

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi LES

Lupus eritematosus sistemik 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).

2.2 Epidemiologi LES

Prevalensi lupus diperkirakan sebanyak 51 per 100.000 orang di Amerika Serikat. Insiden lupus 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. 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, 2008).

2.3 Patogenesis LES

Pasien dengan LES memiliki penyebab yang kompleks dari kelainan yang melibatkan sistem kekebalan tubuh mereka. Studi pada kembar dan studi hubungan genetik menunjukkan bahwa faktor keturunan memainkan peran dalam pengembangan lupus (Kelly *et al.*, 2002). Banyak studi biokimia telah menunjukkan kelainan pada fungsi sel T, fungsi sel B, *programmed cell death* (apoptosis), klirens kompleks imun, defisiensi dan fungsi komplemen, dan *nucleosome processing* (Oelke *et al.*, 2002; Koutouzov *et al.*, 2004). Masih tidak jelas persis apa yang memulai disregulasi kekebalan tubuh, tetapi tampaknya membutuhkan sejumlah genetik yang rentan terkena pemicu eksogen atau gangguan metabolik endogen yang menyebabkan hilangnya toleransi terhadap diri antigen (Liang and Mamula, 2007; Hardin, 1986). Kelompok etnis yang berbeda memiliki kelainan genetik yang berbeda; sebagai contoh, Asia Timur dengan LES memiliki sitotoksik limfosit T antigen-4 (CTLA-4) yang lebih banyak, dan yang berkulit putih dengan lupus Nefritis memiliki kelainan lain di reseptor Fc-γ (Seligman *et al.*, 2001; Ahmed *et al.*, 2001). Mayoritas patologi pada lupus berkaitan dengan deposit kompleks imun. Deposit kompleks imun pada berbagai organ tubuh, yang memicu komplemen dan mediator inflamasi lainnya. Autoantibodi pada LES dikaitkan oleh berbagai macam *self antigen*. Autoantibodi dikaitkan terhadap *antinuclear antibody* (ANA) merupakan yang paling khas dari LES (Tan, 1989).

2.4 Manifestasi Klinis LES

Manifestasi klinis penyakit ini sangat beragam tergantung organ yang terlibat dimana dapat melibatkan banyak organ dalam tubuh manusia dengan

perjalanan klinis yang kompleks, sangat bervariasi, dapat ditandai oleh serangan akut, periode aktif, kompleks, atau remisi dan seringkali pada keadaan awal tidak dikenali sebagai LES. Hal ini dapat terjadi karena manifestasi klinis penyakit LES ini seringkali tidak terjadi secara bersamaan. Seseorang dapat saja selama beberapa tahun mengeluhkan nyeri sendi yang berpindah-pindah tanpa adanya keluhan lain. Kemudian diikuti oleh manifestasi klinis lainnya seperti fotosensitivitas dan sebagainya yang pada akhirnya akan memenuhi kriteria LES.

2.4.1 Manifestasi Muskuloskeletal

Sangat umum bagi pasien untuk menderita artralgia generalisata dengan kaku pagi dan beberapa akan mengalami pembengkakan ringan pada sendi. Kebanyakan pasien tidak memiliki kecacatan sendi, tetapi beberapa akan mengalami *Jaccoud's arthropathy*, yang merupakan *reducible arthropathy* karena kelalaian kapsular. Pada pasien dengan nyeri sendi tunggal, infeksi dan nekrosis avaskular harus dicurigai. *Diffuse myalgia* umum terjadi, namun inflamasi miositis lebih jarang. Miopati sekunder untuk agen terapeutik seperti kortikosteroid dan statin juga harus dipertimbangkan dalam diferensial diagnosis kelemahan otot dan/atau mialgia. Kortikosteroid dapat berkontribusi untuk peningkatan risiko osteoporosis dan patah tulang pada penderita lupus (Smith and Gordon, 2010).

2.4.2 Manifestasi Kulit

Salah satu manifestasi yang paling banyak ditemukan pada lupus adalah *butterfly rash*. Pasien dapat mengalami ruam fotosensitif yang bisa

berlangsung selama beberapa minggu setelah paparan sinar matahari yang singkat. Paling mengkhawatirkan bagi pasien ruam diskoid adalah timbulnya jaringan parut. Perlu diwaspadai untuk vaskulitis di tangan dan kaki seperti perubahan awal dapat berubah dengan cepat ke gangren. Manifestasi kulit lainnya termasuk Fenomena Raynaud, yang merupakan vasokonstriksi refleks di ekstremitas; livedo reticularis, *panniculitis*, peradangan jaringan lemak subkutan yang menyebabkan nodul pada kulit yang menyakitkan; dan alopesia (Smith and Gordon, 2010).

2.4.3 Manifestasi Kardiovaskular

Manifestasi pada jantung yang paling umum dengan penyakit yang aktif adalah perikarditis (Smith and Gordon, 2010). Miokarditis dapat ditemukan pada 15% kasus, ditandai oleh takikardia, aritmia, interval PR yang memanjang, kardiomegali sampai gagal jantung. Endokarditis *Libman-Sachs*, seringkali tidak terdiagnosis dalam klinik, tapi data autopsi mendapatkan 50% LES disertai endokarditis *Libman-Sachs*. Adanya vegetasi katup yang disertai demam harus dicurigai kemungkinan endokarditis bakterialis. Wanita dengan LES memiliki risiko penyakit jantung koroner 5-6% lebih tinggi dibandingkan wanita normal. Pada wanita yang berumur 35-44 tahun, risiko ini meningkat sampai 50% (Tan *et al.*, 1982).

2.4.4 Manifestasi Paru-paru

Manifestasi pada paru-paru yang paling sering adalah pleuritis. Nyeri pleuritik hadir dalam 45-60% pasien dan bisa diikuti dengan atau tanpa efusi

pleura. Efusi biasanya bilateral dan didistribusikan sama antara hemitoraks kanan dan kiri. *Interstitial lung disease* (ILD) dengan klinis yang signifikan menjadi komplikasi pada LES pada 3-13% pasien. Lupus akut pneumonitis yang bergejala batuk, dispnea, hipoksemia, dan demam terjadi pada 1-4% pasien (Bertsias *et al.*, 2012). Hipertensi pulmonal sering didapatkan pada pasien dengan sindrom antifosfolipid. Pasien dengan nyeri pleuritik dan hipertensi pulmonal harus dievaluasi terhadap kemungkinan sindrom antifosfolipid dan emboli paru (D'Cruz *et al.*, 2010).

2.4.5 Manifestasi Ginjal

Keterlibatan ginjal terjadi di 40-70% dari semua pasien SLE dan merupakan penyebab utama morbiditas dan masuk rumah sakit. Pembentukan imun kompleks /endapan pada ginjal menghasilkan peradangan intra-glomerulus dengan perekrutan leukosit dan aktivasi dan proliferasi sel ginjal. Proteinuria dari berbagai tingkat adalah fitur dominan dari lupus nefritis (LN) dan biasanya disertai oleh haematuria glomerulus. Urine adalah metode yang paling penting dan efektif untuk mendeteksi dan memantau aktivitas penyakit ginjal. Untuk menjamin kualitas, beberapa langkah yang harus diambil. Ini termasuk pemeriksaan *fresh, early morning, midstream, clean catch, non-refrigerated urine specimen*. Haematuria (biasanya mikroskopis, jarang makroskopik) menunjukkan penyakit radang glomerulus atau tubulointerstitial. Biopsi ginjal jarang membantu diagnosis lupus, tetapi adalah cara terbaik dari mendokumentasikan patologi ginjal (Bertsias *et al.*, 2012).

2.4.6 Manifestasi Hemopoetik

Pada LES, terjadi peningkatan Laju Endap Darah (LED) yang disertai dengan anemia normositik normokrom yang terjadi akibat anemia akibat penyakit kronik, penyakit ginjal kronik, gastritis erosif dengan perdarahan dan anemia hemolitik autoimun. Selain itu, ditemukan juga lekopenia dan limfopenia pada 50-80% kasus. Adanya leukositosis harus dicurigai kemungkinan infeksi. Trombositopenia pada LES ditemukan pada 20% kasus. Pasien yang mula-mula menunjukkan gambaran trombositopenia idiopatik (ITP), seringkali kemudian berkembang menjadi LES setelah ditemukan gambaran LES yang lain (D'Cruz *et al.*, 2010).

2.4.7 Manifestasi Susunan Saraf

Keterlibatan Neuropsikiatri LES sangat bervariasi, dapat berupa migrain, neuropati perifer, sampai kejang dan psikosis. Kelainan tromboembolik dengan antibodi anti-fosfolipid dapat merupakan penyebab terbanyak kelainan serebrovaskular pada LES. Neuropati perifer, terutama tipe sensorik ditemukan pada 10% kasus. Keterlibatan saraf otak, jarang ditemukan. Kelainan psikiatrik sering ditemukan, mulai dari anxietas, depresi sampai psikosis. Kelainan psikiatrik juga dapat dipicu oleh terapi steroid. Analisis cairan serebrospinal seringkali tidak memberikan gambaran yang spesifik, kecuali untuk menyingkirkan kemungkinan infeksi. Elektroensefalografi (EEG) juga tidak memberikan gambaran yang spesifik. CT scan otak kadang-kadang diperlukan untuk membedakan adanya infark atau perdarahan (D'Cruz *et al.*, 2010).

2.4.8 Manifestasi Gastrointestinal

Manifestasi LES pada gastrointestinal yang paling umum dan dikenal adalah ulserasi oral. Namun, gejala gastrointestinal kurang di akui sebagai manifestasi klinis dari LES. Meskipun hingga 50% dari pasien yang menderita sakit perut, mual, muntah atau diare pada beberapa tahap penyakit mereka, efek samping dari intervensi terapeutik akan memberikan kontribusi beberapa gejala-gejala tersebut. Komplikasi pencernaan paling serius dari LES adalah enterik vaskulitis, karena beresiko berkembang menjadi ischemia dan perforasi. Karena pasien sering mengambil terapi immunosupresif beberapa tanda-tanda fisik dari peritonitis mungkin tertutupi. Manifestasi gastrointestinal lainnya termasuk aseptik peritonitis, obstruksi usus subakut, hepatitis, *sclerosing* yang kambuh, enteropati kehilangan protein, pankreatitis dan asites (Smith and Gordon, 2010).

2.5 Diagnosis LES

Diagnosis LES ditegakkan berdasarkan kriteria *American Rheumatism Association* (ARA) yang dimodifikasi pada tahun 1997. Ditemukannya 4 dari 11 kriteria mempunyai sensitivitas dan spesifitas sebesar 96% untuk LES. Kriteria tersebut meliputi *malar rash*, *discoid rash*, fotosensitivitas, ulserasi mulut, artritis nonerosif, pleuroperikarditis, gangguan ginjal, kelainan susunan saraf pusat seperti kejang dan psikosis, gangguan hematologik seperti anemi hemolitik; lekopeni; limfopeni; dan trombositopeni, petanda imunologik seperti antibodi anti-DNA; antibodi anti-Sm; dan antibodi anti-fosfolipid serta antibodianti-nuklear (ANA) yang positif.

Tabel 2.1 Kriteria Diagnosis Lupus Eritematosus Sistemik

Kriteria	Batasan
Ruam malar	Eritema yang menetap, rata atau menonjol, pada daerah malar dan cenderung tidak melibatkan lipas nasolabial.
Ruam diskoid	Plak eritema menonjol dengan keratotik dan sumbatan folikular. Pada SLE lanjut dapat ditemukan parut atrofik
Fotosensitifitas	Ruam kulit yang diakibatkan reaksi abnormal terhadap sinar matahari, baik dari anamnesis pasien atau yang dilihat oleh dokter pemeriksa.
Ulkus mulut	Ulkus mulut atau orofaring, umumnya tidak nyeri dan dilihat oleh dokter pemeriksa.
Artritis	Artritis non erosif yang melibatkan dua atau lebih sendi perifer, ditandai oleh nyeri tekan, bengkak atau efusia.
Serositis	
Pleuritis	a. Riwayat nyeri pleuritik atau <i>pleuritic friction rub</i> yang didengar oleh dokter pemeriksa atau terdapat bukti efusi pleura. atau
Perikarditis	b. Terbukti dengan rekaman EKG atau <i>pericardial friction rub</i> atau terdapat bukti efusi perikardium.
Gangguan renal	a. Proteinuria menetap >0.5 gram per hari atau >3+ bila tidak dilakukan pemeriksaan kuantitatif atau b. Silinder seluler : - dapat berupa silinder eritrosit, hemoglobin, granular, tubular atau campuran.
Gangguan neurologi	a. Kejang yang bukan disebabkan oleh obat-obatan atau gangguan metabolik (misalnya uremia, ketoasidosis, atau ketidak-seimbangan elektrolit). atau b. Psikosis yang bukan disebabkan oleh obat-obatan atau gangguan metabolik (misalnya uremia, ketoasidosis, atau ketidak-seimbangan elektrolit).
Gangguan hematologik	a. Anemia hemolitik dengan retikulosit atau b. Lekopenia <4.000/mm ³ pada dua kali pemeriksaan atau lebih atau c. Limfopenia <1.500/mm ³ pada dua kali pemeriksaan atau lebih atau d. Trombositopenia <100.000/mm ³ tanpa disebabkan oleh obat-obatan
Gangguan imunologik ^b	a. Anti-DNA: antibodi terhadap <i>native DNA</i> dengan titer yang abnormal atau b. Anti-Sm: terdapatnya antibodi terhadap antigen nuklear Sm atau c. Temuan positif terhadap antibodi antifosfolipid yang didasarkan atas: 1) kadar serum antibodi antikardiolipin abnormal baik IgG atau IgM, 2) Tes lupus antikoagulan positif menggunakan metoda standard, atau 3) hasil tes serologi positif palsu terhadap sifilis sekurang-kurangnya selama 6 bulan dan dikonfirmasi dengan test imobilisasi <i>Treponema pallidum</i> atau tes fluoresensi absorpsi antibodi treponema.
Antibodi antinuklear positif (ANA)	Titer abnormal dari antibodi anti-nuklear berdasarkan pemeriksaan imunofluoresensi atau pemeriksaan setingkat pada setiap kurun waktu perjalanan penyakit tanpa keterlibatan obat yang diketahui berhubungan dengan sindroma lupus yang diinduksi obat.

keterangan:

- Klasifikasi ini terjadi dari 11 kriteria dimana diagnosis harus memenuhi 4 dari 11 kriteria tersebut yang terjadi secara bersamaan atau dengan tenggang waktu.
- modifikasi kriteria ini dilakukan pada tahun 1997.

2.6 Peran Sitokin Interleukin 17 dalam Patogenesis Lupus

Interleukin (IL)-17 atau biasa disebut dengan IL-17A merupakan anggota pertama dari famili sitokin IL-17 dimana famili ini terdiri atas 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) (Harrington, *et al.*, 2006).

IL-17A diproduksi oleh sel Th17 teraktivasi dan memiliki aktivitas biologis multipel pada berbagai sel, termasuk induksi IL-6, IL-8, *granulocyte colony stimulating factor* (G-CSF), dan *prostaglandin E2* (PGE2) pada epitel, endotel, fibroblas; peningkatan ekspresi permukaan *intercellular adhesion molecule 1* (ICAM-1) pada fibroblas, aktivasi NF- κ B dan kostimulasi proliferasi sel T, stimulasi migrasi sel, dan pembentukan tali pusat. Beberapa studi terkini pada mencit memperlihatkan bahwa sel Th17 yang teraktivasi dan memproduksi IL-17 memperantarai artritis autoimun yang secara klinis maupun imunologis mirip dengan artritis reumatoid (Harrington, *et al.*, 2005).

Berbagai macam penelitian telah membuktikan bahwa sel Th17 ternyata berperan penting dalam patogenesis LES. Banyak penelitian yang menunjukkan bahwa terjadi peningkatan persentase sel Th17 dan sitokin IL-17 pada pasien LES (Wong, *et al.*, 2008; Nalbandian, *et al.*, 2009; Yang, *et al.*, 2009). Hasil ini juga didapatkan serupa pada pasien LES di Indonesia dimana terjadi peningkatan yang signifikan dari persentase sel Th17 pada pasien LES (Hasanah, 2012).

Selain itu, IL-17 juga bekerja sinergi dengan *B-cell activating factor* (BAFF) untuk menginduksi diferensiasi sel B dan produksi autoantibodi (Doreau, *et al.*, 2009; Crispin dan Tsokos, 2010). 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. Hal tersebut dikarenakan pemberian antibodi yang menghambat IL-17 ternyata dapat menghambat inflamasi pada vaskular secara *in vitro* (Yang, *et al.*, 2009).

Berbagai bukti di atas tentu saja membuktikan bahwa sel Th17 ternyata memiliki peran yang sangat penting dalam patogenesis LES. Oleh karena itu, banyak ahli yang memberikan pendapat bahwa agen yang dapat bekerja dalam menghambat diferensiasi dan aktivitas dari sel Th17 ini memiliki potensi yang cukup baik untuk dikembangkan sehingga dapat memperbaiki kondisi klinis pasien LES, khususnya di Indonesia.

2.7 Pengembangan Vaksin Kinoid dalam Mencegah Penyakit Autoimun

Vaksin kinoid merupakan vaksin yang berasal dari sitokin derivat yang non toksik melainkan imunogenik. Imunisasi menggunakan kinoid bertujuan untuk menginduksi antibodi yang dapat menetralisir sitokin yang terkait (Delavallee, *et al.*, 2010). Dalam beberapa tahun terakhir, vaksin kinoid ini telah banyak digunakan untuk berbagai penyakit inflamatif seperti autoimun dan telah banyak derivat sitokin yang digunakan untuk menginduksi terbentuknya antibodi yang terkait.

Salah satu contoh vaksin kinoid yang telah dihasilkan dan telah mencapai tahap penelitian trial klinik fase IIb adalah vaksin kinoid TNF- α . Vaksin kinoid TNF- α tersebut telah digunakan dalam mencegah penyakit artritis reumatoid. Penelitian sebelumnya yang dilakukan pada hewan coba menunjukkan adanya penurunan aktivitas 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 dibuktikan tidak mengakibatkan efek samping pada hewan coba (Semerano, *et al.*, 2011).

Vaksin kinoid lain yang telah dikembangkan adalah vaksin terhadap VEGF dalam menghadapi tumor. Injeksi kinoid VEGF pada hewan coba dapat menginduksi terbentuknya antibodi yang menetralkan VEGF yang dapat menghambat pertumbuhan serta metastasis dari karsinoma kolorektal. Terlebih lagi pemberian vaksin ini ternyata memiliki efikasi yang serupa ketika dibandingkan dengan obat anti tumor Paclitaxel maupun Bevacizumab (Rad, *et al.*, 2006).

Penggunaan vaksin kinoid terhadap pencegahan penyakit LES masih belum banyak dilakukan. Satu-satunya penelitian yang pernah dilakukan adalah penggunaan vaksin kinoid IFN- α dalam mencegah progresifitas penyakit LES pada mencit NZB yang rentan terhadap lupus. Pemberian vaksin tersebut ternyata dapat menurunkan tingkat keparahan, proteinuria, survival, serta menurunkan derajat nefritis yang terjadi. Penggunaan vaksin tersebut juga dibuktikan aman ketika diberikan pada hewan coba (Zagury *et al.*, 2009).

Mengingat banyaknya sitokin yang mengalami kelainan dan banyak berperan dalam patogenesis LES, maka perlu dieksplorasi lebih lanjut lagi mengenai penggunaan vaksin kinoid dalam mencegah progresivitas dari penyakit LES.

2.8 *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus berasal dari ordo *Eubacteria*, famili *Micrococcaceae* dan merupakan bagian dari genus *Staphylococcus*, yang berisi lebih dari 30 spesies seperti *Staphylococcus epidermis*, *Staphylococcus saprophyticus* dan *Staphylococcus haemolyticus*. Di antara spesies *staphylococcal*, *Staphylococcus aureus* patogen yang paling mematikan untuk manusia. *Staphylococcus aureus* adalah bakteri gram positif yang dapat diamati di laboratorium sebagai sel tunggal, berpasangan atau sebagai gugus ireguler yang berbentuk seperti anggur, dan berukuran 1 μm . Memiliki karakteristik katalase dan koagulase positif, tidak motil, tidak membentuk spora dan fakultatif anaerobik (Winn Washington, 2006).

2.9 *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*

Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus dianggap berkarakteristik khas seperti *Staphylococcus aureus* yang dimana MRSA dilihat sebagai "subspesies" dari *Staphylococcus aureus*. MRSA cenderung *multi drug resistant*, yang tidak hanya tahan terhadap antibiotik β -laktamase namun berbagai macam kelas antibiotik seperti flurokuinolon, tertasiklin, makrolida, linkosamida dan aminoglikosida (Pantosti and Venditti, 2009). MRSA pertama kali dilaporkan pada tahun 1961 setahun setelah antibiotik *methicillin* diperkenalkan. Sejak itu, *strain* MRSA telah menyebar di antara rumah sakit dan disebarkan di seluruh dunia. Meskipun MRSA telah diakui sebagai patogen nosokomial terkemuka, dalam beberapa dekade MRSA telah muncul di luar rumah sakit dan menyebar di masyarakat (Plipat, 2012).