BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Lupus eritematosus sistemik (LES) adalah penyakit autoimun kompleks yang ditandai dengan adanya autoantibodi terhadap sel dan melibatkan banyak sistem organ dalam tubuh. Produksi autoantibodi memicu timbulnya kompleks imun pada berbagai organ dan menyebabkan kerusakan jaringan. Penyakit ini merupakan penyakit multisistem yang melibatkan hiperaktivitas sel B, sel T dan berbagai sitokin.[1,2]

Insidens LES global diperkirakan berkisar antara 1,5 hingga 11 per 100.000 orang per tahun, sedangkan prevalensinya berkisar antara 13 hingga 7.713,5 per 100.000 individu. Prevalensi LES cenderung lebih tinggi di Eropa dan Australia dibandingkan dengan Amerika Serikat. Di Eropa, prevalensi tertinggi dilaporkan di Swedia, Islandia, dan Spanyol. Populasi LES di Asia lebih tinggi dibandingkan dengan suku Indian, Pakistan, dan Bangladesh, dengan angka insiden LES pada populasi Asia sebesar 46,7 per 100.000 penduduk, sedangkan pada populasi Kaukasian sebesar 20,7 per 100.000 penduduk.[3,4]

Patogenesis lupus eritematosus sistemik terjadi karena hilangnya *tolerance* imun, peningkatan apoptosis, sel T dan B yang memiliki interaksi abnormal, hipereaktif pada sel B dan sel T dan fungsi *clearance autoantigen* yang terganggu, serta pembentukan kompleks imun. Faktor genetik, lingkungan, serta hormonal yang merupakan faktor risiko terjadinya disregulasi dan hilangnya toleransi sel T dan sel B yang mengakibatkan terjadi sintesis autoantibodi. Autoantibodi tersebut membentuk kompleks imun yang mengaktivasi komplemen sehingga terjadi

inflamasi. [1,5,6]

Patogenesis LES juga melibatkan peran sistem imun bawaan (*innate*) yaitu makrofag, *dendritic cells* (DCs), dan neutrofil. Sel DCs adalah *antigen presenting cells* (APC), yang berperan awal dalam menilai perubahan *microenviroment* lokal, jika terjadi perubahan maka akan memberikan sinyal ke sel imun adaptif. Sel *plasmactoid dendritric cell* (pDC) menghasilkan sel dendrit *mature* yang dapat mengenali antigen. Sel dendrit yang *mature* bermigrasi ke sistem sirkulasi kemudian ke jaringan limfanodus dan zona sel T, kemudian sel T akan berdiferensiasi menjadi sel efektor Th1, Th2, T17, sel T sitotoksik, dan Treg.[7,8,9]

Major Histocompatibility Complex (MHC) pada sel dendritik berperan mengenali peptide antigen, selain itu sel dendritic juga memiliki *pathogen associated molecular patterns* (PAMP) dengan reseptornya yaitu *Toll-like receptor* (TLR) yang berperan mengenali antigen. TLR dapat mengenali komponen mikroba, antara lain protein, lemak, karbohidrat, dan asam nukleat dan mengaktivasi *IFN-regulatory* dan *mitogen-activated protein* (MAP). Interferon menyebabkan aktivasi sel B yang menstimulasi pembentukan autoantibodi. [7,8,9]

Pada LES terjadi hiperaktivitas sel B serta peningkatan ekspresi *Toll like Reseptor* (TLR) dibandingkan dengan individu sehat, yang dapat menandakan adanya respon inflamasi. Sel B memainkan peran penting dalam beberapa aspek patogenesis LES. Penurunan sel B telah berhasil digunakan untuk mengobati penyakit autoimun seperti LES dan *artritis reumatoid.* Parodis *et al* (2020) menyatakan bahwa target sel B pada LES telah banyak dikembangkan dan dilakukan penelitian dalam memengaruhi aktivitas penyakit pada LES.[10]

Sel B dihasilkan dari sel punca hematopoietik di sumsum tulang dan mengikuti jalur sel punca limfoid dan limfoblas. Perkembangan dan kelangsungan hidup sel B bergantung pada stimulasi oleh faktor pengaktif sel B yaitu sitokin *tumor necrosis fa*ctor (TNF) yang disebut juga *B cell activating factor* (BAFF) dan *a proliferation inducing ligand* (APRIL). Sitokin BAFF dan APRIL adalah bagian superfamili ligan TNF yang berfungsi sebagai modulator penting autoimunitas melalui aktivasi sel B.[10,11]

Sitokin BAFF dan APRIL pertama kali disintesis sebagai protein transmembran tipe II yang diekspresikan oleh sel myeloid dan stroma sumsum tulang terutama oleh sel dendritik (DC) menjadi sitokin larut trimerik oleh *furin* atau *furin like protease*. APRIL dan BAFF juga dapat menjadi heteromer yang berisi dua APRIL dan satu BAFF, atau dua BAFF dan satu APRIL.[12]

Sitokin BAFF dan APRIL memiliki tiga reseptor yaitu BAFF Reseptor (BAFFR), *B cell maturation antigen* (BCMA) dan *transmembran activator and CALM interactor* (TACI). BAFF dan APRIL dapat berinteraksi dengan BCMA dan TACI, sedangkan BAFF adalah satu-satunya ligan untuk BAFFR. Reseptor BAFF dan BCMA sangat penting untuk kelangsungan hidup dan pematangan sel B, sedangkan TACI sangat penting untuk respon sel B yang tidak bergantung pada aktivasi sel T terhadap antigen, dan sebagai regulasi negatif dari sel B.[12]

Ketiga reseptor tersebut adalah protein transmembran tipe III yang terutama diekspresikan pada tahap diferensiasi sel B. BAFF-R hanya mengikat BAFF, Interaksi BAFF–BAFF-R memiliki peran dominan untuk homeostasis sel B. Reseptor TACI berikatan dengan BAFF dan APRIL memberikan respon yang lebih baik terhadap ligan oligomer yang mengandung lebih dari satu trimer. BCMA

berikatan dengan APRIL dengan afinitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan BAFF.[12]

Peneltian Jacob *et al* (2013) menyatakan bahwa penghambat BAFFR saja atau penghambat BCMA atau TACI saja, tidak dapat menurunkan derajat aktivitas penyakit LES, sehingga diperlukan penghambat ketiga reseptor BAFF dan APRIL untuk menghambat terbentuknya autoantibodi pada pasien LES. Anti BAFF dan APRIL mengurangi aktivasi sel B dan sel plasma namun tidak mengurangi jumlah sel B atau sel T memori yang bersirkulasi.[13,14]

Fabien *et al* (2014) menyatakan bahwa konsentrasi serum BAFF dan APRIL lebih tinggi pada pasien dengan penyakit autoimun, seperti LES, *sindrom sjogren*, dan artritis reumatoid. Beberapa penelitian melaporkan korelasi antara konsentrasi serum BAFF dan APRIL dengan aktivitas penyakit LES. Penelitian Petri *et al* (2013) menyatakan bahwa terdapat peningkatan konsentrasi BAFF serum (≥2 ng/ml) pada pasien LES sedang dan berat yang menerima terapi standar seperti, kortikosteroid, hidroksiklorokuin, dan imunosupresif (metotreksat, mikofenolat mofetil dan azathioprine). Penelitian lain yang dilakukan oleh Salazar *et al* (2015) meneliti hubungan antara kadar serum BAFF dan APRIL dengan aktivitas penyakit LES berdasarkan skor MEX-SLEDAI memberikan hasil korelasi positif. [12,15,16,17]

Durcan *et al* (2017) menyatakan bahwa terdapat sejumlah terapi target yang telah dikembangkan dan dilakukan uji coba pada LES. Parodis *et al* (2020) menyatakan bahwa untuk menghambat respon sel B pada LES, terdapat dua jalur utama yang saat ini digunakan, yaitu penghambatan *B cell Activating Factor* (BAFF) dan APRIL dan penurunan sel B yang menargetkan reseptor permukaan sel seperti anti-CD20 dan anti-CD22. [10,18]

Rekomendasi *European Alliance of Associations for Rheumatology* (EULAR) pada tatalaksana LES tahun 2023 menyatakan bahwa terapi target atau terapi lini kedua seperti belimumab atau penghambat BAFF direkomendasikan pada pasien LES yang tidak respon dengan terapi lini pertama seperti hidroksikloroquin dan kortikosteroid tanpa melihat derajat aktivitas penyakit LES, namun belimumab direkomendasikan menjadi terapi lini pertama pada LES dengan derajat aktivitas penyakit berat.[19]

Roth *et al* (2016) menyatakan bahwa adanya hubungan antara respon pengobatan dan peningkatan kadar BAFF serum awal. Parameter respons secara numerik lebih tinggi pada pasien dengan kadar BAFF >2 ng/ml dibandingkan dengan BAFF<2 ng/mL yang menunjukkan bahwa kadar BAFF awal merupakan nilai yang digunakan untuk memprediksi respon terhadap pengobatan pasien LES. Penelitian Gordon *et al* (2017) menyatakan bahwa efek pengobatan paling besar pada kelompok pasien dengan kadar BAFF dan APRIL serum awal yang tinggi, yang menunjukkan adanya peran sitokin BAFF dan APRIL sebagai biomarker prediktif respon pengobatan pasien LES.[20,21]

Penyakit LES memerlukan pemantauan terhadap derajat aktivitas penyakitnya. Evaluasi aktivitas penyakit ini berguna sebagai panduan dalam pemberian terapi 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).[22,23]

Skor MEX-SLEDAI lebih mudah diterapkan pada pusat kesehatan primer yang tidak memiliki fasilitas laboratorium yang canggih. Skor MEX-SLEDAI pertama kali dikembangkan oleh Guzman pada tahun 1992 sebagai bentuk modifikasi dari SLEDAI. Modifikasi ini dilakukan dengan tujuan menyederhanakan evaluasi aktivitas penyakit LES tanpa mengurangi akurasi penilaian klinisnya. Penilaian MEX-SLEDAI telah divalidasi terhadap SLEDAI dan terbukti dapat diandalkan seperti SLEDAI yang memiliki sensitivitas 87,5% dan spesifisitas 100%.[22, 24]

Peranan BAFF dan APRIL dalam patogenesis LES telah diketahui secara luas, diperkirakan bahwa BAFF dan APRIL mempunyai peran penting dalam memengaruhi derajat aktivitas LES. Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa kadar BAFF dan APRIL lebih tinggi ditemukan pada pasien LES aktif. Penelitian tentang BAFF dan APRIL berdasarkan derajat aktivitas penyakit telah dilakukan di negara lain. Namun, hanya ada satu penelitian mengenai peranan BAFF terhadap derajat aktivitas penyakit LES di Indonesia, yaitu penelitian yang dilakukan oleh vitri *et al* (2020) yang menyatakan bahwa terdapat korelasi yang signifikan antara kadar BAFF serum dengan aktivitas penyakit LES. Sedangkan belum ada penelitian mengenai peranan APRIL terhadap dejarat aktivitas penyakit LES di Indonesia. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan kadar BAFF dan APRIL serum berdasarkan derajat aktivitas penyakit menggunakan skor MEX-SLEDAI pada pasien LES.[25]

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan kadar *B-cell activating factor* dan *a proliferation inducing ligand* serum berdasarkan derajat aktivitas penyakit pasien lupus eritematosus sistemik

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui perbedaan kadar BAFF dan APRIL serum berdasarkan derajat aktivitas penyakit pasien lupus eritematosus sistemik.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar BAFF dan APRIL serum pada pasien lupus eritematosus sistemik.
2. Mengetahui kadar BAFF serum pada derajat aktivitas ringan, sedang dan berat pasien lupus eritematosus sistemik.
3. Mengetahui kadar APRIL serum pada derajat aktivitas ringan, sedang dan berat pasien lupus eritematosus sistemik.
4. Mengetahui perbedaan kadar BAFF serum pada derajat aktivitas ringan, sedang dan berat pasien lupus eritematosus sistemik.
5. Mengetahui perbedaan kadar APRIL serum pada derajat aktivitas ringan, sedang dan berat pasien lupus eritematosus sistemik.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat mengetahui peranan BAFF dan APRIL terhadap derajat aktivitas penyakit pasien lupus eritematosus sistemik.

2. Penelitian ini diharapkan dapat dijadikan sebagai data dasar terhadap kadar BAFF dan APRIL berdasarkan derajat aktivitas penyakit LES.

3. Penelitian ini diharapkan dapat dijadikan sebagai acuan pada penelitian selanjutnya terhadap peranan BAFF dan APRIL sebagai biomarker untuk

UNIVERSITAS ANDALAS
UNTUK KEDJAJAAN BANGSA

menilai aktivitas penyakit LES.

UNIVERSITAS ANDALAS
UNTUK KEDJAJAAN BANGSA

UNIVERSITAS ANDALAS
UNTUK
KEDJAJAAN
BANGSA