

## **Pengaruh Pemberian Vitamin D terhadap Perbaikan Gejala Klinis pada Penderita Dermatitis Atopik di Poliklinik Kulit dan Kelamin Rumah Sakit Umum Daerah dr. Zainoel Abidin Tahun 2018: Uji Klinis Ketersamaran Ganda**

**Nanda Earlia<sup>1\*</sup>, Mimi Maulida<sup>1</sup>, Arie Hidayati<sup>1</sup>, Rovy Pratama<sup>2</sup>**

- <sup>1</sup>. Bagian/KSM Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala/Rumah Sakit Umum Daerah dr. Zainoel Abidin, Banda Aceh – Indonesia
- <sup>2</sup>. Unit Penelitian Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh – Indonesia

\*E-mail: [nandaearliansc@gmail.com](mailto:nandaearliansc@gmail.com)

### **Abstrak**

Dermatitis atopik (DA) merupakan masalah yang sering muncul pada negara berkembang dan sedang berkembang. DA merupakan penyakit inflamasi kronik pada kulit yang terjadi pada 15% sampai 25% pada anak dan 3% pada dewasa. Penyakit ini menyebabkan morbiditas dan memiliki efek pada kualitas hidup. Tujuan utama dilakukannya penelitian ini adalah untuk mengetahui efek vitamin D pada derajat keparahan DA pada anak. Penelitian dilakukan di poliklinik kesehatan kulit dan kelamin rumah sakit umum daerah dr. Zainoel Abidin Banda Aceh selama 4 bulan dimulai sejak 15 Mei hingga 15 September 2018. Penelitian ini merupakan penelitian uji klinis desain paralel. Sebanyak 68 penderita DA terlibat dalam penelitian ini dan dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok yang mendapat vitamin D 600 IU selama 28 hari dan kelompok tanpa suplementasi vitamin D dengan jumlah masing – masing kelompok 34 orang. Seluruh pasien yang terlibat mendapatkan terapi standar berupa steroid topikal dan antihistamin secara oral. Tingkat keparahan gejala klinis sebelum dan setelah pengobatan diukur menggunakan *Scoring Dermatitis Atopic* (SCORAD). Data hasil penelitian dianalisis menggunakan analisis statistik tidak berpasangan dengan tingkat kepercayaan 95%. SCORAD penderita DA yang mendapat suplementasi vitamin D selama 28 hari dengan terapi standar ( $13,8 \pm 6,39$ ) lebih baik dibandingkan dengan kelompok yang tidak mendapat vitamin D  $20,6 \pm 7,94$  dengan tingkat kemaknaan  $p < 0,001$ . Vitamin D merupakan prohormon yang memiliki fungsi utama mengatur keseimbangan kalsium tubuh. Sebagai imunoregulasi, vitamin D memiliki dua fungsi penting sebagai hormon sekosteroid pada regulasi hemostasis kalsium pada tubuh dan sebagai zat esensial organik yang sangat penting terhadap respons imun. Suplementasi vitamin D selama 28 hari lebih efektif menurunkan derajat keparahan DA pada anak dibandingkan terapi standar.

Kata kunci: *Vitamin D, Dermatitis Atopik, SCORAD*

### **1. Pendahuluan**

Dermatitis atopik merupakan masalah yang sering muncul pada negara berkembang dan sedang berkembang. Dermatitis atopik atau eksema atopik merupakan penyakit kulit kronik yang sering dijumpai pada bayi dan anak yang didasari oleh faktor herediter dan lingkungan dengan gejala eritema, papula, vesikel, krusta, skuama dan pruritus yang hebat. Pada kebanyakan penderita dermatitis atopik terdapat reaksi kulit yang didasari oleh imunoglobulin E (IgE) dan mempunyai kecenderungan untuk menderita asma, rhinitis atau keduanya dikemudian hari dan dikenal sebagai allergic-march. (Santosa, 2007, Boguniewicz and Leung, 2009)

Angka kejadian dermatitis atopik masih cukup tinggi, 15% sampai 25% terjadi pada anak-anak dan 3% pada dewasa. (Kim and Leung, 2012) Prevalensi dermatitis atopik sekitar 18,1% pada anak usia

3 sampai 5 tahun.(Cole et al., 2014) Dermatitis atopik menyebabkan morbiditas dan memiliki efek terhadap kualitas hidup.(Peroni et al., 2008) Sekitar 85% pasien dengan dermatitis atopik muncul pada masa kanak-kanak dan 70% pasien dengan dermatitis atopik berat berkembang menjadi asma atau rhinitis. (Kim and Leung, 2012)

Pada dermatitis atopik dijumpai defek pada imunitas bawaan karena kurangnya antimicrobial peptide (AMP) pada daerah kulit yang meradang. Pemberian vitamin D pada dermatitis atopik dapat meningkatkan ekspresi AMP pada kulit. Penelitian Hata, dkk menerangkan pemberian diet vitamin D dapat meningkatkan fungsi imunitas bawaan pada kulit dermatitis atopik semenjak dibuktikan secara in vitro bahwa vitamin D dapat merangsang pembentukan AMP pada tubuh. Pemberian vitamin D oral memberikan reaksi dalam menurunkan ekspresi sitokin Th-2 dengan dijumpainya peningkatan vitamin D pada serum.

Vitamin D merupakan prohormon yang memiliki fungsi utama mengatur keseimbangan kalsium tubuh. Sebagai imunoregulasi, vitamin D memiliki dua fungsi penting sebagai hormon sekosteroid pada regulasi hemostasis kalsium pada tubuh dan sebagai zat esensial organik yang sangat penting terhadap respons imun. Vitamin D sebagai imunomodulator berfungsi untuk mengembalikan dan memperbaiki keadaan patologik menjadi normal kembali dengan cara menekan fungsi imun yang berlebihan (imunosupresi).

Beberapa studi mendapatkan efek vitamin D terhadap dermatitis atopik pada anak. Penelitian di Mesir tahun 2011 melaporkan hubungan defisiensi vitamin D terhadap derajat keparahan dermatitis atopik. Hata dkk menerangkan pemberian diet vitamin D dapat meningkatkan fungsi imunitas bawaan pada kulit dermatitis atopik dibuktikan secara in vitro bahwa vitamin D dapat merangsang pembentukan AMP pada tubuh. (Hata et al., 2008) Pemberian vitamin D oral memberikan reaksi dalam menurunkan ekspresi sitokin Th-2 dengan dijumpainya peningkatan vitamin D pada serum. (Hartmann et al., 2011) Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efek pengobatan vitamin D dalam mengurangi derajat keparahan dermatitis atopik pada anak

## **2. Metode Penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian uji klinis (clinical trials) desain paralel dengan matching. Uji klinis adalah penelitian eksperimental terencana yang dilakukan pada manusia. Peneliti pada penelitian uji klinis akan memberikan perlakuan atau intervensi pada peserta atau subjek penelitian, lalu efek dari perlakuan yang diberikan tersebut diukur dan dianalisis.

### **2.1. Populasi dan Sampel Penelitian**

Populasi penelitian ini adalah seluruh penderita Dermatitis Atopik yang berobat di Poliklinik Kulit dan Kelamin Rumah Sakit Umum Dearah dr. zainoel Abidin Banda Aceh. Sampel penelitian ini adalah penderita Dermatitis Atopik memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi serta berobat di Poliklinik Kulit dan Kelamin Rumah Sakit Umum Dearah dr. zainoel Abidin Banda Aceh selama periode waktu penelitian.

Untuk menentukan jumlah sampel minimal dalam penelitian ini, peneliti menggunakan tabel Krejcie & Morgan berdasarkan data dari populasi tahun 2016 yaitu sebanyak 90 penderita dermatitis atopi yang berobat di RSUDZA. Berdasarkan keterangan tersebut, jumlah sampel penelitian ini adalah 73 orang yang selanjutnya dibagi kedalam dua kelompok: 37 orang dalam kelompok perlakuan (mendapat suplementasi vitamin D) dan 36 orang dalam kelompok kontrol (tidak mendapat suplementasi vitamin D).

Subjek penelitian dalam penelitian ini adalah penderita Dermatitis Atopik memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi serta berobat di Poliklinik Kulit dan Kelamin Rumah Sakit Umum Dearah dr. zainoel Abidin Banda Aceh selama periode waktu penelitian hingga jumlah sampel terpenuhi. Setelah subjek penelitian terpilih, akan dilakukan penyamaran dua arah (double blind) yang bertujuan untuk menghindari subjektifitas peneliti terhadap subjek penelitian. Penelitian ini akan melibatkan pihak ketiga yang nantinya akan menentukan subjek penelitian masuk kedalam kelompok perlakuan atau kelompok kontrol serta akan dilakukan penilaian pada masing – masing kelompok tanpa sepengetahuan peneliti dan subjek penelitian.

### 2.3. Kriteria Penelitian

a. Kriteria Inklusi

- Usia 1 – 18 tahun
- Mendapatkan terapi standar untuk dermatitis atopik
- Tidak mendapatkan terapi kortikosteroid topikal, antibiotik oral atau topikal, antivirus oral serta calcineurin inhibitor topikal minimal 1minggu sebelum penelitian.

b. Kriteria Eksklusi

- Mendapat terapi immunosupresif sistemik, kemoterapi, terapi sinar, calcineurin inhibitor oral selama 30 hari sebelum kunjungan ke poliklinik.
- Memiliki riwayat penyakit ginjal, batu ginjal, hiperparatiroidisme, sarkoidosis, tuberkulosis dan limfoma.
- Menolak menjadi subjek penelitian

### 3. Hasil dan Pembahasan

Jumlah subjek penelitian yang terkumpul berjumlah 68 orang yang terbagi menjadi dua kelompok penelitian yaitu kelompok vitamin D (+) dan kelompok vitamin D (-) yang pada masing-masing kelompok terdiri dari 34 subjek penelitian. Jumlah subjek yang sudah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian ini tercantum pada tabel 1.

Data yang disajikan pada tabel 1 menggambarkan jenis kelamin dan penilaian SCORAD masing – masing kelompok penelitian. Kelompok vitamin D memiliki persentase jenis kelamin laki – laki dan perempuan yang sama yakni 50%, sedangkan pada kelompok tanpa vitamin, jenis kelamin perempuan lebih dominan dibandingkan laki – laki dengan persentase 67,6%. Sebanyak 19 orang (55,9 %) pasien pada kelompok yang mendapat vitamin D memiliki SCORAD derajat sedang dan 21 orang (61,8%) pada kelompok yang tidak mendapat vitamin D memiliki SCORAD derajat ringan. Pada hari ke 28, SCORAD kedua kelompok didominasi oleh derajat ringan dengan persentase masing – masing 97,1% dan 73,5%.

Tabel 2 menyajikan data distribusi pengukuran SCORAD masing – masing kelompok. Pengukuran SCORAD hari pertama pada kelompok vitamin D (+) memiliki rata – rata  $33,1 \pm 12,37$  yang selanjutnya menjadi  $13,8 \pm 6,39$  pada hari ke- 28. Sedangkan pada kelompok vitamin D (-), pengukuran SCORAD hari pertama memiliki rata – rata  $24,2 \pm 9,11$  dan kemudian menjadi  $20,6 \pm 7,94$  pada hari ke- 28. Selisih perbedaan rata – rata sebelum dan sesudah penelitian kelompok vitamin D (+) lebih signifikan menurun dibandingkan dengan kelompok vitamin D (-) yaitu 19,3.

Berdasarkan hasil uji normalitas data pada tabel 3 menggunakan uji Shapiro-Wilk, didapatkan seluruh data berdistribus normal kecuali SCORAD hari pertama pada kelompok Vit D ( $p < 0,05$ )

yang berdistribusi tidak normal. Sehingga dengan demikian, uji utama yang digunakan dalam penelitian ini menggunakan uji t tidak berpasangan.

**Tabel 1** Data demografi penelitian

Karakteristik Subjek	Kelompok Vitamin D (+)		Kelompok Vitamin D (-)	
	Frekuensi	Persentase	Frekuensi	Persentase
Jenis Kelamin				
Laki – laki	17	50 %	11	32,2 %
Perempuan	17	50 %	23	67,6 %
SCORAD H-1				
Ringan	13	38,2 %	21	61,8 %
Sedang	19	55,9 %	13	28,2 %
Berat	2	5,9 %	-	-
SCORAD H-28				
Ringan	33	97,1 %	25	73,5
Sedang	1	2,9 %	9	26,5
Berat	-	-	-	-

**Tabel 2** Distribusi pengukuran SCORAD masing – masing kelompok

Waktu SCORAD	Pengukuran	Rerata ± SD	Median	Rentang	
				Minimum	Maksimum
Kelompok Vitamin D (+)					
	Hari – 1 ( <i>pre</i> )	33,1 ± 12,37	28,8	18,4	62,4
	Hari – 28 ( <i>post</i> )	13,8 ± 6,39	13,1	4,2	30,2
Kelompok Vitamin D (-)					
	Hari – 1 ( <i>pre</i> )	24,2 ± 9,11	23,7	10,2	46,6
	Hari – 28 ( <i>post</i> )	20,6 ± 7,94	21	8,5	40,7

**Tabel 3** Uji normalitas data

SCORAD	Jumlah	Nilai p*
Kelompok Vitamin D (+)		
Hari – 1 ( <i>pre</i> )	34	0,008
Hari – 28 ( <i>post</i> )	34	0,178
Kelompok Vitamin D (-)		
Hari – 1 ( <i>pre</i> )	34	0,195
Hari – 28 ( <i>post</i> )	34	0,112

**Tabel 4** Uji efektivitas suplementasi vitamin D untuk mengurangi derajat keparahan dermatitis atopik pada anak dibandingkan dengan plasebo

	Rerata (minimum-maksimum)	Nilai p*
Vitamin D (+) (n = 34)	13,87 (4,2 – 30,2)	<0,001
Vitamin D (-) (n = 34)	20,68 (8,5 – 40,7)	

\* uji t tidak berpasangan

Hasil uji efektivitas suplementasi vitamin D untuk mengurangi derajat keparahan dermatitis atopik pada anak dibandingkan dengan plasebo disajikan pada tabel 5.4 menggunakan uji t tidak berpasangan. Secara statistik, terdapat perbedaan yang bermakna antara pemberian suplementasi vitamin D untuk mengurangi derajat keparahan dermatitis atopik pada anak selama 28 hari dibandingkan dengan plasebo ( $p < 0,05$ ).

Dermatitis atopik merupakan penyakit dermatosis inflamasi kronis yang umum terjadi, dimana secara klinis bermanifestasi sebagai pruritus, plak ekzema, dan kerusakan lapisan sawar kulit (*epidermal barrier*). Umumnya dermatitis atopik terjadi pada masa kanak-kanak, akan tetapi sebanyak 10% dapat bertahan hingga usia remaja dan dewasa. (Boguniewicz and Leung, 2011, Eichenfield et al., 2012) Prevalensi penyakit ini di Amerika Serikat berkisar antara 10% hingga 20% pada usia kanak-kanak dan 1% hingga 3% pada usia dewasa. (Mesquita et al., 2013, Amestejani et al., 2012)

Vitamin D merupakan vitamin larut dalam lemak yang utamanya dihasilkan oleh kulit. Saat terjadi paparan radiasi sinar ultraviolet B (UVB), *7-dehydrocholesterol* akan diubah menjadi vitamin D3 (*cholecalciferol*). Vitamin D juga dapat ditemukan dalam makanan dan suplemen seperti vitamin D2 (*ergocalciferol*) atau vitamin D3. Kulit tidak dapat menghasilkan vitamin D2. (Russell, 2012)

Vitamin D akan meningkatkan absorpsi kalsium di usus serta berhubungan dengan metabolisme tulang. Defisiensi vitamin ini pada anak-anak menyebabkan penyakit ricket. Sebagai tambahan, vitamin D juga berperan dalam mekanisme regulasi sistem imun bawaan dan didapat (*innate and adaptive immune system*). (Russell, 2012, Reinholz and Schaubert, 2012) Data penelitian saat ini membuktikan bahwa vitamin D berperan pada lebih dari 200 ekspresi gen yang berbeda dalam tubuh. (Mesquita et al., 2013)

Dalam hati, vitamin D2 dan D3 akan dihidroksilasi oleh enzim *25-hydroxylase* menjadi *25-hydroxylasevitamin D* atau *calcidiol* [ $25(\text{OH})\text{D}$ ]. Pada tubulus ginjal,  $25(\text{OH})\text{D}$  dihidroksilasi oleh enzim *1 $\alpha$ -hydroxylase* (CYP27B1) menjadi *1,25 dihydroxyvitamin D* atau *calcitriol* [ $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ] yang merupakan bentuk aktif dari vitamin D serta berikatan dengan reseptor vitamin D (RVD) di nukleus jaringan target. Reseptor vitamin D diekspresikan lebih dari 30 jaringan dan organ. Selain itu, enzim *1 $\alpha$ -hydroxylase* juga diekspresikan oleh organ selain ginjal (ekstra renal), termasuk saluran cerna, kulit, pembuluh darah, sel epitel payudara, osteoblas dan osteoklas. (Arabi et al., 2010)

*Calcidiol* atau  $25(\text{OH})\text{D}$  dalam serum perlu diukur untuk menentukan kadar vitamin D secara keseluruhan. Dalam sirkulasi, *calcidiol* merupakan bentuk biologi inaktif dari vitamin D, dimana memiliki waktu paruh 2-3 minggu dan kadarnya 1000 kali lipat lebih banyak dibandingkan  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . Lebih dari 95%  $25(\text{OH})\text{D}$  yang diukur dalam serum merupakan  $25(\text{OH})\text{D}_3$ . (Arabi et al., 2010)

*Calcitriol* atau  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  secara lokal dihasilkan oleh jaringan payudara, kolon dan prostat yang meregulasi proliferasi sel, diferensiasi, apoptosis dan angiogenesis. Hal tersebut menjelaskan bahwa defisiensi vitamin D berhubungan dengan peningkatan resiko malignansi pada organ tersebut. *Calcitriol* yang dihasilkan oleh ginjal akan mengurangi produksi renin dan menstimulasi sekresi insulin oleh sel  $\beta$  pankreas.(Arabi et al., 2010) Berbagai fungsi kulit diregulasi oleh  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  dan/atau reseptornya, seperti diantaranya: inhibisi proliferasi keratinosit dan stimulasi diferensiasinya termasuk pembentukan sawar permeabel serta meningkatkan fungsi imunitas bawaan dan siklus folikel rambut.(Bikle, 2011)

Penelitian pada abad 21 telah banyak membuktikan bahwa kadar vitamin D yang adekuat berhubungan dengan penurunan resiko berbagai jenis kanker, infeksi bakteri, rematoid arthritis, penyakit *Crohn's*, penyakit periodontal, sklerosis multipel, asma, dermatitis atopik, diabetes tipe 1, sindrom metabolic, penyakit kardiovaskular, stroke, penyakit arteri perifer, hipertensi, penyakit ginjal kronis, kelemahan otot, gangguan kognitif, penyakit *Alzheimer's*, depresi dan kematian prematur.(Glade, 2013)

*Hypovitaminosis D* merupakan permasalahan yang dapat terjadi pada seluruh kalangan usia khususnya di negara berkembang. *Hypovitaminosis D* menjadi salah satu penyebab masalah kesehatan terbanyak pada anak, seperti penyakit infeksi dan malnutrisi. Negara yang memiliki prevalensi *Hypovitaminosis* tertinggi adalah Cina, Mongolia, Sub-Sahara Afrika, Timur Tengah dan Amerika Selatan, khususnya anak-anak, wanita, dan usia tua. Diperkirakan sebanyak 50% anak di Cina dan Mongolia menderita *Hypovitaminosis*.(Arabi et al., 2010)

**Tabel 5** Referensi kadar serum 25(OH)D

Status Vitamin D	Konsentrasi 25(OH)D serum
Defisiensi	< 20 ng/mL
Insufisiensi	20 – 29,9 ng/mL
Normal	30 – 100 ng/mL

Terdapat berbagai faktor yang terlibat dalam proses terjadinya dermatitis atopik, yang mana penelitian ini berfokus untuk mengetahui peran suplementasi vitamin D pada penderita dermatitis atopik. Selain berperan dalam hemostasis kalsium, vitamin D dalam berbagai penelitian telah dibuktikan berperan sebagai imunomodulator dan diferensiasi seluler. Vitamin D juga berhubungan dengan produksi peptide antimikroba atau *antimicrobial peptide* (AMP) oleh keratinosit. Vitamin D dan analognya berperan dalam manajemen penyakit dermatitis atopik, psoriasis, vitiligo, jerawat dan *rosacea*.(Peroni et al., 2011, Mutgi and Koo, 2013, Miller and Gallo, 2010)

Berbagai penelitian dilakukan untuk mengevaluasi prevalensi dan derajat keparahan dermatitis atopik pada pasien defisiensi vitamin D. Oren *et.al.* pada tahun 2008 dalam studi *case-control* terhadap 290 pasien obesitas, mengamati kejadian dermatitis atopik meningkat 5 kali lipat pada pasien defisiensi vitamin D dibandingkan dengan kelompok normal ( $p < 0,05$ ). (Oren et al., 2008) Pada tahun 2011, Peroni et.al. juga membuktikan hal yang sama, bahwa kadar serum 25(OH)D anak yang menderita dermatitis atopik derajat ringan lebih tinggi dibanding derajat sedang atau berat ( $p < 0,05$ ). Data tersebut membuktikan bahwa defisiensi vitamin D berhubungan derajat keparahan dermatitis atopik.(Peroni et al., 2011) Sama halnya dengan survei nutrisi yang dilakukan terhadap penderita dermatitis atopik ( $n=132$ ) dan individu sehat ( $n=132$ ), membuktikan bahwa kelompok penderita dermatitis atopik memiliki asupan vitamin D lebih rendah dibandingkan

dengan kelompok sehat walaupun tidak dilakukan pengukuran kadar serum vitamin D.(Solvoll et al., 2000)

Iklim dan sinar matahari (radiasi ultraviolet) terlibat dalam perjalanan penyakit dermatitis atopik. Penelitian yang dilakukan oleh Byremo *et.al.* terhadap 30 anak berusia 4-13 tahun penderita dermatitis atopik derajat berat yang dipilih secara acak di negara Norwegia (subartik/iklim sedang), selanjutnya sebanyak 4 orang anak dibawa ke daerah tropis selama 4 minggu dan 26 lainnya tetap di Norwegia. Penelitian tersebut membuktikan bahwa pasien yang pasien yang dibawa ke daerah tropis menunjukkan penurunan tanda dan gejala klinis serta meningkatkan indeks kualitas hidup setelah evaluasi selama 3 bulan ( $p < 0,0005$ ). Selain itu, kolonisasi *S. aureus* juga berkurang pada bulan pertama dan bulan ketiga ( $p = 0,001$  dan  $p = 0,005$ ) secara berurutan. Penggunaan kortikosteroid lokal berkurang pada kelompok dermatitis atopik yang dibawa ke daerah tropis.(Byremo et al., 2006)

Secara biologis, terdapat berbagai bukti yang mendukung adanya hubungan antara kadar serum vitamin D dan prevalensi dermatitis atopik, khususnya derajat keparahan penyakit. Vitamin D terlibat dalam mekanisme regulasi sistem imun bawaan dan didapat. RVD terdapat pada berbagai sel, termasuk pada keratinosit dan sejumlah sel pada sistem imun.(Peroni et al., 2011, Amestejani et al., 2012)

1,25(OH)<sub>2</sub>D menghambat proliferasi sel T (khususnya sel Th1 yang menghasilkan *interferon-gamma*, *interleukin* (IL)-2 dan aktivasi makrofag) dan sel Th17 yang menghasilkan IL-17 dan IL-22. Sebagai tambahan, regulasi sel CD4 + / CD25 + T akan diperkuat oleh 1,25(OH)<sub>2</sub>D yang akan menstimulasi produksi IL-10, sehingga akan mengurangi perkembangan sel Th1 dan Th17.(Mesquita et al., 2013)

Selain itu, vitamin D juga terlibat dalam produksi AMP, yang merupakan antibiotik endogen yang memegang peranan penting dalam patogenesis inflamasi penyakit kulit seperti dermatitis atopik dan psoriasis.(Reinholz and Schaubert, 2012) Pada studi in vitro dibuktikan bahwa 1,25(OH)<sub>2</sub>D menginduksi ekspresi *cathelicidin* pada keratinosit yang merupakan AMP spektrum luas, sehingga meningkatkan aktivitas antimikroba dalam melawan *S. aureus* dan secara selektif mengurangi ekspresi *cutaneous lymphocyte – association antigens*. Sebuah penelitian membuktikan adanya peningkatan kadar *cathelicidin* yang signifikan pada 14 lesi kulit penderita dermatitis atopik derajat sedang dan berat setelah pemberian 4.000 IU vitamin D oral selama 21 hari. Kadar rata-ratanya berubah dari 3,53 RCU (*relative copy unit*) menjadi 23,91 RCU setelah suplementasi ( $p < 0,01$ ). *Cathelicidin* pada kulit normal atau bukan penderita dermatitis atopik juga mengalami peningkatan, namun tidak signifikan ( $p > 0,05$ ). (Hata et al., 2008) Hasil penelitian tersebut membuktikan bahwa suplementasi vitamin D per oral menginduksi produksi *cathelicidin* pada kulit penderita dermatitis atopik.(Arabi et al., 2010)

Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Buchau *et.al.* (2009) juga membuktikan hal yang sama, dimana ekspresi AMP yang rendah pada sampel kulit penderita dermatitis atopik berhubungan dengan ekspresi gen B-cell lymphoma (Bcl)-3 yang berlebihan. Biopsi kulit penderita dermatitis atopik memiliki lebih banyak Bcl-3 mRNA dibandingkan biopsi kulit normal. Ekspresi gen Bcl-3 berkurang setelah suplementasi vitamin D ( $p = 0,077$ ). (Büchau et al., 2009)

Fototerapi UVB juga terbukti efektif dalam manajemen dermatitis atopik. Studi saat ini membuktikan bahwa vitamin D yang diinduksi oleh UVB akan mengurangi gejala dan derajat keparahan penyakit. Penelitian terhadap pasien dermatitis atopik (n = 18), psoriasis (n = 18) dan normal (n = 15) yang diberikan fototerapi UVB menunjukkan bahwa biopsi kulit penderita

dermatitis atopik memiliki AMP lebih banyak dibandingkan kelompok kontrol.(Mutgi and Koo, 2013, Vähävihi et al., 2010)

Matheson *et.al.* (2010) menunjukkan bahwa individu dengan defisiensi vitamin D akan mengalami peningkatan resiko infeksi *methicillin-resistant S. aureus* (MRSA).(Matheson et al., 2010) Akan tetapi, belum diketahui secara pasti apakah suplementasi vitamin D dapat mengurangi kolonisasi MRSA.(Mesquita et al., 2013)

*Calcitriol* [1,25(OH)<sub>2</sub>D] diketahui memodulasi proliferasi dan diferensiasi keratinosit. Studi eksperimental pada hewan coba oleh Hong *et.al.* (2008) mengamati perbaikan sawar kulit (*skin barrier*) yang cepat pada kelompok yang diberikan fototerapi UVB (*narrowband UVB phototherapy*), dimana secara histologis ditemukan kadar *filaggrin* dan *involucrin* yang tinggi pada populasi tersebut. Fototerapi menginduksi vitamin D yang diperkirakan berperan dalam akselerasi penyembuhan sawar epidermis.(Mesquita et al., 2013)

Russel (2012) mengevaluasi kadar 25(OH)D dalam serum dan stratum korneum pada 83 pasien wanita berusia 18 – 45 tahun. Kesimpulan dari penelitian tersebut adalah pasien yang memiliki kadar hidrasi kulit rendah juga memiliki kadar vitamin D yang rendah ( $p = 0,02$ ). (Russell, 2012)

Penelitian uji klinis ketersamaran ganda dengan kontrol plasebo (*randomized, double blind, control-placebo trial*) yang dilakukan pada 30 penderita dermatitis atopik yang diberikan vitamin D 1.600 IU / hari dan 30 penderita lainnya mendapat plasebo. Setelah 60 hari, kelompok yang mendapat terapi vitamin D menunjukkan perbaikan yang signifikan tanpa menghiraukan derajat keparahannya ( $p < 0,05$ ). Pada kelompok plasebo, tidak ditemukan adanya perbaikan yang signifikan ( $p > 0,05$ ). Kadar serum 25(OH)D pada kelompok yang diberikan vitamin D meningkat secara signifikan dibandingkan kadar awalnya ( $p = 0,001$ ). Penelitian tersebut menyimpulkan bahwa suplementasi vitamin D dapat menyembuhkan dermatitis atopik.(Amestejani et al., 2012) Sama halnya dengan penelitian tersebut, penelitian ini yang menyimpulkan bahwa pemberian suplementasi vitamin D selama 28 hari lebih efektif dibandingkan plasebo dalam mengurangi derajat keparahan dermatitis atopik pada anak ( $p < 0,001$ ).

Penelitian lainnya mengevaluasi efek suplementasi vitamin D dan E terhadap manifestasi klinis dermatitis atopik. Jumlah subjek yang terlibat dalam uji klinis ketersamaran ganda dengan kontrol plasebo ini berjumlah 45 orang yang dievaluasi menggunakan SCORAD. Gejala klinis menurun secara signifikan setelah 60 hari pemberian vitamin D atau E atau keduanya ( $p = 0,004$ ). (Javanbakht et al., 2011)

Walaupun telah banyak penelitian yang membuktikan adanya efektifitas suplementasi vitamin D terhadap perbaikan gejala dan derajat keparahan dermatitis atopik, penggunaan vitamin D dalam aplikasi klinis masih menimbulkan kontroversi. Penelitian yang dipublikasikan oleh Agnieska tahun 2017 gagal membuktikan manfaat vitamin D dalam mengurangi derajat keparahan dermatitis atopik, dikarenakan tidak adanya perbedaan indeks imunologi yang bermakna seperti fenotipe: CD3, CD4, CD8, CD4/CD8, CD19, CD16/56, *natural killer T cells*, *anti-CD3 human leukocyte antigen*, persentase limfosit, eosinofil dan kadar IgE.(Lipińska-Opałka et al., 2017)

#### 4. Kesimpulan

Kesimpulan penelitian ini adalah suplementasi vitamin D selama satu bulan lebih efektif menurunkan derajat keparahan dermatitis atopik pada anak dibandingkan plasebo.

## Daftar Pustaka

- Amestejani, M., Salehi, B. S., Vasigh, M., Sobhkhiz, A., Karami, M., Alinia, H., Kamrava, S. K., Shamspour, N., Ghalehbaghi, B. & Behzadi, A. H. Vitamin D Supplementation In The Treatment Of Atopic Dermatitis: A Clinical Trial Study. *Journal Of Drugs In Dermatology* 2012; Jdd, 11, 327-330.
- Arabi, A., El Rassi, R. & Fuleihan, G. E.-H. Hypovitaminosis D In Developing Countries—Prevalence, Risk Factors And Outcomes. *Nature Reviews Endocrinology* 2010; 6, 550-561.
- Bikle, D. D. Vitamin D Metabolism And Function In The Skin. *Molecular And Cellular Endocrinology*, 2011;347: 80-89.
- Boguniewicz, M. & Leung, D. Atopic Dermatitis. In: Atkinson, F., Bochner, B., Busse, W., Holgate, S., Lemaske, R. & Simons, F. (Eds.) *Middleton's Allergy Principles & Practice* 7ed. Mosby.2009
- Boguniewicz, M. & Leung, D. Y. Atopic Dermatitis: A Disease Of Altered Skin Barrier And Immune Dysregulation. *Immunological Reviews* 2011; 242: 233-246.
- Büchau, A. S., Macleod, D. T., Morizane, S., Kotol, P. F., Hata, T. & Gallo, R. L. Bcl-3 Acts As An Innate Immune Modulator By Controlling Antimicrobial Responses In Keratinocytes. *Journal Of Investigative Dermatology* 2009; 129: 2148-2155.
- Byremo, G., Rød, G. & Carlsen, K. Effect Of Climatic Change In Children With Atopic Eczema. *Allergy* 2006; 61: 1403-1410.
- Cole, C., Kroboth, K., Schurch, N. J., Sandilands, A., Sherstnev, A., O'regan, G. M., Watson, R. M., Mclean, W. I., Barton, G. J. & Irvine, A. D. Filaggrin-Stratified Transcriptomic Analysis Of Pediatric Skin Identifies Mechanistic Pathways In Patients With Atopic Dermatitis. *Journal Of Allergy And Clinical Immunology*, 2014; 134: 82-91.
- Eichenfield, L. F., Ellis, C. N., Mancini, A. J., Paller, A. S. & Simpson, E. L. Atopic Dermatitis: Epidemiology And Pathogenesis Update. *Seminars In Cutaneous Medicine And Surgery*, 2012. Wb Saunders, S3-S5.
- Glade, M. J. Vitamin D: Health Panacea Or False Prophet? *Nutrition* 2013; 29:37-41.
- Hartmann, B., Heine, G., Babina, M., Steinmeyer, A., Zügel, U., Radbruch, A. & Worm, M. 2011. Targeting The Vitamin D Receptor Inhibits The B Cell-Dependent Allergic Immune Response. *Allergy* 2011; 66: 540-548.
- Hata, T. R., Kotol, P., Jackson, M., Nguyen, M., Paik, A., Udall, D., Kanada, K., Yamasaki, K., Alexandrescu, D. & Gallo, R. L. Administration Of Oral Vitamin D Induces Cathelicidin Production In Atopic Individuals. *The Journal Of Allergy And Clinical Immunology* 2008; 122, 829.
- Javanbakht, M. H., Keshavarz, S. A., Djalali, M., Siassi, F., Eshraghian, M. R., Firooz, A., Seirafi, H., Ehsani, A. H., Chamari, M. & Mirshafiey, A. 2011. Randomized Controlled Trial Using Vitamins E And D Supplementation In Atopic Dermatitis. *Journal Of Dermatological Treatment* 2011; 22: 144-150.
- Kim, B. E. & Leung, D. Y. 2012. Epidermal Barrier In Atopic Dermatitis. *Allergy, Asthma & Immunology Research* 2012;4: 12-16.
- Lipińska-Opałka, A., Wawrzyniak, A., Lewicki, S., Zdanowski, R. & Kalicki, B. Evaluation Of Immune Indices And Serum Vitamin D Content In Children With Atopic Dermatitis, 2017
- Matheson, E. M., Mainous Iii, A. G., Hueston, W. J., Diaz, V. A. & Everett, C. J. Vitamin D And Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* Nasal Carriage. *Scandinavian Journal Of Infectious Diseases* 2010; 42: 455-460.
- Mesquita, K. D. C., Igreja, A. C. D. S. M. & Costa, I. M. C. Atopic Dermatitis And Vitamin D: Facts And Controversies. *Anais Brasileiros De Dermatologia* 2013;88: 945-953.
- Miller, J. & Gallo, R. L. Vitamin D And Innate Immunity. *Dermatologic Therapy* 2010; 23: 13-22.
- Mutgi, K. & Koo, J. Update On The Role Of Systemic Vitamin D In Atopic Dermatitis. *Pediatric Dermatology* 2013;30:303-307.
- Oren, E., Banerji, A. & Camargo Jr, C. A. Vitamin D And Atopic Disorders In An Obese Population Screened For Vitamin D Deficiency. *Journal Of Allergy And Clinical Immunology* 2008; 121: 533-534.

- Peroni, D., Piacentini, G., Bodini, A., Rigotti, E., Pigozzi, R. & Boner, A. Prevalence And Risk Factors For Atopic Dermatitis In Preschool Children. *British Journal Of Dermatology* 2008; 158: 539-543.
- Peroni, D., Piacentini, G., Cametti, E., Chinellato, I. & Boner, A. Correlation Between Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels And Severity Of Atopic Dermatitis In Children. *British Journal Of Dermatology* 2011;164:1078-1082.
- Reinholz, M. & Schaubert, J. 2012. Vitamin D And Innate Immunity Of The Skin. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1946;137: 2385-2389.
- Russell, M. Assessing The Relationship Between Vitamin D3 And Stratum Corneum Hydration For The Treatment Of Xerotic Skin. *Nutrients* 2012; 4:1213-1218.
- Santosa, H. Dermatitis Atopik. In: Akib, A., Munasir, Z. & Kurniati (Eds.) *Buku Ajar Alergi-Imunologi Anak*. Jakarta: Ikatan Dokter Anak Indonesia, 2007
- Solvoll, K., Soyland, E., Sandstad, B. & Drevon, C. Dietary Habits Among Patients With Atopic Dermatitis. *European Journal Of Clinical Nutrition* 2000; 54, 93.
- Vähävihi, K., Ala-Houhala, M., Peric, M., Karisola, P., Kautiainen, H., Hasan, T., Snellman, E., Alenius, H., Schaubert, J. & Reunala, T. Narrowband Ultraviolet B Treatment Improves Vitamin D Balance And Alters Antimicrobial Peptide Expression In Skin Lesions Of Psoriasis And Atopic Dermatitis. *British Journal Of Dermatology* 2010; 163: 321-328.