

INDONESIAN JOURNAL OF
**CLINICAL PATHOLOGY AND
MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

**SUSUNAN PENGELOLA MAJALAH INDONESIAN JOURNAL OF
CLINICAL PATHOLOGY AND MEDICAL LABORATORY**

Pelindung (Patron)

Ketua Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

Penasehat (Advisor)

Prof. Marsetio Donosepoetro, dr., Sp.PK(K)
Prof. Siti Budina Kresna, dr., Sp.PK(K)
Prof. Dr. Herman Hariman, dr., Sp.PK(K)
Dr. R. Darmawan Setijanto, drg., Mkes

Penelaah Ahli/Mitra Bestari (Editorial Board)

Prof. Hardjoeno, dr., Sp.PK(K)
Prof. Dr. Indro Handojo, dr., Sp.PK(K)
Prof. Dr. J B Soeparyatmo, dr., Sp.PK(K)
Prof. Riadi Wirawan, dr., Sp.PK(K)
Prof. Dr. A A G Sudewa, dr., Sp.PK(K)
Prof. Rahayuningsih, dr., Sp.PK(K), DSc
Prof. Chatar, dr., Sp.PK(K)
Prof. Tiki Pang, PhD
Prof. Dr. Krisnowati, drg., Sp.Pros

Penyunting Pelaksana (Managing Editors)

Prof. Dr. Prihatini, dr., Sp.PK(K), Prof. Marzuki Suryaatmadja, dr., Sp.PK(K), Dr. Adi Prijana, dr., Sp.PK(K),
Budiman, dr., Sp.PK(K), Dr. Kusworini Handono Kalim, dr., Mkes, Prof. Adi Koesoema Aman, dr., Sp.PK(K),
Dr. Rustadi Sosrosuhardjo, dr., DMM, MS., Sp.PK(K), Yuli Kumalawati, dr., Sp.PK(K),
Lia Gardenia Partakusuma, dr., Sp.PK, Dr. Ida Parwati, dr., Sp.PK, Dr. FM Yudayana, dr., Sp.PK(K),
Yuli Soemarsono, dr., Sp.PK, Brigitte Rina Aninda Sidharta, dr., Sp.PK, Tjokorde Gde Oka, dr., Sp.PK,
Prof. Dr. Krisnowati, drg., Sp.Pros

Asisten Penyunting (Assistants to the Editors)

Dr. Harsono Notopoero, dr., Sp.PK(K), Yolanda, dr., Sp.PK(K),
Dr. Sidarti Soehita, FHS, dr., MS, Sp.PK(K), Dr. Jusak Nugraha, dr., MS, Sp.PK,
Endang Retnowati, dr., MS, Sp.PK, Dr. Aryati, dr., MS, Sp.PK

Pelaksana Tata Usaha

Leonita Aniwati, dr., Sp.PK, Yetti Hernaningsih, dr., Sp.PK:
Tab. Siklus Bank Jatim Cabang RSUD Dr. Soetomo Surabaya; No AC: 0323551651;
Email: pdsptatkin_sby@telkom.net. (PDSPATKLIN Cabang Surabaya),
Bendahara PDSPATKLIN Pusat, RS PERSAHABATAN, Jakarta Timur, Tlp. 62-021-4891708, Fax. 62-021-47869943
Email: pds_patklin@yahoo.com

Alamat Redaksi (Editorial Address)

Laboratorium Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Jl. Prof. Dr. Moestopo 6-8 Surabaya Tlp/Fax. (031) 5042113,
Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Unair, Jl. Prof. Dr. Moestopo 47 Surabaya, Tlp (031) 5020251-3
Fax (031) 5022472, 5042113, Email: pdsptatkin_sby@telkom.net.

INDONESIAN JOURNAL OF
**CLINICAL PATHOLOGY AND
 MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

DAFTAR ISI

PENELITIAN

- Pemeriksaan CD4 Hubungannya dengan Stadium Penyakit HIV Penderita
(Cd4 Examination and its Correlation with HIV Diseases Stadium of Patients)
Adi K. Aman, Tonny, Rachmad **93-96**
- Profil Asam Laktat Penderita Diabetes Mellitus Terkendali (Kontrol) dan Tidak Terkendali
 (Kontrol)
(Lactic Acid Profile in Controlled and Uncontrolled Diabetes Mellitus Patients)
Laily Indrayanti, Harjo Mulyono **97-101**
- Petanda Kebahayaan (Risiko) Penyakit Jantung Koroner Terkait LDL
(LDL related Risk Markers for Coronary Heart Disease)
Adi Priyana **102-105**
- Uji Sensitivitas dan Spesifisitas Troponin I dan Troponin T sebagai Penanda Biokimia Jantung
 untuk Menegakkan Diagnosis *Acute Myocardial Infarction (AMI)*
*(Evaluation of Sensitivity and Specificity of Troponin I and Troponin T as Cardiac Biochemical
 Markers in the Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarctions (AMI))*
Friska O, Tristina N, Suraya N **106-108**
- Uji Cepat (*Rapid Test*) Antibodi IgM terhadap *Salmonella typhi* Demam Tifoid
(Rapid Test for IgM Antibodies Salmonella typhi of Typhoid Fever)
Rini Riyanti, Prihatini, Siti Rochmatoen **109-111**

TELAAH PUSTAKA

- Menahan atau Menekan Kekebalan (Imunosupresi) untuk Pencangkokan Ginjal (Bagian II)
(The Immunosuppression of Renal Transplantation) (Part II)
Suprpto Ma'at **112-122**

LAPORAN KASUS

- Sel Plasma Leukemia Hubungan dengan Mielofibrosis
(The Corelation Between Leukemia Plasma Cell and Myelofibrosis)
Sri Sulistiandari, Budiman **123-126**

MENGENAL PRODUK BARU

- Penemuan (Deteksi) Antibodi untuk Antigen Tuberkulosis Menggunakan Metode
 Imunokromatografi di Penderita Tuberkulosis Paru
*(Evaluation of Immunochromatography Method for Detection of Antibody to Tuberculosis Antigen
 in Lung Tuberculosis Patients)*
Kadek Mulyantari, Aryati, M.Y. Probahoeso **127-130**

MANAJEMEN LABORATORIUM

- Membangun Sendiri Sistem Informasi Laboratorium
(Laboratory Information System Self Building)
Yogi Sucahyo, Supri, Prihatini **131-133**

- INFORMASI LABORATORIUM MEDIK TERBARU **134-136**

MENAHAN ATAU MENEKAN KEKEBALAN (IMUNOSUPRESI) UNTUK PENCANGKOKAN GINJAL (Bagian II)

(The Immunosuppression of Renal Transplantation) (Part II)

Suprpto Ma'at*

ABSTRACT

Renal transplantation is the treatment of choice for most patients with end stage renal disease. Most of the time, transplantation rejection is immunological mediated. Both T cells and circulating antibodies are induced against allograft. Successful organ transplantation requires the use of immunosuppressive drugs to prevent the host's immune system from rejecting the transplanted organ. The development of immunosuppressive drugs is the key to successful allograft function. Immunosuppressive agents are used for induction (intense immunosuppression in the initial days after transplantation), maintenance and reversal of established rejection. This review focuses on agents that are either approved or in phase 2 or phase 3 trials in kidney transplantation.

Key words: *Immunosuppression, renal transplantation*

PEMAKAIAN OBAT DALAM PENCANGKOKAN GINJAL

Obat yang digunakan dalam pencangkokan ginjal sejak 1960 dan digabungkan (kombinasikan) dengan *azathioprin* (AZA) sebagai peraturan obat ganda (*double-drug regimen*) oleh Starzl dan sejak saat itu dianggap sebagai pengobatan baku penahan imun (imunosupresif standar) untuk pencangkokan ginjal. Glukokortikoid memiliki pengaruh (efek) yang luas di hampir semua kejadian tanggap peradangan (respons inflamasi) dan imun. Glukokortikoid terhadap leukosit pinggiran (periferal), menurunkan jumlah limfosit, monosit dan basofil, sebaliknya terhadap neutrofil justru meningkatkan. Melalui penerima (reseptor) glukokortikoid membentuk himpunan (kompleks) penerima steroid pindah tempat (*steroid-receptor translokasi*) ke dalam nukleus sel dan melekat di DNA. Keadaan tersebut mengakibatkan transkripsi mRNA yang khas serta sintesis berbagai protein yang memicu kegiatan (aktivitas) glukokortikoid.

Sebagai penekan keimunan (imunosupresan) diharapkan dapat mencegah terjadinya penolakan (rejeksi) akut dan memperpanjang kehidupan cangkokan/graf (ginjal yang dicangkokkan). Akan tetapi pada pemakaian jangka panjang, memiliki pengaruh (efek) samping, meliputi hipertensi, hiperlipidemia, diabetes melitus, peluangan jangkitan (infeksi oportunistik), osteoporosis, *cushing's syndrome*, akne, striae, hirsutism, pembentukan katarak dan kemunduran (retardasi) pertumbuhan

bagi anak akil baliq (pubertas), dan bahkan dapat menimbulkan kematian. Sejak dipakainya obat penghambat kalsineurin (*calcineurin inhibitor*), banyak pusat pencangkokan ginjal yang mulai meninggalkannya atau menghindari pemakaian glukokortikoid.^{2,5,6}

PENGHAPUSAN GLUKOKORTIKOID/KORTIKOSTEROID DARI PERATURAN (REGIMEN) PENGGUNAAN SIKLOSPORIN A (CSA)^{2,7}

Keuntungan yang berkemungkinan (potensial) peroleh sehubungan penghapusan kortikosteroid bagi obat pencangkokan ginjal, meliputi: perbaikan tekanan darah, paras (level) kolesterol, diabetes melitus pasca pencangkokan (transplantasi) dan di inang penerima (resipien) pediatrik meningkatkan derajat pertumbuhan (*growth rates*). Pertimbangan yang dianggap sebagai pengaruh samping kortikosteroid ialah karena lebih mahal dibandingkan dengan keseluruhan biaya pencangkokan (transplantasi) termasuk biaya perawatannya. Menurut *Veenstra et al*, pengamatan selama 10 tahun pemakaian kortikosteroid dalam pencangkokan ginjal, yang berpengaruh samping termahal adalah hipertensi, diikuti oleh diabetes mellitus dan mati jaringan pinggul awal pembuluh (*avascular hip necrosis*). Namun, demikian masih menyisakan keuntungan yaitu kebahayaan penolakan

* Divisi Penyakit Infeksi Departemen Patologi Klinik Fak. Kedokteran Universitas Airlangga

(risiko rejeksi) dan kehilangan cangkokan (graf) terhindar. Penekan imun (imunosupresan) yang berkembang lain, misalnya: MMF, sirolimus, *basiliximab* dan *daclizumab* di perpusatan banyak yang mempertimbangkan kembali penghapusan kortikosteroid.

Pada kajian (studi) yang dilakukan oleh *Steroid Dosing Study Group*, penderita yang menerima siklosporin A (CsA) dan *mycophenolate* mofetil (MMF) digabungkan steroid takaran (dosis) rendah (15 mg/hari) (n = 252). Kemudian steroid dihentikan pada (kombinasikan) dengan steroid takaran tinggi (30 mg/hari) (n = 248) atau dengan bulan ke-3, setelah satu tahun pascapencangkokan (transplantasi), kejadian penolakan (insiden rejeksi) mendadak/akut (AR = *Acute Rejection*) lebih tinggi di kelompok

steroid yang diberi obat takaran (dosis) rendah (25% vs 15%). Perbedaan terbesar terjadi pada 15 hari pertama pascapencangkokan/transplantasi (hari ke 0–28: AR: 16,2% vs 9,7%, dan setelah penghentian steroid bulan ke-3 (hari 84–182: AR: 4% vs 0,4%).

Obat bermolekul kecil (*Small molecule drugs*)

Obat yang tergolong bermolekul kecil dibagi menjadi beberapa kelompok yaitu: 1) obat pengikat immunofilin, 2) penghambat sintesis nukleotida, 3) antimetabolit, dan 4) antagonis reseptor sphingosine-1-fosfat. Tabel 2 di bawah menunjukkan beberapa contoh obat tersebut, baik yang telah lama dipakai maupun yang masih dalam uji klinik tahap (fase) II dan III.

Tabel 2. Sifat obat penekan keimunan (imunossupresif) golongan molekul kecil yang digunakan dalam pencangkokan (transplantasi) organ (termasuk yang masih dalam uji klinik tahap/fase II dan III)

Obat	Pemerian (Deskripsi)	Mekanisme kerja	Kemeracunan (Toksitas) non imun dan catatan terkait
<i>Cyclosporine</i>	11 amino acid cyclic, peptida dari <i>T inflatum</i>	Mengikat siklofilin, himpunan (kompleks) menghambat kalsineurin fosfatase dan penggiatan (aktivasi) sel T	Nefrotoksik, <i>hemolytic-uremic syndrome</i> , <i>gum hyperplasia</i> , <i>skin change</i> , hirsutism, DM pascapencangkokan (trans-plantasi), hiperlipidemia
<i>Tacrolimus</i> (FK506)	Antibiotikamakrolida dari <i>Streptomyces tsukubaensis</i>	Berikatan dengan FKBP12, himpunan (kompleks) mengikat kalsineurin fosfatase dan penggiatan (aktivasi) sel T	Pengaruhnya (efek) sama dengan siklosporin tetapi kejadiannya (insidennya) lebih rendah
<i>Sirolimus</i> (<i>Rapamycin</i>)	Antibiotika makrolida triene dari <i>S. hygroscopicus</i> dari <i>eastern island</i> (Rapa Nilu)	Berikatan dengan FKBP12, himpunan (kompleks) menghambat sasaran (target) <i>rapamycin</i> dan peruakan (proliferasi) sel T melalui IL-2	Pengaruhnya (efek) sama dengan siklosporin tetapi kejadiannya (insidennya) lebih rendah
<i>Everolimus</i>	Turunan (Derivat) sirolimus		
<i>Mycophenolate mofetil</i> & <i>enteric-coated mycophenolate</i>		Menghambat sintesis guanosin monofosfat; menghalangi (blokir) sintesis purin; mencegah peruakan (proliferasi) sel T dan B	Simtom gastrointestinal (terutama, diare), neutropenia, anemia ringan, tidak memantauparas (monitoring level) darah, penyerapannya (absorpsinya) menurun jika ada siklosporin
FK778 & malononitrilamide	Ubahsuaian (Modifikasi) A & 1726 (turunan/derivat aktif leflunomide)	Menghambat sintesis pirimidin, menghalangi (blokir) peruakan (proliferasi) sel T dan B	Anemia, pengaruh (efek) yang lain belum diketahui, uji klinik tahap (fase) II
<i>Azathioprine</i>	Obat yang melepas 6-merkaptopurin	Mengubah 6-merkaptopurin menjadi penghambat (inhibitor) <i>metallopreieinase</i> yang mengubah (konversi) nukleotida <i>thioguanine</i> , sehingga mempengaruhi sintesis DNA. Turunan (Derivat) <i>thioguanine</i> menghambat sintesis purin	Leukopenia, penekanan (depresi) sumsum tulang, makrositosis, meracuni (toksik) hati (liver). Perlu pemantauan (monitoring) penghitungan darah
FTY 720	Turunan (derivat) <i>spingosine-like</i> jamur <i>ascomycete</i>	Lawan (antagonis) bagi penerima (reseptor) <i>spingosine</i> -fosfat di limfosit, mempercepat pengendalian (homing) di dalam jaringan limfoid, menyebabkan limfopenia	<i>Bradikardia</i> (<i>reversible dose</i>) mual, muntah, diare, meningkatkan paras (level) enzim hati
CP690 330 & <i>Tyrophostin AG 490</i>	Molekul sintetik	Berikatan dengan tirosinkinase sitoplasmik JAK3, menghambat isyarat (signaling) yang diimbasi (induksi) sitokin	Anemia (pengaruh yang berkemungkinan/efek potensial di JAK2)

Siklosporin (*Ciclosporin*)⁸

Siklosporin merupakan peptida siklik nonribosomal yang terdiri atas 11 asam amino, dan diasingkan (isolasi) dari jamur tanah *Tolypocladium inflatum Gams* yang berasal dari Norwegia (Januari 1972). Nama dagang: **Sandimmun**[®] Novartis (dahulu Sandoz) atau **Neoral**[®] (formulasi mikroemulsi), **Cicloral**[®] Sandoz/Hexa dan **Gengraf**[®] Abbot.

Mekanisme kerja

Ciclosporin berikatan dengan protein sitosolik *cyclophilin* (*imunophilin*) di limfosit, terutama limfosit T. Himpunan (kompleks) *ciclosporin* dan *cyclophilin* akan menghambat *calcineurin* yang dalam keadaan normal bertanggung jawab atas transkripsi IL-2. Di samping itu juga menghambat sintesis serta pembuangan/sekresi sitokin (interleukin), sehingga secara keseluruhan menghambat fungsi pemengaruh (efektor) dari limfosit T.

Pengaruh (Efek) sampingan

Pemberian *ciclosporin* dapat mengakibatkan ADR (reaksi obat yang merugikan/*adverse drug reaction*) parah (serius), meliputi: hiperplasia gusi, kejang-kejang (*konvulsi*), tukak peptik, pankreatitis, demam, muntah, diare, bingung, kesulitan bernapas, gatal-gatal (*pruritis*), peningkatan tekanan darah, tambatan (retensi) kalium, keracunan ginjal (nefrotoksik) dan keracunan hati (hepatotoksik), termasuk juga terjadinya peluang jangkitan (infeksi oportunistik) jamur dan virus.

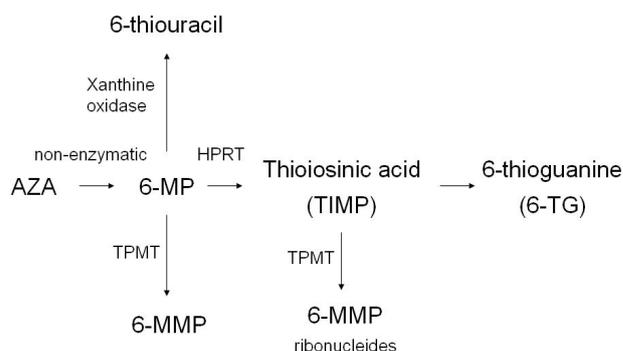
Azathioprine¹

Azathioprine merupakan turunan (derivat) merkaptopurin, dengan nama kimia 6(3-methyl-5-nitroimidazol-4-yl)sulfanyl-7H-purin. *Azathioprin* dipasarkan dengan nama *Azasan*[®] *Salix* di Amerika Serikat, dan *Imuran*[®] *Glaxo SmithKline* di Kanada, Australia dan UK.

Mekanisme kerja

Azathioprine bekerja dengan cara menghambat sintesis purin yang diperlukan dalam perukaan (proliferasi) sel, terutama leukosit dan limfosit. Metabolit aktif *azathioprine* diperoleh melalui 3 tahapan metabolisme, seperti tertera pada gambar 3. di bawah ini.

Di hati, *azathioprine* (AZA) dipecah secara non enzimatik menjadi 6-MP (6-*mercaptopurine*) yang merupakan metabolit aktif AZA. 6-MP oleh enzim *xanthine oxidase* dan dipecah menjadi 6-thiouracil yang tidak aktif (inaktif), atau dipecah oleh enzim *thiopurine methyltransferase* (TPMT) menjadi 6-methylmercaptopurine (6-MMP) yang tidak aktif (inaktif). Metabolit aktif 6-MP diperoleh dari hasil



Gambar 3. Jalur metabolik *azathioprine*, melalui 3 tahapan.

memecahkan oleh HPRT menjadi TIMP (*thioiosinic acid*) dan selanjutnya diubah (konversi) menjadi 6-*thioguanine* yang aktif.

Enzim *thiopurine S-methyl transferase* (TPMT) mengawagiatkan (inaktivasi) 6-*mercaptopurine* (6-MP), kelainan genetik (*genetic polymorphisms*) TPMT berakibat keracunan (toksisitas) AZA yang berlebihan. Oleh karenanya pengamatan berkala (rutin) terhadap TPMT diperlukan guna menghindari penyulit (komplikasi) tersebut.

Tacrolimus^{7,9,10}

Tacrolimus ditemukan pada tahun 1987 oleh tim kajian dari Jepang. Sebagaimana halnya siklosporin, *tacrolimus* yang berasal dari jamur tanah yang dihasilkan (produksi) oleh bakteri *Streptococcus tsukubaensis*, oleh karenanya juga dikenal sebagai '*Tsukuba macrolide immunosuppressant*', atau FK-506. Oleh FDA pertama kali disetujui sebagai penekan imun (imunosupresan) di pencangkokan (transplantasi) hati. Nama dagang: **Prograf**[®], **Advagraf** dan **Protopic**[®].

Farmakologi

Berdasarkan rumus kimianya, *tacrolimus* digolongkan dalam makrolida. *Tacrolimus* mengurangi kegiatan (aktivitas) enzim *peptidyl-prolyl isomerase* dengan cara mengikat FKBP12 (FK506-protein pengikat/binding protein) membentuk himpunan (kompleks) baru FKBP12-FK506 dan selanjutnya bersitindak (interaksi) dan menghambat *calcineurin*, jadi menghambat transduksi isyarat (signal) limfosit T dan transkripsi IL-2. Walaupun kegiatannya (aktivitasnya) sama dengan siklosporin, tetapi kejadian (insiden) terjadinya penolakan (rejeksi) akut di *tacrolimus* lebih kecil dibandingkan dengan di dalam siklosporin.

Sifat menekan keimunan (imunosupresif)

Tacrolimus memiliki sifat menekan keimunan (imunosupresif) sama dengan siklosporin, tetapi

dalam takaran (dosis) yang sama kemampuan menekan keimunan (potensi immunosupresif) lebih tinggi. Karena memiliki sifat yang sama dengan siklosporin, gabungan (kombinasi) keduanya dapat meningkatkan paras (*level*) *tacrolimus* dalam plasma. Begitu juga dengan anti jamur yang lain, terutama kelas *azole*, misalnya: *fluconazole* dan *posaconazole*. Derajat penolakan (rejeksi) akut oleh *tacrolimus* dibandingkan dengan siklosporin sebesar 30,7% berbanding 46,4%.

Pengaruh (Efek) sampingan

Pemberian per-oral maupun intravenus dapat menimbulkan pengaruh (efek) sampingan, seperti: pandangan kabur, keracunan hati (hepatotoksik), keracunan ginjal (nefrotoksik), gemeteran (*tremor*), hipertensi, hipomagnesemia, diabetes mellitus, hiperkalemia, gatal, suhad (*insomnia*), bingung (*confusion*), kehilangan nafsu makan, hiperglikemia, lemah badan, rasa tertekan (depresi), kejang otot (kram) dan neuropati. Bagi penderita jangkitan (infeksi) jamur keparahan dapat meningkat dikarenakan *Herpes zoster* atau virus *pyeloma*.

***Tacrolimus* untuk mencegah penolakan (rejeksi) akut pencangkokan (transplantasi) ginjal**

Tacrolimus dibandingkan dengan siklosporin untuk mencegah penolakan (rejeksi) di pusat pencangkokan (transplantasi) ginjal di Eropa (4 pusat), 31 penderita mendapat *tacrolimus* dan 21 penderita mendapat siklosporin. Kedua kelompok menerima kortikosteroid dan *azathioprin* yang sama dan pengamatan dilakukan sampai 6 minggu pascapencangkokan (transplantasi). Kelompok *tacrolimus* tidak ada yang kehilangan cangkokan/graf (ginjal), sedangkan kelompok siklosporin satu penderita kehilangan cangkokan (graf) karena trombosis vena ginjal. Penolakan (rejeksi) akut di kelompok *tacrolimus* 6 penderita ($6/31 = 19,4\%$) dan di kelompok siklosporin 5 penderita ($5/21 = 31,3\%$). Penelitian yang lebih besar yang melibatkan 15 perpustakaan di Eropa dan pengamatan dilakukan sampai 12 bulan pascapencangkokan (transplantasi), yaitu: 303 penderita menerima *tacrolimus* dan 145 penderita menerima siklosporin. Didari hasil biopsi yang menunjukkan adanya penolakan (rejeksi) akut, 25,9% terjadi di kelompok *tacrolimus* dan 45,7% di kelompok siklosporin. Penolakan (rejeksi) karena daya tahan (resistensi) kortikosteroid (*corticosteroid-resistant rejection*) pada kelompok *tacrolimus* sebesar 11,3% dan pada kelompok siklosporin 21,6%. Kelangsungan hidup penderita (*patient survival*) setelah 12 bulan sebesar 93,0% di kelompok *tacrolimus* dan 96,5% di kelompok siklosporin. Kelangsungan hidup cangkokan/*graft survival*

(gabungan/kombinasi antara karena kematian penderita dan kegagalan ginjal) adalah 82,5% lawan 86,2%. Derajat penolakan menahun (rejeksi kronik): 5,2% lawan 9,3%. Pengamatan dilanjutkan sampai 30 bulan: kelangsungan hidup penderita (*patient survival*) = 90,2%: 94,1%; kelangsungan hidup cangkokan (*graft survival*): 76,4%: 82,5%.⁷

Sirolimus

Sirolimus merupakan penekan keimunan (immunosupresan) yang nisbi (relatif) baru untuk pencangkokan (transplantasi) organ, terutama untuk ginjal. Dikenal juga sebagai *rapamycin*. Sirolimus adalah makrolida yang diperoleh dari bakteri *Streptococcus hygroscopicus* dalam tanah dari daerah yang dinamakan Rapa Nui atau *Easter Island* pada tahun 1975. Nama dagang: **Rapamune®**Wyeth. Sebelumnya sirolimus dikenal sebagai anti jamur (anti fungal), tetapi dalam perkembangannya ternyata memiliki kegiatan (aktivitas) sebagai penekan keimunan (immunosupresif) dan anti peruakan (proliferatif).¹¹

Sirolimus menghambat tanggap (respons) IL-2, oleh karena menghalangi kegiatan (blokir aktivasi) limfosit T dan B (siklosporin dan *tacrolimus* menghambat hasil/produksi IL-2). Mekanisme kerja sirolimus mengikat protein sitosolik FK- protein pengikat/binding protein 12 (FKBP12) (sama dengan *tacrolimus*), akan tetapi berbeda dengan *tacrolimus*, himpunan (kompleks) *tacrolimus*-FKBP12 menghambat *calcineurin*, sedangkan himpunan (komplek) sirolimus-FKBP12 menghambat jalur mTOR rapamisin bersasaran mamalia (*mammalian target of rapamycin*). mTOR juga dikenal sebagai FRAP (FKBP-protein bergabung rapamisin/*rapamycin associated protein*) atau RAFT (rapamisin dan bersasaran FKBP/*rapamycin and FKBP target*). Sebetulnya nama FRAP dan RAFT lebih tepat, karena *rapamycin* pertama kali harus berikatan dengan FKBP12, dan hanya himpunan (kompleks) FKBP12-*rapamycin* yang dapat berikatan dengan FRAP/RAFT/mTOR.

Pemakaian dalam pencangkokan (transplantasi)

Dibandingkan dengan CI (penghambat kalsineurin/*calcineurin inhibitor*), sirolimus memiliki kelebihan, yaitu tidak meracuni (toksik) ginjal. Penderita diberi cangkokan (transplan) dan dipantau (*maintenance*) dengan CI dalam waktu yang lama dapat mengalami penurunan fungsi ginjal atau gagal ginjal menahun (kronis). Hal ini dapat dicegah dengan pemakaian sirolimus. Kelebihan ini dapat dimanfaatkan oleh penderita yang diberi cangkokan (transplan) dengan sindroma hemolitik-uremik, karena bila memakai CI sindroma, maka dapat kambuh kembali. Tetapi terakhir FDA menganjurkan untuk menandai (label)

sirolimus sehubungan bahaya (risiko) penurunan fungsi ginjal pada pemakaiannya.

Sirolimus dapat digunakan sebagai obat tunggal atau dapat digabungkan (kombinasikan) dengan CI dan/atau MMF guna menghindari pemakaian steroid. Salah satu pengaruh (efek) sampingan sirolimus adalah tertundanya penyembuhan luka (*impaired wound healing*). Oleh karena itu beberapa perpustakaan pencangkokan (transplantasi) lebih suka tidak memakai sirolimus segera setelah pembedahan, dan baru mulai diberikan setelah beberapa minggu atau bulan setelah operasi.

***Mycophenolate mofetil (MMF)*¹²⁻¹⁴**

MMF diperkenalkan untuk pengobatan (terapi) mulai tahun 1996 sebagai pengobatan (terapi) penekan keimunan pascapencangkokan (transplantasi) ginjal (*post-renal transplantation immunosuppressive therapy*). Semula dipasarkan sebagai *mycophenolate mofetil* dengan nama dagang **CellCept® Roche**, perumusan (formulasi) sebagai tablet, kapsul, suspensi oral dan infus intravenus, selanjutnya juga dipasarkan dalam bentuk garam natrium mikofenolat (*mycophenolate sodium*) dengan nama dagang **Myfortic® Novartis**.

Farmakologik

Mycophenolate diperoleh dari jamur *Penicillium stoloniferum*. *Mycophenolate mofetil* dipertukarkan zatnya (metabolisme) dalam hati menjadi *mycophenolic acid* (asam mikofenolat) yang aktif. Asam mikofenolat menghambat enzim inosin monofosfat dihidrogenase, enzim yang mengendalikan (kontrol) derajat sintesis guanin monofosfat dalam jalur sintesis purin yang diperlukan oleh limfosit T dan B untuk beranak (proliferasi).

Penunjukan (Indikasi)

MMF digunakan untuk mencegah penolakan (rejeksi) pascapencangkokan (transplantasi) organ penderita dewasa dan pencangkokan (transplantasi) ginjal penderita anak (> 2 tahun). Sedangkan natrium mikofenolat dapat digunakan untuk mencegah penolakan pencangkokan (rejeksi transplantasi) hati, jantung, paru penderita anak > 2 tahun. Dinyatakan bahwa MMF dapat menurunkan secara tiba-tiba kejadian penolakan (drastis insiden rejeksi) akut di pencangkokan (transplantasi) organ padat.

Gabungan (kombinasi) MMF bersama steroid banyak digunakan untuk pengobatan kelainan sistem imun, seperti: nefropati imunoglobulin A, radang pembuluh darah kecil (*small vessel vasculitides*) dan kegatalan (*psoriasis*). Untuk pengobatan lupus nefritis, MMF memberikan tanggapan (respons) yang

lengkap serta penyulit (komplikasi) yang rendah dibandingkan dengan memakai siklofosfamid.

Pengaruh (Efek) sampingan

Pengaruh (efek) sampingan yang banyak terjadi ($\geq 1\%$) adalah diare, mual, muntah, jangkitan (infeksi), leukopenia dan/atau anemia. Natrium mikofenolat dapat menimbulkan kelelahan (*fatigue*), sakit kepala dan/atau batuk. Karena diberikan secara intra vena, seringkali dijumpai terjadinya tromboflebitis dan trombosis, dan walaupun tidak sering (0,1–1%) dapat terjadi esofagitis, gastritis, perdarahan saluran pencernaan (*traktus digestivus*) serta bangkitnya jangkitan (infeksi invasif) sitomegalovirus.

Dibandingkan dengan *azathioprine (AZA)*, MMF dianggap lebih khas (spesifik) limfositik dan penekan sumsum tulang. Demikian pula peluang jangkitan (infeksi oportunistik) dan kejadian penolakan (insiden rejeksi) akut, jauh lebih kecil. Beberapa perpustakaan memakai MMF sebagai pengganti AZA terutama bagi penderita dengan bahaya (risiko) tinggi atau penderita yang telah mengalami pencangkokan (transplantasi) dengan kejadian penolakan (episoda rejeksi) akut. Untuk pemakaian jangka panjang, MMF digunakan untuk menghindari pemakaian CI (*calcineurin inhibitor*) atau steroid.

Pengalaman klinik

Pengamatan selama 5 tahun di Jerman terkait pemakaian MMF sebagai salah satu dari penekan keimunan triganda (*tripel immunosupresif*) yang melibatkan 1579 penderita, dibandingkan dengan tata tertib (protokol) sebelumnya yang menggunakan penyumbang mati otak/donor kadaver (*brain-dead donor*) di *Berlin-Steglitz Transplantation Centre* yang dimulai tahun 1970 sampai 2002. Dalam amatan yang meliputi penataan (regimen) yang berbeda:

- 1970–1982: P + AZA (n = 263);
- 1982–1988: P + CsA (n = 686);
- 1989–1996: P + CsA + AZA (n = 322);
- 1996–2002: P + CsA + MMF (n = 308).

Takaran ‘pemantauan’ (dosis ‘*maintenance*’) bakuan (standar) pasca pencangkokan (transplantasi) mulai bulan ke-7 adalah:

- P: 5 mg/hari (P + AZA: 7,5 mg/hari)
- AZA: 50 mg/hari (P + AZA: 100 mg/hari)
- CsA: 110–150 ng/ml
- MMF: 2 g/hari

Antara tahun 1987 sampai 1992 beberapa penderita menerima *anti-thymocyte globulin (ATG)*, tetapi karena ATG tidak berpengaruh terhadap hasil akhir cangkokan (transplantasi), maka dikeluarkan dari analisis. Hasil analisis menyebutkan bahwa ternyata tidak ada perbedaan bermakna antara

kelangsungan hidup cangkokan (*graft survival*) pasca pencangkokan (transplantasi) 2 tahun dan 5 tahun, antara penataan (regimen) dengan MMF dan yang tidak memakai MMF. Pengobatan gabungan (terapi kombinasi) dengan MMF dibandingkan dengan AZA pada tahun ke-10, ternyata jumlah penderita hidup dengan fungsi ginjal normal 10% lebih banyak pada pemakaian MMF dibandingkan dengan AZA.¹²

Obat asal protein (Antibodi)

Obat penekan keimunan (imunosupresif) yang menggunakan antibodi dimaksudkan untuk memperoleh pengaruh penekan imun (efek immunosupresi) yang ampuh (poten) dan cepat. Beberapa contoh antibodi yang telah dan akan

digunakan dalam pencangkokan (transplantasi), seperti yang tertera pada tabel 3 bawah ini.

Antibodi poliklonal

Antibodi poliklonal heterolog diperoleh dari serum binatang, seperti kuda atau kelinci yang telah disuntik (injeksi) dengan timosit atau limfosit penderita, dihasilkan antitimosit (ATG = *antithymocyte antigen*) dan antilimfosit (ALG). Keduanya digunakan untuk mencegah penolakan (rejeksi) akut terjadi pada penderita yang rentan (resisten) steroid. Di samping itu juga dimaksudkan untuk mengurangi takaran (dosis) serta kemeracunan (toksisitas) obat penekan imun (imunosupresif) yang lain, selain sebagai pengobatan (terapi) alihan (transisi) siklosporin.¹⁵

Tabel 3. Sifat obat protein penekan keimunan (imunosupresif)

Obat	Pemerian (Deskripsi)	Mekanisme	Kemeracunan (Toksisitas) dan ulasan (komentar)
<i>Polyclonal anti-thymocyte globulin</i>	IgG poliklonal kuda atau kelinci yang diimunkan (imunisasi) dengan timosit manusia	Menghalangi (blokir) membrana protein sel T (CD2, CD3, CD45 dll), sehingga fungsi sel T menurun, lisis atau jumlahnya berkurang	Sindroma pelepasan sitokin/ <i>The cytokine-release syndrome</i> (demam, menggigil, hipotensi) trombotopenia, leukopenia, serum sickness.
Muromonab CD3	Antibodi monoklonal terhadap CD3 (murine) pesusun penerima (komponen reseptor) sel T dalam membentuk himpunan isyarat (kompleks signal) transduction	Mengikat CD3 di TCR sehingga sel T tidak aktif: tidak melepas sitokin, fungsi dihambat, lisis atau jumlahnya berkurang	Sindroma pelepasan stokin parah (<i>Severe cytokine release syndrome</i>), edema paru, gagal ginjal akut, gangguan saluran pencernaan (gastro- intestinal), perubahan sistem saraf pusat.
Alemtuzumab	Antibodi monoklonal terhadap CD52, membrana protein 25-29 kD	Mengikat CD52 di sel T, sel B, monosit, makrofag dan sel NK, mengakibatkan sel lisis dan pengurangan jumlah sel berkepanjangan	Sindroma pelepasan sitokin ringan (<i>Mild cytokine release syndrome</i>), neutropenia, anaemia, idiosinkrasi, pansitopenia, trombotopenia otoimun, penyakit tiroid
Rituximab	Antibodi monoklon gen khayalan (<i>chimeric</i>) terhadap membrana protein CD20	Mengikat CD20 di sel B berakibat sel B lisis	Reaksi pemakaian infus, dan hipersensitivitas
Basiliximab	Antibodi monoklon gen khayalan (<i>chimeric</i>) terhadap CD25 (reseptor IL-2 rantai α)	Mengikat dan menghalangi penerima (blokir reseptor) IL-2 rantai α (antigen CD25) di sel T aktif, sehingga sel T tidak berkembang jumlahnya serta menghambat kegiatannya (aktivasinya) yang diimbas (induksi) IL-2	Reaksi kelewat peka (hipersensitivitas). Perlu dua (2) takaran (dosis), tanpa memantau (<i>monitoring</i>)
Daclizumab	Antibodi monoklon terhadap CD25 (penerima reseptor IL-2 rantai α), manusia	Mekanisme kerjanya sama dengan <i>basiliximab</i>	Reaksi kelewat peka (hipersensitivitas). Perlu 5 takaran (dosis), perlu memantau (<i>monitoring</i>)
LEA29Y	Protein pengikat B7 dari CTLA-4 dengan bagian Fc dari IgG	Mengikat B7 di sel T, mencegah pengisyratan (<i>signaling</i>) dan isyarat (signal) 2 dari CD28	Pengaruhnya (efeknya) masih belum diketahui. Uji klinik tahap (fase) II

ALG menghambat limfosit dengan cara melarutkan (lisis), baik sitolisis lewat kegiatan (aktivitas) sistem pelengkap (komplemen) maupun pengopsonan (opsonisasi) lewat kegiatan sistem imun sel, dan dilanjutkan dengan pemindahan sel retikulo endotel dari peredaran (sirkulasi) ke dalam limpa dan hati. Antibodi poliklonal samping menghambat reaksi keimunan (imunitas) sel, demikian juga penolakan cangkokan (rejeksi graf), kelewat-pekaan jenis (hipersensitivitas tipe) lambat dan GVHD (antara penyakit inang dengan cangkokan/*graft-versus-host disease*), tetapi juga menghambat hasil (produksi) antibodi bergantung kelenjar kacang/*thymus dependent* (produksi antibodi lewat dua/2 isyarat/signal: isyarat/signal 1 dari himpunan/kompleks MHC II-antigen-TCR dan isyarat/signal 2 berasal dari limfosit B).

Sampai tahun 2005 di pasaran terdapat 2 sediaan (preparat) antibodi poliklon, **Atgam®** dari serum kuda dan **Thymoglobulin®** dari serum kelinci. Oleh karena antibodi poliklon dapat berpengaruh (efek) di semua limfosit, maka dapat berakibat PTLD (kekacauan pascapencangkokan perukaan limfe/*post-transplant lymphoproliferative disorder*) atau jangkitan parah (infeksi yang serius), terutama oleh sitomegalovirus. Guna mengurangi bahaya (risiko) tersebut, dalam memakai antibodi poliklon, penderita ditempatkan di ruang pengasingan (isolasi) yang bebas kuman. Biasanya penderita hanya diinapkan selama 5 hari dan tetap berada di rumah sakit selama 3 minggu guna memberi kesempatan sistem imunnya pulih kembali, asalkan tidak dijumpai sakit karena serum (*serum sickness*).

Antibodi poliklon memiliki keimmunogenan (immunogenitas) yang sangat tinggi, sehingga hampir semua penderita yang diobati akan menunjukkan reaksi akut, misalnya: demam, keadaan kaku (episoda rigor), sampai renjatan kerentanan (anafilaksis). Keadaan tersebut selanjutnya dapat berkembang menjadi sakit karena serum (*serum sickness*) atau penyulit keimunan (kompleks imun) glomerulonefritis. Sakit karena serum (*serum sickness*) terjadi 7 sampai 14 hari setelah pengobatan diberikan. Penderita yang mengalami demam, nyeri sendi dan ruam merah (eritema) dapat diatasi dengan memberikan steroid atau pereda nyeri (analgesika). Untuk menurunkan kemeracunannya (toksisitasnya) dapat menggunakan bagian (fraksi) serum yang sangat dimurnikan/*highly purified* (hanya diambil bagian/fraksi globulin serum), atau digabungkan (kombinasi) dengan penekan keimunan (imunopresan) yang lain, misalnya: CI dan kortikosteroid.³

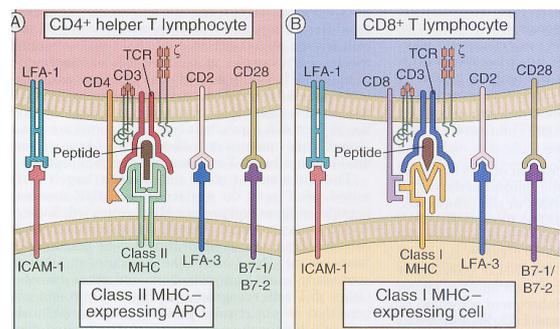
Antibodi monoklon

Antibodi monoklon adalah antibodi yang dihasilkan (produksi) di dalam laboratorium melalui perbenihan klon (kultur klonal) sel tunggal limfosit

B terhadap sel sasaran (target) atau antigen yang khas (spesifik). Antibodi monoklon hanya mengenali satu macam antigen, sehingga hanya sedikit memiliki pengaruh (efek) sampingan. Untuk keperluan pengobatan dalam pencangkokan organ, antibodi monoklon yang sudah banyak digunakan adalah antibodi terhadap penerima (reseptor) IL-2 (CD25) dan terhadap CD3.

Antibodi monoklon anti-CD3¹⁶

Molekul CD3 (20.000 dalton) adalah bagian kesatuan (integral) himpunan penerima (kompleks reseptor) limfosit T (TCR = *T-cell receptor*) terdiri dari 3 rantai polipeptida yang membentuk himpunan (kompleks) CD3 (the CD-3 complex) (lihat Gambar 4). Penghalang (Blokir) molekul CD3 berarti menghalangi fungsi TCR, yang berakibat limfosit T tidak dapat membentuk himpunan (kompleks) MHC-antigen-TCR, atau tidak dapat menerima rangsangan dari sel penyaji antigen (*antigen presenting cells* = APC) maupun dari sel sasaran yang menyajikan (presentasikan) antigen bersama molekul MHC (*major histocompatibility complex*), yang berakibat terjadi hambatan terhadap perukaan (proliferasi) sel T (terjadi penurunan jumlah sel T dalam peredaran/sirkulasi) dan penurunan pembuangan (sekresi) limfokin yang mengatur tanggapan (respons) imun selanjutnya. Kemungkinan lain ikatan antara CD3 dan antibodi monoklon anti-CD3 akan mengirim isyarat ke dalam sel (signal intrasel) ke dalam sel T, yang mengakibatkan sel T anergi atau menuju ke pengguguran (apoptosis). Antibodi CD3 juga memengaruhi keseimbangan antara sub populasi limfosit T *helper-1* (Th1) dan limfosit T *helper-2* (Th2).



Gambar 4. Molekul lengkapan (asesori) limfosit T¹⁷

Persitindakan (interaksi) antara sel bantu (helper) T CD4 dengan APC atau sel T-sitotoksik CD8 dengan sel sasaran (target), melibatkan berbagai membrana protein yang akan mengenali berbagai ligan di APC atau sel sasaran (target). TCR dan CD3 membentuk himpunan (kompleks) TCR-CD3, dan kegagalan dalam membentuk himpunan (kompleks) tersebut, limfosit tidak dapat diaktifkan (aktivasi).

Antibodi monoklon (mAb) anti-CD3 adalah mAb pertama kali yang disetujui FDA untuk pengobatan (1986), dibuat dari mencit dalam bentuk IgG2a (*murine monoclonal IgG2a antibody*). Obat diberikan untuk mencegah penolakan (rejeksi) akut terjadi, dikenal dengan nama OKT3, nama generik: *Muromonab-CD3*, nama dagang: **Orthoclone OKT3**. OKT3 akan bereaksi dengan limfosit dalam darah dan dalam jaringan, tetapi tidak berpengaruh terhadap sel hematopoietik yang lain. Beberapa menit setelah diberikan OKT3 akan terjadi penurunan jumlah limfosit T, baik sel T dengan CD3 positif maupun sel T dengan CD4 positif (sel T-helper) dan sel T dengan CD8 positif (sel T-sitotoksik) dan sel T CD2 positif. Sel T CD3 positif tidak ditemukan (deteksi) pada hari ke-2 sampai hari ke-7, sebaliknya terjadi peningkatan jumlah sel T dengan CD2, CD4 dan CD8 positif dalam peredaran (sirkulasi). Setelah pemberian OKT3 dihentikan, sel T CD3+ akan segera ditemukan kembali dan mencapai jumlah normal setelah satu minggu. Hal ini disebabkan karena sudah terbentuk antibodi penetralan (netralisasi) terhadap OKT3 yang akan menghalangi kegiatan (blokir aktivitas) OKT3 selanjutnya.

Selama pengobatan dengan OKT3 paras (level) OKT3 dalam serum selalu dipantau (monitor) setiap hari, pada pemberian takaran (dosis) 5 mg/hari selama 14 hari, paras (level) OKT3 dalam serum meningkat selama 3 hari pertama dan akan mencapai nilai rerata sebesar 900 ng/ml pada hari ke-3 sampai hari ke-14.

Penunjukan (Indikasi)

OKT3 diberikan untuk penunjukan pengobatan penolakan (rejeksi) akut penderita pencangkakan ginjal. Pada penderita pencangkakan jantung dan hati, OKT3 diberikan kepada penderita yang mengalami penolakan akut karena rentan (resisten) terhadap steroid. Pemberian OKT3 tidak dianjurkan (kontra indikasi) bila penderita terdapat hal yang meliputi: kelewat-pekaan (hipersensitivitas) terhadap hasil (produk) yang berasal dari mencit, memiliki titer antibodi anti-mencit sebesar $\geq 1:1000$, hipertensi yang tidak terkontrol, peraihan (seizure) dan kehamilan atau sedang menyusui.

Pengaruh (Efek) sampingan

Sebagian besar pemakai OKT3 akan mengalami sindroma pelepasan sitokin (CRS = *Cytokine release syndrome*) karena penggiatan (aktivasi) sementara limfosit dan monosit pada pemberian pertama dengan OKT3 dosis rendah. Hal tersebut terjadi terutama selama pemberian pertama, kedua dan ketiga. Sindroma klinik yang terjadi mulai dari "sakit bak flu (*flu-like illness*)" sampai reaksi bak renjatan mengancam jiwa (*life-threatening shock-like reaction*) dengan pernyataan gawat (manifestasi serius) di

peredaran darah jantung (kardiovaskuler) dan sistem saraf pusat. Sindroma dimulai pada menit ke-30 sampai 60 setelah pemberian dan tetap bertahan untuk beberapa jam. Pernyataan (manifestasi) CRS meliputi: demam tinggi, menggigil, gemetaran (*tremor*), mual/muntah, diare, nyeri abdominal, kelemahan (*malaise*) dan nyeri otot.

CRS terjadi karena sitokin dilepaskan dalam jumlah besar, mialnya: TNF- α , IL-2, IL-6 dan IFN- γ dan paras (level) puncak tercapai setelah satu sampai 4 jam pasca pemberian. Peningkatan paras sitokin dalam serum ini dapat diatasi dengan memberikan 8 mg/kg metilprednisolon (steroid takaran/dosis tinggi), satu sampai 4 jam sebelum diberikan OKT3.

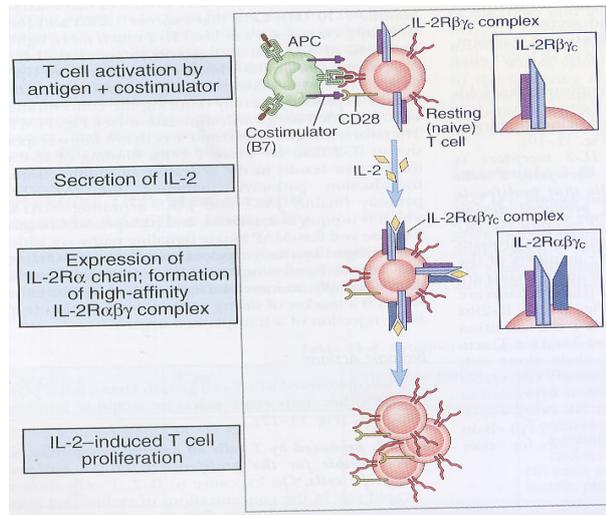
Antibodi anti-penerima (reseptor) IL-2^{2,5}

IL-2 adalah faktor pertumbuhan untuk limfosit T yang dirangsang (stimulasi) antigen dan bertanggung jawab akan terjadinya perkembangan klon (ekspansi klonal) setelah pengenalan sel T dengan antigen (lihat gambar 5). Di samping merangsang perukaan (proliferasi) sel T, pengaruh (efek) biologis IL-2 yang lain adalah meningkatkan sintesis sitokin, yang melalui jalur Fas dapat memicu terjadinya pengguguran (apoptosis). Hambatan terhadap penerima (reseptor) IL-2 berarti juga hambatan terhadap kegiatan (aktivitas) IL-2, yang berakibat perukaan (proliferasi) sel T dan sintesis sitokin oleh sel T terhambat.

Hasil (produk) antibodi monoklon terhadap penerima (reseptor) IL-2 adalah **basiliximab** dengan nama dagang **Simulect®** yang merupakan antibodi monoklon gen khayalan/*chimeric* (murine/human) berupa IgG_{1k} yang dihasilkan (produksi) secara teknik gabungan kembali (rekombinan) DNA. Antibodi gen khayalan (*chimeric*) disusun melalui penyatuan (fusi) antara bagian variabel (*variable region*) mencit dengan bagian menetap (*constant region*) dari manusia, sehingga dapat menurunkan keimmunogenannya (imunogenitasnya) serta meningkatkan waktu paruh dalam serum. Fungsi **basiliximab** sebagai penerima lawan (antagonis reseptor) IL-2. Memiliki ketertarikan (afinitas) yang tinggi ($K_a = 1 \times 10^{10} M^{-1}$) terhadap rantai α dari penerima (reseptor) IL-2, sehingga mampu menghambat pengikatan IL-2 ke penerimanya.

Simulect ditunjukkan (indikasikan) sebagai pencegahan (propilaksis) terhadap penolakan akut di pencangkakan ginjal (untuk pencangkakan/transplantasi organ padat yang lain belum dibuktikan). Pemberian **simulect** tidak memerlukan pengaturan takaran di gabungan (kombinasi) dengan penekan keimmunan triganda (*triple immunosupresan*) yang meliputi siklosporin, kortikosteroid dan **azathioprin** atau **mycophenolate mofetil**. Pengaruh **simolect** pada kehamilan diteliti memakai hewan coba kera, ternyata pengamatan sampai hari

ke-100 pascapemberian, *simolect* tidak menyebabkan kemeracunan ibu (toksisitas maternal), kemeracunan janin (toksisitas embrio) atau keteratogenan (teratogenisitas).



Gambar 5. Pengaturan penandaan penerima (Regulasi ekspresi reseptor) IL-2¹⁷

Limfosit T yang diam (*resting/naive*) menandakan himpunan (ekspresikan kompleks) IL-2R $\beta\gamma$ dengan ketertarikan sedang (afinitas moderat) terhadap IL-2. Limfosit T yang tergiatkan (aktivasi) oleh: antigen, perangsang bantu (kostimulator) dan oleh IL-2 itu sendiri akan menandakan (ekspresikan) IL-2R α yang memiliki ketertarikan (afinitas) tinggi terhadap IL-2

Pengaruh (Efek) sampingan

10% dari penderita yang menerima *simulect* mendapatkan pengaruh (efek) sampingan ke berbagai sistem, misalnya terhadap: saluran pencernaan (gastrointestinal), berupa: sembelit (konstipasi), mual, nyeri abdomen, muntah, diare dan gangguan pencernaan (dispepsia); pertukaran zat (metabolik) dan gizi (nutrisi). Gangguan berupa: hiperkalemia, hipokalemia, hiperglisemia, hiperkolesterolemia, hipofosfatemia, hiperurisemia; sistem saluran kemih, berupa infeksi saluran kemih; sistem saraf pusat, berupa sakit kepala, *tremor* dan insomnia; sistem pernapasan, berupa sesak napas (*dyspnea*) dan infeksi saluran napas; sel darah merah, berupa anemia.

Kejadian jangkitan (insiden infeksi) sitomegalovirus di *simulect* sama dengan pada pemakaian penekan keimunan triganda/*tripel imunosupresan* (15% vs 17%).

Hasil (produk) antibodi monoklon yang lain yang bekerja menghambat penerima (reseptor) IL-2 adalah *Daclizumab*® yang juga berbentuk antibodi gen khayalan (*chimeric*), akan tetapi *daclizumab* lebih 'manusiawi (*humanized*)' (90% berasal dari manusia/human dan 10% genus binatang pengerat/*murine*)

dibandingkan dengan *basiliximab* (70% berasal dari manusia/human dan 30% genus binatang pengerat/*murine*).

Pengobatan penekan keimunan (terapi imunosupresif) di pencangkokan (transplantasi) ginjal

Selama dua (2) dasawarsa (dekade) terakhir ini, pemakaian obat penekan keimunan (imunosupresif) untuk pencangkokan ginjal dibagi dalam 3 golongan (katagori): pertama, pengimbasan awal (*initial induction*) menggunakan penekan imun (imunosupresif) protein; kedua, pengobatan pengelolaan prapenyesuaian (*preadaptation maintenance therapy*) menggunakan 3 macam obat: CI (*calcineurin inhibitor*, penghambat kalsineurin), *azathioprine* atau MMF/*mycophenolate mofetil* (sebagai obat pilihan kedua/*second line*) dan kortikosteroid, dan ketiga pengobatan pasca penyesuaian (*postadaptation therapy*) menggunakan obat gabungan (kombinasi) misalnya: pengobatan (terapi) kelolaan (*maintenance*), tetapi dengan takaran yang lebih kecil.

Pengobatan imbasan pencegah (terapi induksi profilaktik) masih dipertentangkan (kontroversial). Terdapat dua (2) tata-ancang (strategi) yang banyak dianut oleh berbagai perpusatan, tata-ancang pertama adalah menggunakan obat penekan imun lazimnya (imunosupresif konvensional) dengan takaran tinggi terkait segala kebahayaannya (risikonya). Misalnya memakai siklosporin dengan takaran (dosis) di atas 12 sampai 14 mg/kg/hari, ternyata berhubungan erat dengan fungsi cangkok lambat (*delayed allograft function*) dan bukan fungsi pratama (*primary nonfunction*). Tata-ancang kedua menggunakan antibodi anti limfosit T (*anti-thymocyte globulin/ATG* atau OKT3, atau anti penerima/anti-reseptor IL-2) yang digabungkan dengan pengobatan penekan imun lazimnya (terapi imunosupresif konvensional) bertakaran rendah.¹⁶

Hingga saat ini pengobatan penekan imun (terapi imunosupresif) optimum untuk pencangkokan ginjal belum ada. Setiap perpusatan di berbagai negara memiliki tata ketertiban (protokol) yang berbeda berdasarkan pengalaman masing-masing, bahkan faktor bangsa (*ras*) dapat memengaruhi susunan gabungan ketentuan (kombinasi regimen) yang digunakan. Tetapi secara umum, jenis obat yang digunakan dalam gabungan ketentuan (kombinasi regimen) hampir sama, di antaranya: kortikosteroid (terutama prednison oral), *azathioprin*, *mycophenolate mofetil*, *mycophenolate natrium*, *cyclosporin*, *tacrolimus*, *everolimus* dan *rapamycin* (*sirolimus*). Di Amerika Serikat pemakaian obat penekan imun (imunosupresif) untuk pencangkokan ginjal selama tahun 2005 tercatat: kortikosteroid 74%, *tacrolimus* 79%, *cyclosporin* 15%, *mycophenolate mofetil* 82%,

mycophenolate sodium 5%, *azathioprine* 0,6%, sirolimus 9% dan *everolimus* 0,3%.⁵

Raturan tata tertib sehubungan berbagai gabungan obat telah disiarkan (publikasikan) termasuk tata tertib baru yang banyak bermunculan. Dalam hal ini termasuk juga upaya mengurangi atau bahkan menghilangkan pemakaian kortikosteroid dan penghambat kalsineurin (*calcineurin inhibitor*). Asasnya (prinsipnya), tata tertib tersebut dimaksudkan untuk mencapai tujuan umum pencangkokan (transplantasi), meliputi: kejadian penolakan (insiden

rejeksi) akut yang rendah, umur cangkokan/graf panjang (*graft survival*) dan pengaruh samping obat dibuat serendah-rendahnya. Pada tabel 4 bawah ini adalah contoh tata tertib obat penekan imun (imunosupresif) yang sudah lazim (rutin) dipakai maupun yang masih dalam percobaan, pada pengobatan imbas (terapi induksi) kortikosteroid tidak dipakai. Kemungkinan dapat diberikan gabungan antibodi (*lymphocyte-depleting-antibodies*) dan kortikosteroid bertakaran tinggi, apabila terjadi penolakan akut.^{2,18}

Tabel 4. Contoh protokol obat immunosupresif

Tata ketertiban (Protokol)	Pengimbasan (Induksi) protein	Prapenyesuaian (Adaptasi) pengelolaan (<i>maintenance</i>)	Pascapenyesuaian (Adaptasi) pengelolaan (<i>maintenance</i>)	Catatan
Pengobatan lazimnya (konvensional)	Ab anti-CD25, <i>anti-thymocyte</i> globulin poliklonal atau tidak memakai sama sekali	CI, MMF dan P	CI dan MMF; P dihapus	Kemungkinan terjadi penekanan imun (imunosupresif) berlebihan pascapenyesuaian (adaptasi)
Pengobatan lazimnya (konvensional) dengan menghapus steroid	Ab anti-CD25	CI dan MMF; P hanya bila perlu	CI dan MMF; P bila perlu	Kemungkinan bahaya penolakan (risiko rejeksi) meningkat
Sirolimus dengan menghapus CsA	Ab anti-CD25, <i>anti-thymocyte</i> globulin poliklonal; atau tidak memakai sama sekali	CsA, sirolimus dan prednison (P)	Sirolimus; P dikurangi	Kemungkinan awal gabungan (kombinasi) CsA dan sirolimus
Menghindari CsA dengan memantau (<i>maintenance</i>) sirolimus dan MMF	Ab anti-CD25, <i>anti-thymocyte</i> globulin poliklonal; atau tidak memakai sama sekali	Sirolimus, MMF dan P	Sirolimus dan MMF; P dikurangi	Tidak melalui uji klinik tahap (fase) III; kemungkinan terjadi peningkatan penolakan lambat (<i>late rejection</i>)
Menghapus CI dan memantau (<i>maintenance</i>) dengan MMF	Ab anti-CD25, <i>anti-thymocyte</i> globulin poliklonal; atau tidak memakai sama sekali	CI, MMF dan P	MMF; P dikurangi	Uji klinik tahap (fase) III
Pengimbasan (Induksi) Alemtuzumab	Alemtuzumab	Sirolimus dan P	Sirolimus dan P dikurangi	Tidak ada uji dengan kendalian (kontrol). Kemungkinan meningkatnya penolakan (rejeksi) melalui antibodi
Pemakaian sedikit-sedikitnya (minimal) obat penekan imun (imunosupresif)	Ab poliklonal <i>anti-thymocyte</i> globulin	Hanya <i>Tacrolimus</i> , jika tidak ada penolakan (rejeksi)	Jika tidak ada penolakan (rejeksi), pemakaian <i>Tacrolimus</i> sedikit (minimal)	Kebahayaan penolakan lambat (Risiko <i>late rejection</i>) akibat sistem limfoid pulih
<i>Maintenance</i> dengan CTLA-4-Ig dan MMF	Ab anti-CD25	CTLA-4-Ig, MMF dan P	CTLA-4-Ig, MMF dan P	Diharapkan keamanan dan ketepatan penggunaannya (efektivitasnya) terpenuhi

Ab = antibodi; CsA = siklosporin A; MMF = *mycophenolate* mofetil; P = prednison; CI = penghambat kalsineurin (*calcineurin inhibitor*)

Dalam tata tertib (protokol) tersebut belum dilibatkan penghilangan (eliminasi) di tanggap imun humoral (respons antibodi) terhadap organ sumbangan (donor). Walaupun kasus tersebut sangat jarang, akan tetapi tanggap (respons) antibodi terhadap organ sumbangan (donor) sukar dikendalikan (kontrol). Upaya memperkecil kejadian tersebut antara lain dengan: memperkecil pengawagabungan (inkompatibilitas) HLA dan plasmaferesis sebelum pencangkokan.

SIMPULAN

Hingga saat ini obat penekan imun (imunopresif) masih nisbi (relatif) bersifat 'tidak khas (nonspesifik)'. Oleh karena masih memiliki kemeracunan (toksisitas) imun maupun non imun. Kajian untuk mendapatkan obat imunopresif yang idaman (ideal) terus berlangsung, dengan lebih memperdalam pengetahuan tentang tanggap imun yang bertanggung jawab atas kejadian penolakan (rejeksi), tata-ancang penekanan imun (strategi imunopresif) dikembangkan guna meminda tanggapan (modulasi respons) imun inang penerima (resipien) yang lebih khas sehingga kemeracunan (toksisitas) maupun keberhasilan pencangkokan dapat tercapai.

DAFTAR PUSTAKA

1. Liu J, Farmer J, Lane W, Friedman J, Weissman I, Ascribe S. "Calcineurin is common target of cyclophilin-cyclosporin A and FK506 complexes. *Cell* 1991; 66(4): 807-15.
2. Vella J, Brennan DC. Maintenance immunosuppressive therapy in renal transplantation in adults. *Up to date Patient Information* 2007.
3. Woodroffe R, Yao G, Meads C, Bayliss S, Ready R, Raftery J. Clinical and cost-effectiveness of newer immunosuppressive regimens in renal transplantation. A systemic review and modelling study. *Health Technol Assess*. 2005; 9(21): 1-194.
4. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for Kidney Transplantation. *The New England Journal of Medicine*. 2004; 352(10): 1056.
5. Shapiro R. Low-toxicity immunosuppressive Regimens in Renal Transplantation. *Medscape*. 2000.
6. Kuypers DRJ, Vanrentarwegem YC. Tailoring immunosuppressive therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17: 2051-4.
7. Knoll GA, Bell RC. Tacrolimus versus cyclosporin for immunosuppression in renal transplantation: meta-analysis of randomized Abbas AK, Lichtman AH. *Cellular and molecular immunology*. 5th ed. 2005. p. 110-13.
8. Lichtiger S, Present D, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Michelassi F, Hanauer S. Cyclosporin in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med*. 1994; 330(26): 1841-5.
9. New Drug in Renal Transplantation part 2: Tacrolimus. South Thames Regional Drug Information Service. *Therapeutic Review*. Issue 3 July 1998.
10. Tanaka H, Kuroda A, Marusawa H, Hashimoto M, Hatanaka H, Kino T, Goto T, Okuhara M: Physicochemical properties of FK-506, a novel immunosuppressant isolated from *Streptomyces tsukubaensis*. *Transplant Proc*. 1987; 19: 11-16.
11. Kay JE, Kromwel L, Doe SE, Denyer M: Inhibition of T and B lymphocyte proliferation by rapamycin. *Immunology*. 1991; 72: 544-9.
12. Offermann G. Five-years result of renal transplantation on immunosuppressive triple therapy with mycophenolate mofetil. *Clin Transplant*. 2003; 17: 43-5.
13. Sinclair, A, Baildon, R. Mycophenolate mofetil: an overview. *Lupus* 2006; 15: 70-77.
14. Sweeney MJ, Hoffman DH, Esterman MA: Metabolism and biochemistry of mycophenolic acid. *Cancer Res*. 1972; 32: 1803-9.
15. Kimball JA, Pescovitz MD, Book BK, Norman DJ: Reduced human IgG anti-ATGAM antibody formation in renal transplant recipients receiving mycophenolate mofetil. *Transplantation*. 1995; 60: 1379-83.
16. Hook MA, Wade CS, Milikan WJ. Muromonab CD3: a review of its pharmacology, pharmacokinetics, and clinical use in transplantation. *Pharmacotherapy*. 1991; 11: 26-37.
17. Abbas AK, Lichtman AH. *Cellular and molecular immunology*. 5th ed; 2005. p. 110-13.
18. Magee CC, Pascual M. Update in renal transplantation. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 1373-88.