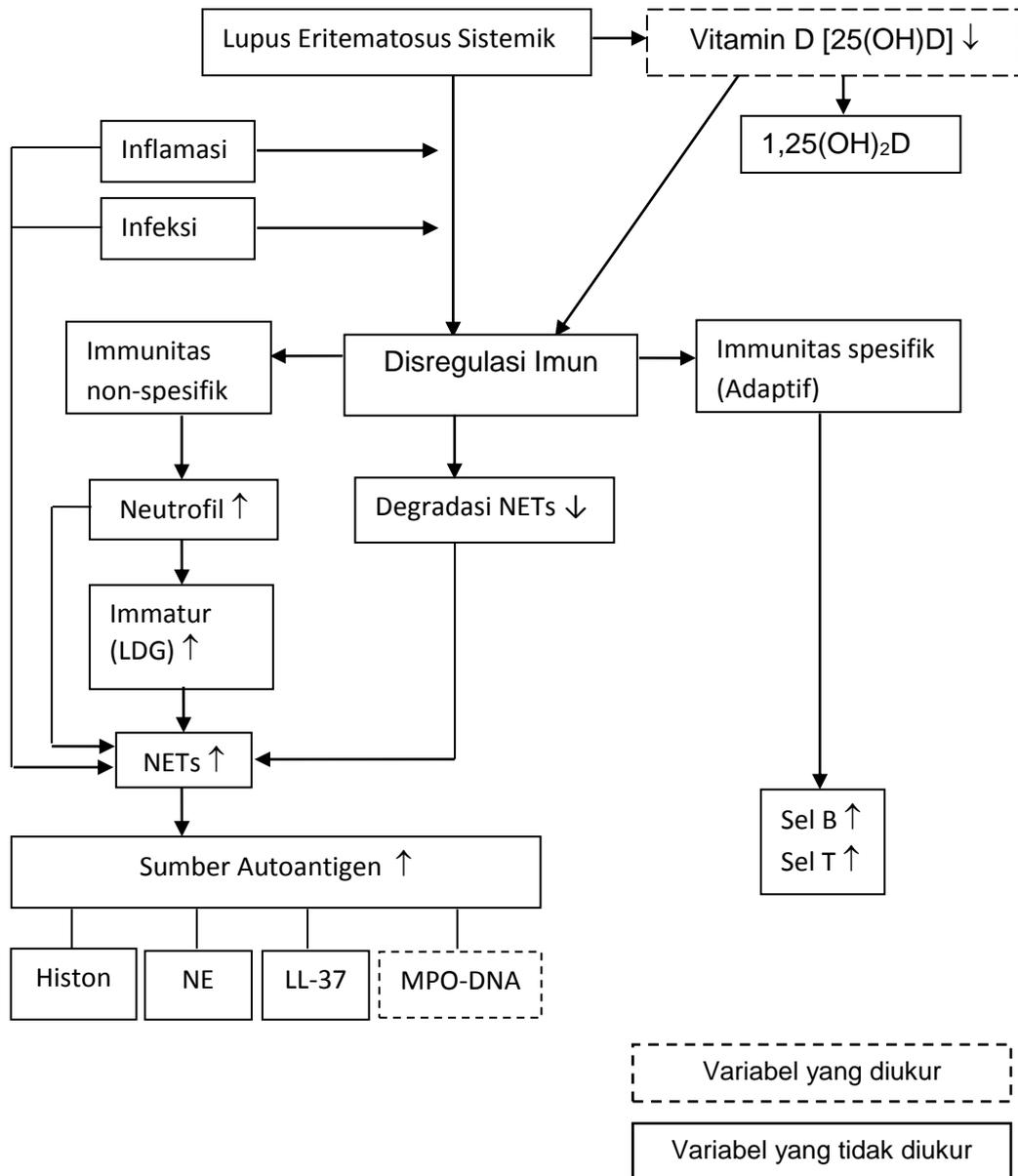


BAB 3

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTHESIS

3.1 Kerangka Konsep Penelitian



Gambar 3.1. Bagan Kerangka Konsep Penelitian

3.2 Penjelasan Kerangka Konsep Penelitian

LES dikarakteristikan dengan respon imun melawan antigen nuklear endogen. (Bertsias *et al.*, 2012). Tidak ada *single factor* sebagai penyebab LES, dimana faktor genetik, lingkungan, hormonal, infeksi dan abnormalitas molekul sel-sel imun dapat sebagai faktor predisposisi terjadinya LES (Cervera, *et al.*, 2009). Kombinasi semua faktor tersebut mengakibatkan disregulasi sistem imun yang mana memegang peranan penting dalam patogenesis LES.

Disregulasi imun yang terjadi tidak hanya pada sel-sel imun spesifik (adaptif) melainkan juga pada sel-sel imun non-spesifik (innate). Pada PBMC pasien LES, ditemukan jenis netrofil yang abnormal yang disebut *low-density granulocytes* (LDGs). LDGs memiliki kemampuan yang tinggi untuk mensintesis NETs (Lande *et al.*, 2011). Netrofil pada pasien LES yang lebih rentan untuk membentuk NETs serta adanya gangguan degradasi NETs menjadikan jumlah pembentukan NETs pada pasien LES meningkat. NETosis dikarakteristikan dengan pelepasan aktif dari serabut kromatin nuklear (Fuchs *et al.*, 2007). Berbagai macam autoantigen diduga berada didalam dan menempel pada serabut kromatin NETs, termasuk *citrullinated histones* dan berbagai protein bakterisidal dan/atau enzim seperti *cathelicidin LL-37*, *neutrophil elastase* (NE) dan *myeloperoxidase* (MPO) (Neeli *et al.*, 2008 ; Papayannopoulos *et al.*, 2010). Peran potensial netrofil dalam eksternalisasi autoantigen dan faktor modifikasi DNA inilah yang menimbulkan reaksi kompleks autoimunitas lebih lanjut.

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 -Oase* dan *24-hydroxylase* sehingga mereka mampu memproduksi 1,25(OH)₂D aktif secara

lokal (Kamen *et al.*, 2010). Bentuk 1,25(OH)₂D ini juga berperan sebagai agen immunosupresif pada sel netrofil yang merupakan sel granulosit. Vitamin D dapat menurunkan produksi mediator inflamasi dan intermediet reaktif oksigen pada netrofil. 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).

Kadar vitamin D yang sangat rendah (<10 ng/ml) didapatkan pada 22 pasien LES yang mempunyai manifestasi nefritis dan fotosensitif. Hasil tersebut menunjukkan bahwa defisiensi vitamin D merupakan faktor resiko untuk LES dan memerlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui peran vitamin D dalam prevensi atau pengobatan pasien LES (Marco *et al*, 2010)

3.3 Hipotesis

Terdapat hubungan antara kadar vitamin D serum dengan jumlah pembentukan NETs pada pasien LES.