.pdf
10. Hoffman IEA, Peene I, Meheus L, Huizinga TWJ, Cebeauer L, Isenberg D, dkk. Specific antinuclear antibodies are associated with clinical features in systemic lupus Erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2004;63: 1155–8.
11. Chiewchengchol D, Murphy R, Edward SW, Beresford MW. Mucocutaneous manifestation in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: a review of literature. *Pediatr Rheumatol.* 2015;13:1.
12. Setiabudiawan B, Soepriadi M, Garna H, Hafsa T. Manifestasi klinis penderita lupus eritematosus sistemik yang di rawat di Bagian Ilmu Kesehatan Anak Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung. *MKB.* 2002;34(2):60–7.