

## BAB VI

## PEMBAHASAN

**6.1 Pengaruh Pristane terhadap Kadar *Anti Nuclear Antibody***

Kadar ANA digunakan sebagai marker pada penyakit autoimun. Pengukuran kadar ANA dilakukan untuk menentukan apakah mencit yang sudah diinduksi oleh pristane memiliki penanda sudah terjadinya LES. Penelitian yang dilakukan oleh Satoh *et al.*,(1995) menemukan bahwa 100% mencit BALB/c yang diinjeksi oleh pristane mengalami peningkatan autoantibodi tersebut setelah diukur menggunakan ELISA. Penelitian lain yang dilakukan oleh Mizutani *et al.*,(2005) hanya menemukan 40% hingga 43% peningkatan dari autoantibodi tersebut (Satoh *et al.*, 1995; Mizutani *et al.*,2005).

Pengukuran kadar ANA dilakukan dengan menggunakan metode ELISA. Pada penelitian ini terjadi kesalahan pada pengambilan sampel, dimana sampel darah pada minggu ke-8 tidak mencukupi dan terjadi lisis, sehingga tidak bisa dilakukan pemeriksaan ANA. Pengukuran kadar ANA baru dilakukan pada minggu ke-16 dan didapatkan hasil jika kelompok kontrol sehat memiliki perbedaan yang signifikan ( $p < 0,05$ ) dengan kelompok minggu ke-24 ( $p = 0,000$ ) dan minggu ke-32 ( $p = 0,000$ ). Namun untuk kelompok kontrol sehat memiliki perbedaan yang tidak

signifikan dengan kelompok minggu ke 16 ( $p=0.054$ ). Hal ini mengindikasikan bahwa terjadi autoimunitas pada mencit pada minggu ke-24 dan minggu ke-32.

## 6.2 Pengaruh Pristane terhadap Terjadinya Proteinuria

Pristane menginduksi kompleks imun yang memediasi terjadinya glomerulonefritis pada mencit BALB/c dan mencit SJL, dengan adanya deposit glomerular IgG dan komplemen, proliferasi sel, serta proteinuria. (Rottman dan Willis, 2010). Penelitian yang dilakukan oleh Satoh *et al.*, (1995) menemukan bahwa mencit BALB/c yang diinjeksi oleh pristane secara intraperitoneal tidak hanya menunjukkan peningkatan autoantibodi tetapi juga didapatkan adanya proteinuria yang signifikan. (Satoh, *et al.*, 1995).

Pada penelitian sebelumnya oleh didapatkan proteinuria  $\geq +3$  dimulai pada minggu ke-30 (bulan ke-7,5) dan meningkat secara signifikan. (Hanno *et al.*, 2001). Pada penelitian ini didapatkan hasil yang tidak jauh berbeda dan mendukung penelitian tersebut. Pada kelompok kontrol, minggu ke-8 dan minggu ke-16 didapatkan proteinuria derajat 0 (jernih), +1 (10 mg/dl), dan +2 (50-200 mg/dl) dan pada kelompok minggu ke-24 dan minggu ke-32 didapatkan proteinuria derajat +3 (200-500 mg/dl) dan +4 ( $>500$  mg//dl) yang nilainya sesuai dengan kriteria *American College of Rheumatology*, jika didapatkan proteinuria  $\geq 500$  mg/dl dapat dicurigai

sebagai lupus nefritis. Sehingga dapat dikatakan bahwa pristane dapat menimbulkan proteinuria pada penyakit lupus dimulai pada bulan ke-6.

### **6.3 Pengaruh Pristane terhadap Derajat Nefritis Lupus dan Indeks Aktivitas/Indeks Kronisitas**

Penelitian yang paling lama dilakukan oleh Satoh *et al.*, (1995) yang menemukan bahwa mencit BALB/c yang diinjeksi oleh pristane secara intraperitoneal tidak hanya menunjukkan peningkatan autoantibodi tetapi juga didapatkan adanya proteinuria yang signifikan. Selain itu pemeriksaan menggunakan mikroskop cahaya pada ginjal menunjukkan adanya glomerulonefritis proliferasif focal atau diffuse. Pemeriksaan menggunakan mikroskop elektron juga menunjukkan adanya deposit kompleks imun subepitel dan mesangial. Selain itu, imunofluoresen juga menunjukkan adanya penumpukan dari IgM, IgG, dan C3 pada glomerulus dengan distribusi pada mesangial atau mesangiokapiler (Satoh, *et al.*, 1995).

Pada penelitian sebelumnya, didapatkan perubahan morfologis ginjal nefritis lupus kelas IV muncul pada minggu ke-30 (bulan ke-7,5). (Hanno *et al.*, 2001). Pada penelitian ini didapatkan hasil yang tidak jauh berbeda dan mendukung penelitian tersebut. Pada penelitian ini didapatkan adanya perubahan morfologis ginjal secara mikroskopis yang ditandai dengan derajat nefritis lupus serta adanya indeks aktivitas

dan indeks kronisitas. Pemeriksaan dilakukan menggunakan mikroskop cahaya. Pada kelompok kontrol dan kelompok minggu ke-8 terlihat belum didapatkan adanya kelainan histopatologi anatomi dan dianggap sebagai nefritis lupus kelas I. Kelainan ginjal kelas I hanya dapat dibedakan dengan menggunakan metode imunofloresens.

Pada minggu ke-16 menunjukkan adanya perubahan morfologis ginjal ditandai dengan adanya peningkatan jumlah sel mesangial di glomerulus yang dapat diklasifikasikan sebagai nefritis lupus kelas II. Peningkatan sel mesangial ini menandakan adanya proses inflamasi di glomerulus. Pada minggu ke-16 juga mulai didapatkan adanya indeks aktivitas dengan didaptkannya *Glomerular infiltration* sebagai salah satu penanda indeks aktivitas. Indeks aktivitas mulai menunjukkan perbedaan yang signifikan ( $p < 0,05$ ) terhadap kelompok kontrol pada bulan ke-4 ( $p = 0.002$ ), bulan ke-6 ( $p = 0.002$ ) dan bulan ke-8 ( $p = 0.003$ ).

Pada minggu ke-24 dan minggu ke-32 didapatkan gambaran nefritis lupus kelas III dan kelas IV yang tampak dengan adanya *focal* dan *diffuse* nefritis lupus dengan gambaran lesi aktif maupun lesi kronis. Didapatkan pula adanya *glomerular sklerosis* serta *interstitial fibrosis* yang menandakan peningkatan dari indeks kronisitas. Hal ini menunjukkan bahwa semakin lama, proses inflamasi semakin meningkat dan menunjukkan lesi ke arah kronis.

Peningkatan keparahan Nefritis lupus tidak lepas dari peran sitokin IL-6 yang disekresikan di dalam tubuh mencit LES yang meningkatkan diferensiasi sel B menjadi sel plasma yang menghasilkan antibodi yang kemudian akan menghasilkan

antibodi kompleks yang terdeposisi di dalam glomerulus dan menimbulkan manifestasi nefritis lupus. IL-6 ternyata juga meningkatkan proliferasi sel mesangial pada mencit, dan berperan sebagai mediator utama terjadinya kerusakan jaringan (Marcoet *al.*,2010).

#### **6.4 Keterbatasan Penelitian**

Meskipun demikian, penelitian ini masih jauh dari sempurna. Masih terdapat beberapa kelemahan yang harapannya dapat diperbaiki pada penelitian selanjutnya. Pada penelitian ini terjadi kesalahan pada pengambilan sampel darah minggu ke-8 sehingga kadar ANA tidak dapat diukur pada periode waktu tersebut. Selain itu, sampel urin untuk pemeriksaan proteinuria sedikit susah diperoleh karena keterbatasan waktu dan alat.