

ASPEK IMUNOLOGI SLE

Yuriawantini, Ketut Suryana

Bag/SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Unud / RSUP Sanglah, Denpasar

ABSTRACT

IMMUNOLOGIC ASPECT OF SLE

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is autoimmune disease characterised by the production of autoantibodies to component of the cell nucleus in association with a diverse array of clinical manifestations. The patho-aetiology of systemic Lupus Erythematosus probably involves multifactorial interaction among various genetic and environmental factors. Multiple genes contribute to disease susceptibility, including genes encoding complement and other components of the immune response. The interaction of sex, hormonal milieu and the hypothalamus-pituitary-adrenal axis modifies this susceptibility and the clinical expression of the disease. Defective immune regulatory mechanism, such as the clearance of apoptotic cells and immune complexes, are important contributors to the development of SLE. The loss of immune tolerance, increase antigenic load, excess T cells helper, defective B cell suppression, and the shifting of T helper 1 (Th1) to Th2 immune responses leads to the B cell hyperactivity and the production of pathogenic autoantibodies. ANAs are antibodies against both functional and structural in the cell nucleus. ANA is early detection of autoantibodies for the patient with clinical features that suggest SLE. Positive test for antinuclear antibodies may support the diagnosis, especially if more specific autoantibodies are present, such as anti-double-stranded DNA, anti-Sm, anti-RNP or anti-Ro. Understanding the value of autoantibody testing in patient care requires clinical judgment and experience.

Keywords: systemic lupus erythematosus, immune respons

PENDAHULUAN

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) digambarkan pertama kali oleh Cazenave dan Clausit di tahun 1852. Pada awal abad ke-20 William Osler dkk menggambarkan berbagai bentuk klinis yang melibatkan sendi, ginjal dan susunan

syaraf pusat. Di tahun 1948 Hargreaves pertama kali menemukan sel LE tetapi antibodi antinuklear baru ditemukan oleh Friou dkk dengan bantuan teknik imunofluoresen di tahun 1957-1958. Penyakit ini terutama menyerang wanita muda dengan insiden puncak pada usia 15-40 tahun selama masa reproduksi dengan rasio wanita dan laki-laki 6-10:1.^{1,2}

PATOGENESIS SLE

SLE merupakan penyakit autoimun yang ditandai oleh produksi antibodi terhadap komponen-komponen inti sel yang berhubungan dengan manifestasi klinis yang luas. Penyakit ini multi sistem dengan etiologi dan patogenesis yang belum jelas. Terdapat banyak bukti bahwa patogenesis SLE bersifat multifaktor yang melibatkan faktor lingkungan, genetik dan hormonal. Terganggunya mekanisme pengaturan imun seperti eliminasi dari sel-sel yang mengalami apoptosis dan kompleks imun berperan penting terhadap terjadinya SLE. Hilangnya toleransi imun, banyaknya antigen, meningkatnya sel T helper, terganggunya supresi sel B dan perubahan respon imun dari Th1 ke Th2 menyebabkan hiperreaktivitas sel B dan terbentuknya autoantibodi.³⁻⁶

Autoantibodi tersebut ada yang digunakan sebagai petanda penyakit, ada pula autoantibodi yang berperan pada patogenesis dan kerusakan jaringan. Autoantibodi yang berkaitan dengan patogenesis dan kerusakan jaringan ini umumnya berkaitan pula dengan manifestasi klinis.

Metode pemeriksaan antibodi juga perlu diperhatikan karena masing-masing metode tersebut mendeteksi antibodi yang mempunyai isotipe serta afinitas tertentu yang berbeda antara metode satu dengan yang lainnya. Idealnya suatu pemeriksaan bersifat spesifik, sensitif serta mempunyai nilai prediksi positif dan negatif yang tinggi. Selain itu juga mampu mencerminkan aktivitas penyakit, berkorelasi dengan keterlibatan organ / manifestasi klinis atau dapat memprediksi kekambuhan. Hingga saat ini belum ada pemeriksaan laboratorium yang memenuhi kriteria tersebut karena peningkatan spesifisitas umumnya diikuti oleh penurunan sensitivitas, selain itu beberapa gambaran klinik pada SLE tidak diperantarai oleh antibodi.^{4,5}

Diduga terbentuknya kompleks imun (DNA dan anti-DNA) merupakan ciri imunopatologis lupus. Antibodi yang mengikat nukleosom (DNA dan histon) dapat terjadi di ginjal dan membentuk kompleks imun *in situ*. Baik kompleks imun yang dibentuk dalam sirkulasi atau *insitu* berperan dalam terjadinya kerusakan ginjal, kulit, pleksus koroid di otak dan jaringan lainnya.^{4,6}

SLE ditandai oleh terjadinya penyimpangan sistem imun yang melibatkan sel T, sel B dan sel-sel monosit. Akibatnya terjadi aktivasi sel B poliklonal, meningkatnya jumlah sel yang menghasilkan antibodi, *hypergammaglobulinemia*, produksi autoantibodi dan terbentuknya kompleks imun. Aktivasi sel B poliklonal tersebut akan membentuk antibodi yang tidak spesifik yang dapat bereaksi terhadap berbagai jenis antigen termasuk antigen tubuh sendiri. Terdapat bukti bahwa sel B pasien SLE lebih sensitif terhadap stimulasi sitokin seperti IL-6. Jumlah sel B didapatkan meningkat di darah tepi pada setiap tahapan aktivasinya.⁴

Sintesis dan sekresi autoantibodi pada pasien SLE diperantarai oleh interaksi antara CD4+ dan CD8+ sel T *helper*, dan *double negative T cells* (CD4- CD8-) dengan sel B. Terjadi kegagalan fungsi dari aktivitas supresi CD8+ sel T *suppressor* dan sel NK terhadap aktivitas sel B. CD8+ sel T dan sel NK pada pasien SLE tidak mampu mengatur sintesis dari imunoglobulin poliklonal dan produksi autoantibodi. Gagalnya supresi terhadap sel B mungkin merupakan salah satu faktor yang menyebabkan penyakit berlangsung terus.^{4,6}

Pembersihan (*clearance*) dari kompleks imun oleh sistem fagosit-makrofag juga mengalami gangguan pada SLE sehingga akan menghambat

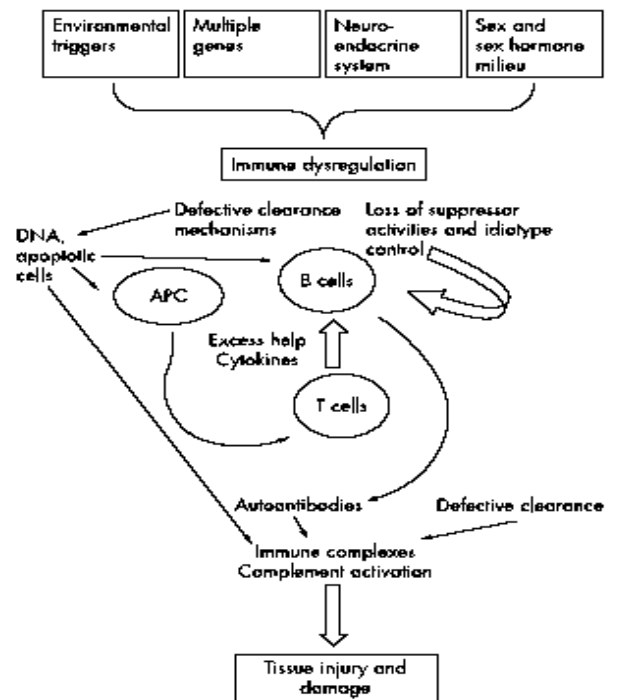
eliminasi kompleks imun dari sirkulasi dan jaringan. Hal ini diduga akibat dari penurunan jumlah CR1 yang merupakan reseptor untuk komplemen dan terjadi gangguan fungsi dari reseptor pada permukaan sel. Gangguan *clearance* ini juga diduga akibat dari ketidakadekuatan fagositosis IgG2 dan IgG3.^{3,4}

Pada pasien SLE juga ditemukan defek pada produksi sitokin. Penurunan produksi IL-1 dan IL-2 dapat berpengaruh terhadap fungsi sel T dan sel B. Di samping itu ditemukan pula penurunan respon sel Ts terhadap IL-2 yang mengakibatkan fungsinya menurun sehingga fungsi sel Th seakan lebih meningkat. Sebaliknya hiperreaktivitas sel B dapat disebabkan oleh hipersensitivitas sel Th terhadap IL-2.^{4,7}

Saat ini ditemukan bahwa IL-10 juga memegang peranan penting dalam patogenesis SLE. IL-10 merupakan sitokin dari Th2 yang bekerja sebagai stimulasi yang kuat dari proliferasi dan diferensiasi sel B dan mediator yang penting dari aktivasi sel B poliklonal pada SLE. Produksi IL-10 dan konsentrasi IL-10 plasma lebih tinggi pada pasien SLE dan ini berkorelasi dengan aktivitas penyakit. Pada pasien SLE juga terjadi kegagalan dalam produksi IL-12. Sehingga diduga adanya disregulasi dari keseimbangan IL-10 dan IL-12 memegang peranan penting terhadap gagalnya respon imun selular pada pasien SLE.^{4,7}

Meningkatnya apoptosis pada SLE menyebabkan meningkatnya kebocoran antigen intraseluler yang dapat merangsang respon autoimun dan berpartisipasi dalam pembentukan kompleks imun. Dalam keadaan normal sel-sel yang mengalami apoptosis akan dimakan oleh makrofag pada fase awal dari apoptosis tanpa merangsang terjadinya inflamasi dan respon imun. Terjadinya

defek pada *clearance* dari sel-sel apoptosis diduga akibat dari defek dalam jumlah dan kualitas dari protein komplemen seperti C2, C4 atau C1q. Beberapa studi menunjukkan bahwa terjadinya autoantibodi pada SLE akibat 2 perubahan mayor yaitu meningkatnya apoptosis limfosit dan monosit dalam sirkulasi dan kesalahan dalam pengenalan autoantigen yang dilepaskan selama apoptosis.^{4,8,9}



Gambar 1. Patogenesis SLE⁴

AUTOANTIBODI PADA SLE DAN KAITANNYA DENGAN MANIFESTASI KLINIS

Autoantibodi merupakan bagian integral dari proses klasifikasi dan deteksi beberapa penyakit yang diperantarai oleh autoimun. Antibodi antinuklear (ANA) ditemukan 40 tahun yang lalu

dan diduga terdapat kaitan yang erat dengan SLE. Antibodi antinuklear bukan hanya merupakan satu jenis antibodi, tetapi terdapat berbagai antibodi yang berbeda yang berkaitan dengan penyakit dan manifestasinya. ANA adalah antibodi terhadap inti sel baik membran inti maupun DNA. Target antigen sangat heterogen dan bervariasi dalam satu penyakit. Bervariasinya peranan biologi dari berbagai antibodi antinuklear maka tidak mungkin memperkirakan *outcome* klinis pasien hanya berdasarkan profil autoantibodi saja.^{10,11}

Beberapa antibodi antinuklear (ANA) dikatakan spesifik berkaitan dengan manifestasi klinis aktivitas SLE dapat dilihat pada tabel.

Tabel 1. Antinuklear antibodi spesifik¹⁰

Antibodi Antinuklear Spesifik
Anti-ds-DNA (anti-double-stranded DNA), specific for SLE, associated with activity of SLE and lupus nephritis
Anti-Sm (anti-Smith), specific for SLE, correlation with disease activity uncertain
Anti-RNP (also called anti-snRNP, or anti-small nuclear ribonucleoprotein), present in SLE, correlates with myositis, esophageal dysmotility, Raynaud's phenomenon, sclerodactyly, interstitial lung disease; a defining auto-antibody in mixed connective-tissue disease
Anti-Ro , associated with SLE, Sjögren's syndrome, neonatal lupus, photosensitive rash, subacute cutaneous lupus erythematosus
Anti-La , present in SLE (may be associated with reduced risk of nephritis), Sjögren's syndrome, neonatal lupus

ANA tes merupakan penapisan awal yang efektif pada pasien dengan gambaran klinis SLE. Lebih lanjut pada pasien dengan ANA positif perlu dilakukan pemeriksaan jenis autoantibodi yang lebih spesifik seperti anti-dsDNA. Pada kriteria diagnosis SLE menurut ACR 1982 disebutkan titer

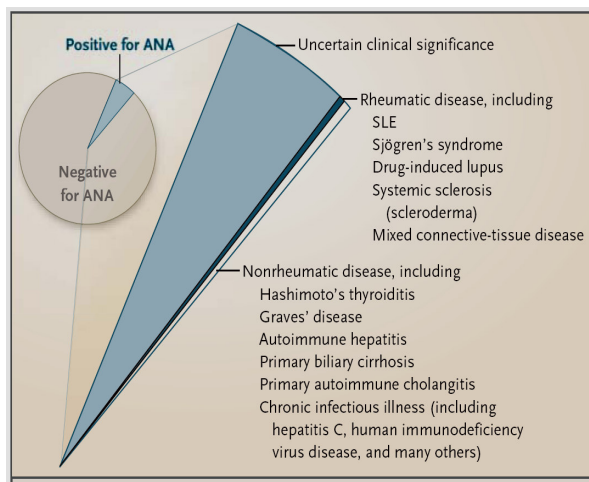
abnormal ANA tetapi tidak disebutkan nilai batas tersebut. Secara umum bisa dikatakan semakin tinggi titer ANA semakin berarti terutama pada pasien muda. Apabila ANA negatif maka kemungkinan SLE sangat kecil. ANA negatif didapatkan pada 2% pasien SLE dengan metode pemeriksaan yang saat ini ada yaitu yang menggunakan *human tissue culture cell* sebagai substrat, sedang apabila dengan menggunakan *rodent tissue substrate*, SLE dengan ANA negatif bisa sampai 5%. Pada pasien SLE dengan ANA negatif ini ternyata apabila diperiksa dengan ELISA yang sensitif didapatkan anti Ro dan La positif hampir 100% . Pada SLE yang sebelumnya ANA positif bisa menjadi negatif saat remisi. Hal ini didapatkan pada 10-20 kasus terutama pasien yang mengalami gagal ginjal. Menghilangnya ANA pada pasien yang sebelumnya positif tidak bisa diasumsikan bahwa perjalanan SLE sudah selesai. Hingga saat ini belum diketahui kaitan antara tingginya titer ANA dengan manifestasi klinis, aktivitas penyakit maupun kecenderungan untuk terjadi kekambuhan. Metode pemeriksaan yang sering digunakan untuk pemeriksaan ANA adalah *indirect immunofluorescence* dan ELISA. ANA yang paling memiliki makna klinis adalah IgG.^{5,12}

Antibodi antinuklear juga positif pada sebagian kasus sindrom sjogren, scleroderma, *mixed connective-tissue disease* dan SLE yang diakibatkan oleh obat. Beberapa penyakit non rheumatik yang juga sering menunjukkan tes yang positif terhadap antibodi antinuklear meliputi penyakit infeksi seperti HIV, hepatitis virus. Penyakit tiroid oleh karena autoimun misalnya *graves disease*, *hashimoto thyroiditis*.¹⁰

Tabel 2. ANA positif pada beberapa penyakit reumatik autoimun dan kondisi lain.^{5,11}

Penyakit reumatik autoimun	ANA positif (%)	Kondisi lain	ANA positif (%)
SLE	93	Hepatitis autoimun	63-91
Scleroderma	85	Graves disease	50
<i>Mixed connective tissue disease</i>	93	Hashimoto thyroiditis	46
Arthritis rematoid	41	Primary biliary cirrhosis	10-40
Polimiositis	61	Populasi normal	13,3
Sindrom sjogren	48	First degree related family pasien SLE	20-30

ANA tes yang positif pada pasien tanpa gejala klinis SLE memerlukan interpretasi yang hati-hati. Dilakukannya skrining asimtomatik lebih sering memberi hasil yang *false positif* daripada *true positif* dan tidak memberikan perbaikan *outcome klinis* dan sebagian besar dari mereka ternyata tidak pernah menjadi SLE. Sampai saat ini masih belum jelas bagaimana memperkirakan bahwa orang dengan hasil tes ANA positif tanpa gejala klinis yang cukup akan berkembang menjadi SLE dan tidak ada terapi spesifik yang dapat dilakukan untuk pencegahan.¹⁰



Gambar 2. Antinuclear antibody (ANA) test in a Hypothetical Population¹⁰

1. Antibodi anti DNA untai ganda (anti dsDNA)

Antibodi anti DNA merupakan antibodi klasik pada SLE. IgG anti dsDNA berperan penting terhadap terjadinya manifestasi klinik SLE terutama lupus nefritis dan relatif spesifik serta digunakan sebagai petanda untuk aktivitas penyakit. Pemeriksaan anti dsDNA sangat penting untuk diagnosis SLE, 50-70% pasien SLE memiliki anti dsDNA. Seperti ANA anti dsDNA juga merupakan salah satu kriteria diagnosis SLE. Hasil penelitian prospektif Boostma dkk selama 19,6 bulan pada pasien SLE didapatkan bahwa pasien dengan peningkatan titer IgG anti dsDNA memiliki risiko kekambuhan yang lebih tinggi secara bermakna dibanding yang tanpa titer. Secara umum bisa dikatakan bahwa apabila pemeriksaan anti dsDNA dilakukan secara berkala dengan metode yang sama maka bila terjadi kenaikan titer maka risiko untuk terjadinya kekambuhan terutama nefritis dan vaskulitis juga meningkat. Tapi pada beberapa kasus kekambuhan ginjal didahului oleh penurunan anti dsDNA. Oleh karena itu maka klinisi harus menggabungkan hasil pemeriksaan laboratorium dengan gejala klinis untuk membuat keputusan pengobatan yang tepat. Jadi pemeriksaan anti dsDNA memiliki dua kegunaan klinis penting yaitu pertama untuk diagnosis (titer tinggi anti dsDNA memiliki spesifisitas lebih dari 90% pada SLE), yang kedua untuk kewaspadaan terhadap terjadinya kekambuhan apabila terjadi peningkatan titer dan meningkatnya risiko lupus nefritis bila didapatkan anti dsDNA kadar tinggi terutama bila disertai kadar komplemen serum yang rendah. Antibodi anti dsDNA dapat menyebabkan kelainan ginjal (glomerulonefritis) melalui beberapa cara yaitu pertama anti dsDNA membentuk kompleks dengan

DNA yang kemudian secara pasif terjebak dalam glomerulus dan kedua secara langsung anti dsDNA menempel pada struktur glomerulus. Anti dsDNA yang berhubungan dengan aktivitas penyakit adalah isotope IgG.^{5,13}

2. Antibodi antihistone

Antibodi antihistone didapatkan pada 24-95% pasien SLE. Belum didapatkan bukti kuat kaitan antara titer antihistone dengan gambaran klinik dan aktivitas penyakit SLE. Antihistone didapatkan pada 67-100% pasien lupus imbas obat. Pada lupus imbas obat ditandai oleh adanya antihistone IgG anti H2AH2B/DNA kompleks, sedang antibodi terhadap dsDNA, Sm, U1-RNP, Ro, La antigen yang merupakan karakteristik keadaan autoimun umumnya negatif pada lupus imbas obat. Hal inilah yang membedakan antara lupus imbas obat dan SLE.⁵

3. Anti Ro/SSA dan anti La/SSB

Anti Ro dan La didapatkan kurang dari separuh pasien SLE dan hanya seperlimanya memiliki titer yang mampu membentuk presipitin. Relevansi klinik terutama untuk anti Ro, sedang anti La belum banyak bukti meskipun antibodi ini juga penting pada SLE. Anti Ro pada SLE berkaitan dengan ruam kulit fotosensitif, *interstitial pneumonitis* dan trombositopenia. Dilaporkan anti Ro dan ANA positif pada pasien dengan immune trombositopenia mendahului 14 tahun sebelum pasien memenuhi kriteria untuk SLE. Anti Ro juga berkaitan dengan *neonatal lupus dermatitis*, *subacute cutaneous lupus* dan *complete congenital heart block*. Pada penelitian lebih lanjut didapatkan bahwa yang berperan terhadap terjadinya *complete congenital heart block* ini adalah anti-52-kd

Ro/SSA antibodi, sedang anti-60-kd Ro/SSA antibodi mengakibatkan gangguan konduksi yang lebih ringan. Dilaporkan bahwa dari pasien-pasien SLE dengan anti Ro positif, kelainan ginjal akan terjadi hanya pada pasien yang tanpa disertai anti La. Antibodi isotope IgG memiliki relevansi klinik yang lebih baik dibanding isotope lainnya.^{5,12}

4. Antibodi anti-Sm dan anti RNP

Anti-Sm dan anti-RNP merupakan autoantibodi terhadap *small nuclear ribonucleoprotein* (snRNP). Antibodi anti-SM merupakan petanda diagnostik penting dari SLE dan merupakan satu dari sebelas kriteria diagnosis SLE menurut ACR 1982. Anti SM titer tinggi sangat spesifik untuk SLE. Anti-SM jarang ditemukan tanpa anti-RNP. Anti RNP lebih sering ditemukan tetapi kurang spesifik pada SLE. Anti-Sm didapatkan 10-20% pada pasien SLE kulit putih, sedang pada pasien SLE Asia dan kulit hitam didapatkan 30-40% bahkan lebih. Hingga saat ini belum ada bukti yang signifikan kaitan antara antibodi anti-Sm dan anti-RNP dengan gambaran klinik dan perjalanan penyakit SLE.^{5,12}

5. Antibodi anti-ribosomal P

Antibodi anti-ribosom dikaitkan dengan manifestasi neuropsikiatri SLE terutama dengan lupus psikosis. Pada penelitian prospektif terhadap 24 pasien dengan manifestasi neuropsikiatri dari 144 pasien SLE, pada 12 pasien dengan psikosis lupus kadar anti-ribosomal lebih tinggi secara bermakna dibanding yang tanpa psikosis.⁵

6. Antibodi antifosfolipid

Antibodi antifosfolipid merupakan antibodi yang ditujukan terhadap fosfolipid bermuatan

negatif dari membran sel. Autoantibodi ini dikaitkan dengan trombosis arteri dan vena, abortus berulang dan trombositopenia yang lebih dikenal dengan sindrom antifosfolipid (APS). Pada awalnya terdapat tiga serangkaian antibodi antifosfolipid yaitu *false positif test for syphilis*, antikoagulan lupus (LA) dan antibodi antikardiolipin (ACA). Pasien-pasien dengan *false positif test for syphilis* berisiko untuk terjadinya lupus dan penyakit jaringan ikat lainnya (5-19%) tetapi tidak jelas meningkatkan risiko terjadinya trombosis dan keguguran. ACA dapat ditemukan pada 30-50% sedang LA hanya didapatkan pada sekitar 20% penderita SLE.

Pada tahun 1990 dilaporkan bahwa protein plasma yaitu $\beta 2$ -glikoprotein1 merupakan kofaktor pada pemeriksaan ACA yang menguatkan ikatan dengan antikardiolipin. $\beta 2$ -glikoprotein1 berperan sebagai *inhibitor ADP-induced platelet aggregation*, aktivasi jalur koagulasi intrinsik dan aktivasi protrombinase. Juga dilaporkan adanya antibodi *anti $\beta 2$ -glikoprotein1*. Oleh karena itu bisa dimengerti mengapa adanya antibodi antifosfolipid ini meningkatkan risiko trombosis. Pada saat ini antibodi antifosfolipid yang digunakan sebagai kriteria laboratorium sindrom antifosfolipid adalah antibodi antikardiolipin IgG dan atau IgM dalam darah dengan kadar sedang atau kadar tinggi pada dua kali pemeriksaan atau lebih dengan interval waktu 6 minggu^{5,13}

7. Antibodi antieritrosit

Antibodi antieritrosit yang dideteksi dengan test antiglobulin (Combs test) terdiri dari dua jenis yaitu antibodi yang berikatan dengan permukaan *circulating erythrocyte* (dideteksi dengan *direct combs test*) dan *free anti red blood cell antibody*

yang dideteksi dengan *indirect combs test*. Pemeriksaan lain dapat digunakan untuk deteksi autoantibodi ini adalah ELISA dan radioassay, tetapi pada sebagian besar laboratorium combs test masih merupakan pemeriksaan standar untuk antibodi antieritrosit. Autoantibodi ini dikelompokkan menjadi dua tipe utama yaitu *warm type antibody* dan *cold type antibody*. Pada SLE dan AIHA idiopatik terutama adalah *warm type*. *Warm type antibody* ini biasanya adalah IgG, sedang *cold type antibody* biasanya IgM. Pada hasil pemeriksaan *direct Combs test* terdapat tiga pola reaktivitas yaitu: tipe I: IgG, IgM dan IgA baik sendiri maupun kombinasi terdapat pada permukaan eritrosit. Tipe II: immunoglobulin dan komponen komplemen terikat pada permukaan eritrosit dan tipe III : hanya didapatkan komponen komplemen pada permukaan eritrosit. Tipe I ini biasanya didapatkan pada AIHA idiopatik, tipe II dan III adalah tipe yang biasanya didapatkan pada SLE.

RINGKASAN

SLE merupakan penyakit autoimun yang ditandai oleh adanya berbagai macam autoantibodi. Imunopatologi SLE adalah kompleks, merupakan defek seluler multipel dengan produksi berbagai antibodi yang berlebihan. Autoantibodi pada SLE ada yang sangat berguna dalam diagnosis penyakit, baik oleh karena sensitivitas yang tinggi (ANA) maupun oleh karena spesifitasnya yang tinggi seperti anti dsDNA dan anti SM. Beberapa antibodi diketahui berperan dalam patogenesis penyakit dan berkaitan erat dengan manifestasi klinis seperti anti dsDNA dan antikardiolipin. ANA merupakan pemeriksaan penapisan awal pada pasien

denganbaran klinis yang mengarah ke SLE, dan bila positif perlu dilakukan pemeriksaan lebih lanjut untuk menentukan jenis autoantibodi yang lebih spesifik. Didalam interpretasi hasil pemeriksaan autoantibodi perlu diperhatikan jenis metode pemeriksaan dan jenis antibodi yang dinilai pada pemeriksaan tersebut.

DAFTAR RUJUKAN

1. Isbagio H, Albar Z, Kasjmir YI, Setiyohadi B. Lupus eritematosus sistemik. In: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editors. Buku ajar ilmu penyakit dalam, 4th ed. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI; 2006.p.1224-35.
2. Rengganis I. Tatalaksana holistik SLE. In: Setiati S, Alwi I, Kolopaking MS, Chen K, editors. Current diagnosis and treatment in internal medicine. Jakarta: Pusat Informasi dan Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI; 2004.p.1-11.
3. Munoz LE, Gaip US, Franz S, Sheriff A, Voll RE, Kalden JR, Herrmann M. SLE-a disease of clearance deficiency ? Rheumatology 2005;44:1101-07.
4. Mok C, Lau S. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. J Clin Pathol. 2003;56:481-90.
5. Sumariyono. Spektrum autoantibodi pada LES dan hubungannya dengan gambaran klinik. In: Setiyohadi B, Kasjmir YI, editors. Naskah lengkap temu ilmiah reumatologi ASEAN meeting on gout and hyperuricemia. Jakarta: EGC; 2003.p.149-53.
6. Hahn BH. An overview of the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. Dubois lupus erythematosus. 4th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1992.p.67-9.
7. Dean GS, Price JT, Crawley E, Isenberg DA. Cytokines and systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 2000;59:243-51.
8. Salmon M, Gordon C. The role of apoptosis in systemic lupus erythematosus. Rheumatology 1999;38:1177-83.
9. Ballestar E, Esteller M, Richardson BC. The epigenetic face of systemic lupus erythematosus. Journal of Immunology 2006;176:7143-47.
10. Shmerling RH. Autoantibodies in systemic lupus erythematosus – there before you know it. New Eng J Med 2003;349:16.
11. Aboyousssef M. The value of the anti-nuclear antibodies (ANA). ASJOG 2004;1:68-71.
12. Mills JA. Systemic lupus erythematosus. New Eng J Med 1994;330:1871-79.
13. Rahman A. Autoantibodies, lupus and the science of sabotage. Rheumatology 2004;43:1326-36.