

Faktor- faktor yang Berhubungan dengan Kadar 25 Hidroksi Vitamin D Serum pada Anak dengan Lupus Eritematosus Sistemik

Valerie Viola^{1*}, Raynald O. Takumansang², Jose M. Mande³, Fima Lanra Fredrik Gerarld Langi⁴

¹²³⁴Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia

ARTICLE INFO

Article history:

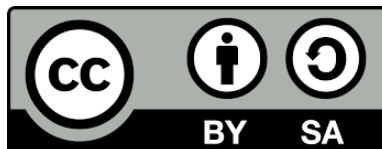
Received: April 8, 2025

Revised: July 18, 2025

Accepted: August 7, 2025

Available online: August 31, 2025

Keywords: lupus erythematosus, systemic, vitamin D deficiency



This is an open access article under the [CC BY-SA](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/) license.

Copyright © 2025 by Author. Published by Medical Faculty and Health Sciences, Krida Wacana Christian University

ABSTRACT

Introduction: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease affecting multiple organ systems. Pediatric-onset SLE (pSLE) often presents with more severe organ involvement and a more aggressive course than adult-onset cases. Vitamin D, known for its immunomodulatory effects, has been implicated in the pathogenesis of SLE; however, data on serum 25-hydroxy vitamin D [25(OH)D] levels in pediatric patients remain limited. **Objective:** This study aimed to assess serum 25(OH)D levels in children with SLE and identify related factors. **Methods:** A cross-sectional observational study was conducted on 22 pediatric SLE patients aged 5–18 years treated at Prof. Dr. R. D. Kandou General Hospital, Manado. Patients with chronic kidney disease, nephrotic syndrome, chronic liver disease, congenital skeletal disorders, or parathyroid dysfunction were excluded. Serum 25(OH)D levels were measured via ELISA, along with other laboratory parameters. **Results:** The results showed all patients had vitamin D deficiency, with a mean level of 11.93 ± 5.25 ng/mL. Multivariate regression analysis revealed significant associations between vitamin D levels and complement C3, disease duration, SLEDAI scores, and dsDNA levels. **Conclusion:** Vitamin D deficiency is prevalent among patients with pSLE and is associated with disease activity and severity, suggesting its potential role in disease management and the need for further investigation.

1. PENDAHULUAN

Lupus Eritematosus Sistemik (SLE) merupakan penyakit autoimun kronis yang menyerang berbagai sistem organ tubuh.¹⁻⁴ Penyakit ini ditandai dengan terbentuknya kompleks imun dan produksi autoantibodi, khususnya *antinuclear antibodies* (ANA).⁵⁻⁸ Perjalanan penyakit SLE sangat bervariasi, mulai dari bentuk ringan dengan fase laten yang panjang, hingga bentuk berat dengan kekambuhan yang sering dan memerlukan terapi immunosupresif jangka panjang, serta berisiko menimbulkan kerusakan organ permanen.^{2,3,5,9} Meskipun sebagian besar kasus SLE terjadi pada perempuan usia muda, sekitar 10–20% kasus terjadi pada anak-anak dan remaja.^{2-4,10}

Manifestasi klinis dan temuan laboratorium pada SLE yang muncul di usia anak (*pediatric-onset SLE/pSLE*) umumnya serupa dengan pasien dewasa, namun, pSLE sering menunjukkan keterlibatan organ yang lebih berat dan perjalanan penyakit yang lebih agresif.^{2-4,10,11} Variabilitas karakteristik klinis, mekanisme patogenesis, progresivitas, dan luaran penyakit SLE dipengaruhi oleh usia, etnis, serta faktor individu lainnya.¹² Beberapa studi menyebutkan bahwa usia saat onset dan saat diagnosis dapat memengaruhi ekspresi penyakit, seperti pola keterlibatan organ dan temuan serologis.⁵

Sampai saat ini, etiologi SLE belum sepenuhnya dipahami.¹³ Penyakit ini bersifat kompleks dan heterogen, melibatkan predisposisi genetik, faktor lingkungan, dan pengaruh hormonal.

*Corresponding author

E-mail addresses: violapediatrician@gmail.com

Proses autoimun yang melibatkan respons sel T dan sel B memicu produksi autoantibodi. Mekanisme pasti yang mendasari gangguan imun ini dan faktor-faktor yang berperan dalam perkembangan penyakit masih menjadi objek penelitian.^{4,14-16} Salah satu faktor yang kini menjadi perhatian adalah peran vitamin D sebagai imunomodulator.^{7,14,16,17} Defisiensi vitamin D diketahui banyak ditemukan pada pasien SLE, yang dapat diperburuk oleh proses autoimun serta terapi jangka panjang yang dijalani pasien.^{14,15}

Vitamin D tidak hanya berperan dalam metabolisme tulang, tetapi juga memiliki efek penting dalam regulasi sistem imun. Ia dapat menekan aktivitas sel B dan produksi autoantibodi serta memengaruhi sel penyaji antigen.^{7,14,16,17} Beberapa sel imun memiliki reseptor vitamin D dan enzim hidroksilase yang berperan dalam metabolisme vitamin D.¹⁷⁻¹⁹ Meskipun telah dilaporkan bahwa defisiensi vitamin D lebih sering terjadi pada pasien SLE dibandingkan populasi umum, sebagian besar penelitian masih berfokus pada populasi dewasa.^{15,20}

Hingga kini, penelitian mengenai kadar serum 25-hydroxy vitamin D pada pasien pSLE masih sangat terbatas. Belum banyak data yang menggambarkan secara spesifik hubungan antara kadar vitamin D dengan parameter klinis dan laboratorium pada pSLE. Padahal, memahami peran vitamin D dalam perjalanan penyakit pada kelompok usia ini penting, mengingat perbedaan karakteristik antara pSLE dan SLE dewasa.

Studi ini memiliki kebaruan dengan menjadi salah satu dari sedikit penelitian yang secara khusus mengevaluasi kadar 25-hydroxy vitamin D pada pasien SLE anak, serta mengidentifikasi faktor-faktor yang berkaitan. Dengan menganalisis hubungan antara kadar vitamin D dengan skor aktivitas penyakit (SLEDAI), kadar komplemen C3, dsDNA, dan lama penyakit, studi ini memberikan gambaran yang lebih lengkap mengenai potensi peran vitamin D dalam patogenesis dan keparahan SLE pada anak. Hasil dari penelitian ini dapat menjadi dasar untuk eksplorasi strategi pencegahan atau terapi tambahan berbasis vitamin D di masa depan.

Penelitian ini bertujuan untuk (1) mengevaluasi kadar serum 25-hydroxy vitamin D pada pasien lupus eritematosus sistemik usia anak dan mengidentifikasi faktor-faktor yang berhubungan dengan kadar tersebut, seperti aktivitas penyakit, durasi penyakit, serta parameter serologis..

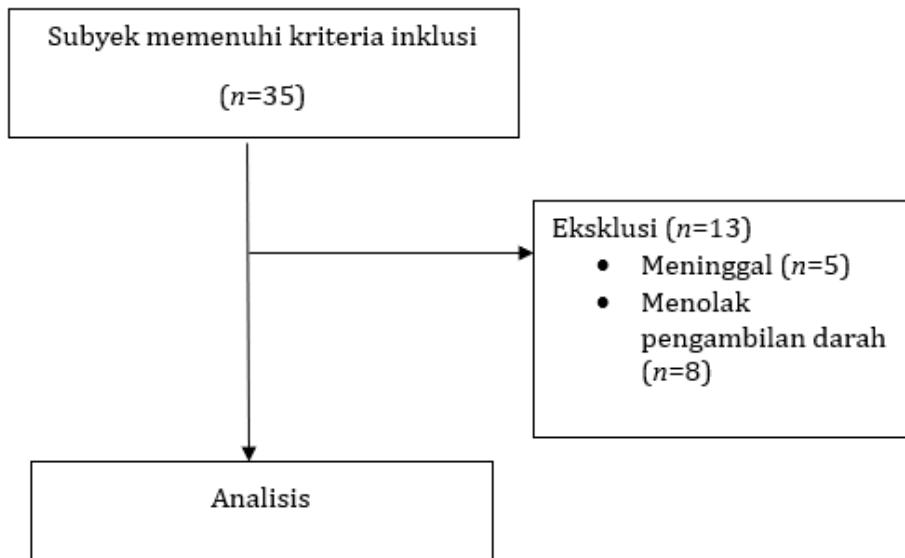
2. METODE

Penelitian ini menggunakan desain studi observasional potong lintang untuk menganalisis kadar serum 25-Hidroksi Vitamin D pada pasien anak yang didiagnosis dengan lupus eritematosus sistemik (SLE) serta faktor-faktor yang berhubungan. Populasi penelitian terdiri dari pasien anak usia 5–18 tahun yang didiagnosis SLE berdasarkan kriteria European League Against Rheumatism (EULAR) tahun 2019 dan menjalani perawatan rawat inap atau rawat jalan di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado, pada periode September 2023 hingga Agustus 2024. Pasien dengan penyakit ginjal kronis, sindrom nefrotik, penyakit hati kronis, kelainan skeletal bawaan, atau disfungsi hormon paratiroid dikecualikan dari penelitian. Ukuran sampel ditentukan menggunakan rumus uji hipotesis proporsi populasi untuk menjamin validitas statistik.

Sampel darah (5 cc) dikumpulkan dari peserta yang memenuhi syarat dan telah memberikan persetujuan tertulis, baik di poliklinik rawat jalan maupun ruang rawat inap, dengan bantuan petugas laboratorium Prodia. Kadar vitamin D serum diukur menggunakan metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). Parameter laboratorium tambahan yang dianalisis meliputi hematologi, fungsi ginjal dan hati, kadar komplemen C3, CRP, dsDNA, serta elektrolit.

Analisis data dilakukan secara univariat, bivariat, dan multivariat menggunakan perangkat lunak SPSS versi 25.0. Uji normalitas variabel numerik dilakukan dengan uji Shapiro-Wilk. Data numerik disajikan dalam bentuk rerata $\pm$ simpangan baku atau median dan rentang interkuartil, sedangkan data kategorik disajikan dalam bentuk frekuensi dan persentase. Hubungan antara kadar serum 25(OH)D3 dengan faktor-faktor yang relevan dianalisis menggunakan model regresi linier, dengan tingkat signifikansi ditetapkan pada $p < 0,05$.

Gambar 1.
Alur perekrutan sampel



Penelitian ini telah memperoleh persetujuan etik dari Komite Etik Penelitian RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou dan mengikuti prinsip-prinsip Declaration of Helsinki. Kerahasiaan pasien dijaga dengan baik melalui penggunaan data tanpa identitas pribadi yang disimpan secara aman di fasilitas dengan akses terbatas.

3. HASIL

Penelitian ini mengumpulkan dan menganalisis data dari 22 pasien anak yang didiagnosis dengan lupus eritematosus sistemik (SLE) dan memenuhi kriteria inklusi serta eksklusi, yang menjalani perawatan rawat inap maupun rawat jalan di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado selama periode September 2023 hingga Agustus 2024. Variabel numerik dengan distribusi normal disajikan dalam bentuk rerata dan simpangan baku, sedangkan variabel yang tidak berdistribusi normal disajikan sebagai median dan rentang interkuartil (IQR), dengan uji Shapiro-Wilk digunakan untuk menilai normalitas data. Variabel kategorik dilaporkan dalam bentuk frekuensi absolut (n) dan relatif (%).

Sebanyak 22 pasien SLE pediatrik dianalisis. Kadar 25(OH)D3 serum rata-rata adalah $11,93 \pm 5,25$ ng/mL, yang mengindikasikan kekurangan vitamin D pada semua pasien. Sebanyak 12 (54,54%) anak SLE mengalami nefritis lupus dengan rerata kadar 25(OH) hidroksi vitamin D $8,00 \pm 1,96$ ng/mL, lebih rendah dibanding populasi SLE tanpa nefritis lupus. Analisis regresi multivariat menunjukkan hubungan yang signifikan antara kadar vitamin D dan kadar komplemen C3 ($p < 0,001$), durasi penyakit ($p = 0,030$), skor SLEDAI ($p < 0,001$), dan kadar dsDNA ($p < 0,001$).

Rerata usia pasien adalah $14,14 \pm 2,96$ tahun, dengan mayoritas merupakan pasien perempuan (81,8%). Median tinggi badan adalah 152 cm (IQR 15,75), sedangkan rerata berat badan adalah $43,80 \pm 18,72$ kg, dengan 40,9% pasien memiliki status gizi normal. Median durasi penyakit adalah 17,50 bulan (IQR 28,50), dan median skor SLEDAI sebesar 9,5 (IQR 7,75). Median kadar dsDNA adalah 869,50 (IQR 2324,75), dan median kadar komplemen C3 adalah 36,05 (IQR 51,78). Analisis hematologi menunjukkan rerata kadar hemoglobin sebesar $9,67 \pm 3,50$ g/dL, jumlah trombosit 192.636 ± 165.000 , median jumlah leukosit 4.550 (IQR 5.325), dan median kadar CRP sebesar 24,00 (IQR 43,00) mg/dL. Analisis elektrolit menunjukkan rerata natrium $134,09 \pm 5,25$ mg/dL, kalium $3,84 \pm 0,60$ mg/dL, kalsium $8,39 \pm 1,09$ mg/dL, dan median klorida 97,20 (IQR 10,00) mg/dL (Tabel 1).

Tabel 1.

Karakteristik Sampel Penelitian (N = 22)

Variabel	Nilai
Jenis Kelamin (n (%))	
Laki-laki	4 (18,2%)
Perempuan	18 (81,8%)
Usia (tahun) (Rerata ± SD)	14,14 ± 2,96
Tinggi Badan (cm) (Median (IQR))	152,00 (15,75)
Berat Badan (kg) (Rerata ± SD)	43,80 ± 18,72
Status Gizi (n (%))	
Kurus	8 (36,4%)
Normal	9 (40,9%)
Obesitas	5 (22,7%)
Durasi Penyakit (bulan) (Median (IQR))	17,50 (28,50)
Skor SLEDAI (Median (IQR))	9,5 (7,75)
Kadar Vitamin D (ng/mL) (Rerata ± SD)	11,93 ± 5,25
Kadar dsDNA (Median (IQR))	869,50 (2324,75)
Kadar C3 (Median (IQR))	36,05 (51,78)
Hemoglobin (g/dL) (Rerata ± SD)	9,67 ± 3,50
Jumlah Trombosit (sel/ μ L) (Rerata ± SD)	192.636 ± 165.000
Jumlah Leukosit (sel/ μ L) (Median (IQR))	4.550 (5.325)
CRP (mg/dL) (Median (IQR))	24,00 (43,00)
Elektrolit	
Natrium (mg/dL) (Rerata ± SD)	134,09 ± 5,25
Kalium (mg/dL) (Rerata ± SD)	3,84 ± 0,60
Klorida (mg/dL) (Median (IQR))	97,20 (10,00)
Kalsium (mg/dL) (Rerata ± SD)	8,39 ± 1,09

Analisis fungsi hati menunjukkan median SGOT sebesar 29,5 (IQR 21,00) U/L dan SGPT sebesar 69,68 (IQR 51,00) U/L. Analisis fungsi ginjal menunjukkan median kadar urea 29,5 (IQR 21,00) mg/dL, kreatinin 0,50 (IQR 0,48) mg/dL, dan median laju filtrasi glomerulus sebesar 95,59 (IQR 82,50), dengan 50% pasien mengalami hipofiltrasi.

Analisis bivariat menunjukkan bahwa durasi penyakit, skor SLEDAI, dsDNA, C3, dan CRP memenuhi kriteria untuk analisis regresi linier ($p < 0,25$), dengan nilai p masing-masing sebesar 0,030 untuk durasi penyakit, $<0,001$ untuk skor SLEDAI, dan $<0,001$ untuk dsDNA. Sebaliknya, penanda hematologi seperti hemoglobin, trombosit, dan leukosit tidak memenuhi kriteria untuk analisis regresi ($p > 0,25$). Namun, kadar natrium ($p = 0,088$) dan kalsium ($p = 0,221$) menunjukkan asosiasi yang signifikan dengan kadar vitamin D. Penanda fungsi hati dan ginjal seperti SGOT ($p = 0,243$), kreatinin ($p = 0,128$), dan laju filtrasi glomerulus ($p = 0,152$) juga tidak memenuhi kriteria untuk analisis regresi (Tabel2).

Analisis regresi multivariat menunjukkan bahwa variabel independen menjelaskan 94,4% variasi kadar vitamin D ($R^2 = 0,944$), yang mengindikasikan model prediktif yang sangat kuat (Tabel 3). Hubungan terkuat ditemukan antara kadar vitamin D dan kadar C3, dengan koefisien korelasi multivariat sebesar 0,630 yang menunjukkan korelasi positif sedang ($p < 0,001$) (Tabel 4). Hasil ini menunjukkan bahwa rendahnya kadar vitamin D3 berhubungan signifikan dengan penurunan kadar C3 pada pasien SLE anak.

Tabel 2.

Hubungan karakteristik partisipan penelitian dengan kadar Vitamin D (N = 22)

Variabel	Koefisien Korelasi (r)	Nilai p
Usia (tahun)	0,044	0,846
Tinggi badan (cm)	0,003	0,990
Berat badan (kg)	-0,152	0,500
Durasi penyakit (bulan)	-0,464	0,030
Skor SLEDAI	-0,960	<0,001
Kadar dsDNA	-0,938	<0,001
Kadar C3	0,942	<0,001
CRP (mg/dL)	0,322	0,143
Hemoglobin (g/dL)	0,072	0,750
Trombosit (sel/ μ L)	0,132	0,558
Leukosit (sel/ μ L)	0,033	0,885
Natrium (mg/dL)	-0,373	0,088
Kalium (mg/dL)	0,025	0,911
Klorida (mg/dL)	0,014	0,952
Kalsium (mg/dL)	0,272	0,221
SGOT (U/L)	0,260	0,243
SGPT (U/L)	-0,130	0,564
Ureum (mg/dL)	0,008	0,972
Kreatinin (mg/dL)	0,334	0,128
Laju filtrasi glomerulus (eGFR)	-0,316	0,152

Tabel 3.

Nilai R-Square dalam analisis regresi linier

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Standar Galat Estimasi
1	0,972a	0,944	0,894	1,71186

4. PEMBAHASAN

Pada penelitian ini didapatkan sebagian besar (81,81%) pasien anak dengan lupus eritematosus sistemik (SLE) adalah perempuan. *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) melaporkan bahwa insidensi global SLE pada anak-anak berkisar antara 0,28 hingga 0,9 per 100.000 anak, dengan prevalensi global 3,3 hingga 8,8 per 100.000 anak. Angka kejadian pada anak perempuan sebesar 1,2 (95% CI, 0,5-1,9) per 100.000, sedangkan pada anak laki-laki sebesar 0,2 (95% CI, 0,0-0,5) per 100.000.¹

Data mengenai insidensi dan prevalensi SLE di Indonesia masih terbatas. Sebuah studi deskriptif retrospektif yang dilakukan di pusat rujukan nasional SLE, yaitu Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, selama periode 14 tahun (1 Januari 1995 – 31 Desember 2008), melaporkan 60 kasus terdaftar SLE anak.²¹ Studi lain dari Rumah Sakit Hasan Sadikin di Bandung menemukan bahwa sebagian besar (51,8%) pasien anak dengan SLE berusia 11–15 tahun, dengan mayoritas adalah perempuan (82,1%). Temuan ini menunjukkan bahwa karakteristik demografis dapat memengaruhi variasi data antar lokasi penelitian dikarenakan kesadaran masyarakat terhadap penyakit, akses untuk ke fasilitas kesehatan di wilayah dan sarana laboratorium untuk menegakkan diagnosis.²²

Beberapa penelitian telah melaporkan adanya penurunan kadar vitamin D pada berbagai penyakit, termasuk SLE. Secara global, kadar 25(OH) vitamin D di bawah 10 ng/mL dianggap sebagai batas terendah status vitamin D. *Task Force Endocrine Society* mendefinisikan kadar vitamin D yang cukup sebagai 25(OH) vitamin D $\geq$ 30 ng/mL, insufisiensi pada 21–29 ng/mL, dan defisiensi pada $\leq$ 20 ng/mL, dengan nilai normal berkisar antara 30–100 ng/mL. Toksisitas vitamin D terjadi jika kadar serum 25(OH)D melebihi 150 ng/mL. Rerata kadar vitamin D dalam sampel penelitian ini adalah $11,93 \pm 5,25$ ng/mL, yang menunjukkan bahwa pasien anak dengan SLE mengalami defisiensi vitamin D. Penelitian yang menyelidiki hubungan antara konsentrasi

serum vitamin D fraksi bebas dan tersedia secara hayati dan aktivitas penyakit pada pasien SLE, mengamati prevalensi defisiensi dan insufisiensi vitamin D yang sangat tinggi di antara pasien SLE hanya 28,6% pasien yang cukup vitamin D (serum 25(OH)D ≥ 30 ng/mL).²⁰ Defisiensi vitamin D secara signifikan lebih sering terjadi pada pasien SLE dibandingkan dengan kontrol yang sehat. Defisiensi vitamin D kemudian lebih banyak terjadi pada pasien SLE dibandingkan dengan populasi umum Brasil tanpa SLE.^{20,23,24}

Metaanalisis pada populasi SLE global yang melibatkan 2.265 pasien SLE dan 1.846 kontrol sehat menunjukkan bahwa kadar vit D pada pasien SLE yang rendah dibanding kontrol sehat. Pada benua atau wilayah Asia, Amerika Selatan, dan Afrika²⁵

Selain itu, pasien SLE yang tinggal di bawah garis lintang 37°, yang diperiksa selama musim panas yang tidak mengonsumsi suplemen vitamin D atau yang menggunakan obat-obatan seperti hidoksiklorokuin, kortikosteroid, atau imunosupresan tanpa suplemen vitamin D memiliki risiko lebih tinggi mengalami defisiensi vitamin D.²⁵

Berdasarkan data meta-analisis pada populasi normal di Indonesia yang melibatkan 5.780 subjek usia 6 bulan hingga 19 tahun, prevalensi hipovitaminosis D di Indonesia dilaporkan sebesar 33%, dengan prevalensi yang lebih tinggi pada perempuan dibandingkan laki-laki. Rerata kadar vitamin D serum pada populasi ini adalah 22,74 ng/mL dengan rentang prediksi antara 15,96 ng/mL hingga 29,52 ng/mL.²⁵

Analisis bivariat dalam penelitian ini menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara kadar 25-hidroksi vitamin D dan durasi penyakit pada pasien SLE. Uji korelasi menunjukkan koefisien korelasi negatif sebesar -0,464 dengan tingkat signifikansi $p = 0,030$, yang mengindikasikan bahwa semakin lama durasi penyakit, semakin rendah kadar vitamin D dalam serum. Penurunan kadar vitamin D serum seiring dengan lamanya perjalanan penyakit menunjukkan bahwa rendahnya kadar vitamin D dapat berkaitan dengan progresivitas penyakit pada pasien SLE.

Temuan serupa dilaporkan dalam meta-analisis oleh Guan *et al.* yang menunjukkan bahwa pasien dengan kadar vitamin D normal memiliki durasi penyakit yang lebih pendek dibandingkan dengan pasien yang mengalami defisiensi vitamin D, dengan perbedaan rata-rata sebesar -1,67 tahun (95% CI: -2,71 hingga -0,67; $p = 0,001$). Temuan ini sejalan dengan penelitian oleh Adel *et al.* yang menghubungkan defisiensi vitamin D dengan aktivitas penyakit SLE serta mengevaluasi efek suplementasi vitamin D terhadap luaran klinis. Penelitian tersebut menemukan bahwa pasien SLE dengan kadar vitamin D rendah (baik insufisiensi maupun defisiensi) memiliki durasi penyakit lebih panjang dibandingkan dengan mereka yang memiliki kadar vitamin D normal ($6,2 \pm 3,7$ vs. $3,9 \pm 3,3$ tahun; $p < 0,05$).²⁶

Studi lain juga mengeksplorasi hubungan antara durasi penyakit dan kadar vitamin D, dan menunjukkan bahwa pasien dengan SLE aktif memiliki kadar vitamin D yang lebih rendah serta durasi penyakit yang lebih panjang dibandingkan dengan pasien dengan SLE tidak aktif. Pada pasien SLE aktif, rata-rata kadar vitamin D adalah 5,1 ng/mL, secara signifikan lebih rendah dibandingkan pasien SLE tidak aktif yang memiliki kadar vitamin D rata-rata 6,2 ng/mL. Temuan ini mengindikasikan adanya hubungan dua arah antara disregulasi imun pada SLE dan defisiensi vitamin D. Rendahnya kadar vitamin D berkontribusi terhadap disregulasi sistem imun, yang memperburuk dan memicu SLE, sementara tingkat keparahan penyakit SLE dapat menyebabkan disfungsi organ seperti hati dan ginjal, yang mengganggu sintesis vitamin D dan semakin menurunkan kadarnya.²⁷

Penelitian ini juga menunjukkan bahwa tinggi badan dan berat badan tidak berkorelasi dengan kadar vitamin D pada pasien SLE, dengan nilai signifikansi masing-masing $p = 0,99$ dan $p = 0,500$. Selain itu, penelitian ini juga menunjukkan bahwa rata-rata berat badan dan tinggi badan pasien masing-masing adalah $43,80 \pm 18,72$ kg dan $150,00 \pm 15,75$ cm. Laporan mengenai korelasi antara berat badan, tinggi badan, dan keparahan SLE masih sangat terbatas. Sebuah studi yang dilakukan oleh Thomas *et al.*²⁸ juga melaporkan bahwa tidak terdapat korelasi antara berat badan dan tinggi badan dengan kejadian serta tingkat keparahan SLE. Studi tersebut juga tidak menemukan hubungan antara usia saat diagnosis dengan keparahan SLE, sama seperti temuan dalam penelitian ini.

Penelitian ini juga menunjukkan bahwa mayoritas anak dengan SLE memiliki status gizi baik (40,9%), dengan 36,4% mengalami gizi kurang dan 22,7% mengalami obesitas. Hubungan antara vitamin D dan status gizi pada pasien SLE belum banyak dibahas. Namun, beberapa studi sebelumnya telah mengeksplorasi topik ini lebih lanjut dan menunjukkan bahwa status gizi berkaitan erat dengan kadar vitamin D, baik pada populasi umum maupun pada berbagai kondisi penyakit secara umum. Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Zou menunjukkan bahwa kadar vitamin D berkaitan dengan kecukupan nutrisi dari seorang individu.²⁹

Selain itu, studi lain menemukan bahwa kadar metabolit vitamin D serum umumnya lebih rendah pada pasien dengan indeks massa tubuh (IMT) yang lebih tinggi, berdasarkan evaluasi terhadap 1.650 pasien. Kondisi ini berkaitan dengan disregulasi jaringan adiposa, yang berperan sebagai tempat penyimpanan vitamin D. Pada pasien obesitas, lemak yang berlebih tersimpan dalam jaringan adiposa, sehingga mengganggu fungsi penyimpanan dan regulasi vitamin D. Fenomena ini kemungkinan juga terjadi pada pasien SLE dan dapat memperburuk luaran klinis mereka.³⁰

Analisis bivariat dalam penelitian ini menunjukkan bahwa kadar 25-hidroksi vitamin D pada anak dengan SLE memiliki korelasi yang sangat kuat dan signifikan dengan skor SLEDAI pasien ($r = 0,960$, $p < 0,001$). *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000* (SLEDAI-2K) merupakan sistem penilaian yang menggabungkan kondisi klinis dan hasil laboratorium untuk menentukan tingkat aktivitas penyakit pada anak dengan SLE. Aktivitas penyakit SLE diklasifikasikan menjadi tidak aktif, aktivitas sedang, dan sangat aktif. Sistem penilaian SLEDAI ini mudah digunakan, bahkan bagi pemula dalam pemantauan penyakit, karena memiliki jumlah variabel yang relatif sedikit dan sederhana, sehingga dapat diselesaikan dalam waktu sekitar dua menit. Skor SLEDAI berkisar antara 0 hingga 15, di mana skor 0 menunjukkan remisi SLE, 0–5 menunjukkan aktivitas penyakit rendah, 6–12 aktivitas sedang, dan >12 aktivitas tinggi. Klasifikasi ini mencerminkan tingkat keparahan dan progresivitas penyakit.³¹

Temuan dalam penelitian ini menunjukkan bahwa kadar vitamin D menurun seiring dengan meningkatnya skor SLEDAI, yang menunjukkan adanya korelasi negatif. Semakin rendah kadar 25-hidroksi vitamin D pada anak dengan SLE, maka semakin tinggi skor SLEDAI mereka. Sebuah tinjauan sistematis dan meta-analisis yang dilakukan oleh Guan *et al.* juga menunjukkan hasil serupa, yaitu korelasi negatif antara kadar 25(OH)D dan skor SLEDAI pada pasien SLE. Dari 14 studi yang dianalisis, ditemukan bahwa pasien dengan skor SLEDAI tinggi memiliki kadar 25(OH)D yang lebih rendah dibandingkan dengan pasien dengan skor rendah, dengan perbedaan rata-rata standar (SMD) sebesar -1,81 (95% CI: -2,90 hingga -0,71; $p = 0,001$). Ini menunjukkan bahwa semakin parah dan progresif kondisi SLE, maka semakin rendah kadar vitamin D serum pasien.³²

Penelitian lain juga mengevaluasi hubungan antara vitamin D dan SLEDAI, termasuk penelitian yang dilakukan di Indonesia. Studi oleh Yusuf *et al.* pada anak dengan SLE di Malang, Indonesia, menemukan adanya hubungan signifikan antara kadar vitamin D dan skor SLEDAI. Analisis mereka menunjukkan bahwa kadar vitamin D yang lebih tinggi pada pasien SLE berhubungan dengan skor SLEDAI yang lebih rendah. Studi ini melaporkan koefisien korelasi sebesar -0,533 dan nilai signifikansi $p = 0,007$, mendukung adanya korelasi negatif antara kadar vitamin D dan skor SLEDAI.^{31,32}

Penurunan kadar vitamin D seiring dengan progresivitas penyakit dijelaskan melalui beberapa hipotesis. Kadar vitamin D dalam tubuh, terutama pada pasien SLE, dapat berubah karena berbagai faktor, termasuk penghindaran paparan sinar matahari, penggunaan glukokortikoid, peradangan kronis, serta komplikasi lainnya. Di sisi lain, vitamin D merupakan komponen penting dari sistem imun. Vitamin ini adalah hormon steroid yang memiliki efek imunomodulator yang kuat. Komponen sistem imun seperti sel dendritik, makrofag, sel B, dan sel T memiliki reseptor vitamin D, yang berarti aktivitas sel imun dapat dipengaruhi oleh fluktuasi kadar vitamin D. Pada kondisi defisiensi vitamin D, disregulasi sistem imun menjadi lebih mungkin terjadi, yang dapat memicu dan memperburuk kondisi autoimun seperti SLE.³³

Penelitian ini juga menemukan bahwa median kadar dsDNA pada pasien SLE adalah 869,5 (2324,75) IU/mL. Analisis bivariat menunjukkan bahwa kadar dsDNA berkorelasi secara signifikan dan positif dengan kadar vitamin D ($p < 0,001$). Namun, analisis multivariat tidak

menunjukkan korelasi yang signifikan ($p = 0,748$). Hubungan antara dsDNA dan keparahan SLE, yang direpresentasikan oleh kadar vitamin D, telah dilaporkan dalam studi sebelumnya, meskipun beberapa penelitian tidak menemukan hubungan yang signifikan. Meta-analisis yang dilakukan o tidak menemukan hubungan yang signifikan antara kadar vitamin D dan anti-dsDNA pada pasien SLE.³⁴ Namun, studi lain melaporkan bahwa anti-dsDNA berhubungan erat dengan keparahan SLE, terutama sebagai prediktor keparahan proteinuria, dengan nilai signifikansi $p < 0,001$.³⁵

Hubungan antara anti-dsDNA dan SLE dijelaskan melalui beberapa proses patogenik. Anti-dsDNA merupakan autoantibodi spesifik yang umum digunakan sebagai penanda diagnostik dan prediktor aktivitas penyakit pada pasien dengan SLE. Peningkatan kadar anti-dsDNA biasanya berhubungan dengan eksaserbasi penyakit, terutama pada kasus dengan komplikasi ginjal seperti lupus nefritis. Autoantibodi ini berkontribusi dalam pembentukan kompleks imun yang dapat mengendap di berbagai organ, memicu peradangan dan kerusakan jaringan. Kadar anti-dsDNA yang tinggi seringkali dianggap sebagai indikator yang lebih spesifik dari aktivitas penyakit yang berat dibandingkan autoantibodi lainnya. Oleh karena itu, pemantauan kadar anti-dsDNA penting dalam menilai prognosis dan respon pengobatan pada pasien SLE.^{34,35}

Penelitian ini juga menunjukkan adanya korelasi antara kadar 25-hidroksi vitamin D dan komplemen C3 pada anak dengan SLE. Uji korelasi menunjukkan hubungan yang sangat kuat dan signifikan, dengan koefisien korelasi $r = 0,93$ dan $p < 0,001$. Analisis bivariat ini diperkuat oleh analisis multivariat menggunakan regresi linear yang menunjukkan bahwa kadar vitamin D serum secara independen berhubungan dengan kadar komplemen C3, dengan koefisien korelasi $r = 0,630$ dan $p < 0,001$. Temuan ini menunjukkan bahwa semakin rendah kadar vitamin D pasien, maka semakin rendah pula kadar komplemen C3. yang mengevaluasi dan menghubungkan kadar vitamin D serum dengan kondisi pasien SLE di populasi Yunani. Penelitian tersebut menemukan korelasi yang signifikan antara kadar serum 25(OH)D dan komplemen C3, dengan nilai $p < 0,001$. Temuan ini diperkuat oleh analisis regresi linear yang menunjukkan nilai $p = 0,011$ dan koefisien korelasi sebesar 0,106.³⁶

Penurunan komplemen C3 berhubungan dengan peningkatan keparahan penyakit pada SLE. Komplemen C3 adalah protein dalam sistem imun yang beredar terutama di dalam darah dan berperan penting dalam imunitas adaptif. Pasien dengan SLE yang sangat progresif mengalami pembentukan kompleks imun yang menyerang jaringan tubuh mereka sendiri. Kompleks imun ini mengonsumsi sejumlah besar protein C3, menyebabkan penurunan kadar komplemen C3 yang signifikan. Selain itu, kerusakan jaringan akibat SLE juga memerlukan banyak komplemen C3 untuk perbaikan, yang semakin mengurangi kadar komplemen C3 dalam darah.

Hubungan antara kadar vitamin D serum dan kadar komplemen C3 dalam darah belum banyak dieksplorasi dalam penelitian sebelumnya. Namun, meta-analisis yang dilakukan oleh Irfan et al menunjukkan bahwa peningkatan kadar vitamin D melalui suplementasi vitamin D dapat memperbaiki kondisi klinis pasien SLE, termasuk meningkatkan kadar komplemen C3. Studi mereka menemukan bahwa pasien yang menerima suplementasi vitamin D memiliki kadar komplemen C3 yang lebih tinggi, dengan perbedaan rata-rata standar sebesar 0,3 (95% CI: 0,09 – 0,51; $p = 0,006$). Temuan ini diperkuat oleh penelitian sebelumnya oleh Atar et al yang menunjukkan bahwa pasien dengan kadar 25(OH)D di bawah 25 nmol/L memiliki risiko lebih tinggi mengalami penurunan kadar komplemen C3, dengan rasio peluang (OR) sebesar 1,51 (95% CI: 0,55 – 3,19; $p < 0,05$).³⁷

Analisis laboratorium untuk menilai kadar C-reactive protein (CRP) pada pasien SLE dan hubungannya dengan kadar vitamin D serta keparahan penyakit juga dilakukan dalam penelitian ini. C-reactive protein (CRP) adalah penanda inflamasi yang diproduksi oleh hati sebagai respons terhadap peradangan sistemik, seperti yang terjadi pada SLE. Pada anak dengan SLE, peradangan kronis dapat menyebabkan peningkatan kadar CRP, terutama selama eksaserbasi penyakit. Kadar CRP yang tinggi menunjukkan adanya proses inflamasi aktif yang merusak jaringan tubuh, termasuk kulit, sendi, dan organ dalam. Selain itu, peradangan sistemik dapat memengaruhi metabolisme vitamin D, yang berperan penting dalam pengaturan sistem imun dan menjaga keseimbangan inflamasi. Pada penelitian ini tidak ditemukan hubungan yang signifikan antara

kadar vitamin D dengan CRP maupun elektrolit tubuh ($p = 0,942$). Kadar CRP yang diukur berada di atas ambang batas normal ($>10 \mu\text{g/ml}$).³⁸

Ketidakseimbangan elektrolit pada anak dengan SLE juga bisa dikaitkan dengan penggunaan obat seperti kortikosteroid dan diuretik yang umum diberikan untuk mengendalikan peradangan. Namun, hingga saat ini belum ada penelitian yang secara langsung mengaitkan kadar elektrolit dengan kadar vitamin D hidroksi pada pasien SLE. Kondisi seperti hipokalemia, hiper/hiponatremia, ketidakseimbangan kalsium, dan gangguan asam-basa telah dilaporkan terjadi pada pasien SLE. Studi sebelumnya oleh Yamany *et al.* menemukan bahwa 39,6% pasien SLE mengalami hiponatremia, dengan kadar natrium rata-rata $131,58 \pm 3,11 \text{ mmol/L}$. Kondisi ini juga dilaporkan berkaitan signifikan dengan disregulasi klorida ($p = 0,001$). Studi lain oleh Du *et al* menemukan bahwa kadar kalsium pada pasien SLE secara signifikan lebih rendah dibandingkan individu sehat, dengan perbandingan rata-rata $2,22 \pm 0,12$ versus $2,30 \pm 0,10$ ($p < 0,01$). Ketidakseimbangan elektrolit ini berhubungan dengan keterlibatan ginjal dalam SLE, karena disfungsi ginjal memengaruhi proses ekskresi dan reabsorpsi elektrolit.^{39,40}

Dalam penelitian ini, ditemukan korelasi positif yang lemah antara kadar vitamin D 25-hidroksi dengan profil hematologi dasar pada anak dengan SLE, termasuk kadar hemoglobin ($r = 0,072$; $p = 0,750$), leukosit ($r = 0,132$; $p = 0,558$), dan trombosit ($r = 0,033$; $p = 0,885$). Ini menunjukkan bahwa semakin rendah kadar vitamin D, semakin rendah kadar masing-masing parameter hematologi dasar. Penelitian mengenai profil hematologi dasar dan hubungannya dengan kadar 25-OH-D pada pasien SLE anak masih terbatas. Namun, beberapa artikel menyatakan bahwa vitamin D memiliki peran dalam sistem imun yang mungkin memengaruhi jumlah leukosit dan indikator hematologi dasar lainnya.⁴¹

Sebuah penelitian melaporkan efek peningkatan kadar vitamin D melalui suplementasi dan mengevaluasi dampaknya terhadap kondisi klinis pasien SLE, termasuk profil hematologi dasarnya. Hasilnya menunjukkan bahwa kadar leukosit, hemoglobin, dan trombosit pada pasien yang menerima suplementasi vitamin D tidak berbeda signifikan dibandingkan dengan yang tidak menerima suplementasi (hemoglobin $p = 0,49$; leukosit $p = 0,167$; trombosit $p = 0,627$).⁴² Studi lain juga mengaitkan abnormalitas profil hematologi dengan tingkat keparahan SLE yang direpresentasikan oleh durasi penyakit. Studi di Nairobi, Kenya, menemukan bahwa anemia, leukopenia, dan trombositopenia tidak berkaitan signifikan dengan durasi penyakit, dengan nilai signifikansi masing-masing $p = 0,058$, $p = 0,357$, dan $p = 0,321$. Ini menunjukkan bahwa perubahan pada penanda hematologi merupakan indikator nonspesifik yang dipengaruhi oleh berbagai parameter penyakit.⁴³

Beberapa studi melaporkan bahwa hampir 50% pasien SLE mengalami kelainan profil hematologi dengan tingkat kejadian yang serupa. Oleh karena itu, profil hematologi kurang bermanfaat untuk menentukan tingkat keparahan penyakit dan memiliki hubungan yang lemah dengan kadar vitamin D.⁴² Akan tetapi studi lain menyebutkan bahwa marker hematologi dasar, termasuk hemoglobin, berkaitan dengan tingkat keparahan SLE. Suatu studi⁴³ menemukan bahwa dari 29 pasien dengan kadar hemoglobin rendah, 20 di antaranya mengalami SLE berat ($p < 0,05$). Penurunan marker hematologi, termasuk hemoglobin pada SLE, berkaitan dengan gangguan sistemik yang memengaruhi tubuh, termasuk disfungsi ginjal. Ginjal memproduksi eritropoietin, hormon yang merangsang produksi sel darah merah, tetapi keterlibatan ginjal dalam SLE berat dapat mengganggu fungsi ini. Gangguan pada pembentukan sel darah tersebut pada akhirnya menyebabkan penurunan penanda hematologi.⁴³

Penelitian ini juga tidak menemukan korelasi yang signifikan antara kadar vitamin D dengan fungsi ginjal maupun fungsi hati pada pasien anak SLE. Ini menunjukkan bahwa semakin buruk kondisi ginjal dan hati, semakin rendah kadar vitamin D. Koefisien korelasi untuk fungsi ginjal dan hati direpresentasikan oleh marker seperti SGPT ($p = 0,24$), SGOT ($r = 0,56$), ureum ($p = 0,97$), kreatinin ($p = 0,13$), dan laju filtrasi glomerulus ($p = 0,15$). Ketidaksigifikanan ini dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk karakteristik dasar studi dan tingkat keparahan SLE itu sendiri. SGPT, SGOT, dan laju filtrasi glomerulus menunjukkan sedikit abnormalitas pada dataset ini; namun, nilai median memiliki rentang interkuartil yang sangat lebar, sehingga variabilitas data menjadi rendah dan kemungkinan memengaruhi hasil studi.

Studi sebelumnya menunjukkan hasil yang berbeda. Penelitian tersebut⁴⁴ mengevaluasi hubungan antara defisiensi vitamin D dengan aktivitas penyakit SLE, termasuk tingkat keparahan dan abnormalitas enzim hati. Temuan mereka menunjukkan bahwa pasien dengan defisiensi vitamin D berat memiliki kadar SGPT dan SGOT yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan pasien dengan defisiensi ringan dan sedang.⁴⁴

Peningkatan enzim hati menunjukkan adanya kerusakan jaringan hati, yang menyebabkan lisis hepatosit dan peningkatan kadar enzim hati dalam darah. Keterlibatan hati pada SLE, yang dikenal sebagai lupus hepatitis, merupakan manifestasi dari komplikasi SLE yang terjadi pada 3–23% dari seluruh kasus. Kondisi ini menyebabkan disfungsi hepatic, mengganggu sintesis vitamin D, dan memperburuk gejala lupus secara timbal balik.⁴⁵

Kadar vitamin D serum pada pasien SLE juga telah dikaitkan dengan tingkat keparahan penyakit dan hasil klinis, termasuk komplikasi ginjal. Sebuah meta-analisis oleh Wang *et al.* melaporkan bahwa prevalensi komplikasi ginjal pada pasien SLE mencapai 34% (CI 95%: 25–44%, $I^2 = 96,6\%$, $p < 0,001$). Lupus nefritis, manifestasi berat dari komplikasi SLE, ditandai dengan gangguan fungsi ginjal yang terlihat dari abnormalitas marker filtrasi glomerulus. Disfungsi ginjal dapat mengganggu sintesis vitamin D lebih lanjut, dan sebaliknya, defisiensi vitamin D dapat memperburuk kondisi SLE dan memperparah komplikasi ginjal.⁴⁶

Hubungan ini juga dibahas dalam studi yang mengevaluasi perbedaan kadar vitamin D 25-OH antara pasien lupus nefritis anak dan pasien SLE tanpa nefritis. Hasilnya menunjukkan bahwa pasien lupus nefritis memiliki kadar vitamin D yang secara signifikan lebih rendah dibandingkan pasien SLE tanpa nefritis ($p = 0,004$). Lupus nefritis merupakan konsekuensi klinis dan manifestasi dari komplikasi SLE yang berat.⁴⁷

5. SIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa kadar serum 25-Hidroksi Vitamin D pada anak dengan SLE berada dalam kondisi defisiensi. Beberapa faktor yang berhubungan dengan penurunan kadar vitamin D pada pasien SLE anak antara lain kadar komplemen C3, durasi penyakit, skor SLEDAI, dan kadar dsDNA. Penelitian ini dapat digunakan sebagai bahan pertimbangan untuk melakukan pemeriksaan, suplementasi dan terapi vitamin D pada anak SLE.

6. DAFTAR PUSTAKA

1. Valenzuela-Almada MO, Hocaoglu M, Dabit JY, Osei-Onomah SA, Basiaga ML, Orandi AB, et al. Epidemiology of childhood-onset systemic lupus erythematosus: a population-based study. *Arthritis Care* [Internet]. 2022 [Cited 2024 Jan 5];74(5):728–32. Available from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34825516/>
2. Kamphuis S, Silverman ED. Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2010 [Cited 2024 Jan 5];6(9):538–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2010.121>
3. Tang SP, Lim SC, Arkachaisri T. Childhood-onset systemic lupus erythematosus: Southeast Asian perspectives. *J Clin Med* [Internet]. 2021 [Cited 2024 Jan 5];10(4):559. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33546120>
4. Ashournia P, Sadeghi P, Rezaei N, Moradinejad MH, Ziaee V. Prevalence of family history of autoimmune disorders in juvenile systemic lupus erythematosus. *Maedica – Journal of Clinical Medicine* [Internet]. 2018 [Cited 2024 Jan 5];13(1):21–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.26574/maedica.2018.13.1.21>
5. Ahmed S, Rehan Ali S, Karim F, Ishaq S, Qaiser I, Nayani K, et al. Childhood-onset systemic lupus erythematosus: a cohort study. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan* [Internet]. 2018 [Cited 2024 Jan 5];28(5):365–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.29271/jcpsp.2018.05.365>
6. Touma Z, Cervera R, Brinks R, Lorenzoni V, Tani C, Hoyer BF, et al. Associations between classification criteria items in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care & [Internet]*.

- 2020 [Cited 2024 Jan 5];72(12):1820–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.24078>
7. Wright TB, Shults J, Leonard MB, Zemel BS, Burnham JM. Hypovitaminosis D is associated with greater body mass index and disease activity in pediatric systemic lupus erythematosus. *J Pediatr* [Internet]. 2009 [Cited 2024 Jan 5];155(2):260–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.02.033>
 8. Couture J, Silverman ED. Update on the pathogenesis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 2016 [Cited 2024 Jan 5];28(5):488–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/bor.0000000000000317>
 9. Tesser A, de Carvalho LM, Sandrin-Garcia P, Pin A, Pastore S, Taddio A, et al. Higher interferon score and normal complement levels may identify a distinct clinical subset in children with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2020 [Cited 2024 Jan 5];22(1):91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32334613>
 10. Bakr A. Epidemiology treatment and outcome of childhood systemic lupus erythematosus in Egypt. *Pediatric Nephrology* [Internet]. 2005 [Cited 2024 Jan 5];20(8):1081–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-005-1900-2>
 11. Charras A, Smith E, Hedrich CM. Systemic lupus erythematosus in children and young people. *Curr Rheumatol Rep* [Internet]. 2021 [Cited 2024 Jan 5];23(3):20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33569643>
 12. Massias JS, Smith EMD, Al-Abadi E, Armon K, Bailey K, Ciurtin C, et al. Clinical and laboratory characteristics in juvenile-onset systemic lupus erythematosus across age groups. 2020/03/31. 2020 [Cited 2024 Jan 5];29(5):474–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32233733>
 13. Singh A, Kamen DL. Potential benefits of vitamin D for patients with systemic lupus erythematosus. *Dermatoendocrinol* [Internet]. 2012 [Cited 2024 Jan 5];4(2):146–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22928070>
 14. Szodoray P, Nakken B, Gaal J, Jonsson R, Szegedi A, Zold E, et al. The complex role of vitamin D in autoimmune diseases. *Scand J Immunol* [Internet]. 2008 [Cited 2024 Jan 5];68(3):261–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-3083.2008.02127.x>
 15. Ritterhouse LL, Crowe SR, Niewold TB, Kamen DL, Macwana SR, Roberts VC, et al. Vitamin D deficiency is associated with an increased autoimmune response in healthy individuals and in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2011 [Cited 2024 Jan 5];70(9):1569–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21586442>
 16. Azab SF, Ali YF, Farghaly MAA, Hamed ME, Allah MAN, Emam AA, et al. Vitamin D receptor gene BsmI polymorphisms in Egyptian children and adolescents with systemic lupus erythematosus: a case-control study. [Internet]. 2016 [Cited 2024 Sept 17];95(46):e5233–e5233. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27861345>
 17. Peroni DG, Trambusti I, Di Cicco ME, Nuzzi G. Vitamin D in pediatric health and disease. *Pediatric Allergy and Immunology* [Internet]. 2020 [Cited 2024 Sept 17];31(S24):54–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/pai.13154>
 18. Robinson AB, Thierry-Palmer M, Gibson KL, Rabinovich CE. Disease activity, proteinuria, and vitamin D status in children with systemic lupus erythematosus and juvenile dermatomyositis. *J Pediatr* [Internet]. 2012 [Cited 2024 Sept 17];160(2):297–302. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21924736>
 19. Brustad N, Yousef S, Stokholm J, Bønnelykke K, Bisgaard H, Chawes BL. Safety of high-dose vitamin D supplementation among children aged 0 to 6 Years: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2022 [Cited 2024 Sept 17];5(4):e227410–e227410. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35420658>
 20. Eloi M, Horvath DV, Ortega JC, Prado MS, Andrade LEC, Szejnfeld VL, et al. 25-hydroxyvitamin D serum concentration, not free and bioavailable vitamin D, is associated with disease activity in systemic lupus erythematosus patients. *PLoS One* [Internet]. 2017 [Cited 2024 Sept

- 17];12(1):e0170323–e0170323. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28085957>
21. Sudewi NP, Kurniati N, Suyoko EMD, Munasir Z, Akib AAP. Karakteristik klinis lupus eritematosus sistemik pada anak. *Sari Pediatri* [Internet]. 2016 [Cited 2024 Sept 17];11(2):108. Available from: <http://dx.doi.org/10.14238/sp11.2.2009.108-12>
 22. Ghrahani R, Ganesan PD, Ningrat RFS. Clinical Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus in Children at Dr. Hasan Sadikin General Hospital Bandung, Indonesia. *Althea Medical Journal* [Internet]. 2018 [Cited 2024 Sept 17];5(4):187–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.15850/amj.v5n4.664>
 23. Black SM, Walocko F, Li X, Chong BF. Development of systemic lupus in patients with cutaneous lupus using the 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) classification criteria for systemic lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2021 [Cited 2024 Sept 17];85(1):200–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33421477>
 24. Aringer M, Petri M. New classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 2020 [Cited 2024 Sept 17];32(6):590–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32925250>
 25. Octavius GS, Daleni VA, Angeline G, Virliani C. A systematic review and meta-analysis of prevalence of vitamin D deficiency among Indonesian pregnant women: a public health emergency. *AJOG global reports* [Internet]. 2023 [Cited 2024 Sept 17];3(2):100189. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37234813>
 26. Adel Y, Elgamal M, Adel Abdelsalam S. Impact of vitamin D level and supplementation on systemic lupus erythematosus patients during COVID-19 pandemic. *Arch Rheumatol* [Internet]. 2022 [Cited 2024 Sept 17];37(2):288–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36017215>
 27. Attar SM, Siddiqui AM. Vitamin d deficiency in patients with systemic lupus erythematosus. *Oman Med J* [Internet]. 2013 [Cited 2024 Sept 17];28(1):42–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23386945>
 28. Thomas PE, Jensen BW, Sørensen KK, Jacobsen S, Aarestrup J, Baker JL. Early life body size, growth and risks of systemic lupus erythematosus – a large Danish observational cohort study. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2020 [Cited 2024 Sept 17];50(6):1507–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.01.011>
 29. Zou Y, Huang LC, Zhao D, He MJ, Su D, Zhang RH. Assessment of serum Vit A, D and zinc nutritional status and related dietary and exercise behaviors of children and adolescents in rural and urban area. *Front Nutr* [Internet]. 2023 [Cited 2024 Sept 17];9:1088155. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36712499>
 30. Tobias DK, Luttmann-Gibson H, Mora S, Danik J, Bubes V, Copeland T, et al. Association of body weight with response to vitamin D supplementation and metabolism. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2023 [Cited 2024 Sept 17];6(1):e2250681–e2250681. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36648947>
 31. Shamim R, Farman S, Batool S, Khan SEA, Raja MKH. Association of systemic lupus erythematosus disease activity index score with clinical and laboratory parameters in pediatric onset systemic lupus erythematosus. *Pak J Med Sci* [Internet]. 2020 [Cited 2024 Sept 17];36(3):467–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32292454>
 32. Athanassiou L, Kostoglou-Athanassiou I, Koutsilieris M, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmune rheumatic diseases. *Biomolecules* [Internet]. 2023 [Cited 2024 Sept 17];13(4):709. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37189455>
 33. Ao T, Kikuta J, Ishii M. The effects of Vitamin D on immune system and inflammatory diseases. *Biomolecules* [Internet]. 2021 [Cited 2025 March 3];11(11):1624. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34827621>
 34. Asif S, Khan A, Zahoor S, Lashari N, Haroon M, Khanum A. Correlation between quantitative anti-dsDNA levels with severity of proteinuria in systemic lupus erythematosus patients.

- Reumatol Clin [Internet]. 2022 [Cited 2025 March 3];18(8):464–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2021.06.002>
35. Zheng R, Gonzalez A, Yue J, Wu X, Qiu M, Gui L, et al. Efficacy and safety of vitamin D supplementation in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of randomized controlled Trials. Am J Med Sci [Internet]. 2019 [Cited 2025 March 3];358(2):104–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjms.2019.04.020>
 36. Athanassiou L, Kostoglou-Athanassiou I, Tsakiridis P, Devetzi E, Mavroudi M, Fytas P, et al. Vitamin D levels in Greek patients with systemic lupus erythematosus. [Internet] 2022 [Cited 2025 March 3];31(1):125–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/09612033211066462>
 37. Irfan SA, Ali AA, Shabbir N, Altaf H, Ahmed A, Thamara Kunnath J, et al. Effects of vitamin D on systemic lupus erythematosus disease activity and autoimmunity: a systematic review and meta-analysis. Cureus [Internet]. 2022 [Cited 2025 March 3]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35844337/>
 38. Pesqueda-Cendejas K, Parra-Rojas I, Mora-García PE, Montoya-Buelna M, Ruiz-Ballesteros AI, Meza-Meza MR, et al. CRP Serum levels are associated with high cardiometabolic risk and clinical disease activity in systemic lupus erythematosus patients. J Clin Med [Internet]. 2022 [Cited 2025 March 3];11(7):1849. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35407457>
 39. Yamany A, Behiry ME, Ahmed SA. Hyponatremia as an inflammatory marker of lupus activity is a fact or fad: a cross-sectional study. Open Access Rheumatol [Internet]. 2020 [Cited 2025 March 3];12:29–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32210647>
 40. Du X, Zhao D, Wang Y, Sun Z, Yu Q, Jiang H, et al. Low serum calcium concentration in patients with systemic lupus erythematosus accompanied by the enhanced peripheral cellular immunity. Front Immunol [Internet]. 2022 [Cited 2025 March 3];13:901854. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35757710>
 41. Guan S, Cai H, Wang P, Lv T, Liu L, Mao Y, et al. Association between circulating 25-hydroxyvitamin D and systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. Int J Rheum Dis [Internet]. 2019 [Cited 2025 March 3];22(10):1803–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/1756-185x.13676>
 42. Alch C, Njoroge J, Keiser P. Hematological abnormalities among patients with systemic lupus erythematosus at Kenyatta national hospital, Nairobi. Ann Glob Health [Internet]. 2016 [Cited 2025 March 3];82(3):398. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aogh.2016.04.120>
 43. Cyntia Ratnadi P, Suega K, Made Renny Anggraeni Rena N. Hubungan Antara Kadar Hemoglobin dengan Tingkat Keparahan Penyakit Pasien Systemic Lupus Erythematosus di RSUP Sanglah. [Internet]. 2014 [Cited 2025 March 3]. Available from: <https://ojs.unud.ac.id/index.php/eum/article/download/20926/13716>
 44. Bonakdar ZS, Jahanshahifar L, Jahanshahifar F, Gholamrezaei A. Vitamin D deficiency and its association with disease activity in new cases of systemic lupus erythematosus. Lupus. [Internet]. 2011 [Cited 2025 March 3];20(11):1155–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203311405703>
 45. Imran S, Thabah MM, Azharudeen M, Ramesh A, Bobby Z, Negi VS. Liver Abnormalities in systemic lupus erythematosus: a prospective observational Study. Cureus [Internet]. 2021 [Cited 2025 March 3];13(6):e15691–e15691. A Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34277279>
 46. Wang H, Ren Y le, Chang J, Gu L, Sun LY. A Systematic review and meta-analysis of prevalence of biopsy-proven lupus nephritis. Arch Rheumatol [Internet]. 2017 [Cited 2025 March 3];25;33(1):17–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29900975>
 47. Putri EVA, Subandijah K, Tjahjono HA. Perbedaan kadar vitamin 25-Oh-D antara nefritis lupus dengan lupus eritematosus sistemik pada anak. Sari Pediatri [Internet]. 2024 [Cited 2025 March 3];25(5):305. Available from: <http://dx.doi.org/10.14238/sp25.5.2024.305-9>