

**TESIS**

**HUBUNGAN ANTARA KADAR SERUM  
25-HYDROXYVITAMIN D3 DENGAN AKTIVITAS PENYAKIT  
PASIEN LUPUS ERITEMATOSUS SISTEMIK DI MAKASSAR**

***RELATIONSHIP BETWEEN SERUM 25-HIDROXYVITAMIN  
D3 CONCENTRATION WITH DISEASE ACTIVITY SYSTEMIC  
LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS IN MAKASSAR***

**Disusun dan diajukan oleh**

**JERRY SAMPE BUNTU  
C101216207**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)  
PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

**HUBUNGAN ANTARA KADAR SERUM  
25-HYDROXYVITAMIN D3 DENGAN AKTIVITAS PENYAKIT  
PASIEN LUPUS ERITEMATOSUS SISTEMIK DI MAKASSAR**

***RELATIONSHIP BETWEEN SERUM 25-HIDROXYVITAMIN  
D3 CONCENTRATION WITH DISEASE ACTIVITY SYSTEMIC  
LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS IN MAKASSAR***

**TESIS**

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis-1 (Sp-1)

**Program Studi  
Ilmu Penyakit Dalam**

**Disusun dan diajukan oleh:**

**JERRY SAMPE BUNTU  
C101216207**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)  
PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

## LEMBAR PENGESAHAN TESIS

HUBUNGAN ANTARA KADAR SERUM 25-HYDROXYVITAMIN D3  
DENGAN AKTIVITAS PENYAKIT PASIEN LUPUS ERITEMATOSUS SISTEMIK  
DI MAKASSAR

RELATIONSHIP BETWEEN SERUM LEVELS OF 25-HYDROXYVITAMIN D3 AND DISEASE  
ACTIVITIES OF SYSTEMIC LUPUS ERITEMATOSUS PATIENTS IN MAKASSAR

Disusun dan diajukan oleh

JERRY SAMPE BUNTU

Nomor Pokok : C101 216 207

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Penyakit Dalam  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 10 Februari 2022  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Dr.dr.Faridin,HP,Sp.PO,K-R  
NIP.196306181990031005

dr. Endy Adnan,Sp.PD.K-R,Ph.D  
NIP.197701012009121002

Ketua Program Studi Spesialis 1

Dr. M. Harun Iskandar, Sp.P(K), Sp.PD.KP, Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.MedEd  
NIP.196306181990031005 NIP.196612311995031009



## **PERNYATAAN KEASLIAN TESIS**

Yang bertanda-tangan dibawah ini:

Nama : dr. Jerry Sampe Buntu  
NIM : C101216207  
Program studi : Ilmu Penyakit Dalam

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul: Hubungan Antara Kadar Serum 25-Hydroxyvitamin D3 Dengan Aktivitas Penyakit Pasien Lupus Eritematosus Sistemik di Makassar adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari Tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, Februari 2022



Yang menyatakan,

dr. Jerry Sampe Buntu

## KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan karya akhir untuk melengkapi persyaratan menyelesaikan pendidikan keahlian pada Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini, saya ingin menghaturkan terimakasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada:

1. **Prof. Dr. Dwia A. Tina Palubuhu, MA** Rektor Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin.
2. **Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.MED.ED** Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis di bidang Ilmu Penyakit Dalam.
3. **dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D** Koordinator PPDS Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama staf yang senantiasa memantau kelancaran Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.
4. **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH** selaku guru besar kami, mantan Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Pembimbing Akademik saya, beliau adalah guru dan orang tua yang senantiasa mencerahkan ilmunya kepada saya,

serta senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam. Terima kasih karena telah menjadi sosok orang tua dan guru, yang senantiasa memberikan ilmunya kepada saya.

5. **Prof. Dr. dr. A. Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD** selaku Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau menerima, mendidik, membimbing dan selalu memberi nasihat- nasihat selama saya menjadi peserta didik di Departemen Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih karena telah menjadi guru, orang tua untuk saya selama ini.
6. **Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD, K-GH dan Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.PD, K-P, Sp.P(K)** selaku Mantan Ketua Program Studi Sp-I dan Ketua Program Studi Sp-1 terpilih Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
7. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK** selaku Sekretaris Program Studi Departemen Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih telah menjadi sosok guru dan orang tua yang senantiasa mencerahkan ilmunya kepada saya. Terima kasih, telah senantiasa membimbing, mengarahkan, mengayomi, dan membantu saya dalam melaksanakan pendidikan selama ini, serta senantiasa memberikan jalan keluar atas kesulitan yang saya hadapi di saat menjalani proses

- pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
8. dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD,K-HOM selaku Sekretaris Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Unhas atas bimbingan dan arahannya selama proses pendidikan
  9. Dr. dr. Faridin HP, Sp.PD, K-R dan dr. Endy Adnan,P.hD, Sp.PD,K-R Selaku pembimbing tesis, guru, dan orang tua saya, terima kasih banyak telah menjadi sosok guru dan orangtua yang senantiasa mencerahkan ilmunya kepada saya, serta senantiasa memberikan jalan keluar atas kesulitan saya hadapi di saat menyusun karya akhir ini. Terima kasih banyak telah senantiasa membimbing, mengarahkan, mengayomi, dan membantu saya dalam melaksanakan pendidikan selama ini di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
  10. Dr. dr. Arifin Seweng, MPH selaku konsultan statistik atas kesediaannya membimbing dan mengoreksi dalam proses penyusunan karya akhir ini.
  11. Para penguji: Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD-KGH; Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK; Dr. dr. Tuti Harjianti, Sp.PD, K-HOM; Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.P(K), Sp.PD, K-P terima kasih atas masukan, arahan dalam proses penyusunan karya akhir ini.
  12. Para konsulen pembimbing Referat dan Laporan Kasus: Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD-KGH; Dr. dr. Tuti Harjianti, Sp.PD, K-HOM; K-R; Dr.dr.Fardah Akil Sp.PD,K-GEH; Prof. Dr. dr. A. Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD; Dr. dr. Faridin HP, Sp.PD.
  13. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf Pengajar di Departemen Ilmu

Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, tanpa bimbingan mereka mustahil bagi saya mendapat ilmu dan menimba pengalaman di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.

14. **dr. Wasis Udaya Sp.PD-K.Ger; dr. Agus Sudarso, Sp.PD-KGer, dr. Nasrum Machmud, Sp.PD-KGH; dr. St. Rabiul Zatalia Sp.PD, K-GH; dr. Akhyar Albar, Sp.PD-KGH; dr. Eliana Muis, Sp.PD, K-P; dr. Suriani Alimuddin, Sp.PD, KAI; dr. Taha Albar Sp.PD, KGH.** yang telah senantiasa memberikan bimbingan, nasehat-nasehat, dan motivasi selama saya menjadi PPDS Ilmu Penyakit Dalam.

15. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas yang senantiasa turut membantu selama saya menjalani proses pendidikan sejak saya semester satu hingga sekarang. Kepada **Pak Udin, Ibu Tri, Ibu Maya, Ibu Yayuk, Pak Hari, Ibu Fira, serta Pak Razak**, terima kasih banyak bantuannya selama ini.

16. Para Direktur dan Staf RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS UNHAS, RS Ibnu Sina, RS Akademis, RSI Faisal, RS Stella Maris, dan RSUD Bumi Sebalo Kab. Bengkayang atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.

17. Kepada teman-teman angkatan saya tercinta dan terbaik, **Angkatan Januari 2017 “Keep Fighting till The End”**. Bersama kalian, saya bisa menjadi saya yang sekarang, menjadi pribadi yang lebih baik. Terima kasih karena telah percaya dan telah menjadi saudara saya selama ini, menjadi keluarga yang selalu mendukung saya. Terima kasih **dr. Wisnu Arianto, dr. Suardy Ciayadi, dr. Ayu Fitriani, dr. A. Fithrani, dr.**

**Nasrul Hadi, dr. Dwi Putri Baso. Dr. Iswina Reniarti, dr. Soraya Wildhani, dr. Waode Sarnings, dan dr. Malik Candra.** Kalian luar biasa, dan kita sudah sampai di titik mengenal satu sama lain hingga berakhir menjadi keluarga, dan semangat selalu menjalani ujian-ujian kehidupan.

18. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS Ilmu Penyakit Dalam FKUnhas atas bantuan, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.
19. Kepada tim penelitian bersama **dr. Andi Hakim Sp.PD; dr.Hj. Andi Arny Megawati**, terima kasih mencerahkan waktu dan tenaga agar penelitian ini bisa berjalan dengan lancar.
20. Kepada **dr. Muh. Junaedy, dr. Asyura, dr. Andi Hakim, dr. Muh. Ilham Iskandar, dr. Achmad Fausan, dr. Andika Hamdani, dr. Abdul Mubdi** terimakasih selalu memberikan dukungan dan semangat selama proses pendidikan.
21. Kepada teman-teman di KAISAR FC. Terima kasih atas kebersamaannya di lapangan maupun di luar lapangan.
22. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas atas bantuan, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.

Pada saat yang berbahagia ini, tidak lupa saya ingin menyampaikan rasa cinta, hormat dan penghargaan setinggi-tingginya kepada istri tercinta, **dr. Susianty Kosa, Sp.OG** yang telah sabar, selalu mendukung, dan setia mendampingi dalam suka dan duka selama saya menjalani pendidikan dokter spesialis, dan anak saya **Jersie Kinaya Sampebuntu** yang selalu sabar dan mengerti serta menjadi motivasi untuk saya menyelesaikan pendidikan, terima kasih telah hadir dan memberi cinta di dalam kehidupan saya.

Orang tua yang sangat saya sayangi dan cintai **Alm. Markus Sampe Buntu, S.Sos, Yosepina Rante Pasau; Ir. Albertus Toding, Rachel Tandi** yang tidak henti-hentinya memberikan cinta, doa dan dukungannya selama ini, juga kepada saudara-saudara saya, **dr. Erwin Patabang, Sp.B, Yulia Titi Sampebuntu, S.Farm, Ilin Sampebuntu, S.KM, Atto Sampebuntu, SE**. serta keluarga besar atas dukungan moril serta dengan tulus mendukung, mendoakan dan memberi motivasi selama saya menjalani pendidikan ini.

Akhir kata, semoga karya akhir ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Allah SWT selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua. Amin.

Makassar, Februari 2022



dr. Jerry Sampe Buntu

## ABSTRAK

Jerry Sampebuntu: **Hubungan Antara Kadar Serum 25-Hydroxyvitamin D3 dengan Aktivitas Systemik Lupus Eritematosus di Makassar**  
(dibimbing oleh: Faridin HP<sup>1</sup>, Endi Adnan<sup>2</sup>)

**Latar belakang:** Lupus eritematosus sistemik (LES) adalah penyakit autoimun multisistemik kompleks yang mengarah ke disfungsi multipel organ, insiden memuncak pada usia dewasa, dan semakin banyak bukti kekurangan vitamin D menunjukkan bahwa berkontribusi pada morbiditas dan mortalitas berbagai penyakit kronis, salah satunya adalah LES

**Metode:** Penelitian analitik dengan rancangan potong lintang yang dilakukan di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo dan Rumah Sakit Universitas Hasanuddin Makassar, sejak April 2021 hingga Juni 2021. Subjek adalah pasien LES memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi serta bersedia ikut penelitian akan dilakukan pemeriksaan serum 25-Hidroxyvitamin D3. *Deficiency* vitamin D menurut *Endokrin Society* didefinisikan 25-Hidroxyvitamin D3: < 20 ng/mL, *Insufficiency*: 20-29,9 ng/mL, dan *Sufficiency*: > 30 ng/mL. Lalu kadar 25-Hidroxyvitamin D3 yang dihubungkan dengan derajat aktivitas LES melalui skor MEX SLEDAI. Uji Analisis statistik yang dilakukan statistik *Fisher Exact*, dimana hasil uji statistik signifikan bila nilai  $p<0.05$ .

**Hasil:** Penelitian ini mencakup 40 subjek LES. Berdasarkan kategori kadar vitamin D dengan aktivitas penyakit, didapatkan bahwa aktivitas penyakit yang berat ditemukan paling tinggi pada kelompok subjek dengan *deficiency* vitamin D 63,2% sedangkan subjek dengan aktivitas penyakit yang ringan ditemukan paling tinggi pada kelompok subjek *sufficiency* vitamin D 57,1% dimana hasil secara statistik menunjukkan adanya hubungan korelasi negatif yang signifikan ( $p<0,05$ ).

**Kesimpulan:** Semakin rendah kadar vitamin D maka semakin berat aktivitas penyakit berdasarkan skor Mex Sledai.

### Kata kunci

LES, MEX SLEDAI, 25-Hydroxyvitamin D3

## ABSTRACT

**Jerry Sampebuntu: The Relationship Between Serum Levels of 25-Hydroxyvitamin D3 and Systemic Activities of Lupus Erythematosus in Makassar**

(Supervised by: Faridin HP<sup>1</sup>, Endi Adnan<sup>2</sup>)

**Background:** Systemic lupus erythematosus (SLE) is a complex multisystemic autoimmune disease that leads to multiple organ dysfunction, the incidence peaks in adulthood, and increasing evidence of vitamin D deficiency shows that it contributes to the morbidity and mortality of various chronic diseases, one of which is SLE.

**Methods:** Analytical research with a cross-sectional design conducted at Wahidin Sudirohusodo Hospital and Hasanuddin University Hospital Makassar, from April 2021 to June 2021. Subjects were SLE patients who met the inclusion and exclusion criteria and were willing to take part in the study. Serum 25-Hydroxyvitamin D3 will be examined. According to the Endocrine Society, Vitamin D deficiency is defined as 25-Hydroxyvitamin D3: < 20 ng/mL, Insufficiency: 20-29.9 ng/mL, and Sufficiency: > 30 ng/mL. Then the level of 25-Hydroxyvitamin D3 which is associated with the degree of SLE activity through the SLEDAI MEX score. Test Statistical analysis was carried out by Fisher Exact statistic, where the result of statistical test was significant if the p value <0.05..

**Results:** This research included 40 SLE subjects. Based on the category of vitamin D levels with disease activity, it was found that severe disease activity was found to be highest in the group of subjects with vitamin D deficiency of 63.2% while subjects with mild disease activity were found to be highest in the group of subjects with vitamin D sufficiency of 57.1% where the results statistically showed a significant negative correlation ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** The lower the vitamin D level, the more severe the disease activity based on the Mex Sledai score.

### **Keywords**

SLE, MEX SLEDAI, 25-Hydroxyvitamin D3

## DAFTAR ISI

<b>JUDUL</b> .....	i
<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	ii
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	iii
<b>PERNYATAAN KEASLIAAN TESIS</b> .....	iv
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	v
<b>ABSTRAK</b> .....	xi
<b>DAFTAR ISI</b> .....	xiii
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xvi
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xvi
<b>DAFTRA SINGKATAN</b> .....	xvii
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	
A. Pendahuluan .....	1
B. Rumusan Masalah .....	5
C. Tujuan Penelitian .....	5
D. Manfaat Penelitian .....	5
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	
A. Lupus Eritematosus Sistemik .....	6
B. Aktivitas Penyakit Lupus Eritematosus Sistemik.....	9
C. Vitamin D .....	10
D. Hubungan Vitamin D dengan Lupus Eritematosus Sistemik ..	14
E. Kekurangan Vitamin D mempengaruhi Aktivitas Lupus Eritematosus Sistemik .....	16
<b>BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, VARIABEL PENELITIAN, DAN HIPOTESIS PENELITIAN</b>	
A. Kerangka Teori .....	18
B. Kerangka konsep .....	19

C. Variabel penelitian .....	19
D. Hipotesis penelitian .....	19

## **BAB IV METODE PENELITIAN**

A. Metode penelitian .....	20
A.1. Rancangan Penelitian .....	20
A.2. Tempat dan Waktu Penelitian .....	20
B. Populasi dan Subjek Penelitian .....	20
B.1. Populasi .....	20
B. 2. Subjek Penelitian .....	20
C. Kriteria Inklusi dan Ekslusi .....	21
C.1. Kriteria Inklusi .....	21
C.2. Kriteria Eksklusi .....	21
D. Besaran Sampel .....	21
E. Metode Pengambilan Sampel .....	22
F. Prosedur Kerja .....	22
G. Izin Penelitian dan Kelayakan Etik .....	22
H. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif .....	23
I. Analisis Data .....	28
J. Alur Penelitian .....	29

## **BAB V HASIL PENELITIAN**

A. Deskripsi Karakteristik Subjek Penelitian .....	31
B. Analisis Hubungan Kadar Vitamin D dengan Aktifitas Penyakit .....	33

## **BAB VI PEMBAHASAN**

A. Karakteristik Subjek Penelitian .....	36
B. Analisis Hubungan Kadar Vitamin D dengan Aktifitas Penyakit .....	37

**BAB VII PENUTUP**

A. Ringkasan .....	40
B. Kesimpulan .....	40
C. Saran .....	40
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>41</b>

## **DAFTAR TABEL**

Tabel 1. Kriteria klasifikasi EULAR/ACR .....	7
Tabel 2. Kriteria diagnostik Lupus Eritematosus Sistemik .....	23
Tabel 3. Penilaian derajat aktivitas Lupus Eritematosus Sistemik MEX-SLEDAI .....	26
Tabel 4. Statistik Diskriptif Variabel Penelitian .....	30
Tabel 5. Statistik Kategori Variabel Penelitian .....	31
Tabel 6. Korelasi Kadar Vitamin D dengan MEX SLEDAI .....	32
Tabel 7. Hubungan Kategori Kadar Vitamin D dengan skor MEX SLEDAI .....	33

## **DAFTAR GAMBAR**

Gambar 1. Fisiologi Vitamin D .....	13
Gambar 2. Hubungan Kekurangan vitamin D .....	17
Gambar 3. Hubungan Kategori Kadar Vitamin D dengan skor MEX SLEDAI .....	34

## DAFTAR SINGKATAN

LES	Lupus Eritematosus Sistemik
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ANA	<i>Anti Nuclear Antibody</i>
ALA	<i>Antilymphocyte Antibody</i>
Anti-DNA	<i>Anti-Deoxyribonucleic Acid</i>
anti-dsDNA	<i>anti-double stranded DNA</i>
Anti-nRNP	<i>Anti-Nuclear Ribonuclear Protein</i>
Anti-Sm	<i>Anti-Small Nuclear Ribonuclearprotein</i>
Anti-SSA/Ro	<i>Anti-Sjogren's Syndrome RelatedAantigen A</i>
Anti-SSB/La	<i>Anti-Sjogren's Syndrome Related Antigen B</i>
APC	<i>Antigen Presenting Cell</i>
AS	Amerika Serikat
BDP	<i>Vitamin D Binding Protein</i>
BILAG	<i>British Isles Lupus Assessment Group</i>
CD8+	<i>Cluster of Differentiation 8+</i>
DC	<i>Dendritic Cell</i>

EBV	<i>Epstein-Barr Virus</i>
EDTA	<i>Ethylenediamine Tetraacetic Acid</i>
ELISA	<i>Enzyme- Linked Immunosorbent Assay</i>
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
IgG	<i>Immunoglobulins G</i>
IL-10	Interlukin-10
KI	Kompleks Imun
NK	<i>Natural Killer</i>
MEX-SLEDAI	<i>Mexican Sistemic Lupus Erithematosus Disease Activity Index</i>
MHC	<i>Major Histocompatibility Complex</i>
OPG	Osteoprotegerin
RANKL	<i>Receptor Activator of Nuclear Factor K<math>\beta</math>-Ligand</i>
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i>
RSCM	RSUP Cipto Mangunkusumo
SLAM	<i>Sistemic Lupus Activity Measure</i>
SLEDAI	<i>Sistemic Lupus Erithematosus Disease Activity Index</i>

SLICC	<i>The Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics</i>
SPSS	<i>Statistical Package for Social Science</i>
SSP	Susunan Saraf Pusat
TNF- $\alpha$	<i>Tumor Necrosis Factor-<math>\alpha</math></i>
Treg	<i>T cells regulatory</i>
UV	Ultraviolet

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **A. Latar Belakang Penelitian**

Lupus eritematosus sistemik (LES) adalah penyakit autoimun multisistemik kompleks yang ditandai dengan gambaran manifestasi klinis, peningkatan kelainan autoimun.<sup>1</sup> Prevalensi LES diperkirakan tertinggi kejadian di Amerika utara 23 per 100.000 orang per tahun dan insiden terendah dilaporkan di Afrika 0,3 per 100.000 orang per tahun, secara umum negara-negara di Eropa memiliki insidensi LES yang lebih rendah, sedangkan Asia, Australia dan Amerika memiliki insidensi yang lebih tinggi. Wanita lebih berisiko dibandingkan pria 15:1, untuk setiap usia: 15 – 64 tahun, insiden memuncak pada usia dewasa pertengahan dan kelompok etnis kulit hitam memiliki insiden dan prevalensi tertinggi dibandingkan dengan kelompok etnis kulit putih.<sup>2,3</sup>

Di Indonesia sendiri data poliklinik reumatologi di beberapa rumah sakit menunjukkan adanya peningkatan kunjungan pasien LES 17,9 – 27,2% (tahun 2015) dan 30,3 – 58% (tahun 2017). Rasio pasien perempuan dan laki-laki adalah 15:1 hingga 22:1, umumnya muncul (rentang usia tertinggi 21 – 30 tahun) dan memuncak pada usia 28 tahun.<sup>4</sup>

Lupus eritematosus sistemik (LES) adalah penyakit autoimun *prototipe* yang ditandai oleh produksi berbagai sel autoimun dan atau autoantibodi, yang mengarah ke disfungsi multipel organ: kulit dan mukosa, sendi, hematologi, jantung, paru, ginjal, susunan saraf pusat (SSP) dan

sistem imun. Meskipun ada kemajuan besar dalam pendekatan terapi LES, mekanisme etio-patogenesis penyakit ini belum sepenuhnya dipahami, diketahui bahwa mekanisme genetik, imunologis, hormonal dan faktor lingkungan terlibat.<sup>5</sup> Di antara faktor lingkungan, vitamin D telah menjadi subjek yang menarik untuk diteliti dalam beberapa tahun terakhir, dan menunjukkan perannya dalam autoimunitas.<sup>6</sup>

Vitamin D adalah hormon *steroid essensial*, berpengaruh pada metabolisme mineral, kesehatan tulang, sistem kardiovaskular dan sistem imunomodulator alami. Kekurangan vitamin D sangat umum dan semakin banyak bukti yang menunjukkan bahwa hal itu berkontribusi pada morbiditas dan mortalitas berbagai penyakit kronis, termasuk LES. Pasien LES menghindari sinar matahari karena adanya ruam sangat penting dan faktor gaya hidup telah menyebabkan peningkatan prevalensi kekurangan vitamin D.<sup>7,8</sup>

Metabolisme vitamin D melibatkan proses kompleks dalam tubuh melalui sintesis endogen, vitamin D bukanlah vitamin murni karena kebutuhan vitamin D tidak hanya didapat melalui konsumsi makanan yang mengandung vitamin D, melainkan dapat juga di sintesis oleh tubuh melalui paparan sinar matahari.<sup>9</sup>

Metabolisme aktif vitamin D yaitu 1,25-dihidroxyvitamin D memiliki aktifitas hormon, sehingga vitamin D disebut juga sebagai prohormon.

Vitamin D yang diperoleh dari makanan, suplemen, dan melalui proses sintesis endogen di kulit setelah terpapar sinar matahari berupa

ultraviolet B (UVB). Proses sintesis endogen di kulit ini menghasilkan vitamin D3 (kolekalsiferol), kemudian akan ditranspor ke hati oleh vitamin D binding protein (DBP). Setelah berada di hati, vitamin D diubah oleh enzim 25-hidroxylase (25-OHase) menjadi 25-hidroxyvitamin D yang secara biologis *inaktif* dan akan diubah diginjal menjadi bentuk *aktif* berupa 1,25-dihidroxyvitamin D2, selanjutnya melalui proses hidroksilasi atom C-1 oleh enzim CYP27B1 dalam ginjal memproduksi 1,25-dihidroxyvitamin D3 atau 1,25-dihydroxyvitamin D2, yang dikenal dengan nama kalsitriol.<sup>9</sup> Oleh karena itu konsentrasi 25- hidroxyvitamin D adalah indikator status vitamin D, karena memberikan gambaran yang baik dari efek paparan sinar matahari dan asupan makanan sehingga konsentrasi 25-hidroxyvitamin D digunakan sebagai kriteria diagnostik kekurangan vitamin D.<sup>10</sup>

Kekurangan vitamin D dapat disebabkan oleh bermacam-macam faktor. Penyebab kekurangan vitamin D antara lain penurunan produksi, asupan, cadangan dan malabsorbsi, dari faktor tersebut yang terkait penurunan produksi vitamin D merupakan yang paling berpengaruh terhadap kejadian kekurangan vitamin D.<sup>8,11</sup>

Beberapa faktor yang mempengaruhi penurunan produksi atau efektivitas fotokonversi oleh UVB pada vitamin D yaitu; musim, garis lintang, geografi, dataran tinggi, pakaian, penggunaan *sun protector*, pigmentasi kulit dan usia. Pada mereka dengan pigmentasi kulit lebih gelap yang tinggal di garis lintang lebih jauh dari khatulistiwa sangat rentan terhadap kekurangan vitamin D, makin gelap warna kulit seseorang, makin

lama waktu yang diperlukan untuk membentuk vitamin D dibandingkan dengan mereka yang berwarna kulitnya lebih cerah.<sup>7,12,13</sup>

Batasan kadar 25-Hidroxyvitamin D didalam serum dianjurkan berkisar antara 30-100 ng/ml namun oleh banyak pakar vitamin D dianggap paling bagus antara 40-60 ng/ml atau 100-150 nmol/L.<sup>4,8,11</sup>

Seperti dijelaskan diatas, telah diketahui dengan baik bahwa sebagian besar pasien memiliki kadar vitamin D yang tidak memadai, terutama pasien LES.<sup>7</sup>

Pada uji kohort yang dilakukan oleh *Yap dkk* menunjukkan bahwa vitamin D yang rendah dikaitkan dengan aktivitas penyakit LES yang lebih tinggi, dan peningkatan vitamin D dikaitkan dengan penurunan aktivitas penyakit LES dari waktu ke waktu.<sup>14</sup> Hal ini juga didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh *Handono dkk* menunjukkan vitamin D pada subjek LES secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol, rendahnya vitamin D pada subjek LES berkorelasi dengan peningkatan aktivitas penyakit LES.<sup>15</sup> Sedangkan penelitian yang dilaporkan oleh *Carrasco dkk* bahwa wanita LES memiliki prevalensi tinggi kekurangan vitamin D, tetapi tidak ada hubungan antara kadar vitamin D dan aktivitas penyakit LES yang ditemukan.<sup>16</sup>

Belakangan ini menjadi jelas bahwa kekurangan vitamin D berkontribusi pada morbiditas dan mortalitas pada subjek LES disisi lain subjek LES diminta untuk menghindari sinar matahari karena pemicu umum kekambuhan penyakit.<sup>13</sup> Berdasarkan latar belakang tersebut sampai saat

ini masih kurangnya data mengenai hubungan antara kadar serum vitamin D dengan aktivitas penyakit pada pasien LES di Makassar sehingga penulis tertarik untuk melakukan penelitian ini.

### **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian di atas, maka dikemukakan rumusan masalah pada penelitian ini yaitu :

Adakah hubungan antara kadar serum 25-Hidroxyvitamin D3 dengan aktivitas penyakit pada subjek LES di Makassar.

### **C. Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk menilai hubungan antara kadar serum vitamin D dengan aktivitas penyakit pada subjek LES di Makassar.

### **D Manfaat Penelitian**

1. Aspek pengembangan teori dan ilmu

Memberikan informasi mengenai kadar serum 25-Hidroxyvitamin D3 dan aktivitas penyakit pada subjek LES.

2. Aspek Klinis

Diharapkan kadar serum 25-Hidroxyvitamin D3 dapat digunakan sebagai indikator aktivitas penyakit pada subjek LES

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Lupus Eritematosus Sistemik**

Lupus eritematosus sistemik (LES) adalah penyakit autoimun yang kompleks ditandai oleh adanya autoantibodi terhadap inti sel dan melibatkan banyak sistem organ dalam tubuh. Etiologi LES belum diketahui secara pasti, tetapi diduga melibatkan interaksi yang kompleks dan multifaktorial antara faktor genetik, imun, hormon dan faktor lingkungan. Faktor genetik diduga berperan penting dalam predisposisi penyakit ini. Respons imun yang terpapar faktor eksternal/lingkungan seperti radiasi ultraviolet (UV), infeksi virus, merokok dan obat-obatan dalam periode yang cukup lama bisa juga menyebabkan disregulasi sistem imun.<sup>17-19</sup>

Lupus eritematosus sistemik (LES) adalah penyakit yang lebih banyak menyerang wanita. Serangan pertama kali LES jarang terjadi pada usia pubertas dan setelah menopaus, di AS ras non kaukasian lebih banyak dibandingkan ras kulit putih dan wanita keturunan kulit hitam, bila dibandingkan ras kulit putih wanita kulit hitam 3-4 kali lebih banyak.<sup>17,19,20</sup>

Diagnosis LES ditegakkan berdasarkan gejala klinis, pemeriksaan fisis dan pemeriksaan penunjang. Untuk memastikan adanya LES yang konsisten untuk keperluan penelitian dan *surveilans*, diperlukan kriteria klasifikasi LES. Kriteria klasifikasi yang paling banyak digunakan dan yang dikembangkan adalah *American College of Rheumatology* (ACR) yang diterbitkan pada tahun 1982 dan direvisi tahun 1997, terdiri dari 11 kriteria

klinis dan laboratoris. Pasien termasuk klasifikasi LES jika memenuhi 4 dari 11 kriteria, dan *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC). Dalam penelitian *Derivation* dan *Validation* Petri M dkk melaporkan bahwa kriteria ACR 1997 sensitivitas: 83% dan spesifitas: 96% dibandingkan dengan kriteria SLICC sensitivitas 97% dan spesifitas 84%.<sup>4,21</sup>

Pada tahun 2018, *Europen League Againts Rheumatism (EULAR)* mengajukan kriteria klasifikasi baru dari yang telah di validasi dengan sensitivitas 96,12% dan spesifitas 93,38%. Kriteria klasifikasi ini dapat digunakan jika titer (*Anti Nuclear Antibody – Indirect Immunofluorescence*) ANA-IF positif  $> 1:80$  (atau positif dengan metode pemeriksaan lain yang ekuivalen) dan tidak ada kemungkinan penyebab selain LES. Pasien dimasukkan dalam klasifikasi LES jika memiliki skor total  $\geq 10$  dengan minimal satu kriteria klinis.<sup>4,21</sup>

**Tabel 1. Kriteria klasifikasi EULAR/ACR 2018.<sup>3,4</sup>**

- 
- Riwayat titer ANA-IF positif  $\geq 1:80$  (atau positif dengan metode pemeriksaan lainnya yang ekuivalen diperlukan untuk memasukkan pasien ke dalam klasifikasi LES).
  - Untuk setiap kriteria, skor tidak dihitung jika terdapat kemungkinan penyebab selain LES (seperti infeksi, keganasan, obat, rosacea, penyakit endokrin, penyakit autoimun lainnya).
  - Kemunculan satu kriteria minimal satu kali sudah dianggap cukup
  - Kriteria tidak perlu terjadi bersamaan

- Minimal terdapat satu kriteria klinis
- Dalam setiap domain, hanya kriteria dengan skor tertinggi yang dihitung untuk skor total

Domain Klinis	Poin
Domain konstitusional	
Demam	2
Domain kulit	
Nonscarring alopecia	2
Ulkus oral	2
Lupus kutaneus subakut atau diskoid	4
Lupus kutaneus akut	6
Domain Artritis	
Sinovitis pada minimal 2 sendi atau nyeri sendi pada minimal 2 sendi, dan kekakuan sendi minimal 30 menit	6
Domain Neurologi	
Delirium	2
Psikosis	3
Kejang	5
Domain Serositis	
Efusi pleura atau perikardium	5
Perikarditis akut	6
Domain Hematologik	
Leukopenia	3
Trombositopenia	4
Hemolisis autoimun	4
Domain Ginjal	
Proteinuria > 0.5 g/24 jam	4
Lupus Nefritis kelas II atau V	8
Lupus Nefritis kelas III atau IV	10

<b>Domain Imunologi</b>	<b>Poin</b>
Domain Antibodi Antifosfolipid	
IgG anti kardiolipin > 40 GPL atau IgG anti-β2GP1 > 40 unit atau anti koagulan lupus	2
Domain Protein Komplemen	
C3 rendah atau C4 rendah	3
C3 rendah dan C4 rendah	4
<b>Domain Imunologi</b>	<b>Poin</b>
Domain Antibodi yang sangat spesifik	
Antibodi anti-dsDNA	6
Antibodi anti-Smith	6

**Keterangan:** Pasien dimasukkan dalam klasifikasi LES jika skor total ≥ 10 dengan minimal satu kriteria klinis

## B. Aktivitas Penyakit Lupus Eritematosus Sistemik

Evaluasi aktivitas penyakit ini berguna sebagai panduan dalam pemberian terapi di mana LES yang ditandai dengan eksaserbasi dan remisi sehingga diperlukan pemantauan yang ketat akan aktivitas penyakitnya, sesuai dengan efek vitamin D/VDR pada sistem imun tubuh, kekurangan vitamin D mungkin merupakan pemicu perkembangan autoimunitas dan penyakit yang lebih agresif.<sup>22,23</sup>

Beberapa instrumen dapat digunakan untuk menilai aktivitas penyakit pada LES diantaranya: *Sistemic Lupus Eritematosus Disease Activity Index* (SLEDAI), *Mexican Sistemic Lupus Eritematosus Disease Activity Index* (MEX-SLEDAI), *Sistemic Lupus Activity Measure (SLAM) Index*, *British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) Index*, *European*

*Consensus Lupus Activity Measurements (ECLAM), Systemic Lupus Activity Questionnaire for Population Studies (SLAQ) dll.*<sup>4,24,25</sup>

Pengelolaan LES dilakukan dengan berpedoman pada derajat aktivitas penyakit berdasarkan MEX-SLEDAI yang merangkum manifestasi klinis LES nonrenal sesuai dengan derajat penyakitnya. Dikatakan LES Ringan jika MEX-SLEDAI: 2-5, Sedang MEX-SLEDAI: 6-9, Berat MEX-SLEDAI:  $\geq 10$ .<sup>4</sup>

### C. Vitamin D

Kekurangan vitamin D adalah masalah umum pada populasi di seluruh dunia, selain perannya dalam metabolisme kalsium dan pospat, vitamin D dikenal sebagai hormon immunomodulator dan juga sebagai hormon steroid *essensial* yang berasal dari tiga sumber potensial: sumber nutrisi, produksi dan suplemen endogen yang bergantung dari UVB.<sup>26,27</sup>

Metabolisme vitamin D melibatkan proses kompleks dalam tubuh melalui sintesis endogen dan asupan makanan. Pada sintesis endogen, cholecalciferol (vitamin D3) di sintesis dari 7-dehydrocholesterol di kulit pada saat terpapar sinar ultraviolet B dari sinar matahari dengan panjang gelombang antara 290 dan 315 nm dan kebanyakan para ahli menyarankan paparan sinar matahari berlangsung 15 – 30 menit beberapa hari dalam seminggu, antara jam 10.00 – 13.00. Vitamin D yang dari makanan sebagian besar didapatkan dalam bentuk vitamin D3 (sumber hewani) dan ergocalciferol (vitamin D2) didapatkan pada tumbuhan.<sup>28-31</sup>

Protein yang bertugas membawa berbagai jenis vitamin D adalah vitamin D binding protein (DBP). Vitamin D binding protein, mempunyai afinitas dan kapasitas yang tinggi yaitu membawa (95-99%) total 25-Hydroxyvitamin D<sub>3</sub>, sebagian kecil lainnya dibawa oleh albumin dan lipoprotein.<sup>30</sup>

Penyerapan vitamin D dari makanan maupun kulit di metabolisme dihati yang diubah menjadi 25-Hydroxyvitamin D<sub>3</sub> oleh enzim 25-hidroxiilase dan akan tersedia sebagai cadangan dalam sirkulasi dengan waktu paruh 3-4 minggu. Di dalam darah, 25-Hydroxyvitamin D<sub>3</sub> terikat dengan DBP membentuk kompleks 25-Hydroxyvitamin D<sub>3</sub>-DBP. Bentuk 25-Hydroxyvitamin D<sub>3</sub> ini yang diukur untuk menentukan status vitamin D seseorang. Proses metabolisme kedua terjadi di ginjal, di mana 25-Hydroxyvitamin D<sub>3</sub> mengalami hidroksilasi membentuk metabolik *aktif* yaitu 1,25-Hydroxyvitamin D<sub>2</sub> (calcitriol).<sup>30</sup> Di ginjal 1,25-Hydroxyvitamin D<sub>2</sub> menstimulai reabsorpsi kalsium di tubulus proksimal, bentuk aktif ini yang berperan pada homeostasis kalsium dalam darah.<sup>29-31</sup>

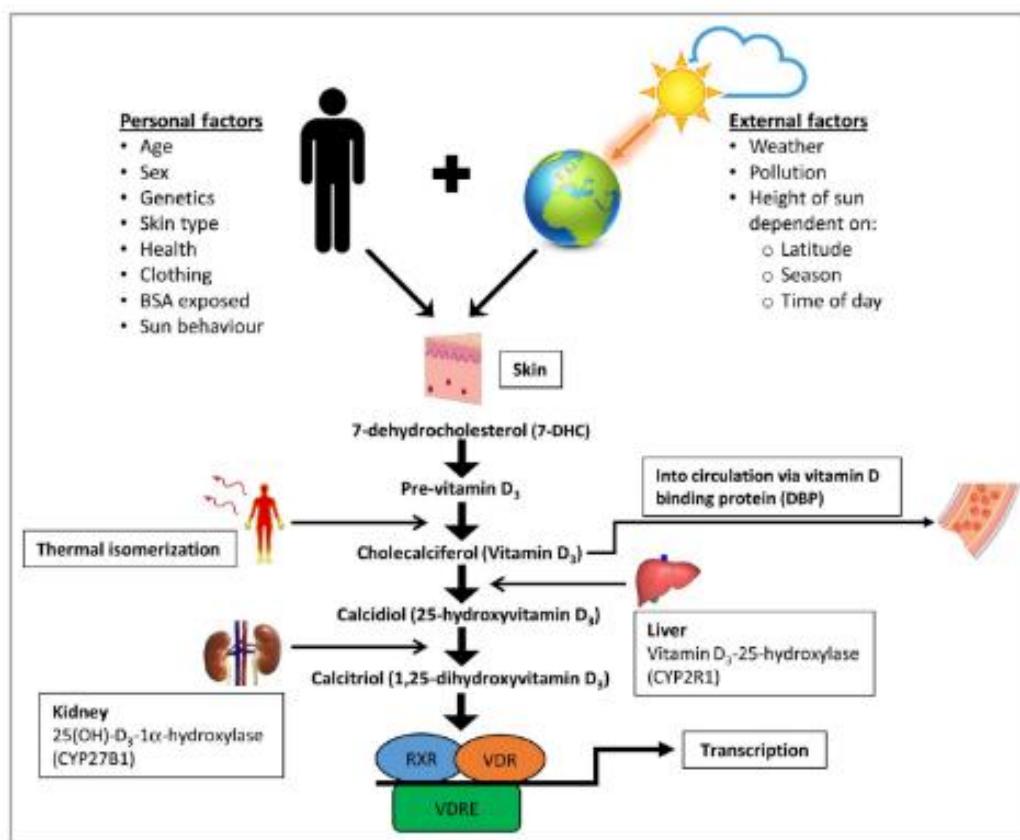
Penelitian baru-baru ini menemukan hidroksilasi juga terjadi pada banyak jaringan ekstra ginjal termasuk tulang, plasenta, prostat, keratinosit, makrofag, limfosit T, sel epitel colon, sel islet pankreas dan beberapa sel kanker termasuk dari paru. Selain itu, VDR ditemukan pada hampir semua jenis sel manusia yang mengontrol secara langsung maupun tidak langsung lebih dari 3000 gen yang berhubungan dengan regulasi kalsium, metabolisme tulang, modulasi imunitas *innate*, pertumbuhan dan maturasi

sel, regulasi produksi insulin dan renin, induksi apoptosis dan menghambat angiogenesis. Walaupun banyak penelitian observasional mendukung adanya hubungan yang kuat antara vitamin D dengan hubungan sebab akibat, yang pasti antara rendahnya kadar vitamin D dengan berbagai penyakit, belum dapat dibuktikan.<sup>31,32</sup>

Pada manusia serum 25-Hydroxyvitamin D3 dianggap sebagai penanda paling akurat untuk status vitamin D karena kadar 25-Hydroxyvitamin D3 mencerminkan produksi vitamin D3 kulit dan vitamin (D2 dan D3) dari makanan. Selain itu 25-Hydroxyvitamin D3 mempunyai waktu paruh disirkulasi yang panjang yaitu 3-4 minggu, sehingga kadar 1,25-Hydroxyvitamin D2 serum tidak di rekomendasikan untuk menentukan status vitamin D karena waktu paruh disirkulasi pendek yaitu 4-6 jam dan kadarnya dalam serum sangat rendah 1.000 kali lebih rendah dibandingkan dengan kadar 25-Hydroxyvitamin D3, selain itu pada saat terjadi kekurangan vitamin D sekresi hormon paratiroid akan meningkat sebagai respon kompensatori yang akan menstimulasi ginjal untuk meningkatkan produksi 1,25 Hydroxyvitamin D2 sehingga pada saat terjadi kekurangan vitamin D didapatkan kadar 25-Hydroxyvitamin D3 menurun sedangkan kadar 1,25 Hydroxyvitamin D2 dipertahankan pada kadar normal bahkan meningkat.<sup>31</sup>

Sementara tingkat optimal serum 25-Hydroxyvitamin D3 masih diperdebatkan untuk penyakit yang di mediasi oleh imun dan para ahli menyarankan bahwa kadar serum 25-Hydroxyvitamin D3 yang lebih tinggi

mungkin diperlukan untuk menghasilkan efek positif. Sementara *Institute of Medicine (IOM)* menganggap tingkat vitamin D > 20 ng / mL sudah cukup untuk sebagian besar populasi umum, sedangkan *Endokrin Society* menganjurkan bahwa *deficiency*, ( $\leq 20$  ng / mL (50 nmol / L), *Insufficiency*: (20 - 29.9 ng / mL (52-72 nmol / L) dan *Sufficient* ( $\geq 30$  ng / mL ( 75 nmol / L))<sup>26,32,33</sup>



Gambar 1. Fisiologi vitamin D<sup>34</sup>

## D. Hubungan Vitamin D dengan Lupus Eritematosus Sistemik

Vitamin D telah diketahui terlibat dalam metabolisme sistem imun. Kebanyakan penelitian menyatakan bahwa sistem imun, khususnya respons sel T, dikendalikan oleh vitamin D. Tanpa vitamin D, respons imun yang di mediasi oleh sel T tidak akan efektif. Selain penekanan sel T, vitamin D juga terlibat dalam penentuan sistem sekresi sitokin, induksi sel T regulasi, stimulasi proliferasi, dan apoptosis.<sup>6,18</sup> Konsentrasi vitamin D yang memadai akan meningkatkan fungsi sel *T-helper*, sel *dendritik*, dan *makrofag*. Pada sel B, vitamin D dapat menghambat sekresi antibodi dan pembentukan autoantibodi.<sup>33</sup>

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa vitamin D dan VDR memiliki berbagai efek pada sel B dan sel T yaitu menghambat *proliferasi*, *diferensiasi*, respon imun terhadap Th1 dari Th2 dan produksi sitokin inflamasi. Lebih akan mempengaruhi pematangan sel T dan menurunkan *interleukin fenotipe* (IL)-17 dan menginduksi proliferasi sel T regulator.<sup>32,35</sup>

Vitamin D juga memiliki efek signifikan pada sistem *innate* yaitu mengurangi produksi molekul inflamasi oleh monosit dan menurunkan *diferensiasi* dan pematangan dendritik sel. Vitamin D menunjukkan penekanan IL-17, TNF- $\alpha$  dan OPG/RANKL, yang dikaitkan dengan respons imun anti-inflamasi.<sup>36-38</sup>

Seperti dijelaskan sebelumnya bahwa, LES adalah penyakit autoimun yang kompleks ditandai oleh adanya autoantibodi terhadap inti sel dan melibatkan interaksi yang kompleks dan multifaktorial antara imunologi,

faktor genetik, faktor hormon dan faktor lingkungan. Kekurangan vitamin D sangat lazim pada penyakit autoimun dan bukti semakin meningkat yang berkontribusi terhadap morbiditas dan mortalitas beberapa penyakit kronis.<sup>24</sup>

Studi yang menghubungkan kekurangan vitamin D dengan imunologi pada LES umumnya dilakukan pada hewan dan menyimpulkan bahwa mengonsumsi vitamin D menurunkan gejala LES dan meningkatkan angka kelangsungan hidup. Pada pasien LES menunjukkan bahwa terdapat penurunan konsentrasi vitamin D pada pasien dibandingkan dengan kelompok kontrol. Penelitian lain menyiratkan rendahnya konsentrasi vitamin D dikaitkan dengan keparahan aktivitas penyakit.<sup>33</sup>

Meskipun efek manfaat vitamin D untuk pasien LES telah diketahui, prevalensi menunjukkan bahwa kekurangan vitamin D terutama disebabkan oleh kurangnya paparan sinar matahari, terapi steroid jangka panjang, dan konsumsi vitamin D yang rendah. Paparan sinar matahari merupakan sumber utama aktivasi vitamin D dan dapat memenuhi 90% kebutuhan tubuh akan vitamin D, disisi lain juga UV dapat memperburuk LES sehingga pasien disarankan untuk menghindarinya.<sup>24</sup>

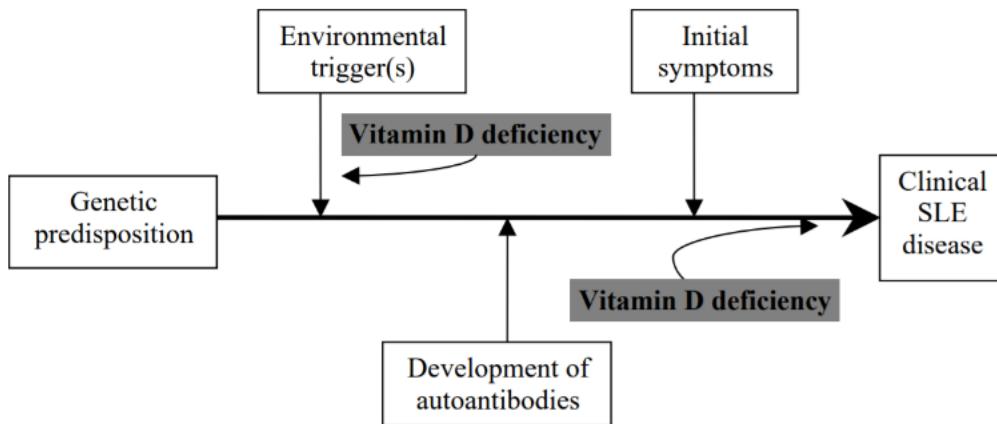
## **E. Kekurangan Vitamin D Mempengaruhi Aktivitas Lupus Eritematosus Sistemik**

Penemuan kadar vitamin D yang lebih rendah pada pasien LES secara berulang menimbulkan pertanyaan yang masih jauh untuk dijawab: apakah kekurangan vitamin D merupakan faktor yang berkontribusi terhadap perkembangan LES atau, apakah hanya akibat penyakit, belum dapat disimpulkan.<sup>38</sup>

Di Amerika Serikat, orang Afrika-Amerika memiliki peningkatan insiden LES tiga kali lipat pada usia produktif dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas dibandingkan ras non Kaukasia.<sup>24</sup> Prevalensi LES yang secara signifikan lebih tinggi pada populasi kulit hitam (genetik), karena penyakit ini tidak umum di antara orang kulit hitam yang tinggal di Afrika barat. Oleh karena itu, perbedaan tersebut mungkin dapat dikaitkan dengan penurunan paparan sinar matahari dan penetrasi UVB yang hilang melalui kulit berpigmen yang mengakibatkan konsentrasi metabolisme serum vitamin D yang rendah pada populasi kulit hitam, atau pada pasien LES yang menghindari sinar matahari akibat fotosensitifitas, penggunaan tabir surya, penggunaan obat-obatan seperti glukokortikoid dan obat antimalaria yang dapat meningkatkan *clearance* vitamin D, oleh karena itu beberapa penelitian terbaru telah muncul untuk mengidentifikasi kemungkinan hubungan antara vitamin D yang rendah dan aktivitas penyakit LES.<sup>38-41</sup>

Beberapa alasan mengapa kekurangan vitamin D dapat menjadi sebab dari aktivitas LES adalah terdapatnya disregulasi imun berupa

hiperaktivitas sel dendritik, hiperaktivitas sel-sel efektor baik sel T maupun sel B, berkurangnya kemampuan supresi sel Treg, serta meningkatnya sitokin proinflamasi.<sup>42</sup>



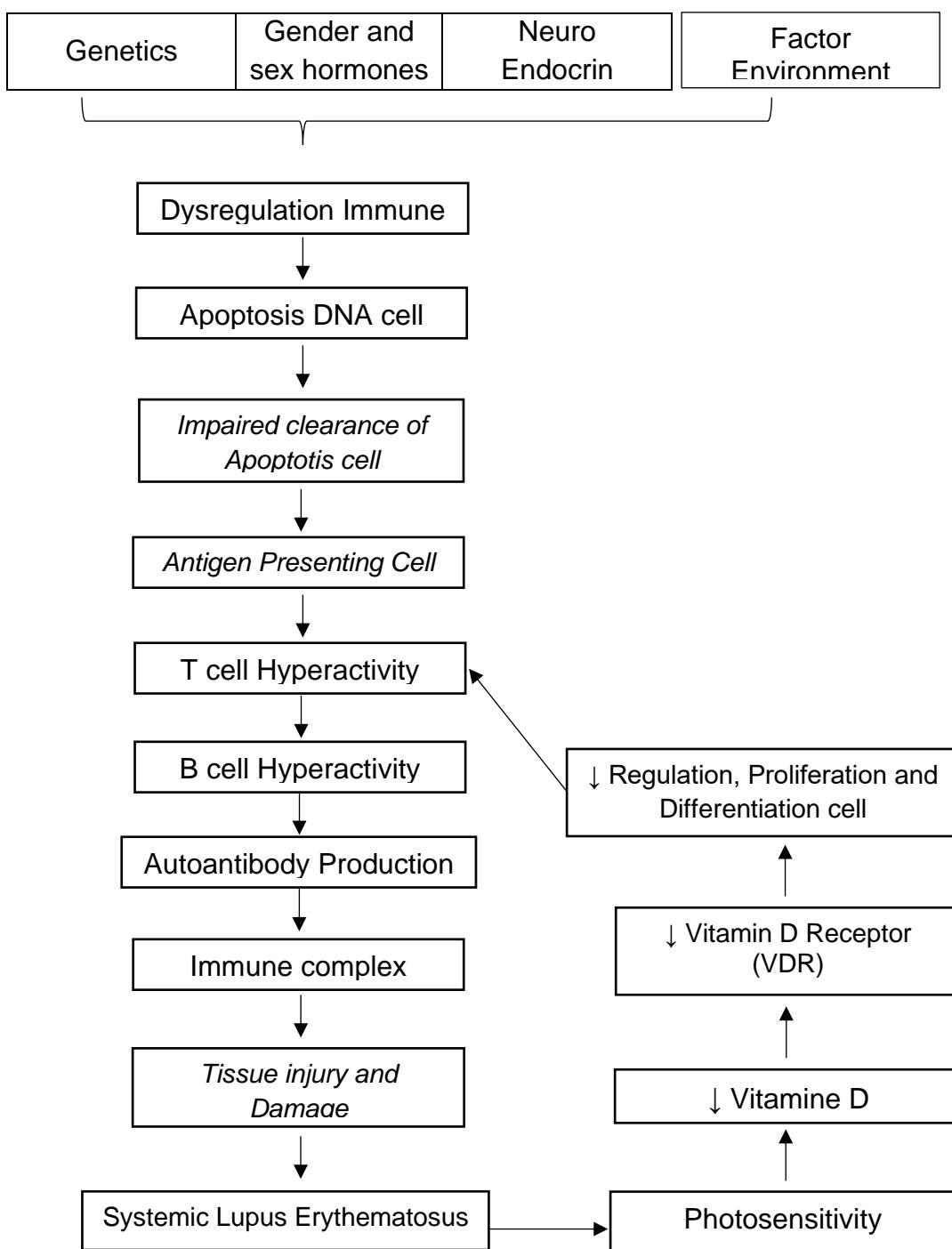
Gambar 2. Konseptual peran *defisiensi* vitamin D dalam patogenesi SLE.  
43

Hipotesis ini telah diperkuat dalam penelitian lain; Schoindre *dkk* menemukan bahwa kadar 25-Hydroxyvitamin D3 yang lebih rendah dikaitkan dengan aktivitas penyakit yang tinggi pada subjek LES.<sup>44</sup> Miskovic *dkk*, dalam penelitiannya berkesimpulan bahwa *deficiency* dan *Insufficiency* vitamin D adalah umum terjadi pada subjek LES.<sup>45</sup> Yap *dkk* menunjukkan bahwa kadar vitamin D yang rendah dengan aktivitas penyakit LES yang lebih tinggi, dan peningkatan kadar vitamin D dikaitkan dengan penurunan aktivitas penyakit LES dari waktu ke waktu.<sup>14</sup>

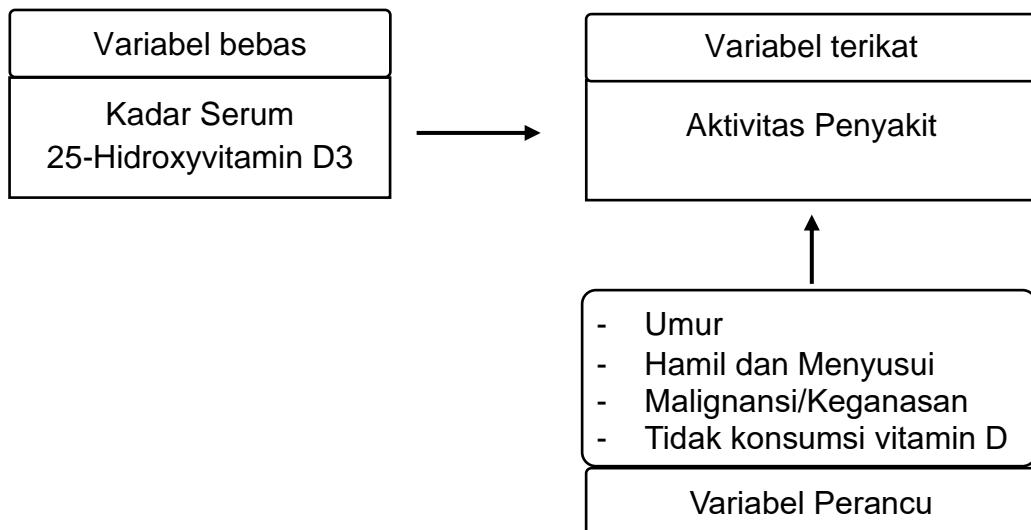
### BAB III

## KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, VARIABEL PENELITIAN, DAN HIPOTESIS PENELITIAN

#### A. Kerangka Teori



## B. Kerangka Konsep



## C. Variabel Penelitian

1. Variabel bebas : Kadar Serum 25-Hidroxyvitamin D3
2. Variabel terikat : Aktivitas Penyakit

## D. Hipotesis Penelitian

Pada penelitian ini, diajukan suatu hipotesis bahwa ada hubungan antara kadar serum vitamin D dan aktivitas penyakit pada pasien LES.