

**BAB I****PENDAHULUAN****1.1 Latar Belakang**

Lupus Eritematosus Sistemik (LES) adalah penyakit autoimun yang memiliki manifestasi klinis yang luas dan menyebabkan kerusakan multiorgan, penyakit ini bersifat kronis dan menyerang wanita usia produktif dengan perbandingan wanita:laki-laki yaitu 9:1 (D'cruz, et al., 2007). Prevalensi LES diperkirakan berkisar 12.2 per 100.000 penduduk dengan angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi terutama di negara berkembang seperti Indonesia (Shakra, 2008). Diperkirakan 1,5 juta orang terkena lupus di Indonesia. Secara umum, angka harapan hidup pasien LES dalam 10 tahun mengalami peningkatan hingga mencapai 90% pada tahun 2000 di Negara maju. Angka harapan hidup pada penderita LES di Indonesia masih cukup rendah yaitu 70% untuk jangka waktu 5 tahun dan 50% untuk jangka waktu 10 tahun (Kalim, 2000).

Patogenesis LES hingga saat ini masih belum jelas. Sel T helper 1 (Th1) diekspresikan melalui CD4<sup>+</sup>, faktor STAT1, STAT4, dan T-bet. Sel T CD4<sup>+</sup> merupakan sel yang mensekresikan IFN-I adalah sel yang berperan penting dalam regulasi autoimunitas. Beberapa penelitian pada model hewan menunjukkan peningkatan kadar IFN-I merupakan mediator kunci pada LES. Famili IFN-I meliputi IFN- $\alpha$  dan IFN- $\beta$  yang keduanya berikatan dengan kompleks

reseptor IFNAR (Rottman dan Willis, 2010). Produksi IFN-I dan sitokin pro-inflamasi dapat distimulasi melalui empat jalur selular dengan protein adaptor dan signaling yang diantaranya melalui: TRIF (TLR 3 and 4), MyD88 (TLRs 7, 8, and 9), IPS-1 (Rig-I like helicases, RLH), dan TBK1 (Reeves *et al.*, 2009). Melalui jalur tersebut IFN- $\alpha$  mampu menginduksi CD4<sup>+</sup> salah satunya sel Th1 dengan bantuan sel dendritik melalui MHC kelas II. Peningkatan jumlah sel Th1 terjadi pada sebagian penderita LES, utamanya saat LES aktif.

Pengembangan hewan coba LES sudah dimulai sejak beberapa tahun yang lalu. Terdapat beberapa jenis hewan model lupus yang dikembangkan oleh peneliti, yaitu hewan model lupus spontan dan terinduksi (Perry, *et al.*, 2011). Hewan model lupus spontan merupakan hasil dari rekayasa genetik yang mampu menghasilkan manifestasi klinis menyerupai LES pada manusia. Contohnya perkawinan silang antara mencit F1 dan New Zealand Black and New Zealand White (NZB/W), mencit BMR dan *lpr*, mencit BXSB dan *Yaa*. Akan tetapi, pengembangan hewan model tersebut membutuhkan waktu yang lama dan biaya yang mahal. Oleh karena itu, saat ini lebih dikembangkan hewan model lupus dengan cara diinduksi (Perry, *et al.*, 2011)

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, artritis, 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 level antibodi dsDNA, lesi di kulit, arthritis, proteinuria, dan patologi ginjal (Sato,1994). Sampai saat ini masih belum banyak dilakukan studi tentang bagaimana induksi pristane terhadap terjadinya disregulasi respon imun pada hewan coba.

Penelitian ini mempelajari efek pemberian pristane terhadap perubahan sel Th1 pada perkembangan penyakit LES serta bertujuan untuk mengetahui hubungan lama pemberian pristane terhadap persentase sel Th1 pada mencit Balb/c model lupus. Sehingga diharapkan nantinya penelitian ini dapat dijadikan suatu sebagai suatu standar dalam pembentukan hewan coba model lupus yang diinduksi pristane.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Apakah pemberian pristane pada mencit Balb/c dapat mempengaruhi persentase sel Th1 pada limpa?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Untuk mengetahui pengaruh sel Th1 pada limpa mencit model lupus yang diinduksi oleh pristane.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Melihat perbedaan Th1 pada mencit Balb/c yang tidak diinduksi pristane dan mencit Balb/c yang diinduksi pristane pada bulan ke-2, 4, 6, dan 8
2. Mengetahui peningkatan sel Th1 pada mencit yang diinduksi pristane pada bulan ke-2, 4, 6, dan 8.

## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1.4.1 Manfaat Akademis

Manfaat akademis dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

Untuk mendapatkan bukti ilmiah dan pengetahuan baru mengenai pengaruh pemberian pristane dalam peningkatan persentase sel Th1 pada hewan coba lupus yang diinduksi pristane.

### 1.4.2 Manfaat klinis

Untuk memfasilitasi klinisi dalam memahami patogenesis lupus khususnya sel Th1, serta dalam pengembangan obat obat baru dan pencegahan baru dalam memperbaiki keadaan klinis pasien lupus melalui hewan coba lupus.

