

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Lupus Eritematosus Sistemik (LES)

Penyakit LES merupakan 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). Akibatnya terjadi hiperaktivitas sel B poliklonal, peningkatan antibodi, hipergammaglobulinemia, dan kompleks imun (Mok dan Lau, 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 fagositosis IgG2 dan IgG3 oleh makrofag yang tidak adekuat (Munoz, *et al*, 2005)

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 Treg 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).

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 dan Lau, 2003).

LES mempunyai manifestasi yang bermacam-macam dan menyerang berbagai sistem organ sehingga sulit untuk didiagnosis. Adapun manifestasi pada pasien LES adalah :

Tabel 2.1 Manifestasi Klinis Pasien LES Menurut Kusuma (2007)

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

Penilaian penyakit SLE sangat penting untuk dokter karena digunakan sebagai dasar untuk keputusan pengobatan. Aktifitas penyakit perlu dibedakan

dari kerusakan karena hal ini memiliki implikasi penting untuk prognosis jangka panjang dan pengobatan yang tepat. Beberapa divalidasi global dan indeks aktivitas organ-spesifik secara luas digunakan dalam evaluasi pasien SLE (Urowitz dan Gladman 1998). Diantaranya, *European Consensus Lupus Activity Measure (ECLAM)*, *the British Isles Lupus Assessment Group Scale (BILAG)*, *the Lupus Activity Index (LAI)*, *the National Institutes of Health SLE Index Score (SIS)*, *the Systemic Lupus Activity Measure (SLAM)*, and *the SLE Disease Activity Index (SLEDAI)*. Indeks ini telah dikembangkan dalam pengamatan jangka panjang. Dalam penelitian dan telah terbukti menjadi prediktor kuat kerusakan dan kematian, dan mencerminkan perubahan pada aktivitas penyakit. Selain itu, mereka telah divalidasi terhadap masing-masing lainnya. Di rekomendasikan untuk menggunakan salah satu dari indeks untuk memantau aktivitas penyakit. ECLAM dan SLEDAI lebih nyaman untuk digunakan dalam praktek sehari-hari (Bertsias, 2012).

Tabel 2.2 Kriteria Lupus Eritematosus Sistemik Menurut ACR 2012

Kriteria	Definisi
Bercak malar (<i>Butterfly rash</i>)	Eritema datar atau menimbul yang menetap didaerah pipi, cenderung menyebar ke lipatan nasolabial
Bercak discoid	Bercak eritema yang menimbul dengan <i>adherent keratotic scaling</i> dan <i>follicular plugging</i> , pada lesi lama dapat terjadi parut atrofi
Fotosensitif	Bercak dikulit yang timbul akibat paparan sinar matahari, pada anamnesis atau pemeriksaan fisik
Ulkus mulut	Ulkus mulut atau nasofaring, biasanya tidak nyeri
Arthritis	Arthritis nonerosif pada dua atau lebih persendian perifer, ditandai dengan nyeri tekan, bengkak atau efusi
Serositis	a. Pleuritis Riwayat <i>pleuritic pain</i> atau terdengar <i>pleural friction rub</i> atau terdapat efusi pleura pada pemeriksaan fisik <i>atau</i>

	<p>b. Perikarditis Dibuktikan dengan EKG atau terdengar <i>pericardial friction rub</i> atau terdapat efusi pericardial pada pemeriksaan fisik</p>
Gangguan ginjal	<p>a. Proteinuria persisten > 0,5 g/hr atau pemeriksaan +3 jika pemeriksaan kuantitatif tidak dapat dilakukan <i>atau</i> b. <i>Cellular cast</i> : eritrosit, Hb, granular, tubular atau campuran</p>
Gangguan saraf	<p>a. Kejang Tidak disebabkan oleh obat atau kelainan metabolic (uremia, ketoasidosis atau ketidak seimbangan elektrolit) <i>atau</i> b. Psikosis Tidak disebabkan oleh obat atau kelainan metabolic (uremia, ketoasidosis atau ketidak seimbangan elektrolit)</p>
Gangguan darah	<p>Terdapat salah satu kelainan darah : Anemia hemolitik dengan retikulositosis Lekopenia < 4000/mm³ pada 1 pemeriksaan Limfopenia < 1500/mm³ pada 2 pemeriksaan Trombositopenia < 100.000/mm³ tanpa adanya intervensi obat</p>
Gangguan imunologi	<p>Terdapat salah satu kelainan : Anti ds-DNA di atas titer normal Anti Sm (Smith) (+) Antibodi fosfolipid (+) berdasarkan kadar serum IgG atau IgM antikardiolipin yang abnormal Anti koagulan lupus (+) dengan menggunakan tes standar Tes sifilis (+) positif palsu, paling sedikit selama 6 bulan dan dikonfirmasi dengan ditemukannya <i>Treponema palidum</i> atau antibodi treponema</p>
Antibodi antinuklear (ANA)	<p>Test ANA (+)</p>

(Evalina, 2012)

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, 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, i, 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.

2.2 Lupus Nefritis (LN)

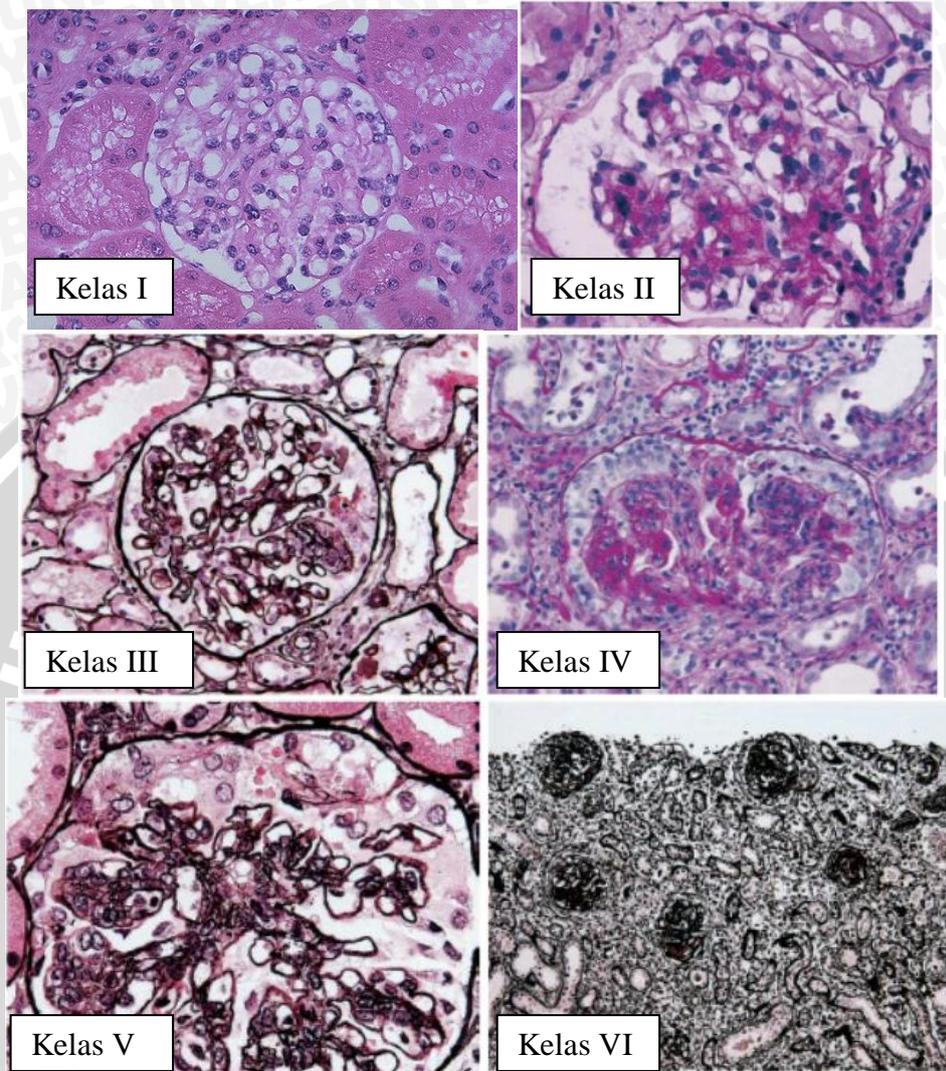
Lupus nefritis (LN) merupakan komplikasi paling serius dari lupus eritematosus sistemik karena penderita LES yang mengalami lupus nefritis maka prognosisnya telah buruk. 50 % dari pasien lupus mengembangkan LN selama berjalannya penyakit (Patschan *et al.*, 2006). Pada LN terjadi luka mikrovaskuler

yang dipicu oleh kompleks imun yang mengendap di mesangium glomerulus dan jaringan interstisial dalam sel epitel tubulus proksimal (Lewis dan Schwartz, 2005).

Pengendapan kompleks imun memprakarsai pelepasan faktor inflamasi yaitu sitokin dan kemokin yang menyebabkan terjadinya inflamasi kronis. Proses ini akan menghasilkan sistem fagosit mesangial mengakibatkan pengendapan kompleks imun subendotelial menjadi sasaran migrasi dan infiltrasi monosit (Lewis dan Schwartz, 2005). Migrasi dan infiltrasi ini merupakan respon umum dari system imun bawaan yang melepas protease inflamatory yang menyebabkan luka endothelial dan proliferasi. Respon dari sistem imun bawaan berupa peningkatan aktivasi system imun adaptif yang akan memicu maturasi dan aktivasi infiltrasi sel T yaitu T helper 2 lymphocytes (Th2), T helper 1 (Th1), and T helper 17 (Th17) (Lewis dan Schwartz, 2005).

Tabel 2.3 Klasifikasi *Staging Nefritis Lupus* (WHO, 2004)

Kelas	Gambaran patologi anatomi
I	Glomeruli normal. Perubahan mesangial minimal.
II	Mesangial proliferaatif NL. Perubahan mesangial diffuse dan hiperseluler.
III	Fokal segmental proliferaatif NL. Perubahan mesangial diffuse dengan hiperseluler dan atau deposit epimembranous segmental.
IV	Diffuse NL (mesangial/mesangiocapillary berat dengan deposit subendotelial yang nyata. Deposit mesangial selalu ada, dan seringkali deposit subepitelial).
V	Membranous NL. Hiperseluler mesangial ringan. Deposit epimembranous.
VI	Sklerosing NL tahap lanjut.



Gambar 2.1 Klasifikasi *Staging* Nefritis Lupus (Hugh R *et al.*, 2005)

2.3 Vitamin A sebagai Antioksidan

Antioksidan adalah zat yang dapat menetralkan radikal bebas sehingga atom yang tidak berpasangan mendapat pasangan elektron sehingga tidak reaktif lagi. Antioksidan melumpuhkan radikal bebas dengan memberikan elektron kepadanya sehingga tidak lagi menjadi radikal bebas pada bagian-bagian tubuh. Antioksidan memusnahkan radikal bebas. Peran antioksidan adalah membantu sistem pertahanan tubuh bila ada unsur pembangkit penyakit memasuki dan menyerang tubuh (Kosasih, 2004).

Antioksidan adalah senyawa yang dapat memberikan elektronnya kepada molekul radikal bebas sehingga dapat memutus reaksi berantai dari radikal bebas. Menurut sumbernya, terdapat tiga macam antioksidan yaitu (1) Antioksidan yang diproduksi oleh tubuh; (2) Antioksidan alami yang dapat diperoleh dari tumbuhan atau hewan; dan (3) Antioksidan sintetik yang dibuat dari bahan-bahan kimia (Kumalaningsih, 2006).

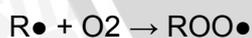
Zat antioksidan yang alami terdapat pada sayur-sayuran, buah-buahan segar, dan rempah-rempah, yaitu senyawa fenolik atau polifenol yang dapat berupa golongan flavonoid, turunan asam sinamat beberapa mineral antara lain: seng, selenium dan tembaga, beberapa vitamin antara lain: vitamin A, vitamin C, vitamin E (Anonim, 2008).

Antioksidan juga digunakan untuk melindungi komponen makanan yang bersifat tidak jenuh (mempunyai ikatan rangkap), terutama lemak dan minyak. Mekanisme kerja antioksidan secara umum adalah menghambat oksidasi lemak. Tahapannya adalah sebagai berikut:

I. Inisiasi



II. Propagasi



III. Terminasi



(Almatsier, 2004).

Senyawa antioksidan alami tumbuhan umumnya adalah senyawa fenolik atau polifenolik yang dapat berupa golongan flavonoid, turunan asam sinamat, kumarin, tokoferol, dan asam-asam organik. Senyawa antioksidan alami polifenolik dapat bereaksi sebagai pereduksi, penangkap radikal bebas,

pengkelat logam, dan peredam terbentuknya singlet oksigen (Kumalaningsih, 2006).

Vitamin A adalah istilah umum untuk suatu kelompok senyawa yang memiliki aktivitas biologi dari retinol. Sumber utama vitamin A adalah pigmen karotenoid (α -karoten, β -karoten dan β -kriptoxantin). Diantara semua senyawa karotenoid, β -karoten yang paling efisien diubah menjadi retinol. α -karoten dan β -kriptoxantin juga diubah menjadi vitamin A, tetapi tidak seefisien β -karoten (ODS, 2006).

Vitamin A bersifat sebagai antioksidan karena dapat mendonorkan elektronnya kepada radikal bebas. Mekanisme kerja vitamin A sebagai antioksidan adalah dengan pemutusan ikatan rangkap (Silalahi, 2006).

2.3.1 Keterkaitan Vitamin A dan Patogenesis LES

Pada lupus eritematosus sistemik terdapat pembentukan/deposisi immune kompleks dalam ginjal menghasilkan peradangan intra-glomerular dengan adanya peran leukosit, aktivasi dan proliferasi sel-sel ginjal (Bertsias, 2012). Sehingga terbentuk sel radang pada ginjal yang ditunjukkan dengan symbol SR dalam pewarnaan HE (Gambar 2.1) dan Immunofluorescence Staining (Gambar 2.2).

Vitamin A memiliki 2 bentuk aktif yang dapat dicerna tubuh, yaitu retinil palmitat dan beta karoten (Pressman, 2000). Beta karoten, salah satu bentuk vitamin A, merupakan senyawa dengan aktivitas antioksidan yang mampu menangkal radikal bebas. Beta-karoten memiliki aktivitas anti-inflamasi dengan menghambat ekspresi gen pro-inflamasi melalui penekanan aktivasi NF κ -B. Pada kondisi SLE saat NF κ -B menurun disertai dengan penurunan jumlah pada IL-8 (Bai, *et al*, 2005).

2.4 Ketela Rambat

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Spermatophyta
Subdivisi	: Angiospermae
Kelas	: Dicotyledonae
Ordo	: Convolvulales
Familyl	: Convolvulaceae
Genus	: Ipomoea
Spesies	: <i>Ipomoea batata</i> (Rukmana, 1997)



Sumber : MIG Corp, 2010

Gambar 2.2 *Ipomoea batatas*

Ketela rambat merupakan sumber karbohidrat dan sumber kalori (energi) yang cukup tinggi. Kandungan karbohidrat ketela rambat menduduki peringkat keempat setelah padi, jagung, dan ubi kayu. Vitamin yang terkandung dalam ketela rambat adalah vitamin A (betakaroten), vitamin C, thiamin (B1), dan riboflavin (vitamin B12). Sedangkan mineral yang terkandung dalam ketela rambat adalah zat besi (Fe), fosfor, kalsium (Ca), dan Natrium (Na). Kandungan zat gizi lainnya yang terdapat dalam ketela rambat adalah protein, lemak, serat kasar, kalori, dan abu (Juanda dkk, 2009).

Berikut adalah tabel perbandingan kandungan gizi ubi jalar ungu, putih dan kuning (Rukmana, 2008):

Tabel 2.4 Perbandingan kandungan Gizi ketela Rambut Ungu, Putih dan Kuning dalam setiap 100 gram bahan segar

No	Kandungan Gizi	Ketela Ungu	Ketela Putih	Ketela Kuning*)
1	Kalori (kal)	123,00	123,00	136,00
2	Protein (g)	1,80	1,80	1,10
3	Lemak (g)	0,70	0,70	0,40
4	Karbohidrat (g)	27,90	27,90	32,30
5	Kalsium (mg)	30,00	30,00	57,00
6	Fosfor (mg)	49,00	49,00	52,00
7	Zat Besi (mg)	0,70	0,70	0,70
8	Natrium (mg)	-	-	5,00
9	Kalium (mg)	-	-	393,00
10	Niacin (mg)	-	-	0,60
11	Vitamin A (SI)	7.700,00	60,00	900,00
12	Vitamin B1 (mg)	0,90	0,90	0,10
13	Vitamin B2 (mg)	-	-	0,04
14	Vitamin C (mg)	22,0	22,0	35,00
15	Air (g)	68,50	68,50	-
16	Bagian yang dapat dimakan	86,00	86,00	-

Keterangan: *) *Food and Nutrition Research Center Hanbook I, Manila*

-) Tidak ada data

(Sumber: *Direktorat Gizi Depkes RI, 1981*)

Dilihat dari kandungan gizinya yang sangat lengkap, ketela rambat dapat memenuhi kebutuhan gizi bagi kesehatan tubuh. Zat-zat yang terkandung di dalamnya dapat mencegah berbagai penyakit, membangun sel-sel tubuh, menghasilkan energi, dan meningkatkan proses metabolisme tubuh. Selain itu, ketela rambat juga mengandung senyawa-senyawa seperti ipomaamarone, furaterpen, koumarin dan polifenol (Juanda dkk, 2009).

Ketela rambat ungu (*Ipomoea batatas var Ayamurasaki*) memiliki kulit dan daging umbi yang berwarna ungu kehitaman (ungu pekat). Ketela rambat ungu

mengandung pigmen anthosianin yang lebih tinggi daripada ketela rambat jenis lain. Pigmennya lebih stabil bila dibandingkan anthosianin dari sumber lain seperti kubis merah, elderberries, dan blueberries (Aripnur, 2010).

Keberadaan senyawa anthosianin pada ketela rambat yaitu pigmen yang terdapat pada ubi alar ungu atau merah dapat berfungsi sebagai komponen pangan sehat dan paling komplet. Sekelompok anthosianin yang tersimpan dalam ketela rambat mampu menghalangi laju kerusakan sel radikal bebas akibat nikotin, polusi udara, dan bahan kimia lainnya. Selain itu, anthosianin juga memiliki kemampuan sebagai antimutagenik dan antikarsinogenik, mencegah gangguan pada fungsi hati, antihipertensi dan menurunkan kadar gula darah (antihiperlipisemik) (Aripnur, 2010).

Ketela rambat putih mengandung 260 mkg (869 SI) betakaroten per 100 gram, ubi merah yang berwarna kuning tersimpan 2900 mkg (9675 SI) betakaroten, ubi merah yang berwarna jingga 9900 mkg (32967 SI). Makin pekat warna jingganya makin tinggi kadar betakarotennya yang merupakan bahan pembentuk vitamin A dalam tubuh (Hasyim dkk, 2008). Kadar vitamin A mencapai 9.900mg/100g umbi atau senilai dengan 20.063 SI (Kotecha dan Kadam, 1998).