

BAB 6

PEMBAHASAN

6.1 Karakteristik Mencit LES

Lupus eritematosus sistemik (LES) adalah penyakit autoimun prototipikal yang tidak diketahui asal-usulnya, ditandai dengan manifestasi klinis yang berbeda-beda. LES dapat hadir dengan beberapa karakteristik imunologis dari segi normal yaitu produksi berbagai autoantibodi, adanya kompleks imun yang bersirkulasi dan penurunan tingkat komplemen. Penyakit ini ditandai dengan gangguan pada sistem kekebalan tubuh yang melibatkan sel B, sel T, dan sel dari garis keturunan monositik, yang menghasilkan aktivasi sel B poliklonal dan peningkatan jumlah sel penghasil antibodi.

Manifestasi imunologi dan klinis LES yang umum pada mencit strain ini meliputi sel B dan T yang hiperaktif (kehadiran dan interaksi satu sama lain diperlukan untuk penyakit), titer tinggi beberapa autoantibodi yang diarahkan terhadap antigen nuklear, pembersihan kompleks imun yang kurang baik, dan fatal imun glomerulonephritis. Mencit LES mengalami ruam kulit, radang sendi, dan faktor imunoglobulin (Ig) M rheumatoid.

6.2 Peran Sel Dendritik Matur pada LES

Lupus Eritematosus Sistemik (LES) atau yang lebih sering disebut dengan Systemic Lupus Erytematosus (SLE) merupakan penyakit autoimun kronis dan kompleks (Zhu, 2007). Pada penderita lupus, antigen dsDNA dari dalam tubuh akan merangsang respon imun untuk memproduksi APC yaitu sel dendritik yang berperan penting dalam regulasi respon imun adaptif. Sel dendritik mampu menangkap antigen, memprosesnya, dan mempresentasikannya ke permukaan sel dengan molekul kostimulator (Wieder et al., 2003). Sehingga menyebabkan rusaknya self-tolerance yang diikuti dengan adanya aktivasi dari kaskade sistem imun. Sel T memiliki peranan penting dalam fase induksi dan ekspansi dari perkembangan LES. Sel T terlibat dalam proses toleransi sentral dan perifer. *Self-antigen* dipresentasikan oleh sel dendritik kepada sel T yang autoreaktif. Ikatan dengan molekul signaling di permukaan, seperti sel T reseptor, dengan ligandnya menyebabkan terjadinya aktivasi sel T. Sel T juga membantu aktivasi sel B yang autoreaktif sehingga menghasilkan autoantibodi. Pada akhirnya, sel T juga memfasilitasi terjadinya kerusakan jaringan pada target organ (Pravita et al, 2012).

6.3 Pengukuran Jumlah Sel Dendritik Matur

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental murni (*true experimental*) laboratorik *in vivo* dengan menggunakan mencit Balb/C sebagai subjek penelitian yang sebelumnya diinjeksikan pristane untuk induksi LES dan kemudian diinjeksikan *self-antigen dsDNA* dalam berbagai dosis secara berurutan dan bertahap satu kali per minggu selama tiga minggu. Studi bertujuan untuk meneliti pengaruh induksi pristane terhadap presentase Sel Dendritik pada darah limpa

mencit Balb/C model LES. Menurut Zhou, (2010) induksi pristane 0.5 ml menyebabkan mencit Balb/C menjadi model LES pada minggu ke empat setelah di induksi. Oleh karena itu, dilakukan pengamatan terhadap beberapa marker yang menunjukkan manifestasi LES pada mencit akibat induksi pristane.

Berdasarkan penilaian secara deskriptif dan statistik menurut penilaian kualitatif terhadap jumlah Sel Dendritik matur yang diambil dari darah limpa, maka dapat disimpulkan bahwa *self-antigen dsDNA* mempunyai efek desensitisasi respon imun terhadap Sel Dendritik matur dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Pada analisis data uji normalitas *Shapiro-Wilk* dan homogenitas *Levene* menunjukkan bahwa sampel distribusi normal dan homogen, sehingga dapat dilakukan uji statistik parametrik. Uji statistik parametrik yang digunakan antara lain *One-Way ANOVA dan Post Hoc LSD*. Berdasarkan hasil uji statistik *One-Way ANOVA* didapatkan nilai signifikansi 0.039 ($p < 0.05$). Hasil ini ditunjang oleh uji *Post Hoc LSD*, tetapi pada uji ini hasil tidak menunjukkan angka yang signifikan, sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan antara masing-masing kelompok dosis.

Berdasarkan data hasil penelitian, kelompok dosis B dengan (Mean \pm SD 1.13 \pm 1.06) merupakan hasil yang paling mendekati kelompok kontrol negatif (Mean \pm SD 1.12 \pm 0.24), yang artinya kelompok dosis B memiliki hasil yang terbaik. Hal ini menunjukkan bahwa adanya daya desensitisasi respon imun oleh *self-antigen dsDNA* terhadap jumlah Sel Dendritik matur.

6.4 Desensitisasi *self-antigen dsDNA* menginduksi Treg

Terapi desensitisasi pertama kali diperkenalkan oleh Noon & Freeman tahun 1911, untuk pengobatan polinosis. Bersamaan dengan penelitian ini, telah dilaksanakan penelitian lain oleh Sudarwi (1998) yang menguji terapi desensitisasi sebagai terapi alternatif terhadap *Rheumatoid Arthritis (RA)*. Jenis ekstrak alergen yang dipakai adalah Laprin M1, Laprin M2, Laprin L5, dan Laprin L6. Antigen tersebut disuntikkan secara berulang dan teratur lama kelamaan akan merangsang imunoblast menghasilkan "*blocking antibody*" terutama jenis IgG sehingga reaksi alergi tidak akan terjadi. Penelitian tersebut dilakukan selama 80 minggu. Hasil penelitian tersebut menyatakan bahwa angka keberhasilan mencapai 84,50%. Selain itu telah dilakukan penelitian juga oleh Larche & Wraith (2005) yang meneliti tentang vaksin terapeutik berbasis peptida untuk penyakit alergi (kucing dan *bee venom*) dan autoimun (*multiple sclerosis, type 1 diabetes, dan rheumatoid arthritis*). *Self-antigen* peptida larut dapat mengikat langsung ke sel dendritik matur di jaringan limfoid dan dapat mengaktifkan sel T *regulatory*, yang dapat mewujudkan respons autoimun. Hal ini menyebabkan hipersensitivitas sel T dan manifestasi penyakit. Terapi peptida yang memperluas kolam sel T menyebabkan *down-regulation* sel dendritik matur.

Sebuah studi serupa menunjukkan bahwa suntikan berulang dari sel dendritik yang diturunkan sumsum dari sumsum tulang belakang yang dipasteurisasi secara permanen melindungi terhadap induksi penyakit autoimun berikutnya, melalui pembentukan sel T CD4 + yang menghasilkan IL-10. Secara keseluruhan, penelitian ini menyiratkan bahwa sel dendritik adalah *Antigen Presenting Cell (APC)* yang paling mungkin untuk induksi toleransi setelah pemberian peptida terlarut.

Dibandingkan dengan penelitian yang terdahulu, peneliti juga berusaha mendesensitisasi sel dendritik matur agar tidak terjadi pembentukan autoantibodi melalui pemberian *self-antigen dsDNA*. Mekanisme yang mungkin menyebabkan fenomena ini adalah peningkatan aktivitas T regulator yang akan mensupresi aktivasi sel dendritik matur. Dengan penurunan aktivasi sel dendritik matur maka presentasi *self-antigen dsDNA* juga menurun sehingga aktivasi sel T dan sel B yang autoreaktif menurun. Penurunan aktivitas dari sel T dan sel B juga menurunkan terjadinya manifestasi klinis dan kerusakan target organ pada LES.

Walaupun hipotesis ini terbukti, penelitian ini juga memiliki beberapa kelemahan, seperti lama durasi pemberian dosis terapi yang terlalu singkat menyebabkan tidak optimalnya daya desensitisasi *self-antigen dsDNA*. Penyebab lain adalah jumlah mencit yang terlalu sedikit, yaitu 20 menyebabkan hasil rerata kurang meluas dan risiko meninggalnya mencit yang besar dapat mengancam kegagalan pada penelitian ini.