

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Lupus Eritematosus Sistemik (LES) adalah penyakit autoimun klasik. Interaksi kompleks dari gangguan pembersihan apoptosis, peningkatan regulasi sistem imun bawaan dan adaptif, aktivasi komplemen, kompleks imun, dan peradangan jaringan mencapai puncaknya pada proses autoimun yang berkelanjutan. Berbagai mekanisme patogenik kemungkinan besar dapat menyatu menuju fenotip klinis yang kita sebut LES. Faktanya, meskipun banyak organ dan jaringan mungkin terkena LES, pola manifestasi klinis dan fenomena autoimun bersifat heterogen di antara pasien dan bahkan berubah seiring waktu pada setiap pasien.¹

Menurut Tian *et al* (2022) prevalensi LES global dan populasi wanita yang terkena dampak diperkirakan 78,73 (28,61 hingga 196,33) per 100 000 orang dan 3,04 juta orang. Rees *et al* (2017) mengungkapkan insiden dan prevalensi LES tertinggi ditemukan di Amerika Utara sebesar 23,2/100.000 penduduk per tahun dan 241/100.000 penduduk. Insiden LES di Asia berkisar 16,7/100.000 penduduk per tahun. Fatoye *et al* (2022) mengungkapkan insiden dan prevalensi LES secara keseluruhan di negara-negara Asia-Pasifik masing-masing berkisar antara 0,9-3,1 per 100.000 penduduk per tahun dan 4,3–45,3 per 100.000 penduduk. Berdasarkan jenis kelamin, LES lebih banyak ditemukan pada perempuan dibandingkan laki-laki (rasio 2:1 hingga 15:1). Data epidemiologi di Taiwan menunjukkan bahwa puncak insiden LES pada perempuan adalah dekade kedua hingga kelima.

Berdasarkan etnis, insiden LES di antara penduduk berkulit hitam adalah 31,9/100.000 penduduk per tahun.²⁻⁵

Jumlah pasti penderita LES di Indonesia masih belum diketahui. Sesuai temuan Hamijoyo *et al* (2019), proporsi penderita LES di Indonesia adalah 0,5% dari keseluruhan populasi, dengan jumlah kasus yang dilaporkan meningkat setiap tahunnya. Menurut Sumariyono *et al* (2019) berdasarkan data poliklinik reumatologi 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 15:1 hingga 22:1. Awitan gejala dan tanda LES umumnya muncul pada usia 9-58 tahun (rentang usia tertinggi 21-30) tahun dan dengan puncak pada usia 28 tahun.^{6,7}

Sebuah studi di Amerika Serikat menunjukkan manifestasi klinis LES tersering adalah artritis (70,8%), ruam malar (49,3%), fotosensitivitas (48,4%), serositis (43,9%), dan ulkus oral (41,7%), sedangkan antibodi antinuklear (ANA) positif ditemukan pada 94,1% kasus. Data dari negara-negara Asia Pasifik menunjukkan bahwa manifestasi klinis tersering adalah artritis nonerosif (48-83%), ruam malar (41-84%), dan kelainan ginjal (30-82%). Manifestasi laboratoris dengan hasil ANA positif mencapai 93-100% dan anti-dsDNA 51-86%.^{8,9}

Menurut Sumariyono *et al* (2019) manifestasi klinis LES tersering berdasarkan data dari beberapa rumah sakit di Indonesia adalah artritis 32,9-75,5%; kelainan kulit dan mukosa 13,2-86,3%; nefritis lupus 10,8-65,5%; kelelahan 51,1-58,1%; dan demam 39,3-54,9%. Sementara itu, manifestasi laboratoris tersering

adalah ANA positif 98,4%; anti-dsDNA positif 47%, limfopenia 75,4%; dan anemia hemolitik 26,8-34,6%.⁷

Lupus eritematosus sistemik ditandai dengan disfungsi sistem kekebalan tubuh dan heterogen secara klinis, menunjukkan gejala ginjal, dermatologis, neuropsikiatri, dan kardiovaskular. Penilaian klinis dan fisiologis biasanya tidak memadai untuk menilai aktivitas penyakit pada LES. Biomarker klinis dan imunologi dapat memainkan peran penting dalam meningkatkan penilaian, dan pemantauan aktivitas LES. Pengobatan dan pendekatan multidisiplin untuk mengobati LES hanya dapat mengendalikan gejala dan menunda perkembangan penyakit namun tidak dapat menyembuhkannya sepenuhnya. Biomarker imunologi dapat menilai proses patofisiologisnya, dengan tujuan akhir untuk meningkatkan pengendalian penyakit.¹⁰

Lupus eritematosus sistemik dicirikan dengan hilangnya toleransi terhadap antigen nuklear dan abnormalitas imunologi lainnya seperti disregulasi aktivitas limfosit T dan B. Hal ini menyebabkan aktivasi poliklonal limfosit B yang memproduksi antibodi autoreaktif dalam jumlah besar dan membentuk kompleks imun yang mengakibatkan kerusakan organ. Berbagai ekspresi mediator sistem imun dan protein yang diproduksi oleh sel mononuklear dapat dideteksi pada LES, seperti sitokin, kemokin, *growth factor*, molekul adhesif, produk endotel, dan produk transkriptomik. Protein-protein tersebut berpotensi menjadi biomarker untuk mendeteksi penyakit dan menilai aktivitas penyakit.^{11,12}

Patogenesis dikaitkan dengan peningkatan jumlah dan bentuk imunogenik asam nukleat dan *self-antigen* lainnya, yang mendorong aktivasi imunitas bawaan, autoantibodi, dan sel T yang menginduksi autoimun. Interaksi antara gen,

lingkungan, dan perubahan epigenetik mendorong peningkatan autofagi presentasi antigen (Ag), NETosis neutrofil, pembentukan autoantibodi dengan peningkatan sel plasma, dan produksi sel T efektor patogen pada subset Th1, Th17, dan Tfh, dan pada subset sel B dengan jaringan regulasi yang tidak efektif. Hal ini mengakibatkan respon imun abnormal yang menghasilkan autoantibodi patogen dan kompleks imun yang tersimpan di jaringan, mengaktifkan komplemen, menginduksi pelepasan sitokin dan kemokin yang menyebabkan peradangan, dan seiring waktu menyebabkan kerusakan organ yang tidak dapat diperbaiki.¹³

Disregulasi produksi sitokin, terutama dari famili interleukin (IL)-1, memiliki peran penting dalam aktivitas penyakit LES. Interleukin-1 diproduksi oleh sel imun bawaan seperti sel dendritik dan makrofag. Studi sebelumnya pada model tikus yang diinduksi menyerupai lupus menunjukkan bahwa terdapat peningkatan ekspresi gen IL-1 β yang berhubungan dengan tingkat keparahan penyakit. Selain itu, pada tikus model dengan defisiensi IL-1 β , diamati penurunan kadar antibodi *anti-double-stranded deoxyribonucleic acid* (ds-DNA), sitokin proinflamatori, dan aktivitas penyakit dibandingkan tikus kontrol. Penelitian pada subjek manusia melaporkan peningkatan serum IL-1 β berkorelasi dengan nefritis lupus.^{14,15}

Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) adalah kemokin yang berperan dalam rekrutmen monosit, sel T, sel NK, dan basofil. Peningkatan kadar MCP-1 serum telah diamati seiring dengan progresi aktivitas penyakit LES. Kadar MCP-1 pada serum dan urin dilaporkan berkorelasi signifikan dengan aktivitas penyakit LES berdasarkan *SLE Disease Activity Index* (SLEDAI), sehingga pemeriksaan MCP-1 telah dipertimbangkan menjadi pemeriksaan biomarker rutin pada *follow-up*.^{13,16}

Autoantibodi menyebabkan pembentukan kompleks imun, yang mengaktifkan dan mengonsumsi komplemen. *Complement 3* (C3) mungkin rendah pada LES, kadarnya cenderung tetap normal karena penghambatan aktivasi jalur klasik oleh protein pengikat C4. Rendahnya tingkat C3 biasanya dikaitkan dengan rendahnya tingkat Faktor B, menunjukkan peningkatan pergantian C3 melalui keterlibatan jalur alternatif. Dengan demikian, pengukuran C3 digunakan dalam pemantauan rutin aktivitas penyakit. Penurunan kadar C3 dapat mendahului kambuhnya penyakit yang terbukti secara klinis dan berkorelasi dengan aktivitas penyakit, terutama pada kambuhnya ginjal atau hematologi, sehingga penanda ini banyak digunakan dalam praktik klinis.^{17,18}

Perjalanan penyakit LES tidak dapat diprediksi dan berfluktuasi, disertai gejala kambuh dan remisi, penilaian aktivitas penyakit mungkin lebih sulit daripada diagnosis. Biomarker untuk penilaian aktivitas penyakit yang tepat dan identifikasi cepat pasien yang berisiko kambuh dan kerusakan organ diperlukan karena berbagai alasan: (1) alat yang digunakan dalam penilaian aktivitas penyakit [misalnya, SLEDAI, *Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity* (MEX-SLEDAI), *Systemic Lupus Activity Measure* (SLAM) atau indeks *British Isles Lupus Assessment Group* (BILAG)] bersifat kompleks karena mencakup berbagai parameter klinis dan laboratorium, dan juga sulit diterapkan dalam praktik klinis karena penggunaannya memerlukan pelatihan yang sesuai untuk menafsirkan dan menyelesaikannya secara akurat; (2) penting untuk menentukan apakah kambuhnya penyakit sudah benar-benar mereda agar pasien tidak terkena potensi risiko efek samping toksik dari terapi immunosupresif dan, dengan demikian, mencegah kerusakan organ.¹⁷

Umare *et al* (2014) mengungkapkan adanya hubungan IL-1 β dengan aktivitas penyakit, IL-1 β menunjukkan korelasi positif dengan skor SLEDAI. Pada pasien penyakit ginjal aktif, kadar IL-1 β berkorelasi positif dengan skor SLEDAI. McCarthy *et al* (2014) mengungkapkan adanya hubungan antara IL-1 β dengan skor SLEDAI (aktivitas penyakit). Sedangkan Yao *et al* (2016) mengungkapkan tidak ditemukan korelasi yang signifikan antara IL-1 β dan SLEDAI. Mende *et al* (2018) mengungkapkan tidak ada korelasi signifikan antara serum IL-1 β dengan SLEDAI-2K (aktivitas penyakit LES). Hubungan antara IL-1 β dan aktivitas LES masih kontradiktif, namun secara teori terjadi peningkatan produksi IL-1 β seiring peningkatan aktivitas LES.^{14,15,19,20}

Choe *et al* (2016) mengungkapkan kadar MCP-1 serum berkorelasi signifikan dengan skor SLEDAI, dan skor SLEDAI ginjal. Petrackova *et al* (2017) mengungkapkan MCP-1 berkorelasi positif dengan skor SLEDAI (aktivitas penyakit). Živković *et al* (2018) mengungkapkan MCP-1 berkorelasi signifikan dengan aktivitas LES dengan menggunakan skor SLEDAI. Sedangkan Gupta *et al* (2016) menemukan bahwa MCP-1 tidak berkorelasi dengan skor SLEDAI. Hubungan antara MCP-1 dan aktivitas LES masih kontradiktif, dan hubungan yang kuat antara kadar MCP-1 urin dan tingkat aktivitas penyakit telah banyak dilaporkan, namun masih sedikit penelitian melakukan penelitian terhadap serum MCP-1 yang terdokumentasikan berhubungan dengan LES aktif, tetapi secara teori terjadi peningkatan produksi MCP-1 seiring peningkatan aktivitas LES.^{13,21-24}

Gomez *et al* (2020) mengungkapkan C3 rendah pada pasien lupus nefritis berkorelasi dengan aktivitas penyakit. Abas *et al* (2021) mengungkapkan terdapat hubungan antara kadar komplemen C3 serum dengan skor SLEDAI (aktivitas

penyakit) pasien LES yang bersifat signifikan, lemah, dan berlawanan. Narayana *et al* (2010) mengungkapkan terdapat korelasi negatif yang signifikan antara kadar C3 dengan skor SLEDAI (aktivitas penyakit LES). Sedangkan Weinstein *et al* (2021) mengungkapkan tingkat komplemen C3 yang rendah terbukti kurang berperan sebagai penanda aktivitas penyakit pada LES. Hubungan antara C3 dan aktivitas LES masih kontradiktif, namun secara teori terjadi penurunan kadar C3 seiring peningkatan aktivitas LES.²⁵⁻²⁸

Penilaian aktivitas penyakit LES diperlukan untuk menentukan kesesuaian rencana terapi bagi setiap individu. Penilaian ini dilakukan sejak awal penegakan diagnosis. Penilaian *Physician's Global Assessment* (PGA) dilakukan berdasarkan skala analog visual dengan skor 0-3, beberapa instrument lain dikembangkan kemudian divalidasi untuk menilai aktivitas penyakit LES, penilaian lainnya adalah SLEDAI dan MEX-SLEDAI.⁷

Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity diusulkan pada tahun 1992 dalam upaya menyederhanakan SLEDAI dan mengurangi biaya penerapannya, sekaligus menjaga kualitas informasi yang diperoleh. Bobot yang berbeda dibandingkan dengan SLEDAI, diberikan pada berbagai manifestasi LES; beberapa manifestasi klinis ditambahkan (kelelahan, limfopenia) dan lainnya (sakit kepala lupus dan kelainan penglihatan) dihilangkan. Skor yang dimodifikasi ini mencakup 24 variabel utama yang ditentukan secara spesifik yang dikelompokkan berdasarkan organ target, dengan skor maksimum 32 poin. Modifikasi SLEDAI-2K dimasukkan ke dalam MEX-SLEDAI. MEX-SLEDAI dapat dipertimbangkan karena valid, dapat diandalkan, sederhana, lebih berorientasi klinis, lebih murah

dan memakan waktu lebih sedikit. MEX-SLEDAI memiliki sensitivitas 63% dan spesifisitas 96% dengan akurasi keseluruhan 78%.^{29,30}

MEX-SLEDAI merupakan alat klinis penting untuk penilaian aktivitas penyakit, namun skor global seperti MEX-SLEDAI terkadang dapat menjadi masalah karena skornya akan tetap sama walaupun pasien membaik, stabil, atau memburuk. Misalnya ruam dapat membaik dan masih ada, atau memburuk namun skornya mungkin akan tetap sama. Sehingga parameter laboratorium seperti tes serologis umumnya digunakan untuk menilai aktivitas penyakit dan memprediksi flare lupus.²⁷

Berdasarkan masalah di atas penting untuk adanya biomarker yang dapat digunakan untuk mengevaluasi aktivitas penyakit LES, karena biomarker merupakan parameter yang dapat diperoleh dengan cepat dan efisien. Berbagai sitokin seperti IL-1 β , kemokin seperti MCP-1, komplemen seperti C3 telah ditemukan berhubungan dengan tingkat aktivitas LES, namun hingga saat ini di Indonesia belum ada penelitian yang mengkorelasikan kadar IL-1 β dan MCP-1, dan C3 untuk menilai aktivitas penyakit LES yang dinilai menggunakan skor MEX-SLEDAI. Berdasarkan latar belakang ini, maka dilakukan penelitian tentang korelasi kadar IL-1 β , MCP-1, dan C3 dengan aktivitas penyakit LES.

1.2 Perumusan Masalah

Apakah peningkatan kadar MCP-1 dan IL-1 β , dan penurunan kadar C3 diikuti dengan peningkatan aktivitas penyakit LES?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui korelasi antara kadar MCP-1, IL-1 β , dan C3 dengan aktivitas penyakit LES.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui korelasi antara kadar MCP-1 dengan aktivitas penyakit LES.
2. Mengetahui korelasi antara kadar IL-1 β dengan aktivitas penyakit LES.
3. Mengetahui korelasi antara kadar C3 dengan aktivitas penyakit LES.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bidang Akademik

Penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pemahaman dalam pengembangan ilmu pengetahuan mengenai korelasi antara kadar MCP-1, IL-1 β , dan C3 dengan aktivitas penyakit LES.

1.4.2 Bidang Klinis

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar klinisi untuk melakukan pemeriksaan kadar MCP-1, IL-1 β , dan C3 pada pasien LES sebagai pemeriksaan penunjang untuk mengevaluasi aktivitas penyakit.

1.4.3 Bidang Kepentingan Masyarakat

Penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan kewaspadaan masyarakat terutama pada penderita LES mengenai pentingnya penilaian aktivitas penyakit pasien LES.

