

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Lupus Eritematosus Sistemik (LES) adalah penyakit autoimun kronis yang disebabkan karena respon tubuh menyimpang terhadap *self-antigen* sehingga terjadi kerusakan pada berbagai organ dan jaringan (La Paglia *et al.*, 2017). Prevalensi LES cenderung meningkat, dengan insiden pada perempuan lebih tinggi daripada pria (Fatoye *et al.*, 2018). Salah satu penelitian epidemiologi di Kanada memperlihatkan bahwa prevalensi LES cenderung meningkat dari 47,99 per 100.000 pada tahun 2000 menjadi 90 per 100.000 pada tahun 2015. Kejadian LES lebih tinggi pada wanita enam kali dibandingkan pada pria (*odds ratio* = 6,16) (Fatoye *et al.*, 2018). Belum terdapat data epidemiologi LES yang mencakup seluruh wilayah Indonesia. Namun diperkirakan terdapat sekitar 1.250.000 orang yang terkena LES (berdasarkan asumsi prevalensi 0,5% dari hasil penelitian terdahulu). Walaupun jumlahnya cukup banyak, baru sebagian kecil orang yang menyadari bahwa dirinya menderita LES. Pada tahun 2016, Perhimpunan LES Indonesia (PESLI) mendapatkan rata-rata insiden kasus baru LES dari 8 rumah sakit di Indonesia sebesar 10,5%. Berdasarkan data rumah sakit pada 2016 diketahui terdapat 2.166 pasien rawat inap yang didiagnosis penyakit lupus, 550 pasien diantaranya meninggal dunia (Infodatin, 2017). Hamijoyo *et al.* (2019) melakukan penelitian epidemiologi di RS Hasan Sadikin dengan hasil yaitu 813 pasien lupus, didominasi perempuan sebanyak 95,6%, dan angka kematian 8,1% (Hamijoyo *et al.*, 2019). Sedangkan di RSUD dr Soetomo (RSDS) tercatat

peningkatan jumlah kasus baru dan kasus rawat inap mulai tahun 2015-2017. Jumlah kasus baru LES anak pada tahun 2015/2016/2017 berturut-turut sebanyak 13/10/23 pasien dan rawat inap sebanyak 35/47/44 pasien (Data Rekam Medis RSUD Dr Soetomo, tidak dipublikasi). LES yang terjadi pada masa anak lebih parah dibandingkan dewasa (Harry *et al.*, 2018), Keterlibatan ginjal pada LES anak sering terjadi (40-70%), lebih tinggi dibandingkan LES dewasa (Wenderfer dan Eldin, 2019). Angka harapan hidup 5 tahun pada dunia barat berkisar 94-100% dan 10 tahun 81-92%. Sedangkan di Asia lebih rendah yaitu 65%, hal ini dikaitkan dengan keterlibatan ginjal. Pasien LES dengan kerusakan ginjal atau nefritis lupus memiliki angka harapan hidup lebih rendah dan angka kematian lebih tinggi dibanding yang tanpa kerusakan ginjal (Pons-Estel *et al.*, 2017).

Kerusakan organ pada pasien LES terutama dikaitkan dengan adanya disregulasi sistem imun, deposisi kompleks imun pada jaringan yang mengakibatkan terjadinya inflamasi dan pengeluaran sitokin proinflamasi. Ginjal merupakan organ yang paling sering terlibat dan rusak parah pada pasien LES (Pinheiro *et al.*, 2019; Tamirou *et al.*, 2018). Kerusakan ginjal terjadi pada 38-60% pasien LES, dimana adanya kerusakan ginjal ini akan meningkatkan mortalitas dan morbiditas. Harapan hidup pasien LES dengan kerusakan ginjal akan berkurang dan kualitas hidupnya cenderung lebih buruk dibandingkan pasien LES tanpa kerusakan ginjal. Kerusakan pada ginjal ditandai dengan adanya deposisi kompleks imun, peradangan, infiltrasi jaringan oleh sel mononuklear, dan jaringan parut pada glomerulus dan tubulus ginjal (Mizui dan Tsokos, 2018).

Sampai saat ini pendekatan terapi yang dilakukan kurang optimal dalam menghambat kerusakan ginjal serta menimbulkan efek samping yang signifikan

terutama infeksi. Terapi lebih bertujuan untuk menimbulkan remisi gejala penyakit, meminimalisasi efek obat, serta memperbaiki kualitas hidup pasien dan bukan untuk menyembuhkan (Fanouriakis *et al.*, 2019). Oleh karena LES adalah penyakit kronis maka terapi LES cenderung digunakan dalam jangka waktu lama, dan akan menimbulkan efek samping yang besar (Fors Nieves dan Izmirly, 2016). Beberapa agen biologis telah dikembangkan tapi masih didapatkan toksisitas dan hasil pemakaian dalam jangka panjang masih belum diketahui. Berdasarkan fakta tersebut di atas, maka dibutuhkan obat berbahan dasar alam yang berfungsi sebagai antiinflamasi dan imunomodulator yang dapat mengurangi gejala dan inflamasi pada lupus tanpa menimbulkan efek samping yang berat dengan biaya yang lebih ekonomis (Greco *et al.*, 2013). *Nigella sativa* telah banyak dipakai di Indonesia dan dunia sebagai tumbuhan dengan efek antiinflamasi dan dapat memodulasi sistem imun pada pasien autoimun (Hussain dan Hussain, 2016), tapi masih sangat sedikit penelitian tentang penggunaan *N. sativa* pada penderita lupus (Shahba *et al.*, 2015). Sejauh ini pengaruh dan mekanisme pemberian ekstrak *N. sativa* dalam menghambat kerusakan ginjal pada LES belum jelas.

Terapi utama LES adalah glukokortikoid dan obat immunosupresan, obat tersebut hanya ditujukan untuk mengontrol gejala penyakit dan tidak dapat mengobati penyebab. Kedua golongan obat tersebut memiliki efek samping luas yang tidak spesifik sehingga penggunaan jangka panjang akan menimbulkan masalah serius pada penderita LES bahkan kematian (Pan *et al.*, 2019). Oleh karenanya dokter harus mempertimbangkan antara keuntungan dan resiko saat merencanakan regimen pengobatan penderita LES. Efek samping steroid sangat bervariasi tergantung pada dosis dan lama pemakaian. Efek samping jangka

pendek antara lain mual, muntah, gangguan tidur, gangguan *mood*, manifestasi endokrin seperti hiperglikemia dan peningkatan berat badan yang bisa membaik setelah obat dihentikan, tapi bila dilanjutkan akan menyebabkan terjadinya obesitas, hipertensi, hiperlipidemia dan aterosklerosis. Dan bila digunakan dalam jangka waktu lama, pasien LES akan mengalami komplikasi katarak, penyakit muskuloskeletal termasuk osteoporosis, nekrosis avaskular dan miopati. Komplikasi kardiovaskular juga sering terjadi seperti infark miokard dan penyakit serebrovaskular (Kasturi dan Sammaritano, 2016; Mosca *et al.*, 2011; Rice *et al.*, 2017). Pemakaian obat steroid dalam jangka waktu panjang harus disertai dengan obat penghemat steroid seperti hidrosiklorokuin maupun imunosupresan, sehingga penggunaan steroid dapat diperpendek dan dosis dapat diturunkan segera (Kasturi dan Sammaritano, 2016; Yeoh *et al.*, 2018). Selain itu, saat ini pasien susah untuk mendapatkan hidrosiklorokuin karena ketersediaan yang terbatas dan efek samping toksisitas pada mata (Yeoh *et al.*, 2018).

Golongan obat lain yang sering digunakan juga adalah imunosupresan. Obat ini dipakai untuk meningkatkan hasil pada pasien glomerulonefritis lupus atau digunakan sebagai obat pendamping pada pasien resisten steroid. Imunosupresan yang sering dipakai antara lain siklofosamid, azathioprin, siklosporin-A, *mycophenolat mofetil* (MMF) dan khlorokuin (Levy dan Kamphuis, 2012). Efek samping imunosupresan antara lain gangguan ginjal, kelainan jantung, sepsis, pneumonia, toksisitas tulang, transformasi keganasan, kelainan saluran cerna, gagal ovarium (infertilitas permanen), gangguan menstruasi, dan leukopenia berat. Beberapa obat baru telah disetujui oleh *Federal Drug Agency* (FDA) untuk digunakan pada pasien lupus anak, dan ada pula yang digunakan

secara *off-label*. Abatacept, adalimumab, anakinra, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab termasuk dalam agen biologis, target obat ini pada sel target tertentu, sehingga efek samping sistemik minimal (Postal *et al.*, 2012). tapi obat ini kurang dapat diterima oleh karena harganya cukup tinggi sedangkan obat lupus digunakan dalam jangka waktu lama. Biaya tatalaksana LES yang tinggi dan memberikan beban ekonomi yang signifikan baik pada keluarga maupun negara (Meacock *et al.*, 2013) dapat menurunkan kepatuhan dalam berobat. Penelitian di Bandung menunjukkan beberapa faktor dapat menurunkan kepatuhan minum obat pada penderita LES antara lain efek obat, karakteristik fisik obat, dan faktor biaya (Sheba *et al.*, 2018). Hal ini dapat meningkatkan angka kekambuhan, mortalitas dan morbiditas meningkat. Pemberian ekstrak *N. sativa* yang cukup terjangkau pada penderita lupus diharapkan mampu mencegah progresivitas lupus dengan efek samping sangat minim, sehingga kepatuhan minum obat membaik, tingkat kekambuhan berkurang, serta kualitas hidup penderita LES meningkat. Terapi LES didasarkan pada teori tentang patogenesis terjadinya penyakit ini. Berbagai teori patogenesis telah dikembangkan terutama tentang pengaruh disregulasi, produksi sitokin dan autoantibodi sebagai penyebab semua gejala lupus yang aktif (Finzel *et al.*, 2018). Dikatakan bahwa produksi autoantibodi, proinflamasi yang berlebihan akan menyebabkan kerusakan organ (Moulton *et al.*, 2017). Sitokin proinflamasi dan sel Tregulator (Treg) merupakan bagian terpenting dari patogenesis LES (Tahernia *et al.*, 2017; Yap dan Lai, 2010). Teori terbaru adalah tentang keseimbangan Treg/Th17, dimana Th17 memproduksi sitokin IL-17 yang dapat menginduksi produksi autoantibodi (antara lain antibodi anti-dsDNA). Sitokin lain adalah IL-23 dan IL-6 yang terlibat

dalam patogenesis LES dan kadarnya berkorelasi positif dengan aktivitas penyakit lupus (Larosa *et al.*, 2019; Clark *et al.*, 2013). IL-6 juga dapat digunakan untuk memprediksi respon terapi dan dikaitkan dengan kejadian nefritis lupus yang aktif (derajat III/IV) serta lupus neuropsikiatri (Clark *et al.*, 2013; Larosa *et al.*, 2019; Yap dan Lai, 2010). Interleukin-23 menstimulasi Th-17 untuk memproduksi IL-17 yang merupakan sitokin proinflamasi (Larosa *et al.*, 2019). Sitokin proinflamasi akan memicu perburukan daripada LES. Kadar IL-23 dan IL-17 juga ditemukan tinggi pada pasien nefritis lupus dan manifestasi lupus yang lain. Sel T-Regulator (Treg) yang merupakan subset dari sel CD4⁺, mempunyai peran penting dalam menjaga toleransi perifer dan mencegah terjadinya penyakit autoimun. Berbagai penelitian mengaitkan penurunan Treg serta fungsinya terhadap sel efektor dengan timbulnya lupus (Conti *et al.*, 2003; Sang *et al.*, 2014).

Nigella sativa dengan komponen aktif utama *thymoquinone* (TQ) terbukti mampu meregulasi sitokin proinflamasi dan autoantibodi pada penyakit autoimun lain tapi pada LES belum diteliti. Kheirouri *et al.* (2016) mendapatkan *N. sativa* dapat menurunkan CD8⁺ dan meningkatkan persentase sel T CD4⁺CD25⁺ pada pasien *rheumatoid arthritis*. Barlianto (2012), yang melakukan penelitian pada mencit model asma, membuktikan ekstrak etanol *N. sativa* meningkatkan persentase Treg dan penurunan Th17 (Barlianto *et al.*, 2012). Penelitian lain menunjukkan bahwa bubuk *N. sativa* mampu memodulasi respon imun dengan menurunkan IL-23 pada penderita tiroiditis Hashimoto (Tajmiri *et al.*, 2016). Tanaman ini juga dapat memodulasi produksi autoantibodi pada beberapa penyakit autoimun lain (Hmza *et al.*, 2013; Farhangi *et al.*, 2016)

.Berbagai penelitian tentang pengaruh *N. sativa* terhadap penyakit autoimun lain telah dilakukan, tapi penelitian pada LES hampir tidak ada. Berdasarkan fakta tersebut di atas maka ada peluang untuk menjelaskan pengaruh dan mekanisme pemberian ekstrak *N. sativa* terhadap hambatan kerusakan organ dengan melalui peningkatan T-reg, penurunan IL-23, IL-17, penurunan antibodi anti-dsDNA dan IL-6. Sehubungan dengan prosedur perlakuan dan pemeriksaan akhir yang berakibat fatal, maka eksperimen ini tidak menggunakan subyek manusia tapi menggunakan subyek mencit.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah pemberian ekstrak *N. sativa* dapat menghambat kerusakan ginjal pada LES melalui peningkatan T-reg, penurunan IL-23, IL-17, penurunan antibodi anti-dsDNA dan IL-6 ?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan umum

Tujuan umum penelitian ini adalah menjelaskan pengaruh dan mekanisme pemberian ekstrak *N. sativa* dalam menghambat kerusakan ginjal pada mencit model lupus.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Menganalisa penurunan ekspresi IL-6 pada mencit model lupus setelah pemberian ekstrak *N. sativa*,
2. Menganalisa penurunan ekspresi IL-23 pada mencit model lupus setelah pemberian ekstrak *N. sativa*,

3. Menganalisa penurunan ekspresi IL-17 pada mencit model lupus setelah pemberian ekstrak *N. sativa*,
4. Menganalisa peningkatan jumlah absolut Treg pada mencit model lupus setelah pemberian ekstrak *N. sativa*.
5. Menganalisa penurunan kadar antibodi anti-dsDNA pada mencit model lupus setelah pemberian ekstrak *N. sativa*,
6. Menganalisa pengaruh dan mekanisme hambatan terhadap kerusakan ginjal pada mencit model lupus setelah pemberian ekstrak *N. sativa*.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat keilmuan

1. Memberikan pemahaman mekanisme ekstrak *N. sativa* dalam menghambat kerusakan ginjal pada LES
2. Apabila pada penelitian ini ditemukan bukti adanya pengaruh pemberian *N. sativa* dalam hambatan kerusakan ginjal, maka penelitian akan dilanjutkan pada manusia. Dengan harapan hasil penelitian dapat membantu tatalaksana LES anak yang lebih baik.

1.4.2 Manfaat praktis

Memberikan dasar dalam memberikan alternatif terapi yang efektif dan terjangkau pada penyakit lupus eritematosus sistemik apabila telah melalui tahapan penelitian yang seharusnya.