

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Lupus eritematosus sistemik (LES) merupakan penyakit autoimun (Lambers *et al.*, 2019), mengenai sekitar 5 juta orang di dunia (Arneth, 2019). Angka kejadian bervariasi antar negara, dari 20 hingga 70 kejadian per 100.000 orang, terutama mempengaruhi wanita (Xie dan Chen, 2018), termasuk diantara 20 penyebab utama kematian teratas wanita berusia 5-64 tahun (Gergianaki, Bortoluzzi dan Bertsias, 2018), dengan manifestasi klinis berupa artritis, gangguan kulit, sel darah yang abnormal dan kerusakan ginjal (Moulton *et al.*, 2017). Data poliklinik reumatologi di beberapa rumah sakit di Indonesia, menurut Perhimpunan Reumatologi Indonesia, menunjukkan adanya peningkatan kunjungan pasien lupus yaitu 17,9-27,2% (tahun 2015), 18,7-31,5% (tahun 2016) dan 30,3-58% (tahun 2017).

Sekitar 60% pasien LES berkembang menjadi nefritis lupus dan 30% menjadi penyakit ginjal stadium akhir, yang merupakan penyebab utama morbiditas serta mortalitas (Obrișcă *et al.*, 2021). Terapi umum untuk nefritis lupus yaitu kortikosteroid, agen imunosupresif dan antimalaria (penghambat fagositosis dan antigen di makrofag), meskipun efektif dalam menekan perkembangan penyakit, tapi jarang menawarkan remisi jangka panjang dan toksisitasnya berkontribusi terhadap morbiditas dan mortalitas serta memiliki efek komplikasi pada ginjal dan

kardiovaskular (Yan *et al.*, 2020; Moulton *et al.*, 2017), sampai saat ini belum ada obat untuk menyembuhkannya (Arneth, 2019), terapi farmakologis hanya mengontrol aktivitas penyakit (Herrada *et al.*, 2019). Upaya penelitian terus dilakukan untuk mengembangkan obat dengan target imunologis yang relevan, selektif dan efek samping minimal (Samotij dan Reich, 2019).

Jaringan ginjal memiliki tekanan oksigen rendah karena pira oksigen arteri ke vena di medula akibat perputaran arus berlawanan sebelum oksigen darah arteri mencapai ginjal sehingga menurunkan ketersediaan oksigen pada ginjal. Selain itu, kebutuhan oksigen tinggi sementara pengirimannya lebih rendah (Liu *et al.*, 2017; Chen *et al.*, 2021). Peradangan menyebabkan ginjal menjadi lebih hipoksia pada nefritis lupus, sehingga terjadi peningkatan ekspresi *hypoxia-inducible factor-1* (HIF-1) (Ping-Min *et al.*, 2020). Terapi oksigen hiperbarik (OHB) merupakan suatu terapi dengan menghirup oksigen 100% pada tekanan atmosfer yang lebih dari 1 *atmosphere absolute* (ATA) dengan menggunakan *chamber*. Hal ini menyebabkan paru memperoleh oksigen lebih dari yang dihirup pada tekanan atmosfer normal. Meskipun hemoglobin menjadi jenuh karena terjadi hiperoksigenasi pada darah, oksigen dapat larut dalam plasma ke seluruh tubuh (Bocci dan Valacchi, 2015).

Terapi OHB mempunyai efek menguntungkan dengan meningkatkan sirkulasi mikro dan memfasilitasi difusi oksigen dari pembuluh kapiler ke jaringan. Terapi OHB juga meningkatkan tekanan parsial oksigen dan mengurangi hipoksia serta edema jaringan (Paprocki *et al.*, 2019). Paparan berulang terapi OHB dapat menginduksi adaptasi neutrofil untuk mengurangi respon terhadap stimulus, mengurangi respon inflamasi dan meningkatkan proses pemulihan jaringan yang rusak (Sureda *et al.*, 2016). Efek primer terapi OHB dengan memperbaiki kondisi

hipoksia dengan meningkatkan pengantaran dan tekanan oksigen, serta menurunkan ekspresi dari HIF-1 (Choudhury, 2018). Blokade HIF-1 selektif dapat menghambat infiltrasi sel T dan memperbaiki hipoksia jaringan dan cedera pada nefritis lupus (Ping-Min *et al.*, 2020).

Penggunaan terapi OHB *preconditioning* telah menunjukkan efek hormesis pada resistensi terhadap stres, dengan menginduksi *reactive oxygen species* (ROS) pada kadar yang rendah yang dapat menginduksi “*mild stress*” yang dapat memicu transkripsi dari *protective genes* (Bocci dan Valacchi, 2015). Terapi OHB meningkatkan ROS pada tingkat seluler di jaringan yang hiperoksia, sehingga memodulasi penyakit yang dimediasi sistem imun dengan meningkatkan fungsi Treg (Kim *et al.*, 2014). Penggunaan terapi OHB dapat meningkatkan kadar TGF- β (Song *et al.*, 2019), menginduksi perubahan rasio CD4⁺/CD8⁺ dan menurunkan antibodi anti-dsDNA, dapat mencegah peningkatan *malondialdehyde* (MDA) (Benkő *et al.*, 2019). Selain itu, terjadi beberapa efek seluler seperti penekanan interferon- γ , sitokin proinflamasi seperti IL-1, IL-6, dan *tumor necrosis factor* (TNF)- α (Memar *et al.*, 2019).

Antibodi anti *double-stranded deoxyribonucleic acid* (dsDNA) sebagai *biomarker* spesifik untuk nefritis lupus (Rekvig, 2018), yang berkontribusi terhadap kerusakan organ (Moulton *et al.*, 2017). Antibodi anti dsDNA sebagai penanda lupus telah dimasukkan dalam kriteria *American College of Rheumatology* (ACR) dan *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC) dan yang terbaru klasifikasi *European League Against Rheumatism* (EULAR)/ACR 2019. Tes *anti-nuclear antibodies* (ANA) memiliki sensitivitas tinggi 90%-95%, tetapi spesifitasnya relatif rendah, karena dapat terjadi pada 5%-20% kontrol yang sehat

(Yu, Nagafuchi dan Fujio, 2021). Antibodi anti dsDNA sensitivitas 80% dan spesifisitas 90% untuk diagnosis nefritis lupus (Hsieh, Tsai dan Yu, 2016). *Biomarker* lain yang berkorelasi dengan aktivitas penyakit nefritis lupus yaitu IL-6 dan TGF- β . Peran IL-6 sebagai sitokin proinflamasi antara lain memfasilitasi respon adaptif Th2 dan Th17, aktivasi sel B serta produksi antibodi salah satunya anti dsDNA. Sitokin anti inflamasi seperti TGF- β terlibat dalam penyembuhan cedera jaringan pada nefritis lupus (Arriens *et al.*, 2017). Terjadi stres oksidatif pada nefritis lupus yang menyebabkan peroksidasi lipid membran sel sehingga terbentuk MDA (Lightfoot, Blanco dan Kaplan, 2017).

Dosis terapi OHB yang tepat sesuai teori hormesis diperlukan untuk perbaikan klinis pasien nefritis lupus. Peran terapi OHB pada dosis 2,4 ATA dengan menghisap oksigen (O₂) 100% 3 kali selama 30 menit, dengan interval 2 kali 5 menit menghirup udara biasa (tiap sesi) selama 10 hari berturut-turut terhadap MDA, IL-6, TGF- β dan antibodi anti dsDNA pada LES memerlukan penelitian dan pembuktian lebih lanjut. Penelitian ini menggunakan hewan model sebagai subjek penelitian, yaitu dengan mencit *Mus musculus* BALB/c betina yang diberi injeksi pristane.

1.2. Rumusan Masalah

- a. Apakah terapi OHB dapat menurunkan kadar MDA pada mencit *Mus musculus* model nefritis lupus?
- b. Apakah terapi OHB dapat menurunkan kadar IL-6 pada mencit *Mus musculus* model nefritis lupus?
- c. Apakah terapi OHB dapat meningkatkan kadar TGF- β pada mencit *Mus musculus* model nefritis lupus?
- d. Apakah terapi OHB dapat menurunkan kadar antibodi anti dsDNA pada mencit *Mus musculus* model nefritis lupus?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan umum

Membuktikan pengaruh terapi OHB terhadap penurunan antibodi anti dsDNA melalui perubahan kadar MDA, IL-6 dan TGF- β pada mencit *Mus musculus* model nefritis lupus.

1.3.2. Tujuan khusus

- a. Menganalisis penurunan kadar MDA pada mencit *Mus musculus* model nefritis lupus setelah mendapatkan terapi OHB.
- b. Menganalisis penurunan kadar IL-6 pada mencit *Mus musculus* model nefritis lupus setelah mendapatkan terapi OHB.
- c. Menganalisis peningkatan kadar TGF- β pada mencit *Mus musculus* model nefritis lupus setelah mendapatkan terapi OHB.
- d. Menganalisis penurunan kadar antibodi anti dsDNA pada mencit *Mus musculus* model nefritis lupus setelah mendapatkan terapi OHB.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

- a. Memberikan informasi ilmiah tentang pengaruh terapi OHB terhadap kadar MDA, IL-6, TGF- β dan antibodi anti dsDNA dengan pemberian terapi OHB pada mencit *Mus musculus* model nefritis lupus.
- b. Dapat digunakan sebagai referensi untuk penelitian lebih lanjut tentang pengaruh terapi OHB terhadap kadar MDA, IL-6, TGF- β dan antibodi anti dsDNA pada mencit *Mus musculus* model nefritis lupus.

1.4.2 Manfaat praktis

Memberikan pemikiran untuk dasar penelitian berikutnya tentang tatalaksana nefritis lupus.