

Kadar 25(OH)D pada Pasien Lupus Eritematosus Sistemik di Indonesia

Kereun Yobelium Witan¹, Elli Arsita², Todung Donald Aposan Silalahi²

¹Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia

²Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan,
Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta, Indonesia

Alamat Korespondensi: kereun.2017fk002@civitas.ukrida.ac.id

Abstrak

Vitamin D memiliki peran dalam sistem kekebalan tubuh, terutama sistem imun adaptif dalam toleransi diri dan menghasilkan antibodi pada pasien dengan autoimun. Defisiensi vitamin D merupakan hal yang sering ditemukan pada pasien Lupus Eritematosus Sistemik (LES). Hal ini dapat dikarenakan pantangan terhadap paparan sinar matahari, insufisiensi ginjal, penggunaan obat-obatan yang menurunkan regulasi reseptor vitamin D, dan penggunaan *sunscreen*. Tujuan penulisan ilmiah ini adalah untuk mengetahui kadar vitamin D pada pasien LES di Indonesia. Data didapatkan dari jurnal penelitian yang diambil melalui *Google Scholar*, *Proquest*, *Pubmed*, dan *Science Direct*. Hasil pencarian didapatkan 4 artikel yang mengambil lokasi penelitian di Malang, 2 artikel di Jakarta, dan 1 artikel di Yogyakarta. Simpulannya adalah bahwa 63,74% pasien LES di Indonesia memiliki defisiensi kadar vitamin D yang disebabkan oleh kurangnya paparan sinar matahari, warna kulit, penggunaan *sunblock*, memiliki manifestasi klinis nefritis, penggunaan obat-obatan (kortikosteroid dan anti malaria), Indeks Masa Tubuh (IMT) di atas normal, kurangnya konsumsi makanan yang mengandung vitamin D, dan konsumsi suplemen vitamin D yang tidak adekuat.

Kata Kunci: defisiensi vitamin D, Indonesia, lupus eritematosus sistemik

Vitamin D Levels in Systemic Lupus Erythematosus Patients in Indonesia

Abstract

Vitamin D has an important role in the immune system, especially in the adaptive immunity which plays important role in self-tolerance and produces antibodies in autoimmune patients. Vitamin D deficiency often found in Systemic Lupus Erythematosus (SLE) patients. This can be due to sun exposure avoidant, renal insufficiency, drugs that downregulate vitamin D receptors, and sunscreens. The aim of this study is to determine the levels of vitamin D in SLE patients in Indonesia. This study was conducted using electronic databases including Google Scholar, Proquest, Pubmed, and Science Direct. There are 4 articles taken places in Malang, 2 articles in Jakarta, and 1 article in Yogyakarta. The conclusion of this article is that 63.74% SLE patients in Indonesia have deficiency of vitamin D levels caused by lack of exposure to sunlight, skin color, usage of sunblocks, have clinical manifestations of nephritis, usage of drugs (corticosteroids and anti-malaria), Body Mass Index (BMI) above normal, lack of consumption of foods containing vitamin D, and inadequate consumption of vitamin D supplements.

Keywords: *Indonesia, systemic lupus erythematosus, vitamin D deficiency*

Pendahuluan

Semenjak diketahui berperan besar terhadap rickets, vitamin D dikenal dengan efeknya terhadap tulang dalam penyerapan kalsium dan fosfat. Namun belakangan ini diketahui bahwa vitamin D juga memiliki efek di luar skeletal setelah ditemukannya reseptor vitamin D (RVD) yang terdapat pada banyak sel, seperti sel imun,

fibroblast dan keratinosit pada kulit, sel-sel di dalam sistem kardiovaskular, beberapa sel kanker, folikel rambut, sel β pankreas, dan beberapa jaringan lainnya.¹⁻⁴ Karena berpengaruh terhadap banyak sel, rendahnya kadar vitamin D juga dikaitkan dengan berbagai macam kondisi medis, antara lain diabetes mellitus, infeksi, keganasan,

How to Cite :

Witan K. Y., Arsita E., Silalahi T. D. A. Kadar 25(OH)D pada Pasien Lupus Eritematosus Sistemik di Indonesia. J Kdoct Meditek, 2022; 28(2), 193-198. Available from: <http://ejournal.ukrida.ac.id/ojs/index.php/Meditek/article/view/2267/version/2245> DOI: <https://doi.org/10.36452/jkdokmeditek.v28i2.2267>

penyakit kardiovaskular, hipertensi, penyakit alzheimer, artritis reumatoid (AR), LES, dan masih banyak lagi.^{1,2,5,6}

Dalam metabolismenya, radiasi ultraviolet B (UVB) menyebabkan terbukanya cincin B pada 7-dehidrokalsiferol yang banyak ditemukan pada lapisan basal dan spinosum dari epidermis kulit yang kemudian membentuk previtamin D₃.¹ Previtamin D₃ ini akan masuk ke peredaran darah dan akan diaktivasi dengan penambahan dua gugus hidroksil (-OH) di hati dan ginjal sebelum akhirnya menjadi bentuk aktif atau yang dikenal juga dengan kalsitriol [1,25-(OH)₂D₃].^{1,2,7} Beberapa faktor yang dapat mempengaruhi produksi vitamin D di kulit, antara lain paparan sinar matahari, waktu berjemur, musim, garis lintang, warna kulit, penggunaan pakaian tambahan, dan penggunaan *sunscreen*.^{1,8-10} Faktor lainnya adalah insufisiensi ginjal, penggunaan obat-obatan yang mempengaruhi regulasi vitamin D dan reseptornya yaitu IMT.^{1,11,12}

Hubungan antara LES dengan vitamin D adalah hubungan dua sisi.¹ Vitamin D memiliki peran dalam sistem kekebalan tubuh, terutama sistem imun adaptif yang memainkan peran penting dalam toleransi diri dan pembentukan antibodi pada pasien dengan autoimun.^{1,2,13} Di sisi lain, LES sendiri dapat menyebabkan defisiensi vitamin D yang dikarenakan oleh beberapa sebab, antara lain pantangan terpapar sinar matahari, insufisiensi ginjal, penggunaan obat-obatan seperti glukokortikoid, antimalaria, dan antikonvulsan yang mempengaruhi regulasi vitamin D dan reseptornya, dan penggunaan *sunscreen*.^{1,11,12} Pada penggunaan *sunscreen* dengan *sun protecting factor* (SPF) 30 dapat menurunkan sintesis vitamin D pada kulit hingga >95%.¹⁰

Penentuan pasti kadar vitamin D untuk menentukan status seseorang masih menjadi perdebatan.¹⁴ Berdasarkan *Institute of Medicine*, kadar vitamin D yang disarankan adalah setidaknya sekitar 50 nmol/L (20 ng/mL), sedangkan *Endocrine Society* mengatakan defisiensi apabila kadar kurang dari 20 ng/mL (50 nmol/L), insufisiensi apabila diantara 21-29 ng/mL, dan toksik apabila >150 ng/mL.^{10,15,16} Di mana 1 mcg=40 IU atau 0,025 mcg=1 IU.¹⁰ Berdasarkan *Endocrine Society*, pada orang dewasa berusia 19–70 tahun, mengonsumsi vitamin D 1500–2000 IU/hari dapat meningkatkan kadar 25(OH)D darah sebesar 30 ng/mL.¹⁶

Defisiensi vitamin D umum dilaporkan pada pasien LES.¹⁷ Pada sebuah studi dengan 80 pasien

LES, tidak ada satupun yang memiliki kadar vitamin D (25(OH)D) adekuat (≥ 75 nmol/L) dengan 58,8% nya merupakan kategori defisiensi (< 25 nmol/L).¹⁷ Penelitian meta-analisis yang dilakukan oleh Islam *et al.* (2019) dan Guan *et al.* (2019), menyatakan bahwa secara keseluruhan pasien LES memiliki kadar vitamin D yang secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan kontrol.^{18,19} Kadar vitamin D pada pasien LES di benua Asia (18,7±8,0 ng/mL vs 32,5±8,9 ng/mL), Amerika Selatan (28,8±10,6 ng/mL vs 33,2±10,6 ng/mL), dan Afrika (17,9±7,9 ng/mL vs 35,0±11,0 ng/mL) secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan kontrol.¹⁸ Kadar vitamin D yang lebih rendah dari 10 ng/mL juga dapat ditemukan pada pasien LES dengan masalah ginjal.¹

Metodologi

Metode pencarian artikel yang dilakukan dengan menggunakan database online ilmiah, yaitu terdiri dari *Google Scholar*, *Proquest*, *Pubmed*, *Science Direct*. Dari pencarian yang dilakukan dengan menggunakan kata kunci berdasarkan analisis PICO (*Population, Intervention, Comparison, Outcome*) yaitu “*Systemic Lupus Erythematosus*” AND “Indonesia” AND “Vitamin D” AND “Level”, dan sudah di filter berdasarkan tahun dari tahun 2011 sampai 2021 didapatkan 450 hasil dari *Google Scholar*, 168 hasil dari *Proquest*, 3 hasil dari *Pubmed*, dan 36 hasil dari *Science Direct*. Jurnal atau artikel yang dimasukkan adalah yang menyebutkan kadar defisiensi, insufisiensi, dan normal vitamin D pasien LES di Indonesia, dipublikasi dengan rentang waktu tahun 2011 sampai 2020, dan berbahasa Indonesia atau berbahasa Inggris. Sedangkan kriteria eksklusi berupa jurnal atau artikel yang tidak ditampilkan *full text* atau hanya abstrak saja, metode penelitian dan hasilnya tidak dijelaskan dengan baik, dan tidak menggunakan manusia sebagai subjek. Total dari semua pencarian yang dilakukan adalah 657. Namun dari total hasil tersebut dilakukan skrining lagi berdasarkan dari judul, abstrak, dan kriteria inklusi dan eksklusi hingga akhirnya hanya 16 jurnal yang tersisa. Lalu saat dilakukan skrining manual dengan membaca lebih detail hasil dan pembahasan penelitian pada artikel atau jurnal yang didapat, hanya 7 jurnal yang sesuai dengan kriteria untuk diteliti.

Hasil dan Pembahasan

Tabel 1. Hasil Pencarian Jurnal^{11,20–25}

Peneliti (tahun)	Lokasi	Hasil penelitian
Handono <i>et al.</i> (2013)	Malang	<ul style="list-style-type: none"> • Didapatkan 38 pasien LES (60,3%) mengalami defisiensi vitamin D, 15 pasien LES (23,8%) mengalami insufisiensi vitamin D, dan hanya 10 pasien LES yang memiliki kadar vitamin D yang normal. • Pada kontrol, terdapat 1 (6,7%) dari 20 orang mengalami defisiensi vitamin D
Handono <i>et al.</i> (2014)	Malang	<ul style="list-style-type: none"> • Didapatkan 5 pasien LES mengalami defisiensi vitamin D, 5 pasien LES mengalami insufisiensi vitamin D, dan 5 pasien LES yang memiliki kadar vitamin D yang normal. • Rata-rata kadar vitamin D pada 5 orang kontrol adalah 37,5±4,0 ng/mL
Handono <i>et al.</i> (2012)	Malang	<ul style="list-style-type: none"> • Didapatkan dari 54 pasien LES; 55,56% mengalami defisiensi vitamin D; 24,7% diantaranya mengalami insufisiensi vitamin D, dan hanya 20,37% memiliki kadar vitamin D yang normal. • Rata-rata kadar vitamin D sebesar 22,80±16,23 ng/mL • Semua pasien LES mengalami defisiensi vitamin D.
Susanto <i>et al.</i> (2021)	Yogyakarta	<ul style="list-style-type: none"> • Rata-rata kadar vitamin D dari 30 pasien LES sebesar 9,98±4,64 ng/mL
Suzan (2018)	Jakarta	<ul style="list-style-type: none"> • Didapatkan 28 pasien SLE (77,8%) mengalami defisiensi vitamin D, 7 pasien LES (19,4%) mengalami insufisiensi vitamin D, dan hanya 1 pasien LES yang memiliki kadar vitamin D yang normal.
Pangestu <i>et al.</i> (2013)	Jakarta	<ul style="list-style-type: none"> • Dari 80 pasien LES, didapatkan tidak ada satupun yang memiliki kadar vitamin D yang adekuat. 47 pasien LES (58,8%) mengalami defisiensi vitamin D dan 33 pasien LES (41,2%) mengalami insufisiensi vitamin D.
Daramatisa (2013)	Malang	<ul style="list-style-type: none"> • Dari 48 pasien LES, didapatkan 29 pasien SLE (60%) mengalami defisiensi vitamin D, 12 pasien LES (25%) mengalami insufisiensi vitamin D, dan hanya 15% pasien LES memiliki kadar vitamin D yang normal. • Dari 23 kontrol, didapatkan 1 kontrol sehat (4%) mengalami defisiensi vitamin D dan 4 kontrol sehat mengalami insufisiensi vitamin D (17%)

Penyakit seribu wajah atau LES merupakan kelainan autoimun kompleks yang ditandai oleh adanya autoantibodi terhadap inti sel dengan perjalanan penyakit yang naik turun.^{1,26} Seperti yang telah dibahas sebelumnya, hubungan antara LES dengan vitamin D adalah hubungan dua sisi.¹ Vitamin D memiliki peran dalam sistem imun adaptif.^{1,2,13} Di sisi lain, LES sendiri dapat menyebabkan defisiensi vitamin D. Hal-hal di atas sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Handono *et al.* (2013), Handono *et al.* (2012), Suzan (2018), Pangestu *et al.* (2013), dan Daramatisa (2013), di mana sebagian besar pasien LES memiliki kadar vitamin D yang kurang/defisien.^{11,20–23} Bahkan pada penelitian yang dilakukan oleh Susanto *et al.* (2021), didapatkan semua pasien LES mengalami

defisiensi.²⁴ Sementara pada penelitian yang dilakukan oleh Handono *et al.* (2014), didapatkan jumlah pasien yang sama baik pada kadar vitamin D defisiensi, insufisiensi, maupun normal.²⁵

Handono *et al.* (2013) dengan *cut off* vitamin D <20 ng/mL dan 20–30 ng/mL melaporkan 31 pasien LES memiliki manifestasi klinis nefritis yang secara signifikan memiliki hubungan dengan rendahnya kadar vitamin D. Jumlah pasien yang mengonsumsi obat-obatan seperti *chloroquine*, *azathioprine*, *methotrexate*, *mycophenolate mofetil*, dan *cyclophosphamide* berjumlah 33 orang, namun dikatakan tidak ada perbedaan signifikan antara pasien yang mengonsumsi obat antimalaria dengan yang tidak.²⁰

Pada penelitian Handono *et al.* (2014) dan Handono *et al.* (2012) dengan *cut off* vitamin D

masing-masing <15 ng/mL dan 15–30 ng/mL dan <15 ng/mL serta 15–30 ng/mL tidak melaporkan faktor yang dapat mempengaruhi kadar vitamin D seperti pengobatan yang sedang digunakan, paparan sinar matahari, sunscreen, data *dietary intake*, warna kulit, dan penggunaan pakaian tambahan. Sedangkan Daramatisa (2013) dengan *cut off* vitamin D $\leq 29,9$ ng/mL (hipovitamin D) faktor yang dapat berpengaruh terhadap kadar vitamin D yang dilaporkan hanyalah nefritis yang terjadi pada 50% pasien LES.^{21,23,25}

Susanto *et al.* (2021) dengan *cut off* vitamin D <20 ng/mL dan 21–29 ng/mL menyatakan rendahnya kadar vitamin D pada penelitian peneliti dikarenakan oleh kurangnya konsumsi makanan yang mengandung vitamin D dan kurangnya paparan sinar matahari.²⁴

Penelitian Suzan (2018) dengan *cut off* vitamin D <50 nmol/L dan <75 nmol/L melaporkan faktor yang dapat berpengaruh terhadap kadar vitamin D adalah warna kulit Fitzpatrick tipe III berjumlah 11 orang dan tipe IV berjumlah 25, mengonsumsi vitamin D 400 IU/hari, mengonsumsi daging dan unggas, makanan laut, dan produk terfortifikasi dengan rata-rata asupan ketiga makanan tersebut 2,1±3,3 µg; 1,6±2,5 µg; dan 3,4±3,7 µg per hari, mengonsumsi kortikosteroid, rata-rata IMT pasien adalah 23,2±4,7; dan 23 pasien selalu menggunakan *sunscreen*. Meskipun pasien rata-rata asupan vitamin D yang dikonsumsi (suplemen 400 IU dan *dietary intake*) oleh partisipan selama penelitian sebesar 17,1±5,4 µg/hari, namun tidak diikuti dengan kadar 25(OH)D serum yang tinggi (37,4±19,1 nmol/L).²²

Pangestu *et al.* (2013) dengan *cut off* vitamin D <30 ng/mL (*Inadequate*) melaporkan terdapat 65 partisipan yang menggunakan pelindung (*sunscreen* dan pakaian/alat pelindung), 36 partisipan menggunakan *prednisone* setidaknya 15 mg/hari, 8 partisipan mengonsumsi vitamin D ≥ 400 IU/hari, dan rata-rata IMT dari pasien LES sebesar 23,40; yang berdasarkan IMT asia pasifik adalah berat badan lebih (*overweight*). Meskipun 15 pasien LES tidak menggunakan pelindung, 7 pasien LES mengalami defisiensi vitamin D sisanya mengalami insufisiensi. Tidak disebutkan secara jelas maksud dari paparan sinar matahari yang adekuat, namun dari 51 subjek yang menerima paparan sinar matahari adekuat 27 diantaranya mengalami defisiensi vitamin D dan sisanya mengalami insufisiensi. Meskipun mengonsumsi vitamin D setidaknya 400 IU, 4 dari 8 partisipan masih memiliki kadar vitamin D <25 nmol/L.¹¹

Tidak hanya pada pasien LES, beberapa hasil penelitian melaporkan kontrol sehat yang juga memiliki kadar vitamin D di bawah normal. Handono *et al.* (2013) melaporkan 6,7% kontrol sehat mengalami defisiensi vitamin D dengan rata-rata IMT pada kontrol sebesar 22,3±2,56.²⁰ Daramatisa (2013) juga melaporkan kontrol sehat yang mengalami defisiensi vitamin D sebanyak 4% dan kontrol yang mengalami insufisiensi vitamin D sebanyak 17%.^{20,23} Beberapa hal yang dapat menyebabkan tidak adekuatnya kadar vitamin D pada kontrol antara lain penggunaan pakaian tambahan, IMT, kurangnya konsumsi produk yang mengandung vitamin D, warna kulit, waktu berjemur, durasi berjemur, penggunaan sunscreen, dan faktor-faktor yang dapat mempengaruhi radiasi UVB pada saat berjemur, seperti tutupan awan dan pantulan pada permukaan bumi.^{1,8–12,27}

Simpulan

Kadar vitamin D yang rendah merupakan faktor risiko untuk penyakit autoimun termasuk LES, faktor pemberat/pencetus kekambuhan, dan meningkatkan morbiditas pasien LES. Laporan penelitian yang ada menunjukkan bahwa kebanyakan pasien LES memiliki kadar vitamin D yang rendah/defisiensi vitamin D dengan persentase 63,74%. Faktor risiko yang diteliti berpengaruh antara lain, kurangnya paparan sinar matahari, warna kulit, penggunaan *sunblock*, memiliki manifestasi klinis nefritis, penggunaan obat-obatan (kortikosteroid dan anti malaria), IMT di atas normal, kurangnya konsumsi makanan yang mengandung vitamin D, dan konsumsi suplemen vitamin D yang tidak adekuat. Tidak hanya dialami oleh pasien LES, pada kontrol sehatpun dapat ditemukan kejadian defisiensi dan insufisiensi vitamin D yang cukup besar pada populasi, bahkan di negara tropis sekalipun.

Daftar Pustaka

1. Handono K, Kalim H, Nurdiana, Susianti H, Wahono CS, Hasanah D, et al. Vitamin D dan autoimunitas. Malang: UB Press; 2018.
2. Umar M, Sastry KS, Chouchane AI. Role of vitamin D beyond the skeletal function: a review of the molecular and clinical studies. *Int J Mol Sci.* 2018;19(6):1–28.
3. Pike JW, Meyer MB, Lee SM, Onal M, Benkusky NA. The vitamin D receptor: contemporary genomic approaches reveal new basic and translational insights. *J Clin Invest.* 2017;127(4):1146–54.

4. Sirajudeen S, Shah I, Al Menhali A. A narrative role of vitamin d and its receptor: with current evidence on the gastric tissues. *Int J Mol Sci.* 2019;20(15).
5. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JAE, et al. The nonskeletal effects of vitamin D: an endocrine society scientific statement. *Endocr Rev.* 2012;33(3):456–92.
6. Littlejohns TJ, Henley WE, Lang IA, Annweiler C, Beauchet O, Chaves PHM, et al. Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Neurology.* 2014;83(10):920–8.
7. Sherwood L. Fisiologi manusia dari sel ke sistem. 8th ed. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2017.
8. Alamri F, Alshahrani F, Al-Saleh Y, Saeedi MY, Almalki MH, Al-Daghri N, et al. Optimum sun exposure times for vitamin D status correction in Saudi Arabia. *Eur J Prev Med.* 2015;3(5):147–54.
9. Parva NR, Tadepalli S, Singh P, Qian A, Joshi R, Kandala H, et al. Prevalence of vitamin D deficiency and associated risk factors in the US population (2011-2012). *Cureus.* 2018;10(6).
10. Paramita, Louisa M. Berbagai manfaat vitamin D. *Cermin Dunia Kedokt [Internet].* 2017 [cited 2021 Jul];44(10):736–40. Available from: <https://indonesianjournalofclinicalpathology.org/index.php/patologi/article/view/1265/985>
11. Pangestu Y, Setiati S, Setiyohadi B, Sukmana N. Prevalence and factors associated with vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus patients. *Indones J Rheumatol.* 2013;4(1):231073.
12. Squance ML, Reeves GEM, Tran HA. Vitamin D levels are associated with expression of SLE, but not flare frequency. *Int J Rheumatol.* 2014;2014:11–5.
13. Wei R, Christakos S. Mechanisms underlying the regulation of innate and adaptive immunity by vitamin D. *Nutrients.* 2015;7(10):8251–60.
14. Dirks NF, Ackermans MT, Lips P, de Jongh RT, Vervloet MG, de Jonge R, et al. The when, what & how of measuring vitamin D metabolism in clinical medicine. *Nutrients.* 2018;10(4):1–16.
15. Ross AC, Manson JAE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(1):53–8.
16. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911–30.
17. Hassanalilou T, Khalili L, Ghavamzadeh S, Shokri A, Payahoo L, Bishak YK. Role of vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus incidence and aggravation. *Autoimmun Highlights [Internet].* 2018 [cited 2021 Jul];9(1):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13317-017-0101-x>
18. Islam MA, Khandker SS, Alam SS, Kotyla P, Hassan R. Vitamin D status in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev [Internet].* 2019 [cited 2021 Feb];18(11):102392. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.102392>
19. Guan SY, Cai HY, Wang P, Lv TT, Liu LN, Mao YM, et al. Association between circulating 25-hydroxyvitamin D and systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis.* 2019;22(10):1803–13.
20. Handono K, Puspitasari L, Rudijanto A, Wahono S, Kalim H. Vitamin D serum level and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Int J Pharm Sci Invent.* 2013;2(2):35–40.
21. Handono K, Gani AA, Ekawati M, Wahono S. Serum level of vitamin D and autoantibodies level in systemic lupus erythematosus (SLE) patients. *J Pharm Biol Sci.* 2012;3(4):16–20.
22. Suzan R. Korelasi antara asupan vitamin D dengan kadar 25(OH)D serum pada pasien lupus eritematosus sistemik perempuan dewasa. *Jambi Med J Jurnal Kedokt dan Kesehatan.* 2018;6(1):56–67.
23. Daramatasia W. Rendahnya kadar vitamin D berpengaruh pada jumlah Th 17 pasien lupus eritematosus sistemik. *J Ilm Kesehat Media Husada.* 2013;02:19–27.
24. Susanto H, Soebadi B, Ernawati DiS, Pamardiati AE, Hendarti HT, Hernawan I, et al. Serum vitamin D/25(OH)D associated with toll-like receptor (TLR) 2 expression of immune cells in the saliva of systemic lupus erythematosus: a preliminary study. *J Oral Med Oral Surg.* 2021;27(2):22–6.
25. Handono K, Tanuwijaya LK, Fitri LE, Kalim H. The Correlation between Serum Concentration of Vitamin D with Vitamin D Receptor Expression and Disease Activity in

- Indonesian Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Preliminary Study. *J Trop Life Sci.* 2014;4(2):113–8.
26. Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Simadibrata M, Setyohadi B, Syam AF, et al. Buku ajar ilmu penyakit dalam jilid III. VI. Jakarta Pusat: Interna Publishing; 2017.
27. World Health Organization. Global solar UV index: a practical guide. 2002 [cited 2021 Agu];28. Available from: <https://www.who.int/uv/publications/en/UVI-Guide.pdf>