

## BAB 2

## TINJAUAN PUSTAKA

**2.1 Patomekanisme Lupus Eritematosus Sistemik (LES)**

Lupus eritematosus sistemik (LES) adalah penyakit autoimun sistemik dengan beragam presentasi klinis yang dapat mempengaruhi beberapa sistem organ. Banyaknya gejala dan patologi adalah hasil dari kelainan imunologi heterogen yang berkontribusi terhadap patogenesis penyakit. Sementara etiologi yang tepat dari LES tidak diketahui, itu dihipotesiskan menjadi kombinasi faktor genetik dan lingkungan. Timbulnya gejala klinis dan diagnosis berikutnya dari LES terjadi lama setelah inisiasi penyakit, sehingga sulit untuk mengidentifikasi faktor penyebabnya. (Mauri dan menon.,2015).

Patogenesis LES didasari oleh adanya defek mekanisme regulator imun seperti *clearance* dari sel apoptosis dan kompleks imun, kehilangan toleransi imunologik, peningkatan *antigenic load*, aktivitas sel *T helper* (Th) yang berlebihan, dan defek pada supresi sel B serta terjadi pembentukan autoantibodi yang berlebihan (Pathak dan Mohan, 2011). Adanya autoantibodi ini akan membentuk kompleks imun yang berperan penting dalam munculnya gejala klinis LES. Kompleks imun yang terbentuk ini akan menyebar melalui peredaran darah menuju target organ, seperti ginjal, kulit, sendi, dan sebagainya sehingga dapat menimbulkan gejala klinis dan kematian (Petri *et al.*, 2011). Interferon- $\alpha$  (IFN $\alpha$ ) memainkan peran penting dalam patogenesis LES, khususnya dengan meningkatkan (auto) antigen kemampuan monosit / sel dendritik, sehingga menyebabkan aktivasi sel T autoreaktif (Bernard *et al.*, 2013).

## 2.2 Gejala Klinis Lupus Eritematosus Sistemik (LES)

Gejala klinis dari LES adalah anemia, demam, rambut rontok, nyeri kepala, tekanan darah yang tinggi, inflamasi dari membran sekitar jantung dan paru, nyeri sendi, kelainan ginjal, sensitivitas cahaya, luka di kulit, termasuk kemerahan dengan karakteristik seperti kupu-kupu di kulit pipi dan hidung. Gejala yang timbul bervariasi tergantung organ yang terkena efek autoimun.

LES hampir melibatkan seluruh organ, sehingga muncul berbagai manifestasi klinis dan gejala. Penyakit autoimun ini terbagi atas dua keadaan yaitu mengancam jiwa dan sebagian lagi tidak. Manifestasi yang mengancam jiwa berarti menyerang organ-organ tertentu. Bila menyerang jantung dan paru paru umumnya terjadi umum terjadi efusi pleura, efusi perikardium, fibrosis pulmonal. Manifestasi hematologi berupa anemia, leukopenia, limfopenia, dan thrombocytopenia. Organ major yang terlibat seperti ginjal (Lupus Nefritis) dan sistem syaraf (stroke, kejang, koma) juga dapat terjadi (Dhar dan Sokol, 2006).

Diagnosis LES didasarkan pada sebelas kriteria yang telah ditetapkan oleh *American Rheumatic Association* (ARA) tahun 1992. Sebelas kriteria tersebut antara lain adalah: ruam merah pada daerah malar, ruam *discoïd*, arthritis, fotosensitivitas, serositis, ulkus pada oral, kelainan imunologi, kelainan ginjal, kelainan neurologis, kelainan darah, dan tes *anti nuclear antibody* (ANA). Diagnosis LES ditegakkan apabila ditemukan minimal 4 dari 11 kriteria tersebut (Fauci *et al.*, 2008). (Lihat tabel 1).

**Tabel 2.1 Kriteria Diagnosis LES**

Kriteria	Definisi
Ruam malar	Eritema yang menetap, rata atau menonjol, pada daerah malar dan

	cenderung tidak melibatkan lipat nasolabial.
Ruam diskoid	Plak eritema menonjol dengan keratosis dan sumbatan folikular. Pada LES 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.
Artritis	Artritis non erosif yang melibatkan dua atau lebih sendi perifer, ditandai oleh nyeri tekan, bengkak atau efusia.
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 ketidakseimbangan elektrolit). Atau, (b) Psikosis yang bukan disebabkan oleh obat-obatan atau gangguan metabolik (misalnya uremia, ketoasidosis, atau ketidakseimbangan elektrolit).

<p>Gangguan hematologik</p>	<p>(a) Anemia hemolitik dengan retikulosis. Atau,</p> <p>(b) Lekopenia &lt;4000/mm<sup>3</sup> pada dua kali pemeriksaan atau lebih. Atau,</p> <p>(c) Limfopenia &lt;1500/mm<sup>3</sup> pada dua kali pemeriksaan atau lebih. Atau,</p> <p>(d) Trombositopenia &lt;100.000 tanpa disebabkan oleh obat obatan.</p>
<p>Gangguan imunologik</p>	<p>(a) Anti-DNA: antibodi terhadap DNA dengan titer yang abnormal. Atau,</p> <p>(b) Anti-Sm: terdapatnya antibodi terhadap antigen nuklear Sm. Atau,</p> <p>(c) Temuan positif terhadap antiodi antifosfolipid yang didasarkan atas:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) kadar serum antibodi anti kardioliipin abnormal baik IgG atau IgM,</li> <li>2) Tes lupus anti-koagulan positif menggunakan metoda standard, atau</li> <li>3) hasil tes serologi positif palsu terhadap sifilis sekurang-kurangnya selama 6 bulan dan dikonfirmasi dengan test imobilisasi Treponema pallidum atau tes fluoresensi absorpsi antibodi treponema.</li> </ol>
<p>Antibodi antinuklear positif (ANA)</p>	<p>Titer abnormal dari antibodi anti-nuklear berdasarkan pemeriksaan imunofluoresensi atau pemeriksaan setingkat pada setiap kurun waktu perjalan penyakit tanpa keterlibatan</p>

	obat yang diketahui berhubungan dengan sindroma lupus yang diinduksi obat.
--	--

Dikutip dari : Kasjmir, Yoga I., *et al.* 2011.

### 2.3 Peran Sitokin IL-17 dalam Patogenitas LES

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- $\kappa$ 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).

Dari berbagai bukti diatas, maka bisa dilihat jika ternyata IL-17 memiliki peran yang sangat penting dalam patogenitas LES. Oleh karena itu banyak dari para ahli berpendapat bahwa agen yang bisa menghambat diferensiasi IL-17 ataupun aktivasi IL-17 akan sangat berguna jika dikembangkan, sehingga nantinya dapat membantu dalam memperbaiki kondisi klinis pada pasien LES khususnya di Indonesia.

#### **2.4 Hubungan Infeksi dengan Penyakit Lupus Eritematosus Sistemik (LES)**

Angka mortalitas dan morbiditas dari penderita LES sangatlah tinggi. Hal itu bisa dibandingkan dengan angka mortalitas yang disebabkan oleh penyakit lain, seperti penyakit infeksi non LES, penyakit jantung, penyakit serebrovaskuler, dan kanker. 49 pasien LES dengan infeksi meninggal dalam jangka beberapa waktu setelah terdiagnosa LES, begitu juga 32 pasien infeksi non LES, 23 pasien penyakit jantung, 8 pasien serebrovaskuler, dan 8 pasien kanker. (Ward, *et al.*, 1995). Pada pasien LES terjadi disregulasi sel imun yang mengganggu fungsi sistem imun. Kemotaksis, fagositosis, metabolisme oksidatif, serta produksi IL-8 oleh *polymorphonuclear leucocytes* (PMN) mengalami gangguan pada pasien.

Hal ini menyebabkan respon inflamasi yang dapat mempengaruhi infeksi. (Petri M., 1998). Tempat yang sering terkena infeksi dan mikroorganismenya yang berpengaruh pada LES dapat dilihat pada tabel 2.

**Tabel 2.2 Tempat yang rentan terkena infeksi dan penyebabnya**

Tempat atau Nama Penyakit	Mikroorganismenya
Bakteremia/ sindrom sepsis	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Staphylococcus aureus</i></li> <li>- <i>Streptococcus, group A</i></li> <li>- <i>Streptococcus, group D</i></li> <li>- <i>Pseudomonas aeruginosa</i></li> <li>- <i>Escherichia coli</i></li> <li>- <i>Citrobacter freundii</i></li> <li>- <i>Candida albicans</i></li> </ul>
Pneumonia	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Streptococcus pneumoniae</i></li> <li>- <i>Staphylococcus aureus</i></li> <li>- <i>Mycobacterium tuberculosis</i></li> <li>- <i>Klebsiella pneumoniae</i></li> <li>- Campuran <i>S. aureus</i>, <i>E. coli</i>, dan <i>Cryptococcus neoformans</i></li> </ul>
Meningitis	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Cryptococcus neoformans</i></li> <li>- <i>Streptococcus pneumoniae</i></li> </ul>
Encephalitis	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Cytomegalovirus</i></li> </ul>
Endokarditis	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Staphylococcus aureus</i></li> </ul>
Perikarditis	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Staphylococcus aureus</i></li> </ul>
Abses paru	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Aspergillus fumigatus</i></li> </ul>
Abses hepar	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Campuran mikroorganismenya</li> </ul>

	gram positif dan negative
Abses tubo-ovarium	- Tidak dikenali

Dikutip dari : Wild, Michael M., *et al.*, 1995.

## 2.5 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 menetralkan 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- $\alpha$ . Vaksin kinoid TNF- $\alpha$  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- $\alpha$ . 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- $\alpha$  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).

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

## **2.6 Manifestasi Lupus Eritematosus Sistemik pada Hati**

LES seringkali hadir dengan bermacam-macam infeksi yang menyertainya. LES dapat menyerang berbagai bagian tubuh, dan yang paling sering membahayakan jantung, persendian, kulit, paru-paru, pembuluh darah, hati, ginjal, dan sistem saraf.

Hati adalah organ dalam tubuh yang bekerja dalam hal metabolisme dan imunitas. Hati akan selalu terpapar oleh antigen dalam jumlah yang besar yang berasal dari organ pencernaan. Antigen tersebut meliputi antigen makanan, patogen, dan racun yang masuk dalam tubuh. Limfosit dalam hati yang kaya akan makrofag (sel kupffer), sel natural killer, yang merupakan sistem kekebalan tubuh bawaan. (Zhipping and Anna., 2003).

LES mencakup spektrum yang luas dari penyakit hati, yang diklasifikasikan sebagai berikut: (1) immunological commorbidities (sindrom tumpang tindih); (2) non-immunological commorbidities terkait dengan LES; dan (3) kerusakan hati yang diduga disebabkan oleh LES itu sendiri atau disebut "Lupus Hepatitis". Pada kelompok pertama luka pada hati dapat berasal dari hepatopathies yang dipicu oleh mekanisme autoimun selain LES (misalnya, hepatitis autoimun, sirosis bilier primer) yang tumpang tindih. Pada kelompok kedua termasuk penyakit hati non-autoimun, seperti esteatosis, hepatitis C, hiperkoagulasi lesi hati, hiperplasic hati, dan lesi vaskular. Penyakit hati subklinis terjadi 25%-50% pada pasien LES dengan fungsi abnormal hati. Hepatomegali seringkali terdeteksi 12%-55% pada pasien LES. Lupus hepatitis seringkali menyertai pada pasien LES meskipun dengan prevalensi yang rendah. Peningkatan P-ribosome biasanya terjadi pada pasien LES dengan disfungsi hati dan hepatitis.

Meskipun LES adalah sistemik, organ tertentu cenderung menjadi yang terkena dampak dan disfungsi hati sering terkait dengan isu-isu spesifik (07/02). Misalnya, disfungsi hati dengan adanya LES sulit dibedakan dari hepatitis autoimun (AIH) karena laboratorium Temuan serupa. Selain itu, pasien dengan LES sering diobati dengan kortikosteroid dan obat immunosupresif. Akibatnya, pasien ini beresiko mengembangkan de novo Disfungsi hepatitis B. hati pada pasien dengan LES biasanya ringan dan sementara, sehingga penyebab sering diabaikan. Penelitian ini menguji fitur klinis hati disfungsi pada pasien dengan LES, dan masalah yang terkait dengan diagnosis diferensial dan penyebab mengidentifikasi. (Takahashi, *et al.*, 2013)

Disfungsi hati tampak jelas di 123 (59,7%) dari 206 pasien (28 (76%) dari 37 laki-laki dan 95 (56%) dari 169 perempuan) dengan LES dan tingkat signifikan

lebih tinggi pada laki-laki. Penyebab disfungsi hati pada pasien dengan LES yang multifaktorial dan akibat kerusakan hati yang diinduksi obat (30,9%), LES sendiri (28,5%), lemak hati (17,9%), autoimun hepatitis (4,9%), PBC (2,4%), kolangitis (1,6%), alkohol (1,6%) dan hepatitis virus (0,8%). penyebab utama agen disfungsi hati yang diinduksi obat adalah antibiotik dan penyebab utama disfungsi hati pada wanita dan pria adalah LES (30,2%) dan obat (39,3%), masing-masing. (Takahashi, *et al.* 2013)

### **2.7 Efek MRSA (Methycilin-resistant *Staphylococcus aureus*)**

Methycillin-resistant *Staphylococcus Aureus* (MRSA) adalah patogen utama dan tersering yang berefek pada kesehatan, patogen ini umumnya terkait dengan infeksi nosokomial, infeksi aliran darah dan infeksi jaringan lunak (Tenover, Fred C., Pearson, Michele L., 2004). Selain itu, MRSA juga merupakan penyebab utama infeksi didapat di rumah sakit yang menjadi semakin sulit untuk diperangi karena muncul resistensi terhadap semua kelas antibiotik saat ini (Enright, Mark C. *et al.* 2002). Hal ini membuat MRSA menjadi lebih sulit untuk diobati dan lebih berbahaya. Bakteri MRSA umumnya dapat berkoloni pada saluran pernafasan, luka yang terbuka, dan pada saluran kemih. Penularan bakteri MRSA terjadi melalui kontak tubuh, sehingga penyebaran penyakit mudah terjadi (Lamfont, 2013). Sehingga pada LES, daya tahan tubuh yang lemah mempunyai resiko lebih besar untuk terinfeksi bakteri ini (Daniel *et al.*, 2013). Diagnosa dari infeksi MRSA dapat ditegakkan dengan cara teknik kultur pada chrome agar plate yang merupakan selektif medium agar untuk bakter MRSA (Francois, 2008).