

PERINGATAN !!!

Bismillaahirrahmaanirrahiim

Assalamu'alaikum warahmatullaahi wabarakaatuh

1. **Dokumen digital ini hanya digunakan sebagai bahan referensi.**
2. **Cantumkanlah secara lengkap sumber referensi bila Anda mengutip dari dokumen ini.**
3. **Plagiarisme** dalam bentuk apapun merupakan pelanggaran keras terhadap etika moral penyusunan karya ilmiah
4. **Patuhilah etika penulisan karya ilmiah.**

Selamat membaca !!!

Wasalamu'alaikum warahmatullaahi wabarakaatuh

UPT PERPUSTAKAAN



**AUTOIMUNITAS SEBAGAI DASAR KELAINAN PADA SISTEM
ENDOKRIN**

DICKY SANTOSA

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM BANDUNG
2011**

AUTOIMUNITAS SEBAGAI DASAR KELAINAN PADA SISTEM ENDOKRIN

I. PENDAHULUAN

Sistem endokrin merupakan sistem yang mengontrol banyak proses metabolisme tubuh. Sistem endokrin memproduksi hormon yang mengatur fungsi organ tubuh dan jaringan, pertumbuhan. Hormon merupakan suatu zat kimia yang dibuat oleh kelenjar endokrin dan beredar ke aliran darah menuju target organ. Jumlah hormon yang diproduksi tergantung dari kebutuhan tubuh. (Michael dkk, 2003)

Kelainan endokrin dapat terjadi sewaktu kadar hormon yang diproduksi berlebih atau sedikit, tidak diproduksi sama sekali, hormon yang diproduksi abnormal, atau target organ/jaringan tak dapat menggunakan hormon tersebut. Beberapa contoh penyakit endokrin antara lain: gangguan kelenjar adrenal (*Addison's disease*, hiperplasia adrenal kongenital, defisiensi mineralokortikoid, *Cushing's syndrome*, Pheochromocytoma, Carcinoma Adrenokortikal), gangguan metabolisme glukosa (Diabetes melitus, hipoglikemia idiopatik, insulinoma), gangguan pada kelenjar Hipofise (diabetes insipidus, hipopituitarisme, tumor hipofise, akromegali, *cuhing's disease*), gangguan kelenjar Tiroid (Hipertiroidisme/*Graves' disease*, hipotiroidisme, tiroiditis, Carcinoma tiroid), gangguan kelenjar paratiroid (hiperparatiroid, hipoparatiroidisme), gangguan seks hormon (hermaproditisme, disgenesis gonad, hipogonadisme, gangguan pubertas), sindrom poliendokrin autoimun. (Michael dkk, 2003)

Beberapa kelainan endokrin diantaranya dapat disebabkan karena penyakit infeksi, kematian jaringan, tumor, herediter, penggunaan obat-obatan, defisiensi nutrisi, gangguan autoimun. Kelainan endokrin yang disebabkan karena gangguan autoimun diantaranya penyakit autoimun kelenjar Hipofise anterior (Hipofisitis limfositik), penyakit autoimun pada Hipotalamus (Diabetes insipidus sentral), penyakit autoimun Tiroid (*Graves' disease*, *Hashimoto's thyroiditis*), penyakit autoimun Pankreas (Diabetes tipe 1), penyakit autoimun adrenal dan Gonad (*Addison's disease*). (William dkk, 2004)

Tujuan penulisan sari pustaka ini adalah membahas kelainan endokrin yang disebabkan penyakit autoimun, patofisiologi, beserta pengelolaannya.

II. PENYAKIT AUTOIMUN

Autoimunitas adalah respons imun terhadap antigen jaringan sendiri yang disebabkan kegagalan mekanisme normal yang berperan untuk mempertahankan self tolerance sel B, sel T atau keduanya. Potensi untuk autoimunitas ditemukan pada semua individu oleh karena limfosit dapat mengekspresikan reseptor spesifik untuk banyak self antigen. Autoimunitas terjadi karena self antigen yang dapat menimbulkan aktivasi, proliferasi serta diferensiasi sel T autoreaktif menjadi sel efektor yang menimbulkan kerusakan jaringan dari berbagai organ, baik antibodi maupun sel T atau keduanya dapat berperan dalam patogenesis penyakit autoimun. Antigen disebut autoantigen, sedang antibodi yang dibentuk disebut autoantibodi. (Karnen, 2006. Definition of autoimmune diseases and disorders, <http://healthscout.com/ency/68/487/main.html#definitionofautoimmunediseasesanddisorders>)

Self toleransi adalah keadaan tubuh yang menerima epitop sendiri sebagai antigen sendiri. Tubuh toleran terhadap autoantigen yang dipajankan ke sel limfoid sistem imun pejamu. Toleransi terhadap antigen sendiri berkembang selama hidup fetal. Jadi tubuh menunjukkan toleransi imun terhadap antigen self atau autoantigen. Self toleransi disebabkan oleh inaktivasi atau dibunuhnya limfosit self reaktif yang diinduksi antigen sendiri. Mekanisme induksi toleransi tersebut disebut clonal deletion. (Karnen, 2006)

Autoimunitas secara teori berkembang sewaktu toleransi terhadap self antigen belum terbentuk atau sewaktu toleransi terhadap sel antigen hilang atau terlewatkan. Kebanyakan dari kesalahan tersebut kemungkinan program genetik. Kegagalan untuk mendapat toleransi disebabkan sebagai berikut: kegagalan clonal deletion dari sel autoreaktif (kegagalan toleransi dari sel T pusat), kegagalan anergi klonal (kegagalan toleransi sel T perifer), pelepasan antigen pemisah dimana toleransi belum berkembang, perubahan dari self antigen, dimana menjadi tidak dikenal sebagai antigen sendiri, tiruan molekular antara antigen dari lingkungan dan self antigen, penyimpangan ekspresi MHC (*Major Histo Compatibility*), rangsangan superantigen dari klonal anergi autoreaktif, rangsangan sel B poliklonal. (William dkk, 2004)

Tabel 1. Klasifikasi pengenalan self imunitas

Fisiologi

Kelas II MHC antigen direk: CD8 sel T killer : berinteraksi terhadap sel target (misal: lisisnya sel yang terinfeksi virus atau sel tumor)

Kelas II MHC direk antigen: Makrofag: interaksi CD4 sel T (misal: adanya antigen)

Adhesi molekuler

Patologi

Reaksi autoimun (autoantibodi, reaksi sendiri pada imunitas cell mediated)

Penyakit autoimun (dibuktikan dengan adanya gangguan fungsi organ atau jaringan)

MHC: major Histocompatibility Complex

Penemuan yang mendukung hipotesa yang menyatakan bahwa beberapa penyakit tertentu disebabkan autoimun adalah sebagai berikut: adanya antiself humoral (autoantibodi) atau respon autoimun sel mediated (proliferasi limfosit terhadap self antigen atau infiltrasi limfosit pada target host), kemampuan mentransfer penyakit dengan serum lain atau limfosit, kemampuan untuk mencegah, ameliorasi, atau menyembuhkan penyakit dengan terapi intervensi imun (misal: penggunaan prednisone pada kasus berat *Systemic Lupus Erythematosus*) penyakit berulang sewaktu target jaringan, organ, atau sel ditransplantasikan kepada individu (misal: pasien DM tipe I dengan ketergantungan insulin berulang yang menjadi tidak ketergantungan insulin setelah transplantasi pankreas). (William dkk, 2004)

Tabel 2. Mekanisme efektor pada penyakit autoimun

Autoantibodi

Complement fixing—Lisis sel

Antibodi dependen—sitotoksitas sel

Kompleks imun—peradangan lokal dan sistemik

Gangguan pada reseptor sel target (misal: myasthenia gravis) atau stimulasi (misal:

Grave's disease)

Autoimunitas cell-mediated

CD8⁺ sel T killer (Limfosit T sitotoksik [CTLs] lisis sel

Makrofag-induced cytokine-mediated cell lysis

III. AUTOMUNITAS SEBAGAI DASAR KELAINAN PADA SISTEM ENDOKRIN

3.1. Hipofise Anterior

Hipofisitis limfositik diduga merupakan destruksi autoimun. Tidak seperti penyakit autoimun endokrin terbanyak, diagnosis biasanya tergantung dari biopsi atau spesimen operasi. Pada pemeriksaan histologi juga ditemukan infiltrasi limfosit, sel plasma, neutrofil, eosinofil dan

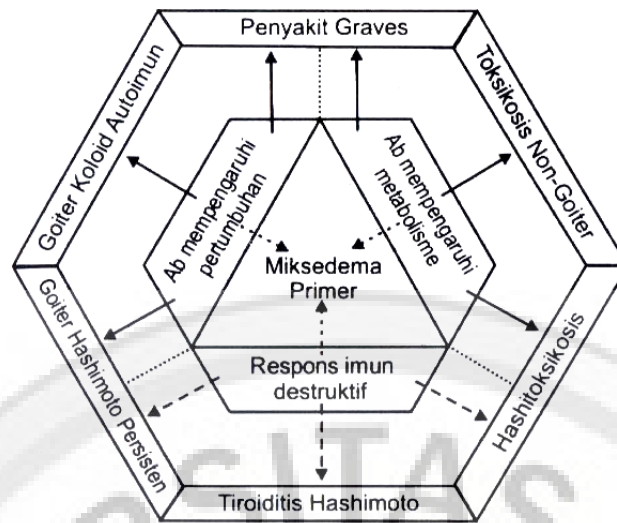
makrofag. Antibodi terhadap sel-sel kelenjar hipofise yang memproduksi hormon prolaktin atau growth hormon dengan teknik imunofluoresen ditemukan pada beberapa penderita. Klinis menunjukkan defisiensi hormon kelenjar hipofise anterior yang mencolok dan tersering ditemukan defisiensi ACTH (60%-70%), dimana gejalanya seperti failure to thrive, hipoglikemia. Pada keadaan akut, kelainan tidak dapat dibedakan dan neoplasma hipofise, hal ini disebabkan terbentuknya fokus masa akibat infiltrasi limfosit. Pada 20-25% penderita juga ditemukan penyakit autoimun yang lain. (Karnen, 2006. William dkk, 2004)

3.2. Hipotalamus (Diabetes insipidus sentral)

Diabetes insipidus yang disebabkan proses autoimun akan menyebabkan sel hipotalamus yang memproduksi antidiuretik hormon (ADH) mengalami kerusakan. Kerusakan terjadi pada hipofise posterior atau jalur axon dari hipotalamus sampai hipofise posterior. Ditemukan adanya autoantibodi terhadap sel yang memproduksi ADH pada pasien dengan idiopatik diabetes insipidus terhadap ADH. Gejalanya antara lain poliuria, polidipsi, dan dehidrasi. (David dkk, 2005. William dkk, 2004. Michael dkk, 2003)

3.3. Kelenjar Tiroid

Penyakit autoimun tersering pada kelenjar tiroid antara lain *Chronic Lymphocytic thyroiditis* dan *Graves' disease*. *Chronic Lymphocytic thyroiditis* dibagi menjadi *Hashimoto's thyroiditis* dan tiroiditis atrofi. Pada *Hashimoto's thyroiditis* terjadi kerusakan sel folikuler tiroid karena mekanisme autoimun. Pada Tiroiditis atrofi terdapat autoantibodi terhadap reseptor Thyroid stimulating hormone antagonis (TSH). Pada *Graves' disease* terdapat thyroid-stimulating immunoglobulins (TSIs) yang berikatan dan merangsang reseptor TSH (misal: autoantibodi agonis terhadap reseptor TSH) untuk merangsang pelepasan hormon thyroid. (William dkk, 2004. Michael dkk, 2003. Stephen, 2005)



Gambar 1. Hubungan antara berbagai respons autoimun terhadap spektrum sirkular penyakit tiroid autoimun

3.3.1. *Chronic Lymphocytic Thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis)*

Tiroiditis kronis (*Hashimoto's thyroiditis*) adalah penyakit tiroid yang terutama mengenai wanita antara usia 30-50 tahun. Gambaran klinis menunjukkan kelenjar tiroid yang dapat membesar (goiter) dengan konsistensi yang kenyal atau keras. Gejala klinis berupa retardasi pertumbuhan, kelelahan, intoleransi terhadap dingin dan konstipasi. Pada pemeriksaan histologis ditemukan infiltrasi limfosit dan sel plasma, hilangnya koloid dan berbagai derajat fibrosis dan hiperplasi sel. (Karnen, 2006)

Terjadinya autoimun pada *chronic lymphocytic thyroiditis* diperkirakan oleh karena infiltrasi limfosit ke glandula tiroid, autoantibodi terhadap sel folikuler tiroid, kelainan media sel imun terhadap tiroid, berhubungan dengan adanya autoantibodi pada islet pancreas, sel parietal gaster, dan kelenjar adrenal, biasanya berhubungan dengan HLA. Ditemukan adanya autoantibodi terhadap tiroglobulin (TGAs), mikrosom sel folikuler (TMAs), antigen koloidal tiroid. Pada *Hashimoto's thyroiditis* autoimun sel mediated menyerang sel folikuler tiroid oleh makrofag dan sel T CD8 yang menyebabkan nekrosis dan hipotiroidisme. Autoantibodi terhadap reseptor TSH merintangi aksi TSh pada sel-sel folikuler tiroid untuk memproduksi hormone thyroid, dan menyebabkan atrofi kelenjar thyroid serta hypothyroidism. Tergantung dari kapasitas tiroid untuk memberikan respons terhadap TSH, dapat ditemukan goiter dengan TSH normal dan goiter dengan peningkatan TSH. Destruksi yang progresif menurunkan kadar hormon tiroid, gejala defisiensi tiroid dan akhirnya atrofi kelenjar. Diagnosa berdasarkan

adanya pembesaran kelenjar thyroid dan TMAs , autoantibodi TPO (Thyroperoxidase), TGAs. (David dkk, 2005. William dkk, 2004. Michael dkk, 2003. Stephen, 2004. Rosalind dkk, 2005)

3.3.2. Tirotoksikosis (*Graves' disease*, hipertiroidisme)

Tirotoksikosis ditimbulkan oleh produksi hormon tiroid (tiroxin) yang berlebihan. Pada *Graves' disease* terjadinya hipertiroidisme sebagai akibat adanya autoantibodi terhadap reseptor TSH yang merangsang aktivitas kelenjar tiroid. Autoimunitas tiroid (TMA, antibodi TPO dan TGA), antibodi terhadap reseptor TSH (TSIs), serta infiltrasi limfosit pada kelenjar tiroid merupakan tanda *Graves' disease*. Gambaran klinis berupa lemas, gelisah, keringat berlebihan, palpitasi, berat badan menurun dan tidak tahan panas (heat intolerance). (Karnen, 2006. William dkk, 2004)

Adanya autoantibodi agonis terhadap reseptor TSH (LATS: Long Acting Thyroid Stimulator) yang merangsang produksi hormon tiroid. Pada tirotoksikosis, autoantibodi dibentuk terhadap reseptor hormon TSH. Autoantibodi tersebut dapat menembus plasenta sehingga ibu dengan tirotoksikosis dapat melahirkan bayi dengan hiperaktivitas tiroid. Bila autoantibodi pada bayi tersebut dihancurkan beberapa minggu kemudian, tanda-tanda hipereaktivitas tiroid juga akan hilang. Pada pemeriksaan laboratorium ditemukan T3 dan T4 meningkat, sedangkan TSH menurun. (William dkk, 2004. Stephen, 2005. Michael dkk, 2003. Rosalind dll, 2005)

3.4. Adrenal dan gonad

Destruksi autoimun kelenjar adrenal atau atrofi adrenal idiopatik merupakan sebab tersering dari kegagalan adrenal primer di Amerika. Penyakit Addison berhubungan dengan kegagalan primer kelenjar adrenal yang sering disebut kegagalan adrenal autoimun. Pada pemeriksaan patologi ditemukan inflamasi dengan infiltrasi limfosit, sel plasma dan pada penyakit lanjut ditemukan destruksi korteks adrenal. (William dkk, 2004. Lenore dkk, 2004)

3.4.1. Addison's disease

Addison's disease diakibatkan adanya kerusakan kortek adrenal , sehingga produksi

hormon glukokortikoid dan mineralokortikoid menurun. Ditemukan adanya autoantibodi terhadap adrenokortikal dan enzim steroidogenik, serta infiltrasi limfosit pada kortek adrenal. Hampir semua pasien Addison's disease mempunyai antibodi terhadap sitoplasma adrenal, terutama terhadap autoantigen 21-hydroxylase (CYP21). Gambaran klinis berupa berat badan menurun, lemah, kelelahan, dehidrasi, hipoglikemia. *Addison's disease* sering muncul bersamaan dengan sindrom lain, antara lain autoimun poliendokrinopati tipe 1 (APS 1) yang dikenal sebagai autoimmune polyendocrinopathy/candidiasis/ectodermal dystrophy (APECED) syndrome. (William dkk, 2004. Lenore dkk, 2004. Walter, 2005)

3.4.2. Autoimun hipogonadisme

Autoimun hipogonadisme (gonaditis) adalah hilangnya hormon yang diproduksi oleh sel dari ovarium dan testis. Diduga karena adanya autoimun seluler, infiltrasi limfosit ke jaringan ovarium dan testis, serta ditandai adanya autoantibodi sel steroid (SCAs) atau autoantibodi terhadap enzim steroidogenik. Gambaran linis terdapat tanda-tanda infertilitas. Karakteristik pada kegagalan gonad yaitu adanya *acquired hypergonadotropic hypogonadism* (disertai peningkatan FSH dan LH).Gonaditis biasanya berhubungan dengan APS1, tetapi dapat muncul pada APS2.(William, 2004. Lenore dkk, 2004)

3.5. Sindrom Autoimun Poliglandular

Adanya koeksistensi endokrinopati yang melibatkan lebih dari satu kelenjar jarang ditemukan. Hipoparatiroidism merupakan manifestasi sindrom yang tersering ditemukan (80%) pada penderita. Defisiensi endokrin lainnya yang ditemukan antara lain diabetes autoimun, kegagalan gonadal dan hipofise anterior. Terdapat dua tipe sindrom autoimun poliglandular, yaitu APS 1 (*Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Dystrophy Syndrome* (APECED)) dan APS 2. (Catherine dkk, 2005. William dkk, 2004)

3.5.1. APS 1

APS 1 menunjukkan adanya mukokutaneus candidiasis, hipoparatiroidism, *Addison's disease* atau autoantibodi adrenal. . Dua dari tiga kelainan tersebut digunakan sebagai diagnosa. APS 1 disebabkan karena mutasi pada gen regulator autoimun, yaitu pada

kromosom 21q22.3 yang dikenal sebagai regulator autoimun/gen AIRE (protein nuklear). AIRE berfungsi sebagai faktor transkrip yang mengekspresikan berbagai jaringan sistem imun (Ag sel epitelial di timus), terutama untuk proses self toleransi. Terdapat ± 45 penyakit penyebab mutasi pada gen AIRE, termasuk mutasi, insersi, delesi, tersering exon 6 (R257X) & exon 8 (964del13). APS 1 seringkali merupakan gangguan yang menyebabkan kelemahan pada masa anak-anak. Penyakit yang diwariskan secara autosomal resesif. Rasio ♂ : ♀ mendekati angka 1. Satu kelainan dapat menegakkan diagnosa bila menimbulkan gejala. (Catherine dkk, 2005. William dkk, 2004)

Perkembangan APS 1 tergantung dari HLA, terutama HLA-A28 (berhubungan dengan hipoparatiroidisme, keratopati), & HLA-A3 (ovaria failure), HLA DRB1*03 (*Addison's disease*). Steroid 21-hidroksylase (P450c21) & *cholesterol sidechain cleaving enzyme* (P450scc) adalah autoantigen adrenal yang akan merangsang terbentuknya antibodi. Antigen steroid 17 α -hidroksylase (P450c17) & P450c21 terdapat pada 81% pasien APS1 dgn autoantibodi, sisanya 21% tanpa autoantibodi. Glutamic acid decarboxylase (GAD) 65 autoantibodi terdapat pada 75% pasien DM sampai dengan usia 8 th, 40% pada non DM. Pada Hepatitis terdapat antibodi terhadap Sitokrom P450 1A2 (CYP1A2), P450 2A6 (CYP2A6), aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC). Autoantibodi Liver-kidney microsomal (LKM) terdapat pada 50% penderita APS1. (Catherine dkk, 2005. William dkk, 2004)

3.5.2. APS 2

APS 2 menunjukkan adanya kaitan *Addison's disease* dengan *Hashimoto's thyroiditis* dan/atau diabetes tipe 1. Kurang lebih 50% pasien *Addison' disease* merupakan APS 2. Patogenesis terjadinya autoimunitas pada APS2 dianggap sebagai genetik kompleks atau multifaktorial. Diduga sebagai akibat bagian epitope antara agen lingkungan antigen tubuh pada beberapa jaringan endokrin atau organ yang mengekspresikan benih calon antigen spesifik yang menjadi target respon autoimun. (Catherine dkk, 2005. William dkk, 2004)

Autoantibodi sel adrenal (P450c21) terdapat pada lebih dari 90% penderita APS 2 (usia < 15 tahun: 80-90 % kasus). Tes stimulasi ACTH abnormal pada 40-50% kasus. Antibodi steroid-producing cell (SCA)[P450c17, P450scc] terdapat pada 20-30% kasus penderita APS 2. Auto antibodi Thyroperoxidase (TPO) pada *Hashimoto's disease* terdapat pada 90-100%

kasus, sedangkan antibodi Thyroglobulin 60-70% kasus. TSH reseptor antibodi pada *Graves' disease* terdapat pada 60-70% kasus, Islet cell antibodi 80% kasus, antibodi GAD65 70-80% kasus. Antibodi sel parietal gaster ditemukan pada 90% kasus dengan gastritis kronis autoimun atau anemia pernisiiosa. (Catherine dkk, 2005. William dkk, 2004)

Tabel 3. Gambaran klinis pada APS1 dan APS2

Gambaran	Tipe 1	Tipe 2
Onset pada usia dini	+++	+
Onset pada usia pertengahan	+	+++
Addison's disease	+++	+++
Hipoparatiroidism	+++	-
Candidiasis mukokutaneus kronis	+++	-
Hipogonadism	++	±
Hepatitis kronis aktif	++	±
Alopecia	++	±
Vitiligo	+	±
Sidroma malabsorpsi	+	-
Anemia pernisiiosa	++ (onset juvenile)	- (late onset)
Tiroiditis atrofi	-	++
Tiroiditis goiter	-	+++
Grave's disease	-	+++
Diabetes tipe 1	±	+++
Sjorgen's syndrome	++	-
Myopati	+	-
Defisiensi kolecystokinin	+	-
Imunogenetik	Autosomal resesif (mutasi AIRE)	Melibatkan HLA-DR3 & HLA-DR4 dengan diabetes tipe 1

HLA: Human Leukocyte antigen; -: absent; ±: jarang; +: biasa; ++: agak sering; +++: sering atau patognomonik

3.6. Metabolisme glukosa, termasuk sel β , insulin, dan reseptor insulin.

Penyakit autoimun yang menyebabkan gangguan metabolisme glukosa antara lain: Kerusakan sel β akibat autoimun pada diabetes tipe 1, hipoglikemia autoimun yang diakibatkan adanya autoantibodi spontan terhadap insulin (IAAs), autoimunitas terhadap reseptor insulin yang menghasilkan sindrom resistensi insulin acanthosis nigricans tipe B, hipoglikemia sekunder karena adanya autoantibodi insulinomimetik reseptor insulin. (William dkk, 2004. Andrew dkk, 2005. Ramin dkk, 2004)

3.6.1. Diabetes tipe 1

Diabetes tipe 1 terjadi akibat destruksi imunologik sel beta dari sel Langerhans pankreas

yang memproduksi insulin. Penyakit ini merupakan penyakit kronis kedua tersering pada anak dan ditemukan pada sekitar 1 dari 500 populasi di Amerika Serikat. Puncaknya terjadi pada usia antara 10-15 tahun. DM yang insulin-resisten tidak memberikan respons terhadap suntikan insulin oleh karena adanya antibodi yang bereaksi dengan reseptor insulin pada sel tubuh yang mencegah kerja hormon. Hal tersebut diduga dipacu suntikan hormon. Antibodi yang sama dapat ditemukan pada IDDM pada waktu diagnosis ditegakkan (sebelum diberikan insulin). Ditemukan juga sitotoksitas sel T terhadap sel Langerhans pankreas dan sel-sel Langerhans yang diinfiltrasi dan dirusak sel B dan T. IDDM sering didahului oleh infeksi virus seperti campak, CMV, influenza, rubela, dan koksaki. Virus campak dan koksaki sendiri dapat menghancurkan sel Langerhans pankreas in vitro. Virus koksaki B4 yang diisolasi dari pankreas anak dengan DM dapat menimbulkan penyakit serupa pada hewan. IDDM didapatkan pada 15% anak dengan rubela kongenital. (William dkk, 2004. Andrew dkk, 2005. Ramin dkk, 2004)

Pada pemeriksaan imunologis ditemukan antibodi terhadap insulin, membran dan komponen sitoplasma sel beta. Antibodi tersebut ditemukan pada kebanyakan penderita (> 90%) IDDM. Antibodi antiinsulin diproduksi oleh kebanyakan penderita dengan DM yang mendapat terapi insulin. (William dkk, 2004. Andrew dkk, 2005. Ramin dkk, 2004)

Diabetes tipe 1 disebabkan kegagalan primer sel β Pankreas memproduksi insulin. Jika tidak ditemukan penyebab autoimun yang teridentifikasi (misal: karena genetik, viral, obat-obatan), tidak diklasifikasikan sebagai diabetes tipe 1, tetapi merupakan diabetes tipe lain. Sewaktu islet autoimun diidentifikasi saat permulaan serangan, setelah onset, diklasifikasikan kedalam Diabetes tipe 1. Islet autoimun digunakan sebagai batasan umum yang mengindikasikan adanya islet auto antibodi atau islet reaktif limfosit. Islet auto antibodi juga digunakan sebagai batasan untuk memasukkan auto antibodi yang menyebabkan reaksi terhadap semua sel dari islet atau bereaksi hanya pada sel β . Auto antibodi spesifik khusus sel β adalah insulin autoantibodies (IAAs) pada insulin yang ada di sirkulasi darah. Secara in vivo IAAs tidak mengikat terhadap sel, tetapi mengikat di ekstraselular produk sel β . IAAs yang terbentuk akan digunakan terhadap auto antigen sel sitoplasma, Glutamic Acid Decarboxylase (GAD), dan insulinoma-associated protein tyrosine phosphatase (IA-2). (William dkk, 2004. Andrew dkk, 2005. Ramin dkk, 2004)

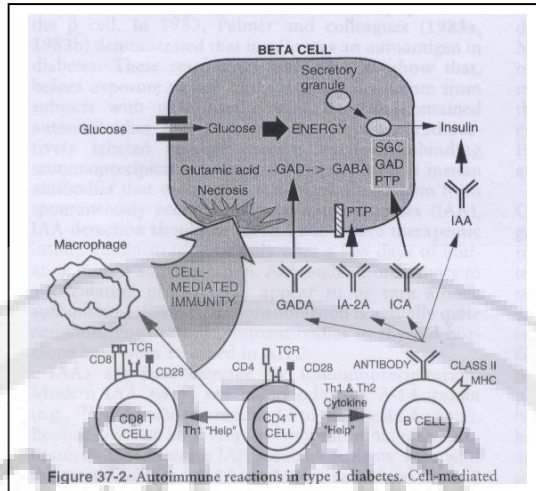
Tipe 1 dibedakan secara klinis dan imunologis dengan tipe 2. Pada tipe 1, hampir semua pasien secara klinis memiliki ICA (70-80% ICA +) dan GADA (70-80% GADA +), atau autoantibodi terhadap islet protein tyrosine phosphatase (PTP) (IA-2 autoantibodi (IA-2A)). Diabetes tipe 1 memiliki variasi HLA-DR seperti DR3 dan DR4, dan variasi HLA –DQB1 (misal: DQB1 *0201, DQB1 *0302) dan HLA-DQA1 (misal: DQA1 * 0501, DQA1 * 0301). (William dkk, 2004. Andrew dkk, 2005. Ramin dkk, 2004)

Tabel 4. perbedaan klinis & imunologis pada diabetes tipe 1 dan tipe 2

	Tipe 1	Tipe 2
<u>Klinis</u>		
Onset menurut umur	<18 tahun (75%)	>40 tahun
Kebutuhan akan insulin	+	-
Berhubungan dengan obesitas	-	+
Ketosis	+	-
Riwayat keluarga	+/-	++
<u>Imunologis</u>		
Islet autoantibody	80-95% (saat didiagnosis)	-
Berhubungan dengan HLA allele		
DR3 & DR4	+	-
DQB1*0201, DQB1*0302	+	-
HLA: Human Lymphocyte Antibody		

Islet sel sitoplasma autoantibodi (ICAs) dideteksi dengan immunofluoresensi indirek pada darah grup O pankreas. Auto antibodi ini bereaksi dengan islet sel sitoplasma. ICAs dibawa oleh gamma globulin yang mensupresi pelepasan insulin karena rangsangan glukosa, kemungkinan dengan cara membunuh sel-sel islet. ICAs mula-mula bekerja sebagai antibodi dependen sel sitotoksik, dan mengikat terhadap sel β . (William dkk, 2004. Andrew dkk, 2005. Ramin dkk, 2004)

Reaksi autoimun pada diabetes tipe 1 terjadi pembentukan Cell-mediated autoimun oleh CD8 sel T dan makrofag yang teraktifasi oleh CD4 sel T helper yang bertanggung jawab atas kerusakan sel β . Sel B pada diabetes tipe 1 memproduksi berbagai variasi autantibodi nonpatogenik marker terhadap sel β , termasuk sel islet sitoplasmik autoantibody (ICA), Insulin autoantibody (IAA), glutamic acid decarboxylase autoantibodies (GADA), dan insulinoma-associated-2 autoantibody (IA-2A). (William dkk, 2004. Andrew dkk, 2005. Ramin dkk, 2004)



Gambar 2. Reaksi autoimun pada diabetes tipe 1

Adanya insulin dependen, ketosis diabetes ditandai adanya ICA, IAA (sebelum terapi insulin), GADA, atau Ia-2A dan diabetes tipe 1 yang disebabkan oleh HLA (misal: HLA-DR3, HLA-DR4, HLA-DQB1 *0201, atau HLA-DQB1 *0302) yang merupakan diagnosis untuk diabetes tipe 1. Bukti yang mendukung patogenesis diabetes tipe 1 termasuk: yang berkaitan dengan autoantibodi (mikrosomal tiroid, thyroperoxidase atau thyroglobulin, sel parietal gaster, dan/atau autoantibodi adrenokortikal), halotipe HLA, adanya riwayat keluarga dengan diabetes tipe 1. (William dkk, 2004. Andrew dkk, 2005. Ramin dkk, 2004)

IV. PENGELOLAAN

4.1. Pengontrolan metabolic

Pada beberapa kasus upaya memperbaiki metabolisme biasanya mencukupi, misal: pemberian insulin pada diabetes juvenile, obat antitiroid pada Grave's disease. Timektomi bermanfaat untuk sebagian besar kasus. Beberapa prosedur terapi terbaru terhadap penderita diabetes tipe 1, diantaranya: pendekatan baru terhadap penghantar insulin (misal: insulin pump, pengantar insulin intraportal, gabungan insulin closed-loop dengan sensor glukosa, insulin intranasal, insulin inhalasi), analog insulin baru (misal: lypro insulin kerja singkat, glargine long-acting, (Gly A21, Arg B31, Arg B32), NN 304, 14-carbon aliphatic fatty acid acylated insulin analog), penambahan produksi sel β noninsulin kedalam regimen terapi (misal: amylin, glucagons-like peptide-1[GLP-1]), Immunomodulasi (mengurangi toleransi imunologi) atau

imunosupresan pada diabetes pre-tipe 1 atau diabetes tipe 1 onset baru, transplantasi pancreas total atau segmental, transplantasi islet terisolasi, teknologi transplantasi stem sel islet, molecular engineering terhadap sel non β responsif insulin untuk menciptakan sel β baru. (Ivan, 2003, William dkk, 2004, Ramin dkk, 2004)

4.2. Obat anti inflamasi

Penderita dengan penyakit autoimun berat dapat memberikan respon yang baik terhadap steroid dosis tinggi yang berefek mengurangi lesi inflamasi. Pengobatan dengan cara menghambat mediator lain yang terlibat dalam kerusakan jaringan akibat reaksi imunologik mungkin berhasil bila dapat diperoleh antagonis limfokin dan komplemen. Penelitian tentang netralisasi TNFa dengan antibodi monoklonal sedang dilakukan, dengan harapan menghasilkan manfaat jangka panjang dengan cara memperbaiki jaring-jaring sitokin. (Ivan, 2003)

4.3. Obat imunosupresif

Pada dasarnya siklosporin menghambat sekresi limfokin oleh sel T, dan karena limfokin seperti IL-2 (interleukin-2) pada keadaan tertentu juga dapat meningkatkan proliferasi, siklosporin dapat dianggap obat anti mitotik. Obat ini telah terbukti bermanfaat pada diabetes tipe I. Obat antimikotik lain seperti azatiopin, siklofosfamida, dan metroteksat biasanya dikombinasi dengan steroid digunakan secara efektif pada misalnya: Hepatitis kronis aktif. Pada dasarnya, karena siklosporin menghambat sekresi limfokin oleh sel T, ia disebut obat anti inflamasi dan karena limfokin seperti IL-2 pada keadaan tertentu juga dapat meningkatkan proliferasi, siklosporin juga dapat dianggap obat anti-mitotik. (Ivan, 2003. Kamen, 2006)

4.4. Strategi pengontrolan imunologis

Pengontrolan imunologis sampai saat ini masih dalam penelitian, diantaranya: memanipulasi selular dengan cara transplantasi sumsum tulang atau timus. Pada satu saat mungkin merupakan hal yang praktis untuk memperbaiki setiap defek yang relevan pada sel induk atau fungsi timus, dengan transplantasi sumsum tulang atau timus atau pada kasus terakhir mungkin dengan pemberian hormon timus. (Ivan, 2003)

Pengontrolan idiotip dengan antibodi, dimana aktivitas immunosupresif yang kuat dari antibodi-anti-idiotip menimbulkan banyak harapan akan kemungkinan mengendalikan produksi antibodi dengan memprovokasi interaksi yang tepat dalam sistem imun. (Ivan, 2003)

Vaksinasi dengan idiotip sel-T telah digunakan sebagai proteksi terhadap timbulnya diabetes pada mencit NOD dan timbulnya artritis setelah sensitisasi dengan kolagen tipe II. Hasilnya kurang memenuhi harapan, karena respons awal sel-T mendahului artritis yang diinduksi adjuvan adalah penekanan spesifik antigen dan reaksi antiidiotip. Respons terhadap antigen sendiri baru timbul beberapa hari sebelum munculnya gejala klinik artritis. (Ivan, 2003)

Manipulasi menggunakan antigen, yang bertujuan menampilkan antigen yang bersalah dalam konsentrasi yang cukup dan dalam bentuk demikian rupa hingga ia menghentikan respons autoimun yang sedang berlangsung. Salah satu strategi adalah mendisain peptida analog yang akan berikatan erat dengan molekul MHC yang tepat dan menghentikan respons terhadap autoantigen, dimana akan mengekspresikan berbagai jenis MHC yang berbeda-beda, strategi di atas tidak akan mengganggu pertahanan terhadap mikroba. (Ivan, 2003)

V. RINGKASAN

Autoimunitas adalah respons imun terhadap antigen jaringan sendiri yang disebabkan kegagalan mekanisme normal yang berperan untuk mempertahankan self tolerance sel B, sel T atau keduanya, dimana autoantibodi yang terbentuk akan menimbulkan kerusakan jaringan dari berbagai organ.

Kelainan endokrin yang disebabkan karena gangguan autoimun diantaranya pada Hipofise anterior (Hipofisitis limfositik), Hipotalamus (Diabetes insipidus sentral), Tiroid (*Graves' disease*, *Hashimoto's thyroiditis*), Pankreas (Diabetes tipe 1), adrenal dan Gonad (*Addison's disease*).

Terapi penyakit autoimun pada beberapa sistem endokrin terutama ditujukan untuk mengontrol metabolisme.

Dengan semakin berkembangnya ilmu dan teknologi, gambaran penyakit autoimun sudah dapat diketahui, tetapi pengobatan terhadap penyakit autoimun masih dalam tahap penelitian, sehingga masalah tersebut masih membutuhkan tinjauan lebih lanjut lagi.

DAFTAR PUSTAKA

Catherine J.O., Tim D.C. & Simon H.S., (2005) Polyglandular syndromes, dalam: Charles B., Peter C., Rosalind B., Martien O.S. (penyunting) *Clinical pediatric endocrinology*, Blackwell publishing. Edisi ke-5, h. 352-366.

David T.B. & Joseph A.M., (2004), Diabetes insipidus, dalam: Behrman, R.E. Kliegman R.M. & Jenson H.B. (penyunting) *Nelson Textbook of Pediatrics*, Saunders. Edisi ke-17. h.1853-1855
“Definition of autoimmune diseases and disorders”. (Health Encyclopedia, diseases and conditions) Tersedia: http://healthscout.com/ency/68/487/main.html#definitionofautoimmune_diseasesanddisorders (Diakses: 4 Januari 2007)

“Endocrine diseases”. (*Wikipedia, the free encyclopedia*) Tersedia: http://en.wikipedia.org/wiki/endocrine_diseases (Diakses: 4 Januari 2007)

“Endocrine disorders”. (*Wrong diagnosis.com*) Tersedia: http://wrongdiagnosis.com/e/endocrine_disorders/intro.html (Diakses: 4 Januari 2007)

“Hormonal disorders”. (University of iowa, hospital & clinics) Tersedia: <http://uihealthcare.com/topics/hormonaldisorders/horm4704.html> (Diakses: 4 Januari 2007)

Ivan R., Jonathan B., David M. (2003) *Immunology*, edisi ke-6, Mosby. h. 401-414.

Karnen G.B., (2006), *Imunologi Dasar*. FKUI. Edisi ke-7, h. 202-211, 220-25.

Lenore S., Levin & Perrin C.W., (2004), Disorder of the adrenal glands, dalam: Behrman, R.E. Kliegman R.M. & Jenson H.B. (penyunting) *Nelson Textbook of Pediatrics*, Saunders. Edisi ke-17. h. 1898-1946.

Michael S.K., Joel W.S., Sharon H.T., Phipps S.Z. (2003), Endocrine disorders, dalam: William

WH, Anthony RH, Myron JL, Judith MS (penyunting) *Current Pediatric diagnosis & treatment. A lang medical book*, edisi ke-16, h. 937-85

Ramin A. & David T.W., (2004), Diabetes mellitus in children, dalam: Behrman, R.E. Kliegman R.M. & Jenson H.B. (penyunting) *Nelson Textbook of Pediatrics*, Saunders. Edisi ke-17. h.1947-1972.

Rosalind S.B. & Stephen H., (2005), The thyroid and its disorders, dalam: Charles B., Peter C., Rosalind B., Martien O.S. (penyunting) *Clinical pediatric endocrinology*, Blackwell publishing. Edisi ke-5, h. 218-251.

Stephen L., (2004), Disorder of the Thyroid Gland, dalam: Behrman, R.E. Kliegman R.M. & Jenson H.B. (penyunting) *Nelson Textbook of Pediatrics*, Saunders. Edisi ke-17. h. 1870-1887.

Walter L.M., (2005), The adrenal cortex and its disorders, dalam: Charles B., Peter C., Rosalind B., Martien O.S. (penyunting) *Clinical pediatric endocrinology*, Blackwell publishing. Edisi ke-5, h. 293-351.

William E.W., Maria R.S., (2004), Autoimmune Endocrinopathies, dalam: Richard S., Hands D.O., Jerry A.W., (penyunting) *Immunologic disorder in infant & children*, Elsevier saunders. Edisi ke-5, h. 1179-1209.