

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Lupus Eritematosus Sistemik (LES) adalah penyakit autoimun yang ditandai dengan peradangan sistemik yang kronis dan melibatkan kerusakan multi organ (Abu-Shakra, 2008). Angka kejadian LES di seluruh dunia diperkirakan mencapai sekitar 5 juta orang dan 200.000 kasus diantaranya terjadi di Indonesia. Data dari negara-negara maju menunjukkan bahwa dalam kurun waktu tahun 1990 hingga tahun 2000, angka harapan hidup pasien LES meningkat secara signifikan hingga mencapai 90%. Jika dibandingkan dengan Indonesia, angka harapan hidup pasien LES cenderung rendah yaitu 70% dalam kurun waktu 5 tahun dan 50% dalam kurun waktu 10 tahun. Selain itu, penderita LES didominasi oleh wanita yang masih berada dalam usia produktif. Hal ini akan berdampak terhadap menurunnya tingkat produktifitas penderitanya dan dapat berlanjut pada terganggunya aspek sosial dan ekonomi di keluarga serta masyarakat (Kalim et al., 2012).

Sampai saat ini, mekanisme terjadinya LES masih belum dapat dijelaskan secara menyeluruh. Namun secara garis besar, LES diakibatkan oleh sistem imun yang bereaksi secara berlebihan (hipereaktif) terhadap antigen sendiri yang mengakibatkan reaksi inflamasi sistemik dan kerusakan pada berbagai organ.

Mekanisme terjadinya berbagai manifestasi klinis LES diawali dari adanya peningkatan hasil apoptosis sel-sel dalam tubuh oleh berbagai macam penyebab seperti paparan radiasi, obat-obatan atau infeksi. Produk sisa apoptosis yang beredar di sirkulasi dapat menstimulasi sistem imun didalam tubuh untuk membersihkan produk sisa tersebut. Secara garis besar, produk sisa tersebut akan menstimulasi produksi *interferon alpha* (IFN- α) dan memicu adanya sifat autoimun dengan cara merusak mekanisme toleransi melalui aktivasi *antigen-presenting cells* (APC). Respons imun terhadap antigen endogen inti menyebabkan aktivasi sel T yang akan membantu sel B untuk berdiferensiasi menjadi sel plasma sehingga jumlah sel plasma akan meningkat. Sel plasma yang terbentuk ini akan memproduksi antibodi terhadap antigen milik sendiri terutama anti-dsDNA. Berbagai penelitian membuktikan bahwa pasien LES mengalami abnormalitas regulasi sistem imun yang ditandai dengan adanya peningkatan jumlah sel plasma pada darah tepi yang berkorelasi dengan kadar autoantibodi anti-dsDNA. Anti-dsDNA yang dihasilkan oleh sel plasma yang autoreaktif inilah yang berperan dalam munculnya berbagai macam manifestasi klinis LES. Hal ini membuat sel plasma dan anti-dsDNA berpotensi untuk dijadikan target terapi untuk memperbaiki manifestasi klinis LES (Bertsias *et al.*, 2010; Pathak dan Mohan, 2011; Liu *et al.*, 2011). Penelitian lain menunjukkan bahwa terdapat sitokin proinflamasi yang berperan penting dalam pathogenesis LES yaitu *Interleukin* (IL)- 17A. IL-17A adalah sitokin yang banyak diproduksi oleh sel Th17 yang berperan untuk mempengaruhi aktivitas komponen sistem imun lain di dalam tubuh salah satunya adalah aktivasi dan diferensiasi dari sel B menjadi sel plasma sehingga akan memproduksi autoantibodi ANA dan anti-dsDNA. Kadar autoantibodi yang tinggi didalam tubuh dapat menyebabkan

terbentuknya kompleks imun. Kompleks imun yang semakin banyak jumlahnya dapat menyebar secara sistemik serta mengendap dan akan berakibat munculnya injuri jaringan (Petri *et al.*, 2011; Pathak dan Mohan, 2011; Bertsias *et al.*, 2011). Peningkatan kadar IL-17A dalam tubuh berhubungan dengan tingkat keparahan manifestasi klinis LES seperti lupus nefritis dan timbulnya *flare* (Wong, *et al.*, 2008; Nalbandian, *et al.*, 2009; Yang, *et al.*, 2009).

Terapi standar untuk LES adalah penggunaan obat-obatan penekan sistem imun dan steroid. Terapi-terapi tersebut sampai saat ini belum menunjukkan hasil yang sesuai harapan dalam memperbaiki manifestasi klinis dan progresifitas penyakit. Pemberian steroid dalam jangka waktu yang lama akan memperburuk kondisi pasien LES (Guiducci *et al.*, 2010). Dewasa ini, telah dikembangkan beberapa agen biologis yang digunakan sebagai terapi untuk menekan progresifitas penyakit LES, namun harga agen ini masih sangat mahal dan sangat sulit dijangkau oleh masyarakat (Zandman-Goddard dan Shoenfeld, 2004). Dari masalah-masalah tersebut, diketahui bahwa diperlukan suatu terapi baru untuk menekan progresifitas dan memperbaiki penyakit LES secara efektif dan efisien serta dapat dijangkau seluruh lapisan masyarakat.

Vaksinasi adalah salah satu bentuk pencegahan spesifik terhadap suatu penyakit yang umum digunakan. Prinsip vaksinasi adalah dengan memicu pembentukan antibodi yang dapat melindungi tubuh dengan cara memberikan suatu antigen yang mampu menginduksi sistem imun. Saat ini, vaksinasi sebagai pencegahan progresifitas penyakit-penyakit autoimun mulai dikembangkan namun masih belum banyak peneliti yang fokus di bidang ini. Satu-satunya metode vaksin yang pernah dikembangkan untuk mencegah penyakit autoimun adalah vaksin kinoid. Vaksin kinoid adalah vaksin yang dibuat dari derivat sitokin yang telah diproses sedemikian rupa untuk menghilangkan aktivitas biologisnya namun masih bersifat imunogen sehingga mampu merangsang aktivasi sistem imun. Pemberian vaksin ini bertujuan untuk menginduksi dan meningkatkan pembentukan antibodi yang dapat menetralisir sitokin terkait sehingga dapat menekan penumpukan sitokin yang mengalami overproduksi. Vaksin ini telah digunakan pada berbagai penyakit yang didasari reaksi inflamasi seperti rheumatoid arthritis untuk mencegah progresifitas dan mortalitas dari penyakit-penyakit tersebut (Bizzini *et al.*, 2010).

Pada penjelasan diatas disebutkan bahwa IL-17A merupakan sitokin yang berperan dalam pathogenesis dan progresifitas penyakit LES. Berdasarkan pernyataan tersebut, diduga bahwa pathogenesis LES akan terhambat ketika IL-17A dalam tubuh berkurang jumlahnya, maka diperlukan sebuah penelitian untuk membuktikan bahwa vaksin kinoid IL-17A mampu menetralisir IL-17A yang mengalami overproduksi pada penyakit LES sehingga dapat menghambat progresifitas dan manifestasi klinis penyakit LES. Vaksin kinoid IL-17A, dalam penelitian ini, diharapkan dapat menjadi solusi pencegahan progresifitas penyakit sehingga mampu menurunkan angka morbiditas dan mortalitas penyakit LES.

1.2. Rumusan Masalah

1.2.1. Rumusan masalah umum

Apakah pemberian vaksin kinoid IL-17A mampu memperbaiki regulasi sistem imun pada mencit model *Pristane-induced Lupus* (PIL) ?

1.2.2. Rumusan masalah khusus

1. Apakah pemberian vaksin kinoid IL-17A mampu menurunkan jumlah sel plasma pada lien mencit model *Pristane-induced Lupus* (PIL) ?
2. Apakah pemberian vaksin kinoid IL-17A mampu menurunkan kadar anti *dsDNA* pada mencit model *Pristane-induced Lupus* (PIL) ?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui bahwa pemberian vaksin kinoid IL-17A mampu memperbaiki regulasi sistem imun pada mencit model *Pristane-induced Lupus* (PIL).

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui bahwa vaksin kinoid IL-17A mampu menurunkan jumlah sel plasma pada lien mencit model *Pristane-induced Lupus* (PIL).
2. Untuk mengetahui bahwa vaksin kinoid IL-17A mampu menurunkan kadar anti *dsDNA* pada mencit model *Pristane-induced Lupus* (PIL).

1.4. Manfaat

1.4.1. Manfaat akademis

Dapat dijadikan sebagai dasar teori untuk menambah khasanah ilmu pengetahuan dalam bidang kesehatan tentang pemberian vaksin kinoid IL-17A sebagai pencegahan progresifitas penyakit LES.

1.4.2. Manfaat praktis

Dapat dijadikan sebagai dasar untuk memberikan informasi dan peluang produksi vaksin kinoid IL-17A kepada kalangan perindustrian vaksin.