

Vol. 18, No. 3 Juli 2012

ISSN 0854-4263

INDONESIAN JOURNAL OF
**Clinical Pathology and
Medical Laboratory**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

IJCP & ML (Maj. Pat. Klin. Indonesia & Lab. Med.)	Vol. 18	No. 3	Hal. 147-210	Surabaya Juli 2012	ISSN 0854-4263
---	---------	-------	--------------	-----------------------	-------------------

Diterbitkan oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

Published by Indonesian Association of Clinical Pathologists

Terakreditasi No: 66b/DIKTI/KEP/2011, Tanggal 9 September 2011

INDONESIAN JOURNAL OF
**CLINICAL PATHOLOGY AND
 MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

DAFTAR ISI

PENELITIAN

- Pemeriksaan *Prothrombin Time* dan *Activated Partial Thromboplastin Time* dengan Humaclot VA Serta Sysmex CA 500
(Prothrombin Time and Activated Partial Thromboplastin Time Test's Result using Humaclot VA and Sysmex CA 500)
Misnah, Agus Alim Abdullah, Mansyur Arif, Burhanuddin Bahar 147-150
- Asosiasi HLA-DRB1* dan HLA-DQB1* dengan IgM-RF Serum pada Arthritis Reumatoid
(Association HLA-DRB1 and HLA-DQB1* with Serum IgM-RF-on Rheumatoid Arthritis)*
Joewono Soeroso, FM Judajana, H Kalim 151-156
- Platelet Demam Berdarah Dengue
(Platelets of Dengue Haemorrhagic Fever)
PR Ayu, U Bahrun, M Arif 157-160
- Nilai Diagnostik **Antigen TB** dengan *Rapid Test Device* (TB Ag) untuk Tuberkulosis Paru
(The Diagnostic Value of TB Antigen Using Rapid Test Device (TB Ag) for Pulmonary Tuberculosis)
Sri Kartika Sari, Aryati 161-167
- Bakteri Aerob Patogen dan Uji Kepekaan Antimikroba di Ruang Perawatan Penyakit Dalam
(Antimicrobial Susceptibility Test of Pathogenic Aerobic Bacteria at the Internal Medicine Ward)
Fedelia Raya, Nurhayana Sennang, Suci Aprianti 168-171
- Korelasi Fungsi Hati terhadap Derajat Penyakit Demam Berdarah Dengue Anak
(Correlation of Liver Functions Test, and the Grade of Dengue Hemorrhagic Fever in Children)
Ani Kartini, Mutmainnah, Ibrahim Abdul Samad 172-175
- Cryptosporidiosis Paru di Penderita TBC
(Pulmonary Cryptosporidiosis in TBC Patients)
R. Heru Prasetyo 176-178
- Mycobacterium Tuberculosis dan PCR
(Mycobacterium Tuberculosis and PCR)
Yuyun Widaningsih, Ismawati Amin, Nurhayana Sennang, Uleng Bahrun, Mansyur Arif 179-183
- Imunisasi Protein Adhesin 38-kDa Mycobacterium Tuberculosis Lewat Rongga Mulut Terkait Sel T CD8+ di Paru
(Oral Immunization with 38-kDa Adhesin Protein of Mycobacterium tuberculosis on CD8+ T Cells in Lung)
Maimun Z Arthamin, Agus A Gani, Nurani Issiyah, Sanarto Santoso 184-190
- Hitung Trombosit di Sindrom Koroner Akut Terkait Low Molecular Weight Heparin (LMWH)
(Thrombocytes Count in Acute Coronary Syndrome Related to Low Molecular Weight Heparin (LMWH))
Cyntia Kornelius, Darwati Muhadi, Mansyur Arif 191-194

TELAAH PUSTAKA

- Perlemakan Hati Akut di Kehamilan
(Acute Fatty Liver of Pregnancy)
Meiti Muljanti, Leonita Anniwati, Juli Soemarsono 195-202

LAPORAN KASUS

Cold Agglutinin pada Penderita *Community Acquired Pneumonia*
(*Cold Agglutinins in A Community Acquired Pneumonia Patient*)

Johanis, Juli Soemarsono

203–208

INFORMASI LABORATORIUM MEDIK TERBARU

209–210

ASOSIASI HLA-DRB1* DAN HLA-DQB1* DENGAN IGM-RF SERUM PADA ARTRITIS REUMATOID

(Association HLA-DRB1* and HLA-DQB1* with Serum IgM-RF on Rheumatoid Arthritis)

Joewono Soeroso¹, Ferdinandus Maria Judajana², Handono Kalim³

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic progressive polygenic autoimmune disease with a high socio-economic burden. Genetic polymorphisms expressed as a shared epitope (SE) at hypervariable regions of HLA-DRB1*01/*04/*10/*14 and linkage disequilibriums of HLA-DRB1*-HLA-DQB1* with some microorganisms, increase the risk of RA. Shared epitopes are also related with the increase of serum IgM-RF as well. A cross-sectional study on 48 RA patients diagnosed by ACR Criteria 1987 from 6 hospitals in Java and Bali was done to determine the associations of HLA-DRB1* and HLA-DQB1* alleles with serum IgM-RF levels. The presence of HLA-DRB1* and HLA-DQB1* alleles were assessed through PCR-SSO. Serum IgM-RF levels (IU/mL) were assessed through ELISA. Man-Whitney U tests were used to measure the associations. Value of $p < 0.05$ is considered to be statistically significant. The results showed that mean ranks IgM-RF levels of subjects who are bearing HLA-DRB1*04 compared to subjects who are not bearing HLA-DRB1*04 were 34.10 IU/ml (n=10) vs 21.97 IU/ml (n=38), $p=0.014$. While, the mean ranks of IgM-RF levels of subjects who are bearing haplotype combination of HLA-DRB1*04-HLA-DQB1*03 vs subjects who are not bearing haplotype combination of HLA-DRB1*04- HLA-DQB1*03 were 32.89 IU/mL (n=9) vs 22.56 IU/mL (n=39) ($p=0.046$). It is concluded that there are association of HLA-DRB1*04, and haplotype combination of HLA-DRB1*04-HLA-DQB1*03 with increased levels of IgM-RF among Indonesians with RA.

Key words: Association, HLA-DRB1*, HLA-DQB1*, IgM-RF rheumatoid arthritis

ABSTRAK

Artritis reumatoid (RA) merupakan suatu penyakit otoimun kronik progresif dengan dampak sosio-ekonomik yang buruk. Polimorfisme genetik berupa pasangan epitop [shared epitope (SE)] dari alela HLA-DRB1*01/*04/*10/*14 dan gabungan haplotipe HLA-DRB1*-HLA-DQB1*dengan mikroorganisme tertentu meningkatkan bahaya timbulnya AR. SE juga terkait dengan peningkatan kadar IgM-RF serum. Sebuah penelitian dengan desain potong lintang untuk menentukan pertalian (asosiasi) alela HLA-DRB1* dan HLA-DQB1* dengan kadar IgM-RF serum telah dilaksanakan pada 48 pasien dengan AR yang didiagnosis melalui patokan ACR 1987. Pasien tersebut berasal dari 6 RS di Jawa dan Bali. Alela HLA-DRB1* dan HLA-DQB1* ditentukan melalui PCR-SSO. Kadar IgM-RF (IU/mL) diukur dengan metode ELISA. Uji Man-Whitney U digunakan untuk menganalisis pertalian kadar IgM-RF pada subjek yang membawa SE dibanding yang tidak membawa SE. Nilai $p < 0,05$ dianggap bermakna secara statistik. Hasil analisis menunjukkan rerata peringkat kadar IgM-RF subjek pembawa HLA-DRB1*04 dibanding subjek bukan pembawa HLA-DRB1*04 adalah 34,10 IU/mL (n=10) dibanding 21,97 IU/mL (n=38), $p=0,014$. Rerata peringkat kadar IgM-RF pada subjek yang membawa gabungan haplotipe HLA-DRB1*04-HLA-DQB1*03 dibanding subjek yang membawa gabungan haplotipe HLA-DRB1*04-HLA-DQB1*03 adalah 32,89 IU/mL (n=9) dibanding 22,56 IU/mL (n=39) ($p=0,046$). Kesimpulan dari penelitian ini, terdapat pertalian HLA-DRB1*04 dan gabungan haplotipe HLA-DRB1*04-HLA-DQB1*03 dengan peningkatan kadar IgM-RF pada pasien RA di Indonesia.

Kata kunci: Pertalian HLA-DRB1*, HLA-DQB1*, IgM-RF, artritis reumatoid

PENDAHULUAN

AR (artritis reumatoid) merupakan penyakit inflamasi otoimun sistemik, kronik dan berkembang yang mengenai persendian dengan sasaran jaringan sinovia. Jumlah penyakit AR berkisar antara 0,3–5,0 %, penyakit tersebut di orang Indian Pima menunjukkan

jumlah yang paling tinggi, yaitu 5,3%.^{1,2} Di Malang, Jawa Timur, jumlah penyakit AR di penduduk desa dan kota dilaporkan sebanyak 0,5%, dan 0,6 %. Di pasien AR, dengan nyeri kehebatan tinggi dan kerusakan sendi parah menimbulkan penderitaan berat, cacat permanen, serta kematian dini. Sampai saat ini, belum ada pengobatan yang dapat menyembuhkan AR.

¹ Divisi Reumatologi, Departemen-SMF Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo, Surabaya. E-mail: joe_soeroso@yahoo.com

² Divisi Imunologi, Departemen-SMF Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo, Surabaya. E-mail: fmyoeda@yahoo.com

³ Divisi Reumatologi, Departemen-SMF Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya-RSUD Syaiful Anwar, Malang. E-mail: ipd_rssa@telkom.net

Sebagian besar jalan pengobatan hanya dapat mencapai tahap berkurangnya gejala yang sering tidak menetap.³ Dampak buruk AR di atas disebabkan imunopatogenesis AR yang belum diketahui secara menyeluruh.¹⁻³

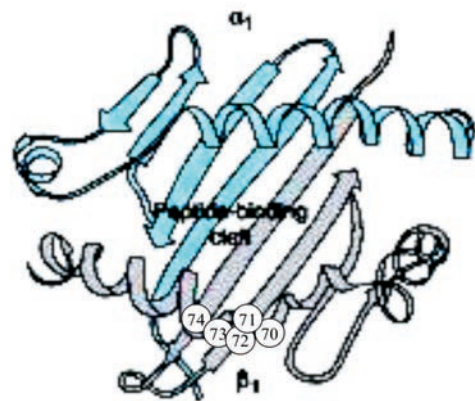
Polimorfisme genetik atau keragaman struktur genetik di regio MHC (*major histocompatibility complex*) kelas II, yang menunjukkan HLA-kelas II (*human leucocyte antigen kelas II*), seperti HLA-DRB1* dan HLA-DQB1*, memegang peranan penting dalam kerentanan timbulnya AR (Gambar 1).⁵⁻⁹ Kesamaan sekuens asam amino tertentu pada celah pengikat antigen HLA-kelas II dengan sekuensa asam amino mikroorganisme tertentu, seperti HSP (*heat shock protein*) yang merupakan hasil dari *M.tuberculosis*, EBV (*Epstein Barr Virus*) dan *E.colidnaJ* yang merupakan HSP dari *E.coli*, telah dibuktikan meningkatkan bahaya otoimunitas. Kesamaan sekuens amino pada HLA-Kelas II pada sekuensa 70-74 dengan molekul dari antigen eksogen disebut *shared epitope* (SE) (Tabel 1). Jumlah penyakit HLA-DRB1* yang membawa sekuens asam amino QKRAA, QRRRA, atau RRRRA pada pasien AR di Eropa mencapai 75%.¹⁰ Di Cina, kekerapana HLA-DRB1* SE+ (QKRAA dan QRRRA) pada pasien AR dibandingkan orang sehat adalah 65,7% banding 30,0%.¹¹

Mekanisme kerentanan genetik demikian dapat dijelaskan melalui konsep *mimikri molekuler*, yaitu kesamaan struktur molekuler antara gen HLA kelas II dengan antigen eksogen menimbulkan otoimunitas dan mencetus timbulnya AR.⁵⁻⁸ Imunopatogenesis otoimunitas di AR diawali dengan sel T CD4+ otoreaktif rendah terhadap SE yang mengalami pajanan berulang oleh antigen eksogen mirip SE, yaitu protein *E.colidnaJ* atau oleh otoantigen yang berupa peptida diri, yaitu HLA-DRB1* yang membawa SE. Pajanan berulang tersebut merubah sel T CD4+ menjadi otoreaktif kuat terhadap SE. Sel T CD4+ otoreaktif kuat kemudian bermigrasi dari darah tepi ke jaringan sinovia. Di dalam jaringan sinovia, virus artrotrofik, seperti EBV-gp110 (*Epstein Barr Virus-glycoprotein110*) yang membawa SE,

memicu aktivasi dan proliferasi sel T CD4+ otoreaktif untuk mengawali penyakit AR.⁵⁻⁷

Aktivasi dan proliferasi sel TCD4+ melepas IL-2 sebagai parakrin. IFN- γ (*interferon γ*) yang mengaktifkan makrofag untuk menghasilkan TNF- α (*tumor necrosis factor α*) dan IL-1 β (*interleukin-1beta*) dan IL-18. IL-1 dan IL-18 akan kembali mengaktifasi sel T CD4+ untuk menghasilkan sitokin dan kemokin. Sel T CD4+ kemudian mengaktifasi sinoviosit tipe A, kondrosit dan osteoklas melalui TNF- α , IL-1, IL-6, IL-18 untuk melepas berbagai sitokin dan molekul efektor yang menimbulkan sinovitis, pengikisan tulang rawan (erosi kartilago) dan tulang.¹²⁻¹⁴

Pada AR, sel Th2 juga memicu sel B untuk menghasilkan IgM-RF (*Immunoglobulin M rheumatoid factor*). IgM-RF, suatu otoantibodi terhadap fraksi Fc dari IgG,¹²⁻¹⁵ mengikat antigen dan membentuk kompleks imun untuk mengaktifasi komplemen serta merekrut sel fagosit serta menimbulkan sinovitis.¹⁶⁻¹⁸ Pada telitian ini kami ingin menentukan pertalian alela HLA-DRB1* dan gabungan haplotipe HLA-DRB1*-HLA-DQB1* dengan serum IgM-RF pada AR.



Gambar 1. Kristalografi sinar X dari HLA DRB1*. Lokasi SE adalah pada sekuens asam amino residu 70-74 pada celah pengikatan antigen pada rantai β HLA-DRB1*.⁹

Tabel 1. Pertalian antara sekuens asam amino 70-74 (SE) pada rantai β , HLA-DRB1* di AR yang menimbulkan otoimunitas⁵⁻⁸

HLA-DRB1*	Sekuens Asam Amino					Pertalian
	70	71	72	73	74	
0401	Q	K	R	A	A	Kebahayaan
0403	Q	R	R	A	A	Kebahayaan
0404	Q	R	R	A	A	Kebahayaan
0102	Q	R	R	A	A	Kebahayaan
1001	R	R	R	A	A	Kebahayaan
1419	Q	K	R	A	A	Kebahayaan
0402	D	E	R	A	A	Melindungi
0439	Q	R	R	A	E	Tidak ada

Ket: Q=glutamin, K=lisin, R=arginin, A=alanin, D=asam aspartat, E=asam glutamat

METODE

Melalui desain potong lintang, dilakukan analisis pada subjek telitian yang diambil dari pasien URJ (Unit Rawat Jalan) di 6 RS di Jawa dan Bali sbb: RSUD Dr. Soetomo Surabaya, RS Adi Husada Surabaya, RSUP Dr. Sardjito Jogjakarta, RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung, RSPN Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta, dan RS Dr. Manuaba, Denpasar. Subjek telitian adalah pasien AR baru dan lama, yang didiagnosis menurut patokan ACR (*American College of Rheumatology*) 1987 yang ter-revisi. Diagnosis AR ditegakkan oleh Dokter Spesialis Penyakit Dalam-Konsultan Reumatologi (Sp.PD-KR). Patokan

kesertaan adalah pasien RA dengan umur lebih dari 16 tahun. Patokan ketaksertaan adalah wanita hamil (untuk menghindari pemeriksaan radiologi), atau pasien yang tidak bersedia mengisi atau menandatangani surat persetujuan tindakan.

Diagnosis AR

Diagnosis AR ditegakkan dengan patokan ACR 1987 yang ter-revisi, yang terdiri atas: Kaku pagi: kaku sekitar sendi paling sedikit selama 1 jam pada waktu pagi. Arthritis pada 3 atau lebih area sendi yang ditentukan oleh dokter secara langsung. Terdapat pembengkakan jaringan lunak dan cairan masuk jaringan (efusi), bukan hanya penulangan berlebihan (*bony overgrowth*). Ada 14 area sendi yaitu: interfalangs proksimal, metakarpofalangeal, pergelangan tangan, siku, lutut, pergelangan kaki dan metatarsfalangeal masing-masing kanan dan kiri. Arthritis sendi tangan dan sekitarnya: pergelangan tangan, metakarpofalangeal, interfalangs proksimal. Arthritis simetris: pada area sendi yang sama kanan dan kiri. Nodul rematoid: nodul subkutan diatas penonjolan tulang, daerah ekstensor, daerah juksta artikuler yang ditentukan oleh dokter. Faktor rematoid serum: faktor rematoid yang positif dengan metode apa pun. Hasil yang positif juga terdapat pada kurang dari 5% perbandingan orang normal. Perubahan radiologik: kelainan khas pada tangan dan pergelangan tangan berupa erosi dan dekalsifikasi pada sendi atau tulang didekatnya.¹⁹

Butir 1 sampai 4 harus sudah berlangsung lebih 6 minggu. Untuk menegakkan diagnosis AR perlu minimal 4 butir patokan. Patokan ini mempunyai kepekaan 91% dan kekhasan 74%. Penetapan diagnosis dilakukan oleh Dokter Spesialis Penyakit Dalam Konsultan Reumatologi (Sp.PD-KR), di setiap RS.²⁰

Penemuan HLA-DRB1* dan HLA-DQB1*

Penyarian DNA dilakukan di ITD (*Institute of Tropical Disease*), Universitas Airlangga, dengan metode fenol-kloroform. Penentuan alela HLA-DRB1* dan HLA-DQB1* dilakukan dengan melalui PCR-SSO (*polymerase chain reaction sequence specific oligonucleotide dot blot*).²² yang dilaksanakan di CIL-FHCRC (*Clinical Immunogenetic Laboratory, Fred Hutchinson Cancer Research Center*), Seattle, Washington, AS. Sebuah gen disebut homosigot jika pada kedua haplotipe terdapat gen jenis yang sama, misalnya; HLA-DRB1*04/HLA-DRB1*04, sedangkan pada heterosigot, terdapat jenis alel gen yang berbeda, misalnya; HLA-DRB1*04/HLA-DRB1*09. Gabungan haplotipe adalah keberadaan dua atau lebih gen dalam 1 haplotipe.

Amplifikasi DNA genomik dilakukan melalui alat *thermocycler* dengan primer khas untuk loki HLA-DRB1* dan HLA-DQB1* (AMPLICOR, Roche

Diagnostics). Hasil PCR didenaturasi dengan cairan penyangga dan dihibridisasi pada carik (strip) nilon (*Dynal Linestrips, Dynal Company, UK*) berisi 21 ruas penyidik (*probe*) yang khas terhadap alela HLA-DRB1* dan 27 ruas penyidik khas untuk HLA-DQB1*. Carik nilon diletakkan pada baki dan dimasukkan dalam mesin hibridisasi (*Dynal AutoReli 48, Dynal Company, UK*). Ruas penyidik pada carik akan berubah warna menjadi biru jika terhibridisasi. Disertakan juga carik pembanding positif dan negatif. Jenis HLA ditentukan dengan meletakkan carik pembanding yang berisi ruas-ruas yang sesuai urutan ruas penyidik (*Dynal RELI™ SSO-HLA-DRB1* Overlay* dan *Dynal RELI™ SSO-HLA-DQB1* Overlay*) dan dibaca dengan program *Dynal RELI™ SSO-HLA-Pattern Matching*. Diketahui bahwa alel penyandi protein terdiri atas sepasang haplotipe; haplotipe 1 dan 2. Untuk menentukan subjek tertentu membawa gen HLA atau gabungan haplotipe dilakukan tabulasi.

Untuk membuktikan pertalian antara HLA-DRB1*-HLA-DQB1* dengan peningkatan kadar IgM-RF, digunakan uji M-W (Mann-Whitney U) karena hasil uji Kolmogorof-Smirnov pada sampel IgM-RF (IU/mL) berbeda dengan sebaran normal ($p=0,000$), nilai $p<0,05$ dianggap bermakna. Karena keterbatasan dana, pemeriksaan IgM-RF dilakukan hanya pada 48 kasus yang diambil secara acak dari 89 subjek RA. Kadar IgM-RF serum ditemukan dengan reagen- buatan *IBL-Immunobiological Laboratories*, Hamburg, Jerman. Pemeriksaan dilakukan di Departemen-SMF Patologi Klinik FK Unair-RSUD Dr. Soetomo, Surabaya. Prosedur pemeriksaannya adalah sebagai berikut: Pada lempeng sumur mikro yang dilapisi dengan *Goat-IgG* ditetaskan serum pasien RA, kemudian diinkubasi selama 1 jam pada suhu kamar. Lempeng dicuci untuk menghilangkan bahan tidak terikat. Tambahkan *anti human IgM* peroksidase dan diinkubasi selama 30 menit. Setelah dicuci lagi, tambahkan pewarna biru pada sumur tersebut. Jika terjadi perubahan warna biru kekuning, ukur kadar IgM-RF dengan spektrofotometer (*IBL-Immunobiological Laboratories*, Hamburg, Germany, (<http://www.ibl-hamburg.com>)). Kadar IgM-RF diukur dalam satuan IU/mL.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Uji Mann-Whitney pada 48 kasus, yang menunjukkan pertalian bermakna antara alela HLA-DRB1* dan HLA-DQB1* dengan kadar IgM-RF adalah: HLA-DRB1*04 ($p=0,014$) dan gabungan haplotipe HLA-DRB1*04-HLA-DQB1*03 ($p=0,046$). Telitian hubungan gen HLA kelas II dengan IgM-RF pada pasien AR adalah yang pertama di Indonesia. Banyak telitian di luar negeri melaporkan pertalian keberadaan HLA-DRB1* dan

HLA-DQB1* dengan RF dan IgM-RF. Pada AR, IgM-RF membentuk kompleks imun yang berperan pada kerusakan sendi pada AR.¹⁵⁻¹⁸ Hasil penelitian pertalian HLA-DRB1*04, dengan peningkatan kadar IgM-RF ini konsisten dengan penelitian di luar negeri. Keberadaan *linkage* HLA-DRB1*04 pada gabungan haplotipe HLA-DRB1*04-HLA-DQB1*03 pada satu organisasi genomik HLA-DRB1* dapat mempengaruhi hasil bermakna tersebut.

Pada penelitian ini didapatkan HLA-DRB1*04 bertalian dengan peningkatan kadar IgM-RF serum, yang merupakan otoantibodi yang sangat berperan pada manifestasi klinis AR.^{17,18,23} Hasil penelitian di berbagai tempat di dunia menunjukkan pertalian antara alela HLA-DRB1*04 dan HLA-DQB1* dengan RF. Penelitian pertalian dengan jumlah sampel yang kecil maupun besar juga menunjukkan pertalian yang bermakna antara SE dengan RF.^{14,15}

Sesungguhnya RF bukan merupakan otoantibodi yang eksklusif pada AR, mereka juga dapat ditemukan pada penyakit otoimun lain dan pada orang normal. RF juga mempunyai fungsi pada respons imun normal misalnya pada: *clearance* kompleks imun. IgG-RF dan IgM-RF dapat terikat pada antigen membentuk kompleks yang akan terikat pada penerima Fc pada permukaan sel fagosit. IgG-RF dan IgM-RF berperan terutama pada *clearance* kompleks imun yang dibentuk oleh IgG2 dan IgG4, dan kedua subklas IgG ini tidak dapat mengaktifasi komplemen; Pemrosesan antigen oleh sel B yang berperan sebagai APC. Sel B dapat berperan sebagai APC dengan menggunakan RF yang terikat pada permukaannya untuk mengikat kompleks

imun yang membawa antigen untuk diinternalisasi, diproses dan epitopnya dibagikan kepada sel T yang relevan; Menata bentukan (*repertoire*) antibodi pada awal proses respons imun. Keberadaan RF sebagai antibodi juga dijumpai pada hati dan limpa janin (lien fetus) yang menandai bahwa sel B ootoreaktif berperan pada repertoire antibodi yang fungsional; Selain keadaan di atas, kompleks imun dan jaringan sinovial juga mengandung lebih banyak IgM-RF. Penyuntikan RF intra-artikuler yang bisa memicu peradangan sendi pada pasien AR, serta hubungan IgM-RF dengan derajat kecacatan, aktivitas penyakit.

Hal di atas menunjukkan bahwa RF bukan hanya petanda dari penyakit AR, tetapi juga mempunyai fungsi fisiologis, patofisiologis maupun klinis. Pemeriksaan kristalografisinar X untuk melihat model molekul RF yang mempunyai struktur peptida dan oligosakarida tertentu dapat memperkuat dugaan tersebut, yaitu pada keadaan patologis IgM-RF akan melepas rantai galaktosida. Pelepasan rantai galaktosida menimbulkan IgM-RF lebih mudah mengenali berbagai epitop yang berbeda.^{17,23}

Secara klinis IgM-RF juga merupakan faktor penting yang memperantarai pertalian alel tertentu HLA DRB1* dengan pengikisan sendi dan derajat penyakit AR.¹⁶ IgM-RF juga ditemukan sebelum menderita AR, sehingga IgM-RF dapat disebut sebagai faktor bahaya AR. IgM-RF sebagai faktor bahaya, uji diagnostik dan prognostik tetap penting untuk digunakan dan dikembangkan. Kajian di berbagai tempat di atas ditunjukkan juga hasil yang beragam, yang merupakan ciri AR sebagai penyakit multifaktor.

Tabel 2. Analisis pertalian alela HLA-DQB1* dan HLA-DRB1* dengan IgM-RF >20 U/mL menggunakan uji Mann-Whitney U

Alela HLA DRB1* DQB1*	Rerata peringkat IgM-RF (IU/mL) subjek SE+ dibanding subjek SE-
HLA-DRB1*01	TAA
HLA-DRB1*04	[34,10 (n=10)] vs [21,97 (n=38)] (p=0,014)
HLA-DRB1*04 Homosigot	[35,20 (n=1)] vs [24,33 (n=47)], (p=0,67)
HLA-DRB1*10	[25,50 (n=2)] vs [24,41 (n=46)], (p=0,87)
HLA-DRB1*10	TAA
HLA-DRB1*14	[21,50 (n=3)] Vs [24,70 (n=45)], (p=0,72)
HLA-DRB1*14 Homosigot	TAA
HLA-DQB1*03	14,34 (n=37)] vs [25,05 (n=11)], (p=0,88)
HLA-DQB1*03 Homosigot	[23,39 (n=14)] [24,96 (n=34)], (p=0,72)
HLA-DQB1*04	[32,06 (n=7)] vs [23,07 (n=41)] (p=0,09)
HLA-DQB1*04 Homosigot	[12,00(n=1)] vs [24,77 (n=47)], (p=0,50)
HLA-DQB1*05	[21,10 (n=21)] vs [27,15 (n=27)], (p=0,14)
HLA-DQB1*05 Homosigot	[23,50 (n=4)] vs [24,59 (n=44)], (p=0,90)
HLA-DQB1*06	[8,50 (n=1)] vs [24,84 (n=47)], (p=0,33)
HLA-DQB1*06 Homosigot	TAA
LD HLA-DRB1*04-HLA-DQB1*03	[32,89 (n=9)] vs [22,56 (n=39)], (p=0,046)
LD, HLA-DRB1*04-HLA-DQB1*04	[35,20 (n=1)] vs [24,33 (n=47)], (p=0,67)
LD HLA-DRB1*04-HLA-DQB1*05	TAA
LD HLA-DRB1*04-HLA-DQB1*06	TAA

TAA = tak ada alel

LD = *inkage disequilibrium*

Tabel 3. Pertalian antara HLA-DRB1 dengan RF*) di beberapa negara.¹⁵

	Lokasi	HLA-DRB1 (N)	Besaran pertalian
Silman <i>et al.</i> , 1986	Inggris	*04 (59)	[RR=1,2, RK 95% 0,9–1,7 (NS)]
Salmon <i>et al.</i> , 1993	Inggris	SE (55)	[RR=1,2, RK 95% 0,5–3,2 (NS)]
Paimela <i>et al.</i> , 1993	Finlandia	*04 (87)	[RR=1,2, RK 95% 0,9–1,7 (NS)]
Suarez-Almazor <i>et al.</i> , 1995	Kanada	*04,SE (101)	[RR=1,3, RK 95% 0,9–1,8 (NS)]
Eberhardt <i>et al.</i> , 1996	Swedia	*04,SE (99)	[RR=1,1, RK 95% 0,8–1,4 (NS)]
Wagner <i>et al.</i> , 1997	Jerman	*04,SE (55)	[RR=1,0, RK 95% 0,9–1,7 (NS)]
van Zeven <i>et al.</i> , 1991	Belanda	*04,SE (50)	[RR=2,2, RK 95% 1,6–3,1 (S)]
van der Heijde <i>et al.</i> , 1992	Belanda	*04 (147)	[RR=1,4, RK 95% 1,1–1,7 (S)]
Nelson <i>et al.</i> , 1994	Amerika	*04 (183)	[RR=1,9, RK 95% 1,4–2,5 (S)]
Noar 1999	Inggris	*04, SE (532)	[RR=1,7, RK 95% 1,3–2,3 (S)]

*) diukur dengan nefelometri, dianggap positif jika kadar >20 IU/mL

RR = resiko relatif,

RK 95% = rentang kepercayaan 95%,

S = signifikan,

NS = non signifikan

Jika melihat fungsi fisiologis maupun patofisiologis dari IgM-RF dan hasil telitian ini, ada kesesuaian dengan ragam hubungan antara SE dengan RF diberbagai tempat di dunia (Tabel 3).²⁴ Hanya sedikit kepustakaan yang meneliti hubungan SE dengan IgM-RF, namun pada dasarnya ada kaitan yang erat antara IgM-RF dan RF. IgM-RF juga berhubungan dengan fungsi pemrosesan dan penunjukan antigen oleh sel B.²³ Mungkin patogen berbeda pada tempat berbeda memberikan pola respons imun yang beragam sehingga memberikan hasil yang beragam pula.^{24,25}

SIMPULAN DAN SARAN

Hubungan yang bermakna antara HLA-DRB1*04, HLA-DRB1*01, dan gabungan haplotipe HLA-DRB1*04-HLA-DQB1*03 dengan peningkatan IgM-RF serum kami anggap penting, karena secara klinis peningkatan kadar IgM-RF terkait dengan peramalan jalannya penyakit yang kurang baik pada pasien AR. Dalam hal keberadaan HLA-DRB1*04 dan HLA-DQB1*03, merupakan petunjuk peramalan jalannya penyakit yang kurang baik pada pasien AR. Keluhan dan perbaikan klinis yang disertai penurunan kadar serum IgM-RF pada pasien AR yang diberi pengobatan, bisa digunakan juga sebagai patokan keberhasilan pengobatan. IgM-RF juga sering dijumpai sebelum timbul gejala klinis pada AR, sehingga penemuan IgM-RF pada keluarga pasien AR akan bermanfaat untuk pencegahan AR. Penemuan IgM-RF bersama anti-CCP (*cyclic citrunillated protein*) akan mempertajam diagnosis AR.²⁶

Sebaiknya dilakukan penelitian hubungan SE dengan berbagai aspek klinis maupun laboratoris dengan sampel lebih besar dan dengan sekuens PCR pada HLA kelas II, pada keluarga pasien AR, sebagai upaya pencegahan primer dan pencegahan sekunder

pada AR. Kajian komunitas polimorfisme genetik pada AR untuk menetapkan kepekaan genetik pasien AR juga akan bermanfaat pada strategi pengobatan perorangan (*personalized medicine*) dan memberi manfaat bagi disiplin ilmu lain, seperti genetika molekuler dan antropologi penyakit reumatik terutama AR.

DAFTAR PUSTAKA

- Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res & Ther* 2009; 11: 229–245.
- Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2002; 4 (suppl 3): S265–S272.
- Kalim H. Masalah penyakit reumatik di Indonesia serta upaya penanggulangannya. Naskah Lengkap Temu Ilmiah Reumatologi. Jakarta 6–8 Oktober. 2000; 1–11.
- Milicic A, Lee D, Brown MA, Darke C, Wordsworth P. HLA-DR/DQ Haplotype in rheumatoid arthritis: novel allelic associations in UK Caucasians. *J Rheumatol* 2002; 29: 1821–1826.
- Zanelli E, Breedveld FC, de Vries RR. HLA class II association with rheumatoid arthritis: facts and interpretations. *Hum Immunol* 2000; 61(12): 1254–1561.
- Mattey DL, Dawes PT, Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Thomson W, Hajeer AH, Ollier WER. HLA-DRB1* allele encoding an aspartic acid at position 70 protect against development of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28(2): 232–239.
- La Cava A, Nelson JL, Ollier WER, McGregor A, Keystone CE, Carter JC, Scaffuli JS, Berry CC, Carson DA, Albani S. Genetic bias in immune responses to a cassette shared by different microorganisms in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1997; 100(3): 658–663.
- Albani S, Carson DA. A multistep molecular mimicry hypothesis for the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunology Today* 1996; 17(10): 466–470.
- Hall FC, Bowness, HLA and disease : From molecular function to disease association. In: Browning M, McMichael A eds. *HLA and MHC: genes, molecule and functions*. Oxford, Bios Scientific Publications, 1996; 353–376.
- Barrera P, Balsa A, Alves H, Westhovens R, Maenaut K, Cornelis F, Fritz P, Bardin T, de Almeida G, Lopes-Vaz A, Pascual Salcedo D, de la Concha EG, Radstake TDRK, van de Putte LB, Migliorini P

- Prud'homme JF, Charron D, Spyropoulou M, Mendes A, Spaepen M, Martinez M, Lepage V, Stravopoulos C. Non-inherited maternal antigens do not play a role in rheumatoid arthritis susceptibility in Europe. *European Consortium on Rheumatoid Arthritis Families. Arthritis Rheum* 2000; 43(4): 758–764.
11. Yuan G, Shi G, Li Z. DNA typing for HLA-DR and HLA-DQ alleles in Chinese patients with rheumatoid arthritis. *Zhonghua NeiKeZaZhi* 1997; 36(4): 234–237.
 12. Choy EHA, Panayi GS. Mechanisms of Disease: Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2001; 344(12): 907–916.
 13. Dinarello CA, Moldawer LL. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis. Thousand Oaks: Amgen Inc. 2000; 3–21.
 14. Schett G. Osteoimmunology in rheumatic diseases. *Arthritis Res & Ther* 2009; 11: 210–216.
 15. Harrison B, Thomson W, Symmons D, Ollier B, Wiles N, Payton T, Barrett E, Silman A. The influence of HLA DRB1 alleles and rheumatoid factor on disease outcome in inception cohort of patients with early inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42(10): 2174–2183.
 16. Kaltenhauser S, Wagner U, Scuster E, Wassmuth R, Arnold S, Seidel W, Troltzsch, Loeffler M, Hantzschel H. Immunogenetic markers and seropositivity predict radiological progression in early Rheumatoid Arthritis Independent of Disease Activity. *J Rheumatol* 2001; 28: 735–744.
 17. Listing J, Rau R, Muller B, Alten R, Czerwony G, Gromnica-Ihle E, Hagemann D, Zink A, 2000. HLA-DRB1 genes, rheumatoid factor, and elevated C-Reactive Protein: Independent risk factors of radiographic progression in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 2100–2109.
 18. Vittecoq O., Pouplin S, Krzanowska K, Jouen-Beades F, Menard JF, Gayet A, Daragon A, Tron F, Le Loe X. Rheumatoid factor is the strongest predictor of radiological progression of rheumatoid arthritis in a three-year prospective study in community-recruited patients. *Rheumatology* 2003; 42: 939–946.
 19. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315–320.
 20. Banal F, Dougados M, Combescurie C, Gossec L. Sensitivity and specificity of the American College of Rheumatology 1987 criteria for the diagnosis of rheumatoid arthritis according to disease duration: a systematic literature review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1184–1191.
 21. Newman TB, Browner WS, Cummings SR, Hulley SB. Enhancing causal inference in observational studies. In (Hulley SB, Cummings SR, Grady D, Hearst R, Newman TS, Browner WS eds). *Designing clinical research: An epidemiologic approach* 2nd ed., Philadelphia, Lippincott William and Wilkins, 2001; 136.
 22. Handono K. Hubungan gen HLA II pada kerentanan genetik dan ekspresi autoantibodi pada lupus eritematosus sistemik. *Studi imunogenetika pada sistemik lupus eritematosus*. Disertasi Doktor Ilmu Kedokteran, Fakultas Pascasarjana Universitas Airlangga 1998.
 23. Soltys AJ, Axford JS, Sutton BJ. Rheumatoid factors: where are we now? *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 285–286.
 24. Gioud-Paquet M, Auvinet M, Raffin T, Girard P, Bouvier M, Lejeune E, Monier JC. IgM rheumatoid factor (RF), IgA RF, IgE RF, and IgG RF detected by ELISA in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1987; 46(1): 65–71.
 25. Borretzen M, Mellbye OJ, Thompson KN, Natvig JB. Rheumatoid factors in: *Autoantibodies*. Eds. Peter JB, Shoenfeld Y. Amsterdam, Elsevier, 1996; 706–715.
 26. Aletaha D, Neogi T, Silman JA. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. *Arthritis & Rheum* 2010; 62(9): 2569–2581.