

## BAB I PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Lupus Eritematosus Sistemik (LES) atau lebih dikenal dengan *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE) merupakan penyakit autoimun kronis dan kompleks (Zhou, 2007). Etiologi dan patofisiologi penyakit ini masih belum jelas. Terdapat banyak bukti bahwa pathogenesis LES bersifat multifaktor yang melibatkan faktor lingkungan, genetik dan hormonal (Mok dan Lau, 2003). Penyakit ini terutama menyerang wanita usia produktif dengan rasio wanita dibanding pria adalah 8:1 hingga 9:1. Pada pasien LES terjadi gangguan respon imun yang menyebabkan aktivasi sel B dan peningkatan jumlah sel imun (Mok dan Lau, 2003; Zhu, 2007). Prevalensinya pun bervariasi antara 12,5 hingga 39 per 100.000 populasi berdasarkan studi internasional yang telah dilakukan. Begitu juga insidensinya antara 1,8 sampai 7,6 kasus per 100.000 orang pertahun (Shakra, 2008).

Pada pasien LES terjadi gangguan respon imun yang menyebabkan aktivasi sel B dan peningkatan jumlah sel imun. Aktivasi sel T dan sel B disebabkan karena adanya stimulasi antigen spesifik baik yang berasal dari luar seperti bahan-bahan kimia, DNA bakteri, antigen virus, fosfolipid dinding sel atau yang berasal dari dalam yaitu protein DNA dan RNA. Antigen ini dibawa oleh *antigen presenting cells*(APCs) atau berikatan dengan antibodi pada permukaan sel B. Kemudian

diproses oleh sel B dan APCs menjadi peptida dan dibawa ke sel T melalui molekul HLA yang ada di permukaan. Sel T akan teraktivasi dan mengeluarkan sitokin yang dapat merangsang sel B untuk membentuk autoantibodi yang patogen. Interaksi antara sel B, sel T serta APCs dan sel T terjadi dengan bantuan sitokin, molekul CD 40, CTLA-4. Berdasarkan profil sitokin sel T dibagi menjadi 2 yaitu sel Th1 dan sel Th2. Sel Th1 berfungsi mendukung *cell-mediated immunity*, sedangkan Th2 menekan sel tersebut dan membantu sel B untuk memproduksi antibodi (Joe,2009). Dalam penelitian yang sudah dilakukan sebelumnya terjadi gangguan fungsi sel T yang ditandai dengan peningkatan baik pada sel Th1 maupun sel Th2 dapat ditemukan pada manusia dan tikus dengan kondisi LES, hal ini menunjukkan bahwa LES merupakan penyakit yang kompleks dimana pengaruh sel limfosit yang berbeda dapat memberikan manifestasi klinis dan keterlibatan organ yang berbeda (Katsuhisa, *et al.*, 2011). Pada mencit yang di induksi pristane menjadi LES mungkin menyebabkan pergeseran keseimbangan antara subset sel Th1 dan sel Th2 dan respon sel B yang hiperaktif (Perry,*et al.*,2011)

Hewan coba atau hewan model telah banyak dikembangkan di laboratorium untuk mempelajari patogenesis suatu penyakit, salah satunya dalam bidang autoimun yaitu lupus eritematosus sistemik (LES). Hewan coba atau hewan model adalah hewan yang sengaja dipelihara dan dikembangbiakkan untuk mempelajari berbagai macam bidang ilmu dalam skala penelitian atau pengamatan laboratorium (Hau dan Hoosier, 2003).

Pengembangan hewan coba LES sudah dimulai sejak beberapa tahun yang lalu. Ditemukannya hewan coba LES sangat membantu peneliti dalam

mempelajari pathogenesis dan pengobatan LES di manusia. Saat ini beberapa jenis hewan model lupus yang telah dikembangkan oleh banyak peneliti, diantaranya adalah hewan model lupus spontan dan terinduksi (Perry *et al.*, 2011). Hewan model lupus spontan atau model lupus klasik dikembangkan melalui rekayasa genetik sehingga hewan tersebut dapat menghasilkan manifestasi klinis yang menyerupai LES pada manusia. Akan tetapi, pengembangan hewan model klasik tersebut memerlukan waktu yang lama dan membutuhkan biaya yang mahal dan saat ini sarana prasarana laboratorium di Indonesia belum dapat menghasilkan hewan coba model tersebut. Saat ini lebih dikembangkan hewan model lupus dengan cara induksi (Rottman dan Willis, 2010). Saat ini penelitian hewan coba model LES sedang dikembangkan dengan metode induksi pristane. Pristane merupakan alkana isoprenoid yang ditemukan dalam jumlah kecil pada beberapa tanaman dan dianggap berasal dari metabolisme *pytol*, *ubiquitous ester* dari klorofil (Reeves *et al.*, 2009). Dalam berbagai macam penelitian, pristane dapat menginduksi mencit normal menjadi mencit yang memiliki manifestasi klinis dan imunologis yang menyerupai LES pada manusia (Cui, *et al.*, 2006; Chowdhary, *et al.*, 2007; Reeves *et al.*, 2009).

Pada penelitian terdahulu, dilaporkan bahwa pristane dapat menginduksi mencit normal menjadi mencit dengan manifestasi klinis dan imunologis yang menyerupai LES pada manusia, seperti ditemukan adanya peningkatan/pembentukan autoantibodi, gejala arthritis, proteinuria, glomerulonefritis. Namun bagaimana mekanisme pristane dapat menginduksi LES pada mencit masih belum banyak dimengerti oleh banyak peneliti di dunia (Minhas *et al.*, 2011). Sampai saat

ini masih belum diketahui secara pasti pada bulan keberapa terjadi peningkatan persentase sel Th2 pada mencit yang di induksi pristane, perlu dilakukan suatu penelitian untuk mencari mekanisme dalam peningkatan persentase sel Th2 pada mencit model LES yang di induksi pristane, diharapkan nantinya dapat dijadikan suatu standart dalam pembentukan hewan coba model LES dan diharapkan penelitian obat obatan untuk LES menjadi lebih cepat berkembang.

## **1.2 Rumusan Masalah**

1. Apakah pengaruh pemberian pristane terhadap peningkatan persentase sel Th2 pada limpa mencit Balb/c?
2. Pada bulan ke berapa mulai terjadi peningkatan persentase sel Th2 pada limpa mencit Balb/c yang telah di induksi pristane?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Untuk membuktikan terjadi peningkatan persentase sel Th2 pada limpa mencit Balb/c yang telah di induksi pristane.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui peningkatan persentase sel Th2 pada limpa mencit Balb/c yang di induksi pristane pada bulan ke- 2,4,6 dan 8 dibandingkan dengan kontrol.
2. Mengetahui bulan ke berapa mulai terjadi peningkatan persentase sel Th2 pada limpa mencit Balb/c yang telah di induksi pristane.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat Akademis**

Menambah khasanah pustaka tentang efek pemberian pristane pada hewan coba mencit Balb/c terhadap persentase sel Th2.

### **1.4.2 Manfaat Praktis**

Untuk memfasilitasi klinisi dalam memahami pathogenesis lupus khususnya Th2 serta dalam pengembangan obat-obat baru dan pencegahan baru dalam memperbaiki keadaan klinis pasien lupus melalui hewan coba lupus.

