

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

Insiden LES global diperkirakan berkisar antara 1,5 hingga 11 per 100.000 orang per tahun, sedangkan prevalensinya berkisar antara 13 hingga 77 per 100.000 individu. Wanita lebih sering terkena LES daripada pria. 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. Penelitian yang dilakukan oleh Hamijoyo et al (2019) melaporkan bahwa prevalensi LES di Indonesia adalah 0,5% dari total populasi dengan peningkatan jumlah kejadian setiap tahunnya dan wanita usia 15-44 tahun lebih sering terkena.^{2,3}

Patogenesis lupus eritematosus sistemik diakibatkan karena hilangnya fungsi *tolerance* imun, abnormalitas interaksi sel T dan B, Sel T dan B yang hipereaktif,

adanya gangguan fungsi *clearance autoantigen*, dan 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. Pada pasien LES juga ditemukan defek pada produksi sitokin, meningkatnya apoptosis sel, terbentuknya antigen intra seluler yang dapat merangsang respons autoimun dan terlibat dalam pembentukan kompleks imun. ⁴

Sampai saat ini, penggunaan kortikosteroid masih merupakan terapi utama untuk digunakan pada pasien LES. Pemberian kortikosteroid diberikan berdasarkan tingkat keparahan, dan adanya keterlibatan organ lain pada pasien LES tersebut. Berdasarkan Rekomendasi Perhimpunan Reumatologi Indonesia tahun 2019 dalam Konsensus Diagnosis dan Pengelolaan LES, pemberian kortikosteroid merupakan pengobatan lini pertama pada pasien LES dan dosis kortikosteroid yang diberikan berdasarkan derajat beratnya penyakit. Pemantauan respons klinis dan aktivitas penyakit LES sampai saat ini masih menggunakan sistem penilaian yang mengkombinasikan gambaran klinis dan nilai laboratorium. Di Indonesia, sistem yang paling banyak digunakan adalah dengan menggunakan MEX-SLEDAI, sistem penilaian yang praktis namun cukup akurat dalam pemantauan hasil terapi. Tidak digunakannya pemeriksaan laboratorium yang canggih dalam kriteria perbaikan dari pasien LES menyebabkan MEX-SLEDAI cocok digunakan terutama pada negara berkembang. Meskipun begitu, penilaian respons klinis bersama-sama dengan pemantauan respons imun diharapkan dapat memberikan hasil yang baik dalam penatalaksanaan LES. Maldonado *et al* (2010) membagi

aktivitas penyakit LES dengan skor MEX-SLEDAI yaitu remisi (0-1), aktivitas ringan (skor 2-5), sedang (6-9), dan berat (≥ 10).⁵

Kortikosteroid dapat meregulasi respons inflamasi dengan memengaruhi faktor-faktor transkripsi seperti *nuclear factor-kappa light chain enhancer of activated B cells (NF-kB)*, *cAMP Response Element Binding Protein (CREB)* dan *Nuclear Factor of Activated T cells (NFAT)*. Ini disebut efek genomik dari kortikosteroid. Sedangkan efek non genomik adalah ketika kortikosteroid berinteraksi dengan membran sel dan menyebabkan penurunan kadar kalsium intrasel sehingga dapat mengendalikan sel-sel yang mengalami *self-reactive*.⁶

Kortikosteroid *pulse dose* diberikan pada pasien LES derajat sedang dan berat dengan dosis metilprednisolon 125-1000mg/hari selama 1-3 hari. Kortikosteroid *pulse dose* diartikan sebagai pemberian dosis intravena dengan dosis ≥ 125 mg metilprednisolon atau setara perhari dalam beberapa hari. Tidak terdapat ketentuan yang pasti tentang pemberian *pulse dose* ini, namun umumnya diberikan dalam dosis tunggal, diberikan selama 3 hari berturut-turut ataupun dapat diberikan selang hari dalam waktu 12 hari. Parker BJ *et al* (2007) meneliti pasien LES yang mengalami *flare* yang diberikan metilprednisolon dosis tinggi intravena. Pada penelitian ini, terjadi induksi 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.^{5,7,8}

Penggunaan intravena dari metilprednisolon menghasilkan efek immunosupresif dan antiinflamasi yang lebih baik daripada pemberian prednisolon oral. Prednisolon oral menyebabkan penurunan jumlah limfosit yang hampir sama pada dosis 15-100mg, muncul dalam 4-6jam dan bertahan sampai 24jam. Dengan

pemberian intravena *pulse dose*, limfopenia terlihat lebih awal yaitu lebih dari 75% penurunan dari total limfosit yang terdapat di sirkulasi, muncul pada 15 – 60 menit setelah pemberian. Pemberian intravena metilprednisolon ini memiliki efek tambahan pada perkembangan limfosit, yaitu menurunkan blastogenesis dari limfosit dan menekan aktivasi dari limfosit. Pada pemberian metilprednisolon intravena, terdapat penurunan dari imunoglobulin G (IgG) pada pasien LES, hal ini diduga sebagai efek selektif dari titer *anti-double-stranded DNA* (anti ds-DNA) dengan sedikit dipengaruhi oleh antigen dari bakteri atau virus.⁶

Kortikosteroid merangsang ekspresi *Glucocorticoid-induced leucine zipper* (GILZ) dalam sel mast, sel T, eosinofil, sel epitel, dan sel mieloid, dan memediasi efek antiinflamasi. Peningkatan GILZ oleh glukokortikoid menghambat aktivasi makrofag yang diinduksi oleh lipopolisakaria (LPS), sehingga mengurangi produksi mediator inflamasi dan sitokin. GILZ menghambat beberapa jalur inflamasi yang melibatkan faktor transkripsi seperti NF- κ B, AP-1, dan MAPK, yang mengakibatkan penghambatan inflamasi.^{9,10}

Respons terhadap kortikosteroid pada *flare* LES menunjukkan heterogenitas yang nyata. Studi klinis melaporkan sekitar 48% pasien LES aktif tergolong *steroid-resistant* setelah terapi prednison. Selain itu, sekitar 30–40% pasien LES dilaporkan menunjukkan resistensi parsial atau lengkap terhadap terapi steroid, yang berkaitan dengan aktivitas penyakit tinggi dan keterlibatan organ seperti lupus nefritis.⁹

Aliska (2023) melakukan penelitian mengenai respons terapi kortikosteroid pada pasien Covid-19 derajat sedang-berat di RSUP M. Djamil bulan Oktober 2021 hingga Oktober 2022. Pasien diklasifikasikan menjadi kelompok responsif dan

tidak responsif berdasarkan perbaikan status klinis dan kebutuhan oksigen. Kelompok responsif memiliki ekspresi GR, IKBa dan GILZ lebih tinggi pada awal dan hari kelima pemberian kortikosteroid dibandingkan pasien yang tidak responsif. Sehingga bisa disimpulkan bahwa GILZ kemungkinan berkaitan dengan respons terapi terhadap kortikosteroid pada pasien Covid-19.¹⁰

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa tingkat ekspresi GILZ dapat dimodulasi oleh dosis kortikosteroid. Peningkatan dosis kortikosteroid dapat meningkatkan ekspresi GILZ yang berperan dalam respons anti-inflamasi dan immunosupresi. Tove *et al* (2010) mengungkapkan mRNA GILZ diekspresikan oleh *human fetal osteoblasts* (hFOB), *human mesenchymal stem cells* (hMSC), osteoblas yang tereduksi dari hMSC, dan osteoklas. GILZ ditingkatkan oleh dexametason bergantung pada waktu dan dosis di hFOB.^{11,12}

David *et al* (2013) melakukan penelitian pada kardiomyosit tikus, didapatkan ekspresi GILZ diinduksi oleh deksametason (Dex) dengan cara yang bergantung pada dosis. Dosis tertinggi yang digunakan, 2,5 μ M, menyebabkan induksi GILZ maksimal, dan ekspresi puncak diamati pada 48 jam setelah paparan 1 μ M Dex.¹³

Wendy *et al* (2022) meneliti tentang *type 1 interferon (IFN)* yang diekspresikan berlebihan pada 60-80% pasien LES. IFN diketahui mengganggu induksi glukokortikoid pada GILZ dengan mengurangi GR *binding* pada lokus GILZ. Pada LES, GILZ diekspresikan rendah dan memiliki korelasi negatif dengan aktivitas penyakit. Ekspresi mRNA GILZ lebih rendah pada pasien LES dengan IFN tinggi dibandingkan dengan pasien LES dengan IFN rendah meskipun penggunaan kortikosteroid yang lebih tinggi pada kelompok IFN tinggi dengan dosis prednisolon 10 (0-125) mg / hari dibandingkan IFN rendah dengan dosis

prednisolon 5 (0-40) mg / hari. Terdapat korelasi negatif yang lemah antara skor IFN dan ekspresi GILZ pada kelompok ini. Pasien dengan aktivitas penyakit yang tinggi (skor SLEDAI ≥ 10) memiliki ekspresi GILZ yang rendah dibandingkan dengan pasien dengan aktivitas penyakit yang lebih rendah (SLEDAI < 10). Demikian pula, pasien dengan tingkat komplemen yang rendah memiliki ekspresi GILZ yang lebih rendah. Pada penelitian data model tikus sebelumnya menunjukkan dengan penurunan GILZ memperburuk keparahan klinis penyakit tanpa memengaruhi produksi autoantibodi, dan juga tidak ada perbedaan dalam ekspresi GILZ antara pasien dengan dan tanpa antibodi anti-dsDNA .¹⁴

Simona et al (2015) menunjukkan peranan GILZ dalam artritis. Ekspresi GILZ meniru efek terapeutik dari kortikosteroid, dan penghapusan GILZ meningkatkan tingkat keparahan penyakit bersamaan dengan ekspresi TNF dan IL-1. GILZ ditemukan di sinovial pasien dengan RA aktif, menunjukkan GILZ sangat penting untuk regulasi respons inflamasi lokal yang berfungsi sebagai endogen penghambat inflamasi kronis. Secara keseluruhan, berbagai penelitian keterlibatan GILZ dalam penyakit inflamasi dengan jelas menggambarkan bahwa GILZ bertindak sebagai mediator untuk efek terapeutik kortikosteroid, baik dalam limfosit T dan sel-sel lain dari sistem kekebalan tubuh. Peranan GILZ membuka kemungkinan untuk mengembangkan pengobatan baru untuk penyakit inflamasi. Pengobatan baru ini dapat mencapai efek yang sama dengan kortikosteroid, namun bisa mengurangi efek yang tidak diharapkan dari kortikosteroid. Sampai saat ini, belum ada data penelitian mengenai nilai normal GILZ.¹⁵

Berdasarkan uraian di atas, peneliti ingin mengetahui pengaruh pemberian kortikosteroid *pulse dose* terhadap kadar GILZ dan nilai MEX SLEDAI pada pasien

lupus eritematosus sistemik.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat pengaruh pemberian kortikosteroid *pulse dose* terhadap kadar GILZ dan nilai MEX-SLEDAI pada pasien lupus eritematosus sistemik.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui pengaruh pemberian kortikosteroid *pulse dose* terhadap kadar GILZ dan nilai MEX-SLEDAI pada pasien lupus eritematosus sistemik.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Mengetahui kadar GILZ pada hari ke-0 sebelum pemberian kortikosteroid *pulse dose* pada pasien lupus eritematosus sistemik
- b. Mengetahui kadar GILZ pada hari ke-3 setelah pemberian kortikosteroid *pulse dose* pada pasien lupus eritematosus sistemik
- c. Mengetahui pengaruh pemberian kortikosteroid *pulse dose* terhadap kadar GILZ pada pasien lupus eritematosus sistemik
- d. Mengetahui nilai MEX-SLEDAI pada hari ke-0 sebelum pemberian kortikosteroid *pulse dose* pada pasien lupus eritematosus sistemik
- e. Mengetahui nilai MEX-SLEDAI pada hari ke-3 setelah pemberian kortikosteroid *pulse dose* pada pasien lupus eritematosus sistemik
- f. Mengetahui pengaruh pemberian kortikosteroid *pulse dose* terhadap nilai MEX-SLEDAI pada pasien lupus eritematosus sistemik

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat bagi Ilmu Pengetahuan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan data dasar kadar GILZ sebagai respons terapi kortikosteroid dan nilai MEX-SLEDAI pasien lupus eritematosus sistemik yang mendapatkan terapi kortikosteroid *pulse dose* dan dapat dijadikan sebagai acuan pada penelitian selanjutnya terhadap peranan GILZ sebagai biomarker respons terapi steroid untuk menilai aktivitas penyakit pada LES

1.4.2 Manfaat bagi Klinisi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar bagi klinisi untuk menerapkan pemeriksaan kadar GILZ untuk menilai respons kortikosteroid terhadap derajat aktivitas penyakit LES

1.4.3 Manfaat bagi Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan masyarakat terhadap manfaat GILZ sebagai respons kortikosteroid dalam mengontrol penyakit LES

