

## BAB I PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Lupus eritematosus sistemik (LES) adalah suatu penyakit yang ditandai dengan adanya kerusakan multisistem organ serta jaringan oleh karena proses autoimunitas dengan manifestasi klinis yang sangat luas (D'cruz, *et al.*,2007). Etiologi spesifik dari LES tidak sepenuhnya diketahui, faktor genetik, imunologi, hormonal serta lingkungan diduga berperan dalam patofisiologi LES. Penyakit ini terutama menyerang wanita usia produktif dengan angka kematian yang cukup tinggi (Lahita,2011). Secara umum angka harapan hidup penderita LES di Indonesia masih cukup rendah jika dibandingkan dengan negara maju. Di negara maju, angka harapan hidup penderita LES mengalami peningkatan mencapai 90% dalam waktu 10 tahun sedangkan di Indonesia angka harapan hidup 10 tahun hanya 50% (Shakra, 2008).

Sel Treg adalah subpopulasi sel T supresor yang secara aktif mensupresi proliferasi limfosit autoreaktif yang lolos dari toleransi sentral dan dapat menginduksi toleransi perifer serta mencegah autoimunitas (Cava, 2009; Mencer, *et al.*, 2010). Sel Treg tersebut mengekspresikan penanda CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup> dan faktor transkripsi *forkhead box P3* (FOXP3) (Ochs, *et al.*,2007). Pada LES, Treg memiliki mekanisme kerja dengan cara menghambat kerja dari sistem imun sehingga Treg dapat bekerja dalam menghambat sel imun yang autoreaktif dan menjaga timbulnya manifestasi klinis pada lupus (Kimura, *et al.*, 2010; Li dan Xin, 2010). Penelitian oleh Gambineri,(2013) menunjukkan penurunan aktifitas FOXP3 yang

berkolerasi terhadap penurunan jumlah sel Treg CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> pada pasien LES. Gambaran ini juga menyerupai jumlah persentase Treg pada mencit *New Zealand Black/White* (NZB/W) yang merupakan mencit yang mengalami LES secara spontan. Mencit tersebut mengalami penurunan persentase Treg di dalam darahnya (Scalapino, *et al.*, 2006). Selain itu, pengamatan pada model hewan model lupus induksi yang dilakukan oleh Sakaguchi,(2006) menunjukkan terjadi kerusakan fungsi Treg CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> FOXP3 menimbulkan perkembangan autoimunitas. Perubahan genetik yang berefek pada perkembangan fungsi Treg CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> membuat munculnya penyakit autoimun seperti sindroma *immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked* (IPEX) dan gangguan inflamasi lainnya pada manusia.

Pengembangan hewan coba LES sudah dimulai sejak beberapa tahun yang lalu. Saat ini terdapat beberapa jenis hewan model lupus yang dikembangkan oleh peneliti, diantaranya hewan model lupus spontan dan terinduksi (Perry *et al.*, 2011). Hewan model lupus spontan atau model klasik merupakan hasil dari rekayasa genetik sehingga hewan tersebut dapat menghasilkan manifestasi klinis yang menyerupai LES pada manusia. Akan tetapi, pengembangan hewan model klasik tersebut sangat memerlukan waktu lama dan butuh biaya yang banyak. Oleh karena itu, saat ini lebih dikembangkan hewan model lupus dengan cara induksi (Rottman dan Willis, 2010).

Salah satu metode induksi hewan coba LES adalah dengan menginjeksikan pristane (2, 6, 10, and 14 tetramethylpentadecane, TMPD) (Leiss *et al.*, 2013). Pristane adalah suatu alkana isoprenoid yang didapatkan banyak pada minyak mineral. Mencit BALB/c yang diinduksi pristane secara intraperitoneal dapat menimbulkan respon inflamasi lokal, menginduksi autoantibodi dan

manifestasi klinis LES (Satoh dan Ravees, 1994). Injeksi pristane kurang lebih 4-6 minggu menginduksi respon imun bifasik (Tolga, 2007). Hal ini berkaitan dengan perkembangan penyakit LES yang dapat dimonitor melalui kadar ANA, proteinuria, arthritis dan patologis ginjal (Satoh dan Ravees, 2009). Sampai saat ini masih belum banyak dilakukan studi tentang lama pemberian pristane terhadap persentase sel Treg.

Penelitian ini mempelajari efek pemberian pristane terhadap ekspresi Treg pada perkembangan penyakit LES serta bertujuan untuk mengetahui hubungan lama pemberian pristane terhadap persentase sel Treg pada mencit model lupus.

## 1.2 Rumusan Masalah

Apakah induksi pristane pada mencit Balb/c mampu menurunkan persentase sel Treg pada limpa mencit Balb/c model Lupus Eritematosus Sistemik?

## 1.3 Tujuan

### 1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh induksi pristane terhadap persentase Treg pada limpa mencit Balb/c modul Lupus Eritematosus Sistemik.

### 1.3.2 Tujuan khusus

- Menghitung presentase sel Treg CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> FOXP3 pada limpa mencit Balb/c model Lupus Eritematosus Sistemik yang diinduksi pristane berdasarkan lama waktu pengamatan
- Mengetahui hubungan lama induksi pristane terhadap persentase sel Treg pada limpa mencit Balb/c yang diinduksi pristane.

### 1.3 Manfaat

#### 1.3.1 Manfaat Teoritis

Sebagai dasar teori untuk menambah wawasan ilmu pengetahuan sekaligus sebagai dasar untuk pengembangan penelitian selanjutnya dalam bidang kesehatan, khususnya tentang jumlah Treg pada mencit yang diinduksi pristane sebagai model hewan coba lupus.

#### 1.3.1 Manfaat Praktis

Mengembangkan hewan coba model lupus untuk meningkatkan jumlah penelitian tentang patogenesis dan pengembangan terapi lupus.



