



Hubungan Defisiensi Vitamin D dengan Keparahan Pemfigus Vulgaris

Laporan Kasus Berbasis Bukti

Rudi Chandra,¹ Widyaningsih Oentari²

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Prima Indonesia, Medan, ²Rumah Sakit Umum Materna, Medan, Indonesia

ABSTRAK

Latar Belakang: Pemfigus vulgaris (PV) merupakan penyakit bulosa autoimun kulit dan membran mukosa yang jarang, disebabkan oleh IgG-autoantibodi yang secara langsung menyerang desmoglein dan menyebabkan akantolisis. Rendahnya kadar vitamin D telah dikaitkan dengan keparahan penyakit pemfigus. Peran vitamin D pada perkembangan PV karena efek regulasi sistem imun dengan menekan fungsi sel Th1 dan menginduksi aktivitas sel Th2, sehingga meningkatkan sitokin yang berhubungan dengannya. Selain itu, vitamin D juga dapat meningkatkan populasi sel Treg yang berperan menekan sistem imun dan mencegah penyakit autoimun. *Evidence-based case report* ini bertujuan untuk mengetahui hubungan defisiensi vitamin D dengan keparahan penyakit PV. **Metode:** Penelusuran artikel dilakukan di Pubmed dan Cochrane berdasarkan pertanyaan klinis dan pemilihan artikel sesuai kriteria inklusi dan eksklusi. Artikel yang terpilih ditelaah kritis berdasarkan aspek *validity, importance, dan applicability*. **Hasil:** Didapatkan 1 artikel *cross-sectional* oleh Moravvej, *et al*, yang melaporkan defisiensi vitamin D berhubungan dengan PAAS kutaneus yang lebih tinggi (OR 1,36 (1,11-1,66); $p < 0,01$) dan total PAAS kutaneus yang lebih tinggi (OR 1,24 (1,08-1,41); $p < 0,01$). Studi ini dinyatakan sah, penting, dan dapat diterapkan pada pasien kami. **Simpulan:** Defisiensi vitamin D berhubungan dengan keparahan PV.

Kata Kunci: Defisiensi vitamin D, pemfigus vulgaris

ABSTRACT

Background: Pemphigus vulgaris (PV) is a rare autoimmune bullous disease of the skin and mucous membranes, caused by IgG-autoantibodies that directly attack desmoglein, causing acantholysis. Low vitamin D level has been associated with PV's severity. The role of vitamin D in the development of PV is due to its regulatory effect on the immune system by suppressing Th1-cells function and inducing Th2-cell activity, thereby increasing the associated cytokines. Vitamin D can also increase the population of Treg-cells that play a role in suppressing the immune system and preventing autoimmune diseases. This evidence-based case report aims to determine the relationship of vitamin D deficiency with the severity of PV. **Method:** Relevant articles were searched through Pubmed and Cochrane based on clinical questions and selected according to inclusion and exclusion criteria. Selected articles were analyzed critically based on validity, importance, and applicability. **Results:** One cross-sectional article by Moravvej, *et al*, reported vitamin D deficiency was associated with higher cutaneous PAAS (OR 1.36 (1.11-1.66); $p < 0.01$) and total cutaneous PAAS (OR 1.24 (1.08-1.41); $p < 0.01$). This study was valid, important, and applicable to our patients. **Conclusion:** Vitamin D deficiency is associated with the severity of PV. **Rudi Chandra, Widyaningsih Oentari. Correlation between Vitamin D Deficiencies with Pemphigus Vulgaris Severity**

Keywords: Pemphigus vulgaris, vitamin D deficiency



Mermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Pemfigus merupakan bagian dari penyakit bulosa autoimun pada kulit dan membran mukosa yang jarang.^{1,2} Pemfigus vulgaris (PV) merupakan varian klinis pemfigus yang paling sering ditemukan. Insiden tahunan PV berkisar 0,76 sampai 16,1 per satu juta populasi, tergantung area geografis dan etnik.³ Prevalensi PV lebih sering pada wanita, dengan rasio pria/wanita berkisar dari 1:1,5 di Israel dan Iran sampai 1:4 di Tunisia.² PV dapat mengenai semua usia dengan *onset* penyakit

40-60 tahun.² Gambaran klinis PV berupa bula kendur yang dapat terjadi di hampir seluruh permukaan kulit (terutama badan, paha, lipatan ketiak, kulit kepala, dan wajah), tetapi secara khusus tidak mengenai telapak tangan dan kaki.^{1,3} Lesi kulit PV dapat gatal atau sangat nyeri.^{1,2} Lesi oral terjadi pada 90% kasus, ditandai dengan erosi yang sangat nyeri, terutama di area mukosa bukal dan palatum, bibir, dan gusi.³

Rendahnya kadar vitamin D telah dikaitkan

dengan berbagai kelainan autoimun, dan beberapa peneliti telah menghubungkan kadar vitamin D dengan pemfigus.^{4,5} Peran vitamin D pada PV karena efek regulasi sistem imun yang menekan fungsi sel Th1 dan menginduksi aktivitas sel Th2, sehingga meningkatkan sitokin yang berhubungan dengannya. Selain itu, vitamin D juga dapat meningkatkan populasi sel Treg yang berperan menekan sistem imun dan menghalangi penyakit autoimun.⁴ Rendahnya kadar vitamin D mungkin tidak hanya menjadi

Alamat Korespondensi email: rudichandra1989@gmail.com



ANALISIS



pencetus PV, tetapi juga memengaruhi progresivitas PV. Laporan dan hasil penelitian peran vitamin D pada PV masih sedikit, juga kontroversial. Oleh karena itu, penulis ingin mengetahui hubungan defisiensi vitamin D dengan keparahan penyakit PV.

PERTANYAAN KLINIS

Seorang wanita, berusia 52 tahun, dirawat dengan keluhan timbul lepuh berisi cairan yang nyeri di seluruh tubuh sejak 1 minggu. Awalnya, keluhan berupa lenting kemerahan di punggung, cepat membesar menjadi lepuh berisi cairan, bertambah banyak, dan menyebar ke area tubuh lainnya, seperti bibir, dada, perut, tungkai, dan kulit kepala. Lepuh berisi cairan mudah pecah menjadi luka kemerahan yang perih. Riwayat keluarga dengan penyakit serupa atau autoimun lainnya disangkal. Pada pemeriksaan fisik, keadaan umum penderita tampak sakit, sulit makan karena luka dan lepuh di mulut, kesadaran kompos mentis, gizi baik, tanda vital dalam batas normal. Pada pemeriksaan dermatologis, ditemukan bula ber dinding kendur dengan dasar eritematosa dan erosi multipel di regio labia oris inferior. Makula eritema disertai erosi, ekskoriase, dan krusta di regio submandibularis, *collis* sinistra, supraklavikular bilateral, torakalis, abdominalis, vertebralis, glutealis, *brachii* dan *antebrachii* bilateral, kruris bilateral, dan kulit kepala. Berdasarkan penilaian *pemphigus disease area index* (PDAI), total skor aktivitas penyakit pasien ini adalah 28 (sedang). Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan kadar 25(OH)D3 15,3 ng/mL, sehingga disimpulkan mengalami defisiensi vitamin D (normal 30-100 ng/mL). Pada pemeriksaan histopatologi biopsi kulit ditemukan epitel skuamosa berlapis yang sebagian mengalami hiperkeratosis dan atrofi, sebagian mengalami spongiosis dan akantolisis suprabasal. Sel-sel epidermis suprabasal terpisah dari sel-sel basal membentuk celah dan bula, dengan gambaran "row of tombstones" pada dasar bula. Pasien didiagnosis pemfigus vulgaris dengan defisiensi vitamin D.

Pasien diberi terapi kompres basah dengan larutan NaCl 0,9% per 4 jam, vitamin D oral 1.000 IU per hari, dan *methylprednisolone* IV 62,5 mg/24 jam. Setelah 5 hari pengobatan, bula tidak bertambah, sebagian besar luka sudah kering dan membaik, dan pasien dipulangkan untuk rawat jalan. Prognosis pasien ini adalah *quo ad vitam - bonam, quo*

ad functionam - bonam, quo ad sanationam - dubia.

Berdasarkan kasus di atas, didapatkan pertanyaan klinis: Pada pasien dengan pemfigus vulgaris, apakah defisiensi vitamin D memengaruhi keparahan penyakit dibandingkan tanpa defisiensi vitamin D?

- P : Pasien dengan pemfigus vulgaris
 - I : Defisiensi vitamin D
 - C : Tidak ada defisiensi vitamin D
 - O : Menurunkan keparahan penyakit
- Jenis pertanyaan klinis: Prognostik

METODE

Dilakukan penelusuran literatur di Pubmed dan Cochrane pada 5 Agustus 2021 dengan menggunakan kata kunci '*pemphigus vulgaris*' AND '*vitamin D deficiency*' AND '*disease severity*' dengan sinonim dan istilah terkait (Tabel 1).

SELEKSI

Didapatkan 2 artikel dari hasil pencarian. Seleksi dilakukan dengan filter ganda, berdasarkan judul/abstrak dan peninjauan ulang berdasarkan kriteria inklusi. Satu artikel ditemukan sesuai dengan pertanyaan klinis

EBCR ini Bagan.

HASIL

Pencarian artikel dari Pubmed dan Cochrane menggunakan kata kunci yang tertera pada Tabel 1; didapatkan 2 artikel melalui Pubmed dan 0 artikel dari Cochrane. Kemudian, dilakukan seleksi artikel berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, didapatkan 1 artikel yang relevan, yaitu oleh Moravvej H, dkk. Artikel tersebut kemudian ditelaah berdasarkan kriteria aspek *validity*, *importance*, dan *applicability* berdasarkan pedoman telaah kritis dari *Center of Evidence-Based Medicine, University of Oxford* ⁶ (Tabel 2).

Berdasarkan telaah kritis, dapat disimpulkan bahwa penelitian Moravvej, dkk. *valid*, penting, dan dapat diaplikasikan pada pasien. *Level of evidence* manuskrip ini adalah 4 berdasarkan *The Oxford Centre of Evidence-based Level of Evidence*.

DISKUSI

Pemfigus vulgaris merupakan penyakit autoimun karena IgG autoantibodi secara langsung menyerang desmoglein (Dsg3 dan Dsg1), yang merupakan molekul adhesi sel.² Hal

Tabel 1. Hasil penelusuran literatur pada 5 Agustus 2021.

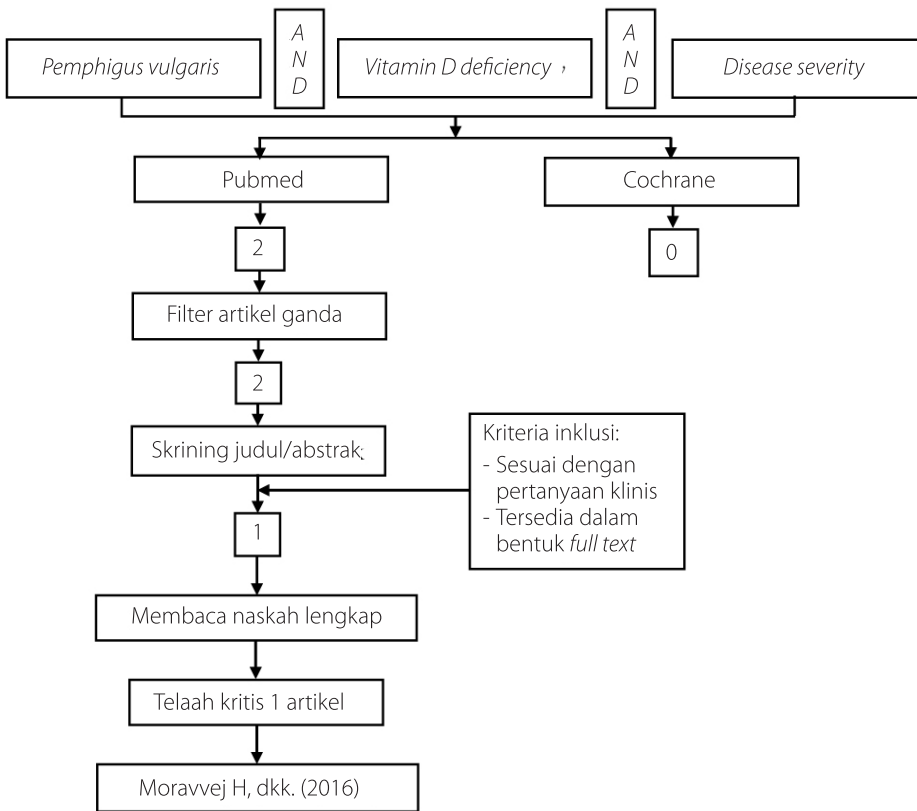
Database	Metode Penelusuran	Jumlah Artikel yang Didapat
Pubmed	<i>("pemphigus"[MeSH Terms] OR "pemphigus"[All Fields] OR ("pemphigus"[All Fields] AND "vulgaris"[All Fields]) OR "pemphigus vulgaris"[All Fields]) AND ("vitamin d deficiency"[MeSH Terms] OR "vitamin d deficiency"[All Fields]) AND ("severity of illness index"[MeSH Terms] OR ("severity"[All Fields] AND "illness"[All Fields] AND "index"[All Fields]) OR "severity of illness index"[All Fields] OR "disease"[All Fields] AND "severity"[All Fields]) OR "disease severity"[All Fields])</i>	2
Cochrane	<i>("pemphigus vulgaris"):ti,ab,kw AND ("vitamin D deficiency"):ti,ab,kw AND (disease severity):ti,ab,kw</i>	0

Tabel 2. Hasil telaah kritis.

Validity	
Apakah sampel ditentukan dan representatif dikumpulkan dari awal perjalanan penyakit mereka?	Ya
Apakah <i>follow-up</i> cukup lama dan lengkap?	Ya
Apakah kriteria hasil objektif diterapkan secara 'blinding'?	Ya
Jika subkelompok dengan prognosis berbeda diidentifikasi, apakah dilakukan penyesuaian untuk faktor prognostik penting?	Ya
Importance	
Berapa besarnya kemungkinan terjadinya outcome dikaitkan dengan rentang waktu tertentu?	Kadar vitamin D rendah lebih banyak terjadi pada PAAS total yang lebih tinggi (OR 1,24 (1,08-1,41); p<0,01).
Seberapa tepat perkiraan prognostiknya?	Tepat, <i>confidence interval</i> 95%
Applicability	
Apakah pasien saya berbeda dari pasien penelitian ini sehingga hasil tidak dapat diaplikasikan?	Tidak
Apakah bukti ini memberikan dampak klinis penting terhadap kesimpulan yang dapat saya beritahu ke pasien saya?	Ya
<i>Level of evidence: 4*</i> (berdasarkan <i>The Oxford Centre of Evidence-based Level of Evidence</i>) ⁶	



ANALISIS



Bagan. Alur seleksi artikel.

ini menghilangkan adhesi sel ke sel keratinosit di kulit dan mukosa oral, menyebabkan akantolisis.^{2,7} Diagnosis pemfigus ditegakkan berdasarkan hasil histologi lesi dari biopsi kulit.^{1,3} Gambaran histopatologi PV berupa adanya lepuh suprabasal dengan akantolisis.² Sel epidermis di atas lapisan basal kehilangan kontak sel ke sel dan membentuk lepuh serta beberapa sel keratinosit akantolitik terlepas ke dalam celah lepuh. Sel basal yang melekat di membran basal juga kehilangan kontak dengan sel-sel tetangganya dan memberikan gambaran "row of tombstone".^{1,3}

Beberapa penelitian sudah dilakukan untuk melihat hubungan kadar vitamin D dengan PV. Zarei, dkk. melaporkan kadar serum 25(OH)D3 secara signifikan lebih rendah pada

pasien PV dibandingkan kontrol ($p = 0,009$). Mereka juga melaporkan adanya korelasi negatif antara kadar vitamin D dan total keparahan penyakit ($r = -0,35$ dan $p = 0,05$).⁵ Sedangkan Mahnaz, dkk. melaporkan tidak ada hubungan signifikan antara keparahan penyakit PV dan kadar vitamin D ($p > 0,05$).⁴ Hanya satu laporan kasus yang melaporkan keberhasilan pemberian vitamin D pada PV oral memberikan remisi klinis lesi dan tidak ada relaps setelah 6 bulan *follow-up*.⁸

Berdasarkan hasil pencarian jurnal, didapatkan satu artikel yang sesuai dengan pertanyaan klinis dan dilakukan telaah kritis. Penelitian Moravvej, dkk. menunjukkan bahwa vitamin D rendah lebih banyak pada pasien dengan BSA (OR 1,07 (1,01–1,13); $p = 0,02$) dan yang

memiliki PAAS kutaneus (OR 1,36 (1,11–1,66); $p < 0,01$) dan total (OR 1,24 (1,08–1,41); $p < 0,01$) yang lebih tinggi. Akan tetapi, tidak ada hubungan signifikan antara kadar vitamin D dan munculnya pemfigus, musim saat *sampling*, usia, BMI, kebiasaan merokok, tipe *pemphigus*, atau PAAS membran mukosa. Kadar serum PTH berhubungan terbalik dengan konsentrasi 25(OH)D3 ($r_s = 0,39$; $p < 0,001$).

Kelebihan penelitian ini adalah jumlah subjek penelitian cukup banyak, sehingga memungkinkan untuk menghindari efek faktor lain seperti usia, jenis kelamin, dan saat pengambilan sampel. Sampel penelitian ini juga diambil dari pasien pemfigus vulgaris yang baru terdiagnosis, sehingga derajat keparahannya tidak terpengaruh oleh faktor lain seperti pengobatan sebelumnya. Penelitian Moravvej, dkk. menggunakan *Pemphigus Area and Activity Score* (PAAS) untuk menilai keparahan PV. Penilaian menggunakan PAAS memiliki kelemahan karena memerlukan perubahan besar BSA untuk mencerminkan perubahan skor keparahan dan menghitung jumlah lepuh baru yang tidak selalu berhubungan dengan gejala, kematian, atau ukuran lesi, sehingga bukan ukuran akurat aktivitas penyakit.⁹ Selain itu, penelitian ini menggunakan desain penelitian potong lintang, sehingga tidak bisa menunjukkan kausalitas antar variabel. Penelitian ini juga tidak mempertimbangkan asupan vitamin D dan paparan sinar matahari.

SIMPULAN

Berdasarkan telaah kritis artikel di atas, pasien pemfigus vulgaris derajat lebih berat mempunyai kemungkinan lebih besar memiliki kadar vitamin D rendah. Akan tetapi, desain penelitian yang didapat masih kurang baik dengan *level of evidence* rendah. Oleh karena itu, disarankan melakukan penelitian dengan desain lebih baik, seperti kohort.

DAFTAR PUSTAKA

1. Aimee S, Stanley JR. Pemphigus. In : Sewon K, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, Orringer JS. eds. Fitzpatrick's Dermatology. 9th ed. New York : McGraw-Hill Co. 2019.pp.909-25.
2. Porro AM, Seque CA, Ferreira MCC, Enokihara MMSSES. Pemphigus vulgaris. An Bras Dermatol. 2019;94(3):264-78. doi: 10.1590/abd1806-4841.20199011.
3. Didona D, Maglie R, Eming R, Hertl M. Pemphigus: Current and Future Therapeutic Strategies. Front Immunol. 2019;10:1418. doi: 10.3389/fimmu.2019.01418.
4. Mahnaz B, Yalda N, Naser Tayyebi M, Lida J, Fatemeh L, Sahar S. Serum vitamin D level in patients with newly diagnosed pemphigus vulgaris. Iranian J Dermatol. 2018;21(4):128-31. doi: 10.22034/ijid.2018.98321.
5. Zarei M, Javanbakht MH, Chams-Davatchi C, Daneshpazhooch M, Eshraghian MR, DE-Rakhshanian H, Djalali M. Evaluation of Vitamin D Status in Newly Diagnosed Pemphigus Vulgaris Patients. Iran J Public Health. 2014;43(11):1544-9.



ANALISIS



6. Critical Appraisal Tools (Internet). CEBM. 2014 (cited 2021 Aug 19). Available from: <https://www.cebm.net/2014/06/critical-appraisal/>
7. Popescu IA, Statescu L, Vata D, Porumb-Andrese E, Patrascu AI, Grajdeanu I and Solovastru LG: Pemphigus vulgaris - approach and management (Review). *Exp Ther Med*, 2019;18:5056-60.
8. Arantes DAC, Guimarães JM, Batista AC. Therapeutic Success of Vitamin D Replacement in Oral Pemphigus Vulgaris: a Case Report. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol and Oral Radiol*. 2018;126:e52. doi:10.1016/j.oooo.2018.02.085.
9. Daniel BS, Hertl M, Werth VP, Eming R, Murrell DF. Severity score indexes for blistering diseases. *Clin Dermatol*. 2012;30(1):108-13. doi: 10.1016/j.clindermatol.2011.03.017.