

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Lupus Eritematosus Sistemik (LES) merupakan suatu penyakit autoimun sistemik yang bersifat kronis dan melibatkan kerusakan multi organ. Penyakit ini terutama menyerang wanita usia produktif dengan perbandingan wanita:laki-laki yaitu 9:1. Penderita LES di seluruh dunia diperkirakan sekitar 5 juta orang di mana terdiagnosis 200.000 diantaranya ada di Indonesia. Prevalensi LES diperkirakan berkisar 12.2 per 100.000 penduduk dengan angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi terutama di negara berkembang seperti Indonesia (Shakra, 2008). Secara umum, angka harapan hidup pasien LES dalam 10 tahun mengalami peningkatan hingga mencapai 90% pada tahun 2000 di negara maju. Namun di Indonesia, angka harapan hidup pada penderita LES masih cukup rendah yaitu 70% untuk jangka waktu 5 tahun dan 50% untuk jangka waktu 10 tahun (Kalim, 2000).

Pato-etologi LES tetap sulit dipahami. Sebuah interaksi yang sangat rumit dan multifaktorial antara berbagai faktor genetik dan lingkungan mungkin terlibat. Beberapa gen berkontribusi terhadap kerentanan penyakit. Interaksi seks, lingkungan hormonal, dan sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenal memodifikasi kerentanan dan ekspresi klinis penyakit. Adanya disregulasi sistem imun, pembersihan sel apoptosis dan kompleks imun serta pembentukan berbagai autoantibodi, merupakan kontributor penting untuk pengembangan LES. Hilangnya toleransi kekebalan tubuh, meningkatkan beban antigenik, kelebihan sel *T helper*, dan pergeseran *T helper* 1 (Th1) ke arah respon imun Th2

mengakibatkan ke sel B hiperaktif dan produksi autoantibodi seperti *Antinuclear Antibodies* (ANA) dan *Double Stranded DNA* (dsDNA). Akhirnya, faktor lingkungan tertentu mungkin diperlukan untuk memicu penyakit. LES adalah penyakit autoimun yang ditandai dengan produksi antibodi terhadap komponen inti sel dalam hubungan dengan beragam manifestasi klinis. Temuan patologis utama pada pasien dengan LES adalah peradangan, vaskulitis, deposisi kompleks imun, dan *vasculopathy* (Mok dan Lau, 2003).

Berbagai 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 ada sejak beberapa tahun yang lalu. Dengan adanya penemuan hewan coba saat ini sangat membantu peneliti dalam mempelajari patogenesis dan pengobatan LES di manusia. Sekarang ini terdapat beberapa jenis hewan model lupus yang telah dikembangkan oleh banyak peneliti, yaitu hewan model lupus spontan dan terinduksi (Perry *et al.*, 2011).

Hewan model lupus spontan atau model klasik merupakan hasil dari 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 sangat mahal, dan saat ini sarana prasarana laboratorium di Indonesia belum dapat menghasilkan hewan coba model tersebut. Oleh karena itu, saat ini lebih

dikembangkan hewan model lupus dengan cara induksi (Rottman dan Willis, 2010).

Tidak seperti pengembangan model hewan klasik yang bergantung pada faktor genetika, model hewan induksi dapat berkembang menjadi lupus setelah terpapar oleh trigger lingkungan. Injeksi pristane (2, 6, 10, and 14 tetramethylpentadecane, TMPD) secara intraperitoneal, sebuah isoprenoid alkane yang ditemukan pada minyak mineral pada konsentrasi tinggi, merupakan metode standar yang digunakan untuk mengukur cairan yang mengandung banyak antibodi monoklonal (Perry *et al.*, 2011). *Pristana-induced* lupus (PIL) dapat diinduksi dalam berbagai strain mencit seperti Balb/c dan C57BL/6 (Leis *et al.*, 2013). Hewan coba yang terinduksi pristane tampak lebih mirip dengan lupus pada manusia dibandingkan dengan hewan coba spontan dan cenderung menghasilkan autoantibodi spesifik pada lupus seperti artritis, alopesia, proteinuria, dan glomerulonephritis. Model ini telah banyak digunakan untuk mempelajari patogenesis penyakit yang masih sedikit diketahui. Pada studi terbaru, 6 bulan setelah injeksi pristane tunggal akan menyebabkan inflamasi kronis pada intraperitoneal karena adanya peningkatan produksi ROS oleh makrofag peritoneal dan NO pada jaringan, yang pada akhirnya meningkatkan pengetahuan mengenai patogenesis penyakit lupus (Minhas *et al.*, 2011). Untuk mengetahui apakah hewan coba sudah terinduksi LES salah satu nya dengan pengukuran tes kadar ANA.

Tes kadar ANA adalah pemeriksaan imunologi untuk menetapkan kelompok antibodi yang memiliki target antigen di nukleus serta sitoplasma sel. Antibodi antinuklear bukan hanya merupakan satu jenis antibodi, tetapi terdapat berbagai antibodi yang berbeda yang berkaitan dengan penyakit dan

manifestasinya. Tes kadar ANA merupakan penapisan awal yang efektif pada pasien dengan gambaran klinis LES.

Meskipun demikian, hingga saat ini patogenesis dari pristane yang dapat menginduksi LES pada mencit masih belum dimengerti oleh banyak peneliti di dunia. Selain itu, onset perkembangan LES pada mencit yang diinduksi oleh pristane juga masih belum banyak diteliti. Oleh karena itu, perlu dilakukan suatu penelitian untuk mencari patogenesis, *natural history of disease* atau perkembangan penyakit pada mencit model LES terinduksi pristane sehingga diharapkan nantinya penelitian ini dapat dijadikan suatu sebagai suatu standar dalam pembentukan hewan coba model lupus yang diinduksi pristane.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah pemberian pristane pada mencit Balb/c dapat meningkatkan kadar ANA pada minggu ke-8, ke-16, ke-24, ke-32?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui peningkatan kadar ANA pada mencit Balb/c yang diberi pristane.

1.3.2 Tujuan Khusus

Untuk mengetahui perbedaan peningkatan kadar ANA pada mencit Balb/c yang sudah diinduksi pristane pada minggu ke-8, ke-16, ke-24, ke-32.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademis

Menambah khasanah pustaka dan dasar teori mengenai pembuatan hewan coba lupus dengan induksi pristane pada mencit Balb/c secara in vivo.

1.4.2 Manfaat Praktis

Tujuan akhir dari penelitian ini adalah sebagai pertimbangan dalam pembuatan hewan coba LES dengan menginduksikan pristane pada mencit Balb/c.

