

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

*Lupus Eritematosus Sistemik* (LES) yang dikenal dengan nama lupus adalah penyakit yang berkaitan dengan sistem imunologi yang berlebihan. Tubuh manusia mempunyai antibodi yang berfungsi menyerang sumber penyakit yang masuk ke dalam tubuh. Tubuh penderita Lupus menghasilkan antibodi yang berlebihan sehingga merusak sel-sel dalam organ tubuh manusia. Keadaan pada penderita Lupus yang seperti ini disebut sebagai *autoimmune disease*.

Secara global, diperkirakan insidensi LES berkisar antara 0,9 – 3,1 per 100.000 penduduk sedangkan prevalensi sekitar 4,3 – 45,3 per 100.000 penduduk di negara-negara Asia Pasifik. LES cenderung terjadi pada perempuan dibanding laki-laki dengan insidensi 1,4-5,4 : 0,4-0,8 dan prevalensi 7,7-68,4 : 0,8-7,0 (Jakes *et al.*, 2012). Namun belum tersedia data pasti untuk LES di Indonesia.

Kondisi autoimunitas berkembang dari ketidakseimbangan imunitas adaptif (Carreno *et al.*, 2011). Dari penelitian diketahui bahwa terdapat peningkatan jumlah dan aktivitas sel Th17 sedangkan jumlah dan aktivitas sel Treg menurun pada serum pasien LES (Ma *et al.*, 2010; Shah *et al.*, 2010). Sel Treg (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>) mempunyai peran penting dalam mengontrol autoimun dan memelihara toleransi saat transplantasi (Lai dan Bromberg, 2009). Sel Treg merupakan sel yang berfungsi dalam mensupresi respon imun yang berlebihan. Telah banyak penelitian yang membuktikan bahwa terjadi penurunan jumlah dan fungsi Treg dalam mensupresi respon imun yang berlebihan pada pasien LES. Dalam mensupresi sistem imun khususnya Th17, Treg bekerja dengan cara menghasilkan sitokin anti-inflamasi seperti TGF- $\beta$  (Afzali *et al.*, 2007). Sel Treg dewasa mengekspresikan FoxP3 yang merupakan faktor transkripsi yang berperan dalam perkembangan dan fungsi supresi dari sel Treg sekaligus bisa dijadikan marker spesifik Treg (Fontenot *et al.*, 2003; Sakaguchi,

2005; Campbell dan Ziegler, 2007). Defisiensi ekspresi FoxP3 meningkatkan potensi terjadinya autoimunitas seperti pada pasien LES (Alvarado-Sanchez *et al.*, 2006).

Sementara peran sel Th17 penting dalam memediasi terjadinya penyakit autoimun pada hewan coba (Lubbets *et al.*, 2002; Langrish, *et al.*, 2005). Sel Th17 memerlukan sinyal IL-23/IL-23R dalam berdiferensiasi dari sel naif. IL-23 menginduksi diferensiasi sel naif CD4<sup>+</sup> menjadi sel Th17 yang patogenik dengan memproduksi IL-17 yang menimbulkan gejala kronis pada LES (Wong *et al.*, 2000), IL-6, dan TNF- $\alpha$  (Iwakura *et al.*, 2005; Harrington *et al.*, 2005; Aggarwal *et al.*, 2003).

Sel Th17 tinggi dan sel Treg rendah pada pasien LES menyebabkan penurunan rasio sel Treg/sel Th17. Menurut Ji *et al* (2012) rasio memiliki korelasi dengan aktivitas penyakit autoimun. Pernyataan ini diperkuat oleh studi yang dilakukan oleh Kleczynska (2011) yang menemukan bahwa pasien LES dalam fase *flare* mempunyai rasio sel Treg/sel Th17 sebesar 1,16 dibanding kontrol sehat mempunyai rasio 2,18.

Saat ini, terapi penunjang dibutuhkan untuk membantu mengurangi gejala yang timbul pada pasien LES karena belum ada pengobatan untuk menghilangkan LES. Pada umumnya obat - obat yang diresepkan untuk pasien LES meliputi golongan *nonsteroidal antiinflammatory drugs* (NSAID), anti malaria, immunosupresan, dan agen biologi. Konsumsi jangka panjang obat-obat jenis ini tentu menimbulkan kerugian seperti penurunan sistem imun, kebotakan, diare, tekanan darah tinggi, dan osteoporosis (ACR, 2012).

Belakangan diketahui bahwa serum pasien LES menunjukkan kadar vitamin A lebih rendah daripada orang normal (Bae *et al*, 2002). Dari penelitian yang dilakukan Caetano *et al*, (2009) tentang kekurangan intake mikronutrien pada Juvenil LES diketahui bahwa 95,2% pasien Juvenil LES mengalami kekurangan intake vitamin A. Padahal dari suatu penelitian, vitamin A terbukti menyeimbangkan produksi sel Th17 dan sel Treg (Mucida *et al.*, 2007). Vitamin A dapat meningkatkan frekwensi FoxP3 sel Treg. Selain itu, vitamin A menghambat sintesis sel Th17 karena peningkatan ekspresi FoxP3 dan menghambat ekspresi reseptor IL-23 (Xiao *et al.*, 2008).

Salah satu bahan alam yang kaya vitamin A dan berpotensi sebagai kandidat untuk terapi pada pasien LES adalah ketela rambat ungu (*Ipomoea batatas*) (Elvina dalam Hidayati, 2008). Tanaman yang di Indonesia dikenal dengan nama ketela rambat ini berasal dari family Convolvulceae (Scott GJ, 1992). Vitamin A, seperti yang telah diuraikan sebelumnya, dapat menyeimbangkan rasio sel *Treg* / sel Th17. Selain kaya vitamin A, ketela rambat ungu mempunyai antioksidan yang tinggi terdiri dari zat pigmen, vitamin dan mineral seperti antosianin, vitamin C, vitamin E dan selenium (OECD, 2010). Ketela rambat telah dimanfaatkan sebagai obat tradisional dengan berbagai tujuan (Miyazaki *et al.*, 2005; Cambie dan Ferguson, 2003) diantaranya untuk DM tipe 2 (Ludvik *et al.*, 2004) dan mempercepat proses penyembuhan luka bakar (Rahim *et al.*, 2011).

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah ekstrak ketela rambat ungu dapat meningkatkan prosentase sel *Treg* (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>) pada kultur sel T CD4<sup>+</sup> naif dari pasien LES?
2. Apakah ekstrak ketela rambat ungu dapat menurunkan prosentase sel Th17 (CD4<sup>+</sup>IL-23R<sup>+</sup>) pada kultur sel T CD4<sup>+</sup> naif dari pasien LES?
3. Apakah ekstrak ketela rambat ungu dapat meningkatkan rasio sel *Treg*/Th17 pada kultur sel T CD4<sup>+</sup> naif dari pasien LES?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh ekstrak ketela rambat ungu terhadap prosentase sel *Treg*, sel Th17, dan rasio sel *Treg*/sel Th17 pada kultur sel T CD4<sup>+</sup> naif secara in vitro.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui apakah terdapat peningkatan prosentase sel *Treg* pada kultur sel T CD4<sup>+</sup> naif yang dipapar ekstrak ketela rambat ungu

2. Untuk mengetahui apakah terdapat penurunan prosentase sel Th17 pada kultur sel T CD4<sup>+</sup> naif yang dipapar ekstrak ketela rambat ungu
3. Untuk mengetahui apakah terdapat peningkatan rasio sel T<sub>reg</sub>/sel TH17 pada kultur sel T CD4<sup>+</sup> naif yang dipapar ekstrak ketela rambat ungu

#### 1.4 Manfaat Penelitian

1. Dapat dijadikan sebagai dasar teori untuk menambah wawasan khasanah ilmu pengetahuan dalam bidang kesehatan tentang kegunaan ketela rambat ungu sebagai kandidat terapi suportif terhadap LES.

