

Perbedaan Kadar Vitamin 25-OH-D antara Nefritis Lupus dengan Lupus Eritematosus Sistemik pada Anak

Elita Verina Adikara Putri,¹ Krisni Subandijah,² Harjoedi Adji Tjahjono²

¹Program Studi Pendidikan Dokter, ²Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang

Latar belakang. Lupus eritematosus sistemik adalah penyakit autoimun yang bisa berdampak pada manifestasi klinis di beberapa organ tubuh. Nefritis lupus termasuk salah satu konsekuensi manifestasi klinis LES derajat berat pada ginjal. Kadar vitamin D dalam tubuh dapat turun pada LES dan nefritis lupus karena faktor insufisiensi ginjal dan penggunaan obat-obatan kortikosteroid. Di Indonesia, belum terdapat penelitian yang melihat perbandingan kadar vitamin D antara nefritis lupus dan LES pada anak.

Tujuan. Untuk mengetahui perbedaan kadar vitamin 25-OH-D antara nefritis lupus dengan lupus eritematosus sistemik pada anak.

Metode. Penelitian analitik observasional ini menggunakan metode *cross-sectional* pada subjek penelitian 17 pasien LES anak dan 17 pasien nefritis lupus anak di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Saiful Anwar Malang. Data hasil penelitian menunjukkan kadar vitamin 25-OH-D pada pasien LES anak maupun nefritis lupus anak paling banyak tergolong insufisiensi. Analisis data dengan uji komparatif Mann Whitney.

Hasil. Perbedaan signifikan didapatkan pada kadar vitamin 25-OH-D antara nefritis lupus dengan LES ($p=0,004$). Analisis data dengan uji korelatif Spearman menunjukkan terdapat hubungan signifikan antara klasifikasi kadar vitamin 25-OH-D dengan peningkatan keparahan LES pada terjadinya nefritis lupus ($p=0,003$).

Kesimpulan. Kadar vitamin 25-OH-D pasien nefritis lupus anak lebih rendah dibandingkan dengan pasien LES anak, serta klasifikasi kadar vitamin 25-OH-D berkorelasi negatif dengan keparahan penyakit LES pada anak dengan terjadinya nefritis lupus. **Sari Pediatri** 2024;25(5):305-9

Kata kunci: nefritis, lupus, eritematosus, sistemik, vitamin D

Difference Vitamin 25-OH-D Levels between Lupus Nephritis and Systemic Lupus Erythematosus in Children

Elita Verina Adikara Putri,¹ Krisni Subandijah,² Harjoedi Adji Tjahjono²

Background. Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease that can impact clinical manifestations in various organs. Lupus nephritis is one of the severe clinical consequences of SLE affecting the kidneys. The level of vitamin D in the body may decrease in SLE and lupus nephritis due to factors such as renal insufficiency and the use of corticosteroid medications. In Indonesia, there has been no research comparing the vitamin D levels between lupus nephritis and SLE in children.

Objective. To determine the difference in the levels of 25-OH-D vitamin between lupus nephritis and systemic lupus erythematosus in children.

Methods. This observational analytic study used a cross-sectional method involving 17 pediatric SLE patients and 17 pediatric lupus nephritis patients at Dr. Saiful Anwar Malang Regional General Hospital. Research data indicated that the 25-OH-D vitamin levels in both pediatric SLE and lupus nephritis patients mostly fell into the insufficient category. Data analysis was performed using the Mann-Whitney comparative test.

Results. A significant difference was found in the levels of 25-OH-D vitamin between lupus nephritis and SLE ($p=0.004$). Correlative analysis using the Spearman test showed a significant relationship between the classification of 25-OH-D vitamin levels and the increased severity of SLE leading to lupus nephritis ($p=0.003$).

Conclusion. The 25-OH-D vitamin levels in pediatric lupus nephritis patients were lower compared to pediatric SLE patients. Additionally, the classification of 25-OH-D vitamin levels negatively correlated with the severity of SLE in children leading to lupus nephritis. **Sari Pediatri** 2024;25(5):305-9

Keywords: lupus, nephritis, systemic, erythematosus, vitamin D

Alamat korespondensi: Harjoedi Adji Tjahjono. Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Jalan veteran, ketawanggede, kec.lowokwaru, Kota Malang, Jawa Timur 65145. Email: Harjoedi.journal@gmail.com

Lupus eritematosus sistemik (LES) adalah penyakit dengan gangguan toleransi akibat pembentukan autoantibodi dan kompleks imun yang dapat berdampak pada manifestasi klinis di beberapa organ tubuh.¹ Prevalensi LES di tiap negara bervariasi dengan Amerika memiliki prevalensi tertinggi yaitu kejadian 5,1 per 100.000 penduduk.² Sementara prevalensi LES di Indonesia sebesar 0,5% dari sekitar 1.250.000 penduduk Indonesia.³ Nefritis lupus termasuk salah satu konsekuensi manifestasi klinis LES derajat berat pada ginjal melalui reaksi hipersensitivitas tipe 3.⁴ Suatu studi menunjukkan sekitar 31-48% pasien lupus eritematosus sistemik (LES) berkembang menjadi nefritis lupus.⁵ Menurut data mortalitas dari Pusdatin, 2017 menunjukkan bahwa sebanyak 550 pasien lupus meninggal dari 2.166 pasien yang dirawat inap.³ Vitamin D adalah vitamin dengan struktur cincin terbuka dari golongan *secosteroid* yang memiliki peran dalam homeostasis kalsium, mineralisasi tulang, dan memodulasi imun.⁶ LES dan nefritis lupus dapat menurunkan kadar vitamin D dalam tubuh karena faktor keharusan mengurangi paparan sinar matahari, penggunaan obat-obatan kortikosteroid yang dapat mempengaruhi regulasi metabolisme vitamin D, dan insufisiensi ginjal.⁷ Suatu penelitian menunjukkan pasien lupus eritematosus sistemik memiliki defisiensi kadar vitamin D yang diantaranya dipengaruhi oleh keterlibatan nefritis lupus.⁷

Penelitian terdahulu menunjukkan kadar vitamin D pasien nefritis lupus yang lebih rendah daripada pasien lupus eritematosus sistemik.^{8,9} Sementara di Indonesia, belum terdapat penelitian yang melihat perbandingan kadar vitamin D antara nefritis lupus dan LES pada anak. Oleh karena itu, melihat tingginya prevalensi dan mortalitas penyakit LES dan nefritis lupus, serta belum adanya penelitian yang membandingkan kadar vitamin D antara nefritis lupus dan lupus eritematosus sistemik pada anak di Indonesia menjadikan urgensi bagi peneliti. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kadar vitamin 25-OH-D pada nefritis lupus dan LES, perbedaan kadar vitamin 25-OH-D antara nefritis lupus dengan LES, serta hubungan antara klasifikasi kadar vitamin 25-OH-D dengan peningkatan keparahan lupus eritematosus sistemik pada terjadinya nefritis lupus.

Metode

Penelitian analitik observasional ini menggunakan metode *cross section* pada subjek penelitian 17 pasien lupus eritematosus sistemik anak dan 17 pasien nefritis lupus anak di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Metode pengambilan sampel pada penelitian ini yaitu *purposive sampling* yang merupakan teknik *non-probability*. Variabel bebas dalam penelitian ini yaitu penyakit lupus eritematosus sistemik dan nefritis lupus dengan variabel terikat yaitu klasifikasi kadar vitamin 25-OH-D. Pengambilan data dilakukan dengan mengambil data sekunder yaitu dari rekam medis pasien. Kemudian, menganalisis data dengan mengomparasi antara data kadar vitamin 25-OH-D pada kelompok pasien nefritis lupus anak dan kelompok pasien lupus eritematosus sistemik anak dengan uji *Mann Whitney*, serta melakukan uji korelasi antara klasifikasi kadar vitamin 25-OH-D dengan peningkatan keparahan lupus eritematosus sistemik pada terjadinya nefritis lupus menggunakan uji *spearman*.

Hasil

Berdasarkan Tabel 1 menunjukkan mayoritas dari 17 pasien LES anak yang menjadi subjek dalam penelitian ini adalah berjenis kelamin perempuan. Sementara mayoritas dari 17 pasien LES anak yang menjadi subjek dalam penelitian ini adalah berusia 13 sampai 15 tahun.

Tabel 1. Karakteristik subjek pasien LES berdasarkan jenis kelamin dan usia (n=17)

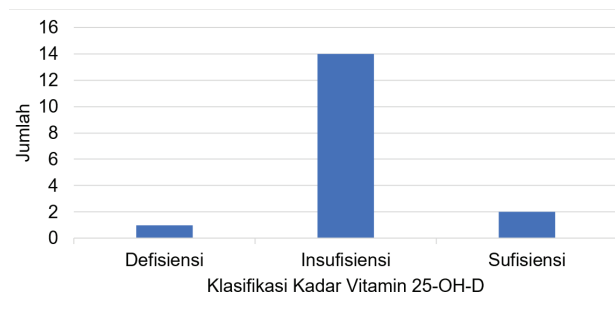
Karakteristik LES	Frekuensi (ⁿ / _{total})
Jenis kelamin	
Laki-laki	3/17
Perempuan	14/17
Usia (tahun)	
10 - 12	3/17
13 - 15	11/17
16 - 17	3/17

Berdasarkan Tabel 2 menunjukkan mayoritas 17 pasien nefritis lupus anak yang menjadi subjek dalam penelitian ini adalah berjenis kelamin perempuan. Sementara mayoritas dari 17 pasien nefritis lupus anak yang menjadi subjek dalam penelitian ini adalah berusia 14 sampai 17 tahun.

Tabel 2. Karakteristik subjek pasien nefritis lupus berdasarkan jenis kelamin dan usia (n=17)

Karakteristik nefritis lupus	Frekuensi (n/total)
Jenis kelamin	
Laki-laki	2/17
Perempuan	15/17
Usia (tahun)	
8-10	4/17
11-13	5/17
14-17	8/17

Berdasarkan Gambar 1, diketahui bahwa mayoritas dari 17 pasien LES anak yang menjadi subjek dalam penelitian ini memiliki kadar vitamin 25-OH-D yang tergolong dalam klasifikasi insufisiensi.



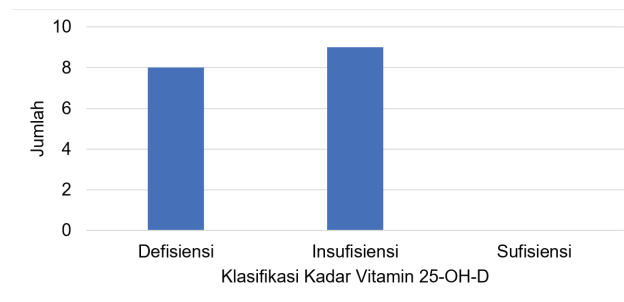
Gambar 1. Klasifikasi kadar vitamin 25-OH-D pasien LES

Berdasarkan Gambar 2, diketahui bahwa mayoritas dari 17 pasien nefritis lupus anak yang menjadi subjek dalam penelitian ini memiliki kadar vitamin 25-OH-D yang tergolong dalam klasifikasi insufisiensi.

Pengujian perbedaan kadar vitamin 25-OH-D antara nefritis lupus dengan LES pada anak dilakukan menggunakan Uji *Mann Whitney*.

Tabel 4. Uji *Spearman*

		Klasifikasi kadar vitamin 25-OH-D	Terjadinya nefritis lupus
Klasifikasi kadar vitamin 25-OH-D	Koefisien korelasi	1.000	-0,501**
	Sig. (2-tailed)	.	0,003
	N	34	34
Keparahan Penyakit LES	Koefisien korelasi	-0,501**	1.000
	Sig. (2-tailed)	0,003	.
	N	34	34



Gambar 2. Klasifikasi kadar vitamin 25-OH-D pasien nefritis lupus

Tabel 3. Uji *Mann Whitney*

Pasien	Mann Whitney	p
Lupus eritematosus sistemik	-2.878	0,004
Nefritis lupus		

Berdasarkan hasil analisis data pada Tabel 3, didapatkan bahwa probabilitas yang dihasilkan sebesar 0,004. Hal ini menunjukkan probabilitas $< (\alpha=5\%)$. Dengan demikian, dapat dinyatakan bahwa terdapat perbedaan signifikan pada kadar vitamin 25-OH-D antara nefritis lupus dengan LES pada anak.

Uji korelasi untuk mengetahui hubungan antara klasifikasi kadar vitamin 25-OH-D dengan peningkatan keparahan LES pada terjadinya nefritis lupus. Uji korelasi yang dilakukan yaitu dengan Uji *Spearman*.

Berdasarkan hasil analisis data pada Tabel 4 didapatkan bahwa probabilitas yang dihasilkan sebesar 0,003. Hal ini menunjukkan probabilitas (Sig.2-tailed) $< 0,05$. Dengan demikian, dapat dinyatakan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara kadar vitamin 25-OH-D peningkatan keparahan LES pada terjadinya nefritis lupus. Selain itu, nilai koefisien korelasi sebesar

(-0,501) menunjukkan arah hubungan negatif yang dapat disimpulkan bahwa semakin rendah kadar vitamin 25-OH-D, maka semakin tinggi keparahan penyakit LES pada anak dengan terjadinya nefritis lupus. Nilai koefisien korelasi sebesar (-0,501) menunjukkan bahwa kekuatan korelasi bersifat cukup ($0,4 < 0,6$).

Pembahasan

Sebagian besar pasien LES anak dan nefritis lupus anak di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang yang menjadi subjek dalam penelitian ini berjenis kelamin perempuan. Perempuan lebih banyak ditemukan mengalami LES daripada laki-laki dengan rasio 9:1.¹⁰ Perempuan bisa lebih berisiko terkena penyakit autoimun karena dapat berkaitan dengan tingginya hormon estrogen daripada laki-laki. Hormon estrogen memiliki efek meningkatkan produksi sitokin inflamasi pada sel dendritik dan mengaktifkan penyakit melalui modulasi jalur IFN- α .¹⁰ Selain itu, hormon androgen yang lebih rendah pada perempuan daripada laki-laki juga dapat menyebabkan perempuan lebih berisiko terjadi penyakit lupus karena hormon androgen memiliki efek immunosupresan.¹¹

Sebagian besar pasien LES anak berusia 13 sampai 15 tahun, serta pasien nefritis lupus sebagian besar berusia 14 sampai 17 tahun. Penelitian terdahulu menunjukkan prevalensi LES tertinggi pada usia produktif, yaitu 16 hingga 55 tahun sebesar 65%, sebelum usia 16 tahun sebesar 20%, dan sesudah usia 55 tahun sebesar 15%.² Penelitian lainnya juga menunjukkan prevalensi nefritis lupus tertinggi pada usia 20-40 tahun.⁴ Perbedaan rentang usia yang tertinggi ini disebabkan karena subjek adalah pasien anak yang berusia di bawah 18 tahun. Prevalensi penyakit lupus yang tinggi di usia produktif bisa dikarenakan tingginya hormon estrogen pada usia tersebut yang mengakibatkan lebih berisiko.¹⁰

Penyakit LES dan nefritis lupus dapat menurunkan kadar vitamin 25-OH-D karena berbagai faktor, di antaranya penggunaan tabir surya dan penurunan paparan sinar matahari dalam upaya mengurangi ruam akibat autoimun, serta penurunan fungsi ginjal pada nefritis lupus yang mengakibatkan gangguan dalam hidroksilasi vitamin D.¹² Obat-obatan yang digunakan sebagai terapi penyakit lupus, seperti kortikosteroid, hidroksiklorokuin, dan inhibitor kalsineurin juga dapat menurunkan kadar vitamin D.¹² Pada penelitian ini, didapatkan data kadar vitamin 25-OH-D pada pasien

LES anak dan pasien nefritis lupus anak di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang yang sebagian besar tergolong dalam klasifikasi insufisiensi. Hal ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang menunjukkan pasien LES maupun nefritis lupus memiliki penurunan kadar vitamin D, tetapi kategori terbanyak ada pada kategori defisiensi.⁹ Perbedaan kategori klasifikasi kadar vitamin 25-OH-D terbanyak ini disebabkan karena sedikitnya jumlah sampel penelitian yang terbatas pada usia di bawah 18 tahun dan tidak mewakili distribusi pasien di daerah lainnya.

Berdasarkan hasil pengujian komparatif didapatkan perbedaan yang signifikan pada kadar vitamin 25-OH-D antara nefritis lupus dengan LES pada anak. Penelitian terdahulu juga menunjukkan kadar vitamin D pada pasien nefritis lupus lebih rendah daripada pasien LES.^{8,9} Nefritis lupus sebagai komplikasi dari LES berisiko lebih besar untuk terjadi penurunan kadar vitamin D yang bisa diakibatkan karena lebih lamanya durasi penggunaan obat kortikosteroid.¹² Penurunan fungsi ginjal pada nefritis lupus juga menyebabkan terjadinya proteinuria, sedangkan protein berperan sebagai *vitamin D binding protein* sehingga hal tersebut ikut menyebabkan penurunan pengikatan vitamin D dan terjadi defisiensi vitamin D dalam darah.¹³ Selain itu, adanya insufisiensi ginjal pada nefritis lupus juga mengakibatkan peningkatan risiko terjadi penurunan kadar vitamin D karena ginjal merupakan tempat utama terjadinya hidroksilasi vitamin D menjadi bentuk aktif $1,25-(OH)_2D_3$ dengan enzim 1α -hidroksilase.¹²

Lupus eritematosus sistemik dapat berkomplikasi menjadi nefritis lupus dengan keterlibatan organ ginjal sehingga nefritis lupus memiliki derajat keparahan yang lebih berat daripada LES.⁵ Berdasarkan hasil pengujian korelatif didapatkan hubungan signifikan antara kadar vitamin 25-OH-D dengan peningkatan keparahan LES pada terjadinya nefritis lupus. Secara statistik, nilai *correlation coefficient* menunjukkan kekuatan korelasi bersifat cukup ($0,4 < 0,6$), serta nilai yang negatif menunjukkan arah hubungan yaitu semakin rendah kadar vitamin 25-OH-D, maka semakin tinggi keparahan penyakit LES pada anak dengan terjadinya nefritis lupus. Hal ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang juga menunjukkan pasien LES dengan kadar vitamin D yang lebih rendah memiliki derajat keparahan penyakit yang lebih berat.¹⁴ Hal ini bisa dikarenakan faktor durasi penggunaan obat kortikosteroid yang lama dan adanya insufisiensi ginjal sebagai tempat hidroksilasi vitamin D.¹² Selain itu, proteinuria menyebabkan

penurunan peran *vitamin D binding protein* yang ikut menyebabkan defisiensi vitamin D dalam darah.¹³

Implikasi penelitian ini yaitu hasil pemeriksaan kadar vitamin 25-OH-D dapat digunakan untuk memprediksi adanya peningkatan keparahan pada penyakit LES dengan manifestasi pada ginjal yang menandakan terjadinya nefritis lupus. Dengan demikian, penelitian ini dapat bermanfaat bagi pasien untuk bisa dilakukan pemeriksaan lebih lanjut dan penanganan yang lebih komprehensif, serta memperoleh terapi penunjang berupa vitamin D segera setelah deteksi dini jika terdapat penurunan kadar vitamin 25-OH-D.

Keterbatasan pada penelitian ini adalah pendataan komplikasi pasien LES yang kurang lengkap pada rekam medis sehingga kurang spesifik dalam menentukan keparahan penyakit yang bisa memengaruhi kadar vitamin D. Pada penelitian ini juga tidak bisa dilakukan skrining riwayat konsumsi obat anti konvulsan dan suplementasi vitamin D, serta adanya komorbid penyakit autoimun lain yang bisa memengaruhi kadar vitamin D karena data diambil dari data sekunder. Penelitian ini tidak dilakukan dengan pendekatan kohort sehingga tidak bisa membedakan secara signifikan kadar vitamin D pada pasien yang belum diterapi kortikosteroid dan yang sudah diterapi kortikosteroid. Sampel yang terlibat dalam penelitian ini juga masih belum mewakili kondisi pasien LES dan nefritis lupus di setiap daerah, sehingga memungkinkan untuk terjadi perubahan distribusi karakteristik sampel.

Kesimpulan

Tingkat vitamin 25-OH-D pada anak-anak dengan nefritis lupus secara signifikan lebih rendah daripada pada anak-anak dengan lupus eritematosus sistemik (LES). Selain itu, terdapat korelasi negatif signifikan antara tingkat vitamin 25-OH-D dan tingkat keparahan LES yang berkontribusi pada terjadinya nefritis lupus.

Sebagai saran, penelitian berikutnya dapat mempertimbangkan beberapa aspek. Pertama, diperlukan pendataan komprehensif komplikasi pada pasien LES untuk menilai keparahan penyakit yang berpengaruh pada kadar vitamin D. Kedua, perlu

dilakukan skrining riwayat obat, suplementasi vitamin D, dan komorbiditas penyakit autoimun. Ketiga, penelitian kohort dapat menghasilkan pemahaman lebih mendalam, membedakan kadar vitamin D pada pasien sebelum dan setelah terapi kortikosteroid. Terakhir, pengumpulan data multisenter diharapkan merepresentasikan kondisi pasien LES dan nefritis lupus secara lebih holistik.

Daftar pustaka

1. Hassanalilou T, Khalili L, Ghavamzadeh S, Shokri A, Payahoo L, Bishak YK. Role of vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus incidence and aggravation. *Auto Immun Highlights* 2017;9:1.
2. Tanzilia ME, Tambunan BA, Dewi DNSS. Tinjauan pustaka: Patogenesis dan diagnosis sistemik lupus eritematosus. *Syifa' Medika* 2021;11:139-64.
3. Kemenkes RI. Situasi lupus di Indonesia. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI (PUSDATIN). Jakarta: PUSDATIN Kemenkes RI; 2017.
4. Musa R, Brent LH, Qurie A. Lupus nephritis. *StatPearls*; 2022.
5. Imran TF, Yick F, Verma S, dkk. Lupus nephritis: an update. *Clin Experimental Nephrol* 2016;20:1-13.
6. Sassi F, Tamone C, D'Amelio P. Vitamin D: nutrient, hormone, and immunomodulator. *Nutrients* 2018;10: 1656.
7. Witan KY, Arsita E, Silalahi TDA. Kadar 25 (OH) D pada pasien lupus eritematosus sistemik di Indonesia. *Jurnal Kedokteran Meditek* 2022;28: 193-8.
8. Elsaid TO, Basma A, Nabih AA, Elewa AM. Serum vitamin D in Egyptian patients with systemic lupus erythematosus and its association with lupus nephritis. *Int J Clin Rheumatol* 2018;13: 270-7.
9. Khairallah MK, Makarem YS, Dahpy MA. Vitamin D in active systemic lupus erythematosus and lupus nephritis: a forgotten player. *Egypt J Internal Med* 2020;32:1-9.
10. Justiz VA, Goyal A, Varacallo M. Systemic lupus erythematosus. *StatPearls*; 2022.
11. Stojan G, Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2018;30:144-50.
12. Handono K, Kalim H, Susianti H, dkk. Vitamin D dan autoimunitas. Malang: Universitas Brawijaya Press; 2018.
13. Mediressia A, Fitriana EI, Bakri A, Lestari HI. Faktor-faktor yang memengaruhi kejadian defisiensi dan insufisiensi vitamin D pada pasien anak dengan penyakit ginjal kronis. *Sari Pediatri* 2021;23:36-42.
14. Guan SY, Cai HY, Wang P, dkk. Association between circulating 25-hydroxyvitamin D and systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis* 2019;22:1803-13.