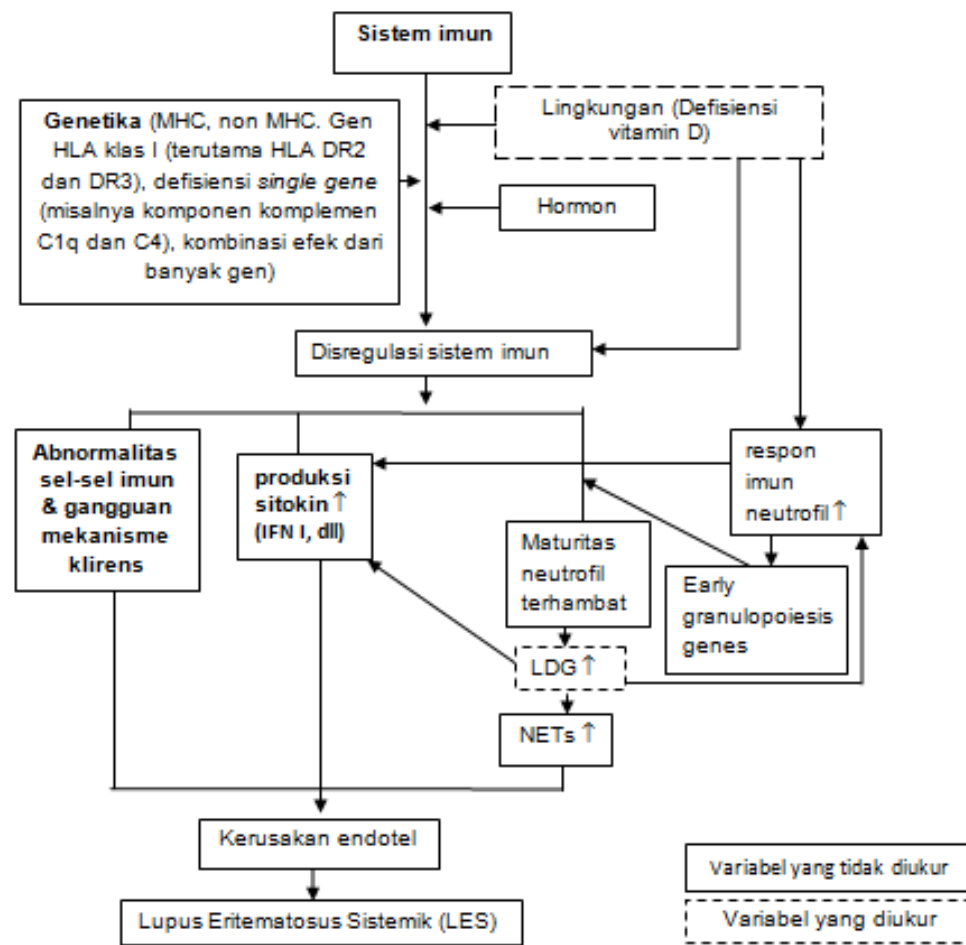


BAB 3

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep Penelitian



Gambar 3.1 Kerangka konsep penelitian

3.2 Penjelasan Kerangka Konsep Penelitian

Lupus Eritematosus Sistemik (LES) merupakan gangguan autoimun multisistem dengan manifestasi klinis yang luas. (Cervera, et al., 2009). Perkembangan LES secara khusus berhubungan dengan gangguan pada

imunitas adaptif dan *innate* (Denny, F.M.*et al*, 2010). Patogenesisnya sangat kompleks dan belum terlalu jelas. Berbagai faktor seperti genetik, hormon, dan lingkungan diketahui mempunyai peran penting dalam mekanisme penyakit tersebut. Kombinasi semua faktor tersebut mengakibatkan disregulasi sistem imun seperti gangguan mekanisme klirens dan gangguan aktivitas supresi sel-sel imun oleh sel-sel supresor sehingga terjadi aktifitas limfosit B berlebihan yang menyebabkan pembentukan berbagai antibodi. Defek pada regulasi imun seperti klirens sel-sel apoptotik dan kompleks imun menjadi kontributor terjadinya LES. Deposisi kompleks antigen-antibodi (kompleks imun) akan menimbulkan gangguan pada berbagai organ dan jaringan. Mekanisme tersebut mendasari semua kelainan patologi utama yang terjadi pada LES seperti inflamasi, vaskulitis, dan vaskulopati (Mok *and* Lau, 2003; Kalim *et al*, 2011).

Berbagai sitokin jumlahnya berlebih pada LES, termasuk *granulocyte colony stimulating factor* (G-CSF yang penting untuk produksi neutrofil dalam memenuhi kebutuhan yang meningkat selama infeksi tetapi tidak mutlak diperlukan untuk *granulocytopoiesis*) atau IFN I, yang dapat meningkatkan mobilisasi prekursor neutrofil dari sumsum tulang atau menghambat diferensiasinya menjadi granulosit yang matang. IFN I disintesis lebih tinggi pada neutrofil lupus daripada neutrofil kontrol dan meningkat signifikan pada kelompok LDG. LDGs menginduksi sitotoksitas sel endotel dan mensintesis IFN I pada level yang cukup untuk mengganggu kapasitas sel progenitor endotel untuk berdiferensiasi menjadi sel matur (Kaplan, 2011; Denny, M.F, *et al.*, 2010).

Vitamin D memiliki efek sebagai imunomodulator terhadap sel-sel imun, seperti limfosit T, limfosit B, granulosit, monosit, dan sel dendrit. Masing-masing sel imun tersebut mengekspresikan VDR dan memproduksi enzim *1 α -Ohase* dan

24-hydroxylase sehingga mereka mampu memproduksi 1,25(OH)₂D aktif secara lokal (Kamen *et al.*, 2010). Bentuk 1,25(OH)₂D berperan sebagai agen immunosupresif pada sel limfosit. Pemberian vitamin D juga terbukti dapat menurunkan sitokin – sitokin pro inflamasi (Schleithoff *et al.*, 2006). Bentuk 1,25(OH)₂D ini juga berperan sebagai agen immunosupresif pada sel neutrofil yang merupakan sel granulosit. Vitamin D dapat menurunkan produksi mediator inflamasi dan intermediet reaktif oksigen pada neutrofil. Hal tersebut dimungkinkan karena vitamin D dapat menginduksi gen 5 – LOX dan mensupresi COX-2 yang akan mengkatalisa produksi *anti-inflammatory eicosanoids* seperti lipoksin dan menurunkan sintesis prostaglandin. Rasio 5-LOX/COX-2 inilah yang dikontrol oleh vitamin D untuk menekan reaksi berlebih dari netrofil (Hirsch *et al.*, 2011). Dengan demikian, rendahnya kadar vitamin D akan meningkatkan respon imun neutrofil sehingga produksi sitokin pro inflamasi meningkat.

Meningkatnya respon imun neutrofil juga akan meningkatkan *early granulopoiesis genes*. Pada studi yang dilakukan nakou *et al.*, regulasi *granulopoiesis-related genes* sebagian besar meningkat pada LES. Ekspresi gen yang meningkat ini termasuk beberapa '*early granulopoiesis genes*' yang regulasinya juga meningkat pada studi LDGs *gene array*. Observasi ini didukung studi sebelumnya yang menunjukkan bahwa profil ekspresi gen granulosit PBMC (*peripheral blood mononuclear cell*) yang diobservasi pada pasien pediatri dengan LES konsisten dengan pasien yang dilaporkan karena granulosit imatur yang banyak (myeloblas dan promyelosit). Profil ekspresi gen granulosit PBMC yang meningkat ini bertepatan dengan adanya neutrofil imatur di sampel darah tepi. Penemuan ini mendukung bahwa LDGs dapat menunjukkan penyimpangan imatur yang berasal dari sumsum tulang yang mungkin menetap atau menyebar

di darah dan atau jaringan lain pada pasien dengan LES. (Kaplan, 2011; Borregaard, 2010). Dengan demikian, meningkatnya respon imun neutrofil akan meningkatkan jumlah pembentukan LDGs.

Selain memediasi peningkatan respon proinflamasi, LDGs pada pasien LES dewasa juga meningkatkan respon sitotoksik dibandingkan autolog neutrofil densitas normal. LDGs ini siap menginduksi kematian sel endotelial dan secara spontan membentuk *neutrofil extracellular traps* (NETs) (Singh *et al.*, 2014).

NETs dicirikan sebagai serat kromatin yang berhubungan dengan protein granular yang dilepaskan ke ruang ekstraseluler dengan tujuan untuk membunuh dan membuat mikroba yang menginvasi tidak bergerak selama proses kematian sel yang disebut NETosis. Sebagai tambahan dari peran antrimikrobalnya, bukti terbaru menunjukkan bahwa NETs dapat menginduksi kerusakan endotelial dan membuka molekul penstimulasi imun yang poten. (Carmona-rivera dan Kaplan, 2013).

3.3 Hipotesis Penelitian

1. Terdapat perbedaan antara kadar vitamin D serum pada pasien LES dengan kadar vitamin D serum kontrol.
2. Terdapat perbedaan antara jumlah LDGs pada pasien LES dengan jumlah LDGs pada kontrol.
3. Terdapat korelasi negatif antara kadar vitamin D serum dengan jumlah LDGs pada pasien LES.