

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

1.1 Lupus Eritematosus Sistemik

Lupus Eritematosus Sistemik (LES) adalah kelainan autoimun yang mana memiliki karakteristik dihasilkannya autoantibodi dan disfungsi sistem imun yang mengakibatkan inflamasi organ dan kerusakan organ multisistem (Ruiz-Irastorza, *et. al.*, 2001, Dhar dan Sokol, 2006). Sering disingkat menjadi SLE, LES (dalam bahasa Indonesia) atau lupus. Penyebab dan pathogenesis penyakit LES ini belum jelas diketahui oleh karena itu dikategorikan sebagai salah satu penyakit kronis. Beberapa menyebutkan terjadinya SLE merupakan kaitan dari faktor genetik dan lingkungan. Seperti yang terjadi pada penyakit autoimun lainnya sistem kekebalan tubuh menyerang inti sel dan jaringan tubuh sendiri.. Pembentukan dan deposisi imun kompleks, dimana terdiri dari nuclear autoantigen dan autoantibody pada organ vital akan dapat menyebabkan inflamasi kronis, kegagalan organ, dan kematian pada pasien LES (Kwangwoo, *et. al.*, 2012). Reaksi imun kompleks ini merupakan reaksi hipersensitivitas type III. LES terutama terjadi pada usia reproduksi antara 15-40 tahun dengan rasio wanita dan laki laki 5 : 1. Dari berbagai laporan kejadian LES ini tertinggi didapatkan di negara Cina dan Asia Tenggara, sedangkan di Indonesia, RS Dr Soetomo Surabaya melaporkan 166 penderita dalam 1 tahun (Mei 2003 - April 2004). Dari 2000 kehamilan dilaporkan sebanyak 1-2 kasus LES.

Hasil dari abnormalitas akibat interaksi faktor genetik hormonal dan lingkungan ini dihasilkan secara terus menerus berupa autoantibodi dan imun kompleks. Target antibodi pada LES ini adalah sel beserta komponennya yaitu inti sel, dinding sel, sitoplasma dan partikel nukleoprotein. Pada LES ini sel tubuh sendiri dikenali sebagai antigen. Beberapa ahli melaporkan kerusakan organ/sistem bisa disebabkan oleh efek langsung antibodi atau melalui pembentukan kompleks imun. Imun kompleks akan terikat pada jaringan target, akan mengaktivasi komplemen, meningkatkan produksi sitokin, chemokines, vasoactive peptides, oxidants, dan destructive enzymes. Sistem komplemen yang aktif akan melepaskan C3a dan C5a yang merangsang sel basofil untuk membebaskan vasoaktif amin seperti histamin yang menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskuler yang akan memudahkan

mengendapnya kompleks imun. Pembentukan kompleks imun ini akan terdeposit pada organ/sistem sehingga menimbulkan reaksi peradangan pada organ/sistem tersebut Sistem komplemen juga akan menyebabkan lisis selaput sel sehingga akan memperberat kerusakan jaringan yang terjadi. Kondisi inilah yang menimbulkan manifestasi klinis LES tergantung dari organ/sistem mana yang terkena. Akumulasi dari faktor pertumbuhan, dan produk oxidant kronis berkontribusi dalam kerusakan jaringan yang irreversibel pada semua organ (Longo, *et. al.*, 2012).

Tabel 1. Tipe Lupus Erytematous menurut *National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases (NIAMS)* , pada tahun 2009

1.	<i>Systemic Lupus Erythematosus (SLE)</i>
2.	<i>Lupus Cutaneus (Discoïd Lupus)</i>
3.	<i>Drug-Induced Lupus Erytematous (DILE)</i>
4.	<i>Neonatal Lupus Erytematous</i>

LES dapat muncul dengan spectrum tanda dan gejala yang bervariasi, yang mana sering tidak spesifik. Manifestasi klinis SLE sangat luas, meliputi keterlibatan kulit, mukosa, sendi, darah, paru, system saraf pusat, paru, ginjal dan system imun. Oleh karena itu, diagnosis LES sulit untuk ditegakkan. Dilaporkan bahwa pada 1000 pasien SLE di Eropa, manifestasi klinis terbanyak berturut-turut adalah artritis sebesar 84%, ruam malar 58%, demam 52% sedangkan manifestasi klinis yang jarang dijumpai adalah ruam diskoid 10 %, anemia hemolitik 8%, Lesi subkutaneus akut 6% dan khorea 2% . ANA positif didapatkan pada 96% dan antibodi anti-dsDNA 78% Diagnosis minimum criteria (definitif) dari LES ditegakkan ketika 4 dari 11 kriteria lupus dari American College of Rheumatology 1982 telah terpenuhi (Dhar dan Sokol, 2006).

Tabel 2. Kriteria Diagnosis SLE menurut *American College of Rheumatology*, revisi tahun 1982

Kriteria untuk Kelainan Kulit	
1. Ruam Malar (butterfly rash)	Eritema yang menetap di daerah pipi, rata atau menonjol, pada daerah malar dan cenderung tidak melibatkan lipat Nasolabial
2. Ruam/ lesi diskoid	Plak eritema menonjol dengan keratotik dan sumbatan folikular. Pada SLE lanjut dapat ditemukan parut atrofik
3. Fotosensitif	Ruam kulit yang diakibatkan reaksi abnormal terhadap sinar matahari, pada anamnesis dan pemeriksaan fisik
4. Ulkus mulut	Ulkus mulut atau orofaring, umumnya tidak nyeri
Kriteria Sistemik	
5. Artritis	Artritis non erosif yang melibatkan dua atau lebih sendi perifer, ditandai oleh nyeri tekan, bengkak atau efusi
6. Serositis	
- Pleuritis	Riwayat nyeri pleuritik atau <i>pleuritic friction rub</i> yang didengar oleh dokter pemeriksa atau terdapat bukti efusi pleura.
- Perikarditis	Terbukti dengan rekaman EKG atau <i>pericardial friction rub</i> atau terdapat bukti efusi pericardium pada pemeriksaan fisik
7. Gangguan renal	a. Proteinuria menetap >0.5 gram per hari atau >3+ bila tidak dilakukan pemeriksaan kuantitatif <i>atau</i> b. Silinder seluler : dapat berupa silinder eritrosit, hemoglobin, granular, tubular atau campuran.
8. Gangguan neurologi	a. Kejang yang bukan disebabkan oleh obat-obatan atau gangguan metabolik (misalnya uremia, ketoasidosis, atau ketidakseimbangan elektrolit). <i>atau</i> b. Psikosis yang bukan disebabkan oleh obat-obatan atau gangguan metabolik (misalnya uremia, ketoasidosis, atau ketidakseimbangan elektrolit).
Kriteria Laboratorium	

9.	Gangguan hematologik	<ul style="list-style-type: none"> a. Anemia hemolitik dengan retikulosis <i>atau</i> b. Leukopenia <4.000/mm³ pada dua kali pemeriksaan <i>atau</i> lebih <i>atau</i> c. Limfopenia <1.500/mm³ pada dua kali pemeriksaan <i>atau</i> lebih <i>atau</i> d. Trombositopenia <100.000/mm³ tanpa disebabkan oleh obat-obatan
10.	Gangguan imunologik	<p>Terdapat salah satu kelainan</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Anti - DNA: antibodi terhadap <i>native DNA</i> dengan titer abnormal <i>atau</i> b. Anti-Sm (Smith) (+) : terdapatnya antibodi terhadap antigen nuklear Sm <i>atau</i> c. Antibodi antifosfolipid (+) yang didasarkan atas: <ul style="list-style-type: none"> 1) kadar serum antibodi antikardiolipin abnormal baik IgG <i>atau</i> IgM, 2) Tes lupus antikoagulan positif menggunakan metoda standard, <i>atau</i> 3) hasil tes serologi positif palsu terhadap sifilis paling tidak selama 6 bulan dan dikonfirmasi dengan test imobilisasi <i>Treponema pallidum</i> <i>atau</i> tes fluoresensi absorpsi antibodi <i>treponema</i>.
11.	Antibodi antinuklearpositif (ANA)	Tes ANA (+)

Bila dijumpai 4 atau lebih kriteria diatas dari 11 kriteria positif, diagnosis SLE memiliki 96% sensitivitas dan 96% spesifisitas. Sedangkan bila hanya 3 kriteria dan salah satunya ANA positif, maka sangat mungkin SLE dan diagnosis bergantung pada pemeriksaan fisik dan pengamatan klinis. Bila hasil tes ANA negatif, maka kemungkinan bukan SLE. Apabila hanya tes ANA positif dan manifestasi klinis lain tidak ada, maka belum tentu SLE, dan observasi jangka panjang diperlukan. Kriteria tersebut dibuat untuk klarifikasi bukan untuk tujuan diagnostik.

Hampir semua organ terlibat dalam LES, sehingga manifestasi klinis dan gejala sangat bervariasi. Dibagi atas dua keadaan mengancam jiwa dan sebagainya lagi tidak. Manifestasi yang mengancam jiwa berarti sudah menyerang organ-organ tertentu. Pasien LES dapat memiliki gejala konstitusional (lemas, berat badan turun, demam). Pada otot dan tulang berupa polyarthrititis dan myositis. Pada mucocutaneus dapat terjadi ulkus

mulut/hidung, rambut rontok, fenomena raynaud, fotosensitif, ruam malar, dan ruam diskoid. Yang umum terjadi pada jantung dan paru-paru berupa efusi pleura, efusi pericardium, fibrosis pulmonal. Manifestasi hematologi berupa anemia, leukopenia, lymphopenia, dan thrombocytopenia. Organ major yang terlibat seperti ginjal (Lupus Nephritis) dan sistem syaraf (stroke, kejang, koma) juga dapat terjadi (Dhar dan Sokol, 2006).

Tabel 3. Derajat Keparahan Lupus Eritematosus Sistemik

Derajat Keparahan Lupus Eritematosus Sistemik	
RINGAN	<ol style="list-style-type: none"> 1. Secara klinis tenang 2. Tidak terdapat tanda atau gejala yang mengancam nyawa 3. Fungsi organ normal atau stabil, yaitu: ginjal, paru, jantung, gastrointestinal, susunan saraf pusat, sendi, hematologi dan kulit. <p>Contoh: SLE dengan manifestasi arthritis dan kulit.</p>
SEDANG	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nefritis ringan sampai sedang (Lupus nefritis kelas I dan II) 2. Trombositopenia (trombosit $20-50 \times 10^3/mm^3$) 3. Serositis mayor
BERAT	<ol style="list-style-type: none"> 1. Jantung: endokarditis Libman-Sacks, vaskulitis arteri koronaria, miokarditis, tamponade jantung, hipertensi maligna 2. Paru-paru: hipertensi pulmonal, perdarahan paru, pneumonitis, emboli paru, infark paru, fibrosis interstisial, <i>shrinking lung</i>. 3. Gastrointestinal: pankreatitis, vaskulitis mesenterika. 4. Ginjal: nefritis proliferaatif dan atau membranous (Lupus nefritis kelas III dan IV) 5. Kulit: vaskulitis berat, ruam difus disertai ulkus atau melepuh (<i>blister</i>). 6. Neurologi: kejang, <i>acute confusional state</i>, koma, stroke, mielopati transversa, mononeuritis, polineuritis, neuritis

optik, psikosis, sindroma demielinasi.

7. **Hematologi: anemia hemolitik, neutropenia (leukosit <1.000/mm³), trombositopenia (< 20.000/mm³) , purpura trombotik trombositopenia, trombosis vena atau arteri.**

1.2 Lupus Nefritis

Satu komplikasi yang paling serius pada pasien penderita Lupus Eritematosus Sistemik (LES) adalah kerusakan ginjal. Lupus yang menyerang ginjal disebut Lupus Nefritis. Lebih dari 60 % dari pasien LES didiagnosa lupus nephritis yang dapat menyebabkan kematian dengan kronisitas yang signifikan. (Lee, 2010) Patogenesis dari Lupus Nefritis belum sepenuhnya dipahami, tetapi termasuk dalam hubungan kompleks dari infiltrasi ginjal oleh leukosit, sitokin, autoantibodi, dan faktor komplemen. Imun kompleks yang terbentuk menjadi awal dari glomerulonefritis (Holers, *et. al.*, 2002).

Pada sebuah studi populasi, nefritis terjadi pada 40-70% pasien LES. Dan biasanya terjadi pada tahun pertama dari penyakit. Pasien mempresentasikan abnormalitas tanpa gejala seperti proteinuria, hematuria, hipertensi yang mana dideteksi melalui skrining berkala (Seligman, *et. al.*, 2002). Produksi dari nefritogenik autoantibodi, deposisi imun kompleks pada glomerulus, overproduksi dari sitokin berkontribusi pada patogenesis lupus nefritis (Tucci, *et. al.*, 2005). Adanya deposit subendothel di kapiler glomerulus krusial untuk induksi dari kerusakan yang parah, dan berhubungan dengan proliferasi endcapillary, nekrosis, karyorrhesis dan crescent formation (Jayne, 2007).

Ginjal merupakan organ penting dalam tubuh kita berfungsi sebagai alat ekskresi. Manusia memiliki sepasang ginjal berbentuk kacang, masing masing seukuran kepalan tangan. Terletak di bagian kanan dan kiri tulang belakang T12 hingga L3, di bawah hati dan limpa. Bagian atas ginjal terdapat kelenjar adrenal yang juga disebut kelenjar suprarenal. Ginjal kanan biasanya terletak di bawah ginjal kiri sehingga posisinya tidak sejajar karena memberi tempat untuk hati. Berat dan besar ginjal tergantung pada jenis kelamin, umur, serta ada tidaknya ginjal di sisi lain. Aliran darah ginjal berasal dari arteri renalis yang merupakan cabang langsung dari aorta abdominalis, sedangkan yang mengalirkan darah balik adalah vena renalis yang merupakan cabang vena kava inferior. Sistem arteri ginjal adalah tidak ada anastomosis ke cabang arteri lain. Pada orang dewasa, rata-rata ginjal

memiliki ukuran panjang sekitar 11,5 cm, lebar sekitar 6 cm dan ketebalan 3,5 cm dengan berat sekitar 120-170 gram atau kurang lebih 0,4% dari berat badan. Di tiap ginjal terdapat bukaan yang disebut hilus yang menghubungkan arteri renal, vena renal, dan ureter.

Bagian terluar ginjal disebut korteks, bagian lebih dalam disebut medulla, dan yang paling dalam disebut pelvis. Ginjal dibungkus oleh jaringan fibros tipis dan megkilap yang disebut kapsula fibrosa ginjal dan diluar kapsula ini dibungkus oleh dua lapisan lemak (lemak perirenal dan lemak pararenal) yang membantu meredam goncangan. Unit fungsional dasar dari ginjal adalah nefron yang dapat berjumlah lebih dari satu juta buah dalam satu ginjal normal manusia dewasa. Nefron berfungsi sebagai regulator air dan zat terlarut (terutama elektrolit) dalam tubuh dengan cara menyaring darah, kemudian mereabsorpsi cairan dan molekul yang masih diperlukan tubuh. Molekul dan sisa cairan lainnya akan dibuang. Reabsorpsi dan pembuangan dilakukan menggunakan mekanisme pertukaran lawan arus dan kotranspor. Hasil proses ini adalah urin. Sebuah nefron terdiri dari sebuah komponen penyaring yang disebut korpuskula (atau badan Malphigi) yang dilanjutkan oleh saluran-saluran (*tubulus*). Setiap korpuskula mengandung gulungan kapiler darah yang disebut glomerulus yang berada dalam kapsula Bowman. Setiap glomerulus mendapat aliran darah dari arteri *aferen*. Dinding kapiler dari glomerulus memiliki pori-pori untuk filtrasi atau penyaringan. Darah dapat disaring melalui dinding epitelium tipis yang berpori dari glomerulus dan kapsula Bowman karena adanya tekanan dari darah yang mendorong plasma darah. Filtrat yang dihasilkan akan masuk ke dalam tubulus ginjal. Darah yang telah tersaring akan meninggalkan ginjal lewat arteri *eferen*. Dengan bantuan tekanan, cairan dalam darah didorong keluar dari glomerulus, melewati ketiga lapisan tersebut dan masuk ke dalam ruangan dalam kapsula Bowman dalam bentuk filtrat glomerular. Filtrat plasma darah tidak mengandung sel darah ataupun molekul protein yang besar. Protein dalam bentuk molekul kecil dapat ditemukan dalam filtrat ini. 125 cc filtrat glomerular per menitnya. Laju penyaringan glomerular ini digunakan untuk tes diagnosa fungsi ginjal. Tempat lengkung Henle bersinggungan dengan arteri aferen disebut aparatus juxtaglomerular, mengandung macula densa dan sel juxtaglomerular. Sel juxtaglomerular adalah tempat terjadinya sintesis dan sekresi renin.

Pada Setiap hari, 350 kali darah melewati ginjal dan diproses sekitar 200 liter darah untuk menghasilkan sekitar 1 sampai 2 liter urin. Urin mengalir dari ginjal ke kandung kemih melalui ureter. Kandung kemih menyimpan urin sampai melepaskannya melalui buang air kecil. Selain sebagai alat ekskresi ginjal juga berfungsi sebagai homeostasis. Mengatur PH, konsentrasi ion mineral dan komposisi air dalam darah. Karena ginjal mempertahankan pH normal 7,4 akibatnya urin bersifat asam dengan pH 5.



Gambar 1 : Potongan transversal dari ginjal

Pada penderita lupus permasalahan ginjal sering berkembang pada saat yang bersamaan atau sesaat sesudah gejala lupus muncul. Lupus nefritis adalah masalah serius. Gejala pertama yang mencolok adalah pembengkakan kaki. Gejala lain dapat terjadi peningkatan tekanan darah, urin berwarna gelap kadang berbusa. Namun tidak semua masalah kencing pada pasien LES disebabkan oleh LN. Pendeteksian komplikasi LES ini sampai saat ini adalah dengan biopsi ginjal pada pasien LES dan beberapa bukti klinis dari penyakit ginjal penting untuk diagnosis dan manajemen berikutnya. Biopsi ginjal juga berguna untuk menentukan level aktivitas, kronik, dan keparahan dari penyakit. Biopsi awal menjadi dasar dari biopsi dimana dapat dibandingkan dengan beberapa biopsi selama perjalanan penyakit dan sebagai panduan terapi berikutnya (Lager, 2011). Biopsi menjadi *gold standart* dalam penegakan diagnosa LN. Karena beberapa LN tidak menunjukkan gejala klinis pada ginjal. *Silent* LN telah dilaporkan tidak hanya terjadi pada LN kelas II, akan tetapi

juga pada LN kelas IV (Siedner, *et. al.*, 2007). Tanda-tanda proteinuria dalam jumlah lebih atau sama dengan 1 gram/24 jam atau/dengan hematuria (>8 eritrosit/LPB) atau/dengan penurunan fungsi ginjal sampai 30% hasil biopsi dapat menunjukkan bahwa ginjal telah mengalami kerusakan yang signifikan (LN kelas III-IV) (Hsieh, *et. al.*, 2012). Meskipun pasien mengalami proteinuria rendah ataupun tidak proteinuria.

Keterlibatan organ mayor pada LES, biopsi ginjal adalah metode yang ideal untuk mempelajari aktivasi limfosit intrarenal. Meskipun, biopsi ginjal merupakan metode yang invasif, memiliki komplikasi dan monitoring berkala sulit untuk dilakukan (Chan, *et. al.*, 2006). Pada biopsy ginjal, pola dan tingkat kerusakan ginjal sangat penting untuk diagnosis dan pemilihan terapi. Berdasarkan banyak model eksperimen dari autoimun dan penyakit imun kompleks pada ginjal, dan observasi biopsy ginjal, saat ini telah diketahui bahwa pola imun kompleks glomerulus berhubungan dengan tempat akumulasi dari immunoglobulin, spesifisitas antigen, kapasitas dalam mengikat dan mengaktivasi komplemen dan protease, dan kemampuan dalam mencetuskan respon inflamasi selular. Sehingga, ahli patologi ginjal membagi pola ini menjadi tiga kelompok yaitu: *mesangial pattern*, *endothelial pattern*, dan *epithelial pattern* (Weening, *et. al.*, 2004).

Banyak studi klinis dari lupus nefritis menggunakan klasifikasi WHO untuk lupus nefritis. Pada tahun 2003, International Society of Nephrology (ISN) dan Renal Pathology Society (RPS) telah mempublikasikan klasifikasi baru dari lupus nefritis, dan telah menggantikan klasifikasi dari WHO. Pada klasifikasi lupus nefritis menurut ISN/RPS 2003, lupus nefritis dibagi menjadi VI kelas menurut pola dan tingkat kerusakannya (Weening, *et. al.*, 2004).

Tabel 4. Klasifikasi ISN san RPS pada tahun 2003 membagi Lupus Nefritis dalam 6 kelas

Klasifikasi Nefritis Lupus (WHO, 2003)	
Klas	Deskripsi
I	Glomerulus normal (dengan pemeriksaan mikroskop cahaya, imunofluoresen, mikroskop elektron)
II	Perubahan pada mesangial <ol style="list-style-type: none"> Normal dengan mikroskop cahaya, deposit pada mesangial dengan imunofluoresen dan atau mikroskop elektron. Hiperseluleritas mesangial dan terdapat deposit pada imunofluoresen dan atau mikroskop elektron.
III	<i>Focal segmental glomerulonephritis</i> <ol style="list-style-type: none"> Lesi nekrotik aktif Lesi sklerotik aktif Lesi sklerotik
IV	Glomerulonephritis difus (proliferasi luas pada mesangial, endokapiler atau mesangiokapiler dan atau deposit luas sub endotel) <ol style="list-style-type: none"> Tanpa lesi segmental Dengan lesi nekrotik aktif Dengan lesi aktif dan sklerotik Dengan lesi sklerotik
V	Glomerulonefritis membranosa difus: <ol style="list-style-type: none"> Glomerulonefritis membranosa mumi Berhubungan dengan lesi klas II (a atau b)
VI	Glomerulonefritis sklerotik lanjut.

1.3 High Mobility Group Box-1

High Mobility Group Box-1 (HMGB-1) adalah protein pengikat DNA inti yang mana berada pada inti sel dan dapat dikeluarkan menuju daerah ekstraselular pada kondisi spesifik (Bell, *et. al.*, 2006). HMGB-1 aktif dikeluarkan dari LPS, TNF, dan IL-1 yang mengaktivasi monosit dan makrofag. HMGB-1 juga secara pasif dikeluarkan pada fase akhir dari apoptosis maupun nekrosis dari sel (Bell, *et. al.*, 2006, Wang, *et. al.*, 1999, Gardella, *et. al.*, 2002). Telah ditemukan bukti bahwa HMGB-1 berkontribusi pada patogenesis inflamasi dan penyakit autoimun khususnya LES (Abdulahad, *et. al.*, 2011, Hayashi, *et. al.*, 2009, Li, *et. al.*, 2010). Hal ini berhubungan pada fakta bahwa sel yang mengalami apoptosis terakumulasi pada LES dan HMGB-1 merupakan sumber utama autoantigen dari LES (Bell, *et. al.*, 2006).

Level HMGB-1 pada serum meningkat pada pasien penderita LES, dan berhubungan dengan skor aktivitas penyakit LES. Selebihnya, level HMGB-1 pada serum, khususnya

pada pasien penderita LES dengan penyakit ginjal yang aktif dan berhubungan dengan proteinuria (Abdulahad, *et. al.*, 2011). Peningkatan HMGB-1 pada urin belum diketahui dengan jelas asalnya, dimungkinkan dikeluarkan dari sel-sel ginjal yang inflamasi dan rusak. Sehingga, HMGB-1 dapat ditemukan dalam urin penderita Lupus Nefritis yang aktif. Ekskresi HMGB-1 pada urin merefleksikan inflamasi ginjal pada LES. Dengan mengukur kadar HMGB-1 pada urin penderita LES, dimungkinkan memiliki korelasi terhadap klinis dan biokimia dari ginjal dan aktivitas penyakit sistemik (Harris, *et. al.*, 2006, Yu, *et. al.*, 2006).

