

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Lupus eritematosus sistemik (LES) adalah penyakit autoimun yang melibatkan berbagai organ dengan manifestasi klinis bervariasi mulai dari ringan hingga berat. Pada keadaan awal, LES sulit dikenali karena manifestasinya sering terjadi tidak bersamaan. Penyebabnya belum diketahui, diduga karena faktor genetik, infeksi, dan lingkungan. Sistem imun tubuh kehilangan kemampuan untuk membedakan antigen dari sel dan jaringan tubuh sendiri. Penyimpangan ini akan menghasilkan antibodi terus menerus yang membentuk kompleks imun sehingga mencetuskan penyakit inflamasi sistemik (Mansjoer *dkk.*, 2001). Penyakit tersebut akhir-akhir ini semakin sering dijumpai. Etiopatogenesis LES hingga saat ini masih belum begitu jelas meskipun telah ditunjukkan adanya abnormalitas berbagai sel-sel imun termasuk fungsi sel T, sel B, sel dendritik, dan sel T regulator yang pada akhirnya menyebabkan terjadinya peradangan sistemik dan kerusakan jaringan (Handono, 2000; Jianxin *et al.*, 2009).

Insiden tahunan LES di Amerika Serikat sebesar 5,1 per 100.000 penduduk, sementara prevalensi LES di Amerika dilaporkan 52 kasus per 100.000 penduduk, dengan rasio jender wanita dan laki-laki antara 9-14:1. Belum terdapat data epidemiologi LES yang mencakup semua wilayah Indonesia (Kasjmir *et al.*, 2011). Secara umum angka harapan hidup 10 tahun penderita LES di negara maju meningkat hingga mencapai 90%, namun berdasarkan penelitian yang dilakukan Handono menunjukkan bahwa penderita LES di

Indonesia mempunyai harapan hidup yang masih rendah, yakni 70% untuk 5 tahun dan 55% untuk 10 tahun (Handono, 2000).

Beberapa tahun terakhir ini telah dilaporkan adanya abnormalitas subset neutrofil yang diidentifikasi pada *peripheral blood mononuclear cell* (PBMC) pasien LES dewasa. Ditunjukkan bahwa neutrofil yang memiliki granulasi densitas rendah (*low density granulocyte/ LDG*) mempunyai peran penting dalam patogenesis LES melalui kemampuannya untuk merusak sel endotelial dan meningkatkan sekresi sitokin proinflamasi. LDG diketahui mempunyai kapasitas yang besar untuk mensintesa *neutrophile extracellular traps* (NETs), dimana NETs ini menampilkan peningkatan pengeluaran (*externalization*) dari bakterisidal, protein kostimulator dan autoantigen termasuk LL-37, IL17 dan *double-stranded deoxyribonucleic acid* (dsDNA) (Villaneuva *et al.*, 2011). Selanjutnya dilaporkan pasien lupus dengan peningkatan LDG di darah akan meningkatkan terjadinya vaskulitis. Biopsi jaringan kulit dan ginjal pasien lupus diinfiltrasi oleh NETs yang memaparkan LL-37 dan dsDNA. Hasil tersebut jelas menunjukkan peran patogenik neutrofil pasien lupus yang menyimpang dan menunjukkan adanya disregulasi pembentukan NETs dan respon berikutnya yang memegang peranan dalam timbulnya penyakit (Lande *et al.*, 2011).

NETs mengandung beberapa protein granule neutrofil yang bersifat anti mikrobal, salah satunya adalah *myeloperoxidase* (MPO). Neutrofil pasien yang defisien MPO secara total, tidak dapat membentuk NETs meskipun terpapar dengan *phorbol 12-myristate 13-acetate* (PMA). MPO esensial pada pembentukan NETs (Kirchner *et al.*, 2012).

Salah satu penanda spesifik LES adalah ditemukannya antibodi anti dsDNA (Mansjoer *dkk.*, 2001). Antibodi ini telah lama dikaitkan dengan inflamasi

dan kerusakan jaringan. Anti dsDNA berperan dalam diagnosis dan sebagai prediktor terhadap aktifitas penyakit LES. Antibodi ini berhubungan kuat dengan kejadian glomerulonefritis dan kejadian flare lebih tinggi pada pasien dengan kadar anti dsDNA tinggi. Berdasarkan penelitian terhadap pasien LES usia <18 tahun yang dilakukan oleh Farkhati dilaporkan suatu hasil bahwa antibodi anti dsDNA merupakan satu-satunya faktor prognostik terhadap mortalitas pasien LES. Pasien LES dengan antibodi anti dsDNA positif mempunyai kemungkinan 2,94 kali lebih cepat untuk mengalami kematian dibandingkan dengan pasien LES dengan antibodi anti dsDNA negatif (Farkhati *dkk.*, 2012).

Korelasi aktivitas pembentukan *neutrophile extracellular traps* terhadap kadar antibodi anti dsDNA dalam serum pasien LES belum pernah diteliti sebelumnya. Tujuan penelitian yang akan dilaksanakan adalah menganalisa korelasi pembentukan NETs terhadap kadar antibodi anti dsDNA pada pasien LES.

1.2 Perumusan Masalah

Apakah ada korelasi antara pembentukan NETs dengan kadar autoantibodi pada pasien LES?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui korelasi pembentukan NETs dengan kadar autoantibodi pada pasien LES.

1.3.2 Tujuan Khusus

Mengetahui korelasi pembentukan NETs dengan kadar antibodi anti dsDNA pada pasien LES.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan tambahan informasi ilmiah mengenai patogenesis penyakit LES.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar penelitian ilmiah selanjutnya mengenai patogenesis LES maupun penemuan obat-obatan terkait LES.

1.4.2 Manfaat Praktis

Memperluas pengetahuan masyarakat tentang patogenesis penyakit LES kaitannya dengan *neutrophile extracellular traps* (NETs) dan antibodi anti dsDNA.

