Literature Review

jurnal SAGO gizi dan kesehatan

Tinjauan sistematis: Korelasi vitamin D terhadap Sel T regulator pada penderita lupus eritematosus sistemik

Systemic Review: Vitamin D correlation to regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus

SAGO: Gizi dan Kesehatan
2024, Vol. 5(3b) 863-873
© The Author(s) 2024



DOI: http://dx.doi.org/10.30867/gikes.v5i3b.1922
https://ejournal.poltekkesaceh.ac.id/index.php/gikes

Poltekkes Kemenkes Aceh

Sherly Permata[1], Aimmatul Fauziyah[2]*

Abstract

Background: Vitamin D is linked to immunity and autoimmune diseases, including systemic lupus erythematosus (SLE). Autoimmune diseases often involve impaired regulation of regulatory T cells (Tregs). Despite numerous studies exploring the relationship between vitamin D and Tregs in SLE, the findings remain inconclusive.
Objectives: To determine whether there is a relationship or correlation between vitamin D and regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus based on existing research articles employing different research methods.
Methods: We conducted a systematic literature review following the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines from February to May 2024. We sourced articles from Google Scholar, PubMed, and MDPI, focusing on research published between 2014 and 2024. Inclusion criteria were relevance to the topic and availability in full text, while exclusions were animal studies, research older than ten years, and articles not available in full text. Seven articles met the criteria and were reviewed.
Results: Out of the seven articles reviewed, five found a correlation between vitamin D levels and the ratio and function of Tregs in SLE patients. Specifically, higher levels of vitamin D were associated with an increased ratio of Tregs.
Conclusion: The results of studies on vitamin D levels and Tregs in SLE patients are inconsistent. Further evaluation and additional research are required to determine the potential clinical benefits of vitamin D management in SLE therapy.

Keywords:
Vitamin D, T cells regulatory, systemic lupus erythematosus

Abstrak

Latar Belakang: Vitamin D sering dikaitkan dengan imunitas dan penyakit autoimun, salah satunya *lupus eritematosus sistemik*. Penyakit autoimun biasanya dihubungkan dengan menurunnya penekanan pada sel T regulator. Banyak artikel yang meneliti hubungan vitamin D dengan sistem imun dan sel T regulator dengan penyakit *lupus eritematosus sistemik*, namun masih sedikit penelitian mengenai korelasinya.
Tujuan: Untuk mengetahui adakah hubungan atau korelasi vitamin D terhadap sel T regulator pada penderita *lupus eritematosus sistemik* dari artikel penelitian yang sudah ada dengan metode penelitian yang berbeda.
Metode: Pada penelitian ini kami menggunaka metode systematic literarture review dengan mengikuti pedoman *Preferred Reporting Items for Systematiic Reviews* (PRISMA), dan dilakukan dalam periode Februari hingga Mei 2024. Website yang digunakan dalam perolehan artikel yang ditinjau adalah Google scholar, Pubmed, dan MDPI dengan inklusi yaitu rentang tahun 2014-2024, sesuai topik, dan tersedia secara *full text*. Eksklusinya yaitu animal model, tidak dalam sepuluh tahun terakhir, dan tidak tersedia secara *full text*. Berdasarkan inklusi dan eksklusi terdapat tujuh artikel yang ditinjau.
Hasil: Lima dari tujuh artikel yang ditinjau didapatkan bahwa vitamin D memiliki korelasi terhadap rasio maupun fungsi dari sel T regulator pada penderita *lupus eritematosus sistemik*. Semakin tinggi kadar vitamin D maka semakin meningkat rasio sel T regulator.
Kesimpulan: Terlihat inkonsistensi dari hasil penelitian mengenai kadar vitamin D pada penderita LES. Evaluasi lebih lanjut dan penelitian tambahan diperlukan untuk menentukan potensi manfaat klinis dari pengelolaan vitamin D dalam terapi LES.

Kata Kunci:
Vitamin D, Sel T regulator, Lupus Eritematosus Sistemik

[1] Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta, Depok, Indonesia. E-mail: permatasherly05@gmail.com
[2] Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta, Depok, Indonesia. E-mail: aimmatulfauziyah@upnvj.ac.id

Penulis Koresponding :
Aimmatul Fauziyah: Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta, Jl. Raya Limo, Depok 16515, Jakarta, Indonesia.
E-mail: aimmatulfauziyah@upnvj.ac.id

Diterima: 25/06/2024 Revisi: 09/07/2024 Disetujui: 20/08/2024 Diterbitkan: 10/11/2024

Pendahuluan

Lupus eritematosus sistemik (LES) adalah autoimun sistemik, pada sistem imun bawaan dan adaptif terjadi disregulasi (Koesnoe et al., 2022). Beredarnya autoantibodi, peradangan kronis, dan rusaknya jaringan tubuh yang dapat mempengaruhi berbagai sistem organ adalah tanda-tanda dari LES. Gejala umum yang dapat dirasakan oleh pasien LES adalah rasa lelah, nyeri pada sendi, mengganggu psikologis seperti rasa cemas dan depresi, mempengaruhi kualitas hidup, serta menuntut pengobatan dan kebutuhan yang lebih efektif (Jiao et al., 2022). Imunitas tubuh bawaan maupun adaptif terlibat pada penyakit ini. Banyak perubahan imun disebabkan oleh gen dan faktor lingkungan, sehingga menyebabkan adanya respons imun terhadap nukleus autologus asam. Kerusakan jaringan yang disebabkan oleh autoantibodi atau endapan kompleks imun mempengaruhi pembuluh darah, sistem saraf pusat, kulit, paru-paru, otot, ginjal, jantung, dan persendian. Kerusakan jaringan ini menyebabkan morbiditas dan angka kematian yang lebih tinggi. Faktor lingkungan yang dikaitkan dengan perkembangan LES termasuk merokok, obat-obatan, dan radiasi ultraviolet (Fanouriakis et al., 2021).

50 hingga 100 orang per 100.000 populasi dewasa di seluruh dunia menderita lupus (Tian et al., 2023). LES, dari tahun 1968 hingga 2013, tercatat sebagai penyebab utama dari 50.249 kematian di Amerika Serikat. Selain itu, pada tahun 1999 hingga 2013, terdapat tambahan 12.463 kematian yang disebabkan oleh LES (Singh & Yen, 2018). Penyakit ini dominan pada perempuan, dengan hampir 10 pasien wanita untuk setiap pria yang terkena, dengan insiden pertahun berkisar antara 0,3 hingga 31,5 kasus per 100.000 orang (Fanouriakis et al., 2021).

Vitamin D merupakan faktor lingkungan yang diduga berkontribusi pada penyakit autoimun, termasuk LES (Suzan, 2018). Vitamin D bekerja melalui reseptor nuklir yang dikenal sebagai reseptor vitamin D (VDR), yang terdapat di sebagian besar sel tubuh. Dengan mengikat reseptor ini, vitamin D dapat mengatur aktivitas lebih dari 200 gen (Magro et al., 2021). Penelitian terbaru menunjukkan bahwa di berbagai organ tubuh terdapat reseptor vitamin D (VDR), sistem imun merupakan salah satunya, VDR juga yang mendukung hubungan antara vitamin D dan penyakit autoimun (Suzan, 2018). Dalam memproduksi vitamin D, tubuh dibantu dengan sinar ultraviolet B (UVB), ini dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti umur, kadar melanin dalam kulit, penggunaan *sun screen*, jenis pakaian yang dikenakan, kelebihan berat badan, lokasi geografis, musim, kondisi atmosfer, dan durasi paparan di luar ruangan. Vitamin D juga bisa didapatkan dari makanan yang mengandung vitamin D, serta suplemen tambahan. Pada pasien LES diharuskan menggunakan *sun screen* (SPF) ≥15 atau pelindung matahari lainnya akibat fotosensisitvitas (Suzan, 2018).

Penanda status vitamin D dalam tubuh adalah Konsentrasi serum 25-dihidroksi vitamin D (25(OH)D). Serum tersebut mewakili vitamin D dari makanan yang dikonsumsi serta disintesis kulit. Terdapat batas defisiensi vitamin D yaitu 30-50 nmol/L, kemudian untuk konsentrasi serum 50-75 nmol/L selaku mewakili insufisiensi vitamin D. Selain itu, berbagai masyarakat dan badan ahli telah mendefinisikan 50 nmol/L sebagai "kebutuhan vitamin D dari hampir semua orang normal yang sehat," dengan menggunakan kesehatan tulang sebagai dasar utama (Amrein et al., 2020). Defisiensi vitamin D pada penderita LES merupakan hal yang sering ditemui, hal ini bisa terjadi karena para penderita harus menghindari sinar matahari karena fotosensitivitas yang mereka alami. Selain itu terdapat beberapa obat yang mereka konsumsi dalam jangka panjang dapat menyebabkan down-regulation fungsi reseptor vitamin D dan juga mengubah proses metabolism vitamin D dalam tubuh, obat tersebut yaitu corticosteroid, antikonvulsan, serta anti malaria (Koesnoe et al., 2022). Kurangnya kadar vitamin D memperburuk aktivitas penyakit LES dan produksi autoantibodi (Hassanalilou et al., 2018). Selain itu juga berdampak pada Frekuensi eksaserbasi (flare) (Koesnoe et al., 2022).

Penderita LES juga berisiko terkena osteoporosis dan patah tulang, hal ini karena vitamin D berperan pada kondisi tulang. Selain defisiensi vitamin D, penyakit tulang pada penderita LES dapat disebabkan oleh lingkungan dan faktor hormon, pengobatan, proses inflamasi, dan penyakit ginjal. Selain itu, kekurangan vitamin D juga dapat melemahkan otot serta memberikan rasa cepat Lelah pada penderita LES (Hassanalilou et al., 2018). Oleh karena itu rendahnya kadar vitamin D pada penderita LES merupakan fator pemberat kekambuhan dan dapat meningkatkan morbiditas pasien LES (Witan et al., 2022).

Suplementasi vitamin D pada pasien LES direkomendasikan karena dapat meningkatan kadar vitamin D, dapat memperbaiki penanda inflamasi dan hemostatik, dan berpotensi memperbaiki secara klinis (Koesnoe et al., 2022).

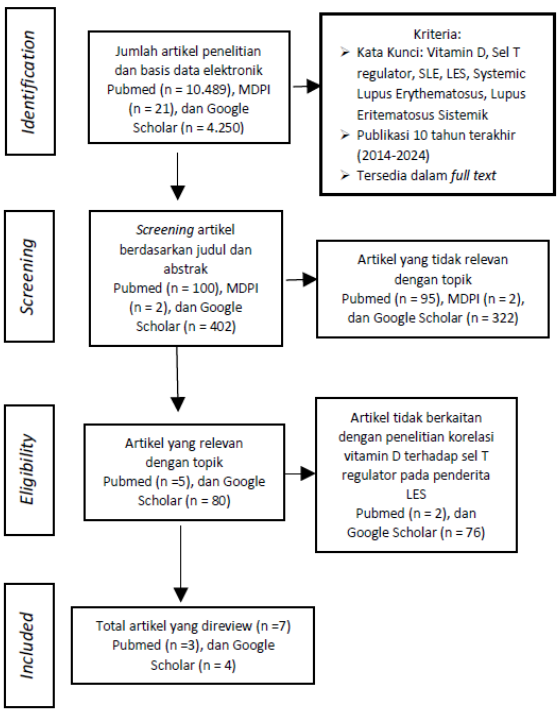
Subset sel T helper yang berfungsi untuk menekan respon imun tubuh, mencegah penyakit autoimun, dan mempertahankan homeostasis imun adalah sel T regulator (Treg) (Lee, 2018). Sel ini berasal dari timus (Fisher et al., 2019a). Walaupun ada beberapa Treg yang memiliki marka CD8+, mayoritas pengatur T adalah sel CD4+, dan secara umum, Treg dianggap sebagai sel T CD4+. Ada beragam subtipe Treg, namun yang paling penting dan perlu dipahami dengan baik adalah yang menunjukkan ekspresi faktor transkripsi utama yaitu FoxP3, serta tingkat yang tinggi dari marka permukaan yaitu CD25 (Prakoeswa et al., 2022). FoxP3 penting untuk pengembangan, stabilitas, dan fungsi Tregs. Untuk mempertahankan toleransi diri dengan menekan aktivasi dan perluasan limfosit auto-reaktif melalui interaksi sel-sel atau dengan mengeluarkan sitokin anti-inflamasi, sel T regulator memiliki peran penting dalam hal tersebut (Prakoeswa et al., 2022).

Pada penyakit LES terjadi disfungsi sel T regulator yang dimana berperan pada patogeneis penyakit ini (Li et al., 2019). Hal ini dapat berefek pada peningkatan respon imun berlebih sehingga menyebabkan autoimunitas, peningkatan produksi autoantibodi yang dapat mengembangkan gejala LES hingga meningkatkan risiko komplikasi, dapat memperburuk flare, nyeri sendi, dan gangguan organ internal akibat ketidakmampuan mengendalikan respon imun (Jiang et al., 2023). Imunoterapi berbasis Treg memiliki aplikasi yang menjanjikan untuk LES (Li et al., 2019). Imunoterapi konvensional berupa pemberian obat kortikosteroid atau/dan terapi imunosupresif sering digunakan untuk meningkatkan fungsi sel T regulator. Terapi denyut nadi kortikostroid dosis tinggi juga telah terbukti dapat meningkatkan diferensiasi sel T regulator. Treg spesifik antigen dapat dipicu dan diperluas dengan memberikan DCs tolerogenik autologus dengan autoantigenic peptida dan dapat dianggap sebagai jenis terapi Treg yang ditargetkan melawan autoimunitas (Tsai et al., 2023).

Walaupun sejumlah penelitian telah mengeksplorasi korelasi antara vitamin D dan sel T regulator pada penderita lupus eritematosus sistemik (LES), literatur yang ada masih terbatas, terutama dalam sepuluh tahun terakhir. Keterbatasan informasi ini menunjukkan adanya gap signifikan dalam pemahaman mengenai hubungan ini. Tinjauan sistematis ini bertujuan untuk mengisi kekurangan tersebut dengan mengintegrasikan dan menganalisis data dari penelitian-penelitian yang ada secara menyeluruh. Dengan pendekatan ini, diharapkan dapat memberikan wawasan yang lebih mendalam dan menyeluruh mengenai korelasi antara vitamin D dan sel T regulator pada LES, serta menyimpulkan implikasi praktis dari temuan tersebut untuk pengelolaan penyakit ini.

Metode

Penelitian ini merupakan review atau peninjauan dari berbagai literatur dalam bentuk jurnal penelitian mengenai korelasi kadar vitamin D terhadap sel T regulator penderita Lupus Eritematosus Sistemik (LES). Penelitian ini menggunakan metode scoping review untuk merangkum penelitian dari berbagai sumber serta bukti yang didapatkan secara cepat.



Gambar 1. Diagram PRISMA

Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis (PRISMA) merupakan pedoman yang dipilih dalam pemilihan artikel. Pencarian literatur dilakukan melalui sejumlah basis

data elektronik seperti PubMed, MDPI, dan Google scholar dengan menggunakan kata kunci yang sesuai, yaitu "Vitamin D" OR "Vitamin D Levels" OR "Vit D" AND " T Cells Regulatory" OR "Treg" AND "Systemic Lupus Erythematosus" OR "LES". Dalam penelusuran pustaka, kriteria inklusi meliputi artikel yang merupakan penelitian dalam jurnal nasional atau internasional, dipublikasikan dalam sepuluh tahun terakhir, subjek penelitian merupakan pasien LES, serta tersedia dalam bentuk *full text*. Sementara itu, kriteria eksklusi adalah artikel yang merupakan penelitian animal model, tidak dalam sepuluh tahun terakhir, dan tidak tersedia secara *full text*. Setelah pemilihan, literatur yang relevan kemudian disaring berdasarkan topik terkait dengan kadar vitamin D, sel T regulator, lupus eritematosus sistemik, dan korelasi antara vitamin D pada penderita LES. Mengikuti panduan PRISMA, terdapat tujuh artikel yang kemudian dianalisis.

Proses pemilihan dan penilaian kualitas artikel dilakukan dengan cermat untuk memastikan bahwa data yang digunakan relevan dan akurat. Pertama, artikel yang dipilih harus memuat data penelitian yang dilakukan dalam kurun waktu sepuluh tahun terakhir, yang fokus pada korelasi antara vitamin D dan sel T regulator pada penderita Lupus Eritematosus Sistemik (LES). Variabel utama yang dievaluasi meliputi vitamin D, sel T regulator, dan objek penelitian yaitu penderita LES. Setiap artikel kemudian dianalisis secara mendetail berdasarkan metode penelitian yang digunakan, hasil yang diperoleh, serta pembahasan yang disajikan. Analisis ini mencakup penilaian terhadap validitas metodologi, konsistensi hasil, dan kualitas interpretasi. Setelah semua artikel yang relevan dinilai, data dari artikel-artikel tersebut akan disintesis dan disajikan dalam tabel yang komprehensif. Tabel ini akan mempermudah perbandingan hasil dari berbagai studi dan membantu dalam menarik kesimpulan yang berbasis bukti tentang hubungan antara vitamin D dan sel T regulator pada penderita LES. Proses ini bertujuan untuk memberikan gambaran yang jelas dan menyeluruh mengenai tema penelitian yang sedang dikaji.

Hasil

Penelitian ini mengkaji artikel yang meneliti mengenai korelasi vitamin D terhadap sel T regulator penderita lupus eritematosus sistemik. Artikel dipilih berdasarkan judul, metode penelitian (kecuali animal model), dan sesuai dengan inklusi serta eksklusi. Artikel yang tidak sesuai dengan topik dan inklusi akan dikecualikan. Berikutnya dilakukan peninjauan kembali terhadap artikel penelitian yang terpilih, kemudian dilakukan penyesuaian, didapatkan tujuh artikel untuk penelitian ini. Terdapat ringkasan dari tujuh penelitian dari metode penelitian berbeda mengenai korelasi vitamin D terhadap sel T regulator pada penderita LES (Tabel 1). Dengan tidak banyaknya penelitian mengenai korelasi vitamin D terhadap sel T regulator pada penderita LES selama sepuluh tahun terakhir, diharapkan dengan tujuh artikel ini dapat mewakili dan mengurangi bias.

Tabel 1. Hasil review

Author dan Tahun Terbit	Tempat Penelitian	Metodologi Penelitian	Hasil dan Kesimpulan
Habeeb & Elkabarity (2014)	Mesir	- Subjek adalah 40 pasien LES (22 aktif dan 18 tidak aktif) dan 40 kontrol sehat - Desain penelitian *cross sectional* - Instrumen pengukuran persentase sel T regulator mengggunakan anti-CD4 [eBioscience, USA clone (RPA-T4)], anti-CD25 [eBioscience, USA clone (BC96)], and anti FOXP3 monoclonal antibodies [eBioscience, USA clone (PCH101)], yang dilakukan menggunakan flow cytometer EPICS XL Beckman - Instrumen pengurukuran kadar vitamin D menggunakan 25-OH VitD-EIA kit (Immundiagnostik; Bensheim and Biomedica, Vienna, Austria).	Tidak ada korelasi yang signifikan antara kadar serum vitamin D dengan persentase sel T regulator pada subjek LES karena dari hasil penelitian tidak terdeteksi adanya korelasi keduanya
Kalim et al. (2015)	Indonesia	- Subjek adalah pasien LES dan kontrol sehat - Desain penelitian *case control*	Tidak ada korelasi antara status vitamin D dan

		- Metode pengukuran serum kadar vitamin D adalah Enzyme Linked Immunosorbent Assay menggunakan kit ELISA dari Cusabio. - Instrumen pengukuran sel T regulator (CD4+CD25+FoxP3+) menggunakan flowcytometry menggunakan BD FACScalibur. Label CD4 menggunakan fluoresens PerCyP, CD25 menggunakan PE, dan FoxP3 menggunakan FITC.	persentase sel Treg karena meskipun rerata kadar vitamin D pada pasien LES lebih rendah daripada kontrol tetapi rerata persentase sel T regulator pada pasien LES lebih tinggi dibandingkan kontrol sehat
Piantoni et al. (2015)	Italia	- Subjek adalah 34 pasien LES dan 18 kontrol sehat - Desain penelitian RCT (*Randomized Controlled Trial)* - 16 Pasien diberikan *intensive regimen* (IR) (300.000 UI cholecalciferol pada awal dan 50.000 UI per bulan sebagai pemeliharaan, 850.000 UI per tahun) - 18 pasien dengan *standard regimen* (SR) (25.000 UI cholecalciferol setiap bulan, 300.000 UI setiap tahun). - Durasi penelitian selama 12 bulan - Teknik chemiluminescence digunakan untuk menentukan kadar serum vitamin D 25-OH (Penghubung 25-OH Vitamin D Assay oleh DiaSorin S.p.A., Saluggia, Italia). - Peneliti mengidentifikasi T-reg sebagai CD4þCD25highCD127low Sel-T, CD4 yang diinduksi perifer, CD25 tinggi, CD127 rendah, dan CR7 T-reg timus sebagai T-reg sebagai sel T dan CD4þCD25highCD127 Lupus sel TCD31 low.	Terdapat korelasi antara vitamin D terhadap sel T regulator pasien LES karena terdapat kenaikan persentase sel T regulator pada pasien yang diberikan IR dan SR setelah pemberian suplementasi selama 1 tahun
Banica et al. (2016)	Romania	- Subjek adalah 69 pasien LES dan 67 kontrol sehat - Desain penelitian *in vitro experimental* - Durasi penelitian 14-21 hari - Intervensi berupa pemberian 10 nmol/L 1α,25-dihidroksivitamin D3 pada PBMCs pasien LES - Instrumen pengukuran persentase sel T regulator menggunakan fluores cein isothiocyanate (FITC) conjugated anti-CD4, Phy coerythrin (PE) conjugated anti-CD25 and PE conjugated anti-Foxp3 monoclonal antibodies (BD Biosciences) - Vit D ditambahkan pada perawatan mingguan sel yang telah dicuci dan dipindahkan ke media kultur	Terdapat korelasi, pemberian vitamin D3 secara in vitro selama stimulasi kronis CD4+ sel t meningkatkan frekuensi sel T regulator (CD25high Foxp3+)
Marinho et al. (2017)	Portugal	- Subjek adalah 24 pasien LES - Desain penelitian *prospective cohort* - Intervensi berupa suplementasi vitamin D untuk mengamati efek pada ekspresi FoxP3 dan rasio FoxP3+/IL-17A - Durasi penelitian adalah 6 bulan - Pengukuran ekspresi FoxP3 dan Rasio FoxP3+/IL-17A menggunakan metode *Flow Cytometry* - Pemberian suplemen: 1. Hari 0: Vitamin D <50 nmol/l 50.000 UI cholecalciferol/minggu/8 minggu, kemudian 2000 U/hari. Vitamin D >75 nmol/L 2000 UI/hari.	Terdapat korelasi kadar vitamin D terhadap sel T regulator pasien LES, karena setelah pemberian suplementasi selama 6 bulan, terdapat peningkatan rasio sel T regulator pada pasien LES

		Vitamin D >50 nmol/L dan <75 nmol/L 4000 UI/hari/8 minggu, kemudian 2000 UI/hari. 2. Bulan ke-3: <50 nmol/L sebagai garis dasar. >50 nmol/L dan <75 nmol/L, menduplikasi garis dasar dosis per 8 minggu, kemudian 4000/hari. >75 nmol/L dan <125 nmol/L-dosis yang sama. >125 nmol/L - 50% pengurangan.	
Ghoryani et al. (2016)	Iran	- Subjek adalah 30 pasien LES (12 aktif dan 18 remisi) - Desain penelitian *in vitro experimental* - PMBC pasien LES diberikan intervensi 50 nM 1,25(OH)2 D3 - Sel T regulator dianalisis menggunakan flow cytometry (FACS Calibur, Becton Dick inson, San Jose, CA, USA)	Terdapat korelasi antara vitamin D dengan jumlah sel T regulator pasien LES, karena PBMC pasien LES yang diberikan 1,25(OH)2D3 menunjukkan peningkatan jumlah sel Treg
Jiang et al. (2023)	Meksiko	- Subjek adalah 82 pasien LES <18 tahun dan 60 kontrol sehat - Desain penelitian *cross sectional* - Pengukuran kadar serum 25(OH)D menggunakan metode The chemiluminescence dan alatnya disediakan oleh Siemens Healthcare Diagnostics Inc. (USA) - Instrumen identifikasi sel T regulator (CD4+CD25+FoxP3+) menggunakan ethylenediaminetetraacetic acid dipotassium (EDTA-K2) pada sample darah	Terdapat korelasi antara kadar 25(OH)D serum dan rasio sel T regulator pada pasien dengan LES masa kanak-kanak onset awal, karena saat kadar serum 25(OH)D pasien LES rendah, rasio sel T regulator lebih rendah dari kontrol sehat, begitupun sebaliknya.

Ketujuh penelitian di atas (Tabel 1) meneliti mengenai korelasi vitamin D terhadap sel T regulator pada penderita LES. Dari ketujuh penelitian tersebut juga menggunakan metode yang berbeda. Dari tabel di atas dapat dilihat bahwa terdapat kontradiksi antara dua penelitian dengan lima penelitian lainnya, dimana menurut dua penelitian tersebut tidak ada korelasi yang signifikan antara kadar vitamin D terhadap sel T regulator penderita LES. Meskipun begitu, ketujuh penelitian yang kami tinjau mendapatkan bahwa memang penderita LES memiliki kadar vitamin D yang lebih rendah dibandingkan dengan subjek kontrol, serta terdapat disfungsi sel T regulator pada penderita LES di sebagian besar penelitian. Selain itu terdapat beberapa kekurangan dalam artikel yang ditinjau, seperti tidak diimbuhkan secara jelas berapa jumlah subjek dan berapa lama durasi penelitiannya.

Pembahasan

Peran Vitamin D terhadap Imunitas Tubuh

Vitamin D merupakan vitamin larut lemak yang terdapat dalam beberapa makanan, seperti dalam makanan laut dan telur. 80-90% sumber utama vitamin D sintesisnya di kulit setelah diserap radiasi ultraviolet B oleh 7-dehidrokolterol (Magro et al., 2021). Vitamin D bekerja melalui reseptor nuklir (VDR) yang ada di sebagian besar sel, dan dapat mengatur transkripsi lebih dari 200 gen. Oleh karena itu, vitamin D memiliki beberapa peran tambahan, termasuk fungsi neuromuskuler dan kekebalan tubuh, modulasi pertumbuhan sel dan pengurangan peradangan (Magro et al., 2021).

Tubuh cenderung untuk bereaksi terlalu banyak terhadap peradangan, tetapi vitamin D dapat mengubah reaksi ini menjadi lebih terkontrol. Vitamin D mengurangi pertumbuhan sel-sel T, mengatur pembuatan senyawa-senyawa kekebalan tubuh, dan mempengaruhi bagaimana kelompok sel T berbeda dalam merespon. Hal Ini mengubah sistem kekebalan tubuh dari respons peradangan kuat menjadi respons yang lebih menenangkan. Vitamin D juga membantu dalam memproduksi jenis sel T yang disebut sel T regulator (Treg), yang berperan dalam menahan peradangan. Semua ini mungkin menjadi alasan mengapa vitamin D dapat membantu melindungi tubuh dari penyakit autoimun (Charoenngam & Holick, 2020).

Vitamin D mempengaruhi berbagai jenis sel dalam sistem kekebalan tubuh dengan beberapa cara. Pada sel dendritik, vitamin D mengurangi ekspresi molekul MHC kelas II dan molekul kostimulasi, yang penting untuk memicu respons imun. Pada monosit dan makrofag, vitamin D dalam bentuk 1,25D mengikat reseptor vitamin D (VDR) dan membentuk kompleks dengan retinoid-X receptor (RXR), sehingga mempengaruhi fungsi sel-sel ini. Di sisi lain, vitamin D mempengaruhi diferensiasi sel T dengan menekan pembentukan tipe Th1 dan Th17 serta mendukung pembentukan tipe Th2 dan Treg. Selain itu, vitamin D mengatur produksi sitokin, mengurangi sitokin inflamasi, dan meningkatkan sitokin antiinflamasi. Pada sel B, vitamin D menghambat diferensiasi, proliferasi, dan produksi antibodi, termasuk antibodi yang dihasilkan oleh sel T pembantu yang terpapar vitamin D. Dengan demikian, vitamin D berperan penting dalam mengontrol dan menyeimbangkan respon kekebalan tubuh (Ao et al., 2021).

Peran Sel T regulator dalam Imunitas Tubuh

Sel Treg adalah jenis sel penting untuk menjaga toleransi kekebalan tubuh dan regulasi toleransi kekebalan tubuh (Tsai et al., 2023). Mereka tidak hanya mengatur tanggapan kekebalan yang salah dan memelihara toleransi terhadap diri sendiri, tetapi juga mencegah reaksi berlebihan dari sistem kekebalan tubuh (Ekaputra Handoko et al., 2017). Sel dendritik yang belum matang bisa memicu pembentukan sel T regulator (Treg), yang berperan penting menjadi pencegah terjadinya autoimun serta peradangan kronis. Sel dendritik tolerogenik bisa memicu berbagai jenis sel Treg tergantung pada kondisi dan faktor tolerogenik yang dihadapi selama proses perkembangan (Fiyouzi et al., 2023).

Gen-gen tertentu yang terlibat dalam aktivasi sel T regulator dan interferon tipe I telah diidentifikasi sebagai faktor risiko untuk kerentanan terhadap salah satu penyakit autoimun yaitu lupus eritematosus sistemik (LES) (Yin et al., 2022). Salah satu gen yang penting dalam konteks ini adalah FoxP3, yang mengkode faktor transkripsi krusial untuk pengembangan dan fungsi sel T regulator. Variasi dalam gen FoxP3 sering dikaitkan dengan gangguan fungsi Tregs pada pasien SLE, karena FoxP3 berperan dalam menginduksi ekspresi molekul-molekul penting seperti IL-2, CD25, CTLA-4, dan miR-155 dalam sel Tregs (Côrte-Real et al., 2022).

Peran Vitamin D terhadap Sel T regulator

Vitamin D3 dapat merangsang sel Vitamin D secara signifikan dengan memengaruhi fungsi dan regulasi sel T regulator (Tregs) terutama melalui aksinya pada reseptor vitamin D (VDR). VDR, reseptor nuklir, bertindak sebagai faktor transkripsi yang memodulasi ekspresi gen sebagai respons terhadap pengikatan vitamin D. Interaksi ini sangat penting untuk menjaga homeostasis kekebalan tubuh dan menangkal peradangan. Salah satu studi utama menunjukkan bagaimana vitamin D meningkatkan ekspresi VDR pada sel T CD3+, subset penting dari sel T yang mencakup Treg. Studi ini menemukan bahwa efek terapeutik vitamin D memerlukan reseptor glukokortikoid fungsional (GR), yang mengindikasikan adanya interaksi antara jalur pensinyalan GR dan VDR yang sangat penting untuk memediasi efek imunomodulator vitamin D pada sel T (Bagnoud et al., 2023).

Vitamin D3 dapat merangsang sel dendritik yang tolerogenik untuk memproduksi IL-10, yang kemudian mengaktifkan sel T CD4+ dan Treg yang spesifik terhadap antigen. Tingkat 1,25(OH)2D yang tinggi bisa memicu FOXP3, faktor transkripsi kunci dalam pembentukan dan fungsi Tregs CD4+, yang memiliki peran antiinflamasi (Fisher et al., 2019). Prietl et al. (2014) membuktikan adanya peningkatan rasio sel T regulator pada 60 orang sehat setelah diberikan suplemen cholecalciferol selama 12 minggu (140.000 IU/bulan). Kenaikan rasio sel T regulator akibat pemberian suplementasi vitamin D ini juga berpengaruh pada penderita LES, sesuai dengan hasil penelitian Piantoni et al. (2015); Banica et al. (2016); dan Marinho et al. (2017).

Vitamin D3 yang tinggi juga terkait dengan peningkatan jumlah Tregs yang berperan dalam mengontrol respon autoimun dan allograft dengan cara menghasilkan sitokin seperti IL-10 dan TGF-beta, serta dengan melepaskan zat-zat seperti granzim dan perforin (Fisher et al., 2019). Hal tersebut menunjukkan bahwa, jumlah dan fungsi sel T regulator dapat meningkat karena vitamin D3. Meskipun terdapat bukti bahwa vitamin D dapat meningkatkan jumlah atau fungsi sel T regulator pada penderita LES, penting untuk mempertimbangkan faktor-faktor seperti dosis optimal, durasi pengobatan, dan kemungkinan efek samping (Rosen et al., 2016).

Korelasi Vitamin D terhadap Sel T regulator pada Penderita LES

Pada imun adaptif, vitamin D menjadi penghambat tindakan respon imun, seperti pada pematangan sel dendritik, pematangan dan diferensiasi sel B, aktivitas Th1, dan fungsi Treg. Vitamin D meningkatkan ekspresi VDR pada sel T CD4+, termasuk Treg, dengan melindungi VDR dari degradasi proteasom. Regulasi ini sangat penting untuk aktivitas transkripsi VDR yang tepat, yang mengarah pada peningkatan aktivasi gen yang mendukung fungsi Treg. Treg bertanggung jawab untuk menekan respons imun yang berlebihan, yang sangat penting dalam kondisi seperti SLE di mana sistem kekebalan tubuh secara keliru menyerang jaringan tubuh sendiri (Kongsbak et al., 2014).

Pada pasien LES, jumlah dan fungsi sel T regulator diketahui kurang atau biasa disebut dengan disfungsi, sehingga terjadi perkembangan autoimunitas dan kerusakan toleransi imun (Mizui & Tsokos, 2018). Zhang et al. (2018) menemukan bahwa proporsi sel T regulator lebih rendah pada penderita LES dibanding dengan kontrol sehat khususnya pada "CD25-positive". Rendahnya proporsi sel T regulator pada pasien LES ini juga sejalan dengan beberapa penelitian yang kami tinjau, bahwa memang penderita LES memiliki persentase atau rasio dan fungsi sel T regulator yang lebih rendah dibandingkan dengan kontrol sehat.

Defisiensi vitamin D pada penderita lupus eritematosus sistemik yang membuat terjadinya disfungsi pada sel T regulator dapat memberikan efek terhadap penyakit itu sendiri, seperti memperparah frekuensi flare (Koesnoe et al., 2022), menyebabkan nyeri sendi, meningkatkan risiko implikasi dan penyakit tulang, dan membuat adanya gangguan internal (Jiang et al., 2023). Terdapat hormon untuk meningkatkan ekspresi gen VDR yaitu hormon progesteron, hormon ini membuat sel T lebih responsif terhadap bentuk aktif vitamin D yaitu kalsitriol. Peningkatan sensitivitas ini memungkinkan regulasi yang lebih baik dari Tregs dan penekanan subset sel T pro-inflamasi, seperti Th1 dan Th17, yang sering kali meningkat pada penyakit autoimun seperti SLE. Interaksi ini menunjukkan bahwa regulasi hormonal VDR dapat menjadi target terapi yang potensial untuk meningkatkan toleransi imun pada pasien SLE (Thangamani et al., 2015).

Untuk menginduksi perkembangan sel T regulator, dapat diberikan pengobatan 1,25(OH)2D pada sel dendritik. Hal ini membuat terjadinya peningkatan ekspresi pada FoxP3+ dan fungsi sel T regulator (Fisher et al., 2019). Vitamin D juga dapat meningkatkan fungsi penekan Treg dengan meningkatkan produksi IL-10 dan TGF-β (Liberto et al., 2019). Dengan begitu vitamin D dapat menguntungkan untuk pengobatan pasien LES (Kalim et al., 2015). Pada pasien LES, suplementasi vitamin D telah terbukti dapat mengembalikan fungsi Treg (Piantoni et al., 2015).

Batasan dalam tinjauan ini adalah tidak banyaknya penelitian mengenai korelasi vitamin D terhadap sel T regulator pada penderita LES pada sepuluh tahun terakhir, serta terdapat beberapa artikel yang tidak mencantumkan jelas berapa lama penelitiannya pada artikel, sehingga faktor-faktor tersebut mungkit berefek pada hasil tinjauan ini. Perlu dilakukan pemantauan status vitamin D terhadap para penderita LES disertai dengan edukasi pentingnya konsumsi makanan mengandung vitamin D atau suplementasi yang sudah dibuktikan bahwa dapat meningkatkan fungsi sel T regulator untuk menjaga keseimbangan kadar vitamin D pada tubuh.

Kesimpulan

Penelitian ini menunjukkan inkonsistensi mengenai korelasi antara vitamin D dan sel T regulator pada penderita lupus eritematosus sistemik (LES). Dua artikel berbeda menyatakan pendapat yang bertentangan mengenai hubungan.

Saran, untuk mengatasi inkonsistensi dalam studi mengenai korelasi antara vitamin D dan sel T regulator pada penderita Lupus Eritematosus Sistemik (LES), maka diperlukan penelitian selanjutnya menggunakan desain yang lebih konsisten dengan ukuran sampel yang memadai. Penelitian harus mengeksplorasi berbagai faktor seperti dosis vitamin D, status kesehatan, dan karakteristik individu yang mungkin mempengaruhi hasil. Meta-analisis dapat digunakan untuk menggabungkan temuan dari berbagai studi untuk mengidentifikasi pola yang konsisten, sementara pelatihan peneliti tentang metodologi terkini dapat meningkatkan kualitas studi.

Deklarasi Konflik Kepentingan

Tidak ada konflik kepentingan baik dari penulis maupun instansi dengan penelitian, atau publikasi pada artikel ini.

Daftar Pustaka

Amrein, K., Scherkl, M., Hoffmann, M., Neuwersch-Sommeregger, S., Köstenberger, M., Tmava Berisha, A., Martucci, G., Pilz, S., & Malle, O. (2020). Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. In European Journal of Clinical Nutrition (Vol. 74, Issue 11, pp. 1498–1513). Springer Nature. https://doi.org/10.1038/s41430-020-0558-y

Ao, T., Kikuta, J., & Ishii, M. (2021). The effects of vitamin D on immune system and inflammatory diseases. In Biomolecules (Vol. 11, Issue 11). MDPI. https://doi.org/10.3390/biom11111624

Bagnoud, M., Remlinger, J., Massy, M., Lodygin, D., Salmen, A., Chan, A., Lühder, F., & Hoepner, R. (2023). In Vivo and In Vitro Evidence for an Interplay between the Glucocorticoid Receptor and the Vitamin D Receptor Signaling. Cells, 12(18). https://doi.org/10.3390/cells12182291

Banica, L. M., Besliu, A. N., Pistol, G. C., Stavaru, C., Vlad, V., Predeteanu, D., Ionescu, R., Stefanescu, M., & Matache, C. (2016). Dysregulation of anergy-related factors involved in regulatory T cells defects in Systemic Lupus Erythematosus patients: Rapamycin and Vitamin D efficacy in restoring regulatory T cells. International Journal of Rheumatic Diseases, 19(12), 1294–1303. https://doi.org/10.1111/1756-185X.12509

Charoenngam, N., & Holick, M. F. (2020). Immunologic effects of vitamin D on human health and disease. In Nutrients (Vol. 12, Issue 7, pp. 1–28). MDPI AG. https://doi.org/10.3390/nu12072097

Côrte-Real, B. F., Arroyo Hornero, R., Dyczko, A., Hamad, I., & Kleinewietfeld, M. (2022). Dissecting the role of CSF2RB expression in human regulatory T cells. Frontiers in Immunology, 13. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1005965

Ekaputra Handoko, R., Suheryanto, R., Dwijo Murdiyo Bagian Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, M., & Sakit Saiful Anwar Malang, R. (2017). Laporan Penelitian Pengaruh vitamin D3 terhadap kadar vitamin D (25(OH)D) dan sel T regulator pada rinitis alergi (Vol. 47, Issue 2).

Fanouriakis, A., Tziolos, N., Bertsias, G., & Boumpas, D. T. (2021). Update in the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. In Annals of the Rheumatic Diseases (Vol. 80, Issue 1, pp. 14–25). BMJ Publishing Group. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218272

Fisher, S. A., Rahimzadeh, M., Brierley, C., Gration, B., Doree, C., Kimber, C. E., Cajide, A. P., Lamikanra, A. A., & Roberts, D. J. (2019a). The role of Vitamin D in increasing circulating T regulatory cell numbers and modulating T regulatory cell phenotypes in patients with inflammatory disease or in healthy volunteers: A systematic review. PLoS ONE, 14(9). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222313

Fiyouzi, T., Pelaez-Prestel, H. F., Reyes-Manzanas, R., Lafuente, E. M., & Reche, P. A. (2023). Enhancing Regulatory T Cells to Treat Inflammatory and Autoimmune Diseases. In International Journal of Molecular Sciences (Vol. 24, Issue 9). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). https://doi.org/10.3390/ijms24097797

Ghoryani, M., Sahebari, M., Mahmoudi, M., Abdollahi, N., Reihani, H., Rabe, S. Z. T., Tabasi, N., & Rastin, M. (2016). Immunomodulatory vitamin D effects on regulatory T-cells and cytokines in an in vitro study on patients with systemic lupus erythematosus. Food and Agricultural Immunology, 27(3), 377–387. https://doi.org/10.1080/09540105.2015.1109612

Habeeb, R. A., & Elkabarity, R. H. (2014). Serum vitamin D and peripheral T-regulatory cells in systemic lupus erythematosus and their relation with disease activity. Egyptian Rheumatology and Rehabilitation, 41(4), 167–171. https://doi.org/10.4103/1110-161x.147359

Hassanalilou, T., Khalili, L., Ghavamzadeh, S., Shokri, A., Payahoo, L., & Bishak, Y. K. (2018). Role of vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus incidence and aggravation.

In Autoimmunity Highlights (Vol. 9, Issue 1). Springer-Verlag Italia s.r.l. https://doi.org/10.1007/s13317-017-0101-x

Jiang, L. J., Rong, Z. H., & Zhang, H. F. (2023). The changes of Treg and Th17 cells relate to serum 25(OH)D in patients with initial-onset childhood systemic lupus erythematosus. Frontiers in Pediatrics, 11. https://doi.org/10.3389/fped.2023.1228112

Jiao, H., Acar, G., Robinson, G. A., Ciurtin, C., Jury, E. C., & Kalea, A. Z. (2022). Diet and Systemic Lupus Erythematosus (SLE): From Supplementation to Intervention. In International Journal of Environmental Research and Public Health (Vol. 19, Issue 19). MDPI. https://doi.org/10.3390/ijerph191911895

Kalim, H., Handono, K., & Hasanah, D. (n.d.-a). Hubungan Kadar Vitamin D Dengan Jumlah Sel T regulator Pada Pasien Lupus Eritematosus Sistemik. http://rjls.ub.ac.id

Kalim, H., Handono, K., & Hasanah, D. (n.d.-b). Hubungan Kadar Vitamin D Dengan Jumlah Sel T regulator Pada Pasien Lupus Eritematosus Sistemik. http://rjls.ub.ac.id

Koesnoe, S., Khoirunnisa, D., Shabrina Awanis, G., & Larasati, A. (n.d.). Peran Vitamin D dalam Aktivitas Penyakit Lupus Eritematosus Sistemik (LES) (Vol. 35).

Kongsbak, M., Von Essen, M. R., Boding, L., Levring, T. B., Schjerling, P., Lauritsen, J. P. H., Woetmann, A., Ødum, N., Bonefeld, C. M., & Geisler, C. (2014). Vitamin D up-regulates the vitamin D receptor by protecting it from proteasomal degradation in human CD4+ T cells. PLoS ONE, 9(5). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096695

Lee, G. R. (2018). The balance of th17 versus treg cells in autoimmunity. In International Journal of Molecular Sciences (Vol. 19, Issue 3). MDPI AG. https://doi.org/10.3390/ijms19030730

Li, W., Deng, C., Yang, H., & Wang, G. (2019). The regulatory T cell in active systemic lupus erythematosus patients: A systemic review and meta-analysis. Frontiers in Immunology, 10(FEB). https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00159

Liberto, D. Di, Scazzone, C., Rocca, G. La, Cipriani, P., Lo, M., Ruscitti, P., Agnello, L., Ciaccio, M., Dieli, F., Giacomelli, R., Triolo, G., Ciccia, F., Sireci, G., & Guggino, G. (2019). S-76. In Clin Exp Rheumatol (Vol. 8).

Magro, R., Saliba, C., Camilleri, L., Scerri, C., & Borg, A. A. (2021). Vitamin D supplementation in systemic lupus erythematosus: relationship to disease activity, fatigue and the interferon signature gene expression. BMC Rheumatology, 5(1). https://doi.org/10.1186/s41927-021-00223-1

Marinho, A., Carvalho, C., Boleixa, D., Bettencourt, A., Leal, B., Guimarães, J., Neves, E., Oliveira, J. C., Almeida, I., Farinha, F., Costa, P. P., Vasconcelos, C., & Silva, B. M. (2017). Vitamin D supplementation effects on FoxP3 expression in T cells and FoxP3+/IL-17A ratio and clinical course in systemic lupus erythematosus patients: a study in a Portuguese cohort. Immunologic Research, 65(1), 197–206. https://doi.org/10.1007/s12026-016-8829-3

Mizui, M., & Tsokos, G. C. (2018). Targeting regulatory T cells to treat patients with systemic lupus erythematosus. In Frontiers in Immunology (Vol. 9, Issue APR). Frontiers Media S.A. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00786

Piantoni, S., Andreoli, L., Scarsi, M., Zanola, A., Dall'Ara, F., Pizzorni, C., Cutolo, M., Airò, P., & Tincani, A. (2015). Phenotype modifications of T-cells and their shift toward a Th2 response in patients with systemic lupus erythematosus supplemented with different monthly regimens of Vitamin D. Lupus, 24(4–5), 490–498. https://doi.org/10.1177/0961203314559090

Prietl, B., Treiber, G., Mader, J. K., Hoeller, E., Wolf, M., Pilz, S., Graninger, W. B., Obermayer-Pietsch, B. M., & Pieber, T. R. (2014). High-dose cholecalciferol supplementation significantly increases peripheral CD4+ Tregs in healthy adults without negatively affecting the frequency of other immune cells. European Journal of Nutrition, 53(3), 751–759. https://doi.org/10.1007/s00394-013-0579-6

Ramona Sigit Prakoeswa, F., Hidayat, S., Aditya Adhi Satria, Y., & Shabrina Awanis, G. (2022). 06 HIGEIA 6 (1) (2022) Higeia Journal Of Public Health Research And Development. https://doi.org/10.15294/higeia.v6i1.50196

Rosen, Y., Daich, J., Soliman, I., Brathwaite, E., & Shoenfeld, Y. (2016). Vitamin D and autoimmunity. In Scandinavian Journal of Rheumatology (Vol. 45, Issue 6, pp. 439–447). Taylor and Francis Ltd. https://doi.org/10.3109/03009742.2016.1151072

Singh, R. R., & Yen, E. Y. (2018). SLE mortality remains disproportionately high, despite improvements over the last decade. In Lupus (Vol. 27, Issue 10, pp. 1577–1581). SAGE Publications Ltd. https://doi.org/10.1177/0961203318786436

Suzan, R. (n.d.-a). Korelasi antara asupan vitamin d dengan kadar 25(oh)d serum pada pasien lupus eritematosus sistemik perempuan dewasa.

Thangamani, S., Kim, M., Son, Y., Huang, X., Kim, H., Lee, J. H., Cho, J., Ulrich, B., Broxmeyer, H. E., & Kim, C. H. (2015). Cutting Edge: Progesterone Directly Upregulates Vitamin D Receptor Gene Expression for Efficient Regulation of T Cells by Calcitriol. The Journal of Immunology, 194(3), 883–886. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1401923

Tian, J., Zhang, D., Yao, X., Huang, Y., & Lu, Q. (2023). Global epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comprehensive systematic analysis and modelling study. Annals of the Rheumatic Diseases, 82(3), 351–356. https://doi.org/10.1136/ard-2022-223035

Tsai, Y. G., Liao, P. F., Hsiao, K. H., Wu, H. M., Lin, C. Y., & Yang, K. D. (2023). Pathogenesis and novel therapeutics of regulatory T cell subsets and interleukin-2 therapy in systemic lupus erythematosus. In Frontiers in Immunology (Vol. 14). Frontiers Media SA. https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1230264

Witan, K. Y., Arsita, E., & Silalahi, T. D. A. (2022). Kadar 25(OH)D pada Pasien Lupus Eritematosus Sistemik di Indonesia. Jurnal Kedokteran Meditek, 28(2), 193–198. https://doi.org/10.36452/jkdoktmeditek.v28i2.2267

Yin, X., Kim, K., Suetsugu, H., Bang, S. Y., Wen, L., Koido, M., Ha, E., Liu, L., Sakamoto, Y., Jo, S., Leng, R. X., Otomo, N., Kwon, Y. C., Sheng, Y., Sugano, N., Hwang, M. Y., Li, W., Mukai, M., Yoon, K., … Bae, S. C. (2022). Biological insights into systemic lupus erythematosus through an immune cell-specific transcriptome-wide association study. Annals of the Rheumatic Diseases, 81(9), 1273–1280. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2022-222345

Zhang, S. X., Ma, X. W., Li, Y. F., Lai, N. L., Huang, Z. H., Fan, K., Wang, C. H., & Li, X. F. (2018). The Proportion of Regulatory T Cells in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-Analysis. Journal of Immunology Research, 2018. https://doi.org/10.1155/2018/7103219