

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Lupus eritematosus sistemik (LES) yang lebih dikenal sebagai penyakit Lupus, merupakan penyakit autoimun sistemik yang ditandai dengan produksi beberapa autoantibodi terhadap komponen sel terutama asam nukleat dan protein nukleus dan dapat mengenai banyak organ tubuh dengan tampilan klinis yang sangat beragam. Penyakit ini terutama menyerang wanita usia produktif.^{1,2}

Prevalensi LES di setiap negara berbeda-beda. *The Lupus Foundation of America* memperkirakan sekitar 1,5 juta kasus terjadi di Amerika dan setidaknya terdapat 5 juta kasus di dunia. Setiap tahun diperkirakan terjadi sekitar 16 ribu kasus baru LES. Menurut Barber *et al* (2021) prevalensi LES di Amerika Utara berkisar antara 48-366,6 per 100.000 orang dan di Eropa bervariasi antara 29-210 per 100.000 orang. Menurut Tanaka *et al* (2022) prevalensi di Cina sebanyak 10-70 per 100.000 orang dan di Jepang sebanyak 3,7-37,7 per 100.000 orang. Penyakit LES merupakan salah satu penyebab utama kematian pada wanita muda. Dalam penelitian meta-analisis oleh Lee *et al* (2016) didapatkan bahwa kematian akibat LES meningkat 2,6 kali lipat dibanding populasi umum dengan penyebab kematiannya adalah akibat penyakit ginjal, infeksi dan penyakit kardiovaskular.^{2,3,4}

Data jumlah pasien LES di Indonesia secara tepat belum diketahui. Menurut Hamijoyo *et al* (2019), penderita LES di Indonesia adalah 0,5% dari total populasi dengan kecenderungan peningkatan jumlah kejadian setiap tahunnya. Data poliklinik di beberapa rumah sakit di Indonesia menunjukkan adanya peningkatan kunjungan pasien LES yaitu 17,9-27,2% (tahun 2015), 18,7-31,5% (tahun 2016)

dan 30,3-58% (tahun 2017). Rasio pasien perempuan dan laki-laki adalah 15-22:1. Awitan gejala dan tanda LES umumnya muncul pada usia 9-58 tahun (rentang usia tertinggi 21-30 tahun) dengan puncak pada 28 tahun.^{5,6}

Patogenesis LES melibatkan interaksi yang kompleks dan multifaktorial antara faktor genetik, hormonal dan lingkungan yang melibatkan banyak sel dan molekul yang terlibat dalam apoptosis, respon imun bawaan dan adaptif. Meskipun pemahaman mengenai mekanisme patogenik LES pada manusia masih sedikit, beberapa proses utama yang telah diketahui antara lain: 1) aktivasi sel B autoreaktif untuk menghasilkan kompleks imun yang dapat menginisiasi inflamasi; 2) fungsi sel efektor T autoreaktif pada tempat inflamasi; dan 3) sel dendritik plasmaitoid atau *plasmacytoid dendritic cell* (pDC) memproduksi interferon (IFN) tipe I yang secara langsung menyebabkan kerusakan jaringan dan dapat memperkuat aktivasi sel B dan T autoreaktif. Pada LES terdapat respon imun terhadap antigen nuklear endogen. Autoantigen yang berasal dari sel-sel apoptosis dipresentasikan oleh sel dendritik ke sel T sehingga teraktivasi. Sel T yang teraktivasi kemudian membantu sel B menghasilkan antibodi.^{7,8}

Sel T memiliki peran penting dalam patogenesis LES karena dapat menyebabkan respon autoimun dengan memberikan bantuan pada sel B dan dengan memperkuat inflamasi sistemik melalui produksi sitokin inflamasi. Sel T *helper* (Th) CD4+ berperan penting dalam respon imun adaptif. Sel T CD4+ naif berdiferensiasi menjadi subset efektor yang berbeda tergantung pada sitokin yang dihasilkan dan faktor transkripsi. Dua subset yang dikenal terlebih dahulu disebut sel T *helper* tipe 1 (Th1) dan sel T *helper* tipe 2 (Th2); kelompok ketiga, disebut sel Th17 karena sitokin khasnya adalah interleukin (IL)-17; kelompok keempat sel T,

disebut sel T folikular *helper* (Tfh) yaitu subset khusus dari sel Th CD4+ yang dapat membantu sel B dalam memproduksi antibodi di pusat germinal atau *germinal center* (GC). *Germinal center* merupakan struktur penting dalam folikel sel B pada jaringan limfoid sekunder dan tempat sel B dapat berdiferensiasi menjadi sel plasma dan sel memori.^{9,10,11}

Sel T folikular *helper* dibedakan dari subset sel Th lainnya berdasarkan lokasi anatomi (di *germinal center*), ekspresi khusus faktor transkripsi *B-cell lymphoma 6* (BCL6) untuk perkembangan sel Tfh, reseptor *CXC-chemokine receptor 5* (CXCR5), *programmed death-1* (PD-1), *CD40 ligand* (CD40L), *inducible costimulator* (ICOS), *signaling lymphocytic activation molecular associated protein* (SAP), dan sekresi interleukin-21 (IL-21) dan interleukin 4 (IL-4). Karakteristik sel Tfh adalah sekresi sitokin IL-21 yang tinggi. Molekul-molekul terkait sel Tfh ini sangat penting untuk aktivasi, diferensiasi, dan kelangsungan hidup sel Tfh dan sel B. Singkatnya, sel Tfh sangat penting untuk pembentukan GC, memberikan bantuan untuk pematangan afinitas dan diferensiasi akhir sel B dalam GC. Autoantibodi spesifik LES seperti *anti-double stranded DNA* (anti-dsDNA) membutuhkan afinitas antigen tinggi melalui hipermutasi somatik yang menunjukkan keterlibatan sel Tfh dalam menghasilkan klon sel B autoreaktif pada model mencit dan pasien LES.^{7,9,10,11}

Menurut Rodriguez *et al* (2016), sel Tfh dikaitkan dengan perkembangan autoimunitas seperti LES akibat disregulasi di *germinal center*. Selain itu, dilaporkan bahwa subset sel CD4+ yang menyerupai Tfh banyak didapatkan pada darah tepi pasien LES. Hal ini menunjukkan terdapat hubungan antara jumlah Tfh dan aktivitas penyakit LES. Menurut Zhang *et al* (2015), jumlah sel Tfh meningkat

pada pasien LES dibandingkan dengan kontrol dan berkorelasi dengan tingkat autoantibodi. Oleh karena itu, sel Tfh semakin dikenal sebagai kontributor utama LES dengan membantu pembentukan autoantibodi.^{12,13}

B-cell lymphoma 6, protein *zinc-finger* merupakan faktor transkripsi utama yang bertanggung jawab atas diferensiasi dan pematangan sel Tfh. Protein BCL6 menjaga fenotip dan respon sel Tfh di *germinal center*, mengatur interaksi sel T dan sel B dan meningkatkan bantuan kepada sel B. Protein BCL6 dikenal sebagai pembeda sel Tfh dengan subset sel T helper lainnya karena diidentifikasi sebagai penekan perkembangan subset sel T lainnya, seperti sel Th1, Th2, dan Th17.^{14,15,16}

Penelitian mengenai hubungan BCL6 terhadap perkembangan penyakit LES masih sedikit. Studi oleh Choi *et al* (2015) juga menunjukkan peran patogenik sel Tfh pada pasien LES yang didapatkan adanya peningkatan sel Tfh yang bersirkulasi. Adapun beberapa protein seperti BCL6, CD40L, ICOS, dan IL-21 sangat berperan penting sebagai regulator utama dalam perkembangan dan fungsi sel Tfh. Studi Huang *et al* (2016) melaporkan bahwa terjadi peningkatan ekspresi BCL6 pada sel Tfh yang bersirkulasi pada pasien LES yang berkorelasi positif dengan aktivitas penyakit LES dan antibodi anti-dsDNA.^{17,18}

Ciri khas sel Tfh adalah memproduksi sitokin IL-21 dalam jumlah yang besar. Sitokin IL-21 berperan utama dalam respon humoral karena dapat meningkatkan diferensiasi sel B menjadi sel plasma, mengatur produksi imunoglobulin dan peralihan kelas isotype imunoglobulin dan mengatur respon GC pada sel B. Menurut Gensous *et al* (2016) menyatakan bahwa kadar plasma IL-21 meningkat secara signifikan pada pasien LES dibandingkan dengan kontrol yang sehat dan berkorelasi positif dengan jumlah sel Tfh. Terrier *et al* (2012) menyatakan

bahwa ekspresi IL-21 yang tinggi dapat secara signifikan meningkatkan tingkat faktor transkripsi BCL6 dengan memperkaya TET2 pada promotor BCL6. Ding *et al* (2022) menyimpulkan bahwa umpan balik positif BCL6 dan IL-21 dapat menyebabkan diferensiasi sel Tfh. Dengan meningkatnya interaksi sel T dan sel B menyebabkan meningkatnya produksi antibodi autoreaktif sehingga mencetuskan terjadinya LES.^{19,20,21}

Pada penyakit LES diperlukan penilaian derajat aktivitas penyakit untuk menentukan rencana terapi bagi setiap individu. Penilaian aktivitas ini dilakukan sejak awal penegakan diagnosis. Beberapa instrumen dikembangkan dan divalidasi untuk penilaian aktivitas penyakit LES antara lain *Physician Global Assessment* (PGA), *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI), *Systemic Lupus Activity Measure* (SLAM), *Lupus Activity Criteria Count* (LACC) dan *Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (MEX-SLEDAI). Selain PGA, yang terdiri dari skala analog visual, semua instrumen lainnya terdiri dari poin-poin untuk menilai aktivitas dari masing-masing organ atau sistem organ.^{22,23}

Penilaian MEX-SLEDAI, versi modifikasi dari SLEDAI, banyak digunakan di negara berkembang dan lebih mudah diterapkan pada layanan kesehatan yang tidak memiliki fasilitas laboratorium canggih seperti pemeriksaan antibodi dsDNA, komplemen C3, dan imunologi. Penilaian MEX-SLEDAI telah divalidasi terhadap SLEDAI dan terbukti dapat diandalkan seperti SLEDAI yang memiliki sensitivitas 85,7% dan spesifisitas 100%.^{22,24}

Lupus eritematosus sistemik merupakan penyakit autoimun dengan patogenesis LES yang kompleks dan multifaktorial yang melibatkan banyak sel dan

molekul. Sel Tfh semakin dikenal sebagai kontributor utama LES karena dapat membantu sel B dalam menghasilkan antibodi autoreaktif. Faktor BCL6 merupakan faktor transkripsi utama untuk diferensiasi dan ekspresi molekul sel Tfh sedangkan IL-21 merupakan sitokin utama yang dihasilkan oleh sel Tfh. Saat ini penelitian mengenai BCL6 dan IL-21 berdasarkan aktivitas penyakit MEX-SLEDAI belum ada. Berdasarkan latar belakang ini, maka dilakukan penelitian tentang perbedaan kadar BCL6 dan IL-21 berdasarkan derajat aktivitas penyakit pasien lupus eritematosus sistemik.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan kadar *B-cell lymphoma 6* dan interleukin-21 serum berdasarkan derajat aktivitas penyakit pasien lupus eritematosus sistemik?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan kadar BCL6 dan IL-21 serum berdasarkan derajat aktivitas penyakit pasien lupus eritematosus sistemik.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui rerata kadar BCL6 serum pasien lupus eritematosus sistemik.
2. Mengetahui rerata kadar BCL6 serum pada pasien lupus eritematosus sistemik derajat aktivitas ringan, sedang, dan berat.
3. Mengetahui rerata kadar IL-21 serum pasien lupus eritematosus sistemik.
4. Mengetahui rerata kadar IL-21 serum pada pasien lupus eritematosus sistemik derajat aktivitas ringan, sedang, dan berat.
5. Mengetahui perbedaan kadar BCL6 serum pada aktivitas ringan, sedang, dan berat pasien lupus eritematosus sistemik.

6. Mengetahui perbedaan kadar IL-21 serum pada aktivitas ringan, sedang, dan berat pasien lupus eritematosus sistemik.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Manfaat untuk ilmu pengetahuan

Penelitian ini dapat memberikan pengetahuan tambahan mengenai peran BCL6 dan IL-21 dalam patogenesis penyakit lupus eritematosus sistemik.

2. Manfaat untuk klinisi

Diharapkan BCL6 dan IL-21 dapat membantu klinisi untuk memperkuat MEX-SLEDAI dalam menilai derajat aktivitas penyakit LES.

3. Manfaat untuk kepentingan masyarakat

Dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk menjadikan BCL6 dan IL-21 sebagai terapi target LES di masa yang akan datang sehingga dapat menurunkan angka kesakitan dan kematian pasien LES

