

Ekspresi Antibodi IgG dan IgA pada Lesi Blister Subepidermal

Theresia Fifi Judikristiani, Willy Sandhika

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga
RSUD Dr. Soetomo Surabaya

ABSTRAK

Latar belakang

Penyakit blister subepidermal selain fatal, juga masih belum jelas patogenesisnya serta masih terdapat kekurangan dalam terapinya. Autoantibodi terbukti berperan dalam terjadinya berbagai lesi blister subepidermal ini, di antaranya adalah antibodi IgG dan IgA. Deposit antibodi tersebut dapat dideteksi dengan pemeriksaan imunohistokimia. Dengan mengetahui deposit immunoglobulin, bisa untuk pengembangan terapi penyakit blister subepidermal. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui peranan IgG dan IgA pada berbagai blister subepidermal. Dengan menilai ekspresi IgG dan IgA dan hubungannya serta perannya dalam patogenesis berbagai blister subepidermal menggunakan metode imunohistokimia.

Metode

Blok paraffin biopsi kulit dengan gambaran blister subepidermal, dikumpulkan di Instalasi Patologi Anatomi RSUD Dr. Soetomo sejak 1 Januari 2011 sampai 31 Desember 2014 dan dilakukan pembedahan dengan mikrotom serta dilakukan pemeriksaan imunohistokimia dengan antibodi IgG dan IgA. Data hasil yang diperoleh dilakukan analisis statistik untuk memperoleh gambaran perbedaan ekspresi antibodi IgG dan IgA pada berbagai lesi kulit dengan blister subepidermal.

Hasil

Dalam setiap kasus blister subepidermal selalu terdapat Immunoglobulin yang berperan yaitu IgG, IgA atau keduanya, tetapi tidak ada yang keduanya tidak terekspresi. Pada sebagian besar kasus hanya IgG atau IgA yang berperan, hanya sebagian kecil (10%) yang terekspresi keduanya. Analisis statistik menunjukkan hasil: tidak didapatkan perbedaan ekspresi IgG dan IgA pada berbagai blister subepidermal dan didapatkan korelasi negatif antara ekspresi IgG dan IgA pada berbagai blister subepidermal.

Kesimpulan

Tidak didapatkan perbedaan ekspresi IgG dan IgA pada berbagai blister subepidermal. Didapatkan korelasi negatif antara ekspresi IgG dan IgA pada berbagai blister subepidermal

Kata kunci : blister subepidermal, IgG, IgA.

ABSTRACT

Background

Autoantibodies have been proven to play essential roles in the pathogenesis of various subepidermal blistering lesions. The autoantibodies IgA and IgG deposits can be detected in tissue by immunohistochemical methods. Subepidermal blistering disease are fatal, yet the pathogenesis is still unclear and the therapy is lacking. The immunoglobulin deposit could have a role in further treatment development. This research aims to know the roles of IgG and IgA in various subepidermal blistering lesions. The expression, correlation and roles of IgG and IgA in pathogenesis of these lesions will be evaluated in this research using immunohistochemistry approach.

Methods

The study was conducted by retrieving paraffin blocks of skin biopsies of subepidermal disease blistering which stored in Department of Pathology Dr. Soetomo Hospital during January 2011 until December 2014. The paraffin blocks were cut with microtome and stained immunohistochemically with IgG and IgA antibodies. The difference expression of IgG and IgA in subepidermal blistering diseases were analyzed using statistical methods.

Results

In every case of subepidermal blistering disease, immunoglobulin was always positive. It could be IgG only or IgA only, or both. Mostly cases showed only one immunoglobulin, either IgG or IgA only. Just about small portion of them (10%) which express both. Statistical analysis was done and showed no difference between IgG and IgA expression in various subepidermal blistering diseases. There was a negative correlation between IgG and IgA expressions in various subepidermal blistering diseases.

Conclusion

There was no difference expression of IgG in various subepidermal blistering cases. There was no difference expression of IgA in various subepidermal blistering cases. There was negative correlation between the expression of IgG and IgA in various subepidermal blistering cases.

Key words : IgG, IgA, subepidermal blistering disease.

PENDAHULUAN

Penyakit blister subepidermal adalah sejumlah penyakit yang melibatkan reaksi autoimun yang diperantarai oleh berbagai antibodi seperti IgG dan IgA. Antibodi IgG dan IgA terletak di sepanjang *dermal-epidermal junction* (DEJ). Pada daerah *basement membrane zone* (BMZ) dengan menggunakan tehnik *salt split* akan tampak secara ultrastruktural terdiri dari lapisan lamina lucida, lamina densa, dan sub lamina densa, dan *anchoring fibrils* yang menghubungkan BMZ dengan papila dermis. Ketiga lapisan tersebut mengandung autoantigen spesifik. Antibodi IgG dan IgA apabila berikatan dengan autoantigen tersebut akan membentuk blister subepidermal.¹⁻³

Penyakit blister subepidermal sering terjadi di seluruh dunia dan termasuk di Indonesia. Data sejak tahun 2011-2014 di RSUD Dr. Soetomo Surabaya dari blok parafin yang dikumpulkan sebanyak 34 kasus dengan gambaran yang menunjukkan blister subepidermal. Pada penyakit blister subepidermal selain fatal, juga masih belum jelas patogenesis serta untuk terapinya masih terdapat banyak kekurangan. Dengan mengetahui deposit immunoglobulin pada penyakit blister subepidermal, bisa untuk pengembangan terapinya.

Pada umumnya penyakit blister subepidermal terjadi pada semua usia. Pada individu usia tua, dewasa muda, remaja, sampai dengan bayi dengan usia beberapa bulan setelah lahir. Rata-rata pada usia 65 tahun, dengan insiden tertinggi pada pria. Pada salah satu kasus bisa terjadi rekurensi tinggi.⁴ Pada penelitian ini terbatas pada penyakit blister subepidermal antara lain *pemfigoid bulosa* (PB), *epidermolisis bulosa* (EB), *eritema multiforme* (EM), *dermatitis herpetiformis* (DH).

PB merupakan penyakit yang tersering dengan prevalensi 6-10 kasus per juta orang. DH 1 kasus per juta orang di Amerika dan insiden EB sebanyak 48 kasus selama tahun 1962-1984 di Northern Ireland terdiri dari EB hereditas 1:50.000 kelahiran, yang resesif 1:200.000 sampai 1:500.000 kelahiran, dan pada penelitian terbaru ditemukan sebanyak 259 kasus di Scotland.⁴

Pembentukan blister terjadi melalui 5 cara utama yaitu, kekacauan genetik/mutasi gen, fisik, imunologik dan kerusakan akibat peradangan dan reaksi obat. Reaksi imunologik merupakan penyebab terbanyak dalam meny-

babkan pembentukan blister.⁵ Penyakit blister subepidermal merupakan penyakit autoimun, antibodi yang ikut berperan didalam mekanisme respons imun ini adalah autoantibodi IgG dan IgA dalam pembentukan blister. Deposit autoantibodi IgG dan IgA akan berikatan dengan autoantigen, seperti pada PB autoantibodi IgG terletak di DEJ akan berikatan dengan autoantigen spesifik sehingga terbentuk blister subepidermal. Pada EB autoantibodi IgG di lamina densa akan berikatan dengan autoantigen spesifik, terjadi sitolisis dan timbul blister subepidermal. Pada DH autoantibodi terletak di papilla dermis dan akan berikatan dengan autoantigen spesifik terjadi edema papila dan perubahan vakuolar sehingga timbul blister subepidermal.^{1,3,6}

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui peranan IgG dan IgA pada berbagai blister subepidermal. Pada penelitian ini akan menilai ekspresi IgG dan IgA dan hubungannya serta perannya dalam patogenesis pada berbagai blister subepidermal dengan menggunakan metode imunohistokimia. Sampai saat ini penelitian tersebut belum pernah dilakukan di sentra Patologi Anatomi RSUD. Dr. Soetomo/Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

METODE PENELITIAN

Rancangan penelitian ini menggunakan studi observasional analitik dengan metode *cross sectional* untuk mengetahui ekspresi deposit antibodi IgG dan IgA pada blister subepidermal. Populasi dalam penelitian ini adalah blok parafin dari penderita dengan blister subepidermal dengan kriteria inklusi blister subepidermal meliputi PB, EB, EM, DH dan secara histopatologi menunjukkan gambaran blister subepidermal di Departemen/SMF/Instalasi Patologi Anatomi Rumah Sakit dr. Soetomo Surabaya periode Januari 2011-Desember 2014.

Eksresi protein IgG dan IgA diperiksa secara imunohistokimia dengan antibodi poliklonal IgG dari Dako dengan dilusi 1:150 dan antibodi poliklonal IgA dari Dako dengan perbandingan dilusi 1:150. Ekspresi IgG dan IgA dikatakan positif jika terpulas pada sitoplasma. Kemudian dihitung secara visual dengan mikroskop cahaya binokuler pembesaran 100x, 400x dan dilakukan penilaian terhadap epider-

mis, BMZ dan dermis kemudian nilai dinyatakan berdasarkan sistem skor yang tercatat positif.

Data yang terkumpul dianalisis dengan program SPSS. Untuk menganalisis perbedaan ekspresi IgG dan IgA pada masing-masing blister subepidermal digunakan uji statistik Kruskal-Wallis dengan nilai p bermakna jika $p < 0,05$. Sedangkan hubungan antara IgG dan IgA diuji dengan menggunakan uji statistik Spearman ($p < 0,05$).

HASIL

Pada penelitian ini didapatkan hasil sebagai berikut:

Tabel 1. Karakteristik penderita menurut jenis kelamin.

Jenis kelamin	Frekuensi (%)	Blister subepidermal			
		PB (%)	EM (%)	EB (%)	DH (%)
Laki-laki	18 (100)	7 (38,9)	4 (22,2)	7 (38,9)	0 (0,0)
Perempuan	12 (100)	6 (50,0)	1 (8,3)	1 (8,3)	4 (33,3)
Total	30 (100)	13 (43,3)	5 (16,7)	8 (26,7)	4 (13,3)

Data jenis kelamin yang didapatkan pada penelitian ini, blister subepidermal lebih banyak terjadi pada laki-laki sebanyak 18 penderita (60%), sedangkan perempuan sebanyak 12 penderita (40%) (Tabel 1).

Tabel 2. Karakteristik penderita menurut usia.

Usia (tahun)	Jumlah (%)	Blister subepidermal			
		PB (%)	EM (%)	EB (%)	DH (%)
≤20	5 (100)	0 (0,0)	1 (20,0)	4 (80,0)	0 (0,0)
>20-40	9 (100)	4 (50,0)	2 (22,2)	0 (0,0)	3 (33,3)
>40-60	13 (100)	7 (53,8)	2 (15,4)	3 (23,1)	12 (7,7)
>60	3 (100)	2 (66,7)	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)
Total	30 (100)	13 (43,3)	5 (16,7)	8 (26,7)	15 (13,3)

Rerata usia penderita 40,53±19,36 tahun. Penderita termuda berusia 1 tahun dan tertua 83 tahun. Usia terbanyak penderita blister subepidermal pada usia >40-60 tahun (43,3%) dan paling sedikit pada usia >60 tahun (10%). Distribusi jenis penyakit blister subepidermal menurut usia sebagai berikut: (Tabel 2)

Ekspresi IgG

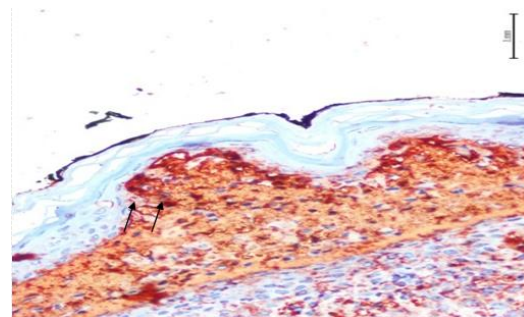
Pada penelitian ini dilakukan penghitungan ekspresi IgG yang terpulas di beberapa serat matriks ekstraseluler terutama di dermis bagian atas dan tengah, di pembuluh darah kapiler yang mengelilingi kelenjar keringat (1+), pada ICS *between keratinocytes* paling sering di stratum korneum, di pembuluh darah kecil pada dermis bagian atas, mengelilingi pembuluh darah dermis dan kelenjar ekrin (2+), di BMZ, linier di atap dan dasar blister terutama di

atapnya, di perinuklear dan perisitoplasma sel keratinosit epidermis, di sekitar pembuluh darah kecil, di matriks ekstraseluler papila dermis dan dermis bagian atas, sel *fibroblastoid* di sepanjang dermis, beberapa saraf yang profundus (3+) yang dihitung intensitasnya menggunakan sistem skor, dengan skor 1+, 2+, 3+ dan negatif (Tabel 3).

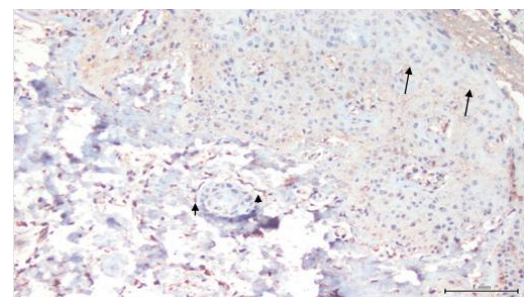
Tabel 3. Distribusi ekspresi IgG pada berbagai blister subepidermal.

Deposit IgG	Jumlah (%)	Blister subepidermal			
		PB (%)	EM (%)	EB (%)	DH (%)
-	8 (26,6)	2 (15,4)	1 (20,0)	2 (25,0)	3 (75,0)
+	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
++	17 (56,7)	7 (53,8)	4 (50)	5 (62,5)	1 (25,0)
+++	5 (16,7)	4 (30,8)	0 (0,0)	1 (1,20)	0 (0,0)
Total	30 (100)	13 (100)	5 (100)	8 (100)	4 (100)

Analisis perbedaan ekspresi deposit IgG pada berbagai blister subepidermal didapatkan hasil 73,3%. Dan menggunakan uji statistik Kruskal-Wallis (p) didapatkan hasil tidak terdapat perbedaan ekspresi IgG antar berbagai blister subepidermal $p = 0,113$ ($p < 0,05$) (Tabel 3). Ekspresi deposit IgG yang terpulas positif tampak pada gambar di bawah ini (Gambar 1).

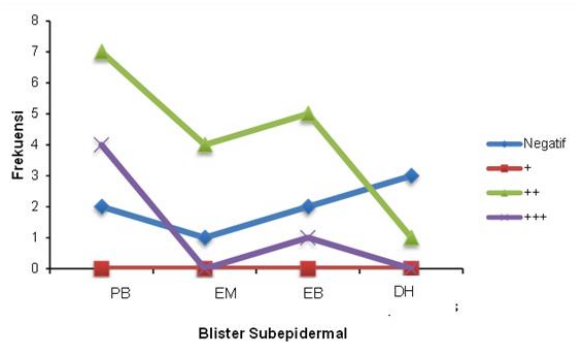


Gambar 1. Tampak ekspresi IgG terpulas positif (3+) di atap dan dasar blister terutama atap blister pada PB (anak panah).



Gambar 2. Tampak ekspresi IgG terpulas positif (2+) di ICS *between keratinocyte* pada EB (panah), mengelilingi kelenjar ektrin (anak panah).

Ekspresi IgG pada berbagai blister subepidermal.



Gambar 3. Distribusi ekspresi IgG pada berbagai blister subepidermal.

Ekspresi IgA

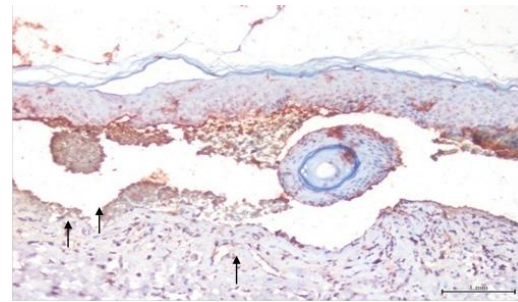
Pada penelitian ini dilakukan penghitungan ekspresi IgA yang terpulus positif di sitoplasma keratinosit epidermis dan di sekitar pembuluh darah dermis (1+), positif linear di stratum corneum epidermis, *bundle matriks* intraseluler, di neurovaskular kelenjar sebaceous, di sekitar pembuluh darah dermis bagian atas dan tengah (2+), di bawah blister subepidermis terutama di papilla dermis (3+) yang dihitung intensitasnya menggunakan sistem skor, dengan skor 1+, 2+, 3+ dan negatif (Tabel 3).

Tabel 4. Distribusi ekspresi IgA pada berbagai blister subepidermal

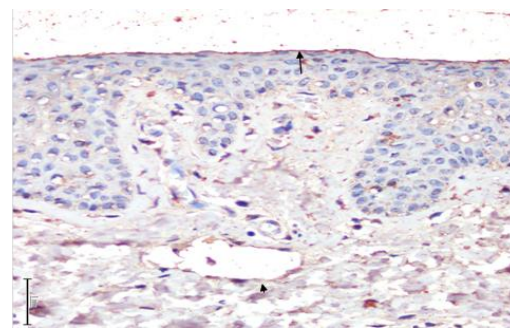
Deposit IgA	Jumlah (%)	Blister subepidermal			
		PB (%)	EM (%)	EB (%)	DH (%)
-	19 (63,3)	10 (76,9)	3 (60,0)	5 (62,5)	1 (25,0)
+	7 (23,3)	2 (15,4)	2 (4,0)	2 (25,0)	1 (25,0)
++	1 (3,33)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)
+++	3 (10,0)	1 (7,7)	0 (0,0)	1 (25,0)	1 (25,0)
Total	30 (100)	13 (100)	5 (100)	8 (100)	4 (100)

Dilakukan analisis perbedaan ekspresi deposit IgA pada berbagai blister subepidermal didapatkan hasil 36,6%, dan menggunakan uji statistik Kruskal-Wallis (p) didapatkan hasil tidak terdapat perbedaan ekspresi IgA antar berbagai blister subepidermal $p=0,244$ ($p<0,05$) (Tabel 4).

Ekspresi deposit IgG yang terpulus positif tampak pada gambar di bawah ini (Gambar 4).

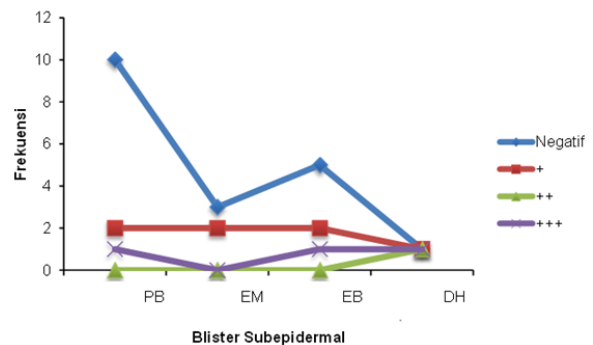


Gambar 4. Ekspresi IgA terpulus positif (3+) di bawah blister papila dermis pada DH (anak panah).



Gambar 5. Ekspresi IgA terpulus positif (2+) linier di stratum corneum bagian atas (panah), pembuluh darah dermis pada DH (anak panah).

Ekspresi IgA pada berbagai blister subepidermal.

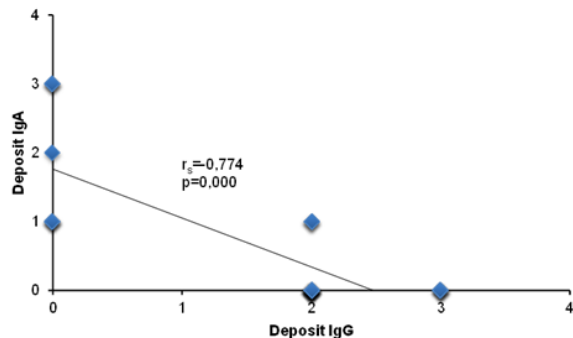


Gambar 6. Distribusi ekspresi IgA pada berbagai blister subepidermal.

Hubungan ekspresi IgG dan IgA pada berbagai blister subepidermal

Hubungan antara ekspresi IgG dan IgA pada berbagai blister subepidermal didapatkan gambar sebagai berikut (Gambar 7).

Gambar 7. Hubungan ekspresi IgG dan IgA pada berbagai blister subepidermal.



Gambar 7. Scattered plot hasil pemeriksaan ekspresi IgG dan IgA pada berbagai blister subepidermal. Tampak adanya korelasi antara ekspresi IgG dan IgA pada berbagai blister subepidermal (garis hitam).

Analisis data dengan korelasi Spearman didapatkan $r_s = -0,774$ dan $p = 0,000$ ($p < 0,05$). Hasil analisis tersebut menunjukkan adanya hubungan antara ekspresi IgG dan IgA. Jika ekspresi IgA rendah maka ekspresi IgG tinggi, begitu juga sebaliknya.

DISKUSI

Distribusi umur mendapatkan usia termuda 1 tahun dan tertua 83 tahun, dengan rerata usia penderita pada kasus penyakit blister subepidermal $40,53 \pm 19,36$ tahun, pada DH usia terbanyak $>20-40$ tahun. Hal ini sesuai Jumlah usia terbanyak untuk kasus blister subepidermal berada pada rentang usia $>40-60$ tahun. Pada penelitian ini usia terbanyak pada PB berkisar antara $>40-60$ tahun, pada EB usia terbanyak ≤ 20 , pada EM usia terbanyak $>20-40$ tahun

Pada umumnya PB terjadi pada usia tua antara dekade 5 sampai 7, rata-rata usia 65 tahun. Untuk DH tersering pada anak-anak dan dewasa muda usia dekade 2,3, untuk EB bisa terjadi pada bayi dengan umur beberapa hari setelah lahir (tipe Dowling-Meara) sampai dengan orang dewasa pada EBA, sedangkan untuk EM bisa terjadi pada semua umur, tersering pada remaja dan dewasa muda.^{4,7}

Distribusi penyakit menurut jenis kelamin didapatkan laki-laki lebih banyak dari perempuan. Stanley JR (2008) mengungkapkan bahwa pada PB insiden pria lebih tinggi daripada perempuan, sedangkan DH lebih sering pada laki-laki, dan rekurensinya tinggi.⁷

Antibodi IgG terbukti berperan pada berbagai blister subepidermal. Pada penelitian ini terbukti terdapat deposit IgG pada PB sebanyak 84,6%, EB 75%, EM 80%. Pada penelitian ini terbukti tidak didapatkan perbedaan yang bermakna ekspresi IgG pada berbagai blister subepidermal. Hal ini menunjukkan bahwa pathogenesis terjadinya blister subepidermal pada berbagai macam penyakit melibatkan IgG dan memang IgG berperan pada berbagai blister subepidermal.

Velez *et al.* melaporkan bahwa autoantibodi IgG yang terdeposit di kulit termasuk komplemen, fibrinogen, albumin dan produk protease lainnya menyebabkan gangguan terjadinya ikatan adesi molekul antara lapisan basal sel epidermal keratinosit dan BMZ sehingga membentuk blister subepidermal.⁸ Autoantibodi IgG di BMZ bisa berikatan pula dengan protein antigen spesifik yang berada di lamina lucida dan lamina densa dengan antara lain Laminin 5 atau kolagen tipe 7 yang melekat di *anchoring* fibrils yaitu bagian yang menghubungkan antara BMZ dengan papilla dermis menyebabkan gangguan fungsi atau kelemahan struktural yang menyebabkan terbentuknya blister subepidermal blister. Pada pembentukan blister akibat reaksi autoimun yang diperantarai oleh *cell mediated immunity*, terutama gen virus yang dibawa ke epidermis akan ditransfer ke sel epidermis keratinosit dan mengalami sitolisis karena terinfeksi.^{1,8,9}

Antibodi IgG berperan pada PB, Liu Z (2003) mengungkapkan bahwa pada *passive transfer model* yang diinjeksi anti IgG maka akan berkembang menjadi blister yang mirip dengan PB manusia yaitu lesi di kulit, deposit IgG dan C3, terpisahnya DEJ.¹⁰ Sementara Kasperkiewicz M dan Zillikens D (2007) membuktikan, bahwa pada PB lesi matriks sel dirusak oleh ikatan autoantibodi, dimediasi oleh berbagai daerah antibodi. Ikatan antibodi pada ektodomain BP180 dapat merangsang pembentukan blister dengan melemahkan fungsi molekul ini melalui kompetisi dengan ligan alami dan memblok ikatan kunci sepanjang antigen BP180. Mekanisme induksi blister lain oleh autoantibodi mungkin melibatkan aktivasi jalur sinyal intraseluler menghasilkan pemisahan atau induksi sitokin pro inflamasi.¹

Antibodi IgG berperan pada EB, EB adalah penyakit yang jarang dan etiologinya belum diketahui. EB merupakan kelainan here-

diter dan *acquired* (didapat), yang pada keduanya melibatkan peran IgG. EBA adalah penyakit yang jarang dan etiologinya belum diketahui. Penyakit EBA dengan gambaran adanya IgG terhadap antigen spesifik (kolagen 7) maka diperkirakan bahwa EBA memiliki patogenesis autoimun. EBA mempunyai karakteristik autoimun di *anchoring fibril*, ikatan antibodi IgG dengan antigen spesifik di *anchoring fibrils* berhubungan dengan melemahnya struktur *anchoring fibril* di BMZ dan pemisahan epidermis dari dermis.¹¹

Antibodi IgG berperan pada EM, Imamura S *et al.* (1980), melaporkan bahwa terdapat 20 penderita diteliti sirkulasi kompleks imun dan deposit autoantibodi di lesi kulit. Pada 10 penderita tampak peningkatan ikatan C1q dan 3 penderita titer agregat platelet-nya tinggi, sedangkan pada pemeriksaan DIF menunjukkan C3, IgM, IgG di dinding pembuluh darah bagian atas dermis pada 4 penderita dari 12 penderita yang diteliti. Penemuan ini mungkin bisa menunjukkan bahwa produk sementara sirkulasi kompleks imun dan deposit autoantibodi berperan penting dalam patogenesis EM.¹²

Menurut Hall RP dan Katz SI (2008), bahwa patogenesis dari herpes yang berhubungan dengan EM adalah berkaitan dengan reaksi hipersensitifitas tipe lambat. Penyakit ini dimulai dengan fragment DNA virus yang dibawa ke kulit oleh sel mononuklear darah tepi. Gen HSV dengan fragment DNA diekspresikan di keratinosit, yang menimbulkan penarikan HSV-CD4+ T helper 1 spesifik (sel T helper terlibat dalam imunitas sel mediasi). CD4+ merespon antigen virus dengan memproduksi interferon γ , menginisiasi kaskade inflamasi. Sitokin ini memperjelas respon imun dan merangsang produksi sitokin tambahan dan kemokin, yang membantu penarikan sel T reaktif ke tempat yang lebih jauh. Sel T sitotoksik, sel NK atau kemokin dapat menginduksi kerusakan epitel.¹³

Antibodi IgG berperan minimal pada DH, yang lebih berperan yaitu antibodi IgA pada DH. Pada penelitian yang dilakukan oleh Velez AMA *et al.* (2013), mengungkapkan bahwa pada DH bisa terdapat kompleks imun multipel dengan pemeriksaan imunohistokimia. Pada DH diduga bahwa substitusi rantai berat pada daerah konstan pada beberapa immunoglobulin seperti IgM, IgD dengan IgG dan IgA bisa terjadi. Immunoglobulin tersebut akan beralih dan

membuat antibodi dengan fungsi efektor baru, sehingga meningkatkan kemampuan respon imun untuk secara efektif melakukan respon imun kompleks.⁸ Nakajima K, melaporkan bahwa antibodi IgA mengikat intermyofibril yaitu endomysium otot polos di kulit penderita DH. Antibodi IgA spesifik untuk transglutaminase (TG) seperti penderita *celiac disease* (CD). DH mempunyai IgA yang spesifik untuk *transglutaminase 3* (TG3), antibodi IgA juga bereaksi dengan TG3 dan *tissue transglutaminase* (tTG) dan penelitian terbaru menunjukkan bahwa antibodi IgA lebih sensitif didalam mendeteksi DH dibandingkan dengan marker lainnya. TG3 berasal dari sel keratinosit yang berikatan dengan antibodi IgA di papilla dermis. Hipotesis lain mengatakan bahwa kompleks imun IgA dan TG3 mungkin bisa terdeposit di papilla dermis. Jika TG3 tidak didapatkan di dermis maka antibodi IgA juga tidak ditemukan. Faktor kompleks imun inilah yang merupakan faktor penting untuk lesi DH.¹⁴

Antibodi IgA terbukti berperan minimal pada berbagai blister subepidermal dan lebih berperan pada DH. Pada penelitian ini terbukti terdapat deposit IgA pada PB sebanyak 23,07%, EB 37,5%, EM 40%, DH 75%. Hasil ini menunjukkan bahwa ekspresi IgA terbukti tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada berbagai blister subepidermal. IgA lebih berperan pada DH, tetapi karena pada penelitian ini jumlah kasusnya sedikit, jadi secara statistik tidak bermakna. Pada penelitian terdahulu yang dilaporkan oleh Antiga E *et al.* (2012) juga melaporkan bahwa diagnosis untuk DH dengan didaparkannya granular deposit IgA di sepanjang BMZ terutama di papilla dermis.¹⁵ IgA terutama diarahkan terhadap e-TG. Respon autoimun terhadap autoantigen spesifik yaitu t-TG untuk penyakit seliak dan mungkin e-TG untuk DH bisa menjadi *trigger/pemicu* terjadinya DH. Mekanisme pasti melalui sensitivitas terhadap gluten menyebabkan lesi DH secara keseluruhan belum diketahui dengan jelas. Petunjuk yang mungkin bisa diwakili bahwa e-TG seperti yang telah disebutkan sebelumnya, saat ini dianggap sebagai target antigen DH. Khususnya telah terbukti colocalized deposit IgA di kulit dan anti e-TG antibodi juga didapatkan di serum penderita DH.¹⁵

Antibodi IgA tidak berperan pada PB, yang lebih berperan adalah antibodi IgG. Penelitian yang dilaporkan oleh Cozzani *et al.*

bahwa, terdapatnya sirkulasi bersamaan IgA dan IgG masih belum bisa diketahui, tidak sebaik target antigen yang sudah diketahui prevalensi dan relevansi klinisnya.¹⁶

Antibodi IgA tidak berperan terhadap patogenesis EB, krn EB merupakan kelainan hereditas yang tidak melibatkan antibodi. Fine D (2010), menyatakan bahwa EB merupakan kelainan hereditas yang terbukti menghasilkan mutasi pada beberapa protein normal di keratinosit epidermis kulit di daerah *basement membrane zone* (BMZ). Pada EB Secara umum keparahan kulit dan penyakit ekstra kutaneus adalah refleksi dari tipe mutasi yang ada, seperti pada target protein di lokasi ultrastruktural.¹⁷

Pada EM lebih melibatkan *cell mediated immunity*. Hal ini sesuai bahwa mekanisme utama pathogenesis dari EM berbasis pada penelitian EM berkaitan dengan HSV, yang dianggap imunitas diperantarai sel (*cell mediated immunity*) terhadap antigen virus di lesi, dengan membawa DNA virus ke epidermis kemudian DNA virus ini ditransfer ke sel keratinosit epidermis, dan mengekspresikan gen HSV, yang menyebabkan penarikan sel T-CD4+ (sel TH1). Sel T-CD4+ melepaskan sitokin menyebabkan peradangan melalui sel T auto-reaktif dan lisis dari sel keratinosit yang terinfeksi.⁹

Antibodi IgA berperan pada DH. Teori terkemuka sebelumnya dari D. herpetiformis, bahwa predisposisi genetik sensitif gluten, ditambah dengan tingginya diet gluten, menyebabkan terbentuknya antibodi IgA terhadap *gluten-tissue transglutaminase* (t-TG) di mukosa usus. Antibodi ini bereaksi silang dengan *epidermal transglutaminase* (e-TG). e-TG ini sangat homolog dengan t-TG. Kompleks ikatan antibodi IgA dan e-TG di papilla dermis menyebabkan D. herpetiformis.¹⁸

Antibodi IgG dan IgA melibatkan suatu respons yg berbeda. Pada penelitian Recke A *et al.*, menyatakan bahwa subepidermal blister yang berkaitan dengan IgA berbeda dari yang berkaitan dengan IgG baik respons klinik maupun gambaran dermatohistopatologik. Pada EB akuisita ikatan IgA dengan antigen spesifik secara klinik tampak *inflammatory dermatosis*, jika IgG yang berikatan dengan antigen spesifik maka akan tampak lesi mekanobulosa varian dari EB akuisita (EBA).¹⁹

Pada penelitian ini didapatkan hasil yang positif pada masing-masing blister subepi-

dermal dengan komposisi ekspresi IgA dan IgG yang berbeda. Antibodi IgG, IgA atau bersama-sama selalu berperan pada blister subepidermal, bukti bahwa kedua antibodi IgG, IgA dengan hasil negatif tidak ada. Hal ini menunjukkan bahwa dalam setiap kasus blister subepidermal selalu ada imunoglobulin yg positif, IgG, IgA atau keduanya dan tidak ada yang tidak terekspresi. Pada sebagian besar kasus hanya IgG, IgA yang berperan, hanya sebagian kecil persentasi 10% yang bisa terekspresi keduanya. Secara patofisiologi peran IgG dan IgA pada blister subepidermal melibatkan jalur yang berbeda.

Pada penelitian sebelumnya oleh Recke A *et al.*, bahwa deposit IgG dan IgA bisa disertai faktor komplemen (C3) di DEJ terlihat dengan *direct immunofluorescent* (DIF). IgA tidak secara umum diaktifkan oleh jalur klasik, walaupun subtipe IgA yang lain yaitu IgA1 bisa teraktivasi lewat jalur alternatif yaitu jalur lektin yang masih diperdebatkan. IgA ternyata juga tidak mampu menginduksi komplemen (C3b) di DEJ. Hal ini mengindikasikan bahwa dengan adanya deposit komplemen sebagai tanda secara tidak langsung adanya antibodi IgG dan IgM. Antibodi IgA sedikit mengaktifkan komplemen, sedangkan komplemen fungsinya untuk kemoatraktan sampai terbentuknya blister, untuk itu perlu mekanisme yang lain untuk jalur alternatif.¹⁹

Pada penelitian ini didapatkan hasil yang positif pada masing-masing blister subepidermal dengan komposisi ekspresi IgA dan IgG yang berbeda. Antibodi IgG, IgA atau bersama-sama selalu berperan pada blister subepidermal, bukti bahwa kedua antibodi IgG, IgA dengan hasil negatif tidak ada. Hal ini menunjukkan bahwa dalam setiap kasus blister subepidermal selalu ada imunoglobulin yg positif, IgG, IgA atau keduanya dan tidak ada yang tidak terekspresi. Pada sebagian besar kasus hanya IgG, IgA yang berperan, hanya sebagian kecil (10%) yang bisa terekspresi keduanya. Secara patofisiologik peran IgG dan IgA pada blister subepidermal melibatkan respon imun yang berbeda.

Autoantibodi IgG yang terdeposit di kulit menyebabkan gangguan terjadinya ikatan adesi molekul antara lapisan basal sel epidermal keratinosit jika berikatan dengan protein spesifik yang berada di BMZ dan akan membentuk blister seperti pada PB. Jika autoantibodi berikatan dengan protein spesifik yang berada di

*anchoring fibrils*akan menyebabkan kelemahan struktural yang mengakibatkan terbentuknya blister seperti pada EBA. Jika salah satu antibodi hanya berperan minimal dan lebih berperan *cell mediated immunity*akan menyebabkan sel epidermis keratinosit sitolisis akibat terinfeksi seperti pada EM. Jika salah satu autoantibodi terutama yang berada di papilla dermis berikatan dengan protein spesifik sehingga terjadi kompleks imun, meningkatkan rangsangan respon inflamasi, sehingga terjadi edema papila dermis, dengan perubahan vakuolar subepidermis, kemudian timbul blister subepidermal seperti pada DH.⁸

KESIMPULAN

Pada penelitian ini tidak didapatkan perbedaan ekspresi IgG pada berbagai blister subepidermal. Tidak didapatkan perbedaan ekspresi IgA pada berbagai blister subepidermal. Didapatkan korelasi negatif antara ekspresi IgG dan IgA pada berbagai blister subepidermal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kasperkiewicz M, Zillikens D. The Pathophysiology of Bullous Pemphigoid. *Clin Rev Allerg Immunol.* 2007; 33: 67-77.
2. Metz BJ, Ruggeri SY, Hsu S, Reed JA, Ghohestani AS, Uitto J, Ghohestani RF. Linear IgA dermatosis with IgA and IgG autoantibodies to the 180 kDa bullous pemphigoid antigen (BP180): evidence for a distinct subtype. *Int J Dermatol.* 2004; 43: 443-6.
3. Valdes-Cepeda R, Gubo-Pohla G, Escoboza-Borbola JR, Quintana-Borboza O, Rodriguez-Ancer J, Hintner H, et al. Immunofluorescence mapping for diagnosis of congenital epidermolysis bullosa. *Actas Dermo-sifiliograficas* 2010; 101: 673-82.
4. Weedon D. The vesicobullous reaction pattern in Weedon's Skin Pathology. 3rd ed. China : Elsevier; 2010: 6; 142-58.
5. Kabir N, Kamal M, Masood A. Clinicopathological correlation of blistering disease of skin. *Bangladesh Med Res Counc Bull.* 2008; 34: 48-53.
6. Bonciani D, Verdelli A, Bonciolini V, D'Errico A, Antiga E, Fabbri P, Caproni M. Dermatitis herpetiformis: from the genetics to the development of skin lesion. *Clin Dev Immunol.* 2012; 2012: 1-7.

7. Stanley JR. Bullous pemphigoid. In: Wolff K, Goldsmith LA, Kats SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ (eds) *Fitzpatrick's dermatology in general medicine.* 7th ed. United States of America: Mc Graw Hill. 2008. P475-80
8. Velez AMA, Vasques-Hincapie DA, Howard MS. Autoimmune basement membrane and subepidermal blistering disease. *Our Dermatol online.* 2013; 4(Suppl.3): 642-7
9. Wetter DA. Pathogenesis, clinical features, and diagnosis Erythema multiforme. Uptodate Feb 2012. Available in: <http://www.uptodate.com.proxy.uchigo.edu/content/pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis-of-erythema>
10. Liu Z. Immunopathology of Bullous pemphigoid, an autoimmune and inflammatory skin blistering disease. *Keio J Med.* 2003; 52: 128-33.
11. Gupta R, Woodley DT, Chen M. Epidermolysis bullosa acquisita. *Clin Dermatol.* 2012; 30: 60-9.
12. Imamura S, Yanase K, Taniguchi S, Ofuji S, Mangaoil L. Abstract. Erythema multiforme: demonstration of immune complexes in the sera and skin lesions. *Br J Dermatol.* 1980; 102: 161-6.
13. Hall RP, Katz SI. Dermatitis herpetiformis. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ (eds) *Fitzpatrick's Dermatology in General medicine.* 7th ed. United States of America: McGraw Hill. 2008.p500-4
14. Nakajima K. Review article: Recent advances in dermatitis herpetiformis. *J Immunol Res.* 2012; 2012:1-4.
15. Antiga E, Caproni M, Fabbri P. Dermatitis herpetiformis: Novel Advances and Hypotheses. *World J Dermatol.* 2012; 1: 24-9.
16. Cozzani E, Drosera M, Parodi A, Carrozo M, Gandolfo S, Rebora A. Frequency of IgA antibodies in pemphigus, bullous pemphigoid and mucous membrane pemphigoid. *Acta Derm Venereol.* 2004; 84: 381-4.
17. Fine D. Inherited epidermolysis bullosa review. *Orphanet J Rare Disease.* 2011, doi: 10. 1186/1750-1172-5-12. Available in: <http://www.ojrd.com/content/5/1/12>
18. Prasant J. A review on dermatitis herpetiformis. *Int J Pharm Res Review.* 2014; 3: 72-8.

Ekspresi Antibodi IgG dan IgA pada Lesi Blister Subepidermal
Theresia Fifi Judikristiani, Willy Sandhika

19. Recke A, Trog LM, Pas HH, Vorobyef A, Abadpour A, Jonkman MF. Recombinant human IgA1 and IgA2 autoantibodies to type

VII collagen induce subepidermal blistering ex vivo. J Immunol. 2014; 193: 1600-8.