

**TESIS**

**HUBUNGAN ANTARA KADAR VITAMIN D DENGAN DERAJAT  
AKTIVITAS PENYAKIT ARTRITIS REUMATOID**

ASSOCIATION BETWEEN LEVEL OF VITAMIN D WITH DEGREE OF  
DISEASE ACTIVITY IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Disusun dan diajukan oleh :

**Erzamtya Oktowidyani Mindarfah Zahir**

**C015181001**



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

**2023**

**HUBUNGAN ANTARA KADAR VITAMIN D DENGAN DERAJAT  
AKTIVITAS PENYAKIT ARTRITIS REUMATOID**

ASSOCIATION BETWEEN LEVEL OF VITAMIN D WITH DEGREE OF  
DISEASE ACTIVITY IN RHEUMATOID ARTHRITIS

TESIS

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

Program Studi

Ilmu Penyakit Dalam

Disusun dan diajukan oleh :

**Erzamyta Oktowidyani Mindarfah Zahir**

**C015181001**

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

**2023**

**LEMBAR PENGESAHAN TESIS**

**HUBUNGAN ANTARA KADAR VITAMIN D DENGAN DERAJAT AKTIVITAS  
PENYAKIT ARTRITIS REUMATOID**

ASSOCIATION BETWEEN LEVEL OF VITAMIN D WITH DEGREE  
OF DISEASE ACTIVITY IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Disusun dan diajukan oleh :

**ERZAMTYA OKTOWIDYANI MINDARFAH ZAHIR**

Nomor Pokok : C015181001

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 08 Februari 2023  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama

**Dr. Dr. Farjadin HP, Sp.PD, K-R**  
NIP. 196306181990031005

Pembimbing pendamping

**Dr. dr. Femi Syahrani, Sp.pD, K-R**  
NIP. 197504212006042001

Ketua Program Studi Spesialis 1

**Dr. dr. M. Harun Iskandar, Sp.P(K), Sp.PD, KP**  
NIP. 197506132008121001

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana

**Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK**  
NIP. 196805301996032001



## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda-tangan dibawah ini :

Nama : dr. Erzamtya Oktowidayani Mindarfah Zahir

NIM : C015181001

Program Studi : Ilmu Penyakit Dalam

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul : “Hubungan Antara Kadar Vitamin D dengan Derjat Aktivitas Penyakit Arthritis Reumatoid” adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta lain. Apabila di kemudian hari Tesis karya saya ini terbukti 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 2023

Yang menyatakan,



dr. Erzamtya Oktowidayani Mindarfah Zahir

## KATA PENGANTAR

Puji syukur Saya panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa, atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan-Nya, sehingga Saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan tesis ini, yang merupakan karya akhir untuk melengkapi persyaratan penyelesaian pendidikan keahlian pada Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini saya ingin menghaturkan penghargaan dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc.** Rektor Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin Makassar.
2. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK, FINASIM.** Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis dibidang Ilmu Penyakit Dalam. Tiada ucapan yang bisa saya haturkan selain terima kasih dan selipan setiap doa yang senantiasa saya panjatkan kepada beliau dan keluarga, selaku pembimbing akademik, pembimbing karya akhir, guru dan orang tua saya yang telah senantiasa membimbing, mengarahkan, mengayomi, memberikan nasihat yang sangat berharga serta kasih sayangnya dalam membantu pelaksanaan pendidikan saya selama ini dan selalu memberikan jalan keluar disaat saya menemukan kesulitan selama menjalani proses pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
3. **Dr. dr. A. Muh. Takdir Musba, Sp.An, K-MN,** Koordinator PPDS-I Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin saat ini bersama staf, yang senantiasa memantau kelancaran program pendidikan Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Dalam.
4. **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH.** Penasehat dan mantan ketua

Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing dan memberi nasehat yang sangat berharga kepada saya dalam mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih juga saya ucapkan kepada beliau karena selama ini telah menjadi guru dan orang tua yang sangat kami hormati dan banggakan, yang banyak membantu saya dalam proses pendidikan spesialis terutama dalam penyelesaian karya akhir ini.

5. **Prof. Dr. dr. Andi Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD, FINASIM.** Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing dan memberi nasehat yang sangat berharga. Tiada ucapan yang bisa saya haturkan selain terimakasih dan selipan setiap doa yang senantiasa saya panjatkan kepada beliau dan keluarga karena telah senantiasa menjadi sosok guru, orang tua yang telah memberikan ilmu yang sangat banyak, serta nasihat dan petunjuk bagaimana menjadi seorang dokter spesialis penyakit dalam yang mempunyai empati, cerdas, dan berkompeten. Beliau selaku salah satu penguji karya akhir selalu memotivasi, mengarahkan, dan membantu saya dalam perencanaan, pembuatan, dan penyempurnaan karya akhir ini.
6. **Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.PD, K-P, Sp.P(K)** Ketua Program Studi Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan. Terima kasih juga saya ucapkan kepada Beliau karena banyak memberikan saran dan kemudahan selama pendidikan.
7. **Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD, K-GH, FINASIM.** Mantan Ketua Program Studi bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang

senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti program pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.

8. **Dr. dr. Faridin HP, Sp.PD, K-R dan Dr. dr. Femi syahriani, Sp.PD, K-R** selaku pembimbing tesis, guru, dan orang tua saya, terima kasih banyak telah menjadi sosok guru dan orangtua yang senantiasa mencurahkan 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.
9. Para penguji: **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, SpPD, K-GH, Prof. Dr. dr. Andi Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD, FINASIM, dr. Agus Sudarso, Sp.PD, K-Ger dan Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM.**
10. **dr. Agus Sudarso, Sp.PD, K-GER, dr. Wasis Udaya, Sp.PD, K-GER, Dr. Sudirman Katu, Sp.PD, K-PTI, dr. Suryani Alimuddin, Sp.PD-KAI, Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, SpPD, K-GH, dan dr. Erwin Arief, Sp.P, Sp.PD, K-P** selaku pembimbing tugas referat dan laporan kasus saya selama masa Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam karena telah memotivasi, mengoreksi, diskusi, dan memberikan saran dalam perbaikan dan penyempurnaan tugas referat saya.
11. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sebagai pengajar yang sangat berjasa dan sebagai orang tua bagi kami selama menjalani pendidikan yang sangat saya hormati dan banggakan. Tanpa bimbingan para guru dan orang tua kami, tidak mungkin bagi saya bisa menimba ilmu dan pengalaman yang berharga di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.

12. Para Direktur dan Staf Rumah Sakit dimana saya telah bekerja, RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo, RS UNHAS, RS Akademis Jauri, RS Islam Faisal,RS Stella Maris, RS Ibnu Sina, dan RS Mamasa, terima kasih atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.
13. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS : **Pak Udin, Ibu Fira, ka Tri, ka Maya, ka Ayu, dan Pak Aca.** Paramedis dan pekerja pada masing-masing rumah sakit, atas segala bantuan dan kerjasamanya selama ini.
14. Kepada teman-teman angkatan yang selalu setia berjuang bersama dan memberikan semangat **dr.Rina, dr.Eci, dr.Fatma, dr.Fatanah, dr.Resti, dr.Restu, dr.Henny, dr.Uummy, dr.Adeh, dr. Ivo, dr.Yusuf, dr.Vandi, dr.jimmy, dr.Faizal, dr. Khalif dan dr.Reza.** Terima kasih atas jalinan persaudaraan, bantuan dan dukungan kalian yang selalu memberikan semangat dalam menempuh pendidikan spesialis.
15. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS-1 Ilmu penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bantuan, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.
16. Kepada seluruh pasien, terima kasih telah atas seluruh ilmu dan pengalaman yang telah diberikan selama proses pendidikan ini


Pada saat yang berbahagia ini, saya tidak lupa menyampaikan rasa hormat dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada kedua orang tua saya yang sangat saya sayangi dan cintai: **Ahadul Zahir dan Elleanore Gethruide**, yang telah memberikan limpahan kasih sayang, nasihat, dukungan serta doanya disetiap langkah saya selama ini sehingga membuat saya bersemangat untuk menyelesaikan pendidikan ini. Terimakasih juga kepada saudara kandung saya yang saya sayangi, **Erzalya Oktaviani Minarsya**



**Zahir dan Erzania Fajritriani Minerhaq Zahir** atas doa, motivasi, dan semangat selama saya mengikuti pendidikan ini.

Akhir kata semoga karya akhir ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Tuhan Yang Maha Esa selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua. Amin.

Makassar, Februari 2023

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Erzantya', written over a horizontal line.

Erzantya Oktowidyani Mindarfah Zahir

## DAFTAR ISI

<b>KATA PENGANTAR</b> .....	iv
<b>DAFTAR ISI</b> .....	x
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xii
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xiii
<b>DAFTAR SINGKATAN</b> .....	xiv
<b>ABSTRAK</b> .....	xvi
<b>BAB I</b> .....	1
<b>PENDAHULUAN</b> .....	1
<b>1.1 Latar Belakang Penelitian</b> .....	1
<b>1.2. Rumusan Masalah</b> .....	3
<b>1.3. Tujuan Penelitian</b> .....	3
<b>1.3.1. Tujuan Umum :</b> .....	3
<b>1.3.2. Tujuan Khusus :</b> .....	3
<b>1.4. Manfaat Penelitian</b> .....	4
<b>BAB II</b> .....	5
<b>2.1 Arthritis Reumatoid</b> .....	5
<b>2.2 Aktivitas Penyakit Arthritis Reumatoid</b> .....	8
<b>2.3 Vitamin D</b> .....	9
<b>2.4 Hubungan Vitamin D dengan Arthritis Reumatoid</b> .....	12
<b>BAB III</b> .....	15
<b>3.1. Kerangka Teori</b> .....	15
<b>3.2 Kerangka Konsep</b> .....	15
<b>3.3. Variabel Penelitian</b> .....	16
<b>3.4. Hipotesis Penelitian</b> .....	16
<b>BAB IV</b> .....	17
<b>4.1. Rancangan Penelitian</b> .....	17
<b>4.2. Tempat dan Waktu Penelitian</b> .....	17
<b>4.3. Populasi dan Subjek Penelitian</b> .....	17
<b>4.3.1. Populasi</b> .....	17
<b>4.3.2. Subjek Penelitian</b> .....	17

<b>4.4. Kriteria Inklusi dan Eksklusi</b> .....	17
<b>4.4.1. Kriteria Inklusi</b> .....	17
<b>4.4.2. Kriteria Eksklusi</b> .....	18
<b>4.5. Besaran Sampel</b> .....	18
<b>4.6. Metode Pengambilan Sampel</b> .....	18
<b>4.7. Prosedur Kerja</b> .....	18
<b>4.8. Izin Penelitian dan Kelayakan Etik</b> .....	19
<b>4.9. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif</b> .....	19
<b>4.10. Analisis Data</b> .....	22
<b>4.11. Alur Penelitian</b> .....	23
<b>BAB V</b> .....	24
<b>HASIL PENELITIAN</b> .....	24
<b>5.1 Karakteristik Penelitian</b> .....	24
<b>5.2 Hubungan Antara Kadar Vitamin D dengan Derajat Aktivitas Penyakit Artritis Reumatoid</b> .....	26
<b>PEMBAHASAN</b> .....	28
<b>6.1 Karakteristik Subjek Penelitian</b> .....	28
<b>6.2 Analisis Hubungan Kadar Vitamin D dengan Aktivitas Penyakit</b> .....	29
<b>BAB VII</b> .....	31
<b>PENUTUP</b> .....	31
<b>7.1 Ringkasan</b> .....	31
<b>7.2 Kesimpulan</b> .....	31
<b>7.3 Saran</b> .....	31
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	32

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 1. Kriteria Klasifikasi AR menurut ACR/ EULAR 2010.....</b>	<b>7</b>
<b>Tabel 2. Penilaian Aktivitas Penyakit AR.....</b>	<b>9</b>
<b>Tabel 3. Kriteria Diagnosis AR .....</b>	<b>20</b>
<b>Tabel 4. Kriteria DAS 28.....</b>	<b>21</b>
<b>Tabel 5. Derajat Aktivitas Penyakit Artritis Reumatoid Berdasarkan DAS 28 . .....</b>	<b>22</b>
<b>Tabel 6. Karakteristik Sampel Penelitian.....</b>	<b>24</b>
<b>Tabel 7. Sebaran Kadar Vitamin D dengan Derajat Aktivitas Penyakit Artritis Reumatoid.....</b>	<b>25</b>
<b>Tabel 8. Hubungan antara Kadar Vitamin D dengan Derajat Aktivitas Penyakit Artritis Reumatoid.....</b>	<b>26</b>
<b>Tabel 9. Hasil Analisa Korelasi Spearman.....</b>	<b>27</b>

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Rute Vitamin D.....	12
Gambar 2. Komponen DAS 28.....	21
Gambar 3 Diagram Boxplot Kadar Vitamin D Terhadap Derajat Aktivitas Penyakit Arthritis Reumatoid.....	26
Gambar 4. Sebaran Kadar Vitamin D dengan Derajat Aktivitas Penyakit Arthritis Reumatoid.....	27

## DAFTAR SINGKATAN

AR	Artritis reumatoid
Th-1	<i>T helper 1</i>
Th-2	<i>T helper 2</i>
25(OH)D	<i>25 hydroxyvitamin D</i>
DAS28	<i>Disease activity score 28</i>
RF	<i>Rheumathoid factor</i>
TNF $\alpha$	<i>Tumor necrosis factor alpha</i>
IL-1	<i>Interleukin 1</i>
IL-6	<i>Interleukin 6</i>
IL-17	<i>Interleukin 17</i>
ACR	<i>American college of rheumatology</i>
EULAR	<i>European alliance of association for rheumatology</i>
ESR	<i>Erythrocyte sedimentation test</i>
CRP	<i>C reactive protein</i>
CCB	<i>Complete blood count</i>
ACPA	<i>Anti-citrullinated peptide antibody</i>
LED	Laju endap darah
SDAI	<i>Simplified disease activity index</i>
CDAI	<i>Clinical disease activity index</i>
LDA	<i>Low disease activity</i>
UV	Ultraviolet
[1,25 (OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> ]	1,25-dihydroxyvitamin D
VDR	<i>Vitamin D receptor</i>

TLRs	<i>Toll-like receptors</i>
IL-2	<i>Interleukin 2</i>
TJC	<i>Tender Joint Count</i>
SJC	<i>Swollen Joint Count</i>

## ABSTRAK

**Erzamtya Oktowidyani Mindarfah Zahir: Hubungan Antara Kadar Vitamin D dengan Derajat Aktivitas Penyakit Pada Rheumatoid Arthritis.  
(Dibimbing oleh Faridin HP, Femi Syahriani)**

**Latar Belakang:** Arthritis reumatoid (AR) merupakan penyakit autoimun multisistemik, inflamasi kronis yang menyumbang hampir 18 persen dari semua kematian. Etiologinya belum diketahui, tetapi interaksi antara faktor genetik dan lingkungan dapat mengaktifkan respon imun. DAS 28 adalah sistem penilaian untuk menilai aktivitas penyakit AR. Vitamin D dihasilkan dari paparan sinar UV dan asupan makanan. Vitamin D dapat menekan sistem imun dengan menjaga keseimbangan antara TH-1 dan TH-2 serta dapat mengurangi peradangan dengan menghambat sitokin proinflamasi.

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian *cross-sectional*, dilaksanakan pada bulan Juli 2022 sampai dengan Desember 2022 di klinik reumatologi Makassar, rumah sakit dr. Wahidin Sudirohusodo dan jaringannya. Subjek penelitian adalah pasien arthritis reumatoid berdasarkan kriteria ACR/EULAR 2010 dan memenuhi kriteria inklusi. Derajat aktivitas penyakit dinilai dengan DAS 28, kemudian dibagi menjadi 3 kelompok (rendah, sedang, dan tinggi). Kadar 25-hidroksivitamin D3 diukur dengan ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) dengan hasil satuan ukuran ng/mL. Analisis data menggunakan SPSS versi 22 dan uji korelasi spearman.

**Hasil:** Pada penelitian ini diperoleh nilai (rs: -0,998,  $p < 0.005$ ), terdapat hubungan yang kuat antara kadar vitamin D dengan derajat aktivitas penyakit AR, yaitu semakin rendah kadar vitamin D diikuti dengan peningkatan aktivitas penyakit AR.

**Kesimpulan:** Pada arthritis reumatoid, kadar vitamin D ditemukan memiliki hubungan terbalik dengan aktivitas penyakit.

**Kata kunci:** Arthritis Reumatoid, Vitamin D, DAS 28



## ABSTRACT

**Erzamtia Oktowidyani Mindarfah Zahir: Association Between Level of Vitamin D with Degree of Disease Activity in Rheumatoid Arthritis.  
(Supervised by Faridin HP, Femi Syahrani)**

**Background:** Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammation, multisystemic autoimmune disease that accounts for nearly 18 percent of all deaths. Etiology is remain unknown, but interaction between genetic factor and environment can activate the immune response. DAS 28 is a scoring system to assess the disease activity of RA. Vitamin D is produce from UV exposure and dietary intake. Vitamin D can suppres the immune system by maintain the balance between TH-1 and TH-2 and also can reduce the inflammation by inhibit cytokine proinflammation.

**Methods:** This research is a cross-sectional study, conducted from July 2022 to December 2022 at the Makassar rheumatology clinic, Dr. Wahidin Sudirohusodo and its network. The subject is patients with rheumatoid arthritis according to ACR/EULAR 2010 who meet inclusion criteria. The degree of disease activity was assessed by DAS 28, then divided into 3 groups (mild, moderate, and severe). 25-hydroxyvitamin D3 was measure by the ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) with results in ng/mL units of measure. Data analysis used SPSS version 22 and spearman correlation test.

**Results:** In this study, a value (rs: -0.998,  $p < 0.05$ ) was obtained, there was a strong relationship between vitamin D levels and degree of RA disease activity, which is the lower the vitamin D levels, followed by an increase in RA disease activity.

**Conclusion:** In rheumatoid arthritis, vitamin D levels were found to have an inverse correlation with disease activity.

**Keywords:** Rheumatoid Arthritis, Vitamin D, DAS 28



# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang Penelitian**

Artritis reumatoid (AR) adalah penyakit autoimun multisistemik kompleks yang ditandai dengan keterlibatan sendi kecil maupun besar dan dapat bermanifestasi ekstraartikuler.<sup>1-4</sup> Prevalensi AR di seluruh dunia adalah satu persen.<sup>2,5</sup> Data mortalitas menurut *United nation population prospect* dari tahun 1987-2011 dan menurut *World Health Organization* untuk 31 negara, AR menyumbang hampir 18 persen dari semua kematian yang disebabkan oleh berbagai bentuk artritis dan gangguan muskuloskeletal lainnya.<sup>2</sup>

Wanita memiliki risiko 2-3 kali lebih tinggi terkena AR dibanding laki-laki.<sup>4,6,7</sup> Kejadian akan meningkat seiring dengan bertambahnya usia namun tidak ada perbedaan secara statistik kasus pada wanita dan laki-laki di atas usia 70 tahun. Insidensi kasus tertinggi pada kelompok usia 50-54 tahun. Insidensi AR tertinggi terjadi di Eropa Utara dan Amerika Utara dibandingkan Eropa Selatan. Insidensi di Eropa Utara yaitu 29 kasus/100.000, 38 kasus/100.000 di Amerika Utara dan 16 kasus/100.000 di Eropa Selatan. Prevalensi AR relatif konstan di banyak populasi yaitu 0,5-1%. Pada populasi Asia, di China dan Jepang berkisar 0,2-0,3%. Jumlah penderita AR di Indonesia belum diketahui dengan pasti, namun saat ini diperkirakan tidak kurang dari 1,3 juta orang menderita AR di Indonesia dengan perhitungan berdasarkan angka prevalensi AR di dunia antara 0,5-1% dari jumlah penduduk Indonesia yaitu 268 juta jiwa pada tahun 2020.<sup>6</sup>

Etiologi AR belum diketahui secara pasti, namun telah diketahui bahwa adanya interaksi antara faktor genetik dan lingkungan dapat memicu proses sitrulinasi yang mengaktifasi respon imun. Hal ini menyebabkan inflamasi dan kerusakan seluler dengan manifestasi kerusakan tulang dan sendi yang dapat bersifat progresif dan permanen.<sup>8,9</sup> Aktivitas penyakit AR dapat berfluktuasi berupa remisi dan *flare*. Umumnya *flare* ditandai dengan banyaknya sendi yang mengalami inflamasi. *Disease activity score 28 (DAS28)* merupakan sebuah alat yang digunakan untuk mengukur derajat aktivitas penyakit artritis reumatoid.<sup>10</sup>

Vitamin D bersumber dari paparan sinar matahari dan intake makanan. Fungsi dari vitamin D adalah meningkatkan penyerapan kalsium di usus, mempertahankan kadar kalsium di darah, meningkatkan kekuatan otot serta sistem imun dan mengurangi proses inflamasi. Vitamin D dapat menekan respon imun dengan cara mempertahankan keseimbangan antara Th-1 dan Th-2 melalui mediasi sel T dengan cara meregulasi produksi dan aktivitas sel T CD4.<sup>11</sup> Pada proses inflamasi vitamin D dapat menekan sitokin proinflamasi sehingga menghambat proses inflamasi.<sup>2</sup>

Vitamin D dapat menjadi salah satu faktor lingkungan yang berhubungan dengan aktivitas penyakit AR melalui perannya dalam mengurangi inflamasi dan menekan proses autoimun. Reseptor vitamin D (VDR) dapat ditemukan pada berbagai sel imun seperti sel dendritik, makrofag, sel T, sel B. Pada penyakit autoimun, jumlah reseptor vitamin D (VDR) menurun.<sup>2,3</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh *Jin dkk* melaporkan terhadap 3489 pasien yang tersebar di United States of America, Eropa dan Asia dengan AR,

didapatkan hubungan bahwa semakin rendah kadar vitamin D dikaitkan dengan aktivitas penyakit yang lebih tinggi. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh *ifigenia dkk* dilaporkan dalam studi kohort terhadap 44 pasien AR di Yunani mendapatkan bahwa kadar vitamin 25(OH)D berkorelasi terbalik dengan aktivitas penyakit AR.<sup>1</sup> Selain itu, didukung juga oleh penelitian yang dilakukan oleh *Gael dkk* terhadap 813 pasien AR di Paris mendapatkan bahwa defisiensi vitamin D dihubungkan dengan aktivitas penyakit yang lebih berat dan dapat menjadi penyebab perburukan dari penyakit AR.<sup>12</sup>

Berdasarkan latar belakang diatas, maka kami melakukan penelitian mengenai hubungan kadar vitamin D dengan derajat aktivitas penyakit artritis reumatoid.

## **1.2. Rumusan Masalah**

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

Rendahnya kadar serum vitamin D berhubungan dengan meningkatnya aktivitas penyakit AR pada pasien AR di makassar.

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum :**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara kadar serum vitamin D dengan aktivitas penyakit pada pasien AR di makassar dengan menggunakan biomarker vitamin D, 25 (OH)D.

### **1.3.2. Tujuan Khusus :**

1. Mengukur kadar serum vitamin D pada pasien AR.

2. Mengukur kadar vitamin D pasien AR pada aktivitas penyakit rendah, sedang, dan tinggi menurut DAS 28.

#### **1.4. Manfaat Penelitian**

1. Aspek pengembangan teori dan ilmu

Memberikan informasi mengenai kadar serum vitamin D dan derajat aktivitas penyakit pada pasien AR.

2. Aspek Klinis

Diharapkan kadar serum vitamin D dapat digunakan sebagai indikator aktivitas penyakit pada pasien AR.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Arthritis Reumatoid**

Arthritis reumatoid (AR) merupakan sebuah penyakit autoimun sistemik kronik yang mengakibatkan kerusakan pada sendi dan dihubungkan dengan cacat progresif, kematian dini, dan beban sosial ekonomi. Inflamasi sistemik pada AR juga dikaitkan dengan komorbiditas pada ekstraartikular termasuk penyakit kardiovaskular, sindrom metabolik, osteoporosis, *interstitial lung disease*, infeksi, keganasan, *fatigue*, depresi dan disfungsi kognitif sehingga dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas pada pasien AR.<sup>6,13,14</sup> Etiologi AR belum diketahui secara pasti, namun telah diketahui bahwa terjadinya penyakit ini akibat adanya interaksi antara faktor genetik (endogen) dan lingkungan (eksogen) yang dapat memicu proses sitrulinasi yang memicu respon imun. Teraktivasinya sel T-helper, terbentuknya autoantibodi seperti *anti-cyclic citrullinated peptide antibody* ACPA dan *rheumatoid factor* (RF) menyebabkan inflamasi dan kerusakan seluler dengan manifestasi kerusakan tulang dan sendi.<sup>10</sup> Sitokin adalah elemen pengatur penting dalam patogenesis AR. Umumnya, sitokin yang terlibat dalam AR dapat dikelompokkan menjadi dua kategori utama: sitokin *proinflammatory* dan *anti-inflammatory*. *Tumor necrosis factor alpha* (TNF $\alpha$ ), interleukin1 (IL-1), interleukin 6 (IL-6), dan interleukin17 (IL-17) adalah sitokin proinflamasi yang memiliki peran penting dalam inflamasi kronis pada sendi dan tulang rawan yang dikaitkan dengan kejadian deformasi tulang. TNF $\alpha$  adalah mediator inflamasi yang *arthritogenic*

(mempercepat kerusakan sendi). IL-1 adalah sitokin sentral yang berperan penting dalam kerusakan tulang rawan pada penyakit AR. IL-6 berkontribusi pada produksi autoantibodi. IL-6 juga mengatur aktivasi dan diferensiasi dari berbagai sel imun. Sitokin proinflamasi memiliki peran penting dalam terjadinya penyakit dan derajat keparahan penyakit AR.<sup>2</sup>

Artritis reumatoid lebih sering menyerang wanita dibandingkan laki-laki.<sup>15</sup> Kejadian akan meningkat seiring dengan bertambahnya usia namun tidak ada perbedaan secara statistik kasus pada wanita dan laki-laki di atas usia 70 tahun. Insidensi kasus tertinggi pada kelompok usia 50-54 tahun.<sup>6</sup>

Diagnosis AR dapat ditegakkan dengan bantuan kriteria klasifikasi. Klasifikasi yang pertama digunakan adalah klasifikasi ACR 1997 yang memiliki spesifisitas 76% dengan sensitivitas 80%. Kekurangan pada kriteria ini adalah memerlukan adanya temuan yang spesifik untuk AR seperti pola distribusi klasik keterlibatan sendi dan adanya erosi secara radiologis, sehingga tidak dapat mengakomodir diagnosis kasus AR di fase dini.<sup>9</sup> Pada tahun 2010 dikeluarkan kriteria klasifikasi yang baru yaitu kriteria ACR/EULAR 2010 yang memiliki spesifisitas lebih rendah yaitu 55% namun sensitivitas yang jauh lebih tinggi yaitu 97%. Kriteria yang baru ini ditujukan untuk dapat membantu klasifikasi kasus AR pada fase awal/dini, sehingga menghindari terjadinya keterlambatan diagnosis.<sup>6,9</sup>

Kriteria ini menerapkan skor untuk masing-masing dari empat kriteria yaitu, jumlah sendi yang terlibat, hasil pemeriksaan serologis, reaktan fase akut, dan durasi gejala (Tabel 1). Diagnosis AR dapat ditegakkan bila didapatkan skor 6 atau lebih dari kemungkinan maksimum 10.<sup>5,6,9</sup> Sebagai contoh, ketika jumlah sendi



yang terlibat berdasarkan kriteria ACR atau EULAR lebih dari 10 sendi kecil (5 poin) dan gejala selama lebih dari 6 minggu (1 poin), maka diagnosis AR dapat ditegakkan. Namun, beberapa pemeriksaan laboratorium juga diperlukan seperti tingkat sedimentasi eritrosit (ESR) dan atau protein C-reaktif (CRP), antibodi anti-CCP, faktor rheumatoid, sel darah lengkap (CBC), dan tes fungsi hati dan ginjal.<sup>5,9</sup> Selain untuk menegakkan diagnosis, nilai-nilai laboratorium ini dapat digunakan untuk menghitung keparahan penyakit dan respon terhadap terapi menggunakan instrumen aktivitas klinis AR seperti DAS28 (*Disease Activity Score* dengan 28 sendi).<sup>5,9</sup>

Tabel 1. Kriteria Klasifikasi AR Menurut ACR/EULAR 2010<sup>9</sup>

Kriteria	Skor
Jumlah sendi yang terlibat	
• 1 sendi besar	0
• 2-10 sendi besar	1
• 1-3 sendi kecil( dengan atau tanpa sendi besar)	2
• 4-10 sendi kecil (dengan atau tanpa sendi besar)	3
• >10 sendi (minimal 1 sendi kecil)	5
Hasil pemeriksaan serologis	
• RF negatif dan ACPA negatif	0
• RF positif rendah atau ACPA positif rendah	2
• RF positif tinggi atau ACPA positif tinggi	3
Reaktan fase akut	
• CRP normal	0
• CRP abnormal atau LED abnormal	1
Durasi gejala	
• <6 minggu	0
• $\geq$ 6 minggu	1

Catatan:

1. Kriteria ini ditujukan untuk klasifikasi pasien yang baru

2. Kriteria ini digunakan pada kasus dengan minimal satu sendi yang terbukti adanya sinovitis
3. Kriteria ini digunakan untuk artritis yang tidak disebabkan penyakit lain
4. Diperlukan minimal total skor 6 dari maksimal 10 untuk klasifikasi AR

## **2.2 Aktivitas Penyakit Arthritis Reumatoid**

Aktivitas penyakit yang dinilai pada AR meliputi tanda dan gejala penyakit yang terdiri atas nyeri, inflamasi, bengkak dan kaku. Aktivitas penyakit menjadi pusat perhatian karena dapat menjadi pemicu disabilitas fungsional dan dapat menyebabkan kerusakan sendi. Oleh sebab itu, pengurangan aktivitas penyakit merupakan target utama terapi pada pasien AR. Pemantauan aktivitas penyakit dapat digunakan dengan beberapa kriteria yaitu penilaian dengan *Disease Activity Score-28* (DAS-28) baik itu menggunakan CRP/LED, *Simplified Disease Activity Index* (SDAI) dan *The Clinical Disease Activity Index* (CDAI). DAS-28 telah digunakan secara luas dalam praktik klinis serta uji klinis dengan menghitung jumlah sendi yang nyeri dan bengkak, penilaian pasien terhadap aktivitas penyakitnya dan dampaknya terhadap kesehatan mereka secara keseluruhan yang dinilai menggunakan VAS (*Visual Analogue Score*), nilai dari LED atau CRP. *Simplified Disease Activity Index* (SDAI) menilai lima kriteria yaitu jumlah sendi yang nyeri dan bengkak, penilaian pasien dan dokter secara keseluruhan yang dinilai menggunakan VAS dan nilai CRP. *The Clinical Disease Activity Index* (CDAI) merupakan penyederhanaan SDAI tanpa pemeriksaan CRP untuk menilai aktivitas penyakit secara klinis. Status aktivitas penyakit dibagi menjadi remisi, rendah, sedang dan tinggi.<sup>6,8,16</sup> Target pengobatan pada AR yaitu mencapai remisi

atau *low disease activity* (LDA) berdasarkan ACR/EULAR dengan kriteria DAS-28 LED. Penilaian aktivitas penyakit dapat dilihat di tabel 2.<sup>6</sup>

Tabel 2. Penilaian Aktivitas Penyakit AR<sup>6,16</sup>

	<b>DAS 28 LED</b>	<b>SDAI</b>	<b>CDAI</b>
<b>Remisi</b>	<2.6	<3.3	<2.8
<b>Rendah</b>	>2.6-≤3.2	>3.3-≤11	>2.8-≤10
<b>Sedang</b>	>3.2-≤5.1	>11-≤26	>10-≤22
<b>Tinggi</b>	>5.1	>26	>22

Aktivitas penyakit pada AR dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti kehamilan, keganasan, riwayat konsumsi vitamin D, makanan, dan kebiasaan merokok.<sup>17</sup> Pada kehamilan, sebagian besar pasien AR mengalami perbaikan atau remisi pada aktivitas penyakitnya karena efek gabungan dari peningkatan kortisol, estrogen, dan vitamin D sehingga terjadi penurunan sitokin proinflamasi seperti IL-12 dan TNF- $\alpha$ .<sup>6</sup> Pasien dengan keganasan seperti leukimia, limfoma sering kali memiliki manifestasi klinis yang menyerupai meningkatnya aktivitas pada pasien AR sehingga sulit dibedakan.<sup>18</sup> Beberapa makanan dapat meningkatkan inflamasi seperti daging merah, daging yang diproses, makanan dengan gula buatan dan makanan dengan garam yang tinggi. Pasien AR yang merokok dikaitkan dengan peningkatan aktivitas AR karena didapatkan kadar protein inflamasi yang lebih tinggi pada perokok.<sup>19</sup>

### 2.3 Vitamin D

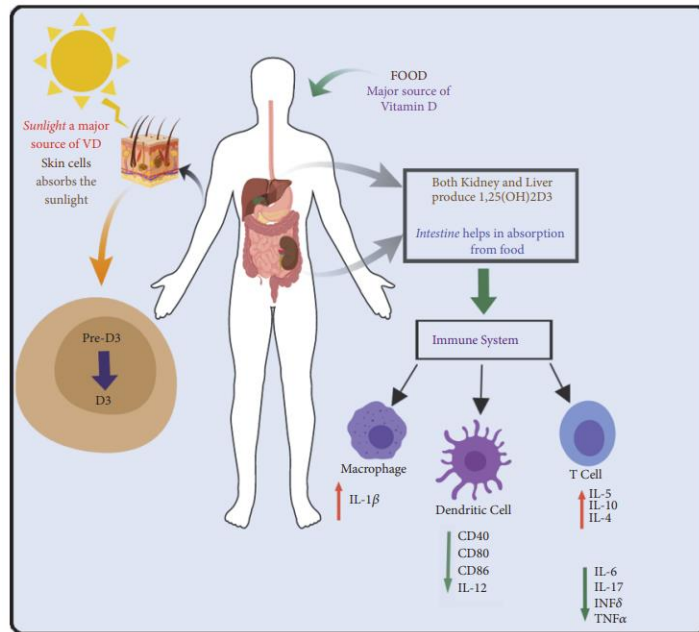
Vitamin D (VD) memiliki dua bentuk utama yaitu vitamin D3 atau cholecalciferol yang dihasilkan dari paparan sinar matahari atau ultraviolet dan bentuk kedua yaitu vitamin D2 atau ergocalciferol yang dihasilkan dari iradiasi tanaman atau makanan.<sup>20,21</sup> Ginjal dan hati memiliki peran penting dalam metabolisme VD. Metabolisme vitamin D dimulai setelah kulit terpajan sinar matahari (sintesis endogen) maupun dari asupan makan, kemudian diubah menjadi bentuk aktifnya (Gambar 1). Panjang gelombang sinar ultraviolet yang dapat

menghasilkan vitamin D antara 290-315nm dengan durasi terpapar 15-30 menit selama beberapa hari dalam seminggu, antara jam 10.00-13.00.<sup>20</sup> Dua enzim yang terlibat pada proses tersebut adalah 25- $\alpha$ -hydroxylase, sebuah enzim hati yang mengubah VD inaktif yang baru saja diproduksi menjadi 25-hydroxyvitamin D [25 (OH) D]. Kemudian diaktifkan oleh enzim kedua yaitu 1- $\alpha$ -hydroxylase, sebuah enzim ginjal yang berperan menghasilkan 1,25-dihydroxyvitamin D [1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>] atau kalsitriol. Vitamin D berperan dalam berbagai proses fisiologis. Aktivitas vitamin D diperengaruhi oleh ikatannya dengan reseptor vitamin D. Reseptor vitamin D adalah salah satu bentuk dari *nuclear receptor* yang berperan sebagai regulator transkripsi dan dapat terjadi pada berbagai tipe sel. Gen VDR terletak pada kromosom 12 q dan memiliki 14 exon. Polimorfisme gen VDR merupakan salah satu yang berkontribusi terhadap patogenesis suatu penyakit. Reseptor vitamin D terdapat pada berbagai sel seperti epitel intestinal, tubulus ginjal, sel kelenjar paratiroid, epitel *mamary*, pankreas (sel islet beta), osteoblast, kondrosit, sistem imun (monosit, makrofag, dan limfosit T) dan paling banyak terdapat pada intestinal, ginjal, kelenjar paratiroid dan tulang yang berperan untuk mempertahankan homeostasis kalsium. Selain itu, vitamin D juga berfungsi dalam metabolisme tulang, modulasi imunitas, regulasi produksi insulin dan renin, induksi dan menghambat angiogenesis.<sup>20</sup>

Kekurangan vitamin D dapat diakibatkan oleh berbagai faktor seperti: berkurangnya produksi, cadangan, asupan, dan malabsorpsi. Berkurangnya produksi merupakan sebab utama berkurangnya kadar vitamin D. Beberapa faktor yang dapat mempengaruhi penurunan produksi (fotokonversi oleh UVB) seperti;

musim, garis lintang, dataran tinggi, pakaian, penggunaan tabir surya, pigmentasi kulit dan usia. Pada orang-orang yang tinggal jauh di garis lintang dari katulistiwa, memiliki warna kulit gelap maka semakin dibutuhkan waktu yang lebih lama untuk membentuk vitamin D.<sup>11,22</sup>

Rendahnya kadar vitamin D dapat dihubungkan dengan berbagai penyakit, seperti kanker, sindrom metabolik, penyakit autoimun, *frailty*, gangguan kardiovaskular, dan gangguan neurologis.<sup>6,23</sup> Pada manusia serum 25(OH)D dianggap sebagai penanda paling akurat untuk status vitamin D, karena memiliki waktu paruh di sirkulasi mencapai 2-3 minggu dibandingkan serum 1.25(OH)D yang memiliki waktu paruh di sirkulasi relatif singkat yaitu 4-6 jam, serum 25(OH)D dapat mewakili vitamin D yang berasal dari sinar matahari maupun *intake* makanan. Selain itu, pada saat kekurangan vitamin D, sekresi hormon paratiroid akan meningkat sebagai respon kompensatori yang akan menstimulasi ginjal untuk meningkatkan produksi 1.25 (OH)D sehingga pada saat terjadi kekurangan vitamin D didapatkan kadar 25 (OH)D menurun sedangkan kadar vitamin 1.25(OH)D dipertahankan pada kadar normal bahkan meningkat.<sup>24</sup> Menurut *Endokrin Society*, kadar serum VD dikatakan kurang atau *deficiency* (< 20 ng / mL (50 nmol / L), tidak cukup atau *insufficiency* (20 - 29.9 ng / mL (52-72 nmol / L) dan cukup atau optimal bila (> 30 ng / mL ( 75 nmol / L)).<sup>11</sup>



Gambar 1. Rute Vitamin D<sup>2</sup>

## 2.4 Hubungan Vitamin D dengan Arthritis Reumatoid

Vitamin D telah terbukti memiliki peran penting dalam onset dan patogenesis AR. Vitamin D bentuk aktif (1,25-Dihydroxvitamin D3 [1,25 (OH) 2D3]) dapat mencegah onset dan pathogenesis AR.<sup>25</sup> Vitamin D memiliki peran penting dalam mengatur imunitas. Vitamin D mengontrol sistem imun *innate* dan adaptif melalui *toll-like receptors* (TLRs) dan melalui diferensiasi sel T terutama Th-17, yang memiliki peran penting dalam patogenesis AR. Selain itu, VD juga mengontrol produksi dan sekresi autoantibodi pada sel B. Hal tersebut dilakukan dengan cara menekan dan menginduksi diferensiasi sel B dengan merangsang apoptosis pada sel B yang teraktivasi. Vitamin D menghambat proliferasi sel T dan menghambat sintesis beberapa sitokin seperti, IL2, INF- $\gamma$ , dan TNF $\alpha$ .<sup>2</sup> Efek *immunomodulatory* pada vitamin D membuat vitamin D memiliki peran penting terhadap berbagai kondisi autoimun.<sup>15,26</sup> Vitamin D terlibat dalam mempertahankan

keseimbangan Th-1 dan Th-2 sehingga dapat menekan respon autoimun yang dimediasi oleh sel T dengan cara mengatur produksi dan aktivitas dari sel T CD4. Defisiensi VD dapat mengakibatkan gangguan homeostasis pada level molekuler dan mengakibatkan timbulnya onset maupun pathogenesis dari berbagai penyakit terutama yang berhubungan dengan metabolisme kalsium dan tulang, disfungsi system imun seperti pada penyakit AR.<sup>1,2</sup>

Inflamasi yang terjadi pada AR terjadi karena adanya sitokin proinflamasi seperti, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-17. TNF- $\alpha$  mempromosikan sinyal untuk terjadinya inflamasi dan memegang peranan penting pada onset dan pathogenesis AR. Vitamin D berperan dalam mempengaruhi regulasi proses transkripsi TNF- $\alpha$  sehingga inflamasi tidak terjadi. IL-6 yang merupakan sitokin proinflamasi mengakibatkan inflamasi pada sendi dan erosi tulang pada penyakit AR. Vitamin D dapat menghambat transkripsi dari IL-6 dengan cara menghambat molekul P38 yang diinduksi oleh MAPK phosphatase-1 (MKP1). IL-17 diproduksi oleh Th-17 dan sel imun lainnya berperan penting terhadap respon imun dan gangguan jaringan pada AR. Vitamin D dapat menurunkan produksi Th-17 yang berasal dari sel T CD4. Selain itu VD juga menghambat produksi sitokin proinflamasi lainnya seperti INF $\gamma$  dan IL-2, dengan cara menghambat pengaturan positif dari factor transkripsi dari regio promotor sitokin tersebut. Jumlah VDR rendah ditemukan pasien AR.<sup>15</sup> Oleh karena itu, kekurangan vitamin D, ditambah dengan faktor genetik dan lingkungan, dapat menyebabkan timbulnya AR dan meningkatkan aktivitas penyakit AR. Studi tambahan diperlukan untuk mengeksplorasi jalur dan

mekanisme molekuler yang tepat dimana tingkat VD memediasi respons imun yang berasal dari AR.<sup>2,25</sup>