



Target Terapi Imunosupresan pada Lupus Eritematosus Sistemik

Ni Ketut Donna Prisilia, Pande Ketut Kurniari, Gede Kambayana

Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Udayana-RSUP Sanglah, Denpasar, Bali, Indonesia

ABSTRAK

Lupus eritematosus sistemik (*Systemic Lupus Erythematosus/SLE*) merupakan suatu kompleks penyakit melibatkan kelainan imun yang multipel meliputi fungsi abnormal sel B dan sel T, pembersihan abnormal kompleks imun berakibat penumpukan dalam jaringan, aktivasi komplemen dan apoptosis sel cacat menyebabkan penumpukan autoantigen yang potensial. Akibatnya terjadi induksi radang, gagal organ seperti pada ginjal, jantung, kulit dan sistem saraf. Terapi SLE berat antara lain imunosupresi dengan target sel B, sel T, menghambat sitokin, dan menghambat komplemen berfungsi menekan sistem imun (imunosupresif), efektif mengurangi gejala sisa SLE namun dapat meningkatkan risiko infeksi serius.

Kata kunci: SLE, imunosupresif, sel B, sel T, sitokin, komplemen

ABSTRACT

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a complex of diseases involving multiple immune abnormality with abnormal cell T and cell B functions, abnormal immune complex clearance resulting accumulation in the tissue, complement activation and apoptosis of defective cell which caused potential autoantigen accumulation. The consequences are induction of inflammation, failure of organs such as kidney, heart, skin and nervous system. Immunosuppressive therapy targeted to B cell, T cell, the cytokines and complement is effective to reduce sequelae but increase the risk of serious infection. **Ni Ketut Donna Prisilia, Pande Ketut Kurniari, Gede Kambayana. Target of Immunosuppressive Therapy in Systemic Lupus Erythematosus.**

Keywords: SLE, immunosuppressive, B cells, T cells, cytokine, complement

PENDAHULUAN

SLE merupakan kompleks penyakit yang mempengaruhi banyak sistem organ (multipel). Penyakit tersebut dominan menyerang etnis tertentu dan perempuan dibandingkan laki-laki dengan rasio 10:1. Etiopatogenesis SLE belum jelas diketahui.¹

Patogenesis SLE sangat kompleks melibatkan kelainan imun multipel termasuk fungsi abnormal sel B yang terus menerus membentuk antibodi dan membentuk sel T yang autoreaktif.¹ Di samping itu terjadi pula pembersihan abnormal kompleks imun berakibat penumpukan dalam jaringan, aktivasi komplemen dan apoptosis sel cacat yang menyebabkan penumpukan autoantigen yang potensial. Hasil akhir proses di atas adalah induksi radang dan gagal organ termasuk ginjal, jantung, kulit dan sistem saraf.¹

Pengobatan imunosupresif merupakan pengobatan utama bagi SLE berat dan telah terbukti efektif mengurangi beberapa gejala

sisa SLE termasuk penyakit ginjal stadium akhir namun tidak terbukti memperbaiki morbiditas dan mortalitas. Di samping itu pengobatan tersebut dapat meningkatkan risiko infeksi serius, toksik terhadap jaringan dan organ di luar sistem imun.²

Obat harus efektif dan aman dengan memperhatikan tahapan patofisiologi perkembangan autoimun, respons imun abnormal yang terus menerus dan kerusakan jaringan akibat imunitas yang dibutuhkan untuk mengenal dan menentukan sasaran sangat spesifik.²

Imunosupresi dengan target sel B

Sebagian besar sel B terlibat dalam patogenesis SLE sebagai sumber autoantibodi, sebagai *antigen-presenting cells* (APC), sebagai pemrakarsa serta pengatur radang melalui sekresi sitokin. Sel B merupakan target pengobatan imunosupresi termasuk *anti-CD20 monoclonal antibody* (*rituximab*) dan *anti-B lymphocyte stimulator* (BLyS).³

Anti-CD20 Antibody

Antibodi untuk mengurangi jumlah sel B pada SLE yaitu antibodi monoklonal terhadap CD20 (*rituximab*). Ekspresi CD20 terjadi pada awal perkembangan limfosit B. Pemberian *rituximab* akan mengurangi limfosit B positif CD20 dengan cepat, setelah itu terjadi remisi dengan sel B asli yang tidak terpapar antigen.³ Efek samping *rituximab* yang paling sering: reaksi transfusi (30–35%), neutropenia (8%), dan produksi *human antichimeric antibodies* (9%). Kasus fatal yang jarang terjadi termasuk *progressive multifocal leukoencephalopathy* yang disebabkan *polyomavirus JC*.³

Monoclonal anti-CD20 antibodies yang baru termasuk *ocrelizumab*, merupakan *recombinant humanized monoclonal anti-CD20 antibody* telah dicoba pada SLE ekstrarenal dan nefritis lupus.³

Anti-CD22 Antibodies - Epratuzumab

Fungsi epratuzumab adalah untuk mengatur fungsi sel B tanpa mengurangi jumlahnya. Dalam penelitian obat tersebut digunakan

untuk SLE sedang sampai berat dengan hasil baik dan aman serta mengurangi kebutuhan dosis kortikosteroid.³

B-Lymphocyte Tolerogens - Abetimus (LJP-394)

Obat ini merupakan tolerogen terhadap sel B yang menyebabkan apoptosis sel B. *Abetimus* telah diteliti pada manusia baik penderita lupus non renal maupun lupus nefritis. Tolerogen lain, yaitu TV-4710 (*Edratide*), merupakan peptida yang disusun oleh 19 asam amino.

BLYS Blockers

B-cell survival molecule B-lymphocyte stimulator (BLYS) yang juga disebut *B-cell activation factor of the TNF family* (BAFF) berperan kunci dalam aktivasi dan diferensiasi sel B sehingga dapat digunakan sebagai target yang baik untuk intervensi SLE. Penghambatan BLYS akan mengurangi sel B dan bermakna meningkatkan aktivasi imun.³

Contoh obat ini *belimumab* merupakan *human monoclonal antibody* yang berikatan dengan BLYS sehingga menghambat aktivitas biologinya. FDA (Food And Drug Administration) Amerika Serikat telah menyetujui obat tersebut untuk pengobatan SLE.³ Penghambat BLYS lain *atacept* (TACI-Ig) merupakan *soluble transmembrane activator and calcium-modulator and cyclophilin ligand interactor* (TACI) *receptor*, yang mengikat BAFF. Obat ini ditoleransi baik oleh penderita SLE.³

Imunosupresi dengan target sel T

Aktivasi sel T membutuhkan interaksi rangsangan CD28:B7. CD28 terekspresi pada sel T sedangkan *ligand* B7-1 dan B7-2 (CD80 dan CD86) ditemukan pada APC (*Antigen Presenting Cell*). *Abatacept* dapat menghambat interaksi tersebut.³

Suatu antibodi monoklonal *efalizumab* dapat langsung menghambat CD11a yang berperan penting untuk aktivasi, reaktivasi, ekstrasasi dan mengalirkan sel T ke kulit. Dengan demikian pemberian obat ini dapat mengurangi manifestasi kulit penderita SLE.³

Imunosupresi yang menghambat sitokin

Sitokin yang berperan pada proses radang, yang selanjutnya akan menyebabkan kerusakan jaringan dan organ, termasuk *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α), *interferon alpha/gamma* (IFN- α/γ) dan *interleukin* (IL) 1, 6, 10, 15, dan 18. Sitokin-sitokin tersebut potensial sebagai target pengobatan untuk mengurangi radang kronis pada SLE.³

Anti-TNF- α

TNF- α pada SLE dapat meningkatkan apoptosis dan berpengaruh bermakna pada aktifitas sel B, sel T dan sel detritus. Selain itu anti TNF- α menghambat pembentukan autoantibodi termasuk *antinuclear*, *anti-dsDNA* dan anti *cardiolipin*. Ada beberapa preparat anti TNF- α yang tersedia termasuk *infliximab*, *adalimumab*, *golimumab*, *certolizumab pegol* dan *etanercept*.³

Anti-IFN- α/γ

IFN- α berperan bermakna pada patogenesis SLE dan berkorelasi dengan aktivitas penyakit dan komplikasi ginjal. Obat anti IFN- α termasuk *sifalimumab* (MEDI-545) dan *rontalizumab* serta obat anti IFN- γ (AMG 811) merupakan obat yang aman serta ditoleransi penderita SLE.³

Anti-IL-1

Pada SLE, kadar serum TNF dan *anti-dsDNA antibody* meningkatkan kadar serum IL-1, peningkatan kadar IL-1 dihubungkan dengan aktifitas penyakit dan kadar rendah antagonis reseptor IL-1 dihubungkan dengan nefritis lupus.³

Anakinra menetralkan aktivitas biologi IL-1; obat ini aman pada penderita SLE dan efektif memperbaiki artritis.³

Anti-IL-6

IL-6 menginduksi diferensiasi sel B menjadi sel plasma, sekresi antibodi dan hiperaktif, di samping itu juga mendorong proliferasi sel T, diferensiasi *cytotoxic T-cell* dan radang lokal. Ekspresi IL-6 pada nefritis lupus tinggi sehingga digunakan anti IL-6 (*tocilizumab*). Neutropeni merupakan efek samping yang sering terjadi pada pemberian *tocilizumab*.³



Anti-IL-10

IL-10 diproduksi oleh sel Th2 dan menghambat sitokin untuk sel T. Kadar IL-10 pada SLE meningkat dan dihubungkan dengan aktifitas penyakit. Pemberian anti IL-10 akan menurunkan titer *anti-dsDNA antibody* dan menghambat terjadinya proteinuria dan glomerulonefritis.³

Anti-IL-15

IL-15 terutama diproduksi oleh makrofag dan ditemukan meningkat pada 40% penderita SLE, namun peningkatan tersebut tidak berhubungan dengan aktivitas penyakit. Obat anti IL-15 sedang dicoba untuk penyakit autoimun lain.³

Anti-IL-18

IL-18 merupakan sitokin proinflamasi yang erat hubungannya dengan IL-1. Berbagai penelitian menemukan peningkatan kadar serum IL-18 pada penderita SLE yang dihubungkan dengan kadar TNF. Sampai saat ini penghambat IL-18 belum digunakan pada SLE manusia.³

Imunosupresan menghambat komplemen

Sistem komplemen terdiri dari 3 jalur dan lebih dari 30 protein terlibat secara langsung atau tidak langsung memperantarai efek komplemen. Sistem komplemen mempunyai efek proteksi terhadap SLE sedangkan pada keadaan defisiensi komponen jalur klasik dihubungkan dengan peningkatan risiko SLE. Deposisi kompleks imun menyebabkan sistem komplemen aktif dan meningkatkan respons radang.³

Ada dua penghambat komplemen yaitu TP10 dan *eculizumab* yang walaupun belum ada penelitian klinik, mungkin dapat digunakan sebagai pengobatan SLE.³

SIMPULAN

Pengetahuan mekanisme SLE dapat digunakan untuk memilih obat lebih baik yang ditujukan pada target. Target terhadap sel B dan sel T akan memperbaiki hasil induksi remisi. Manifestasi tertentu SLE seperti penyakit kulit yang refrakter dan nefritis berhasil diatasi dengan baik dengan antagonis TNF- α dan anti IL-6.

DAFTAR PUSTAKA

1. Krishnan S, Chowdhury B, Juang Y-T, Tsokos GC. Overview of the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. Philadelphia: Mosby, Inc.; 2007. p. 55-63.
2. Kyttaris VC, Tsokos GC. New Treatments in Systemic Lupus Erythematosus. Philadelphia: Mosby, Inc.; 2007. p.516-23.
3. Postal M, Costallat LT, Appenzeller S. Biological therapy in systemic lupus erythematosus. Int J Rheumatol. 2012;2012:578-641.