

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Lupus Eritematosus Sistemik (LES) dapat mempengaruhi banyak organ mulai dari ginjal, kulit, selaput jantung, paru-paru, sistem saraf dan lainnya. Lupus nefritis (LN) adalah gambaran potensial serius dari LES. Meskipun LES biasanya melalui siklus periode flare dan remisi, pasien sering akhirnya mengalami kematian akibat penyakit ginjal stadium terminal atau kerusakan kardiovaskular. LES ditandai oleh adanya berbagai autoantibodi yang dapat membentuk kompleks imun yang mengendap di ginjal, memberikan kontribusi besar terhadap patogenesis LN. Terjadinya LN diprakarsai oleh adanya peran kaskade komplemen, autoantibodi, intoleransi, dan *cross-talk* sistem imunitas adaptif dan bawaan, perekrutan sel inflamasi dan akhirnya terjadi fibrosis yang mendorong terjadinya kerusakan ginjal (Lech dan Anders, 2013; Sterner, 2014).

Pengendapan kompleks imun memicu kaskade respon inflamasi disertai aktivasi *reactive oxygen species* (ROS), yang memainkan peran penting dalam terjadinya injuri glomerulus akut dan kronis pada pasien LN. Lupus nefritis tampak jelas secara histologis pada kebanyakan pasien dengan LES, bahkan mereka yang tidak menunjukkan manifestasi klinis penyakit ginjal (Borchers, 2012). Inflamasi ginjal adalah salah satu manifestasi yang paling parah dari LES dan ditandai oleh deposisi autoantibodi dan komplemen, produksi sitokin/kemokin, aktivasi dan perekrutan sel-sel inflamasi, dan kerusakan

mikrovaskuler dan parenkim di ginjal (Lech dan Anders, 2013; Maroz dan Segal, 2013).

Prevalensi penyakit ginjal pada pasien LES bervariasi antara 31-65%. Berdasarkan data dari Asia, keterlibatan renal berkisar antara 6-100% secara keseluruhan (Isbagio, 2006), sedangkan hasil penelitian di RS dr Moewardi Surakarta gangguan fungsi ginjal ditemukan pada 68% penderita LES dan kelainan ini merupakan penyebab kematian yang paling banyak (Guntur, 2006).

Predisposisi genetik, sitokin proinflamasi dan anti-inflamasi, autoantibodi, kelainan limfosit serta defek pada sistem komplemen semua memiliki peran dalam pengembangan LES. Di antara faktor-faktor ini, kontribusi autoantibodi dan penyimpangan limfosit sangat berperan dalam patogenesis penyakit ginjal pada SLE. Terdapat hubungan erat antara produksi autoantibodi dan kelainan pada subpopulasi limfosit. Selain itu, perubahan autoantibodi dan subset limfosit dapat mencerminkan aktivitas penyakit lupus nefritis dan menjadi target potensial terapi immunosupresif. Oleh karena itu, pemahaman autoantibodi nefritogenik dan subset limfosit akan membantu mengembangkan strategi baru untuk pemantauan aktivitas penyakit dan pengobatan lupus nefritis (Yap dan La, 2015).

Injeksi Pristan akan mengaktivasi Nf- κ B dalam makrofag untuk mensekresikan dan mengekspresikan sitokin-sitokin proinflamasi (IL-6 dan TNF- α) serta faktor pertumbuhan (TGF- β 1). IL-6 dan TNF- α akan memicu sumsum tulang sehingga terjadi leukositosis. Leukositosis akan memperbanyak sel-sel polimorfonuklear (PMN) maupun monosit untuk bergerak menuju tempat lesi pada ginjal. IL-8 sebagai *neutrophyl chemotatic factor* (NCF), akan menarik PMN

dalam sirkulasi mendekati permukaan endotel pembuluh darah ginjal. TGF- β 1 merupakan sitokin yang paling dominan berperan dalam menyebabkan terjadinya glomerulosklerosis maupun interstitial fibrosis. TGF- β 1 akan merangsang reseptor membran sel fibroblast sehingga mengekspresikan kolagen tipe-I akibatnya terjadi interstitial fibrosis. Selain itu, TGF- β 1 juga akan merangsang reseptor membran sel mesangial sehingga mengekspresikan kolagen tipe-IV, yang mengakibatkan terjadinya glomerulosklerosis (Robbins dan Cotran, 2005; Purwanto, 2010; Qu, 2014; Mohamed, 2013; Ranganathan, 2013). Limfosit B memiliki efek pleiotropik dalam pengembangan LN, termasuk pembentukan autoantibodi, sekresi sitokin proinflamasi dan anti-inflamasi, presentasi autoantigen dan infiltrasi langsung ke ginjal (Sterner, 2014; Yap dan La, 2015). Rangsangan endotel oleh TNF α akan menyebabkan endotel mengekspresikan *e*-selektin yang diperlukan untuk mengikat PMN. PMN kemudian akan mengekspresikan MMP-9. MMP-9 selanjutnya mendegradasi kolagen yang diekspresikan oleh sel fibroblas maupun mesangial. Dalam keadaan normal sesuai dengan hukum homeostasis, terjadi keseimbangan pengaruh TGF- β 1 dan MMP-9. TGF- β 1 juga menghambat ekspresi MMP-9 yang diekspresikan oleh PMN. Pada penelitian ini injeksi Pristan diharapkan akan menyebabkan TGF- β 1 lebih dominan daripada MMP-9, sehingga terjadi interstitial fibrosis maupun glomerulosklerosis. IL-1 β akan merangsang endotel untuk mengekspresikan ICAM, selanjutnya ICAM akan mengikat monosit kemudian monosit akan masuk ke jaringan dan akan berubah menjadi makrofag. Makrofag yang bertambah

banyak akan menyebabkan meningkatnya proses ekspresi sitokin yang berakibat pada bertambah beratnya fibrosis (Gameson dan Reeves, 2007; Purwanto, 2010).

Prinsip dasar tujuan pengobatan lupus nefritis adalah menekan reaksi inflamasi lupus, memperbaiki fungsi ginjal atau setidaknya mempertahankan fungsi ginjal agar tidak menjadi penyakit ginjal stadium akhir dan menurunkan risiko penyakit ginjal kronis dan aterosklerosis dan konsekuensi metabolik. (Ward, 2014). Medikamentosa berupa kortikosteroid dan agen immunosupresif, dialisis dapat dilakukan untuk mengontrol gejala gagal ginjal. Transplantasi ginjal juga direkomendasikan (pasien dengan lupus yang aktif tidak boleh dilakukan transplantasi ginjal) (McPhee dan Papadakis, 2011).

Obat-obatan yang memiliki efek seperti ROS *scavenging*, dan penghambatan jalur NF- κ B memiliki efek perlindungan terhadap progresifitas nefritis lupus. Jalur NF- κ B sangat penting dalam perkembangan lupus, jalur ini mengontrol ekspresi sejumlah gen proinflamasi, seperti iNOS maupun IL-17 yang kadarnya tinggi pada lupus dan berkorelasi dengan keparahan penyakitnya (Jiang, 2014; Yap dan La, 2015). N-Asetil Sistein (NAS) merupakan suatu senyawa yang mengandung tiol dengan efek antioksidan dan antiinflamasi. Efek antioksidan N-Asetil Sistein dapat terjadi secara langsung melalui interaksi dengan ROS elektrofilik maupun sebagai prekursor glutathione, suatu antioksidan yang dapat melindungi sel dari stres oksidatif (De Backer, 2013).

Penelitian ini akan membuktikan bahwa NAS akan berpengaruh terhadap peningkatan MMP-9 dan glomerulosklerosis. Glomerulosklerosis maupun interstitial fibrosis akan menyebabkan fungsi filtrasi ginjal terganggu, sehingga

sisia metabolisme seperti ureum, kreatinin terakumulasi dalam tubuh yang akan menyebabkan sindroma uremia. Glomerulosklerosis dan ROS akan menyebabkan kerusakan dan kebocoran sistem filtrasi yang berakibat terjadinya albuminuri. Albuminuri sesuai dengan hukum homeostasis merupakan bahan yang masih diperlukan oleh tubuh sehingga akan direabsorpsi oleh sel tubulus, akibatnya sel tubulus harus bekerja keras dan hal ini merupakan suatu stresor sehingga sel tubulus mengekspresikan sitokin pro inflamasi ($\text{TNF-}\alpha$ 1, IL-1 β , IL-6, IL-8 dan IL-17) dan TGF- β 1. Sitokin pro inflamasi tersebut akan lebih merusak sel-sel ginjal (Purwanto, 2010; Sterner, 2014). Dengan demikian, suplemen antioksidan (NAS) pada pengobatan lupus nefritis mungkin dapat mencegah/mengurangi efek kerusakan ginjal serta keparahan lupus nefritis.

1.2 Rumusan Masalah

1. 2.1 Apakah pemberian N-Asetil Sistein berpengaruh terhadap ekspresi MMP-9 ginjal pada mencit model nefritis lupus ?
1. 2.2 Apakah pemberian N-Asetil Sistein berpengaruh terhadap glomerulosklerosis pada mencit model nefritis lupus ?

1.3 Tujuan Penelitian :

- 1.3.1 Tujuan umum :

Membuktikan, mengetahui dan membandingkan pengaruh pemberian N-Asetil Sistein terhadap ekspresi MMP-9 ginjal dan tingkat glomerulosklerosis pada nefritis lupus.

1.3.2 Tujuan Khusus :

- 1.3.2.1 Menganalisis pengaruh pemberian N-Asetil Sistein terhadap peningkatan ekspresi MMP-9 ginjal pada nefritis lupus.
- 1.3.2.2 Menganalisis pengaruh pemberian N-Asetil Sistein terhadap penurunan glomerulosklerosis pada nefritis lupus.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

- 1.4.1.1 Memberikan bukti ilmiah mengenai pengaruh pemberian N-Asetil Sistein terhadap peningkatan ekspresi MMP-9 ginjal pada nefritis lupus.
- 1.4.1.2 Memberikan bukti ilmiah mengenai pengaruh pemberian N-Asetil Sistein terhadap penurunan glomerulosklerosis pada nefritis lupus.
- 1.4.1.3 Sebagai bahan informasi untuk melakukan penelitian lanjutan mengenai pengaruh N-Asetil Sistein sebagai terapi pada nefritis lupus.

1.4.2 Manfaat terapan

- 1.4.2.1 Efek N-Asetil Sistein pada peningkatan *outcome* pasien nefritis lupus.
- 1.4.2.2 Menjadikan N-Asetil Sistein sebagai salah satu terapi tambahan atau suplementasi pada pasien nefritis lupus untuk menurunkan risiko morbiditas dan mortalitas.