

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Lupus Eritematosus Sistemik (LES) merupakan penyakit autoimun sistemik yang ditandai dengan produksi berbagai autoantibodi patogen dengan berbagai manifestasi klinis dan prognosis. Penyakit ini terutama menyerang wanita usia produktif dengan perbandingan wanita dan laki-laki antara 12:1. Prevalensi LES di Amerika dilaporkan 52 kasus per 100.000 penduduk, sedangkan di Asia, prevalensinya mencapai 30 kasus per 100.000 penduduk. Penderita LES di Indonesia diperkirakan sekitar 10.114 orang dengan rentang umur 15-45 tahun¹

Meskipun telah banyak penelitian tentang patogenesis LES, sampai saat ini masih banyak menimbulkan pertanyaan. Terjadinya penyakit ini diduga akibat interaksi antara genetik, lingkungan dan hormonal sehingga menimbulkan kelainan imunologi. Lupus Eritematosus Sistemik ditandai dengan hilangnya toleransi sistem imun terhadap *self-antigen* dan dihasilkannya autoantibodi secara persisten. Hal ini disebabkan oleh terjadinya penyimpangan sistem imun yang melibatkan sel T dan sel B, akibatnya terjadi aktivasi sel B, meningkatnya jumlah sel yang menghasilkan antibodi, dan terbentuknya kompleks imun. Aktivasi sel B tersebut akan membentuk antibodi yang tidak spesifik yang dapat bereaksi terhadap berbagai jenis antigen termasuk antigen tubuh sendiri. Pada pasien LES juga ditemukan defek pada produksi sitokin, meningkatnya apoptosis sel,

terbentuknya antigen intraseluler yang dapat merangsang respon autoimun dan berpartisipasi dalam pembentukan kompleks imun^{2,3}

Sel limfosit T (CD4+) memiliki peranan yang besar pada respon autoimun dimana sel T memiliki peran dalam menghasilkan sitokin-sitokin, aktivasi dari sel B dan sel dendritik. Pada pasien LES terjadi ketidakseimbangan antara jumlah dan fungsi dari sel T efektor dan sel Treg. Araujo *et al* (2016) meneliti tentang jumlah sel T CD4+ pada pasien LES yang baru dikenal. Pada penelitian ini didapatkan jumlah sel T CD4+ pada pasien LES yang baru dikenal dan dalam masa aktif lebih rendah dibandingkan dengan individu normal.⁴ Sedangkan menurut Sonawale *et al* (2017), persentase CD4+ menurun pada LES yang baru terdiagnosis dan mengalami peningkatan setelah diberikan terapi sehingga sel CD4+ dapat digunakan sebagai marker yang sensitif dan spesifik pada keadaan aktif dari LES dan dapat digunakan dalam pemantauan hasil terapi.⁵

Sel T regulator (Treg) merupakan subset dari sel T yang mengekspresikan CD25 dalam jumlah yang banyak dan memiliki peranan yang penting dalam menjaga keseimbangan sistem imun. Baik sel T dan sel B merupakan target dari sel Treg. Saat ini gen *Forkhead Box P3* (FoxP3) digunakan sebagai regulator utama untuk fungsi diferensiasi dari Treg. Sel Treg FoxP3 ini dibagi menjadi sel natural yang berasal dari Timus dan *inducible* yang berasal dari perifer.⁶

Jumlah sel Treg dan fungsinya sangat tergantung pada onset penyakit, intervensi terapi, dan kejadian eksaserbasi. Penelitian mengenai fungsi dari Treg ini berkembang dengan pesat, namun beberapa penelitian menunjukkan hasil yang berkebalikan. Sel Treg tidak dapat berdiri sendiri dalam mengatasi aktivasi dari sel T dan sel B. Kegagalan sel Treg ini berkaitan dengan faktor ekstinsik seperti

pengaruh dari sel-sel imun lain maupun sitokin-sitokin yang mempengaruhi inflamasi ataupun faktor intrinsik dimana terjadi penurunan dari jumlah sel Treg.⁷

Martin G *et al* (2011) meneliti subset sel T secara kuantitatif dan fungsinya pada pasien LES yang mengalami limfopenia dan didapatkan penurunan jumlah absolut dari sel CD4+CD25^{high}. Sehingga limfopenia meningkatkan resiko terjadinya penurunan dari jumlah sel Treg.⁸

Ma L *et al* (2013) membandingkan kadar sel Treg dan sel T follicular helper (Thf) pada pasien LES yang baru dikenal dengan individu normal. Didapatkan penurunan jumlah sel Treg dan sel Thf secara signifikan pada pasien dengan LES. Sedangkan jumlah Sel Treg berkorelasi negatif dengan index aktivitas penyakit (SLEDAI). Namun pada penelitian Kalim H, dkk (2015) didapatkan peningkatan kadar sel Treg pada pasien LES yang dibandingkan pada individu normal.^{9,10}

Peranan sel Treg pada penyakit autoimun semakin luas diteliti dan dipelajari. Pentingnya sel Treg dalam mensupresi proses autoimun membuat penelitian mengarah kepada faktor-faktor yang berperan terhadap fungsi dan ketahanan dari sel Treg, salah satunya adalah interleukin-2 (IL-2). Sejak tahun 1997, interleukin-2 mulai diteliti dan diduga memiliki peran dalam perkembangan dan fungsi dari sel Treg tersebut. Sitokin ini memiliki berbagai fungsi dan diproduksi terutama oleh sel T dan memiliki peranan yang penting terhadap aktivasi dan proliferasi dari sel T.¹¹

Penurunan produksi IL-2 khas ditemukan pada sel T yang terdapat pada pasien LES dibandingkan dengan sel T pada individu normal. Pada suatu penelitian *in vitro*, sel T dan sel B mengalami *self reactive* yang tidak terkendali

pada mencit yang mengalami defisiensi IL-2 dan IL-2 reseptor. Mencit kemudian mengalami gejala penyakit autoimun yang berat. Sehingga diduga IL-2 memiliki peranan yang besar dalam terjadinya suatu proses autoimun.¹¹

Chen *et al* (2011) menemukan bahwa IL-2 dapat menstabilkan ekspresi dari gen FOXP3 sehingga berperan dalam survival dari sel T reg.¹² Sedighi *et al* (2014) meneliti tentang hubungan kadar IL-2 dengan aktivitas penyakit pada pasien LES dan didapatkan terdapatnya hubungan antara kadar IL-2 dengan aktivitas penyakit dimana terjadi penurunan kadar IL-2 pada pasien LES dengan aktivitas penyakit yang aktif.¹³

Selain itu, penurunan produksi IL-2 pada pasien LES akan menyebabkan kelainan pada fungsi dari sel T CD8+ efektor dan perkembangan dari sel T CD8+ memori. Kecacatan pada fungsi sitotoksik sel T CD8+ ini akan meningkatkan resiko terjadinya infeksi pada pasien SLE yang dapat berakibat fatal.^{14,15}

Sampai saat ini penggunaan kortikosteroid masih merupakan terapi pilihan untuk digunakan pada pasien LES. Kortikosteroid dapat meregulasi respon inflamasi dengan mempengaruhi faktor-faktor transkripsi seperti *nuclear factor-kappa light chain enhancer of activated B cells* (NF- κ B), *cAMP Response Element Binding Protein* (CREB) dan *Nuclear Factor of Activated T cells* (NFAT). Ini disebut sebagai efek genomik dari kortikosteroid. Sedangkan efek non genomik ialah ketika kortikosteroid berinteraksi dengan membran sel dan menyebabkan penurunan kadar calcium intrasel sehingga dapat mengendalikan sel-sel yang mengalami *self-reactive*.¹⁶

Pemberian Kortikosteroid diberikan berdasarkan tingkat keparahan dan adanya keterlibatan organ lain pada pasien LES tersebut. Berdasarkan

Rekomendasi Perhimpunan Reumatologi Indonesia tahun 2011 dalam Konsensus Diagnosis dan Pengelolaan LES, pemberian kortikosteroid merupakan pengobatan lini pertama pada pasien LES dan dosis Kortikosteroid yang diberikan berdasarkan derajat beratnya penyakit. Kortikosteroid *pulse dose* diberikan pada pasien LES dengan derajat sedang dan berat dimana pada pemberian *pulse dose* ini diberikan dosis metilprednisolon 0,5-1 gram (20-30 mg/KgBB/hari) dengan dosis maksimal 1000 mg/hari selama 3-5 hari.^{16,17}

Kortikosteroid *pulse dose* diartikan sebagai pemberian pengobatan dosis tinggi secara intravena dengan dosis lebih dari 250 mg prednison atau setara per hari dalam beberapa hari. Tidak terdapat ketentuan yang pasti tentang pemberian *pulse dose* ini, namun *pulse dose* umumnya diberikan sebagai dosis tunggal, diberikan selama 3-5 hari berturut-turut ataupun dapat diberikan selang hari dalam waktu 12 hari.¹⁶

Parker BJ *et al* (2007) meneliti pasien LES yang mengalami *flare* dan diberikan metilprednisolon dosis tinggi intravena, dapat menginduksi reaksi supresi cepat dari suatu proses inflamasi. Selain itu, dosis tinggi metilprednisolon intravena ini juga berperan dalam terapi pasien LES yang mengalami nefritis lupus maupun LES tanpa kelainan ginjal. Namun mekanisme dan pengaruh kortikosteroid pada sistem imun masih belum diketahui secara pasti terutama efeknya terhadap Treg dan Interleukin-2. Beberapa penelitian menunjukkan induksi sel Treg merupakan kontribusi dari efek immunosupresif dari Kortikosteroid.¹⁸

Therese A *et al* (2014) meneliti tentang penggunaan metilprednisolon dosis tinggi dan didapatkan terjadinya perbaikan klinis yang cepat namun

penggunaannya berhubungan dengan tingginya angka kejadian komplikasi yaitu infeksi yang terjadi selama masa rawatan di rumah sakit.¹⁹

Mathian A *et al* (2015) melakukan penelitian terhadap subset dari sel Treg pada pasien LES yang mengalami eksaserbasi yang mendapatkan terapi metilprednisolon *pulse dose* selama 3 hari dan didapatkan metilprednisolon menginduksi secara cepat dan dramatis sirkulasi sel Treg pada pasien LES yang mengalami kejadian eksaserbasi.²⁰

Pemberian Kortikosteroid dan pengaruhnya terhadap sel T CD4+, Treg dan regulasi IL-2 tidak begitu jelas. Beberapa penelitian menyatakan bahwa pemberian steroid ini tidak spesifik dan akan menekan produksi dari sitokin-sitokin termasuk produksi dari IL-2, sedangkan IL-2 merupakan sitokin yang diperlukan dalam regulasi sel Treg. Namun pada penelitian Sedighi *et al* (2014) menemukan bahwa terjadi peningkatan kadar IL-2 pada pasien yang mendapat terapi prednison oral. Namun pengaruh pemberian Kortikosteroid *pulse dose* terhadap kadar sel T CD4+, IL-2 dan Treg pada pasien LES yang baru terdiagnosis belum banyak diteliti.¹²

Pemantauan respon klinis dan aktivitas penyakit LES sampai saat ini masih menggunakan sistem penilaian yang mengkombinasikan gambaran klinis dan nilai laboratorium. Beberapa sistem penilaian dikembangkan untuk mendapatkan gambaran perbaikan dan respon terapi pasien LES diantaranya terdapat SLEDAI, SELENA-SLEDAI, SLEDAI-2K, MEX-SLEDAI, dan sebagainya.¹⁷

Di Indonesia, sistem penilaian yang paling banyak digunakan adalah dengan menggunakan MEX-SLEDAI. MEX-SLEDAI ini merupakan salah satu

sistem penilaian yang praktis namun cukup akurat dalam pemantauan hasil terapi. Tidak digunakannya pemeriksaan laboratorium yang canggih dalam kriteria perbaikan dari pasien LES yang menyebabkan MEX-SLEDAI cocok digunakan terutama pada negara-negara berkembang. Meskipun begitu, penilaian respon klinis bersama-sama dengan pemantauan respon imun, diharapkan dapat memberikan hasil yang baik dalam penatalaksanaan pasien LES.¹⁷

Berdasarkan uraian diatas, peneliti ingin mengetahui pengaruh pemberian kortikosteroid *pulse dose* terhadap kadar sel limfosit T CD4+, sel T regulator, interleukin-2 dan nilai MEX SLEDAI pada pasien Lupus Eritematosus Sistemik.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat pengaruh pemberian kortikosteroid *pulse dose* terhadap jumlah sel limfosit T CD4+, kadar sel Tregulator, Interleukin-2 dan Nilai MEX SLEDAI pada pasien Lupus Eritematosus Sistemik?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan Umum :

Mengetahui pengaruh pemberian kortikosteroid *pulse dose* terhadap kadar sel T CD4+, sel T regulator, Interleukin-2, dan nilai MEX SLEDAI pada pasien Lupus Eritematosus Sistemik

Tujuan Khusus :

1. Mengetahui Jumlah sel limfosit T CD4+, Kadar sel T regulator, Interleukin-2 dan nilai MEX- SLEDAI sebelum pemberian kortikosteroid *pulse dose* pada Lupus Eritematosus Sistemik
2. Mengetahui perubahan jumlah sel T CD4+ antara hari ke-0, hari ke-3 dan hari ke-5 pemberian kortikosteroid *pulse dose* pada Lupus Eritematosus Sistemik
3. Mengetahui perubahan Kadar sel T regulator, antara hari ke-0, hari ke-3 dan hari ke-5 pemberian kortikosteroid *pulse dose* pada Lupus Eritematosus Sistemik
4. Mengetahui perubahan kadar Interleukin-2 antara hari ke-0, hari ke-3 dan hari ke-5 pemberian kortikosteroid *pulse dose* pada Lupus Eritematosus Sistemik
5. Mengetahui perubahan nilai MEX-SLEDAI antara hari ke-0, hari ke-3 dan hari ke-5 pemberian kortikosteroid *pulse dose* pada Lupus Eritematosus Sistemik.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan data dalam pengembangan ilmu pengetahuan tentang sel T CD4+, sel Tregulator, interleukin-2 dan nilai MEX-SLEDAI pada pasien LES yang mendapat terapi kortikosteroid *pulse dose*
2. Dengan mengetahui sel T CD4+, sel T regulator, Interleukin 2 dan nilai MEX-SLEDAI pada pasien LES sebelum dan sesudah pemberian kortikosteroid *pulse dose*, diharapkan dapat menjadi acuan untuk menilai

efektivitas dan lama pemberian kortikosteroid *pulse dose* ini secara rasional

Saran

1. Perlunya penelitian lanjutan untuk melihat efek pemberian kortikostroid ini terhadap kadar sel T CD4+, sel Treg dan IL-2 dalam kurun waktu yang lebih lama.
2. Perlu penelitian lanjutan untuk melihat faktor lain yang mempengaruhi pemberian kortikosteroid pada pasien Lupus Eritematosus Sistemik seperti adanya kemungkinan resistensi steroid, pengaruh sitokin-sitokin maupun sistem imun lainnya.



