



ISSN 0216-0773

MEDIA DERMATO-VENEREOLOGICA INDONESIANA

Editorial: Refleksi Dermatologi dan Venereologi Memasuki Era Endemi

Hubungan Tingkat Depresi dengan Disfungsi Ereksi pada Komunitas Lelaki Seks Lelaki (LSL)

Kasus *Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa-Mitis* yang Terdiagnosis pada Saat Lanjut Usia

Satu Kasus Dermatitis Pustular Subkorneal yang Diterapi dengan Kortikosteroid

Tata Laksana Terkini Penyakit Sindrom Stevens-Johnson (SSJ)/ Nekrolisis Epidermal Toksik (NET)

Peran Suplementasi Vitamin D pada Tata Laksana Sarkoidosis Kutis

MDVI	Vol. 50	No. 1	Hal. 1-31	Jakarta Jan 2023	ISSN 0216-0773
------	---------	-------	-----------	---------------------	----------------

DAFTAR ISI

Editorial: Refleksi dermatologi dan venerologi memasuki era endemi	1
<i>Sonia Hanifati</i>	

ARTIKEL ASLI

Hubungan tingkat depresi dengan disfungsi ereksi pada komunitas lelaki seks lelaki (LSL)	2 - 6
<i>Ervina Rosmarwati*, Irene Ardiani Pramudya Wardani, Winda Wijayanti, Ammarilis Murastami</i>	

LAPORAN KASUS

Kasus <i>recessive dystrophic epidermolysis bullosa-mitis</i> yang terdiagnosis pada saat lanjut usia	7 - 11
<i>Inadia Putri Chairista*, Shannaz Nadia Yusharyahya, Lili Legiawati, Rahadi Rihatmadja, Rinadewi Astriningrum</i>	
Satu kasus dermatosis pustular subkorneal yang diterapi dengan kortikosteroid	12 - 16
<i>Hyacintha Puspitasari Budi*, Dwi Martina Trisnowati, Shienty Gaspersz, Grace Kapantow, Meilany Durry</i>	

TINJAUAN PUSTAKA

Tata laksana terkini penyakit sindrom Stevens-Johnson (SSJ)/ nekrolisis epidermal toksik (NET)	17 - 24
<i>Dina Kusumawardhani*, Eyleney Meisyah Fitri, Windy Keumala Budianti, Endi Novianto, Evita Halim Effendi</i>	
Peran suplementasi vitamin D pada tata laksana sarkoidosis kutis	25 - 31
<i>Mutiara Ramadhiani*, Yudo Irawan, Shannaz Nadia Yusharyahya, Lili Legiawati</i>	

REFLEKSI DERMATOLOGI DAN VENEREOLOGI MEMASUKI ERA ENDEMI

Setelah tiga tahun lebih berjuang melawan COVID-19, akhirnya Indonesia resmi memasuki masa transisi menuju endemi. Editorial ini akan digunakan sebagai refleksi singkat mengenai dampak pandemi COVID-19 terhadap bidang dermatologi dan venerologi, serta eksplorasi terhadap tantangan dan peluang yang akan dihadapi oleh para profesional medis memasuki era endemi. Melalui pemahaman mendalam tentang perubahan di lanskap medis dan teknologi, para dokter spesialis dermatologi dan venerologi diharapkan dapat mempersiapkan diri untuk era baru ini dan meningkatkan standard pelayanan yang diberikan.

Pandemi COVID-19 telah mengubah banyak aspek kehidupan, termasuk cara kita memberikan dan menerima pelayanan kesehatan. Transformasi ini cukup signifikan di bidang dermatologi dan venerologi. Telah ada peningkatan dramatis dalam pemanfaatan teknologi kesehatan, seperti telemedicine, sebagai respons terhadap pembatasan fisik selama pandemi. Perubahan paradigma dalam pelaksanaan pelayanan medis ini akan membuka diskusi penting tentang bagaimana kita menjaga kualitas pelayanan, etika, dan komunikasi dokter-pasien dalam paradigma baru ini.

Era endemi juga akan menjadi fase krusial untuk menilai dan merespons dampak jangka panjang COVID-19 terhadap kesehatan kulit dan kelamin, di antaranya efek penggunaan masker dan vaksin terhadap kulit, berbagai penyakit pascainfeksi COVID-19, misalnya alopesia areata dan telogen effluvium, serta perubahan perilaku seksual serta

pengaruhnya terhadap berbagai infeksi menular seksual. Memasuki era ini tentu akan membutuhkan penyesuaian serta pembaruan dalam praktik klinis dan pada masa seperti inilah sangat terbuka berbagai peluang penelitian bagi dokter spesialis dermatologi dan venerologi (SpDV).

Dalam edisi ini, kami menampilkan topik-topik yang diharapkan dapat memperbarui wawasan para dokter SpDV dalam memberikan pelayanan pada masa endemi serta diharapkan dapat memacu ide-ide penelitian baru ke depannya. Edisi ini memuat artikel asli mengenai tingkat depresi dan disfungsi ereksi pada komunitas lelaki yang berhubungan seks dengan lelaki, laporan kasus mengenai recessive dystrophic epidermolysis bullosa mitis, serta satu kasus dermatosis pustular subkorneal. Terdapat dua tinjauan pustaka dalam edisi ini, yaitu mengenai tata laksana terkini Sindrom *Stevens-Johnson*/ Nekrolisis Epidermal Toksik dan peran suplementasi vitamin D pada sarkoidosis kutis. Semoga artikel-artikel edisi ini memberikan manfaat bagi para Sejawat.

*Sonia Hanifati
Tim Editor MDVI*

PERAN SUPLEMENTASI VITAMIN D PADA TATA LAKSANA SARKOIDOSIS KUTIS

Mutiara Ramadhiani*, Yudo Irawan, Shannaz Nadia Yusharyahya, Lili Legiawati

Departemen Dermatologi dan Venereologi
FK. Universitas Indonesia/ RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

ABSTRAK

Sarkoidosis merupakan kelainan inflamasi multisistem yang ditandai dengan terbentuknya granuloma dan terjadi pada berbagai organ, terutama paru dan kulit. Granuloma berisi sel imun berupa makrofag yang juga berperan dalam metabolisme vitamin D. Makrofag pada granuloma sarkoidosis terbukti mampu memproduksi 1,25-dihidroksi vitamin D (kalsitriol) di luar ginjal yang berasal dari prekursor 25-hidroksi vitamin D (calcifediol). Selain itu, metabolisme 1,25-dihidroksi vitamin D di makrofag tidak memiliki mekanisme umpan balik yang efektif dalam menjaga keseimbangan kadar vitamin D di tubuh. Penurunan ini dapat mengganggu keseimbangan kadar kalsium pada pasien sarkoidosis. Pemberian suplementasi vitamin D dianggap sebagai terapi adjuvan dalam tata laksana sarkoidosis, namun diketahui dapat menyebabkan hiperkalsemia. Perubahan kadar vitamin D pada sarkoidosis tidak selalu menjadi indikasi pemberian suplementasi vitamin D, diperlukan pemeriksaan laboratorium yang tepat sebelum memberikan suplementasi vitamin D guna mengurangi risiko terjadinya hiperkalsemia pada sarkoidosis. Pemberian suplementasi vitamin D dalam dosis rendah diperbolehkan bagi pasien sarkoidosis yang tidak disertai kondisi hiperkalsemia, namun perlu dilakukan pemeriksaan kadar vitamin D dan kalsium secara rutin.

Kata kunci : granuloma, hiperkalsemia, sarkoidosis, vitamin D

THE ROLE OF VITAMIN D SUPPLEMENTATION IN MANAGEMENT OF CUTANEOUS SARCOIDOSIS

ABSTRACT

Sarcoidosis is a multisystem inflammatory disease characterized by the development of granulomas in multiple organs, most commonly the lungs and skin. Granulomas are composed of a variety of immune cells, especially macrophages, which have a role in vitamin D metabolism. Macrophages from sarcoid granulomas proved capable of generating extrarenal 1,25(OH)₂D₃ (calcitriol) from 25-hydroxyvitamin D (calcifediol). Furthermore, this extrarenal metabolism D feedback loop mechanism is less effective at maintaining normal vitamin D concentrations. This change can impair calcium homeostasis in sarcoidosis patients. Vitamin D supplementation is being considered as an adjuvant therapy in sarcoidosis, but on the other hand, it can lead to hypercalcemia. The decline of vitamin D levels in sarcoidosis is not an absolute indication for vitamin D supplementation. An appropriate laboratory screening should be done before prescribing vitamin D to reduce the risk of sarcoidosis associated hypercalcemia. A low dose of vitamin D is allowed for sarcoidosis patients without hypercalcemia, followed by routine evaluation of vitamin D and calcium levels.

Key word: granuloma, hypercalcemia, sarcoidosis, vitamin D

Korespondensi:

Jl. Diponegoro 71, Jakarta Pusat
Telp: 021-31935383
E-mail: mutiaramadhiani@gmail.com

PENDAHULUAN

Sarkoidosis adalah kelainan inflamasi multisistem yang ditandai dengan terbentuknya jaringan granuloma pada berbagai organ tubuh, yaitu paru dan/atau organ di luar paru. Sarkoidosis kutis merupakan istilah yang digunakan bila terdapat manifestasi sarkoidosis di kulit. Keterlibatan kulit pada sarkoidosis merupakan manifestasi klinis di luar paru yang paling sering ditemukan, yaitu sekitar 16-32% dari kasus sarkoidosis.¹

Sebagian besar pasien sarkoidosis memiliki kadar 25(OH)D rendah dan kadar 1,25(OH)D yang meningkat sehingga pemberian suplementasi vitamin D dianggap dapat memperbaiki kondisi ini.² Pada kenyataannya hingga saat ini pemberian suplementasi vitamin D pada pasien sarkoidosis masih dalam perdebatan. Hal tersebut dikarenakan terdapat kondisi hiperkalsemia yang ditemukan pada 4–11% populasi sarkoidosis dan dipengaruhi oleh perubahan metabolisme vitamin D.³ Meskipun terjadi penurunan kadar vitamin D yang diukur melalui kadar 25(OH)D, perbedaan karakteristik kadar metabolit vitamin D dan kalsium dalam serum pasien sarkoidosis menjadi pertimbangan utama pemberian suplementasi vitamin D karena dikhawatirkan dapat menimbulkan hiperkalsemia. Pada tinjauan pustaka ini akan dibahas mengenai kontroversi mengenai peran suplementasi vitamin D pada penyakit sarkoidosis kutis. Hal ini diperlukan sebagai dasar seorang dokter spesialis dermatologi dan venereologi untuk mempertimbangkan pemberian suplementasi vitamin D pada pasien dengan sarkoidosis kutis agar bermanfaat tanpa membahayakan pasien.

SARKOIDOSIS

Sarkoidosis merupakan penyakit multisistem, ditandai dengan terbentuknya inflamasi granulomatosa pada berbagai organ yang dapat mengganggu kondisi anatomi maupun fungsi organ yang terlibat. Penyakit ini diduga sebagai bentuk respons sistem imun tubuh terhadap antigen yang belum diketahui dengan pasti. Perjalanan penyakit berawal saat antigen dikenali oleh tubuh dan respon imun alami menjadi mekanisme pertahanan utama. Makrofag sebagai *antigen-presenting cells* (APC) akan mengenali antigen yang masuk ke dalam tubuh dan selanjutnya akan mempresentasikannya kepada sel T CD4+ sub tipe *T-helper 1* melalui molekul *human leukocyte antigen* (HLA) *class II*. Makrofag yang teraktivasi akan menghasilkan Interleukin 12 (IL-12) serta menginduksi limfosit dan *interferon gamma* (IFN- γ) yang dihasilkan oleh limfosit T. Sel T yang teraktivasi akan mengeluarkan Interleukin 2 (IL-2) serta faktor kemotaktik yang akan membawa monosit dan makrofag menuju jaringan. Makrofag tersebut akan

teraktivasi dan diubah menjadi *giant cell* oleh IFN- γ . Berdasarkan mekanisme tersebut, diketahui bahwa aktivitas *T-helper 1* akan meningkatkan jumlah limfosit dan ekspresi IFN- γ , *tumor necrosis factor* α (TNF- α), IL-12 yang akan merangsang makrofag dan sel dendritik dalam pembentukan granuloma.⁴

Sarkoidosis Kutis

Kulit merupakan organ tersering kedua setelah paru yang menunjukkan gejala klinis sarkoidosis dengan jumlah berkisar 16–32% kasus dari seluruh jumlah kasus sarkoidosis.¹ Lesi kulit pada sarkoidosis dibagi menjadi lesi spesifik dan lesi nonspesifik. Lesi spesifik terbentuk dari granuloma dengan gambaran klinis berupa lesi papular, makulopapular, plak, skar infiltratif, hingga lupus pernio. Papul dan plak tampak berwarna merah kecoklatan hingga ungu. Lesi papular sering ditemukan pada wajah sedangkan lesi makulopapular lebih sering ditemukan pada leher dan punggung. Terdapat beberapa varian lain lesi papular maupun plak, contohnya lesi menyerupai psoriasis, liken planus, veruka, dan lupus.⁵ Pada pemeriksaan diaskopi tampak perubahan warna pada lesi membentuk gambaran "*apple-jelly*". Berbeda dengan lesi spesifik, lesi nonspesifik menunjukkan sebuah proses reaktif, contohnya lesi berbentuk eritema nodosum. Gejala klinis lainnya yang dapat ditemukan berupa lupus pernio yaitu lesi plak berindurasi dan nodul yang berwarna keunguan, tersebar simetris pada hidung, telinga, pipi, dan jari.⁶

Penegakan diagnosis sarkoidosis kutis membutuhkan kesesuaian antara manifestasi klinis, hasil pemeriksaan histopatologi, serta telah menyingkirkan kemungkinan penyakit lain. Gambaran histopatologi khas pada sarkoidosis kutis yaitu terdapat gambaran granuloma epiteloid disertai sedikit atau tanpa limfosit yang sering disebut "*noncaseating granuloma*".^{6,7} Selain pemeriksaan histopatologi untuk diagnosis, terdapat beberapa pemeriksaan penunjang yang bermanfaat pada sarkoidosis. Pemeriksaan kadar *serum-angiotensin-converting enzyme* (SACE) dapat dilakukan untuk menggambarkan perkiraan banyaknya granuloma yang terbentuk di dalam jaringan, sehingga dapat digunakan untuk evaluasi penyakit.^{8,9} Tata laksana utama pada sarkoidosis adalah kortikosteroid, baik berupa obat topikal, injeksi intralesi, dan sistemik. Pilihan terapi lainnya, yaitu takrolimus topikal, metotreksat, serta hidroksiklorokuin.⁶ Prognosis penyakit dipengaruhi oleh luas dan derajat keparahan terkait keterlibatan sistemik. Bentuk lesi kulit juga dapat menentukan prognosis penyakit, contohnya lesi makulopapular dan nodul subkutan cenderung mengalami remisi dalam 2 tahun, namun lupus pernio kerap menjadi pertanda perjalanan

penyakit menjadi kronis.¹⁰

PENGARUH VITAMIN D PADA SARKOIDOSIS

Vitamin D merupakan substansi prohormon turunan steroid bersifat larut lemak yang memiliki peran penting di dalam tubuh manusia. Pembentukan vitamin D diketahui melalui serangkaian proses. Terdapat 2 macam prekursor vitamin D pada tubuh manusia, yaitu vitamin D₃ (kolekalsiferol) dan vitamin D₂ (ergokalsiferol). Produksi vitamin D₃ berasal dari perubahan cincin B yang terdapat pada 7-dehydrocholesterol (7-DHC) akibat pajanan sinar ultraviolet B sehingga bentuk tersebut berubah menjadi pre-vitamin D₃. Selanjutnya pengaruh dari kondisi termal, pre-vitamin D₃ akan diubah menjadi vitamin D₃. Pembentukan vitamin D₂ diketahui berasal dari ergosterol pada tanaman atau jamur yang terpajan oleh sinar ultraviolet B dan masuk ke dalam tubuh melalui asupan makanan. Sintesis vitamin D lebih utama terjadi secara endogen di kulit, yaitu sekitar 80-90%, dibandingkan berasal dari asupan makanan, yaitu 10-20%.⁸

Vitamin D₂ dan D₃ yang dihasilkan dari asupan makanan dan sintesis di kulit akan dibawa ke sirkulasi pembuluh darah melalui ikatan dengan *vitamin D binding protein* (VDBP). Kemudian vitamin D mengalami proses hidroksilasi enzimatis dalam upaya pengaktifan vitamin D. Proses hidroksilasi pertama terjadi di hepatosit dan akan membentuk 25-hidroksi vitamin D atau 25(OH)D (*calcifediol*) oleh enzim D-25-hydroxylase (CYP27A1) yang merupakan enzim sitokrom P450. Hidroksilasi kedua terjadi di tubulus proksimal ginjal dan akan membentuk metabolit bioaktif vitamin D yaitu, 1,25-dihidroksi vitamin D atau 1,25(OH)₂D (kalsitriol), dengan bantuan 25(OH)D-1 α -hydroxylase (enzim CYP27B1). Selanjutnya 1,25(OH)₂D dapat menstimulasi enzim 25(OH)D-24-hydroxylase (CYP24A1) yang berfungsi mendegradasi 1,25(OH)₂D atau 25(OH)D menjadi metabolit inaktif, seperti asam kalsitroat (pada sekeresi asam empedu).⁸

Kalsitriol merupakan metabolit aktif vitamin D yang memiliki afinitas tinggi terhadap reseptor vitamin D (VDR). Reseptor vitamin D ditemukan di berbagai organ seperti tulang, ginjal, usus, serta pada sel imun seperti makrofag, monosit, dan limfosit. Salah satu fungsi 1,25(OH)₂D adalah menjaga keseimbangan kadar kalsium dalam tubuh. Kalsitriol berikatan dengan VDR disertai kofaktor *retinoid X receptor* (RXR) sehingga terbentuk kompleks ligan reseptor yang akan meningkatkan ekspresi *vitamin D responsive genes*. Selanjutnya gen ini akan meningkatkan atau menekan berbagai produk yang berperan menjaga kesehatan tulang seperti osteokalsin, hormon paratiroid, *calbindin*,

CYP24A, atau CYP27B1.¹¹⁻¹³ Saat kadar kalsium dalam serum rendah, kelenjar paratiroid terstimulasi untuk menghasilkan hormon paratiroid dan terjadi peningkatan enzim CYP27B1. Peningkatan enzim CYP27B1 akan meningkatkan kadar 1,25(OH)₂D serta meningkatkan absorpsi kalsium di intestinal dan meningkatkan resorpsi tulang.

Pembahasan mengenai hubungan antara metabolisme vitamin D dengan sarkoidosis telah diajukan sejak 50 tahun silam. Hal tersebut bermula ketika ditemukan keadaan peningkatan serum kalsium dalam darah pasien sarkoidosis yang dipengaruhi oleh asupan makanan mengandung vitamin D, suplementasi vitamin D, dan pajanan sinar ultraviolet ke kulit.¹⁴ Berbagai studi menunjukkan bahwa terdapat perubahan metabolisme vitamin D dan kalsium yang terjadi pada sarkoidosis, sehingga diperkirakan bahwa vitamin D berperan penting terhadap kejadian hiperkalsemia pada sarkoidosis.¹⁵ Terdapat beberapa tanda yang menunjukkan adanya hubungan metabolisme vitamin D dan kalsium terhadap pembentukan granuloma pada sebuah penyakit, misalnya sarkoidosis. Pada pasien sarkoidosis dengan hiperkalsemia, terjadi peningkatan 1,25(OH)₂D yang tidak biasa, kadar *immunoreactive parathyroid hormone levels* (iPTH) ditekan, dan serum fosfor relatif meningkat. Berbeda dengan peningkatan fisiologi kadar 25(OH)D dalam jumlah sedikit atau sedang yang tidak berpengaruh secara signifikan terhadap peningkatan kadar 1,25(OH)₂D, pada sarkoidosis peningkatan kadar 25(OH)D sangat mudah meningkatkan kadar 1,25(OH)₂D meskipun hanya sedikit. Kadar kalsium dan 1,25(OH)₂D juga diamati memiliki korelasi dengan aktivitas penyakit.¹¹

Peningkatan kadar 1,25(OH)₂D pasien sarkoidosis terbukti berdasarkan studi *in vitro* dan *in vivo* yang menunjukkan bahwa terdapat mekanisme yang berbeda dari metabolisme vitamin D secara fisiologi. Meskipun hidroksilasi 25(OH)D membentuk 1,25(OH)₂D terjadi pada ginjal, ditemukan adanya produksi 1,25(OH)₂D oleh sel lain di luar ginjal, yaitu makrofag. Makrofag yang teraktivasi pada sebuah penyakit, misalnya sarkoidosis atau tuberkulosis, serta plasenta, diketahui mampu menghasilkan 1,25(OH)₂D dalam jumlah yang cukup hingga terdeteksi pada sirkulasi. Kondisi ini berfungsi dalam proses imunoregulasi lokal dan menjaga metabolisme kalsium.¹¹

Makrofag dapat menginduksi ekspresi gen tunggal sehingga enzim CYP27B1 berlebih dihasilkan. Kemudian enzim ini bekerja pada substrat, molekul vitamin D sterol yang memiliki cincin B bebas, seperti pada 25(OH)D dan 24,25(OH)₂D, untuk memulai hidroksilasi membentuk 1,25(OH)₂D. Ketika terjadi ikatan dengan substrat yang sesuai, enzim akan memulai sintesis 1,25(OH)₂D

di makrofag. Meskipun tidak ditemukan perbedaan antara substrat serta afinitas CYP27B1 pada ginjal dan makrofag, sintesis $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ pada makrofag tidak dipengaruhi oleh hormon paratiroid. Mekanisme kontrol enzim CYP27B1 pada makrofag dipengaruhi oleh IFN- γ , yang jumlahnya meningkat pada inflamasi granuloma. Terdapat peran sel lain seperti TNF- α , IL-1 dan IL-2 dalam stimulasi enzim CYP27B1 di makrofag¹¹⁻¹³

Pada proses metabolisme vitamin D fisiologi, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ memiliki kemampuan umpan balik negatif dengan cara menurunkan produksi hormon paratiroid, inhibisi CYP24A1, dan sintesis *fibroblast growth factor* 23 (FGF-23) yang juga berperan dalam inhibisi CYP27B1 dan stimulasi CYP24A1.³ Berbeda dengan karakteristik enzim CYP27B1 yang dihasilkan di makrofag, umpan balik negatif tersebut tidak efektif, sehingga sintesis $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ akan tetap berlanjut. Keberadaan IFN- γ dapat menghambat proses inhibisi CYP27B1 pada umpan balik negatif, serta mengurangi ekspresi *24-hydroxylase*. Hal ini juga akan menyebabkan jaringan yang banyak mengandung IFN- γ akan terus melanjutkan produksi $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Pada makrofag sarkoidosis ditemukan peningkatan ekspresi *PTH-related peptide* (PTHrP) yang akan meningkatkan produksi $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Peningkatan kadar $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ akan meningkatkan absorpsi kalsium pada intestinal dan resorpsi tulang, sehingga dapat menyebabkan hiperkalsemia.¹⁶ Penegakkan diagnosis hiperkalsemia pada sarkoidosis harus dibedakan dengan penyebab lain yang mendasari seperti kelainan hiperparatiroid, keganasan seperti limfoma, atau karsinoma tulang. Untuk membedakan hiperparatiroid primer dengan etiologi lain dapat dilakukan pemeriksaan *PTH-related peptide* (PTHrP).³ Peningkatan enzim CYP27B1 pada makrofag akan meningkatkan konversi $25(\text{OH})\text{D}$ menjadi $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Hal tersebut berdampak terhadap penurunan kadar $25(\text{OH})\text{D}$ sehingga dapat terdeteksi sebagai kondisi insufisiensi hingga defisiensi vitamin D.¹⁷

Berbagai studi menjelaskan mengenai hubungan defisiensi vitamin D dengan aktivitas penyakit sarkoidosis. Terdapat hubungan berbeda bermakna antara kondisi defisiensi vitamin D dengan aktivitas penyakit sarkoidosis, termasuk sarkoidosis kulit. Defisiensi vitamin D lebih banyak ditemukan pada pasien sarkoidosis kronik dibandingkan akut. Defisiensi vitamin D juga ditemukan pada derajat keparahan lebih besar (*stage* 2-4), dibandingkan derajat keparahan di bawahnya (*stage* 0-1).¹⁸

Studi di Amerika menunjukkan penurunan kadar $25(\text{OH})\text{D}$ terjadi pada 64% pasien sarkoidosis, peningkatan kadar $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ pada 11% pasien sarkoidosis, dan hiperkalsemia pada 3% pasien sarkoidosis, secara bermakna dibandingkan kontrol.¹⁶

Terdapat hubungan berbanding terbalik kadar $25(\text{OH})\text{D}$ dengan keaktifan penyakit yang diukur berdasarkan pemeriksaan *somatostatin receptor scintigraphy*. Vitamin D merupakan imunomodulator yang baik untuk aktivitas inflamasi sehingga penurunan kadar $25(\text{OH})\text{D}$ dapat meningkatkan aktivitas sarkoidosis.¹⁹ Hubungan kadar $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ terhadap keaktifan penyakit sarkoidosis terbukti dengan hubungan antara peningkatan kadar $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ terhadap perjalanan penyakit sarkoidosis yang bersifat kronik secara bermakna.²⁰

SUPLEMENTASI VITAMIN D PADA SARKOIDOSIS

Makrofag diketahui dapat meregulasi respon imun alami melalui sintesis $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ secara autonom. Aktivasi *toll like receptor 2/1* akibat pajanan antigen mikobakterium akan meningkatkan ekspresi CYP27B1 dan VDR pada makrofag sehingga terjadi sintesis $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Peningkatan $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ dapat menginduksi produksi peptida antimikroba katelisinidin, serta menghambat kerja APC dan aktivasi sel T.^{21,19,22} Studi yang dilakukan Kanchwala dkk. menunjukkan bahwa terjadi penurunan ekspresi mRNA katelisinidin sebesar 30% pada pasien sarkoidosis berat dan 14% pada sarkoidosis tidak berat dibandingkan dengan orang sehat. Pada pasien sarkoidosis berat nilai $25(\text{OH})\text{D}$ ditemukan yang lebih rendah secara berbeda bermakna dibandingkan pada sarkoidosis tidak berat.²³ Penurunan kadar vitamin D pada sarkoidosis berhubungan dengan perjalanan penyakit menjadi kronik dan tingkat keparahan, hal ini menunjukkan vitamin D memiliki peran penting sebagai imunomodulator pada sarkoidosis.¹⁸ Suplementasi vitamin D diketahui dapat menekan aktivitas granuloma pada sarkoidosis, hal ini sesuai dengan studi Capolongo, dkk. yang menunjukkan terjadi penurunan kadar *serum-angiotensin-converting enzyme* (SACE) pada pasien sarkoidosis setelah mendapat suplementasi vitamin D selama 12 minggu.²⁴

Selain dianggap sebagai imunomodulator, vitamin D juga diberikan untuk pencegahan kerusakan tulang pada penggunaan steroid jangka panjang. Kortikosteroid merupakan tata laksana lini pertama pada sarkoidosis. Terjadi peningkatan risiko kerusakan tulang pada pasien sarkoidosis yang mendapatkan terapi kortikosteroid dalam jangka panjang.²⁵ Pemberian suplementasi vitamin D direkomendasikan pada individu yang mengkonsumsi kortikosteroid dengan dosis prednison 7,5 mg per hari minimal 3 bulan lamanya.²⁶

Penurunan kadar $25(\text{OH})\text{D}$ dimaknai sebagai kondisi insufisiensi atau defisiensi vitamin D dan pemberian suplementasi vitamin D diharapkan dapat memperbaiki kondisi tersebut. Namun pada sarkoidosis,

Tabel 1. Studi mengenai vitamin D pada sarkoidosis

Penulis Tahun	Jumlah Pasien	Desain studi	Dosis Vitamin D	Luaran
Stern, dkk. ²⁷ 1984	23 pasien: 6 pasien sarkoidosis dan 17 pasien normal	Studi kohort	100.000 IU per hari, selama 4 hari	Peningkatan kadar 1,25(OH)D dan kalsium pada grup sarkoidosis secara berbeda bermakna dibandingkan grup kontrol, $p < 0.01$
Bolland, dkk. ¹² 2013	27 pasien sarkoidosis dengan kadar kalsium normal dan 25(OH)D $< 50 \text{ nmol/L}$	Uji acak tersamar ganda	50.000 IU per minggu pada 4 minggu pertama, dilanjutkan 50.000 IU per bulan selama 11 bulan	Tidak terdapat perbedaan bermakna untuk kadar kalsium serum, kalsium urin, bone mineral density (BMD) hormone paratiroid pada kedua kelompok
Kamphuis, dkk. ¹⁹ 2014	301 pasien sarkoidosis	Studi kohort	Rerata: 400 IU per hari	Hiperkalsemia terjadi pada 8% subjek (tidak berbeda bermakna). Peningkatan kadar 1,25(OH)D terjadi pada seluruh subjek.
Capolongo, dkk. ²⁴ 2016	16 pasien sarkoidosis dengan defisiensi vitamin D	Studi kohort	Ergokalsiferol 50.000 IU per minggu	Terjadi peningkatan ringan kadar kalsium dalam darah dan/atau urin pada 3 pasien
El-Laboudi, dkk. ²⁸ 2016	1 pasien sarkoidosis	Laporan kasus	Kalsitriol 0.25 μg per hari dan kolekalsiferol 60.000 IU per minggu selama 6 minggu	Terjadi hiperkalsemia
Sodhi, dkk. ¹⁷ 2016	196 pasien sarkoidosis yang mendapat suplementasi vitamin D dibandingkan dengan 196 pasien sarkoidosis yang tidak mendapat suplementasi vitamin D.	Studi kasus kontrol	Dosis rendah: < 1000 IU per hari Dosis sedang: 1000-4000 IU per hari Dosis tinggi: > 4000 IU per hari	Hiperkalsemia terjadi pada grup suplementasi (42,3%) dibandingkan grup kontrol (18,3%) dengan $p < 0,0001$. Hiperkalsemia sedang dan berat lebih banyak terjadi pada grup suplementasi (12,8%) dibandingkan grup kontrol (3,6%) dengan $p = 0,001$
Robertson, dkk. ²⁹ 2017	1 pasien sarkoidosis	Laporan kasus	Ergokalsiferol 50.000 IU per minggu selama 8 minggu	Terjadi hiperkalsemia
Overton, dkk. ²⁸ 2019	34 pasien sarkoidosis	Studi potong lintang	Dosis rendah: < 50.000 IU per minggu Dosis tinggi: > 50.000 IU per minggu	Hiperkalsemia terjadi pada 100% pasien dengan kadar kalsium awal studi meningkat, dan 8% pada pasien dengan kadar kalsium normal pada awal studi

Tabel 2. Rekomendasi penilaian dan tata laksana vitamin D pada pasien sarkoidosis

Ketentuan Pemberian Suplementasi Vitamin D	
1.	Kadar 25(OH)D dan 1,25(OH) ₂ D harus diukur setidaknya satu kali saat menentukan indikasi pemberian suplemen vitamin D
2.	Dosis farmakologis vitamin D (50.000 IU) tidak boleh diberikan dengan tujuan menurunkan risiko penyakit autoimun dan kanker
3.	Pasien sarkoidosis dengan nilai estimated glomerular-filtration rate (eGFR) >60 mL/min/1.73 m ² : - Dosis farmakologis vitamin D (50.000 IU) pada osteoporosis dan osteopenia dipertimbangkan hanya bila kadar 1,25(OH)₂D rendah dan terbukti tidak ada hiperkalsiuria (>300 mg/24 jam) atau hiperkalsemia. - Pada pencegahan primer osteoporosis akibat glukokortikoid, bisfosfonat dapat menjadi terapi utama, terapi vitamin D dengan dosis non farmakologis (200-400 IU) atau suplementasi kalsium dapat diberikan apabila pasien tidak terdapat hiperkalsiuria atau hiperkalsemia
4.	Dosis farmakologis vitamin D (50.000 IU) tidak boleh diberikan pada pasien dengan kadar eGFR <60 mL/min/1.73 m ² tanpa penilaian rutin kadar kalsium dan konsultasi multidisiplin (ginjal, tulang, dan mineral)

perlu diperhatikan terkait kejadian hiperkalsemia yang bertolak belakang dengan keadaan defisiensi vitamin D. Pemberian suplemen vitamin D dikhawatirkan akan memperburuk kondisi hiperkalsemia. Berbagai penelitian telah dilakukan untuk menjawab kontroversi mengenai pemberian suplemen vitamin D pada pasien sarkoidosis. Berikut merupakan kumpulan studi yang menjelaskan peran vitamin D pada sarkoidosis (Tabel 1).

Sampai saat ini belum terdapat panduan terkait pemberian suplementasi vitamin D pada pasien sarkoidosis kutis. Berbagai studi yang ada menunjukkan hasil yang berbeda satu sama lain, namun terlihat bahwa keberagaman desain studi mempengaruhi hasil yang bervariasi. Studi yang telah dijelaskan sebelumnya menunjukkan bahwa pemberian vitamin D dengan dosis rendah memiliki risiko yang kecil untuk menimbulkan hiperkalsemia apabila kadar kalsium sebelumnya dalam batas normal, namun perlu dipahami bahwa kondisi setiap individu tidak sama. Oleh sebab itu, perlu evaluasi secara teliti terhadap pasien sarkoidosis. Kondisi penurunan 25(OH)D pada sarkoidosis tidak semata-mata dinilai sebagai keadaan defisiensi vitamin D saja, namun perlu penilaian aspek lain sebelum memutuskan pemberian suplemen vitamin D. Pemeriksaan kadar 1,25(OH)₂D dan kalsium serum menjadi penting selain pemeriksaan kadar 25(OH)D untuk memastikan kondisi pasien sarkoidosis sebelum diberikan suplemen vitamin D. Berikut merupakan rekomendasi yang dapat digunakan sebelum memutuskan pemberian suplementasi pada kondisi sarkoidosis (Tabel 2).³

Apabila kadar 25(OH)D turun, namun kadar 1,25(OH)₂D normal atau meningkat serta kadar kalsium serum normal, pemberian suplemen vitamin D perlu diperhitungkan dengan baik. Berdasarkan studi sebelumnya, pemberian suplemen vitamin D pada kasus sarkoidosis seperti itu tetap dapat diberikan namun dengan dosis rendah dan evaluasi ketat untuk memonitor perubahan kadar vitamin D maupun kalsium, sehingga tidak terjadi hiperkalsemia. Namun apabila telah terjadi hiperkalsemia pada awal pemeriksaan, suplemen vitamin D sebaiknya dihindari untuk mencegah terjadinya perburukan pada pasien.¹⁷ often based on low-measured 25-hydroxy-vitamin D (25-OH-vit D

KESIMPULAN

Disregulasi metabolisme vitamin D pada sarkoidosis tidak menjadi indikasi absolut dalam pemberian suplementasi vitamin D karena terdapat risiko hiperkalsemia. Pemeriksaan laboratorium metabolit vitamin D dan kalsium merupakan hal yang penting untuk memastikan indikasi pemberian vitamin D pada pasien sarkoidosis. Pemberian suplementasi vitamin D dosis rendah pada sarkoidosis dapat mempertahankan kadar vitamin D tanpa menyebabkan hiperkalsemia atau kalsiuria, namun perlu dilakukan evaluasi kadar vitamin D dan kalsium secara rutin. Hingga saat ini belum terdapat pedoman suplementasi vitamin D pada sarkoidosis. Penelitian lebih lanjut masih perlu dilakukan terkait keamanan pemberian suplementasi vitamin D terutama pada sarkoidosis kutis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Moor CC, Kahlmann V, Culver DA, Wijsenbeek MS. Comprehensive care for patients with sarcoidosis. *J Clin Med*. 2020;9(2):390.
2. Baughman RP, Papanikolaou I. Current concepts regarding calcium metabolism and bone health in sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2017;23(5):476–81.
3. Burke R, Rybicki B, Rao D. Calcium and vitamin D in sarcoidosis: How to assess and manage. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010;31(4):474–84.
4. Bennett D, Bargagli E, Refini RM, Rottoli P. New concepts in the pathogenesis of sarcoidosis. *Expert Rev of Respir Med*. 2019. 981–991 p.
5. Rao DA. Extrapulmonary manifestations of sarcoidosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013;39:1–36.
6. Grunewald J, Grutters JC, Arkema EV, Saketkoo LA, Moller DR, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Nat Rev Dis Prim*. 2019;5(1).
7. Timmermans WMC, van Laar JAM, van Hagen PM, van Zelm MC. Immunopathogenesis of granulomas in chronic autoimmune-inflammatory diseases. *Clin Transl Immunol*. 2016;5(12):118.
8. Bikle D. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol*. 2014;21(3):319–29.
9. Ungprasert P, Carmona E, Crowson C, Matteson E. Diagnostic utility of angiotensin converting enzyme in sarcoidosis: A Population-Based Study. *Lung*. 2016;194(1):91–5.
10. Mañá J, Marcoval J. Skin manifestations of sarcoidosis. *Press Med*. 2012;41(6):355–74.
11. Adams JS, Hewison M. Extrarenal expression of the 25-hydroxyvitamin D-1-hydroxylase. *Arch Biochem Biophys*. 2012;523(1):95–102.
12. Bolland MJ, Wilsher ML, Grey A, Horne AM, Fenwick S, Gamble GD, et al. Randomised controlled trial of vitamin D supplementation in sarcoidosis. *BMJ Open*. 2013;3:1–8.
13. Di Rosa M, Malaguarnera M, Nicoletti F, Malaguarnera L. Vitamin D3: A helpful immuno-modulator. *Immunology*. 2011;134(2):123–39.
14. Conron M, Young C, Beynon HLC. Calcium metabolism in sarcoidosis and its clinical implications. *Rheumatology*. 2000;39(7):707–13.
15. Tsiaras WG, Weinstock MA. Factors influencing vitamin d status. *Acta Derm Venereol*. 2011;91(2):115–24.
16. Papanikolaou IC, Tabila B, Tabila K, Borok Z, Sharma O, Gould MK. Vitamin D status in sarcoidosis: A cross-sectional study. *Sarcoidosis Vasc Diffus Lung Dis*. 2018;35(2):154–9.
17. Sodhi A, Aldrich T. Vitamin D supplementation: not so simple in sarcoidosis. *Am J Med Sci*. 2016;352(3):252–7.
18. Kiani A, Abedini A, Adcock IM, Mirenayat MS, Taghavi K, Mortaz E, et al. Association Between Vitamin D deficiencies in sarcoidosis with disease activity, course of disease and stages of lung involvements. *J Med Biochem*. 2018;37(2):103–9.
19. Kamphuis LS, Bonte-Mineur F, Van Laar JA, Van Hagen PM, Van Daele PL. Calcium and Vitamin D in Sarcoidosis: is supplementation safe? *J Bone Miner Res*. 2014;29(11 S1):2498–503.
20. Kavathia D, Buckley JD, Rao D, Rybicki B, Burke R. Elevated 1, 25-dihydroxyvitamin D levels are associated with protracted treatment in sarcoidosis. *Respir Med*. 2010;104(4):564–70.
21. Liu P, Strenger S, Li H, Wenzel L, Tan B, Krutzik S. Toll-Like Receptor Triggering of a Vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006;311:1770–3.
22. Richmond BW, Drake WP. Vitamin D, innate immunity, and sarcoidosis granulomatous inflammation: Insights from mycobacterial research. *Curr Opin Pulm Med*. 2010;16(5):461–4.
23. Kanchwala AA, Barna BP, Singh RJ, Culver DA, Malur A, Abraham S, et al. Deficiencies of Cathelicidin and Vitamin D accompany disease severity in sarcoidosis. *Chest*. 2009;136(4):127.
24. Capolongo G, Xu LHR, Accardo M, Sanduzzi A, Stanziola AA, Colao A, et al. Vitamin-D status and mineral metabolism in two ethnic populations with sarcoidosis. *J Investig Med*. 2016;64(5):1025–34.
25. Rizzato G, Tosi G, Mella C, Montemurro L, Zanni D, Sisti S. Prednisone-induced bone loss in sarcoidosis: a risk especially frequent in postmenopausal women. *Sarcoidosis*. 1988;5(2):93–8.
26. Majumdar SR, Lix LM, Yogendran M, Morin SN, Metge CJ, Leslie WD. Population-based trends in osteoporosis management after new initiations of long-term systemic glucocorticoids (1998-2008). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):1236–42.
27. Epstein S, Stern PH, Olazabal JD, Bell NH. Evidence for abnormal regulation of circulating 1 α ,25-dihydroxyvitamin D in patients with pulmonary tuberculosis and normal calcium metabolism. *Calcif Tissue Int*. 1984;36(1):541–4.
28. Overton C, Iden T, Syed A, Kashiouris M, Syed H. Effect of Vitamin D supplementation on calcium levels in patients with sarcoidosis: a retrospective analysis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71.
29. Robertson AP, Weinreb A, Weinreb JE. Protection of bone density in sarcoidosis: can we give vitamin D without causing hypercalcemia? *AACE Clin Case Reports*. 2017;3(4):e349–52.