

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Anemia hemolitik autoimun atau *Autoimmune hemolytic anemia* (AIHA) merupakan kelainan yang ditandai dengan hemolisis yang dimediasi oleh autoantibodi yang menghancurkan sel darah merah sendiri. Anemia hemolitik autoimun merupakan suatu penyakit yang heterogen baik karena adanya berbagai antibodi yang berperan pada patogenesis penyakit ini ataupun karena berbagai penyakit yang ikut mendasarinya.¹ Dilaporkan insidensi AIHA sebesar 0,8-3/100.000/tahun pada dewasa dan prevalensinya sebesar 17/100.000 dengan dominasi usia pertengahan dan lebih banyak pada wanita. Anemia hemolitik autoimun tipe hangat lebih sering dijumpai (80-90%) dibandingkan AIHA tipe dingin dan dapat mengenai berbagai kelompok umur. Insidensi AIHA tipe hangat adalah 1/100.000/tahun, sementara AIHA tipe dingin 1/1.000.000/tahun. Lebih dari 50% pasien dengan AIHA berkaitan dengan suatu penyakit dasar (AIHA sekunder), seperti kelainan limfoproliferatif (20%), penyakit autoimun (20%), infeksi dan tumor. Anemia hemolitik autoimun juga bisa terjadi tanpa adanya bukti suatu penyakit dasar yang dikenal juga dengan AIHA primer atau idiopatik.^{2,3}

Etiologi dari penyakit autoimun memang belum jelas, kemungkinan terjadi karena gangguan toleransi sentral dan gangguan pada proses pembatasan limfosit autoreaktif residual. Anemia hemolitik imun merupakan penyakit yang kompleks dan heterogen yang melibatkan reaksi antigen-autoantibodi, ko-stimulasi sel T, aktivasi komplemen, fagositosis, dan respon kompensasi sumsum tulang.³ Pada

AIHA terjadi pembentukan autoantibodi yang menyelubungi permukaan eritrosit. Berdasarkan suhu optimal untuk autoantibodi mengikat eritrosit, AIHA dikelompokkan menjadi AIHA tipe hangat, *Cold Agglutinin Disease* (CAD), *Paroxysmal Cold Hemoglobinuria* (PCH), dan AIHA tipe campuran. Pada AIHA tipe hangat, eritrosit dilapisi oleh molekul immunoglobulin G (IgG) sehingga sel tersebut akan dikenal oleh sistem retikuloendotelial untuk difagositosis oleh makrofag di limpa. Pada CAD dan PCH, eritrosit diselubungi oleh molekul immunoglobulin M (IgM) dan mengaktifkan sistem komplemen pada permukaan eritrosit. Sistem komplemen dapat teraktivasi secara penuh dan menyebabkan terjadinya hemolisis intravaskular.^{4,5,6}

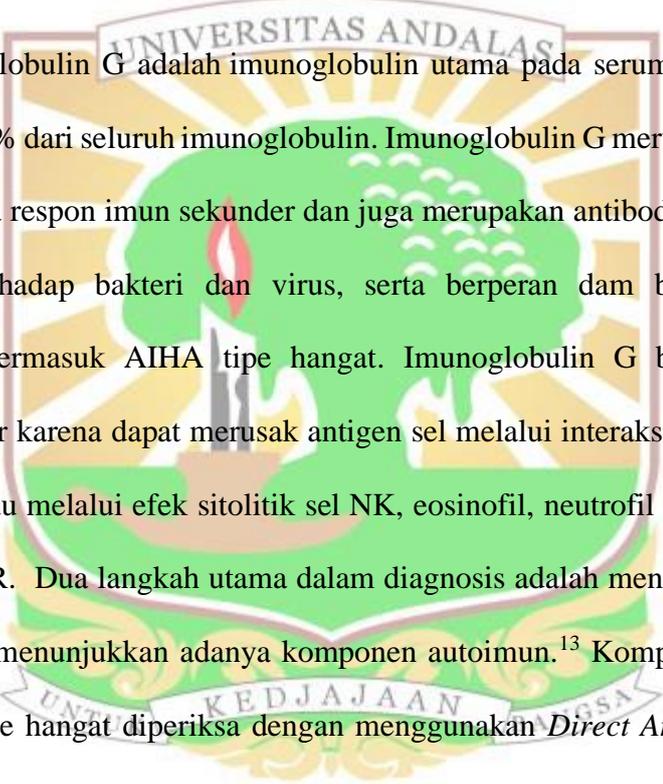
Pembentukan autoantibodi merupakan sebuah proses yang tergantung sel T walaupun AIHA disebabkan oleh antibodi antieritrosit yang dihasilkan oleh limfosit B. Hal ini ditunjukkan pada eksperimen hewan coba dengan *New Zealand Black* (NZB) yang diberikan terapi antibodi antimonoklonal CD4 dapat menurunkan produksi IgG autoantibodi. Depleksi sel T pada mencit ini dapat mencegah induksi AIHA setelah imunisasi terhadap eritrosit mencit.⁷ Penyakit autoimun ditandai oleh ketidakseimbangan antara mekanisme proinflamasi dan antiinflamasi. Studi menunjukkan bahwa interleukin 17 (IL-17) yang dihasilkan oleh sel T-helper 17 (Th17) bersifat proinflamasi dan memiliki peran vital dalam autoimunitas, di sisi lain sel T-regulator (Treg) memiliki peran penting dalam mempertahankan *self-tolerance*. Diduga bahwa Treg dapat menekan fungsi Th17 dan menurunkan efek autoimunnya. Penurunan sel Treg dan peningkatan sel Th17 telah ditemukan pada AIHA tipe hangat.⁷ Pada studi terbaru, ditemukan subset sel Th yang baru yaitu Th17 yang ditandai oleh sekresi IL-17 yang memiliki peran penting sebagai efektor

kunci dalam perkembangan berbagai penyakit autoimun, termasuk AIHA tipe hangat. Peningkatan jumlah sel Th17 dan sekresi IL-17 diteliti berkorelasi kuat dengan aktivitas penyakit AIHA tipe hangat.⁸

Xu, *et al* (2012) melaporkan bahwa pasien dengan AIHA menunjukkan peningkatan frekuensi sel Th17 pada darah tepi. Studi ini juga menunjukkan bahwa proporsi sel Th17 berkorelasi positif dengan kadar autoantibodi IgG antieritrosit, kadar *lactate dehydrogenase* (LDH), dan berkorelasi negatif dengan hemoglobin dan kadar serum komplemen (C3). Hasil ini menunjukkan bahwa sel Th17 berkorelasi kuat dengan aktivitas penyakit dan berperan dalam proses terjadinya AIHA.⁹ Interleukin-17 merupakan sitokin utama yang diproduksi oleh Th17, dan dilaporkan sebagai efektor kunci bagi Th17 untuk melakukan fungsinya. Xu, *et al* (2012) menunjukkan bahwa terdapat peningkatan plasma IL-17 secara signifikan pada pasien AIHA dibandingkan kontrol sehat. Studi ini juga menemukan bahwa terdapat korelasi antara IL-17 dengan aktivitas penyakit AIHA. Dilaporkan bahwa IL-17 berkorelasi positif dengan kadar autoantibodi IgG antieritrosit dan kadar LDH, serta berkorelasi negatif dengan hemoglobin dan kadar serum C3.⁹

Andrew, *et al* (2012) IL-17 berhubungan lebih erat dengan AIHA dibandingkan dengan interferon gamma (IFN- γ). Kadar IL-17 ditemukan meningkat lebih signifikan pada pasien AIHA dibandingkan kontrol sehat. Interleukin-17 juga ditemukan sebagai sitokin yang dominan dalam respon sel T terhadap eritrosit sebagai autoantigen. Studi ini juga menunjukkan bahwa autoantigen spesifik, yaitu protein RhD pada eritrosit mengandung epitope yang menimbulkan respon IL-17A.¹⁰ Interleukin-17 juga memiliki fungsi dalam regulasi

sel B dengan menginduksi perkembangan pusat germinal sebelum dihasilkan autoantibodi patogenik, memicu hipermutasi somatik, serta membantu diferensiasi sel B dan proses *immunoglobulin isotype switching*. Penghambatan terhadap signal IL-17 dapat mengurangi pembentukan pusat germinal dan mengurangi respon humoral. IL-17 dapat membantu sel B survival, proliferasi, dan diferensiasi menjadi sel plasma untuk menghasilkan autoantibodi. Efek ini terutama dimediasi oleh faktor transkripsi NF- κ B.^{11,12}



Imunoglobulin G adalah imunoglobulin utama pada serum manusia yang meliputi 70-75% dari seluruh imunoglobulin. Imunoglobulin G merupakan antibodi terpenting pada respon imun sekunder dan juga merupakan antibodi penting untuk pertahanan terhadap bakteri dan virus, serta berperan dalam autoimunitas termasuk AIHA tipe hangat. Imunoglobulin G berperan dalam imunitas seluler karena dapat merusak antigen sel melalui interaksi dengan sistem komplemen atau melalui efek sitolitik sel NK, eosinofil, neutrofil yang semuanya memiliki Fc γ -R. Dua langkah utama dalam diagnosis adalah menentukan adanya hemolisis dan menunjukkan adanya komponen autoimun.¹³ Komponen autoimun pada AIHA tipe hangat diperiksa dengan menggunakan *Direct Antiglobulin Test* (DAT) atau dikenal juga dengan *Direct Coombs Test* (DCT). Tes antiglobulin merupakan suatu metode yang menunjukkan adanya antibodi atau komplemen yang terikat pada membran eritrosit dengan menggunakan *anti-human globulin* (AHG) untuk menimbulkan reaksi aglutinasi pada plasma pasien dengan gradasi 1+, 2+, 3+, 4+, atau negatif.⁵ Pada AIHA tipe hangat, pemeriksaan antibodi akan menunjukkan molekul IgG yang melekat pada permukaan sel darah merah, 50% pasien juga menunjukkan adanya C3. Sementara itu, hasil pemeriksaan DCT pada

pasien dengan AIHA tipe dingin akan menunjukkan sel darah merah yang dilapisi oleh C3.¹⁴ Menurut Das, *et al* (2009) kekuatan DCT (polispesifik) merupakan indikator hemolisis *in vivo* yang baik. Pada studi ini, seluruh pasien dengan kekuatan DCT 4+ mengalami hemolisis berat dibandingkan kekuatan 1+. Wikman, *et al* (2005) melaporkan bahwa seluruh pasien dengan hemolisis berat memiliki kekuatan gradasi lebih dari 2+. Gradasi DCT yang kuat menunjukkan bahwa eritrosit telah diselubungi oleh antibodi yang banyak sehingga dapat difagositosis dengan lebih mudah dan pada akhirnya menyebabkan hemolisis.^{15,16} Hasil DCT yang positif hampir selalu berhubungan dengan AIHA dan menjadi penanda (*hallmark*) diagnosis. Namun, keberadaan antibodi pada eritrosit belum tentu menunjukkan penyakit secara jelas, untuk itu diperlukan kombinasi pemeriksaan klinis dan laboratorium untuk menemukan bukti hemolisis, seperti retikulositosis, penurunan hemoglobin, penurunan haptoglobin, peningkatan serum bilirubin, dan peningkatan LDH.¹⁵

Terapi AIHA pada dasarnya masih dilandaskan oleh opini para ahli dan masih sedikit uji klinis fase II prospektif yang ada. Steroid masih menjadi terapi standard lini pertama untuk AIHA tipe hangat dengan respon 70-85% pasien, tetapi dengan angka kesembuhan hanya 20-30%. Transfusi sel darah merah pada AIHA dengan dekomposisi hemodinamik dianjurkan walaupun 30% tidak memberikan respon. Terapi dengan agen stimulasi hematopoiesis juga terdengar menarik walaupun belum ada validasi terhadap terapi ini. Disamping itu, beberapa obat sitotoksik seperti azathioprine dan cyclophosphamide masih dipakai secara luas dalam praktik klinis, terutama sebagai terapi pendamping steroid, tetapi terapi ini memiliki efikasi yang rendah. Splenektomi telah dipertimbangkan sebagai terapi

sekunder yang paling efektif dan kuratif sejak dulu pada pasien muda dengan AIHA tipe hangat. Akan tetapi perlu dipikirkan berbagai resiko dan efek samping dari tindakan splenektomi seperti infeksi, gangguan metabolisme, dan trombosis, serta rendahnya efektivitasnya terhadap AIHA tipe dingin sehingga mendorong penelitian terhadap penggunaan obat baru atau terapi target yang langsung bekerja pada mekanisme patogenesis penyakit.²

Penggunaan antibodi monoklonal seperti rituximab sendiri pada AIHA masih kurang memuaskan. Belum ada studi yang menganalisis penggunaan rituximab sebagai monoterapi lini pertama pada AIHA. Disamping itu, terdapat beberapa bukti efek samping berat akibat pemakaian rituximab seperti infeksi, *serum sickness*, distress pernafasan akut, dan *progressive multifocal leukoencephalopathy*.^{17,18} Terapi konvensional untuk penyakit autoimun masih belum memuaskan, terapi target dan pendekatan efektif sangat tergantung pada pemahaman mengenai respon imun patogenik. Identifikasi sitokin yang memainkan peran penting dan penghambatan terhadap aktivitas sitokin tersebut terbukti menjadi strategi yang baik untuk kondisi *cell-mediated inflammatory*.¹⁰ Walaupun masing-masing penyakit autoimun memiliki etiologi dan patologi yang berbeda, studi menunjukkan pentingnya peran IL-17 pada berbagai penyakit autoimun sistemik maupun organ-spesifik. Hal ini membuat IL-17 menjadi target ideal dalam terapi. Target sendiri mencakup IL-17/IL-17R (*interleukin 17 receptor*), jalur yang mengatur ekspresi IL-17, ataupun jalur transduksi signal IL-17R sebagai tujuan terapi.¹¹

Interleukin 17 merupakan sitokin yang diproduksi oleh sel Th17 yang berperan dalam pertahanan host terhadap infeksi bakteri dan jamur ekstraseluler, dan berkontribusi dalam patogenesis berbagai penyakit autoimun-inflamasi. Interleukin-17 menjadi target penting dalam terapi berbagai penyakit inflamasi. Uji klinis terbaru dengan target IL-17/IL-17R telah memberikan peluang dalam terapi penyakit autoimun. Namun di sisi lain, penghambatan terhadap Th17 dapat menimbulkan resiko terhadap pertahanan host karena Th17 menghasilkan sitokin lain seperti IL-17F dan IL-22 yang penting sebagai imunitas bawaan terhadap infeksi. Efek samping dapat diminimalisir dengan menargetkan IL-17 atau jalur transduksi signal IL-17 sehingga lebih spesifik dan mengurangi gejala yang berkaitan dengan penyakit inflamasi autoimun tanpa mengganggu pertahanan host.¹¹ Melihat terapi AIHA yang masih berkembang, terutama AIHA tipe hangat yang merupakan jenis AIHA yang paling sering dijumpai, dan belum efektifnya terapi konvensional yang selama ini digunakan pada AIHA tipe hangat, dan berkembangnya penelitian yang menunjukkan peran IL-17 dalam patogenesis AIHA yang berperan dalam regulasi sel B pada pusat germinal sehingga terjadi peningkatan sel B autoreaktif atau autoantibodi, maka perlu diteliti lebih lanjut mengenai kadar IL-17 pada pasien AIHA tipe hangat yang dilihat pada berbagai gradasi DCT. Berdasarkan latar belakang di atas, penulis tertarik meneliti perbedaan kadar IL-17 dan IgG pada berbagai gradasi DCT pasien AIHA tipe hangat.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan kadar IL-17 dan IgG pada berbagai gradasi *Direct Coombs Test* pasien AIHA tipe hangat?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan kadar IL-17 dan IgG pada berbagai gradasi *direct Coombs test* pasien AIHA tipe hangat.

1.3.2 Tujuan Khusus :

1. Mengetahui kadar rerata IL-17 pada pasien AIHA tipe hangat
2. Mengetahui kadar rerata IgG pada pasien AIHA tipe hangat
3. Mengetahui perbedaan kadar rerata IL-17 pada berbagai gradasi *direct Coombs test* pasien AIHA tipe hangat
4. Mengetahui perbedaan kadar rerata IgG pada berbagai gradasi *direct Coombs test* pasien AIHA tipe hangat

1.4 Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan dalam pengembangan ilmu pengetahuan tentang perbedaan kadar IL-17 dan IgG pada berbagai gradasi *direct Coombs test* pasien AIHA tipe hangat.
2. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar untuk penelitian selanjutnya perihal peran IgG terhadap aktivitas penyakit AIHA tipe hangat.
3. Penelitian ini diharapkan sebagai dasar untuk penelitian uji klinik IL-17 sebagai terapi target pada AIHA tipe hangat