

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar belakang

Vitiligo merupakan suatu gangguan pigmentasi, ditandai dengan adanya depigmentasi kulit berupa makula hipopigmentasi disebabkan karena hilangnya fungsi melanosit epidermis secara kronik dan progresif.<sup>1-3</sup> Penyebab vitiligo multifaktorial dan patogenesisnya masih belum jelas. Berbagai teori patogenesis vitiligo telah dikemukakan, berupa faktor genetik dan nongenetik yang berinteraksi memengaruhi fungsi dan kelangsungan hidup melanosit.<sup>3</sup> Faktor non genetik, salah satunya adalah defisiensi vitamin D juga diduga berperan dalam patogenesis vitiligo.<sup>4</sup>

Vitamin D adalah salah satu jenis vitamin prohormon larut lemak yang berperan dalam metabolisme mineral (seperti kalsium dan fosfor) dan pematangan jaringan tulang. Vitamin D berperan penting dalam mempertahankan kadar kalsium dan fosfor. Hanya sekitar 10-15% dari diet kalsium dan 60% dari diet fosfor yang dapat diabsorpsi oleh tubuh apabila tidak ada vitamin D.<sup>5</sup> Baru-baru ini, telah diidentifikasi reseptor vitamin D di jaringan yang berbeda seperti sel T, makrofag, jaringan timus dan sel beta pankreas, sehingga membuat vitamin D menjadi penting dalam sistem imunitas tubuh.<sup>6</sup>

Vitamin D disintesis di kulit (dari pre-vitamin D menjadi vitamin D) melalui reaksi fotokimia berkaitan dengan paparan sinar ultraviolet B (UVB), namun sintesisnya sangat terbatas dan bergantung kepada usia, pigmentasi kulit, penggunaan *sunscreen* serta pakaian. Paparan sinar UVB dengan panjang

gelombang 280-315nm, sebelumnya dapat diperoleh secara langsung pada waktu kurang dari jam 9 pagi. Namun, sekarang telah terjadi pergeseran sehingga paparan UVB yang lebih tinggi didapatkan pada durasi waktu jam 10 pagi hingga 2 siang.<sup>7</sup>

Vitamin D akan mengalami hidroksilasi di hati menjadi bentuk 25-*hydroxyvitamin D* [25(OH)D] dan kemudian di ginjal menjadi bentuk aktif vitamin D, 1,25-*dihydroxyvitamin D* [1,25(OH)2D]. Serum 25(OH)D merupakan indikator terbaik untuk menilai status vitamin D,<sup>8,9</sup> karena dapat menggambarkan vitamin D total yang didapat dari diet, suplemen, paparan sinar matahari dan konversi vitamin D dari simpanan lemak di hati.<sup>10</sup> Pengukuran kadar serum 25(OH)D mudah dilakukan, memiliki waktu paruh yang panjang dalam sirkulasi (2-3 minggu) dan kadarnya memiliki korelasi dengan klinis penyakit.<sup>5</sup> Kadar 25(OH)D normal dalam darah sekitar 30-100 ng/mL (75-250 nmol/L) Pada keadaan defisiensi, kadarnya <10 ng/mL (<25 nmol/L), sedangkan keadaan insufisiensi pada 10-30 ng/mL (25-75 nmol/L), namun pada keadaan toksisitas kadarnya >100 ng/mL (>250 nmol/L).<sup>11,12</sup> Risiko defisiensi vitamin D biasanya berkaitan dengan paparan sinar matahari yang tidak adekuat, keterbatasan *intake* oral, dan adanya gangguan absorpsi intestinal.<sup>9</sup> Kadar vitamin D yang rendah dapat menyebabkan gangguan dalam sistem imun diantaranya makrofag sebagai aktivitas kemotaksis, fagositosis dan peningkatan produksi sitokin inflamasi.<sup>6</sup>

Defisiensi vitamin D telah diketahui berhubungan dengan beberapa penyakit autoimun seperti diabetes melitus (DM) tipe 1, sklerosis multipel, *rheumatoid arthritis*, *systemic lupus erythematosus* (SLE), *inflammatory bowel disease*, psoriasis, dan dermatitis atopik.<sup>13-15</sup> Reseptor vitamin D ditemukan pada semua sel

sistem imun, termasuk sel T CD4<sup>+</sup> dan CD8<sup>+</sup> teraktivasi, sel B, neutrofil, serta *antigen presenting cells* (APC) berupa makrofag dan sel dendritik.<sup>13</sup>

Analog vitamin D topikal khususnya kalsipotriol dan takalsitol, dalam beberapa tahun terakhir, telah digunakan sebagai monoterapi atau dikombinasikan dengan fototerapi untuk pengobatan vitiligo.<sup>14,16</sup> Dasar penggunaan vitamin D karena memiliki efek terhadap pertumbuhan dan diferensiasi melanosit seperti halnya pada keratinosit. Hal ini dibuktikan dengan adanya reseptor *1 $\alpha$ -dihydroxyvitamin D3* pada melanosit, yang diyakini memiliki peranan dan stimulasi melanogenesis. Pada beberapa penelitian yang berbeda didapatkan hasil yang bervariasi dari penggunaan analog vitamin D terhadap vitiligo.<sup>16</sup>

Mekanisme kerja vitamin D masih belum jelas, namun analog vitamin D memiliki dua efek yang berbeda pada vitiligo terhadap fungsi imun dan melanosit.<sup>14</sup> Ligan vitamin D berperan terutama melalui reseptor intinya (*vitamin D receptor-VDR*), melindungi unit melanin epidermal dan mempertahankan integritas melanosit. Mekanismenya yaitu dengan mengontrol aktivasi, proliferasi, migrasi melanosit dan jalur pigmentasi, serta merangsang aktivasi sel T yang berkaitan dengan hilangnya melanosit pada vitiligo.<sup>15</sup>

Beberapa hipotesis telah dikemukakan untuk menerangkan adanya hubungan antara vitamin D dan vitiligo, diantaranya adalah bahwa vitamin D meregulasi kalsium (Ca<sup>2+</sup>) untuk pigmentasi. Penurunan Ca<sup>2+</sup> intraseluler akan mengurangi produksi *thioredoxin* yang akan menghambat aktivitas tirosinase sehingga menghambat sintesis melanin. Selain itu, Vitamin D mengurangi ekspresi sitokin dan mengurangi aktivitas apoptosis.<sup>4</sup>

Beberapa penelitian menunjukkan adanya peningkatan sitokin proinflamasi dan proapoptotik seperti IL-6, IL8, IL-10, IFN  $\gamma$ , TNF  $\alpha$  yang berperan pada patogenesis vitiligo. Vitamin D memiliki efek imunomodulator dengan cara menghambat ekspresi IL-6, IL-8, TNF  $\alpha$  dan IFN  $\gamma$ . Penelitian lain menunjukkan adanya kaitan antara polimorfisme VDR dan vitiligo, sehingga vitamin D atau reseptornya berperan dalam etiopatogenesis dari pigmentasi kulit.<sup>17,18</sup> Vitamin D juga terlibat dalam fisiologi melanosit dengan menyelaraskan sitokin melanogenik seperti endotelin-3 (ET3) dan aktivitas *SCF/c-Kit system*, yang merupakan regulator penting dalam viabilitas dan maturasi melanosit. Bentuk aktif dari vitamin D yang diinduksi oleh UVB pada keratinosit dan melanosit dapat mengurangi apoptosis melanosit dari kulit.<sup>17</sup> Pada beberapa penelitian terbaru juga menunjukkan adanya insufisiensi atau sangat rendahnya kadar vitamin D pada kebanyakan pasien vitiligo vulgaris.<sup>18</sup> Meskipun kadar rendah vitamin D berkaitan dengan penyakit autoimun, namun hubungan antara vitamin D dan vitiligo masih diteliti dan menjadi kontroversi.<sup>13,14</sup>

Sejak tahun 2010, terdapat beberapa penelitian yang meneliti hubungan vitiligo dan vitamin D, dikaitkan dengan patogenesis vitiligo akibat defisiensi vitamin D sehingga menyebabkan gangguan pada proses melanogenesis.<sup>14</sup> Silverberg JI dkk., (New York, 2010) melakukan *pilot study* dengan mengukur kadar 25(OH)D serum pada pasien vitiligo dan ternyata terdapat penurunan kadar vitamin D serum, yaitu 55,6% insufisien (<30ng/mL), 13,3% sangat rendah (<15ng/mL) dan 31,1% normal (>30ng/mL).<sup>19</sup>

Takci Z dkk., (Turki, 2012) mengevaluasi metabolisme vitamin D pada pasien vitiligo secara *case-control study*, dan ternyata terdapat penurunan kadar

25(OH)D dan kalsium yang signifikan, serta peningkatan kadar *parathyroid hormone* (PTH) dan magnesium yang signifikan pada pasien vitiligo.<sup>20</sup> Saleh HMA dkk., (Mesir, 2013) melaporkan rendahnya kadar vitamin D pada pasien vitiligo dengan atau tanpa penyakit autoimun.<sup>21</sup> Beheshti A dkk., (Iran, 2014) melaporkan nilai rata-rata serum 25(OH)D pada pasien vitiligo yang diteliti memiliki perbedaan yang signifikan dibandingkan dengan kontrol.<sup>6</sup> Lajevardi V dkk., (Iran, 2014) juga melaporkan kadar vitamin D yang lebih rendah pada pasien laki-laki pada suatu *case-control study*, namun tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada pasien perempuan.<sup>7</sup>

Beberapa penelitian lain justru menunjukkan hasil sebaliknya. Xu X dkk., (Cina, 2012) melaporkan bahwa pada pasien vitiligo terdapat defisiensi kadar 25(OH)D, namun hal ini tidak bermakna bila dibandingkan kontrol.<sup>22</sup> Ustun I dkk., (Turki, 2014) melaporkan kadar vitamin D yang insufisien (<30ng/ml) pada 48% pasien dan kadar yang sangat rendah (<15ng/ml) pada 52% pasien vitiligo, yang hasilnya tidak bermakna bila dibandingkan dengan kontrol.<sup>13</sup> Sehwarat M dkk., (India, 2014) meneliti kadar vitamin D pasien vitiligo yang diterapi dengan *narrowband ultra violet B* (NB-UVB) dan menilai perbaikan dengan menggunakan skor VASI (*vitiligo area and scoring index*). Terdapat penurunan kadar vitamin D pada pasien vitiligo dan terdapat penurunan skor VASI pada pasien yang diterapi dengan NB-UVB, namun hal ini tidak bermakna bila dibandingkan dengan kontrol.<sup>23</sup> Vitamin D dan sinar ultra violet (UV) memiliki efek imunomodulator pada vitiligo dengan cara menurunkan ekspresi interleukin-8 (IL-8) dan IFN- $\gamma$ , sedangkan vitamin D saja dapat mengurangi ekspresi dari interleukin-6 (IL-6) dan TNF- $\alpha$ .<sup>15</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Poh dkk. di beberapa Negara Asean seperti Indonesia, Malaysia, Thailand dan Vietnam pada tahun 2015 menyatakan bahwa kadar vitamin D juga dipengaruhi oleh usia, jenis kelamin, kebiasaan berpakaian dan perbedaan etnis. Secara umum, di Indonesia tidak ditemukan defisiensi kadar 25(OH)D pada anak-anak yang diteliti. Berdasarkan wilayah, di Indonesia terdapat insufisiensi kadar 25(OH)D lebih tinggi 9x pada daerah Jawa dibandingkan dengan Sulawesi. Hal ini mungkin disebabkan karena perbedaan *intake* makanan dan paparan sinar matahari yang berbeda pada masing-masing daerah.<sup>24,25</sup> Penelitian yang serupa juga telah dilakukan oleh Nimitphong dkk., (Thailand, 2013) yang menilai kadar vitamin D di Asia dipengaruhi oleh perbedaan pigmentasi kulit, penuaan, kebiasaan memakai tabir surya, agama, gaya hidup dan nutrisi. Hal ini menunjukkan bahwa kadar vitamin D akan bervariasi pada tiap tempat dan tiap Negara.<sup>26</sup>

Derajat keparahan dinilai sejak awal pasien didiagnosis dengan vitiligo untuk menentukan prognosis, pilihan terapi dan sebagai dasar untuk menilai efikasi terapi.<sup>27,28</sup> *Vitiligo area scoring index* (VASI) merupakan cara pengukuran kuantitatif yang dikembangkan oleh Hamzavi dkk. di Vancouver tahun 2004. Awalnya VASI digunakan untuk menilai respon vitiligo terhadap terapi NB-UVB, namun hingga saat ini VASI digunakan untuk menilai efikasi beberapa terapi vitiligo.<sup>27,29</sup> Metode VASI merupakan metode semi-objektif terstandarisasi untuk mengukur perluasan dan persentase de/repigmentasi pasien vitiligo dan mudah untuk dilakukan oleh klinisi.<sup>30</sup>

Berdasarkan uraian di atas, peneliti menyimpulkan bahwa belum ada penelitian yang meneliti hubungan antara kadar *25-hidroxyvitamin D* serum dengan

derajat keparahan vitiligo dan belum pernah diteliti di Indonesia, sehingga atas dasar inilah peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai hubungan kadar *25-hidroxyvitamin D* serum dengan derajat keparahan vitiligo di RSUP dr M. Djamil Padang.

## 1.2. Rumusan masalah

Berdasarkan uraian di atas dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut:

1. Berapakah kadar *25-hidroxyvitamin D* serum pasien vitiligo berdasarkan derajat keparahan penyakit?
2. Adakah hubungan kadar *25-hidroxyvitamin D* serum dengan derajat keparahan vitiligo?

## 1.3. Tujuan penelitian

### 1.3.1. Tujuan umum

- Mengetahui adanya hubungan kadar *25-hidroxyvitamin D* serum dengan derajat keparahan vitiligo.

### 1.3.2. Tujuan khusus

1. Mengetahui nilai rerata kadar *25-hidroxyvitamin D* serum pasien vitiligo berdasarkan derajat keparahan penyakit.
2. Membuktikan adanya hubungan kadar *25-hidroxyvitamin D* serum dengan derajat keparahan vitiligo.

## 1.4. Manfaat penelitian

1. Untuk kepentingan ilmu pengetahuan :
  - Sebagai data dasar tentang kadar *25-hidroxyvitamin D* serum pasien vitiligo.

- Menambah ilmu pengetahuan mengenai peranan *25-hidroxyvitamin D* serum dalam etiopatogenesis vitiligo.
- Menambah ilmu pengetahuan mengenai hubungan kadar *25-hidroxyvitamin D* serum dengan derajat keparahan vitiligo.

2. Untuk kepentingan praktisi :

- Sebagai pedoman untuk evaluasi derajat keparahan vitiligo berdasarkan kadar *25-hidroxyvitamin D* serum
- Sebagai pedoman untuk melakukan penelitian intervensi dengan pemberian vitamin D oral pada pasien vitiligo

