BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Anemia hemolitik otoimun (*autoimmune hemolytic anemia* /AIHA) merupakan salah satu penyakit otoimun di bagian hematologi. AIHA tergolong penyakit yang jarang, akan tetapi merupakan penyakit yang penting karena berpotensi untuk menjadi suatu sindrom yang berat dan dapat menimbulkan kematian dalam waktu yang singkat.[1,2]

Insiden AIHA diperkirakan 3 kasus per 100.000 orang pertahun, dengan prevalensi 17/100.000/tahun. AIHA dapat terjadi primer atau idiopatik, dan dapat terjadi akibat penyakit lain atau adanya kondisi yang mendasarinya, yang disebut AIHA sekunder. Kejadian AIHA primer lebih jarang dibandingkan AIHA sekunder[1,3]. Angka kematian AIHA berkisar antara 20-50%, bergantung kepada penyakit yang mendasari munculnya penyakit AIHA.[2]

Pada AIHA terjadi pembentukan autoantibodi yang menyelubungi permukaan eritrosit. Antigen target pada sebagian besar kasus AIHA tipe hangat adalah protein Rh. Apa yang menyebabkan sistem imun menargetkan protein ini masih belum diketahui. Salah satu teori menyatakan bahwa pada awal terjadinya respon imun terhadap antigen asing, terjadi reaksi silang dengan protein Rh dan sistem imun gagal untuk menekan respon autoreaktif ini.[4]

Berdasarkan suhu optimal untuk autoantibodi mengikat eritrosit, AIHA dikelompokkan menjadi AIHA tipe hangat, AIHA tipe dingin, dan AIHA tipe

campuran[1,5]. Pada AIHA tipe hangat, eritrosit dilapisi oleh molekul IgG, sehingga sel tersebut akan dikenal oleh sistem retikuloendotelial untuk difagositosis oleh makrofag limfa. Pada AIHA tipe dingin eritrosit diselubungi oleh molekul IgM dan mengaktifkan sistem komplemen pada permukaan eritrosit. Sistem komplenen dapat teraktivasi secara penuh yang akan menyebabkan terjadinya lisis eritrosit intravaskular.[4,6,7]

Proses pembentukan autoantibodi yang menyebabkan terjadinya AIHA melibatkan peran yang besar dari sel limfosit B (Sel B). Sel B berasal dari prekursor *stem-cell* hematopoetik pada sumsum tulang yang berkembang menjadi sel pro B, sel pre B, sel B imatur, dan sel B matur. Sel B matur kemudian meninggalkan sumsum tulang dengan antigen spesifik reseptor sel B (BCR) pada permukaannya. Sel B mengalami pematangan dalam dua tahap, fase pertama pematangan sel B bersifat *independent-antigen*. Sedangkan fase kedua bersifat *dependent-antigen*, yaitu jika BCR pada sel B matur bertemu dengan antigen yang sesuai, sel B akan berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel plasma yang memproduksi imunoglobulin berupa IgM, IgG dan isotope Ig lain (seperti IgG1, IgG2), atau menjadi sel B memori yang berumur panjang.[8,9]

Selain berperan pasif dalam memproduksi antibodi sel B juga berperan sebagai APC yang efisien, mengaktivasi sel T, memediasi kerusakan akibat otoimun yang independen terhadap antibodi, serta melepaskan molekul kostimulator dan sitokin (TNF-α, IL-4 dan 10).[9,10]

Sel limfosit B memiliki berbagai antigen pada permukaannya yang dapat digunakan sebagai penanda berbagai tingkat diferensiasinya dan

mengklasifikasikannya. Pada tahun 1980, Stashenko dkk. memperkenalkan antigen permukaan yang spesifik pada sel B yang saat ini dikenal sebagai CD20. Dengan pengecualian terhadap sel plasma, molekul CD20 terdapat pada permukaan semua sel B setelah bentuk sel pro B.[11]

Molekul CD20 adalah molekul permukaan sel tetraspan dengan berat molekul sekitar 33-37 kDa dengan bentuk setengah lingkaran ekstraseluler terdiri dari 44 asam amino. Ekspresinya dibatasi pada sel-B dari tahap pra-sel B sampai akhir dalam diferensiasi. Sebagian besar sel plasma adalah CD20 negatif, meskipun sel ini dapat didorong untuk mengekspresikan CD20 oleh kultur dengan interferon-γ.[12,13]

Molekul CD20 merupakan target efektif dalam imunoterapi. Hal ini dikarenakan molekul CD20 sangat diekspresikan pada permukaan sel B (sekitar 100.000 molekul/sel). Selain itu molekul CD20 tidak rusak, tidak mengalami internalisasi, dan umumnya tidak larut, dalam respon mengikat antibodi.[13,14]

Dari berbagai penelitian didapatkan peningkatan jumlah limfosit B CD20 pada pasien AIHA maupun pada penyakit otoimun lainnya. Suatu kasus AIHA dengan autoantibodi IgM yang reaktif pada suhu hangat didapatkan kadar limfosit B CD20 yang meningkat hingga 34%.[15] Penelitian lain yang dilakukan oleh Barcellini W dkk (2012) mendapatkan nilai median dari limfosit B CD20 pada penderita AIHA adalah 180 sel/uL *(range* 90-490).[16]

Pada penelitiannya terhadap pasien CAD, Berentsen melakukan pemeriksaan limfosit B CD20 pada sumsum tulang penderita, dan mendapatkan persentase CD20 sebanyak 24%. Sedangkan kadar IgM serum didapatkan median 5,2 g/L.[17] Mustofa dkk (2010) juga mendapatkan peningkatan limfosit B CD20 pada suatu penyakit

otoimun yaitu penderita arthritis rheumatoid, tetapi pada penelitian ini tidak didapatkan perbedaan yang signifikan pada berbagai derajat penyakit dan kelompok kontrol.[18]

Aktivasi sel B diawali dengan pengenalan spesifik oleh reseptor permukaan. Antigen dan perangsang lain termasuk Th merangsang proliferasi dan diferensiasi klon sel B spesifik. Atas pengaruh antigen dan sel T, sel B berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel plasma yang mampu membentuk dan melepas Ig dengan spesifisitas yang sama seperti reseptor yang ada pada permukaan sel prekursornya. Biasanya sel B akan dirangsang menjadi sel plasma yang membentuk antibodi atas pengaruh antigen yang sel T dependen, tetapi sel B dapat pula membentuk antibodi atas rangsangan antigen tanpa bantuan sel T (T independen). Semua sel B hanya dapat memiliki satu jenis molekul Ig saja pada permukaannya, hanya IgM, IgG dan sebagainya.[8]

Autoantibodi yang tedapat pada AIHA tipe hangat sebagian besar merupkan IgG sedangkan pada AIHA tipe dingin sebagian besar merupakan IgM. Das SS dkk (2009) pada penelitiannya mendapatkan 72,1% pasien AIHA memiliki autoantibodi IgG. Selain itu juga didapatkan eritrosit yang diselubungi dengan imunoglobulin/komplemen yang multipel dan IgG sub klas IgG1 dan/atau IgG3 memiliki kemungkinan yang lebih besar untuk mengalami hemolisis.[19]

Chaudhary dkk (2009) melakukan suatu penelitian untuk melihat korelasi antara kuantitas imunoglobulin G (IgG) pada eluasi dengan reaktivitas tes antiglobulin (*direct antiglobulin test*/DAT) pada AIHA tipe hangat. Hasilnya didapatkan korelasi yang signifikan antara konsentrasi IgG pada eluasi dengan

kekuatan DAT, kadar Hb, bilirubin serum, dan LDH serum. Jumlah molekul IgG per eritrosit juga berkorelasi secara signifikan dengan kekuatan DAT.[20]

Hingga saat ini pengobatan lini pertama untuk AIHA tipe hangat adalah dengan menggunakan kortikosteroids dengan dosis inisial 1 mg/kgBB/hari prednison oral atau metil prednisolon intra vena. Sekitar 60-70 % pasien AIHA tipe hangat mencapai respon komplit atau respon parsial dengan prednison pada awal pengobatan. Namun, sebagian besar pasien memerlukan dosis pemeliharaan steroid untuk mempertahankan kadar hemoglobin yang diharapkan (Hb 9-10 g/dL). Pada suatu penelitian dilaporkan hanya sepertiga pasien tetap dalam remisi dalam jangka waktu yang panjang saat pemberian kortikosteroid dihentikan, dan lebih dari 50% membutuhkan dosis pemeliharaan.[1,2,3]

Secara umum belum ada angka yang pasti berapa banyak pasien akan tetap dalam remisi setelah penghentian steroid dan mungkin disembuhkan, tetapi diperkirakan bahwa hal ini terjadi pada kurang dari 20% dari pasien.[3]

Pada AIHA tipe dingin penggunaan kortikosteroid tidak memberikan hasil yang memuaskan. Berentsen dkk (2006) melaporkan respon yang sangat rendah terhadap pemberian kortikosteroid pada pasien *cold agglutinin disease* (CAD) pemberian steroid hanya memberikan respon 14%.[17] Pada *cold hemoglobinuria disease* (CHD), kortikosteroid hanya efektif pada 1 dari 6 pasien, dan terapi lainnya (seperti *alkylating agents*, IFN-γ, dan dosis rendah cladiribin) hanya memiliki efikasi yang rendah.[21]

Permasalahan lain dalam penggunaan kortikosteroid adalah sering didapatkan efek samping yang tidak dapat ditolerir oleh pasien, walaupun tidak terdapat data

tentang efek samping pemberian kortikosteroid ini. Pemberian kortikosteoid jangka panjang ini, walaupun hanya dalam dosis kecil, sangat berpotensi menimbulkan efek samping yang membahayakan.[3]

Terapi lini kedua dengan obat sitotoksik dan imunosupresan seperti azathioprin, siklofosfamid, dan siklosporin dilaporkan memberikan respon 40%-60%, tetapi penggunaannya sangat berhubungan dengan efek samping yang serius, dan efektifitas dari pilihan lain seperti imunoglobulin, plasmapharesis, dan danazol masih kontroversial.[21]

Penelitian yang saat ini dikembangkan adalah penggunaan rituximab untuk terapi lini kedua AIHA.[1,2,3] Obat ini pertama kali dikembangkan untuk pengobatan keganasan hematologi dan diindikasikan untuk limfoma non-Hodgkin baik tipe lambat maupun agresif dan leukemia limfositik kronis. Penggunaan rituximab, antibodi anti-CD20, dalam beberapa tahun terakhir telah dikembangkan dalam pengobatan berbagai penyakit otoimun. Rituximab ditargetkan kepada limfosit B CD20 yang dengan cepat menghilangkan sel B dari darah, kelenjar getah bening dan sumsum tulang. Alasan utama untuk mencoba terapi ini pada berbagai penyakit otoimun adalah untuk menekan pembentukan autoantibodi.[12,22,23]

Dari berbagai laporan tentang penggunaan rituximab dalam penatalaksanaan AIHA telah dilakukan, sebagian besar data penggunaan rituximab hanya berupa laporan kasus dan kelompok kasus, belum dilakukan suatu penelitan dengan jumlah sampel yang besar dan jangka waktu yang lama.

Selain itu bagaimana korelasi antara sel B CD20 dengan imunoglobulin anteritrosit belum diketahui secara jelas. Berdasarkan kondisi itulah dirasakan perlu

untuk mengetahui korelasi jumlah sel limfosit B (CD20) dengan imunoglobulin antieritrosit pada penderita AIHA yang diharapkan dapat menjadi tambahan literatur dalam penggunaan antibodi monoklonal anti CD20 (rituximab) dalam penatalaksanaan AIHA.

1.2. Identifikasi masalah

Apakah terdapat korelasi antara jumlah limfosit B CD20 dengan imunoglobulin antieritrosit pada pasien anemia hemolitik otoimun?

1.3.Tujuan Penelitian

Tujuan Umum:

Mengetahui korelasi antara jumlah limfosit B CD20 dengan imunoglobulin antieritrosit pada pasien anemia hemolitik otoimun

Tujuan khusus:

1. Mengetahui rerata jumlah limfosit B CD20 pada pasien anemia hemolitik otoimun.
2. Mengetahui gambaran gradasi imunoglobulin anti eritrosit pada pasien anemia hemolitik otoimun.
3. Mengetahui korelasi jumlah limfosit B CD20 dengan gradasi imunoglobulin antieritrosit pada pasien anemia hemolitik otoimun.
4. Mengetahui korelasi jumlah limfosit B CD20 dengan kadar hemoglobin pada pasien anemia hemolitik otoimun.

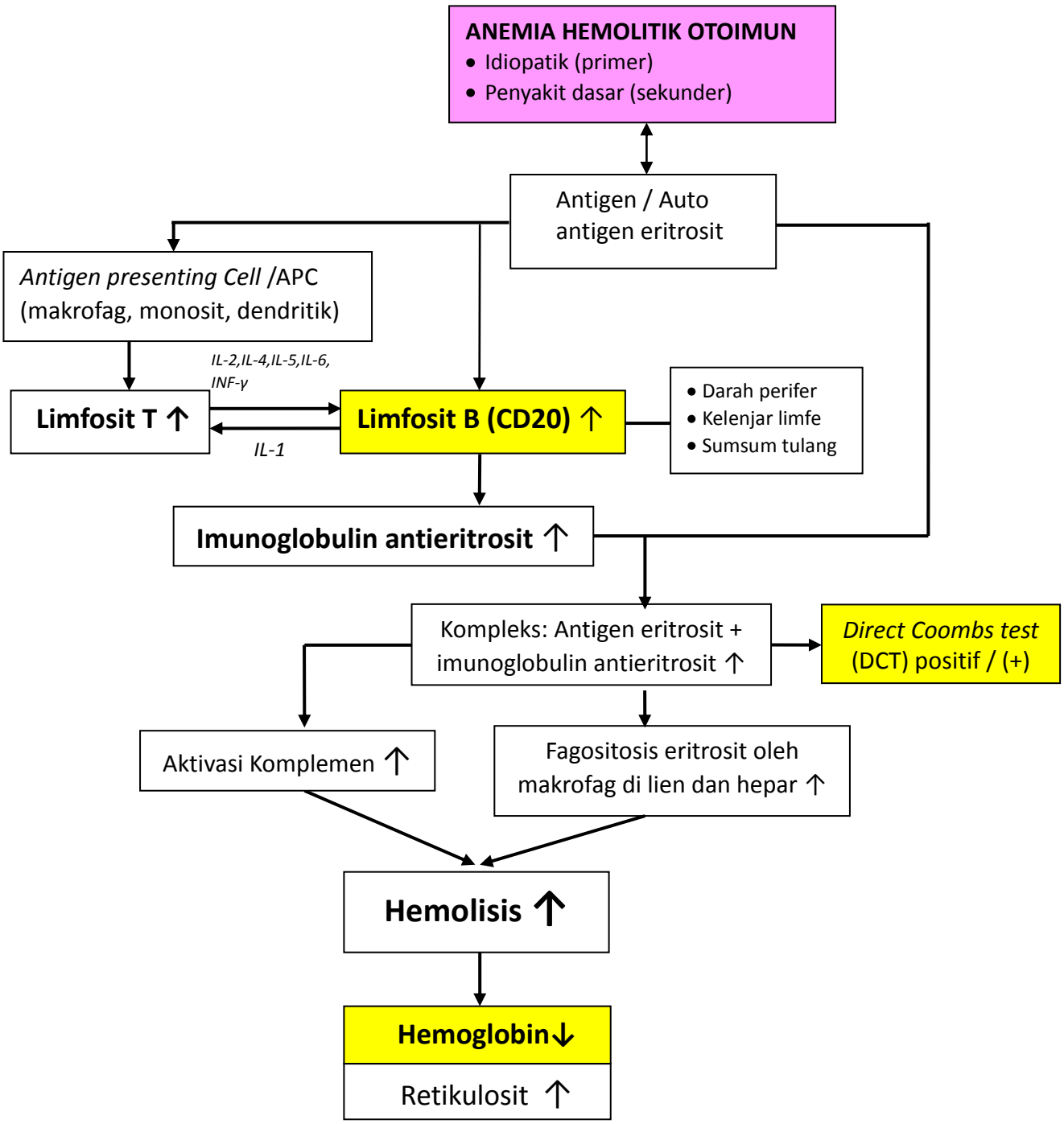
1.4. Hipotesis penelitian

Terdapat korelasi positif antara jumlah limfosit B CD20 dengan gradasi imunoglobulin anti eritrosit pada pasien anemia hemolitik otoimun.

1.5. Manfaat penelitian

1. Sumbangan data ilmiah tentang peran sel limfosit B CD 20 pada patogenesis anemia hemolitik otoimun.
2. Sebagai tambahan literatur untuk dasar pemilihan terapi antibodi monoklonal anti CD20 dalam penatalaksanaan anemia hemolitik otoimun.

1.6. Kerangka konsep



<u>Keterangan kerangka konsep</u>:

Penyakit anemia hemolitik otoimun dapat terjadi primer (idiopatik), maupun sekunder, akibat penyakit otoimun lain seperti SLE, penyakit infeksi, dan penyakit malignansi seperti CLL. Antigen asing ataupun autoantigen dari eritrosit akan dikenali oleh sel B dan APC lainnya yaitu makrofag, monosit, dan sel dendritik. APC akan akan memicu aktivasi dan diferensiasi sel T menjadi sel Th, Tc atau Treg. Sel Th akan membentuk sitokin yang akan merangsang proliferasi sel B. Atas pengaruh sel limfosit T, sel limfosit B berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel plasma yang membentuk dan melepas imunoglobulin atau antibodi antieritrosit. Proses proliferasi dan diferensiasi ini terjadi pada darah perifer, kelenjar limfe dan sumsum tulang Antibodi yang terbentuk kemudian akan berikatan dengan antigen yang terdapat pada permukaan eritrosit. Terdapatnya antibodi antieritrosit pada permukaan eritrosit ini ditunjukkan dengan hasil pemeriksaan *direct Coombs test (DCT)* yang positif. Selanjutnya autoantibodi yang berikatan dengan antigen pada permukaan eritrosit ini akan menginisiasi penghancuran eritrosit melalui sistem retikuloendotelial (RES) dan sistem komplemen. Adanya penghancuran eritrosit ini ditandai dengan terdapatnya penurunan kadar hemoglobin dan peningkatan persentase retikulosit. Kondisi inilah yang akan menyebabkan suatu keadaan anemia hemolisis otoimun ((AIHA).

APC=*Antigen presenting cell*; Th=T *helper*, Tc=T *cytotoxic*; Treg=T *regulatory*