



Sensitivitas dan Spesifisitas Kriteria *American College of Rheumatology (ACR)* dan *Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)* untuk Diagnosis Lupus Eritematosus Sistemik

Krisnarta Sembiring, Lily Irsa, Rita Evalina, Mahrani Lubis

Departemen Ilmu Kesehatan Anak

Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara/RSUP H. Adam Malik, Medan, Indonesia

ABSTRAK

Lupus eritematosus sistemik (LES) merupakan penyakit autoimun yang sering dijumpai pada remaja. Manifestasi klinis yang bervariasi dengan perjalanan penyakit yang sulit diduga menyebabkan angka kecacatan dan kematian penyakit ini cukup tinggi. Terdapat dua kriteria penegakan diagnosis LES, yaitu: kriteria *American College of Rheumatology (ACR)* dan *Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)*. Kriteria SLICC lebih sensitif dibandingkan ACR sehingga lebih baik untuk menapis pasien dan mempercepat manajemen penyakit.

Kata kunci: *American College of Rheumatology*, diagnosis, lupus eritematosus sistemik, *Systemic Lupus International Collaborating Clinics*

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a common autoimmune disease in adolescents. Various clinical manifestations and unpredictable clinical course result in high morbidity and mortality. Two diagnostic criteria are: American College of Rheumatology (ACR) and Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) criteria. SLICC criteria is more sensitive; it is better to be used to screen patients and hasten the management of the disease. **Krisnarta Sembiring, Lily Irsa, Rita Evalina, Mahrani Lubis. Sensitivity and Specificity of American College of Rheumatology (ACR) and Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) in Diagnosing Systemic Lupus Erythematosus.**

Keywords: American College of Rheumatology, diagnosis, systemic lupus erythematosus, Systemic Lupus International Collaborating Clinics

PENDAHULUAN

Lupus eritematosus sistemik (LES) merupakan penyakit autoimun yang cukup sering dijumpai pada populasi anak, meskipun lebih sering dijumpai pada dewasa. Prevalensinya adalah 1-6/100.000 pada anak dan 20-70/100.000 pada dewasa.¹ Kejadian LES lebih sering dijumpai pada ras Afrika-Amerika, diikuti Asia, Hispanik, Indian, dan ras di Kepulauan Pasifik. Perempuan lebih sering menderita LES dibandingkan laki-laki dengan perbandingan 2-5:1 pada periode prapubertas, 9:1 pada usia reproduktif, dan kembali menjadi 5:1 setelah menopause. Usia remaja merupakan puncak kejadian LES, dengan usia median 11-12 tahun. LES jarang dijumpai pada usia kurang dari 5 tahun.¹⁻³

Manifestasi klinis LES sangat bervariasi dengan perjalanan penyakit yang sulit diduga, tidak dapat diobati dan sering

berakhir dengan kematian. Penyebab kematian yang sering adalah keterlibatan ginjal yang bermanifestasi sebagai lupus nefritis.³⁻⁵ Diagnosis LES umumnya ditegakkan berdasarkan gejala klinis. Beberapa kriteria diagnosis LES, di antaranya kriteria *American College of Rheumatology (ACR)* tahun 1997 dan *Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)* tahun 2012.^{1,3} Meskipun kedua kriteria tersebut sering digunakan, terdapat perbedaan pendapat mengenai sensitivitas dan spesifisitasnya dalam menegakkan diagnosis LES.

DEFINISI

LES merupakan penyakit sistemik evolutif yang mengenai satu atau beberapa organ tubuh, seperti ginjal, kulit, sel darah, dan sistem saraf, ditandai oleh inflamasi yang luas pada pembuluh darah dan jaringan ikat, bersifat episodik diselingi periode remisi, dan

ditandai oleh adanya autoantibodi.³

Etiologi

Etiologi LES masih belum diketahui pasti; hipotesis adalah interaksi faktor genetik, faktor didapat, dan faktor lingkungan. Kelainan genetik spesifik yang mengakibatkan defisiensi C1q, C2, dan C4 diketahui berkaitan dengan LES.^{1,3} Penurunan sistem komplemen tersebut memberikan hipotesis paradoksikal mengenai aktivitas komplemen. Tidak semua aktivasi komplemen akan berujung inflamasi, pada kasus LES terjadi hal sebaliknya.⁵ Selain itu, kelainan gen pengkode *human leukocyte antigen (HLA)* seperti HLA-B8, HLA-DR2, dan HLA-DR3 juga ditemukan lebih banyak pada penderita LES.^{1,3} Pengaturan apoptosis juga terganggu pada pasien LES.³ Sel pada pasien LES diketahui mengalami peningkatan apoptosis misalnya jika terpapar faktor eksternal seperti sinar ultraviolet;¹ kemampuan



membersihkan produk apoptosis juga menurun,⁵ sehingga komponen-komponen isi sel terpapar lebih lama di sirkulasi. Hormon steroid, dalam hal ini hormon gonadal, berpengaruh terhadap kejadian LES.^{1,6} Penelitian pada hewan coba menunjukkan bahwa penambahan hormon androgen akan menghambat perkembangan penyakit lupus pada hewan betina, sedangkan kastrasi pada hewan jantan akan meningkatkan risiko menderita lupus.³ Meskipun LES dicurigai sebagai penyakit genetik, terdapat ketidaksesuaian antara kejadian penyakit dan pola genetik yang sama, misalnya pada kembar dizigot atau monozigot.¹ Hal ini menguatkan kecurigaan terdapat beberapa faktor lain yang ikut berperan. Infeksi virus (Epstein-Barr), paparan rokok, alkohol, bahan kimia, dan penggunaan obat (prokainamid, metildopa, dan hidralazin) dicurigai dapat memicu LES.^{1,3}

PATOGENESIS

Pasien LES menunjukkan disfungsi sel B dan sel T.^{1,7} Pada LES aktif, sel B mengalami gangguan toleransi dan peningkatan reaktivitas, sehingga antibodi yang diproduksi akan meningkat.⁷ Sel T pada pasien LES menunjukkan peningkatan sel memori dan penurunan sel regulatori serta lebih resisten terhadap apoptosis. Hal ini akan meningkatkan reaktivitas sel T terhadap *self-antigen*.¹

Karakteristik LES adalah adanya antibodi terhadap *self-antigen*, yaitu asam nukleat.² Antigen tersebut berada intraseluler dan sulit diakses. Saat sel mengalami nekrosis atau apoptosis, sel mengalami lisis dan antigen tersebut dilepaskan ke sirkulasi.¹

Pasien LES rentan nekrosis atau apoptosis akibat stimulus yang tidak membahayakan orang normal (misalnya sinar ultraviolet).^{1,5} Selain itu, pasien LES juga menunjukkan gangguan bersihan debris sel akibat defisiensi komplemen C1q.⁵ Kedua kondisi tersebut akan meningkatkan paparan terhadap antigen nuklear dan memicu produksi antibodi dalam sel. Antibodi yang terbentuk akan membentuk kompleks imun dan menumpuk di jaringan, akan memicu aktivasi komplemen (C1q, C3, dan C4), memicu reaksi inflamasi, dan pada akhirnya akan merusak jaringan.^{1,3,5}

MANIFESTASI KLINIS

Semua organ dapat terlibat, mengakibatkan

manifestasi klinis berspektrum sangat luas. Manifestasi klinis biasanya dijumpai dalam tahun pertama setelah diagnosis ditegakkan, namun dapat muncul kapan saja selama perjalanan penyakit. Tabel 1 menunjukkan manifestasi klinis berdasarkan sistem organ yang terlibat.^{1,3}

DIAGNOSIS

Manifestasi klinis yang sangat bervariasi tersebut membuat diagnosis LES tidak dapat ditegakkan berdasarkan satu gejala sistem organ saja. Beberapa organisasi telah berusaha merumuskan metode diagnosis LES dengan mempertimbangkan semua sistem organ yang terlibat berdasarkan manifestasi klinis dan pemeriksaan laboratoriumnya. Metode tersebut dirangkum dalam kriteria diagnostik yang diperbarui secara berkala untuk menjaga akurasi.

Kriteria American College of Rheumatology (ACR)

Kriteria diagnosis LES berdasarkan ACR diawali oleh kriteria diagnosis LES yang dipublikasikan Cohen, dkk. pada tahun 1971.⁸ Setelah itu, Tan, dkk. melakukan tinjauan ulang terkait kriteria tersebut dan merumuskan kriteria diagnosis baru yang divalidasi oleh Levin, dkk. pada tahun 1982.⁸ Saat itu, lahirlah kriteria ACR 1982 untuk diagnosis LES.^{1,3} Lima belas tahun kemudian, ACR membentuk komite untuk kriteria diagnostik dan terapi yang meninjau ulang kriteria ACR 1982. Hasilnya, diperoleh kriteria diagnosis LES ACR 1997, namun belum divalidasi.⁸ Berdasarkan kriteria tersebut, LES dapat ditegakkan apabila dijumpai minimal 4 kriteria.^{1,3} Dalam penelitian Petri, dkk. (2012) untuk memvalidasi kriteria ACR 1997 terhadap SLICC 2012, dilaporkan angka sensitivitas sebesar 83% dan spesifisitas sebesar 96%.⁹

Tabel 1. Manifestasi klinis LES berdasarkan sistem organ yang terlibat.^{1,3}

Sistem Organ	Manifestasi Klinis
Konstitusional	Lemah, anoreksia, penurunan berat badan, demam, pembesaran kelenjar getah bening
Muskuloskeletal	Artritis, miositis, tendinitis, artralgia, mialgia, nekrosis avaskuler, osteoporosis
Kulit	Ruam malar, ruam diskoid, vaskulitis kutaneus, fenomena Raynaud, alopesia, ulkus pada mulut dan hidung
Ginjal	Hipertensi, proteinuria, hematuria, edema, sindroma nefrotik, gagal ginjal
Kardiovaskuler	Perikarditis, miokarditis, kelainan sistem konduksi, endokarditis Liebman-Sacks
Neurologi	Kejang, psikosis, serebritis, gangguan kognitif, nyeri kepala, neuropati perifer, palsy saraf cranial
Respirasi	Pleuritis, hipertensi pulmonal, emboli pulmonal
Hematologi	Sitopenia (anemia, trombositopenia, leukopenia), hiperkoagulabilitas
Gastroenterologi	Hepatosplenomegali, vaskulitis saluran cerna, peritonitis
Okular	Vaskulitis retina, edema papil, neuritis optik, skleritis

Tabel 2. Kriteria ACR 1997^{1,3}

No	Parameter
1	Ruam malar
2	Ruam lupus diskoid
3	Fotosensitivitas
4	Ulserasi mukokutaneus oral atau nasal
5	Artritis non-erosif
6	Nefritis
7	Ensefalopati
8	Pleuritis atau perikarditis
9	Sitopenia
10	Imunoserologi positif
11	ANA positif

Tabel 3. Kriteria SLICC 2012^{1,9}

Kriteria Klinis	Kriteria Imunologis
Lupus kutaneus akut Lupus kutaneus kronis Ulkus oral atau nasal Alopesia tanpa fibrosis (<i>non-scarring</i>) Sinovitis Serositis Manifestasi renal Manifestasi neurologis Leukopenia Trombositopenia	ANA positif Anti ds-DNA positif Antifosfolipid positif Kadar komplemen rendah Uji Coombs positif



Kriteria *Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)*

SLICC merumuskan satu kriteria diagnostik dari hasil pengumpulan data bertahap pada tahun 2003 dan 2008. Data tersebut ditinjau oleh 32 reumatolog dan ditentukan sebagai kriteria diagnostik. Selanjutnya, kriteria diagnostik tersebut divalidasi terhadap 690 pasang pasien dan kontrol yang berbeda dari tahap pengumpulan data, hasil validasi tersebut dipublikasikan sebagai kriteria diagnostik pada tahun 2012.⁹

Menurut kriteria tersebut, diagnosis LES dapat ditegakkan apabila dijumpai minimal 4 kriteria dengan minimal 1 kriteria dari klinis atau imunologis. Selain itu, diagnosis

lupus nefritis dapat ditegakkan apabila terdapat manifestasi renal ditambah hasil uji ANA atau anti ds-DNA.^{1,9} Publikasi tersebut menyatakan bahwa sensitivitas SLICC 2012 adalah 97% dengan spesifisitas 84%.⁹ Tinjauan ulang kriteria diagnosis SLICC dilakukan pada tahun 2015.¹⁰ Hasil tinjauan ulang tersebut melahirkan kriteria dengan penilaian lebih spesifik menitikberatkan masing-masing komponen penilaian dengan menggunakan poin. Diagnosis LES ditegakkan bila dijumpai 4 dari 16 total poin. Pasien dengan 3 poin diklasifikasikan sebagai LES *suggestive*, pasien dengan 2 poin sebagai LES *probable*, sedangkan pasien dengan 1 poin diklasifikasikan sebagai LES *possible*. Kriteria diagnosis tersebut belum menjalani validasi

sehingga belum diterapkan secara luas hingga saat ini.¹⁰

Tinjauan Literatur Terkait Sensitivitas dan Spesifisitas

Lythgoe, dkk. membandingkan sensitivitas ACR 1997 dan SLICC 2012 dalam mendiagnosis LES dan memantau perkembangan kriteria tersebut selama lebih dari 1 tahun. Hasilnya menunjukkan bahwa SLICC 2012 lebih sensitif dalam mendiagnosis LES (sensitivitas saat diagnosis 92,9% berbanding 84,1% dan saat pemantauan 100% berbanding 92%). Penelitian tersebut juga menyatakan bahwa kriteria SLICC 2012 memiliki progresivitas yang lebih cepat dari sangkaan LES menjadi LES dibandingkan kriteria ACR 1997.² Ines, dkk. melakukan penelitian di Spanyol dan Portugal, dengan besar sampel 2.055 orang. Hasilnya menunjukkan bahwa kriteria SLICC 2012 lebih sensitif dan lebih cepat untuk mendiagnosis LES dibandingkan kriteria ACR 1997 (93,2% berbanding 85,6%). Selain itu, kriteria SLICC 2012 juga lebih sensitif mendiagnosis LES pada anak berusia kurang dari 5 tahun.¹¹

Fonseca, dkk. melakukan penelitian retrospektif selama 10 tahun di Brazil untuk membandingkan sensitivitas dan spesifisitas kriteria ACR 1997 dan SLICC 2012. Sampel sebesar 173 orang dengan hasil kriteria SLICC 2012 lebih sensitif dan spesifik (sensitivitas 82,7% berbanding 58%; spesifisitas 93,5% berbanding 93,4%). Seiring berjalannya waktu, sensitivitas kedua kriteria makin bertambah, namun kriteria SLICC 2012 tetap lebih superior. Hal sebaliknya dijumpai pada spesifisitas setelah pemantauan.¹²

Amezcu-Guerra, dkk. menyatakan bahwa kriteria ACR 1997 dan SLICC 2012 sama-sama sensitif dan spesifik untuk mendiagnosis LES. Angka sensitivitas dan spesifisitas SLICC 2012 adalah 92% dan 99%, dibandingkan ACR 1997 sebesar 97% dan 99%; penelitian dilakukan di Meksiko dengan total sampel 200 orang.¹³ Penelitian di Swedia (2012) melaporkan bahwa kriteria SLICC 2012 lebih sensitif dibandingkan ACR 1997 (94% berbanding 90%) namun spesifisitasnya jauh lebih rendah (74% berbanding 92%), menyebabkan banyak subjek kontrol malah terdiagnosis LES oleh kriteria SLICC 2012.¹⁴ Ungprasert, dkk. (2016) memuat rangkuman sensitivitas dan spesifisitas kriteria SLICC 2012 dan ACR 1997 dari beberapa penelitian sebelumnya.

Tabel 4. Kriteria diagnosis SLICC 2015¹⁰

Kriteria	Poin
Ruam lupus akut/subakut	Maksimal 2
Ruam malar	2
Ruam subakut	1
Purpura yang teraba atau vaskulitis urtikaria	1
Fotosensitivitas	1
Ruam diskoid atau hipertrofik	1
Alopesia tanpa fibrosis (<i>nonscarring</i>)	1
Ulkus oral/nasal	1
Penyakit sendi	1
Pleuritis dan/atau perikarditis	1
Psikosis dan/atau kejang dan/atau penurunan kesadaran	1
Keterlibatan ginjal	Maksimal 2
Proteinuria ≥ 3 atau ≥ 500 mg/hari atau silinder urin	1
Biopsi ginjal yang sesuai dengan nefritis lupus	2
Hematologis	Maksimal 3
Hitung leukosit $< 4000/\text{mm}^3$ atau hitung limfosit $< 1500/\text{mm}^3$ pada ≥ 2 pemeriksaan atau hitung leukosit $< 4000/\text{mm}^3$ dengan hitung limfosit $< 1500/\text{mm}^3$ pada satu pemeriksaan	1
Trombositopenia $< 100.000/\text{mm}^3$	1
Anemia hemolitik	1
Uji serologis	Maksimal 3
ANA positif dengan titer rendah	1
ANA positif dengan titer tinggi	1
Anti ds-DNA positif	1
Anti-Sm positif	1
Antibodi antifosfolipid positif	1
Kadar komplemen serum rendah (C3 dan/atau C4 dan/atau CH50)	1

Tabel 5. Rekapitulasi sensitivitas ACR dan SLICC

Publikasi	Tahun	Sampel	Sensitivitas ACR	Sensitivitas SLICC
Petri, dkk	2012	690	0,83	0,97
Lythgoe, dkk	2017	226	0,84	0,92
Ines, dkk	2015	2.055	0,85	0,93
Fonseca, dkk	2015	173	0,58	0,82
Inghe, dkk	2015	243	0,9	0,94
Sag, dkk	2014	177	0,77	0,99

Tabel 6. Rekapitulasi spesifisitas ACR dan SLICC

Publikasi	Tahun	Sampel	Spesifisitas ACR	Spesifisitas SLICC
Petri, dkk	2012	690	0,96	0,84
Fonseca, dkk	2015	173	0,93	0,93
Inghe, dkk	2014	243	0,74	0,92
Sag, dkk	2014	177	0,93	0,77



Penelitian Sag, dkk. (2014) dengan besar sampel 177 orang menghasilkan sensitivitas dan spesifisitas untuk SLICC 2012 masing-masing sebesar 99% dan 85%, sedangkan untuk ACR 1997 masing-masing sebesar 77%

dan 93%.¹⁵

SIMPULAN

Diagnosis yang cepat dan tepat diperlukan untuk tatalaksana LES agar dapat menurunkan

morbiditas dan mortalitas. Penelitian menunjukkan bahwa kriteria SLICC 2012 lebih sensitif untuk mendiagnosis LES dibandingkan kriteria ACR. Kedua kriteria memiliki spesifisitas yang relatif sama.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sadun RE, Ardoin SP, Schanberg LE. Systemic lupus erythematosus. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme III JW, Schor NF, Behrman RE, editors. Nelson textbook of pediatrics. 20th ed. Philadelphia: Elsevier, 2016. p.1176-9.
2. Lythgoe H, Morgan T, Heaf E, Lloyd O, Al-Abadi E, Armon K, et al. Evaluation of the ACR and SLICC classification criteria in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: A longitudinal analysis. *Lupus*. 2017;26(12):1285-90.
3. Akib AAP, Soepriadi M, Setiabudiawan B. Lupus eritematosus sistemik. In: Akib AAP, Munasir Z, Kurniati N, editors. Buku ajar alergi-imunologi anak. 2nd ed. Jakarta: Balai Penerbit IDAI; 2008. p.345-62.
4. Smith EMD, Jorgensen AL, Midgley A, Oni L, Goilav B, Putterman C, et al. International validation of a urinary biomarker panel for identification of active lupus nephritis in children. *Pediatr Nephrol*. 2017;32(2):283-95. DOI 10.1007/s00467-016-3485-3.
5. Mosaad YM, Hammad A, Fawzy Z, El-Refaaey A, Tawhid Z, Hammad EM, et al. C1q rs292001 polymorphism and C1q antibodies in juvenile lupus and their relation to lupus nephritis. *Clin Exp Immunol*. 2015; 182:23-34.
6. Szymanik-Grzelak H, Kuzma-Mroczkowska E, Maldyk J, Panczyk-Tomaszewska M. Lupus nephritis in children – 10 years' experience. *Cent Eur J Immunol*. 2016; 3:248-54.
7. Alatas H. Nefritis lupus pada anak. In: Noer MS, Soemyarso NA, Subandiyah K, Prasetyo RV, Alatas H, Tambunan T, et al, editors. Kompedium nefrologi anak. Jakarta: Badan Penerbit IDAI; 2011. p.118-23.
8. Petri M, Magder L. Classification criteria for systemic lupus erythematosus: A review. *Lupus*. 2004;13:829-37.
9. Petri M, Orbai A, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of systemic lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012; 64:2677-86.
10. Salehi-Abari I. 2015 ACR/SLICC revised criteria for diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Autoimmune Dis Ther Approaches*. 2015; 2:144.
11. Ines L, Silva C, Galino M, Lopez-Longo FJ, Terroso G, Romao VC, et al. Classification of systemic lupus erythematosus: Systemic lupus International Collaborating Clinics versus American College of Rheumatology criteria: A comparative study of 2,055 patients from a real-life, international systemic lupus erythematosus cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015; 67:1180-5.
12. Fonseca AR, Gaspar-Elsas MIC, Land MGP, de Oliveira SKF. Comparison between three systems of classification criteria in juvenile systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2015; 54:241-7.
13. Amezcua-Guerra LM, Higuera-Ortiz V, Arteaga-Garcia U, Gallegos-Nava S, Hubbe-Tena C. Performance of the 2012 SLICC and the 1997 ACR classification criteria for systemic lupus erythematosus in real-life scenario. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015; 67:437-41.
14. Inghe A, Dahlstrom O, Skogh T, Sjowall C. Application of the 2012 systemic lupus International Collaborating Clinics classification criteria to patients in a regional Swedish systemic lupus erythematosus register. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:3.
15. Ungprasert P, Sagar V, Crowson CS, Amin S, Makol A, Ernste FC, et al. Incidence of systemic lupus erythematosus in a population-based cohort using revised 1997 American College of Rheumatology and the 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria. *Lupus*. 2017;26(3):240-7.