

BAB 6

PEMBAHASAN

6.1 Karakteristik Subyek Penelitian

Hasil penelitian menunjukkan bahwa jenis kelamin subyek penelitian seratus persen wanita, selama penelitian berlangsung tidak didapatkan sampel laki-laki. Frekuensi ini lebih tinggi dibandingkan dengan kepustakaan yang menyatakan bahwa rasio wanita dibanding pria adalah 9-13:1 (Nusbaum *et al.*, 2020). Hal ini berkaitan dengan faktor hormonal utama yang berperan pada kejadian LES yaitu hormon estrogen. Studi dari Yurino *et al* (2004) dalam (Yuliasih, 2020) pada hewan coba menunjukkan bahwa estrogen meningkatkan proliferasi sel B dan sintesis antibodi. Pada pasien SLE didapatkan kadar estrogen dan prolaktin yang tinggi dibanding populasi normal. Dibuktikan pada pasien LES kadar estradiol lebih tinggi pada wanita yang menderita SLE. Reseptor estrogen dan prolaktin terdapat pada sel B, sel T, makrofag dan sel endotel. Estrogen pada LES mengaktifkan proliferasi sel T dan sel B. Efek lain estrogen yaitu memicu sekresi sitokin dan meningkatkan fungsi sitokin. Pengaruh estrogen pada sel T diduga melalui peningkatan calcineurin yang mempermudah dimerisasi *Nuclear Factor Activated T-Cells* (NFAT). NFAT merupakan faktor transkripsi IL-2. Sitokin ini berfungsi untuk diferensiasi sel T sehingga mempengaruhi keseimbangan Th1 dan Th2, yang mengakibatkan Th2 lebih dominan sehingga terjadi gangguan keseimbangan antara sitokin anti-inflamasi dan pro-inflamasi (Yuliasih, 2020).

Median usia pada penelitian ini adalah 25 tahun dengan mayoritas usia pasien adalah kelompok usia reproduksi (21 – 34,5 tahun), hal ini sesuai dengan pernyataan bahwa LES dapat terjadi pada semua kelompok usia dengan angka

kejadian paling sering pada usia produktif (Fava *et al.*, 2019). Hal yang sama juga dinyatakan oleh Tsokos, *et al* (2016) dalam Engli (2018) yang menyatakan LES cenderung terjadi pada wanita usia reproduksi 15 – 44 tahun (Engli *et al.*, 2018). Hal ini kemungkinan selain karena faktor hormonal yang diperankan oleh estrogen, juga melibatkan faktor lingkungan misalnya paparan matahari, gangguan tidur, umur saat menstruasi awal, serta stres psikososial (Rees *et al.*, 2017).

6.2 Hubungan kadar ANA dengan derajat proteinuria pada pasien LES

Salah satu manifestasi serius LES adalah Nefritis Lupus (NL). Hingga saat ini keterlibatan ginjal dalam LES tetap menjadi prediktor terkuat dari morbiditas dan mortalitas secara keseluruhan. Kondisi kelainan ginjal pada LES ditandai oleh deposit kompleks imun pada glomerular seperti deposisi IgG dan komplemen yang diikuti oleh rekrutmen leukosit yang berujung pada inflamasi. Beberapa sumber aktivator kompleks imun adalah anti-nuklear yang beredar di sirkulasi, anti-C1q, autoantibodi anti glomerular yang reaktif, partikel apoptosis teropsonisasi dan *neutrophil extracellular traps* (NET) (Davidson, 2016). Akumulasi dari kelainan ginjal LES dapat berujung pada perburukan ginjal yang dikategorikan menjadi LN apabila kerusakannya memenuhi kriteria LN oleh ACR, diantaranya yaitu dalam pemeriksaan laboratorium ditemukan proteinuria persisten >500mg per hari atau >3+ melalui stik urinalisis, dan/atau ditemukannya sedimen urine yaitu silender selular yang mengandung sel darah merah, hemoglobin, silinder granular atau campuran (Dooley, 2013)

Sensitivitas pemeriksaan ANA antara 90% - 95% untuk diagnosis LES, (Larosa *et al.*, 2016). Proteinuria adalah ciri khas dari lupus yang melibatkan ginjal. Saat ini proteinuria merupakan *biomarker* urine utama yang telah digunakan dalam

sistem penilaian yang divalidasi untuk mengukur aktivitas penyakit, seperti *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI) dan kriteria *American College of Rheumatology* (ACR).

Hasil penelitian ini menunjukkan hubungan yang bermakna ($p=0,019$) dengan kekuatan korelasi sedang/moderat ($r=0,411$) dan arah hubungan yang positif antara tingginya kadar ANA dengan derajat proteinuria yang diukur dengan tes carik celup, yang berarti makin tinggi kadar ANA makin berat derajat proteinuria. Hal ini dapat memberikan informasi bahwa kadar ANA yang tinggi harus diwaspadai terhadap timbulnya proteinuria pada pasien LES. Hal ini berkaitan dengan manifestasi paling umum LES yaitu nefritis lupus akibat pembentukan autoantibodi (ANA) yang selanjutnya akan terbentuk deposit imun kompleks di glomerulus ginjal, akan memproduksi sitokin dan mengaktifasi kaskade inflamasi melalui komplemen, mengakibatkan inflamasi pada jaringan ginjal dan memberikan gambaran proteinuria. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya oleh Rahnawi Pradesta (2014) pada 43 pasien LES terdapat 26 pasien (69,8%) mengalami positif proteinuria. Hasil penelitian serupa oleh Engli *et al* (2018) yang melakukan pemeriksaan autoantibodi pada 53 pasien LES namun sudah dengan kriteria lupus nefritis juga menunjukkan bahwa pasien dengan kadar anti-ds DNA yang tinggi secara bermakna mengalami proteinuria. Oleh karena itu pemeriksaan urine sangat penting dilakukan pada setiap penderita LES, apalagi nefritis seringkali asimtomatis pada pasien lupus, sehingga diharapkan dengan diagnosis yang lebih awal serta pemberian terapi yang sesuai akan dapat membantu mengurangi risiko kerusakan ginjal dan mempunyai prognosis yang lebih baik.

6.3 Perbedaan kadar ANA dengan berbagai derajat proteinuria pada pasien LES

Penelitian ini membagi derajat proteinuria dalam tiga kelompok, yaitu protein urine negatif (-), proteinuria ringan (protein urine *trace* dan protein +1), dan proteinuria sedang-berat (Protein +2 dan +3) yang diukur dengan tes carik celup. Hasil uji beda antara kadar ANA dengan berbagai kelompok derajat proteinuria menunjukkan perbedaan signifikan dengan nilai $p=0,033$ ($p<0,05$), sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan bermakna kadar ANA dengan berbagai derajat proteinuria pada pasien LES. Hal ini menjadikan pemeriksaan protein urine sangat penting untuk dilakukan karena proteinuria berperan penting pada lupus, merupakan indikator kerusakan glomerulus yang sangat sensitif dan tidak invasif.

Analisis perbedaan antara kadar ANA pada ketiga kelompok protein urine didapatkan perbedaan kadar ANA yang signifikan ($p<0,05$), yaitu pada kelompok protein urin negatif dengan kelompok proteinuria ringan. Perbedaan kadar ANA yang signifikan ($p<0,05$) juga didapatkan pada kelompok protein urine negatif dengan kelompok proteinuria sedang-berat. Hal ini menunjukkan bahwa tingginya kadar ANA cenderung memberikan gambaran adanya proteinuria pada pasien LES. Adanya autoantibodi (ANA) yang terdeposit sebagai kompleks imun di glomerulus ginjal, mengakibatkan peningkatan sitokin proinflamasi, mengaktifasi sistem komplemen serta menarik sel neutrophil dan mononuclear (MN) ke ginjal yang menimbulkan *membrane attack complex* (MAC) sehingga mengakibatkan terjadinya inflamasi, fibrosis dan berlanjut menjadi kerusakan glomerulus ginjal. Kerusakan glomerulus ginjal mengakibatkan bocornya protein dan terdeteksi di dalam urine. Namun hasil penelitian ini tidak didapatkan perbedaan bermakna kadar ANA pada kelompok proteinuria ringan dan proteinuria sedang-berat

($p > 0,05$), hal ini kemungkinan karena jumlah sampel yang tidak banyak, sehingga perbedaan rata-rata antara proteinuria yang ringan dengan yang berat tidak besar, menyebabkan perbedaan menjadi tidak bermakna.

Hasil penelitian ini juga menunjukkan bahwa kadar ANA yang tinggi pada pasien LES tidak selalu disertai dengan proteinuria, terdapat 10 sampel (31,25%) dengan kadar ANA ≥ 1 COI namun dengan protein urine negatif. Hal ini menunjukkan bahwa belum ada keterlibatan ginjal saat pasien didiagnosis lupus secara klinis. Hal ini merupakan prognosis baik, karena diagnosis lebih awal serta perbaikan manajemen terapi berdampak pada penurunan mortalitas lupus. Sebaliknya, data penelitian ini juga menunjukkan ada 1 pasien LES (3,13%) dengan kadar ANA < 1 COI (Negatif) namun disertai dengan proteinuria sedang-berat. Hal ini perlu dipertimbangkan untuk melakukan pemeriksaan ANA dengan menggunakan metode yang berbeda yang memiliki sensitivitas dan spesivitas yang lebih baik, misalnya ANA IFA atau melakukan pemeriksaan lanjutan untuk mendapatkan spesivitas pemeriksaan yang lebih baik. Pengulangan pemeriksaan ANA perlu dipertimbangkan juga mengingat adanya manifestasi klinik yang nyata dan mengingat perjalanan dan progresivitas penyakit lupus yang dinamis.

Mengingat pentingnya pemeriksaan urine sebagai penanda diagnostik dan prognostik yang sensitif dan tidak invasif dalam mendeteksi keterlibatan ginjal pada LES, maka pemeriksaan protein urine bersamaan dengan pemeriksaan ANA untuk pasien dengan kecurigaan LES sangat diperlukan, karena komplikasi terbanyak dari LES adalah nefritis, sehingga diharapkan dengan diagnosis yang lebih awal serta pemberian terapi yang sesuai akan dapat membantu mengurangi risiko kerusakan ginjal dan mempunyai prognosis yang lebih baik.