

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Lupus Eritematosus Sistemik (LES)

2.1.1 Definisi dan Prevalensi LES

Lupus Eritematosus Sistemik (LES) merupakan penyakit autoimun dengan manifestasi klinis yang melibatkan multiorgan termasuk ginjal, sendi, sistem saraf dan organ hematopoietik. Hal ini dikarenakan terjadinya penyimpangan sistem kekebalan tubuh, genetik, hormonal serta faktor lingkungan yang saling mempengaruhi dalam terjadinya kerusakan organ pada penderita LES (Crispin *et al.*, 2010). Penderita LES di seluruh dunia diperkirakan sekitar 5 juta orang, dimana 200.000 penderita yang terdiagnosis diantaranya ada di Indonesia (Wardoyo, 2006). Sedangkan insiden penderita LES pada populasi Asia berdasarkan data prevalensi yang tersedia dari 24 negara adalah terdapat 30-50 orang penderita LES dalam 100.000 penduduk (E. Osio-Salido dan H. Manapat-Reyes, 2010). Penyakit ini umumnya banyak diderita oleh wanita muda pada usia produktif dengan rasio prevalensi wanita dengan pria mencapai 9:1 (Lancet, 2007).

2.1.2 Etiologi dan Patogenesis LES

Penyebab LES saat ini masih belum diketahui dengan pasti, akan tetapi faktor genetik, imunologik dan hormonal diduga berperan dalam patogenesis LES (Lahita, 2011). Beberapa penelitian juga menjelaskan bahwa terdapat berbagai faktor yang menyebabkan terjadinya penyakit LES, hal itu meliputi paparan eksternal yang berasal dari ultraviolet, obat, dan lingkungan (Mok dan

Lau, 2003). Beberapa penelitian menyebutkan adanya asosiasi LES dengan genetik, sekitar 35 gen mampu meningkatkan risiko LES (Sestak, *et al.*, 2011)

Kelainan imunologis yang menjadi dasar patogenesis dari LES adalah adanya produksi autoantibodi. Autoantibodi pada LES dapat menyerang *self molecule* atau antigen diri sendiri yang ada didalam tubuh. Berbagai macam autoantibodi saat ini sudah ditemukan pada pasien LES, beberapa diantaranya adalah *antinuclear antibody* atau yang biasa disebut dengan ANA yang sangat sering ditemukan pada autoantibodi pasien LES. Autoantibodi lain yang juga ditemukan adalah anti-dsDNA, *anti-Smith*, anti -Ro, anti-La, anti-reseptor NMDA, anti-nukleosom, anti-fosfolipid, anti- α actinin dan anticomplement 1q (anti-C1q) (Wallace *et al.*, 2007).

Autoantibodi yang terbentuk akan menyerang *self antigen* yang terpapar ke ekstraseluler. Penyebab terpaparnya antigen-antigen ke ekstraseluler, khususnya antigen nukleus ataupun antigen yang terdapat di sitoplasma adalah gangguan proses pembersihan dari apoptosis. Sel yang secara normal mengalami apoptosis akan dieliminasi dengan cepat oleh sistem imun sehingga tidak menginduksi terjadinya respon imun atau inflamasi. Pada LES, ditemukan gangguan proses pembersihan dari sel yang mengalami apoptosis sehingga bagian dari sel terapoptosis yang disebut dengan *apoptotic bodies* banyak ditemukan pada jaringan tubuh pasien LES (Shao dan Cohen, 2011).

Apoptotic bodies ini mengandung berbagai macam self antigen dan diketahui dapat menginduksi sistem imun dan autoantibodi sehingga dapat membentuk kompleks imun. Diduga kompleks imun yang terbentuk merupakan inti dari imunopatologis pada LES. Pembersihan kompleks imun oleh sistem fagosit-makrofag juga mengalami gangguan sehingga dapat menghambat proses

eliminasi kompleks imun dari sirkulasi maupun jaringan, hal ini mengakibatkan terjadinya penumpukan kompleks imun pada jaringan ginjal, kulit, pleksus koroid di otak dan jaringan lainnya yang juga dapat mengakibatkan terjadinya kerusakan jaringan secara sistemik. Sel yang terapoptosis akan terakumulasi di dalam tubuh sehingga dapat menginduksi sel T autoreaktif (Anolik, 2007; Wallace *et al.*, 2007).

Proliferasi dari sel T naif akan mengakibatkan aktivasi dari sel Th17. Sel Th17 merupakan sel yang penting dalam pertahanan permukaan mukosa hospes dan terlibat dalam berkembangnya penyakit autoimun (Harrington *et al.*, 2005). Sel Th17 yang telah matur dapat bekerja seperti sel Th yang lain dengan cara memproduksi sitokin. Salah satu sitokin yang banyak diproduksi oleh sel Th17 adalah IL-17A dan IL-17F. Sitokin tersebut merupakan suatu sitokin pro-inflamasi yang mempunyai sifat kemoatraktan sehingga dapat menginduksi berbagai macam sitokin lain. Peningkatan jumlah sitokin pro-inflamasi akan mengakibatkan kerusakan jaringan dan berperan penting terhadap progresivitas pada LES (Korn *et al.*, 2009).

2.1.3 Manifestasi Klinis LES

LES merupakan penyakit autoimun yang tidak mudah untuk terdiagnosis karena tingkat kompleksitas yang tergolong tinggi, memiliki banyak gejala dan gejala tersebut timbul perlahan-lahan. Penderita LES seringkali memiliki gejala yang tidak spesifik, seperti demam, kelelahan, dan kerontokan pada rambut. Penderita juga dapat mengalami rasa panas di dada dan nyeri perut (Duarte *et al.*, 2011)

Criteria	Brief definition notes
1 Malar rash	
2 Discoid rash	
3 Photosensitivity	Patient history or physician observation
4 Oral ulcers	Oral or nasopharyngeal
5 Non-erosive arthritis	Tenderness, swelling or effusion in ≥ 2 peripheral joints
6 Pleurisy or pericarditis	Pleurisy: convincing history of pleuritic pain, pleural rub, or effusion or pericarditis: ECG evidence, rub, or effusion
7 Renal	Persistent proteinuria (>0.5 g/day or $>3+$ by dipstick) or cellular casts on microscopy (red, granular, tubular or mixed)
8 Neurological	Seizures or psychosis in the absence of drugs or metabolic derangements
9 Haematological	At least 1 of: <ul style="list-style-type: none"> • Haemolytic anaemia with reticulocytosis • Leucopenia ($<4000/\text{mm}^3$) on ≥ 2 occasions • Lymphopenia ($<1500/\text{mm}^3$) on ≥ 2 occasions • Thrombocytopenia ($<100,000/\text{mm}^3$) without drug cause
10 Immunological	At least 1 of: <ul style="list-style-type: none"> • Anti-DNA antibody • Anti-Smith antibody • Positive antiphospholipid antibodies identified by: <ul style="list-style-type: none"> – abnormal serum level of IgM or IgG anticardiolipin antibodies – positive lupus anticoagulant
11 Positive ANA	

At least 4 criteria are needed for the classification of SLE.

Gambar 2.1 Kriteria Diagnosis LES (*American College of Rheumatology, 2012*)

Berdasarkan gambar diatas, diagnosa LES dapat ditegakkan apabila terdapat minimal 4 dari 11 kriteria diagnosa, termasuk diantaranya adalah paling

sedikit satu kriteria klinis dan satu kriteria pemeriksaan imunologis atau terbukti terdapat nefritis lupus yang dibuktikan dengan adanya antibodi antinuklear (ANA) atau antibodi *anti-double-stranded* DNA (ds-DNA) pada biopsi ginjal (Petri *et al.*, 2012)

2.1.4 Organ Ginjal pada LES

Ginjal merupakan organ yang berperan penting dalam regulasi homeostasis dalam tubuh seperti pengaturan pH, konsentrasi ion mineral dan komposisi air dalam darah. Pada LES, disregulasi sistem imun menyebabkan meningkatnya produksi sitokin pro inflamasi yang terkait dengan kerusakan jaringan pada organ. Manifestasi pada organ ginjal termasuk penyebab terbanyak dalam morbiditas dan mortalitas pasien dengan LES (Korn *et al.*, 2009).

Penelitian yang dilakukan oleh Petri, *et al.* (2012) menunjukkan bahwa manifestasi klinis pada organ ginjal memiliki sensitifitas sebesar 32,9% dan spesifisitas sebesar 96,4% dalam diagnosa LES. Insiden kerusakan ginjal terjadi pada 39% pada 1000 pasien LES di Eropa yang diteliti secara studi kohort oleh Bertias, *et al.* (2000) selama 10 tahun mulai dari tahun 1991-2000.

2.1.5 Infeksi pada LES

Infeksi merupakan salah satu penyebab morbiditas dan mortalitas pada LES. Infeksi bakteri memiliki insiden yang tinggi, diikuti oleh infeksi virus dan jamur (Petri *et al.*, 2000). Mortalitas pada tahun 2000-2009 menunjukkan bahwa infeksi merupakan penyebab kematian terbesar kedua pada pasien LES (Thomas *et al.*, 2009). Penyebab kerentanan infeksi diduga akibat disregulasi

pada sistem imun pasien LES. Disregulasi dari sistem imun pada LES ditandai dengan adanya gangguan proses pembersihan sel terapotosis dan adanya sel imun yang autoreaktif, mengakibatkan terjadinya kerusakan jaringan secara sistemik (Anolik, 2007). Kerusakan jaringan yang terjadi, dapat berakibat fatal seperti terjadinya kerentanan infeksi dan lupus nefritis. Penderita LES dengan fungsi ginjal normal atau terapi kortikosteroid dengan dosis rendah memiliki tingkat infeksi secara signifikan sama tinggi. Pada penelitian yang telah dilakukan oleh Parker, *et al.*, (2005) menunjukkan bahwa tingkat infeksi yang tinggi pada LES tidak dapat dikaitkan dengan terapi steroid dan riwayat penyakit ginjal sebelumnya.

2.1.6 Terapi pada LES

Lupus eritematosus sistemik (LES) dianggap sebagai penyakit yang berpotensi mematikan. Sejak diperkenalkannya terapi immunosupresif, harapan hidup dan kualitas hidup pasien yang menderita lupus eritematosus telah meningkat secara dramatis. Saat ini, tingkat kelangsungan hidup 5 tahun untuk SLE bervariasi antara 50% dan 95%. Namun, tidak semua pasien mendapat manfaat yang sama dari kemajuan medis tersebut. Bahkan setelah diketahui ternyata pemberian steroid dalam jangka panjang justru semakin memperburuk prognosis pasien LES (Meller *et al.*, 2005) .

Berbagai penelitian telah dilakukan untuk melakukan uji klinis pada lupus eritematosus sistemik (LES), tetapi tidak ada terapi baru yang disetujui untuk pengobatan penyakit ini di lebih dari 50 tahun. Meningkatnya pemahaman tentang mekanisme imunologi yang mendasari LES menyebabkan berkembangnya berbagai agen biologis yang mempunyai target spesifik pada

sistem imun. Terapi menggunakan agen biologis ini menunjukkan hasil yang baik bagi penderita LES (Dall'era dan Chakravarty, 2011). Selain menunjukkan efikasi dan keamanan yang baik, terapi dengan menggunakan agen biologis tergolong mahal dan masih belum terdapat di Indonesia.

2.2 Hewan Model LES

Hewan coba atau hewan model adalah hewan yang sengaja dipelihara dan diternakkan sebagai imitasi atau tiruan dari manusia atau spesies lain untuk mempelajari dan mengembangkan berbagai macam bidang ilmu dalam skala penelitian atau pengamatan laboratorik (Hau dan Hoosier, 2003). Hewan model LES telah lama digunakan dalam berbagai penelitian untuk mempelajari patogenesis dan terapi penyakit autoimun sistemik. Beberapa ahli menjelaskan adanya sebuah integrasi antara hewan model lupus dan manusia dalam pengembangan penelitian lupus eritematosus sistemik (Perry *et al.*, 2011).

Pengembangan hewan model lupus dari strain mencit normal ini dapat dicapai dengan beberapa metode seperti manipulasi genetic, injeksi serum autoimun, dan memberikan imunisasi dengan antigen lupus (Rottman dan Willis, 2010). Salah satu zat yang mampu menginduksi manifestasi klinis LES yang menyerupai pada manusia adalah pristane. Mencit dengan induksi pristane memiliki deposisi kompleks imun pada ginjal menyebabkan proteinuria dan nefritis. Selain strain balb/c, hampir semua strain mencit rentan, dan mampu memproduksi antibodi dan manifestasi lupus (Perry *et al.*, 2011).

2.3 Peran Sitokin Interleukin-17A dalam Patogenesis LES

Interleukin-17A (IL-17A) merupakan anggota pertama dari famili sitokin IL-17 dimana famili ini terdiri dari enam macam sitokin yaitu IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E, dan IL-17F. Sitokin ini memiliki nama lain *cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 8* (CTLA-8). IL-17A yang diproduksi oleh sel Th17 teraktivasi tersebut mampu mempengaruhi aktivitas biologis kompleks pada berbagai sel (Harrington *et al.*, 2005).

Berbagai macam penelitian telah membuktikan bahwa sel Th17 ternyata berperan penting dalam patogenesis LES. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa terjadi peningkatan persentase sel Th17 dan sitokin IL-17 pada pasien LES (Wong *et al.*, 2008), hasil tersebut juga didapatkan serupa pada pasien LES di Indonesia dimana terjadi peningkatan yang signifikan dari persentase sel Th17 pada pasien LES (Hasanah, 2012). IL-17A diketahui dapat bekerja sinergi dengan *B-cell activating factor* (BAFF) untuk menginduksi diferensiasi sel B dan produksi autoantibodi (Doreau *et al.*, 2009). Sel Th17 juga ditemukan dapat menginfiltrasi jaringan kulit, paru, dan ginjal pada pasien LES (Yang *et al.*, 2009; Wang *et al.*, 2010). Penelitian lain juga menunjukkan bahwa flare pada pasien LES kemungkinan diakibatkan dari aktivitas sel Th17, dikarenakan pemberian antibodi yang menghambat IL-17 ternyata dapat menghambat inflamasi pada vaskular secara *in vitro* (Yang *et al.*, 2009).

Penghambatan molekul IL-17 terbukti efektif dalam memperbaiki penyakit, sehingga angka penyakit lebih rendah dan progresi yang lebih lambat pada penyakit autoimun seperti arthritis dan ensefalomielitis (Rohn *et al.*, 2006).. Berbagai bukti tersebut telah membuktikan bahwa ternyata IL-17A berperan penting terhadap progresivitas dan patogenesis pasien LES sehingga beberapa

ahli berpendapat bahwa menghambat proses differensiasi dan aktivitas sel ini dapat memperbaiki serta mendukung terapi pada pasien LES, khususnya di Indonesia.

2.4 Vaksin Kinoid dalam Mencegah Penyakit Autoimun

Vaksin kinoid merupakan vaksin bersifat imunogenik yang berasal dari sitokin derivat yang non toksik. Penggunaan vaksin kinoid bertujuan untuk menginduksi antibodi yang dapat menetralsisir sitokin yang terkait (Samerano *et al.*, 2010). Dalam beberapa tahun terakhir, vaksin kinoid ini telah digunakan dalam menghambat progresivitas berbagai penyakit inflamatif seperti autoimun dan telah banyak derivat sitokin yang digunakan untuk menginduksi terbentuknya antibodi yang terkait.

Salah satu vaksin kinoid yang telah dihasilkan adalah vaksin kinoid TNF- α . Vaksin kinoid TNF- α tersebut telah digunakan dalam mencegah penyakit artritis reumatoid. Pada penelitian yang telah dilakukan pada hewan coba menunjukkan bahwa terdapat penurunan progresivitas penyakit dan derajat keparahan artritis reumatoid pada hewan coba yang diinjeksikan vaksin kinoid TNF- α . Injeksi vaksin tersebut ditemukan dapat menginduksi terbentuknya antibodi yang imunogenik, dan hal itu dibuktikan dengan tidak adanya efek samping yang timbul pada hewan coba (Semerano *et al.*, 2011).

Terdapat vaksin kinoid lain yang telah dikembangkan yaitu vaksin kinoid VEGF dalam menghadapi tumor. Injeksi kinoid VEGF yang dilakukan pada hewan coba terbukti dapat menginduksi terbentuknya antibodi menetralsisir VEGF yang dapat menghambat pertumbuhan serta metastasis dari karsinoma kolorektal. Pemberian vaksin ini juga diketahui memiliki efikasi yang serupa

ketika dibandingkan dengan obat anti tumor Paclitaxel maupun Bevacizumab (Rad *et al.*, 2006).

Penelitian mengenai penggunaan vaksin kinoid terhadap penyakit LES belum banyak dilakukan. Salah satu penelitian yang pernah dilakukan adalah penggunaan vaksin kinoid IFN- α dalam mencegah progresivitas penyakit LES pada mencit NZB yang rentan terhadap lupus. Pemberian vaksin tersebut diketahui dapat menurunkan tingkat keparahan, proteinuria, survival, serta dapat menurunkan derajat nefritis yang terjadi. Penggunaan vaksin juga terbukti aman ketika diberikan pada hewan coba (Zagury *et al.*, 2009).

2.5 Bakteri *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA)

Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) merupakan jenis bakteri yang resisten terhadap sejumlah antibiotik. Hal ini mengakibatkan terapi pada infeksi MRSA lebih sulit untuk dilakukan daripada bakteri lainnya, dan dengan demikian bakteri tersebut menjadi lebih berbahaya (Lamfont, 2013). MRSA berpotensi menginfeksi seseorang yang memiliki daya tahan tubuh yang menurun. Sejauh ini kematian yang diakibatkan oleh kuman MRSA masih tinggi. Bakteri ini masuk kedalam tubuh melalui kontak tubuh dengan penderita, akan tetapi bakteri ini juga bisa masuk melalui inhalasi dan mengakibatkan infeksi (Daniel *et al.*, 2013).

Bakteri MRSA pada umumnya dapat berkoloni pada saluran pernafasan, luka yang terbuka, dan pada saluran kemih. Diagnosa infeksi yang dilakukan melalui laboratorium mikrobiologi adalah dengan tehnik kultur pada chrome agar plate yang merupakan selektif medium agar untuk bakteri MRSA (Francois, 2008). MRSA juga diketahui dapat berkembang dengan cepat pada jaringan

dalam waktu 48-72 jam (Hussein, 2015), sehingga gejala yang ditimbulkan dapat berupa benjolan yang berisi pus atau yang biasa disebut abses. Infeksi yang disebabkan oleh bakteri MRSA diketahui dapat mempengaruhi organ-organ vital dan menyebabkan infeksi yang meluas (sepsis), *toxic shock syndrome*, dan *necrotizing pneumonia* (Otter, 2006). Kasus infeksi MRSA pada ginjal dilaporkan oleh Kumar *et al.*, (2015) yang menyebabkan terjadinya abses renal pada pasien LES wanita berusia 31 tahun. MRSA pada kasus ini diidentifikasi dengan kultur urin dan kultur pus.

Mengingat sitokin inflamasi juga banyak berperan dalam patogenesis penyakit LES sehingga dapat mengakibatkan kerentanan infeksi serta mudahnya penyebaran infeksi bakteri MRSA terjadi pada kondisi imun yang menurun seperti LES, maka dari itu perlu untuk dieksplorasi lebih lanjut mengenai efek dari vaksin kinoid terhadap kerentanan infeksi pada pasien LES.