

## BAB 2

## TINJAUAN PUSTAKA

## 2.1 Lupus Erythematosus Sistemik (LES)

LES merupakan penyakit multisistemik dengan etiologi dan patogenesis yang belum jelas. Terdapat banyak bukti bahwa patogenesis LES bersifat multifaktor yang melibatkan lingkungan, genetik, dan hormonal. Gangguan mekanisme pengaturan imun berperan penting terhadap LES. Peningkatan T *helper*, gangguan sel B, dan perubahan dari sel Th1 ke Th2 (Munoz, *et al*, 2005; Mok dan Lau, 2003; Sumariyono, 2003; Hanh, 1992). Akibatnya terjadi hiperaktivitas sel B poliklonal, peningkatan antibodi, hipergammaglobulinemia, dan kompleks imun (Mok, 2003). Pembersihan kompleks imun oleh fagosit mengalami gangguan pada pasien LES sehingga menghambat eliminasi kompleks imun dari sirkulasi dan jaringan. Hal ini diduga akibat penurunan jumlah CR1 yang merupakan reseptor untuk komplemen dan terjadi gangguan fungsi dari reseptor pada permukaan sel. Gangguan *clearance* ini juga diduga akibat ketidakcukupan fagositosis IgG2 dan IgG3 (Munoz, *et al*, 2005; Mok C, 2003)

Pada pasien LES ditemukan defek pada produksi sitokin. Penurunan produksi IL-1 dan IL-2 dapat berpengaruh terhadap fungsi sel T dan sel B. Disamping itu ditemukan pula penurunan respon sel T<sub>reg</sub> terhadap IL-2 yang mengakibatkan fungsinya menurun sehingga fungsi sel Th seakan lebih meningkat. Sebaliknya hiperaktivitas sel B disebabkan oleh hipersensitivitas sel Th terhadap IL-2 (Mok C dan Lau S, 2003; Dean, *et al*, 2000).

Selain itu, pada pasien LES terjadi peningkatan apoptosis sehingga menyebabkan peningkatan kebocoran antigen intraseluler yang memicu terjadinya autoimun dan membentuk kompleks imun. Dalam keadaan normal, sel– sel yang apoptosis akan dicerna oleh makrofag pada fase awal dari apoptosis tanpa merangsang terjadinya inflamasi dan respon imun. Kegagalan *clearance* dari sel – sel yang apoptosis diduga disebabkan oleh

defek jumlah dan kualitas protein komplemen seperti C2, C4, atau C1q. Beberapa studi menunjukkan bahwa terjadinya autoantibodi pada LES akibat dua perubahan mayor, yaitu meningkatnya apoptosis limfosit dan monosit dalam sirkulasi dan kesalahan pengenalan autoantigen yang dilepaskan selama apoptosis (Mok C, 2003; Salmon M dan Gordon C, 1999; Ballestar, *et al*, 2006).

Mekanisme yang mendasari perburukan gejala klinik pada pasien LES adalah ketidakseimbangan antara respon inflamasi dengan antiinflamasi. Terjadi peningkatan jumlah dan aktivitas sel Th17 sebagai efektor yang berperan dalam regulasi respon inflamasi dan penurunan jumlah Treg yang berperan sebagai supresor imun. Berbagai penelitian membuktikan bahwa terjadi peningkatan aktivitas dari sel Th17 dan penurunan aktivitas Treg (Yang, *et al*, 2011). Sel Th17 mensekresi IL-17 (Fossiez, *et al*, 1996).

**Tabel 2.1 Manifestasi Klinis Pasien LES**

Sistem Organ	Manifestasi Klinis	%
Sistemik	Mudah lelah, lemah, demam, penurunan berat badan	95
Muskuloskeletal	Artalgia, mialgia, dan miopati	95
Darah	Anemia, hemolisis, leucopenia	85
Kulit	Ruam malar, ruam diskoid, ruam kulit, fotosensitif	80
Neurologi	Sindrom otak organik, psikosis, kejang	60
Kardiopulmoner	Pleuritis, perikarditis	60
Renal	Proteinuria, sedimentasi	50
Gastrointestinal	Anoreksia, mual, asites, vaskulitis	45
Trombosis	Arterial dan venosa	15
Okuler	Konjungtivitis	15
Kehamilan	Abortus berulang, preeklamsia, kematian janin dalam rahim	30

Sedangkan diagnosis LES didasarkan pada kriteria American Rheumatology Collage (ACR) 1997 yang memuat 11 kriteria. Untuk menegakkan diagnosis LES terhadap pasien cukup memenuhi 4 dari 11 kriteria di bawah ini (Robbins, *et al*, 2007).

**Tabel 2.2 Kriteria Diagnosis LES Menurut ACR 1997**

Kriteria	Pengertian
Ruam Malar	Eritema malar (eminensia malar atau lipatan nasolabial), datar, atau menonjol
Ruam Diskoid	Bercak eritema menonjol dengan gambaran bersisik keratosis dan sumbatan folikular; Lesi yang lebih lama dapat ditemukan gambaran bersisik atrofi
Fotosensitivitas	Ruam kulit akibat reaksi abnormal terhadap sinar matahari, didapat dari anamnesis atau observasi dokter
Uklus Mulut	Ulser mulut (nasofaring) yang biasanya tidak nyeri
Artritis non Erosif	Melibatkan dua/lebih sendi perifer dengan ciri nyeri, bengkak atau efusi

Serositis	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Pleuritis : Riwayat nyeri pleuritik atau <i>pleural friction rub</i> dapat didengar oleh dokter atau ada bukti efusi pleura</li> <li>b. Perikarditis : Bukti hasil elektrokardiogram (EKG) atau <i>pericardial friction rub</i> dapat didengar oleh dokter atau ditemukan bukti efusi perikardium.</li> </ul>
Gangguan Ginjal	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Proteinuria menetap &gt; 0,5g/hari</li> <li>b. Adanya cetakan seluler</li> </ul>
Gangguan Neurologi	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Kejang tanpa ada penyebab lain</li> <li>b. Psikosis tanpa ada penyebab lain</li> </ul>
Gangguan Hematologi	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Anemia haemolitik</li> <li>b. Leukopenia &lt;4000/mm<sup>3</sup> pada dua kali/lebih pemeriksaan</li> <li>c. Limfopenia &lt;1500/mm<sup>3</sup> pada dua kali/lebih pemeriksaan</li> <li>d. Trombositopenia &lt;100000/mm<sup>3</sup> bukan karena obat</li> </ul>
Gangguan Imunologi	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. antiDNA atau antiSm positif</li> <li>b. Positif antibodi antifosfolipid berdasarkan:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>i. Kadar antibodi IgG atau IgM antikardiolipin abnormal</li> <li>ii. Hasil positif antikoagulan lupus menggunakan metode standar</li> <li>iii. Hasil tes sifilis yang positif palsu selama 6 bulan dengan konfirmasi dari tes imobilisasi <i>Treponema pallidum</i> atau tes floresensi absorpsi antibodi <i>Treponema pallidum</i></li> </ul> </li> </ul>
Antibodi Antinuklear (ANA)	Titer ANA yang abnormal berdasarkan tes imunofloresensi yang tidak disebabkan oleh obat yang mengakibatkan sindrom lupus.

Gambaran klinis yang nampak pada pasien LES senantiasa berubah- ubah sepanjang waktu. Hal ini disebabkan fluktuasi antara keadaan remisi dan eksaserbasi, manifestasi klinis yang muncul, dan kerusakan ireversibel sehingga sulit menentukan keadaan seorang pasien LES (Strand V, 2004; Boers *et al*, 2005). Beberapa tahun terakhir telah dikembangkan suatu standar untuk mengukur derajat inflamasi pada pasien LES dan berhasil divalidasi (Lam dan Petri, 2005), diantaranya adalah British Isles Lupus Assesment Group (BILAG), the European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM), the Systemic Lupus Activity Measure (SLAM), dan the SLE Disease Activity Index (SLEDAI). Setiap indeks tersebut lebih mengutamakan fungsi klinis daripada fungsi penelitian (Houssiau *et al*, 2002; Alarcon *et al*, 2003; Ong, 2005; Petri *et al*, 2004) namun dapat diterapkan baik untuk pengawasan klinis atau penelitian kesehatan.

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS DISEASE ACTIVITY INDEX  
SLENA MODIFICATION

Physician Global Assesment \_\_\_\_\_

0 1 2 3  
None Mild Med Severe

Beri tanda centang (√) apabila *descriptor* ditemukan atau ada dalam periode 10 hari sebelumnya

Nilai	Deskripsi	Definisi
8	Kejang	Onset segera, tidak disebabkan metabolik, infeksi, atau obat
8	Psikosis	Perubahan kemampuan menjalani aktivitas normal yang disebabkan gangguan persepsi realita. Meliputi: halusinasi, inkoheren, gangguan asosiasi, gangguan isi pikiran, pikiran tidak logis, ganjil, dan katatonik.

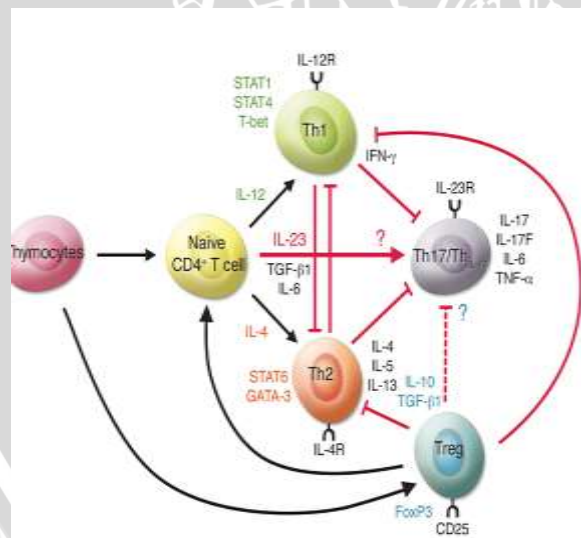


8	Sindrom Otak Organik	Perubahan fungsi mental dengan gangguan orientasi, ingatan, dan kecerdasan dengan gejala klinis fluktuatif beronset cepat. Meliputi kesadaran berkabut, kesulitan memusatkan perhatian, tidak mampu memperhatikan lingkungan sekitar, dan setidaknya salah satu dari gangguan persepsi, bicara inkoheren, insomnia, mengantuk siang hari, atau gangguan aktivitas psikomotor. Semua itu jika tidak dipicu oleh metabolisme, infeksi, atau obat
8	Gangguan visual	Perubahan retina meliputi cytooid body, perdarahan retina, eksudasi koroid, neuritis optik yang tidak disebabkan hipertensi, infeksi atau obat.
8	Gangguan Saraf Kranialis	Neuropati nervus kranialis jalur sensori atau motorik
8	Sakit Kepala	Nyeri kepala berat persisten, bisa jadi migrain tapi tidak membaik dengan pemberian analgesi
8	CVA	CVA dengan onset baru yang tidak disebabkan arteriosklerosis
8	Vaskulitis	Ulkus, <i>gangrene</i> , bengkak nodul pada jari, periungal, infarksi, perdarahan splinter, biopsi atau angiogram yang membuktikan vaskulitis
4	Arthritis	Melibatkan lebih dari 2 sendi yang nyeri dan inflamasi
4	Myositis	Kelemahan otot proksimal yang disebabkan peningkatan kreatinin fosfokinase/adolase atau perubahan elektromiogram atau biopsi myositis
4	<i>Urinary Cast</i>	Heme-glanular atau warna eritrosit
4	Hematuria	Eritrosit > 5/lapang pandang yang bukan disebabkan batu ginjal, infeksi, atau sebab lain
4	Proteinuria	Lebih dari 0,5mg/hari.
4	Pyuria	Leukosit > 5/lapang pandang yang bukan disebabkan oleh infeksi
2	Ruam baru	Onset baru atau ruam berulang karena inflamasi
2	Alopecia	Onset baru atau rekuren yang abnormal, <i>patchy</i> , atau kehilangan rambut difus
2	Ulkus Mukosa	Onset baru atau rekuren pada oral atau nasal
2	Pleurisy	Nyeri dada dengan adanya <i>pleural rub</i> atau efusi.
2	Pericarditis	Nyeri perikardium yang diiringi oleh salah satu dari gesekan ( <i>rub</i> ), efusi, atau konfirmasi EKG
2	<i>Low Complement</i>	C3 atau C4 berada di bawah batas normal
2	Peningkatan ikatan DNA	Di atas batas normal atau >25% <i>binding by Farr assay</i>
2	Demam	Suhu tubuh > 38°C yang bukan disebabkan infeksi
2	Trombositopen	Jumlah <100000 platelet/mm <sup>3</sup>
2	Leukopen	Jumlah <3000 leukosit/mm <sup>3</sup>

## 2.2 FoxP3 dan IL-23R

FoxP3 adalah golongan *winged-helix* dari faktor transkripsi yang bertindak sebagai “master regulator” dalam perkembangan fungsi supresi dari sel Treg (Ziegler, 2006). Defek genetik pada FoxP3 menyebabkan IPEX syndrom (Immune dysfunction, Polyendocrinopathy, Entero-pathy, X-linked syndrome) pada manusia (Ziegler, 2006; Khattri *et al*, 2003). FoxP3 krusial dalam perkembangan dan fungsi dari Treg (Hori *et al*, 2003; Fontenot *et al*, 2003; Khattri *et al*, 2003). FoxP3 merupakan penanda terbaik untuk Treg (Sakaguchi *et al*, 1995; Fontenot *et al*, 2003; Sakaguchi, 2005; Campbell dan Ziegler, 2007; Dieckmann *et al*, 2001)

IL-23R adalah reseptor sitokin tipe I yang dikode pada suatu unit reseptor untuk IL-23. IL-23R bekerja dengan melibatkan JAK2 dan menempel pada STAT3. IL-23R berpasangan dengan IL-12RB1 yang dibutuhkan untuk persinyalan IL-23. IL-23 menginduksi diferensiasi sel T CD4<sup>+</sup> naif menjadi sel Th17 yang sangat patogenik yang menghasilkan IL-17, IL-6, dan TNF $\alpha$ , tanpa menginduksi IFN $\gamma$  dan IL-4. IL-23 menaikkan perkembangan sel T CD4<sup>+</sup> yang mampu memproduksi IL-17 dengan jalur yang berbeda dari diferensiasi Th1 dan Th2 (Iwakura dan Ishigame, 2006). IL-23/IL-17 memegang peran dalam progresifitas inflamasi kronik. Sel dendritik dan makrofag menghasilkan IL-23 (Chen, *et al*, 2006) yang menaikkan jumlah sel Th17 sehingga terjadi peningkatan IL-17 yang mendasari respon inflamasi dengan berbagai mediator, seperti TNF- $\alpha$  dan IL-1 (Cua *et al*, 2003; Murphy *et al*, 2003). Proses inflamasi kronik yang dimediasi oleh IL-23 melalui dua jalur: aktivasi Th17 dan induksi IL-6/IL-1 (Iwakura dan Ishigame, 2006).



**Gambar 2.1 Mekanisme diferensiasi** (Iwakura dan Ishigame, 2006).

### 2.3 Vitamin A

Vitamin A mengatur berbagai macam fungsi seluler seperti proliferasi, diferensiasi, dan kematian sel melalui dua reseptor spesifik dalam nukleus: Retinoic Acid Receptor (RAR,

termasuk subunit  $\alpha$ ,  $\beta$ , dan  $\gamma$ ) dan Retinoic X Receptor (RXR), termasuk subunit  $\alpha$ ,  $\beta$ , dan  $\gamma$ , yang berfungsi sebagai ligand faktor transkripsi *inducible* (Mangelsdorf dan Evans, 1995; Chambon, 1996; collins, 2002; Winoto dan Littman, 2002).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa vitamin A bersinergi dengan TGF- $\beta$  menginduksi sel *Treg* (Coombes *et al.*, 2007; Sun *et al.*, 2007; Benson *et al.*, 2007; Mucida *et al.*, 2007) dengan meningkatkan FoxP3 (Xiao *et al.*, 2008) dan menghambat perkembangan IL-17 yang diinduksi TGF- $\beta$  plus IL-6 (Mucida *et al.*, 2007). Vitamin A meningkatkan asetilasi histon pada regio FoxP3 (Kang *et al.*, 2007) sehingga meningkatkan aktivasi dan ekspresi gen FoxP3 (Jenuwein dan Allis, 2001). Vitamin A menghambat perkembangan sel Th17 dan menurunkan ekspresi IL-23R yang diinduksi IL-6/IL-21 (Xiao *et al.*, 2008) sedangkan persinyalan dari IL23/IL-23R sangat dibutuhkan untuk menstabilkan perkembangan dan fungsi patogenik sel Th17 (McGeachy *et al.*, 2007).

#### 2.4 Keterkaitan IL-23R, Sel *Treg*, Vitamin A, dan Patogenesis LES

Sistem imun dikendalikan oleh berbagai jenis sel dan faktor yang diproduksi oleh sel-sel imun. Diantara semua jenis sel imun, sel T CD4<sup>+</sup> naif memainkan peran penting dalam regulasi imun dengan mengaktivasi atau supresi sel imun. Sel T CD4<sup>+</sup> dapat berdiferensiasi menjadi beberapa jenis sel *Helper*, bergantung pada sitokin yang menginduksi (Weaver *et al.*, 2007).

Seperti yang telah dipaparkan sebelumnya, kondisi autoimunitas berkembang dari ketidakseimbangan imunitas adaptif, dimana terjadi peningkatan aktivitas sel Th17 dan penurunan produksi sel *Treg* (Elias *et al.*, 2008). Sel *Treg* merupakan sel yang mensupresi respon imun yang berlebihan (Afzali *et al.*, 2007) sedangkan sel Th17 justru memediasi terjadinya penyakit autoimun pada hewan coba (Langrish *et al.*, 2005).

Sel Th17 dan sel *Treg* berasal dari proses diferensiasi sel yang sama, yaitu sel T CD4<sup>+</sup> naif. Untuk menjadi sel Th17, sel T CD4<sup>+</sup> mengekspresikan IL-23R sebagai reseptor untuk IL-23. IL-23 menaikkan perkembangan sel T CD4<sup>+</sup> yang mampu memproduksi IL-17

yang menimbulkan gejala kronis pada pasien LES (Wong *et al*, 2000). Sementara sel T berasal dari sel T CD4<sup>+</sup> naif yang mengekspresikan FoxP3 yang merupakan faktor transkripsi yang berperan dalam perkembangan dan fungsi supresi dari sel Treg (Campbell dan Ziegler, 2007). Defisiensi ekspresi FoxP3 meningkatkan potensi terjadinya autoimunitas seperti pada pasien LES (Alvarado-Sanchez *et al.*, 2006)..

Ketidakeimbangan imunitas adaptif yang menjadi cikal timbulnya penyakit autoimun diduga berasal dari kekurangan intake vitamin A. Penelitian yang dilakukan oleh Bae *et al* (2002) menunjukkan bahwa serum pasien LES menunjukkan kadar vitamin A lebih rendah daripada pada orang normal. Hal tersebut diperkuat oleh penelitian lain yang membuktikan bahwa vitamin A dapat meningkatkan ekspresi FoxP3 dan menghambat ekspresi IL-23R (Xiao *et al*, 2008).

## 2.5 Ketela Rambut

Sistematika tanaman ketela rambut sebagai berikut (Rukmana, 1997)

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Subdivisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledonae
Ordo	: Convolvulales
Familyl	: Convolvulaceae
Genus	: Ipomoea
Spesies	: <i>Ipomoea batatas</i> .

Ketela rambut adalah tanaman dikotil tahunan dengan batang panjang menjalar dan daun berbentuk jantung hingga bundar yang bertopang daun tegak. Bagian tengah batang tempatnya tumbuh cabang lateral biasanya bengkok dan bergantung pada panjang ruas batang, dapat dilihat berupa semak (Rubatzky dan Yamaguchi, 1998).

Ketela rambut mempunyai keragaman jenis yang cukup banyak. Ketela rambut ungu merupakan bahan pangan yang mengandung vitamin dan mineral yang dibutuhkan tubuh, seperti vitamin A, vitamin C, vitamin E, kalsium, dan zat besi (OECD, 2010). Kadar vitamin A

yang terkandung di ketela rambat ungu berkisar 100 $\mu$ g hingga lebih dari 26600 $\mu$ g dari tiap 100g (Van Jaarsveld *et al.*, 2005; Van Jaarsvel *et al.*, 2006). Bahkan semua hampir semua kebutuhan nutrisi dapat diperoleh dari ketela rambat dengan kadar yang bervariasi (OECD, 2010). Berikut adalah daftar kandungan kimia ketela rambat menurut Kotecha dan Kadam (1998).

**Tabel 2.3 Kandungan Kimia Ketela Rambat**

Komponen	Jumlah
Kadar Air (%)	72,84
Pati (%)	24,28
Protein (%)	1,65
Gula Reduksi (%)	0,85
Mineral (%)	0,95
Asam Askorbat (mg/100g)	22,7
Kalium (mg/100g)	204,0
Sulfur (mg/100g)	28,0
Kalsium (mg/100g)	22,0
Magnesium (mg/100g)	10,0
Natrium (mg/100g)	13,0
Zat Besi (mg/100g)	0,59
Mangan (mg/100g)	0,355
Vitamin A (IU/100g)	20063,0
Energi (kJ/100g)	441,0