

BAB VI

PEMBAHASAN

Mekanisme fagositosis makrofag terjadi apabila adanya bakteri patogen dari berbagai mikroorganisme dikenali terlebih dahulu oleh reseptor makrofag, kemudian baru terjadi opsonisasi dengan komplemen dengan Fc reseptor, dan selanjutnya mikroorganisme tersebut difagositosis oleh sel makrofag. Pada penelitian ini alur pembahasan disesuaikan dengan alur hasil penelitian dan hipotesis yang telah dibuktikan. Pada hasil uji statistik didapatkan bahwa aktifitas fagositosis makrofag intraperitoneal dipengaruhi oleh pemberian vitamin C ($p < 0,001$), dan dosis yang efektif adalah 1,04 mg atau setara dengan 400 mg intravena pada manusia.

Secara keseluruhan peningkatan dosis vitamin C menghasilkan kenaikan fagositosis makrofag yang bermakna, tetapi pada batas dosis tertentu laju kenaikan fagositosis makrofag akan melambat. Berbagai penelitian melaporkan vitamin-C mampu meningkatkan respon imun tubuh. Sitokin aktifator makrofag yang poten adalah IFN- γ . Kiling terhadap bakteri menyangkut proses fagositosis dan pembentukan *Reactive Oxygen Species (ROS)*. Sitokin seperti IFN- γ akan meningkatkan baik endositosis maupun fagositosis oleh monosit. Fagositosis terhadap partikel bakteri dapat ditingkatkan dengan molekul IgG atau komplemen. Setelah bakteri masuk ke dalam fagolisosom sel maka makrofag akan membunuh dengan pembentukan *Reactive Oxygen Species (ROS)* melalui jalur *Reactive Oxygen Intermediates (ROI)*. Proses *killing* terhadap bakteri dibedakan menjadi 2 yaitu untuk bakteri ekstraseluler dan intraseluler. Pada bakteri ekstraseluler, setelah dicerna didalam fagolisosom dengan

menggunakan ROS termasuk NO, maka makrofag ini akan memproses antigen bakteri tersebut dan mengekspresikannya ke permukaan sel makrofag bersama dengan MHC II, yang selanjutnya akan dikenali oleh sel T-Helper CD4 yang akan mensekresikan IFN- γ , IFN- γ ini akan mengaktifasi proses pencernaan dalam fagolisosom makrofag. Sedangkan pada bakteri intraseluler, setelah masuk ke dalam fagolisosom bakteri ini akan masuk ke sitoplasma makrofag dan *survive* didalam APC tersebut. Bakteri akan mempengaruhi sel host untuk mensintesa protein-protein tertentu, yang merupakan antigen yang akan dipresentasikan ke permukaan makrofag bersama MHC I, MHC I ini akan dikenali oleh CD8 yang selanjutnya akan dilakukan proses *killing*.⁵

Penelitian ini menggunakan dosis vitamin C yang bertingkat untuk melihat dosis yang efektif dalam meningkatkan aktifitas fagositosis makrofag intraperitoneal yaitu pada dosis 1,04 mg atau setara dengan 400 mg pada manusia. Hasil simpulan ini didukung bahwa efek vitamin C pada penyakit virus adalah melalui efek imunostimulasi dengan memproduksi molekul imunomodulator, berupa sitokin IFN γ dan IL-2 sebagai respon primer dan tahap awal infeksi, serta produksi IL-1, TNF α dan IL-6 yang berperan jika terjadi respon inflamasi.¹¹ Respon terhadap paparan LPS sistemik, sitokin proinflamasi seperti *tumor necrosis factor* (TNF)- α , interleukin (IL)-1 β , dan interferon- γ diproduksi oleh *host*. Produksi sitokin proinflamasi dan induksi mediator yang lebih distal seperti *nitric oxide*, *platelet activation factor* (PAF), dan prostaglandin menyebabkan hipotensi, perfusi organ inadkuat, dan kematian sel yang berhubungan dengan MODS.^{8,11,12}

Penyuntikan vitamin C mempunyai efek pada mikrovaskular. Pada sepsis terjadi peningkatan NADPH oksidase (Nox) dan menginduksi nitrit okside sintetase

(iNOS) yang dapat meningkatkan reaktif oksigen spesies (ROS) dan peroksinitrit (ONOO⁻). ROS dan ONOO⁻ memperbaiki aliran darah kapiler, fungsi barier kapiler, respon arteri untuk vasokonstriksi dan vasodilatasi. Vitamin C dan dehidroaskorbat (DHA) memasuki sel melalui sodium dependent vitamin C transporter 2 (SVCT2) dan glukosa transporter 1 (GLUT 1). Vitamin C intravaskular bersama ROS dan ONOO⁻ yang menstimulasi tetrahidrobiopterin (BH4) dan dependen endotelial nitrit okside sintetase (eNOS) untuk meningkatkan konsentrasi nitrit okside (NO)¹⁰.

Penurunan kadar vitamin C dalam cairan intraperitoneal dibandingkan dengan pemberian intravena akan terjadi pada kondisi sepsis. Hal ini dibuktikan dengan menurunnya kadar vitamin C intraperitoneal setelah diberikan dosis vitamin C bertingkat. Asam askorbat diangkut ke dalam sel oleh *Specific sodium-dependent Vitamin C Transporter 1* (SVCT1) dan *Specific sodium-dependent Vitamin C Transporter 2* (SVCT2) yang merupakan pengangkut vitamin C yang tergantung natrium. SVCT1 dan SVCT2 ditemukan hampir disemua jaringan termasuk intraperitoneal. Asam dehidroaskorbat diangkut oleh pengangkut glukosa *Glucose Transporters* (GLUT1), GLUT3, dan di dalam jaringan yang sensitif terhadap insulin oleh GLUT4.¹⁰

Pemberian dosis vitamin C dengan dosis bertingkat akan menyebabkan kenaikan kadar vitamin C intraperitoneal. Tingkat kadar vitamin C intraperitoneal memiliki korelasi positif terhadap tingkat aktifitas fagositosis makrofag.