

## BAB 1 PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Lupus Eritematosus Sistemik (LES) merupakan kondisi inflamasi yang berhubungan dengan sistem imunologi yang dapat menyebabkan kerusakan multi organ. Lupus eritematosus sistemik didefinisikan sebagai gangguan autoimun, dimana sistem tubuh menyerang jaringannya sendiri (James *et al.*, 2003). LES terutama adalah penyakit yang menyerang wanita muda, dengan puncak insiden antara usia 15-40 tahun dengan rasio wanita dan laki-laki 6-10:1 (Pisetsky DS, 2008). Mengingat peran wanita yang berusia produktif begitu penting, penyakit tersebut tidak hanya berefek pada dirinya namun pada orang-orang disekitarnya khususnya orang terdekatnya yaitu keluarga.

Prevalensi lupus diperkirakan sebanyak 51 per 100.000 orang di Amerika Serikat. Insiden lupus meningkat hampir tiga kali lipat dalam 40 tahun terakhir, terutama disebabkan oleh peningkatan diagnosis akan penyakit ringan. Perkiraan tingkat insiden di Amerika Utara, Amerika Selatan, dan Eropa berkisar dari 2 sampai 8 per 100.000 per tahun (Bertsias *et al.*, 2012). Menurut data Yayasan Lupus Indonesia, penderita lupus di Indonesia pada tahun 2012 mencapai 12.700 jiwa dan meningkat pada tahun 2013 menjadi 13.300 jiwa.

Patogenesis LES masih belum diketahui secara jelas. Dimana banyak bukti bahwa patogenesis LES bersifat multifaktorial seperti faktor genetik, faktor lingkungan, faktor imunologi dan faktor hormonal terhadap respon imun. (Gualtierotti *et al.*, 2010). Dalam sebuah proses yang mungkin memakan waktu beberapa dekade, LES berkembang dalam individu. Saat lahir individu tersebut

memiliki kecenderungan oleh beberapa gen / salinan gen / perubahan epigenetik dan oleh jenis kelamin permisif (biasanya perempuan). Paparan terhadap rangsangan lingkungan seperti ultraviolet B (UVB) ringan dan silika dan infeksi seperti virus Epstein-Barr (EBV) merangsang respon imun dan memungkinkan perubahan epigenetik tambahan. Seiring waktu, autoantibodi persisten muncul; mereka biasanya hadir selama beberapa tahun sebelum gejala pertama penyakit. Dalam beberapa individu dengan autoantibody-positif, LES klinis berkembang, ditandai dengan *polyarthritis*. Dalam kelompok itu, beberapa memiliki kerusakan permanen kronis; stadium akhir penyakit ginjal dengan glomerulus sklerotik (Hahn., 2012).

Infeksi masih menjadi penyebab penting dari angka mortalitas dan morbiditas pada pasien dengan LES. Dalam studi *cohort* LES di Eropa, 36% pasien ditemukan infeksi pada selama pendataan, dan 30% kematian terkait dengan infeksi dalam lima tahun pertama dari pendataan (Cervera *et al.*, 2003). Infeksi yang terjadi pada penderita LES paling banyak disebabkan oleh bakteri diikuti oleh virus dan jamur (Danza and Irastorza, 2013). Bakteremia sendiri merupakan penyebab penting dari morbiditas pada pasien dengan LES, dimana berhubungan dengan pengobatan glukokortikoid dan agen immunosupresif (Marcos *et al.*, 2011).

Hingga saat ini kortikosteroid (KS) masih digunakan sebagai pengobatan utama pada pasien LES. Meski dihubungkan dengan munculnya banyak laporan efek samping bahkan pemberiannya dalam jangka panjang dapat memperburuk kondisi pasien LES, kortikosteroid tetap merupakan obat yang banyak dipakai sebagai antiinflamasi dan immunosupresi (Guiducci *et al.*, 2010). Pengobatan LES terbaru menggunakan agen biologis telah menunjukkan hasil yang baik

namun pengobatan tersebut masih terlalu mahal dan tidak terjangkau untuk sebagian besar pasien LES di Indonesia (Zandman-Goddrad dan Shoenfeld, 2004). Sehingga dibutuhkan cara pengobatan ataupun pencegahan baru yang lebih efektif untuk memperbaiki kondisi klinis dari pasien LES.

Cara pencegahan suatu penyakit yang sudah akrab kita gunakan adalah dengan cara vaksinasi. Vaksin biasanya mengandung agen yang menyerupai mikroorganisme penyebab penyakit, dibuat dari mikroba yang dilemahkan atau mikroba mati atau toksin atau salah satu protein permukaan bakteri/ virus. Vaksin merangsang sistem kekebalan tubuh untuk mengenali bahan tersebut sebagai benda asing, kemudian vaksin tersebut dihancurkan oleh tubuh dan tubuh kemudian akan memiliki ingatan itu, sehingga sistem kekebalan tubuh lebih mudah dapat mengenali dan menghancurkan mikroorganisme sejenis ini jika suatu saat masuk dalam tubuh. Vaksin lazim untuk pencegahan penyakit infeksi, namun penelitian terbaru vaksin dapat mencegah penyakit autoimun.

Penelitian mengenai pencegahan penyakit autoimun dengan vaksinasi masih jarang dilakukan. Satu-satunya metode vaksinasi yang pernah dilakukan untuk mencegah penyakit autoimun adalah dengan menggunakan vaksin kinoid. Vaksin kinoid merupakan vaksin yang berasal dari sitokin derivat yang non toksik dan bersifat imunogenik. Imunisasi menggunakan kinoid tersebut bertujuan untuk menginduksi antibodi yang dapat menetralsisir sitokin yang terkait (Delavallee, *et al.*, 2010). Vaksin kinoid memodulasi aktivitas dari sitokin IL-17 yang sangat potensial untuk menimbulkan inflamasi, sehingga bila aktivitas sitokin IL-17 di tekan maka dapat mengurangi keparahan lupus.

Penggunaan vaksin kinoid terhadap pencegahan penyakit LES masih belum banyak dilakukan. Satu-satunya penelitian yang pernah dilakukan adalah

penggunaan vaksin kinoid IFN- $\alpha$  yang dapat mencegah progresivitas penyakit LES pada mencit *new zeland black* (NZB) yang rentan terhadap lupus. Pemberian vaksin tersebut ternyata dapat menurunkan tingkat keparahan, proteinuria, peningkatan *survival*, serta menurunkan derajat nefritis yang terjadi. Penggunaan vaksin tersebut juga dibuktikan aman ketika diberikan pada hewan coba (Zagury, *et al.*, 2009).

Efikasi dari vaksin kinoid IL-17A sudah terbukti pada penelitian kami lainnya dimana vaksin kinoid IL-17A dapat menurunkan kolonisasi bakteri pada organ ginjal dan hati. Data yang diperoleh pada organ ginjal yang diberikan vaksin dan MRSA ( $325.1 \pm 75.5$  cfu/gram), yang diberikan MRSA ( $173.6 \pm 81.7$  cfu/gram) dan kontrol ( $33 \pm 3.5$  cfu/gram). Pada organ hati yang diberikan vaksin dan MRSA ( $460.7 \pm 35.4$  cfu/gram), yang diberikan MRSA ( $214 \pm 127.8$  cfu/gram) dan kontrol ( $52.1 \pm 25.4$  cfu/gram).

Oleh karena itu pada penelitian yang dilaksanakan selama delapan bulan perlu dieksplorasi kembali bagaimana keamanan vaksin kinoid pada hewan coba lupus yang diinduksi pristane terhadap resiko infeksi pada darah mencit.

## 1.2 Rumusan Masalah

Apakah pemberian vaksin kinoid IL-17A menurunkan jumlah bakteremia pada mencit model lupus eritematosus sistemik ?

### 1.3 Tujuan Penelitian

#### 1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian vaksin kinoid IL-17A terhadap jumlah bakteremia pada mencit model lupus eritematosus sistemik pasca injeksi MRSA (*Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*).

#### 1.3.2 Tujuan Khusus

- Mengetahui jumlah bakteremia pada mencit model LES yang diberikan vaksin kinoid IL-17A
- Mengetahui jumlah bakteremia pada mencit model LES yang diinjeksikan MRSA (*Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*)
- Mengetahui jumlah bakteremia pada mencit model LES yang diberikan vaksin kinoid IL-17A dan injeksi MRSA (*Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*)
- Mengetahui perbedaan jumlah bakteremia pada mencit model LES pada ketiga perlakuan diatas

#### 1.4 Manfaat Penelitian

Dengan ditemukannya vaksin dalam penelitian ini, diharapkan dapat menurunkan jumlah bakteremia akibat penyakit lupus eritematosus sistemik (LES).