

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Lupus eritematosus sistemik

1. Definisi

Lupus eritematosus sistemik (LES) adalah penyakit sistemik yang mengenai satu atau beberapa organ tubuh, ditandai dengan adanya autoantibodi terhadap *self antigen* khususnya autoantibodi antinukleus (ANA), terutama *antidouble stranded DNA* (antidsDNA). Produksi antibodi ini dapat disebabkan karena hilangnya kontrol limfosit T terhadap aktifitas limfosit B, sehingga menyebabkan hiperaktifitas limfosit B dan produksi antibodi dan autoantibodi spesifik dan non spesifik. Antibodi ini akan membentuk kompleks imun yang terperangkap pada pembuluh darah mikro dan menyebabkan terjadinya inflamasi.^{1,2}

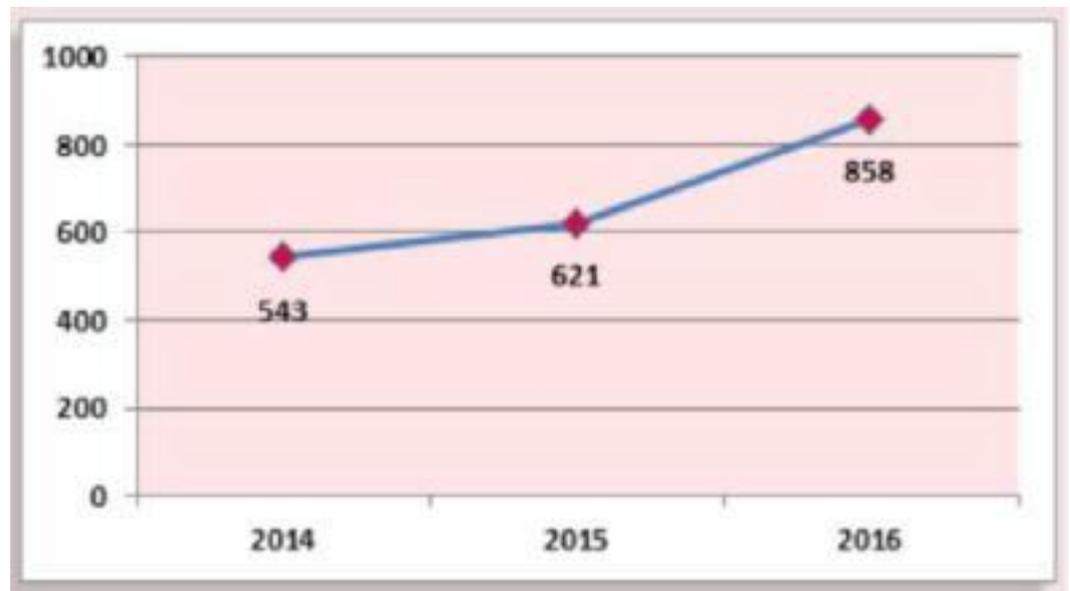
2. Epidemiologi

Prevalensi LES bervariasi tergantung pada wilayah demografi dan etnis.² Data dari *regional referral center* di Los Angeles menyatakan bahwa prevalensi LES di Amerika Serikat adalah 5–10 per 10.000 anak. Pada anak laki-laki prevalensi LES pada usia 1–9 tahun adalah 1 per 100.000 anak, sedangkan prevalensi pada usia 10–19 tahun sedikit meningkat menjadi 1,61 per 100.000 anak.⁴

Prevalensi pada anak perempuan lebih tinggi terutama pada usia pubertas. Pada etnis Kaukasia setelah pubertas terjadi peningkatan prevalensi LES dari 1,27 sebelum pubertas menjadi 4,4 per 100.000 anak setelah pubertas. Anak perempuan etnis Afro-Amerika juga mengalami peningkatan setelah usia pubertas dari 3,72 menjadi 19,86 per 100.000, sedangkan pada anak perempuan dari etnis Asia terjadi peningkatan 6,16 menjadi 31,14 per 100.000 anak.⁴

Berdasarkan data sistem informasi rumah sakit (SIRS) *on line* pada tahun 2016 terdapat 858 rumah sakit yang melaporkan

datanya. Jumlah ini meningkat dua kali lipat dari dua tahun sebelumnya, pertambahan jumlah rumah sakit yang melapor menunjukkan bahwa pelaporan data dan informasi rumah sakit meningkat.²¹



Gambar 2.1.Jumlah rumah sakit yang melapor di Indonesia tahun 2014 – 2016.²⁶

Pada tahun 2016 perhimpunan LES Indonesia (PESLI) mendapatkan rata – rata insiden kasus baru dari delapan rumah sakit di Indonesia adalah sebesar 10,5%

Nama Rumah Sakit	Insiden Kasus Baru
1. RS Cipto Mangunkusumo	22,9%
2. RS Saiful Anwar Malang (2015)	14,5%
3. RS Muhammad Husin Palembang	11,7%
4. Sardjito Yogyakarta (2015-April 2017)	10,6%
5. RS Moewardi Surakarta	10,0%
6. RS Sanglah Denpasar	6,6%
7. RS Kanujoso Djatiwibowo Balikpapan	4,0%
8. RSUD Ulin Banjarmasin	1,2%

Gambar 2.2.Insiden kasus baru di delapan rumah sakit di Indonesia²¹

3. Etiologi

Etiologi LES belum diketahui secara pasti, namun diduga merupakan kombinasi antara faktor genetik, lingkungan, dan faktor hormonal.^{5,22} Hasil akhirnya adalah gangguan imunitas yang ditandai oleh peningkatan aktivitas limfosit B dan T.^{1,4}

a. Genetik

Keluarga dari anak-anak yang mengalami LES banyak memiliki kelainan serologis, hal ini menunjukkan bahwa faktor genetik atau herediter berperan dalam patogenesis penyakit ini.⁴ Penyakit LES disertai dengan kelainan berupa defisiensi herediter komplemen (C1q, C1r, C1s, C4, dan C2) dan imunoglobulin A (IgA), serta kecenderungan timbul pada genotip HLA tertentu (DR2 dan DR3).¹

b. Disregulasi Imun

Jumlah sel B meningkat pada pasien dengan lupus yang aktif dan menghasilkan peningkatan kadar antibodi. Jumlah sel B yang memproduksi IgG di darah perifer berkorelasi dengan aktifitas penyakit. Antibodi IgG anti ds-DNA dengan afinitas tinggi merupakan karakteristik yang disebabkan oleh hipermutasi somatik selama aktivasi sel B.³

Pada LES autoantibodi yang terbentuk ditujukan terhadap antigen yang terutama terletak pada nukleoplasma. Antigen ini meliputi DNA, protein histon, non histon. Antigen dari luar yang akan diproses oleh makrofag *antigen presenting cell* (APC) akan menyebabkan keadaan seperti : apoptosis, aktivasi atau kematian sel tubuh. Antigen tersebut akan diproses seperti umumnya antigen lain oleh APC dan sel B. Peptida ini akan menstimulasi sel T dan akan diikat sel B pada reseptornya dan selanjutnya menghasilkan suatu antibodi yang merugikan tubuh. Antibodi yang dibentuk oleh peptida ini dan antibodi yang dibentuk oleh antigen eksternal akan merusak target

organ. Disisi lain antibodi juga dapat berikatan dengan antigennya untuk membentuk kompleks imun yang dapat merusak berbagai organ didalam tubuh.^{2,3} Selain membentuk autoantibodi sel B juga mempengaruhi presentasi antigen dan respon diferensiasi Sel Th. Terdapat perubahan (shift) ke sel Th2. Akibatnya sitokin cenderung untuk membantu aktivasi sel B melalui IL-10, IL-4, IL-5, dan IL-6.²

c. Hormonal

Hormon steroid tidak menyebabkan LES, mempunyai peranan penting dalam predisposisi penyakit. Adanya defisiensi relatif hormon androgen merupakan karakteristik penyakit LES.¹

d. Faktor Lingkungan

Faktor lingkungan yang berpengaruh antara lain: sinar matahari yang menyebabkan eksaserbasi penyakit, radiasi ultra violet (UV) B yang menginduksi apoptosis, serta infeksi Epstein-Barr virus. Beberapa obat tertentu (seperti: alfa metil dopa, klorpromazin, hidralazin, isoniazid, dan fenitoin) dapat menginduksi terjadinya LES karena obat tersebut dapat bertindak sebagai mediator yang berinterferensi dengan mekanisme homeostasis populasi limfosit.¹⁻⁴

4. Patogenesis

Patogenesis LES juga belum diketahui dengan jelas. Gambaran klinis yang ditemukan terjadi akibat terbentuknya autoantibodi terhadap berbagai antigen jaringan.⁵ Autoantibodi yang paling banyak ditemukan adalah autoantibodi terhadap inti sel yaitu terhadap DNA tubuh sendiri berupa anti dsDNA dan *antisingle stranded DNA* (anti ssDNA). Jenis antibodi lain yang banyak ditemukan terhadap inti sel adalah antiasam ribonukleat (antiRNA), antiSmith, antiRo/SS-A, antiLa/SS-B, antiHiston, dan antifosfolipid.⁵ Limfosit B memegang peran penting dalam patogenesis LES, peningkatannya pada pasien LES menghasilkan

peningkatan kadar antibodi hingga hipergamaglobulinemia, serta mempengaruhi presentasi antigen dan respon diferensiasi sel T *helper*. Pada LES cenderung terjadi anergi atau apoptosis sel T regulator (sel T CD4+ CD25+) dan sel T supresor (sel T CD8+) yang berfungsi untuk menekan hiperaktivitas sel B.^{1,4}

Autoantibodi yang terbentuk akan memicu pembentukan kompleks imun baik disirkulasi yang kemudian mengendap di jaringan, maupun kompleks imun yang terbentuk insitu di dalam jaringan. Kompleks imun akan memicu aktivasi komplemen dan proses inflamasi sehingga terjadi kerusakan jaringan.³ Persistensi kompleks imun ini disebabkan oleh banyaknya komponen autoantibodi yang terbentuk, serta kelelahan sistem retikuloendotelial dalam melakukan pembersihan terhadap kompleks imun.¹

Tabel 2.1. Manifestasi klinis LES pada berbagai organ^{1,2}

Organ	Manifestasi
Konstitusional	Kelelahan, anoreksia, penurunan berat badan, demam yang berkepanjangan.
Muskuloskeletal	Poliartralgia dan artritis, tenosinovitis, miopati, nekrosis aseptik
Kulit	Ruam malar, lesi diskoid, eritema periungual, fotosensitivitas, alopesia, ulserasi mukosa
Renal	Glomerulonefritis, sindrom nefrotik, hipertensi, gagal ginjal
Vaskular	Fenomena Raynaud, retikularis livedo, trombosis, lupus profundus
Jantung	Perikarditis dan efusi, miokarditis, endokarditis Libman-Sacks
Paru	Pleuritis, pneumonitis basilar, atelektasis, perdarahan
Gastrointestinal	Peritonitis, disfungsi esofagus, kolitis
Hati, limpa, kelenjar	Hepatomegali, splenomegali, limfadenopati
Neurologi	Kejang, psikosis, polineuritis, neuropati perifer, stroke, trombosis vena serebralis, pseudotumor serebri, meningitis aseptik, <i>chorea</i> , defisiensi kognitif global, gangguan <i>mood</i>
Mata	Eksudat, papiledema, retinopati

5. Manifestasi klinis

Manifestasi klinis LES sangat bervariasi seperti demam, kelelahan, nyeri persendian, ruam kemerahan (terutama di daerah wajah), fotosensitivitas, hingga penurunan berat badan.⁵ Gejala yang paling

sering muncul pada anak adalah demam, kelelahan, artralgia atau artritis dan ruam kulit. Gejala dapat berlangsung secara intermiten ataupun persisten.² Gejala kelainan LES ditentukan oleh organ yang terkena, gejala pada berbagai organ dapat dilihat pada **Tabel 2.1**.

6. Diagnosis

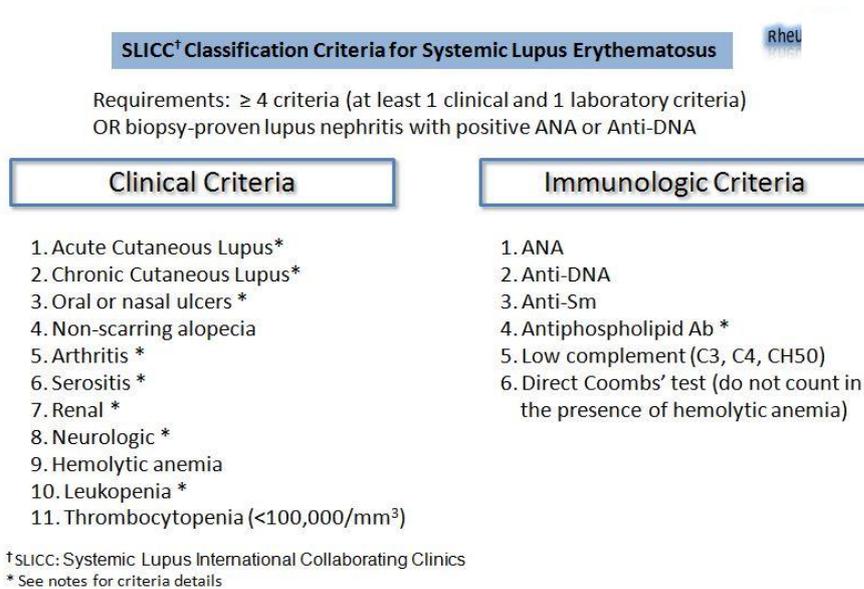
Terkait dengan dinamisnya perjalanan penyakit LES, maka diagnosis dini tidaklah mudah ditegakkan. LES pada tahap awal, seringkali bermanifestasi sebagai penyakit lain misalnya artritis reumatoid, glomerulonefritis, anemia, dermatitis dan sebagainya. Ketepatan diagnosis dan pengenalan dini penyakit LES menjadi penting.

Kriteria diagnosis LES mengacu pada klasifikasi yang ditetapkan oleh *The American College of Rheumatology* (ACR) pada tahun 1982, yang kemudian direvisi pada tahun 1997 (**Tabel 2.2**).²³ Kriteria diagnosis tersebut memiliki sensitivitas 96% dan spesifisitas 100%, bila dapat terpenuhi 4 dari 11 kriteria.^{1,23,24} Meskipun tujuan awal kriteria ini digunakan untuk mengklasifikasikan penyakit, tetapi kemudian kriteria ini berkembang luas sebagai kriteria diagnostik pada berbagai situasi klinik. Sejak itu, kriteria ACR mengalami revisi (pada tahun 1982 dan 1997).²⁹

Kriteria klasifikasi ACR pada pasien anak memiliki banyak kelemahan. Kriteria ini telah banyak dikembangkan dan divalidasi pada pasien dewasa, tetapi tidak demikian pada populasi anak. *The Systemic Lupus Collaborating Clinics* mengajukan kriteria SLICC untuk LES berdasarkan pemahaman terbaru mengenai autoantibodi dan pentingnya peran komplemen. Dalam kriteria SLICC, biomarker memegang peran penting dan berguna untuk membedakan LES dari penyakit lainnya dan untuk keperluan monitoring aktivitas penyakit.²⁴

Pada tahun 2012, Petri M dkk. mempublikasikan validasi kriteria SLICC untuk klasifikasi LES. Berdasarkan kriteria SLICC, pasien harus memenuhi sekurangnya 4 dari 17 kriteria, termasuk sekurangnya terdapat satu kriteria klinis dan satu kriteria imunologis. Kriteria SLICC

dibandingkan dengan kriteria ACR mempunyai sensitivitas lebih tinggi dan spesifisitas yang setara.²⁴



Gambar 2.3. Kriteria diagnosis SLICC²⁴

Bila dijumpai 4 atau lebih kriteria diatas, diagnosis LES memiliki sensitifitas 94% dan spesifisitas 92%. Sedangkan bila hanya 3 kriteria dan salah satunya ANA positif, maka sangat mungkin LES dan diagnosis bergantung pada pengamatan klinis. Bila hasil tes ANA negatif, maka kemungkinan bukan LES. Apabila hanya tes ANA positif dan manifestasi klinis lain tidak ada, maka belum tentu LES, dan observasi jangka panjang diperlukan.²⁴

7. Penilaian aktivitas Penyakit

Secara umum terdapat 3 macam sistem skor yaitu sistem skor untuk menilai aktivitas penyakit, sistem skor untuk menilai kerusakan organ, dan sistem skor yang menggambarkan persepsi pasien tentang kesehatannya (kuesioner kualitas hidup).^{3,4} Terdapat dua jenis sistem skor yang digunakan untuk menilai aktivitas penyakit LES. Jenis pertama merupakan sistem skor yang bertujuan untuk memberikan gambaran umum yang sederhana mengenai aktivitas penyakit yaitu SLAM, SLEDAI, dan ECLAM. Jenis kedua adalah sistem skor rinci yang menggambarkan keadaan berbagai

sistem organ secara terpisah, yaitu BILAG. Secara keseluruhan sistem skor ini akurat dan *reliable*, serta dapat digunakan baik pada anak maupun dewasa.^{4,25,26}

Penelitian yang dilakukan oleh Brunner dkk. pada 35 orang anak penderita LES membuktikan bahwa sistem penilaian SLEDAI, SLAM, dan BILAG sensitif dalam menilai perubahan aktivitas penyakit sehingga dapat digunakan dalam tata laksana LES pada anak. Dalam penelitian ini dilakukan penilaian skor sebanyak 4 kali, yaitu saat diagnosis awal, 6 bulan setelah diagnosis, saat *flare* (yang ditandai dengan perburukan gejala klinis, perburukan nilai laboratorium, atau peningkatan dosis kortikosteroid atau obat lini kedua) dan 6 bulan setelah *flare*. Pada penelitian ini didapatkan hasil bahwa ketiga sistem skor tersebut sensitif untuk menilai perubahan aktivitas penyakit pada anak dengan LES.²⁷

Sistem skor yang paling sering digunakan adalah SLEDAI, dihitung setiap 3–6 bulan, atau ketika ada perubahan aktivitas penyakit.¹ Skor SLEDAI dikembangkan di Toronto pada tahun 1985. Pada sistem skor ini terdapat 24 variabel yang menggambarkan 8 sistem organ. Skor ini mencatat manifestasi penyakit dalam waktu 10 hari sebelum waktu pengukuran. Masing-masing variabel diberi bobot nilai yang bervariasi, tergantung dari beratnya manifestasi klinik yang terjadi bila organ tersebut terganggu. Pada gangguan ginjal, gangguan neurologi dan vaskulitis memiliki nilai yang lebih tinggi dibandingkan dengan gangguan pada kulit. Skor maksimum SLEDAI adalah 105.

Terdapat beberapa modifikasi dari SLEDAI yaitu SLEDAI-2K dan MEX- SLEDAI (*Mexican SLE Disease Activity Index*). SLEDAI memiliki validitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan BILAG dan SLAM.²⁷

Tabel 2.4 Skor SLEDAI ²⁵

Deskripsi	Definisi	Skor
Kejang	Onset baru. Telah disingkirkan penyebab metabolic, infeksi atau obat	8
Psikosis	Kemampuan hidup normal berubah akibat gangguan persepsi yang berat terhadap realitas. Termasuk halusinasi, inkoheren, asosiasi longgar, berfikir tidak logis, bingung atau perilaku katato. Telah disingkirkan penyebab uremia dan obat	8
<i>Organic brain syndrome</i>	Fungsi mental berubah dengan gangguan fungsi orientasi dan memori atau fungsi intelektual dengan manifestasi klinis yang berfluktuasi dan onset cepat. Termasuk kesadaran berkabut dengan penurunan kapasitas untuk memfokuskan perhatian dan ketidakmampuan mempertahankan perhatian terhadap lingkungan, ditambah minimal 2 dari: gangguan persepsi, berbicara inkoheren, insomnia atau mengantuk siang hari, atau peningkatan atau penurunan psikomotor	8
Gangguan visual	Perubahan retina. Termasuk crystal bodies, perdarahan retina, eksudatous atau perdarahan retina, neuritis optic. Telah disingkirkan hipertensi, infeksi, atau obat	8
Gangguan SSP	Onset baru, neuropati sensoris dan motoric	8
Lupus headache	Berat, sakit kepala persisten, migren yang tidak responsif terhadap obat analgesik narkotik	8
CVA	Awitan baru. Tidak termasuk arteriosklerosis.	8
Vaskulitis	Ulkus gangrene, nodul jari yang keras, infark periungual, perdarahan splinter, atau bukti adanya vaskulitis pada hasil biopsi	8
Artritis	Artritis >2 sendi, nyeri, dan ada tanda inflamasi (nyeri tekan, bengkak, efusi)	4
Myositis	Otot proksimal nyeri/lemah, karena kreatin fosfokinase/adolase meningkat atau perubahan EMG, atau pada biopsy terbukti myositis	4
Urinary cast	Hemegrnular atau silinder eritrosit	4
Hematuria	>5 eritrosit/LPB. Telah disingkirkan penyebab batu, infeksi, atau penyebab lain	4
Pyuria	>5 leukosit/LPB. Telah disingkirkan penyebab infeksi	4
Proteinuria	>0,5 g/24 jam. Awitan baru atau peningkatan terakhir >0,5g/24 jam	4
Ras baru	Ras inflamasi onset baru atau rekurens	2
Alopesia	Hilangnya rambut abnormal yang difus, patchy onset baru atau rekurens	2
Ulkus mukosa	Ulkus oral dan ulkus nasal baru atau rekurens	2

Pleuritis	Nyeri dada pada pleuritis dengan pleural rub atau efusi, atau penebalan pleura	2
Perikarditis	Nyeri perikardial dengan konfirmasi \geq rub, efusi, bukti EKG atau bukti Ekokardiografi	2
Kadar komplemen darah DNA binding meningkat	Kadar C3 atau C4 dibawah normal Menurut far assay DNA binding meningkat $>25\%$	2
Panas	Lebih dari 38^0 C, telah disingkirkan penyebab infeksi	1
Trombositopenia, Leukopenia	Trombosit $< 100.000/mm^3$ Leukosit $< 3000/mm^3$ Telah disingkirkan penyebab Obat	1

Terdapat beberapa cara interpretasi sistem skor SLEDAI, menurut Mosca dkk.²⁶ interpretasi skor SLEDAI adalah sebagai berikut: *no activity* (SLEDAI = 0), *mild activity* (SLEDAI = 1–5), *moderate activity* (SLEDAI = 6–10), *high activity* (SLEDAI = 11–19), dan *very high activity* (SLEDAI \geq 20). Interpretasi skor SLEDAI menurut Soepriadi dan Setiawan sebagai berikut:

1. *Mild/moderate flare* adalah bila terdapat salah satu dari keadaan berikut: perubahan nilai SLEDAI lebih dari 3, timbulnya ruam diskoid, fotosensitivitas, vaskulitis kutaneus, lupus bulosa, ulkus nasofarings, pleurisi, perikarditis, artritis, demam, peningkatan dosis prednison tetapi tidak melebihi 0,5 mg/kgBB/hari, peningkatan penggunaan AINS.
2. *Severe flare* adalah bila terdapat salah satu dari keadaan berikut: perubahan nilai SLEDAI lebih dari 12, timbul atau memburuknya gejala SSP, vaskulitis, nefritis, miositis, *phosphokinase* (Pk) kurang dari 60.000, Hb kurang dari 7 g/dl (atau Hb turun lebih dari 3 g/dl), memerlukan peningkatan dosis prednison sampai 2 kali lipat, dosis prednison lebih dari 0,5 mg/kgBB/hari, membutuhkan sitoksan baru (azatioprin, MTX), dan rawat inap karena LES.²⁸

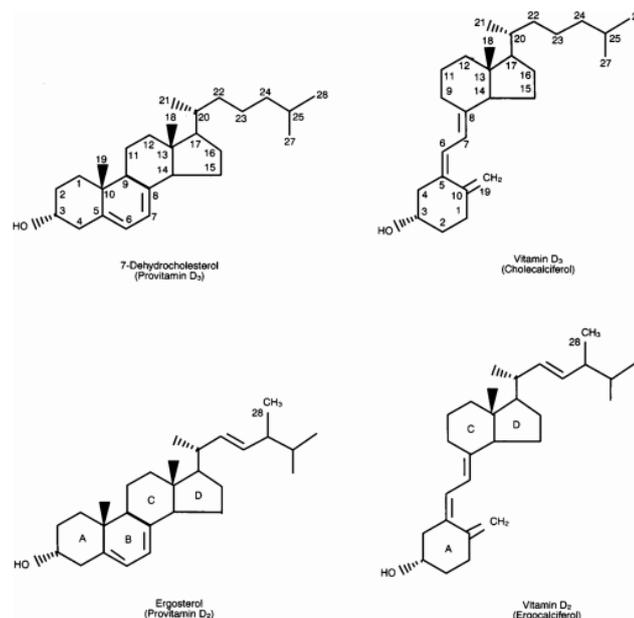
B. Vitamin D

1. Struktur vitamin D

Vitamin D termasuk hormon steroid larut lemak yang berasal dari kolesterol dan dapat dibuat di kulit dengan paparan sinar matahari. Sampai

saat ini telah ditemukan lebih dari 50 metabolit vitamin D dengan aktivitas biologi yang bervariasi. Dua jenis utama vitamin D adalah vitamin D₃ (kolekalsiferol) dan vitamin D₂ (ergokalsiferol) yang berbeda dalam hal struktur dan rantai sampingnya. Kedua vitamin ini dihasilkan melalui proses fotolisis yang menghasilkan prekursor sterol. Selain vitamin D₂ dan D₃, beberapa bentuk vitamin D dalam metabolismenya meliputi 7-dehidrokolesterol (7-DHC) atau provitamin D₃, ergosterol (provitamin D₂).^{29,30}

Vitamin D terdapat dalam makanan yang berasal dari hewan atau tumbuhan, dan merupakan satu-satunya vitamin yang disintesis di kulit sebagai 7-DHC dan mempunyai sifat sebagai hormon. 7-DHC dapat ditemukan pada seluruh lapisan kulit manusia. Sekitar 65% dari total 7-DHC per unit area ditemukan pada epidermis dan 35% sisanya pada dermis. Konsentrasi 7-DHC per unit area yang tertinggi didapatkan pada stratum basal dan stratum spinosum. Oleh karena itu, lapisan epidermal ini memiliki potensi terbesar dalam pembentukan previtamin D₃. Namun, jumlah previtamin D₃ yang diproduksi juga bergantung pada jumlah dan energi foton yang mencapai permukaan setiap lapisan kulit.³¹



Gambar 2.4. Struktur kimia vitamin D³⁰

2. Sumber vitamin D

Prekursor vitamin D terutama didapatkan dari dua sumber, yaitu sintesis endogen dan makanan. Sumber utama vitamin D pada anak-anak dan dewasa adalah vitamin D₃ yang didapat dari sintesis endogen.^{31, 32} Pada sintesis endogen, kolekalsiferol (vitamin D₃) disintesis dari 7-DHC di kulit pada saat terpapar sinar ultraviolet B dari sinar matahari.³⁰ Sumber vitamin D dari makanan dapat diperoleh melalui tumbuhan maupun hewan. Sumber vitamin D dari tumbuhan disebut ergokalsiferol (vitamin D₂) yang dihasilkan melalui iradiasi UVB pada ergosterol pada tanaman dan fungi,^{32,33} sedangkan sumber vitamin D dari hewan disebut kolekalsiferol (vitamin D₃).³³ Makanan yang merupakan sumber vitamin D antara lain minyak hati ikan kod, ikan salmon, ikan tuna, susu terfortifikasi, sarden, hati, daging, dan telur.³⁵ Kandungan vitamin D dalam berbagai jenis makanan dapat dilihat pada Tabel 2.5.

Tabel 2.5. Kandungan vitamin D dalam berbagai jenis makanan³⁵

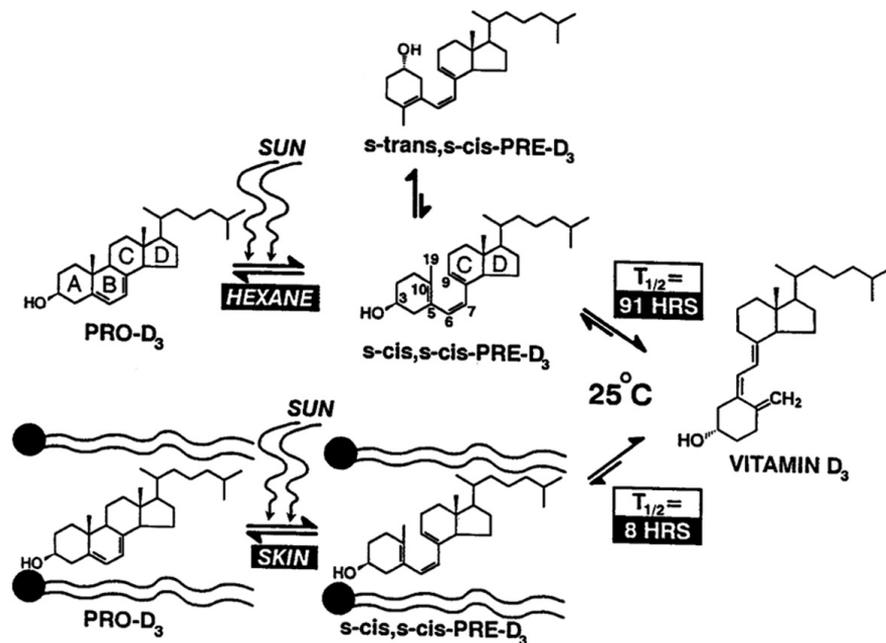
Jenis makanan	Kandungan (IU/100 g)
Kuning telur	50
Ikan sarden	1000 – 1500
Udang	150
Hati	0 – 70
Mentega	35
Susu sapi	0,3 – 4
Asi	0 – 10

3. Metabolisme vitamin D

Vitamin D yang didapatkan dari makanan maupun melalui proses intrinsik dalam kulit akan melalui beberapa proses hingga menjadi 1,25-dihidroksikolekalsiferol atau kalsitriol, bentuk aktif vitamin D.³³ Selama paparan sinar matahari, provitamin D₃ (7-dehidrokolesterol) di kulit menyerap foton ultraviolet B (UVB) energi tinggi (290-315 nm) kemudian difotolisis menjadi previtamin D₃ untuk selanjutnya mengalami isomerisasi termal menjadi vitamin D₃ pada membran plasma bilayer.

Isomerisasi previtamin D₃ menjadi vitamin D₃ adalah langkah akhir sintesis vitamin D₃ di kulit manusia. Tidak ada bukti mengenai keberadaan proses enzimatik di kulit yang dapat mengkonversi previtamin D₃ menjadi vitamin D₃. Dipostulatkan bahwa dalam larutan organik seperti hexane, previtamin D₃ lebih stabil secara termodinamik dan tidak dapat dikonversi dengan mudah menjadi vitamin D₃. Oleh karena itu, dibutuhkan waktu beberapa hari sampai terjadi reaksi isomerisasi antara previtamin D₃ dan vitamin D₃ untuk mencapai kesetimbangan pada 37°C.³³ Namun, previtamin D₃ pada kulit berikatan dalam kondisi tidak stabil sehingga memfasilitasi konversi ke vitamin D₃ dengan sangat baik. Dalam kondisi ini, hanya diperlukan waktu 2,5 jam untuk mengkonversi previtamin D₃ menjadi vitamin D₃ pada kulit manusia. Hasil ini menunjukkan bahwa interaksi antara previtamin D₃ dengan membran lipid di kulit bertanggung jawab terhadap keberhasilan pembentukan vitamin D₃ pada kulit. Selama pembentukan vitamin D₃, interaksi hidrofilik dan hidrofobik dari ikatan previtamin D₃ dengan membran lipid terputus, sehingga memfasilitasi eaksi vitamin D₃ dari membran sel kulit menuju ruang ekstraselular. Selanjutnya vitamin D₃ akan memasuki sirkulasi dengan difusi melalui ikatan dengan vitamin D *binding protein* (DBP) serum. DBP mempunyai afinitas dan kapasitas yang tinggi terhadap vitamin D, membawa 95-99% total 25(OH)D. Sebagian kecil sisanya dibawa oleh albumin dan lipoprotein melalui ikatan nonspesifik yang lemah.³¹

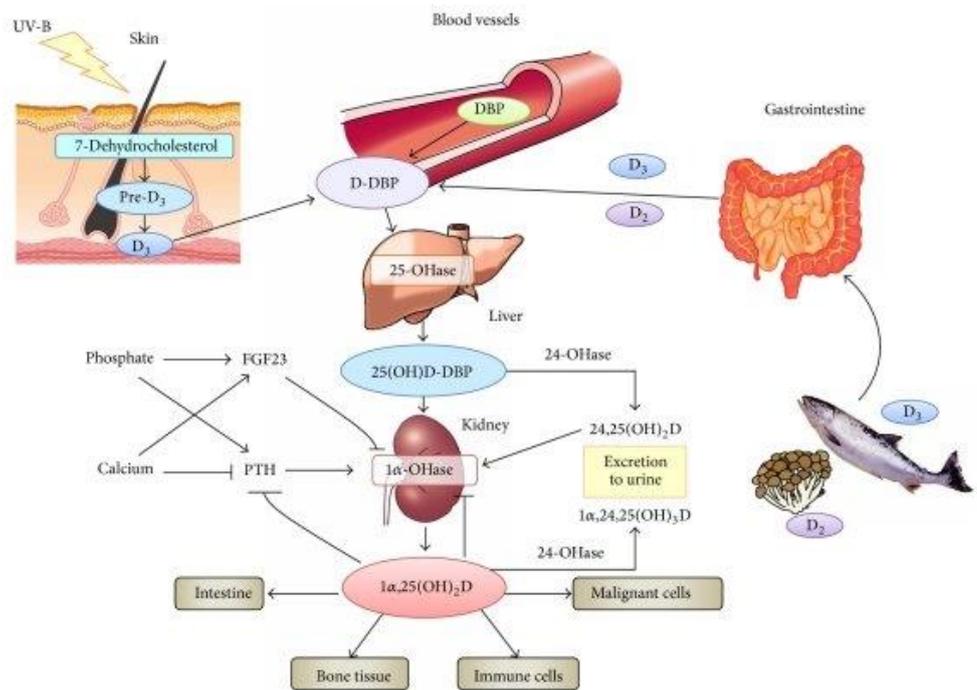
Metabolisme vitamin D yang didapat melalui diet melalui jalur yang berbeda sebelum akhirnya masuk dalam serum darah. Setelah ditelan melalui makanan, vitamin D akan diabsorpsi oleh duodenum dan jejunum ke dalam saluran limfatik.²⁹ Setelah masuk dalam serum, vitamin D yang diproduksi kulit maupun yang didapat dari makanan melalui jalur yang sama. Vitamin D diikat oleh α -globulin spesifik dalam sirkulasi darah dengan waktu paruh 19-25 jam, tetapi dapat disimpan di dalam lemak tubuh untuk jangka waktu yang lama.



Gambar 2.5. Fotolisis dari 7-DHC (provitamin D₃) menjadi previtamin D₃ dan isomerisasi termal menjadi vitamin D₃ di kulit setelah paparan sinar matahari.³⁰

Vitamin D disalurkan ke hati untuk mengalami hidroksilasi untuk membentuk 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) yang digunakan sebagai indeks untuk mengetahui status nutrisi vitamin D.³⁰ Bentuk ini akan tersedia sebagai cadangan di sirkulasi dengan waktu paruh 2-3 minggu. Proses hidroksilasi ini terjadi dengan bantuan enzim hati 25-hidroksilase (CYP2R1).²⁹ Bentuk 25(OH)D ini akan masuk ke dalam sirkulasi dan diikat DBP membentuk kompleks 25(OH)D-DBP.³⁶

Untuk mengaktifkannya, 25(OH)D lebih lanjut dihidroksilasi di ginjal menjadi 1,25-dihidroksivitamin D (1,25(OH)₂D) atau kalsitriol dengan bantuan enzim 1 α -hidroksilase (CYP27B1) yang dihasilkan oleh mitokondria sel tubulus proksimal ginjal.³⁷



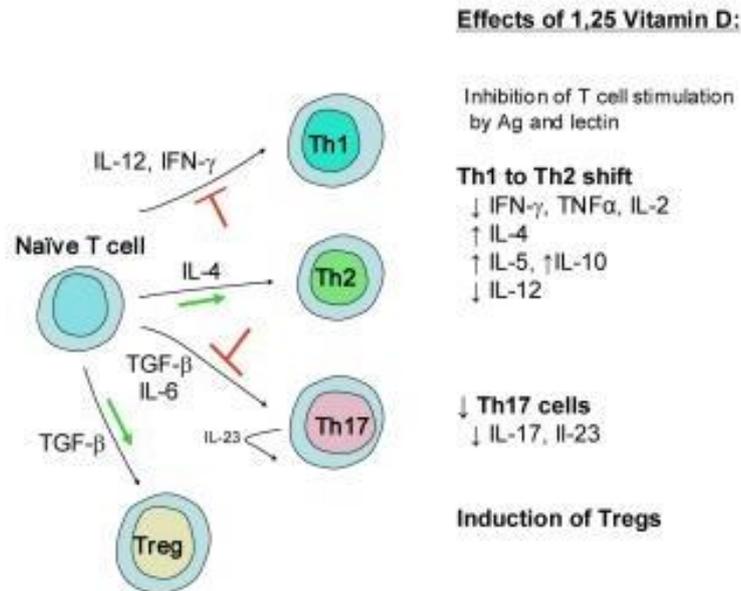
Gambar 2.6. Metabolisme Vitamin D³⁸

Homeostasis vitamin D dikontrol oleh produksi $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Peningkatan $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ menyebabkan penurunan produksinya sendiri secara langsung maupun tidak langsung. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ bekerja secara langsung dengan memberikan umpan balik negatif pada ekspresi 1-hidroksilase. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ juga menurunkan sintesis hormon paratiroid. Hormon paratiroid bekerja dengan cara meningkatkan transkripsi 1-hidroksilase. Efek $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ pada hormon paratiroid merupakan mekanisme tidak langsung. Peningkatan kadar $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ juga meningkatkan ekspresi faktor *phosphaturic*, *fibroblast growth factor 23* (FGF23). FGF23 menekan ekspresi 1-hidroksilase di ginjal sehingga menekan produksi $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ secara tidak langsung. Selain itu, peningkatan kalsium dan fosfat dari makanan juga menurunkan aktivitas 1-hidroksilase.³¹

4. Vitamin D dan respon imun

Reseptor vitamin D diekspresikan pada sel imun (sel B, sel T dan *antigen presenting cells*) dan sel imun tersebut mampu mensintesis metabolit vitamin D aktif, maka vitamin D memiliki kemampuan untuk bertindak secara autokrin dalam lingkungan imunologis. Vitamin D dapat memodulasi respon imun bawaan dan adaptif. Salah satu fungsi vitamin D adalah menghambat proliferasi dan diferensiasi sel B, serta sekresi imunoglobulin.⁵³ Vitamin D juga menekan proliferasi sel T dan menghasilkan pergeseran dari fenotip Th1 ke Th2. Th1 dan Th2 adalah komponen sel Th CD4+ yang dibagi berdasarkan profil sitokinnya terhadap stimulasi antigenik. Th1 memproduksi IFN- γ dan limfotoksin dan penting dalam perlindungan terhadap patogen intraselular serta berhubungan dengan patologi autoimun. Th2 memproduksi IL-4, IL-5, dan IL-13 dan berimplikasi terhadap eradikasi parasit, serta berperan dalam manifestasi alergi.³⁸

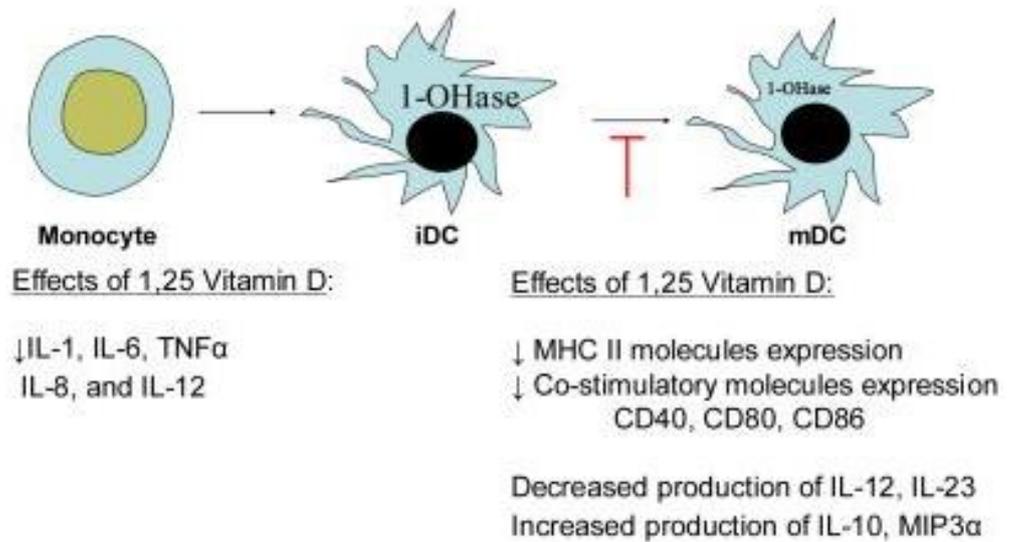
Lebih lanjut, vitamin D mempengaruhi maturasi sel T dengan menjauhi fenotip Th17 inflamatori dan memfasilitasi induksi sel Treg.³⁹ Efek ini menghasilkan penurunan produksi sitokin proinflamasi (IL-17, IL-21) dengan peningkatan produksi sitokin anti-inflamasi seperti IL-10 (gambar 2.7).



Gambar 2.7. Pengaruh vitamin D terhadap sel T meliputi supresi proliferasi sel T, pergeseran dari Th1 ke Th2, inhibisi perkembangan sel Th17 dan memfasilitasi sel Treg.³⁹

Vitamin D juga memiliki pengaruh terhadap monosit dan sel dendritik. Vitamin D menghambat produksi monosit dan sitokin proinflamasi seperti IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, dan TNF α .⁴⁰ Vitamin D juga menghambat diferensiasi dan maturasi sel dendritik dengan mempertahankan fenotip imatur sebagaimana dibuktikan dengan adanya penurunan ekspresi molekul MHC *class* II dan IL-12 (gambar 2.8).

Penghambatan diferensiasi dan maturasi sel dendritik secara khusus penting dalam konteks autoimun. Presentasi antigen pada sel T oleh sel dendritik matur memfasilitasi respon imun melawan antigen tersebut, sementara presentasi antigen oleh sel dendritik imatur memfasilitasi toleransi. *Self-antigen* banyak ditemukan dalam kondisi normal akibat adanya kematian dan pergantian sel fisiologis. Namun, presentasi *self-antigen* ini biasanya dilakukan oleh sel dendritik imatur sehingga toleransi tetap terjaga.⁴⁰



Gambar 2.8. Pengaruh vitamin D terhadap monosit dan sel dendritik meliputi inhibisi produksi sitokin proinflamasi melalui produksi monosit dan penghambatan diferensiasi dan maturasi sel dendritik.⁴⁰

5. Kebutuhan vitamin D

Mekanisme aksi vitamin D akan dapat optimal jika kadar vitamin D di dalam tubuh cukup. Banyak *cut-off point* yang digunakan untuk menggolongkan kadar vitamin D. Nilai rentang yang ditetapkan oleh *Endocrine society* merupakan nilai rentang yang paling banyak digunakan di dunia kedokteran,⁴¹ sehingga sebagian besar setuju definisi defisiensi vitamin D adalah apabila kadar 25(OH)D < 20 ng/mL. Ketika kadar 25(OH)D serum jatuh di bawah 30 ng/mL, terdapat peningkatan hormon paratiroid yang menjelaskan insufisiensi relatif dari vitamin D, sehingga kadar 25(OH)D serum yang kurang dari 30 ng/mL diyakini mengindikasikan kecukupan vitamin D.²⁹

Tabel 2.6. Status Kecukupan Vitamin D berdasarkan Kadarnya dalam Darah^{29,41}

Klasifikasi	Kadar vitamin D
Normal	30 – 100 ng/mL
Insufisiensi	21 – 29 ng/mL
Defisiensi	0 – 20 ng/mL
Toksik	>100 ng/mL

6. Terapi dan pencegahan defisiensi vitamin D

Terapi dan pencegahan defisiensi vitamin D disarankan menggunakan vitamin D₂ dan D₃.²⁹ Terapi defisiensi vitamin D dilakukan dengan target kadar 25(OH)D serum lebih dari 30 ng/mL (Tabel 3.3)

Tabel 2.7. Terapi defisiensi vitamin D²⁹

Pasien	Dosis	Pemeliharaan
0-1 tahun	2000 IU/hari, atau 50.000 IU sekali seminggu selama 6-12 minggu	400-1000 IU/hari
1-18 tahun	2000 IU/hari, atau 50.000 IU sekali seminggu selama 6-12 minggu	600-1000 IU/hari
Pasien obese, sindrom malabsorpsi, dalam pengobatan yang memengaruhi vitamin D	6000-10.000 IU/hari	3000-6000 IU/hari

7. Suplementasi Vitamin D

Bayi dan anak-anak di atas usia 1 tahun memiliki kebutuhan minimal vitamin D yang berbeda untuk memaksimalkan kesehatan tulang. Namun demikian, untuk meningkatkan kadar 25(OH)D secara konsisten di atas 30 ng/ml mungkin membutuhkan vitamin D paling sedikit 1000 IU/hari.³³ Panduan praktis *Endocrine Society* menganjurkan suplementasi vitamin D harian sebagaimana ditampilkan pada Tabel 2.9.

Tabel 2.8. Rekomendasi Suplementasi Vitamin D⁴¹

Kelompok Umur	Dosis Suplementasi Vitamin D
0-1 tahun	400 - 1000 IU/d
1-18 tahun	600 - 1000 IU/d
Dewasa	1000 - 2000 IU/d

Asupan diet vitamin D juga bisa didapatkan melalui susu yang terfortifikasi. *Food and Drug Administration* (FDA) merekomendasikan 400 IU vitamin D dalam satu liter susu sebagai batas aman susu terfortifikasi. Toleransi dalam 1 liter susu adalah tidak boleh melebihi 600 IU, karena fortifikasi lebih dari 800 IU/liter akan dapat menyebabkan hipervitaminosis D.⁴²

Terdapat beberapa kondisi klinis yang dapat menyebabkan hiperkalsemia ketika pasien tertentu diberi suplementasi vitamin D dengan dosis di atas. Kondisi ini meliputi pasien-pasien dengan gangguan granulomatosa termasuk sarcoidosis, limfoma, serta gangguan genetik langka berupa ketiadaan enzim hidroksilase yang merubah 25(OH)D.⁴¹

C. Vitamin D dan LES

1. Mekanisme

Ketidalcukupan vitamin D pada pasien LES dapat dikarenakan penghindaran sinar matahari, insufisiensi ginjal dan penggunaan obat-obatan seperti glukokortikoid, antikonvulsan, antimalaria dan inhibitor kalsineurin, yang mengubah metabolisme vitamin D atau berpengaruh pada fungsi reseptor vitamin D.⁴³ Kamen et al. menemukan kadar 25-hidroksivitamin D serum yang jauh lebih rendah di antara pasien LES yang baru didiagnosis dibandingkan dengan kontrol, dan prevalensi pada populasi ini mengalami penurunan kadar vitamin D.⁴⁴ Penyebab lain dimungkinkan karena penggunaan tabir surya, menghindari paparan sinar matahari, atau pigmen kulit yang lebih gelap dan jumlah vitamin D terbatas yang diperoleh dari sumber makanan.⁴⁴ Hubungan antara vitamin D dan LES adalah dua sisi, LES dapat menyebabkan rendahnya vitamin Kadar D dan defisiensi vitamin D memiliki penyebab peran dalam etiologi dan keparahan penyakit LES.

Beberapa faktor yang terlibat dalam patofisiologi penyakit tulang pada LES, adalah faktor lingkungan, hormonal, obat-obatan, proses inflamasi, penyakit ginjal, dan defisiensi vitamin D sebagai hasil dari fotosensitifitas.⁴⁵⁻⁴⁷

Hal ini sejalan dengan studi cross-sectional yang melibatkan 378 pasien dengan LES dari Eropa dan studi yang dilakukan oleh Mok et al. menunjukkan hubungan yang sangat berbeda antara kadar D3 25-hidroksivitamin dan skor aktivitas penyakit. Dalam laporan lain, Amital et al. mengungkapkan hubungan terbalik yang signifikan antara tingkat aktivitas LES dan konsentrasi vitamin D serum.^{48,49}

Hasil menunjukkan bahwa, di antara faktor-faktor lain, kekurangan vitamin D mungkin dapat berkontribusi pada perkembangan penyakit aktif pada pasien dengan LES.^{17,12} Dalam penelitian yang dilakukan pada sekelompok besar pasien LES di Australia, telah ditunjukkan bahwa kekurangan vitamin D dikaitkan dengan aktivitas penyakit yang lebih tinggi dan peningkatan kadar vitamin D serum dikaitkan dengan penurunan aktivitas penyakit dari waktu ke waktu.⁴⁹ Stagi et al. telah menunjukkan bahwa pasien LES anak memiliki kadar 25 (OH) D yang lebih rendah daripada kontrol, dan pasien dengan penyakit aktif versus tidak aktif tingkat vitamin D yang lebih rendah. Penelitian di Indonesia dengan sampel penelitian wanita dewasa, diperoleh hasil pasien LES memiliki kadar vitamin D yang rendah dan berkorelasi terbalik dengan nilai SLEDAI. Belum terdapat data terhadap penelitian vitamin D pada penderita LES anak di Indonesia.^{50,51}

Sebaliknya, penulis lain melaporkan bahwa nilai 25(OH)D tidak berhubungan dengan skor aktivitas LES, durasi penyakit, paparan sinar matahari, suplementasi vitamin D atau penggunaan kortikosteroid.¹⁵ Studi lain tidak menemukan hubungan yang signifikan antara kadar vitamin D dan sitokin, adanya sindrom anti-fosfolipid, SLEDAI atau SLICC, antibodi anti-dsDNA, C3 dan C4. Penulis lain melaporkan tidak adanya hubungan yang signifikan antara kadar 25 (OH) D dan aktivitas penyakit berdasarkan skor SLEDAI.^{16,17}

2. Terapi vitamin D pada LES

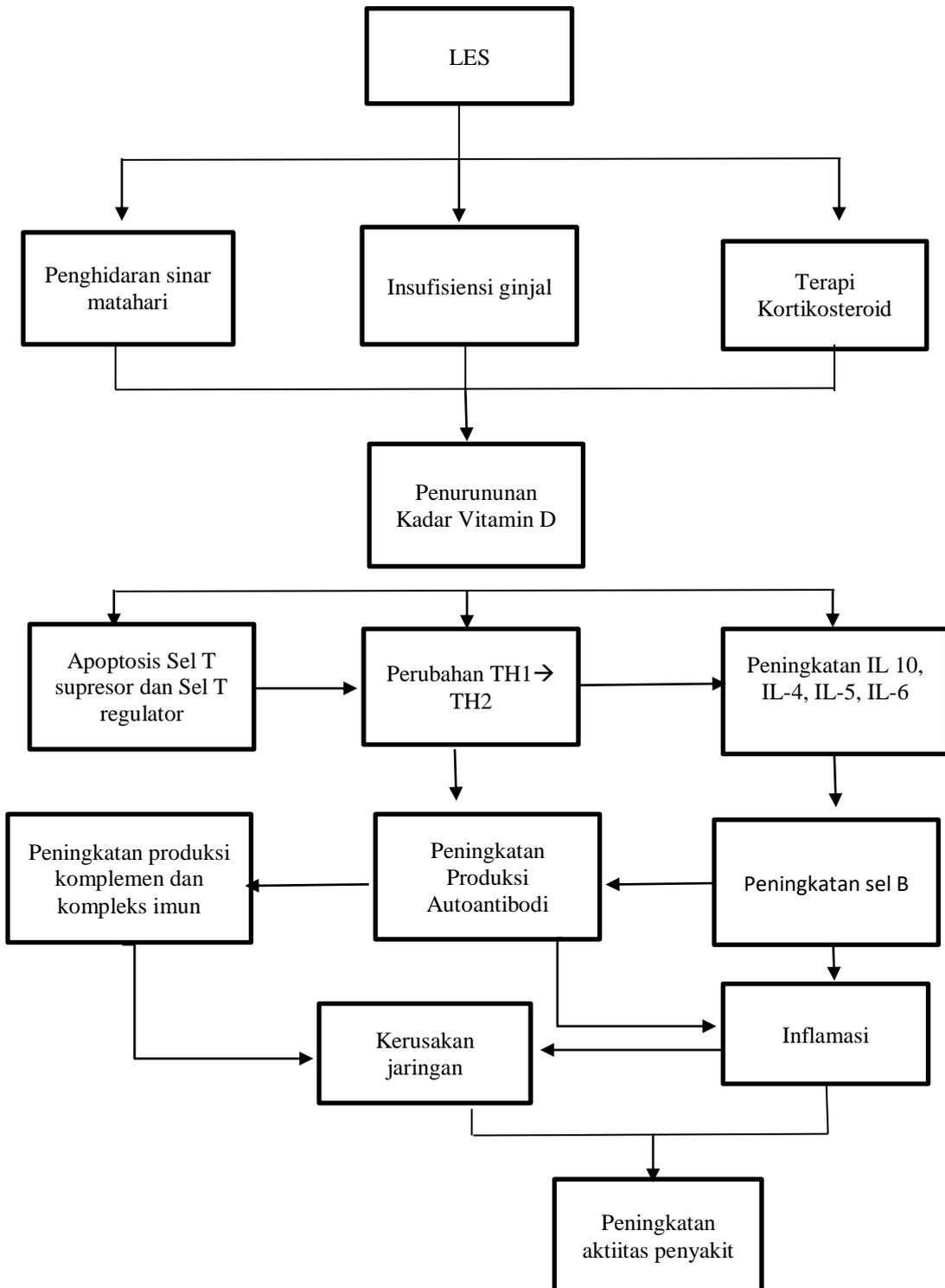
Karena tingginya prevalensi defisiensi vitamin D pada pasien LES, penting untuk merekomendasikan bahwa pasien dengan LES diskriminasi untuk defisiensi vitamin D dan diberikan suplementasi secara rutin. Namun, hingga saat ini tidak ada pedoman yang dikeluarkan untuk dosis suplemen vitamin D pada pasien dengan LES. *American College of Rheumatology* merekomendasikan asupan harian

800–1000 IU per hari vitamin D pada pasien pada saat dimulainya glukokortikoid.¹⁸

Penelitian di Australia pada pasien dewasa, menyatakan terapi vitamin D pada LES merekomendasikan pengobatan defisiensi vitamin D₃ dengan 3000– 5000 IU per hari selama 6-12 minggu diikuti dengan pemeliharaan dosis 1000-2000 IU per hari.¹⁹ Dalam penelitian lain, Abou-Raya et al. pada 267 LES pasien dengan rasio 2: 1 untuk menerima kolekalciferol oral 2000 IU / hari atau plasebo. Setelah 12 bulan, di sana adalah perbaikan yang signifikan dalam tingkat proinflamasi sitokin (interleukin [IL] -1, IL-6, IL-18, tumor necrosis factor-a), anti-dsDNA, C4, hemostatik penanda (fibrinogen, faktor von Willebrand) dan penyakit skor aktivitas pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok plasebo.¹⁹ Penelitian di Indonesia dengan sampel pasien LES dewasa diberikan terapi dengan kolekalciferol 1200 IU/ hari selama 3 bulan didapatkan penurunan aktivitas penyakit setelah diberikan terapi vitamin D.²⁰

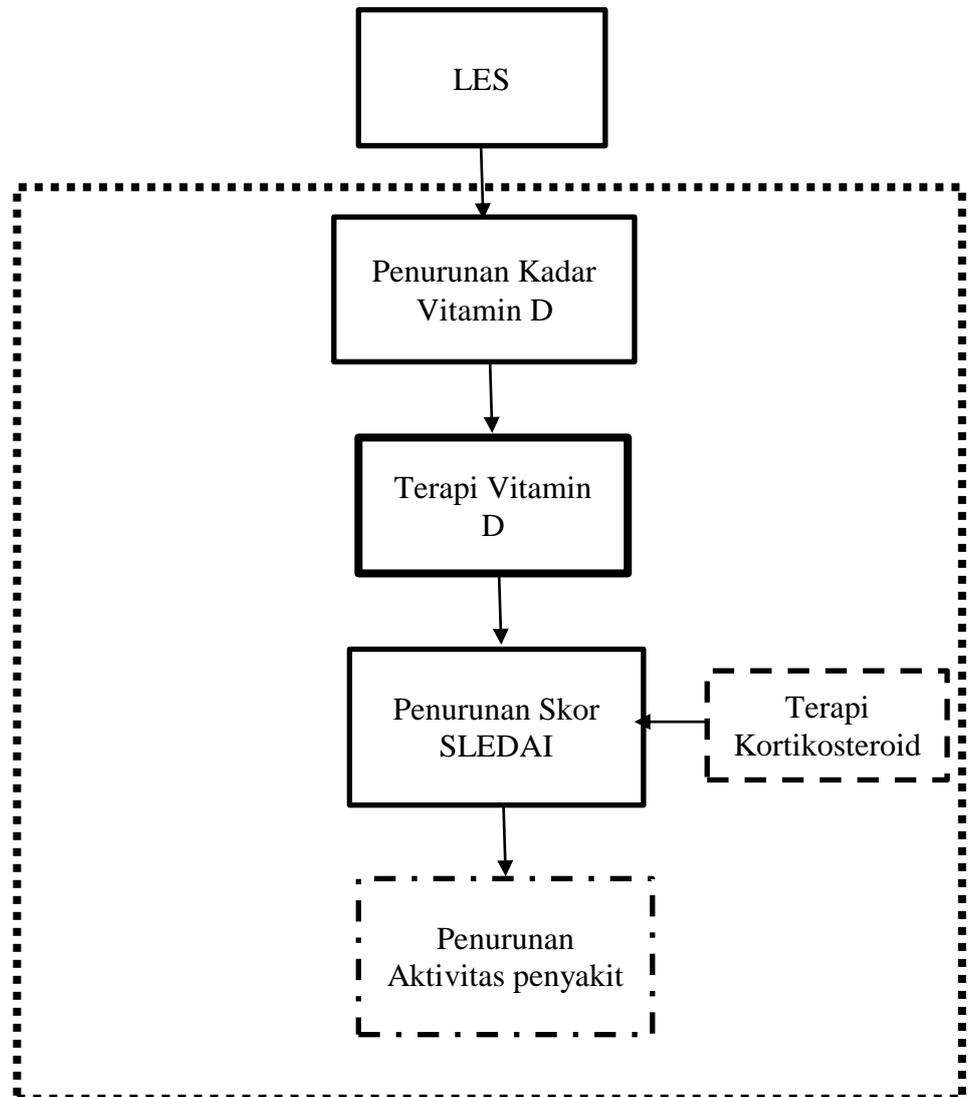
Pada penelitian di Brazil, pada pasien LES anak dibagi menjadi dua kelompok, kelompok dengan pemberian terapi vitamin D dan plasebo. Pada kelompok dengan pemberian vitamin D (Cholecalciferol) 50.000 IU sekali seminggu selama 6 bulan didapatkan skor aktifitas penyakit yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok yang diberikan plasebo.⁵² Dosis pemberian vitamin D pada pasien anak belum ada rekomendasi yang baku. *Institute of medicine* mengeluarkan rekomendasi untuk pemberian terapi vitamin D pada pasien anak.⁵³

D. Kerangka Teori

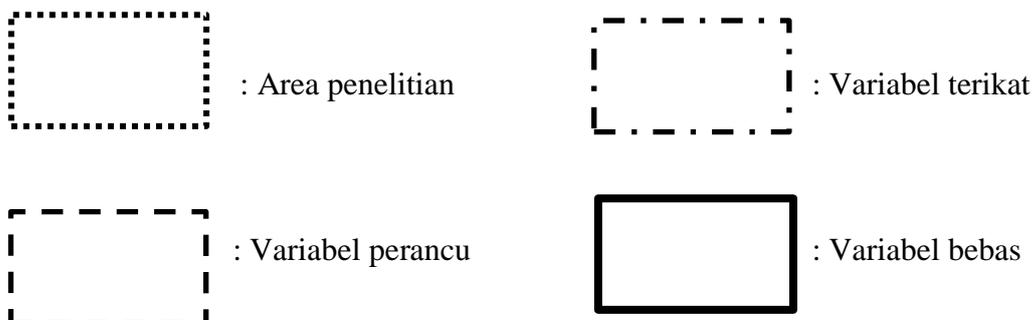


Bagan 2.10 Kerangka Teori

E. Kerangka Konsep



Bagan 2.11 Kerangka Konsep



F. Hipotesis

Terdapat hubungan antara pemberian vitamin D pada pasien LES dengan penurunan aktivitas penyakit