



Pengaruh Suplementasi Oral Vitamin D terhadap Penurunan Keparahan Gejala pada Urtikaria Spontan Kronis: Sebuah Tinjauan Naratif

Nurul Izzah¹, Gardenia Akhyar², Abdiana³

¹ S1 Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang, Kota Padang, Indonesia

² Bagian Kulit dan Kelamin, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang/RSUP Dr. M. Djamil Padang, Kota Padang, Indonesia

³ Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang, Kota Padang, Indonesia

ABSTRACT

Abstrak

Latar Belakang: Urtikaria spontan kronis adalah penyakit kulit alergi yang sering dijumpai. Etiopatogenesisnya masih belum jelas. Tatalaksana dengan terapi yang direkomendasikan hanya bertujuan untuk mengurangi dan mengontrol gejala. Vitamin D merupakan imunomodulator potensial yang dapat dijadikan alternatif terapi urtikaria.

Objektif: Studi literatur ini bertujuan untuk mendalami berbagai literatur penelitian orisinal mengenai pengaruh vitamin D pada urtikaria spontan kronis dan mekanisme yang berperan.

Metode: Tinjauan naratif dari literatur yang dicari melalui tiga basis data sesuai dengan kata kunci, kemudian diseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang sudah ditetapkan.

Hasil: Terdapat enam literatur dengan 621 kasus urtikaria spontan kronis.

Kesimpulan: Pemberian vitamin D dapat menurunkan keparahan gejala pada urtikaria spontan kronis.

Kata kunci: Suplementasi Vitamin D, Penurunan Keparahan Gejala, Urtikaria Spontan Kronis, Adjuvan

Apa yang sudah diketahui tentang topik ini?

Vitamin D merupakan imunomodulator potensial yang dapat dijadikan alternatif terapi urtikaria.

Apa yang ditambahkan pada studi ini?

Suplementasi vitamin D dapat menurunkan sitokin pro-inflamasi dan meningkatkan respon anti-inflamasi, serta dapat mengurangi tingkat keparahan gejala pada pasien urtikaria spontan kronis tanpa efek samping.

Abstract

Background: Chronic Spontaneous Urticaria (CSU) is a common allergic skin disease. The etiopathogenesis remains unclear. Recommended therapy is only aimed to reduce and control the symptoms. Vitamin D is a potential immunomodulator that can be used as an alternative therapy of urticaria.

Objective: This literature study aims to explore various original research literature about the effect of vitamin D in CSU and the mechanism behind that.

Methods: Narrative review of the literature that searched through three databases with determined keywords, then selected based on inclusion and exclusion criteria.

Results: There are six literatures with 621 CSU cases.

Conclusion: Vitamin D supplementation can reduce the severity of the symptom in CSU patient.

Keyword: Vitamin D Supplementation, Reduction of Symptoms, Chronic Spontaneous Urticaria, Adjuvant

CORRESPONDING AUTHOR

Phone: +6285376769767

E-mail: nurulizzah29599@gmail.com

ARTICLE INFORMATION

Received: April, 13th, 2021

Revised: July, 20th, 2021

Available online: July, 30th, 2021

Pendahuluan

Urtikaria merupakan gangguan pada kulit yang sering dijumpai. Urtikaria adalah reaksi vaskular pada kulit yang ditandai dengan edema setempat (*wheal*) berwarna pucat dan kemerahan, umumnya dikelilingi oleh halo kemerahan (*flare*). Biasanya kelainan ini bersifat sementara (*transient*) dan menghilang dalam dua sampai tiga jam.¹⁻³ Berdasarkan durasi penyakit, urtikaria dikelompokkan menjadi urtikaria akut dan urtikaria kronis. Urtikaria yang berlangsung kurang dari 6 minggu disebut urtikaria akut, sedangkan bila gejala berulang pada sebagian besar hari dalam seminggu selama ≥ 6 minggu digolongkan sebagai urtikaria kronis.^{1,4}

Urtikaria dapat terjadi pada semua kelompok umur dan jenis kelamin, tetapi umumnya dimulai pada dekade ketiga sampai kelima kehidupan.^{4,5} Urtikaria lebih banyak dialami oleh wanita dengan perbandingan 2:1.² Data survei di Amerika pada tahun 1990-1997 menyimpulkan bahwa 69% kunjungan pasien urtikaria adalah wanita.⁶

Secara umum, prevalensi urtikaria kronis adalah 1%, dengan prevalensi seumur hidup 1-3% dan secara signifikan menurunkan kualitas hidup penderitanya karena gejala urtikaria kronis berdampak luas pada aktivitas sehari-hari seperti tidur, performa kerja, dan hubungan sosial.⁷⁻⁹ Penelitian di Eropa menyimpulkan bahwa fungsi yang paling terganggu adalah tidur, dengan 55% pasien dilaporkan mengalami gejala pada tengah malam dan berlangsung rata-rata 4 hari dalam seminggu ketika sedang eksaserbasi. Gangguan tidur dapat menyebabkan penurunan produktivitas pada saat bekerja atau sekolah sebesar 30%.⁹

Sebuah penelitian di Spanyol tahun 2014 menyatakan prevalensi urtikaria adalah 0,8% dan prevalensi urtikaria kronik adalah 0,6%.¹⁰ Studi di Eropa pada tahun 2010 melaporkan prevalensi urtikaria selama hidup seseorang sekitar 8-10%.^{2,11,12} Penelitian di Amerika Serikat melaporkan lebih dari 20% penduduk pernah mengalami urtikaria selama hidupnya.¹²

Penelitian prevalensi urtikaria di Swedia sebanyak 36 dari 475 orang dipilih secara acak dan diperiksa oleh spesialis kulit. Dari jumlah tersebut, 33% merupakan urtikaria akut dan 67% merupakan urtikaria kronis.⁶ Studi epidemiologi di Korea melaporkan bahwa prevalensi urtikaria kronis adalah 2.256,5 per 100.000 orang dan

prevalensi meningkat setiap tahun pada tahun 2010-2014.⁴

Data dari tujuh rumah sakit di lima kota besar di Indonesia pada tahun 2000 didapatkan 1,7% menderita urtikaria dari 7.638 kunjungan baru.¹³ Berdasarkan rekam medis di Instalasi Rawat Inap Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya tahun 2011-2013, jumlah pasien baru urtikaria dan/atau angioedema merupakan 2,3% dari jumlah pasien kulit dan kelamin yang dirawat. Diagnosis terbanyak adalah urtikaria disertai angioedema dengan persentase 28,6%.¹⁴

Urtikaria berada di urutan pertama dari lima penyakit terbanyak Divisi Alergi Imunologi Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUP Dr. M. Djamil Padang Periode 1 Januari – 31 Desember 2014. Berdasarkan data tersebut, ditemukan bahwa sebagian besar pasien urtikaria adalah perempuan dengan perbandingan 2:1.¹⁵

Urtikaria disebabkan oleh pajanan alergen tertentu yang menimbulkan reaksi alergi. Namun, 70-80% penyebab urtikaria kronis belum diketahui dan disebut sebagai urtikaria spontan kronis (idiopatik).^{16,17} Walaupun sebagian besar penyebab urtikaria kronis belum diketahui, patogenesisnya berhubungan dengan sel mast, basofil, dan berbagai sitokin yang salah satunya adalah histamin. Oleh karena itu, obat antihistamin dan kortikosteroid direkomendasikan sebagai terapi urtikaria.^{1,2,18}

Tatalaksana urtikaria kronis dengan menggunakan terapi yang direkomendasikan hanya bertujuan untuk mencegah dan mengontrol gejala yang muncul.^{19,20} Tidak ada pengobatan kuratif yang dapat menyembuhkan urtikaria kronis karena penyebabnya tidak diketahui.¹⁹ Beberapa tahun ini, para peneliti mulai mencari alternatif terapi urtikaria spontan kronis. Diketahui bahwa vitamin D merupakan imunomodulator yang potensial sebagai alternatif terapi urtikaria.²⁰

Meskipun mekanisme molekuler yang mendasari kaitan vitamin D dan urtikaria spontan kronis belum sepenuhnya diketahui, penemuan Vitamin D *Receptors* (VDRs) pada berbagai sel imun bisa dijadikan landasan bahwa vitamin D mempengaruhi jalur patogenesis urtikaria.²¹ Vitamin D berperan dalam sistem imunitas bawaan dan adaptif.^{22,23} Vitamin D merangsang ekspresi antimikroba, menekan maturasi sel dendritik, menurunkan sekresi sitokin

proinflamasi, menekan respon inflamasi dengan menghambat sel T, serta menghambat fungsi limfosit B yang mengakibatkan penurunan fungsi IgE. Selain itu, vitamin D juga berpengaruh pada proliferasi, diferensiasi, dan fungsi sel mast.²⁴⁻²⁹

Vitamin D memiliki dua bentuk, yaitu D₂ (*ergocalciferol*) dan D₃ (*cholecalciferol*). Vitamin D₃ dapat diproduksi oleh kulit dan bisa didapatkan dari makanan, sedangkan vitamin D₂ tidak bisa diproduksi oleh tubuh manusia dan hanya didapatkan dari makanan. Radiasi sinar ultraviolet B mengubah 7-dehidrokolesterol pada kulit menjadi previtamin D₃, yang kemudian secara cepat diubah menjadi vitamin D₃.^{30,31}

Vitamin D₃ dapat meningkatkan dan mempertahankan kadar vitamin D dalam serum. Penelitian lain melaporkan bahwa suplemen vitamin D₂ kurang efektif dibanding vitamin D₃ dalam meningkatkan jumlah total vitamin D dalam serum pasien. Vitamin D₂ cepat dimetabolisme oleh tubuh, sehingga kurang efektif untuk meningkatkan konsentrasi 25(OH)D dalam serum, tetapi hal tersebut membuat vitamin D₂ tidak lebih toksik dibanding vitamin D₃ bila diberikan dalam jumlah yang besar.^{20,31}

Banyak penelitian yang mengaitkan penurunan level vitamin D dalam serum dengan berbagai penyakit alergi seperti alergi makanan, rhinitis alergi, asma, dermatitis atopik, dan urtikaria. Defisiensi vitamin D dapat mengakibatkan peradangan berlebihan yang mengarah kepada degranulasi serentak sel mast yang berkontribusi dalam patogenesis alergi, salah satunya urtikaria. Oleh karena itu, vitamin D merupakan salah satu faktor yang berkaitan dengan terjadinya urtikaria.³²⁻³⁷

Sebuah studi retrospektif oleh Woo Y di Korea Selatan tahun 2015 menyimpulkan bahwa level vitamin D dalam serum pasien dengan urtikaria kronis lebih rendah dibandingkan pasien sehat dan pasien dengan urtikaria akut.³⁸ Data lain dari sebuah kajian literatur yang merangkum empat belas penelitian dengan 1655 pasien urtikaria, didapatkan bahwa prevalensi defisiensi vitamin D lebih banyak pada pasien urtikaria kronis.³⁹

Berdasarkan latar belakang di atas, studi literatur ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui peran vitamin D pada urtikaria spontan kronis, mengidentifikasi dosis dan lama pemberian suplementasi vitamin D pada pasien urtikaria spontan kronis, dan mengetahui

pengaruh suplementasi oral vitamin D pada pasien urtikaria spontan kronis.

Metode

Strategi Pencarian

Pencarian literatur dilakukan melalui tiga basis data elektronik Pubmed, *Directory Open Access Journal* (DOAJ), dan *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL). Kata kunci yang digunakan adalah :

1. "Urticaria" OR "nettle rash" OR "hives" AND "vitamin D treatment"
2. "Urticaria" OR "nettle rash" OR "hives" AND "vitamin D supplement"
3. "Urticaria" OR "nettle rash" OR "hives" AND "vitamin D supplementation"

Strategi Seleksi

Setelah pencarian dengan menggunakan kata kunci pada basis data pengindeks literatur, literatur diidentifikasi dan dikumpulkan, kemudian diseleksi sesuai dengan ketentuan berikut :

- a. Literatur disaring berdasarkan judul dan abstrak.
- b. Literatur yang sama akan dikeluarkan salah satunya.
- c. Literatur dieliminasi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi.
- d. Ekstraksi data literatur terpilih dalam bentuk matriks tabel.

Kriteria Inklusi

1. Tanggal publikasi lima tahun terakhir (2015-2020).
2. Literatur berbahasa Inggris.
3. Merupakan literatur primer yang bisa didapatkan dalam bentuk *full text*.
4. Membahas tentang suplementasi oral vitamin D pada pasien urtikaria spontan kronis.

Hasil

Sebanyak 6 literatur ditinjau setelah melalui proses seleksi (Tabel 1). Total seluruh subjek penelitian dari studi yang dimasukkan ke dalam tinjauan adalah 621 orang. Usia partisipan berada dalam rentang 14-75 tahun. Namun, terdapat 2 literatur yang tidak menyebutkan usia partisipan yang diteliti.

Tabel 1. Hasil Seleksi Literatur

Peneliti (Tahun), Jenis	Subjek Penelitian	Dosis Vitamin D	Hasil Penelitian
Topal dkk (2015) ⁴⁰ , <i>Prospective case-control study</i>	57 pasien CSU dengan kadar 25(OH)D dalam serum <30 mcg/L	Vitamin D3 300.000 IU/bulan selama 12 minggu	Sembilan puluh persen pasien menunjukkan perbaikan yang signifikan pada skor UAS4 dan CU-Q2oL
Rasool dkk (2015) ²¹ , <i>Randomized case-control study</i>	147 pasien CSU dengan kadar vitamin D yang kurang, tidak cukup dibagi dalam 3 sub kelompok.	Vitamin D3 60.000 IU/minggu selama 4 minggu	<ol style="list-style-type: none"> 1. Penurunan skor VAS yang signifikan. 2. Penurunan 5-D <i>itch score</i> yang signifikan. 3. Perbaikan gejala pada pasien CSU dengan vitamin D3 sebagai monoterapi. 4. Perbaikan gejala dan peningkatan kualitas hidup yang lebih baik pada pasien yang mendapat terapi kombinasi dibandingkan dengan pasien yang hanya diberikan terapi standar. 5. Tidak ada efek samping yang diamati pada subjek penelitian.
Dabas dkk (2017) ⁴¹ , <i>Randomized controlled trial</i>	200 pasien CSU dengan kadar 25(OH)D dalam serum <30 nmol/L	<p>Grup A Vitamin D 2000 IU/hari selama 12 minggu</p> <p>Grup B Vitamin D 60.000 IU/minggu selama 12 minggu</p> <p>Grup C Tidak diberi intervensi</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tidak ada perbedaan yang signifikan pada rata-rata UAS4 pada tiga kelompok setelah 12 minggu suplementasi vitamin D. 2. Suplementasi vitamin D menurunkan keparahan gejala pada kebanyakan pasien.
Ariaee dkk (2017) ⁴² , <i>Prospective study</i>	20 pasien CSU dengan konsentrasi vitamin D dalam serum <10 ng/mL	Vitamin D 50.000 IU/minggu selama 8 minggu	<ol style="list-style-type: none"> 1. Penurunan USS yang signifikan setelah pemberian suplemen vitamin D 2. Peningkatan kualitas hidup menurut skor DLQI (55%) setelah pemberian suplemen vitamin D
Mohamed dkk (2020) ⁴³ , <i>Prospective, randomized, controlled, and single blinded clinical trial</i>	77 pasien CSU dibagi dalam kelompok studi dan kelompok plasebo	Alfacalcidol (vitamin D aktif) 0,25 mcg/hari selama 12 minggu	<ol style="list-style-type: none"> 1. Skor total UAS7 secara signifikan lebih rendah ($p < 0,01$) pada kelompok studi setelah pemberian vitamin D aktif dibandingkan dengan kelompok plasebo. 2. Kelompok plasebo tidak menunjukkan perubahan signifikan pada skor total UAS7. 3. Terdapat korelasi negatif yang signifikan ($r = -0,67$; $p < 0,05$) antara <i>mean serum</i> 25(OH)D dan skor total UAS7 sebagai ukuran keparahan penyakit.
Mony dkk (2020) ⁷ , <i>Randomized controlled trial</i>	120 pasien urtikaria kronis dengan konsentrasi vitamin D serum <20 ng/ml diacak menjadi kelompok eksperimental dan kelompok plasebo	Vitamin D3 60.000 IU/2 minggu selama 12 minggu	<ol style="list-style-type: none"> 1. Penurunan yang signifikan pada skor UAS7 dan dosis obat pada kelompok yang diobati dengan vitamin D dibandingkan dengan plasebo. 2. Penurunan yang signifikan pada semua sitokin dalam kelompok suplementasi vitamin D dibandingkan dengan plasebo. 3. Konsentrasi 25(OH)D secara signifikan meningkat pada kelompok vitamin D dibandingkan dengan plasebo pada akhir 12 minggu.

Secara umum, instrumen pengukuran hasil yang digunakan adalah UAS (*Urticaria Activity Score*) yang mengukur aktivitas penyakit dan respon pengobatan dengan menilai keparahan gatal dan jumlah lesi urtikaria.⁴⁴ Penilaian dilakukan sebelum dan sesudah suplementasi vitamin D. Instrumen pengukuran lain yang digunakan pada studi yang ditinjau diantaranya VAS (*Visual Analogue Scale*), 5-D *itch score*, dan USS (*Urticaria Severity Score*) yang menilai keparahan gejala urtikaria, serta CU-Q2oL (*Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire*) dan DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) yang menilai kualitas hidup pada pasien urtikaria kronis.^{40,42,45,46}

Evaluasi hasil berfokus pada instrumen pengukuran hasil dan kadar 25(OH)D di dalam serum pasien. Beberapa studi juga melakukan pengukuran terhadap sitokin-sitokin pro-inflamasi setelah pemberian vitamin D untuk mengetahui peran vitamin D dalam etiopatogenesis urtikaria kronis. Dalam tinjauan ini dimasukkan tiga literatur mengenai peran sitokin pada patogenesis urtikaria, satu literatur mengenai peran vitamin D sebagai imunomodulator, dan satu literatur tentang pedoman suplementasi vitamin D, bertujuan untuk menunjang hasil penelitian literatur utama mengenai pengaruh suplementasi vitamin D pada urtikaria spontan kronis.

Pembahasan

Patogenesis Urtikaria Spontan Kronis

Penyebab dan patogenesis urtikaria spontan kronis masih belum jelas. Selama bertahun-tahun, aktivasi komplemen dan pelepasan histamin diduga merupakan penyebab urtikaria spontan kronis.⁴⁰ Selain itu, berbagai sitokin juga diyakini terlibat pada patogenesis urtikaria spontan kronis, di antaranya IL-4, IL-10, TGF- β , IL-17, dan IL 23. Namun, penelitian yang meneliti peran sitokin pada patogenesis urtikaria spontan kronis masih sangat sedikit.⁴⁷

Penelitian oleh Degirmenci dkk menyimpulkan bahwa patogenesis urtikaria spontan kronis diduga berkaitan dengan disregulasi respon imunitas yang menyebabkan ketidakseimbangan sitokin. Hal tersebut dibuktikan dengan penurunan kadar IL-4, IL-17, IL-23, dan IL-10 secara signifikan pada pasien

urtikaria spontan kronis dibanding kontrol sehat.⁴⁷

Interleukin-4 merupakan sitokin utama pada proses diferensiasi sel Th2. Dikarenakan jumlahnya yang menurun pada pasien urtikaria spontan kronis, maka respon imun yang diperantarai sel Th1 seharusnya lebih dominan. Namun, dari penemuan Degirmenci dkk dan penelitian sebelumnya, tidak ada peningkatan sitokin yang dihasilkan oleh sel Th1. Hal tersebut menunjukkan bahwa peran Th1 juga tidak dominan pada pasien. Penurunan IL-4 pada pasien urtikaria spontan kronis mungkin mengindikasikan adanya penurunan fungsi sel Th1 dan sel Th2.⁴⁷

IL-10 merupakan sitokin anti-inflamasi yang diproduksi oleh sel Treg, berfungsi menekan respon imun, mengontrol inflamasi yang dimediasi oleh Th2 dengan menghambat fungsi sel. Terdapat sitokin yang memperkuat sel Treg, yaitu TGF- β . TGF- β berperan sebagai sitokin anti-inflamasi dengan cara menghambat kerja sel mast, menekan ekspresi Fc ϵ RI dan IgE pada permukaan sel mast, dan menghambat pengeluaran mediator dari sel mast.⁴⁷

Penurunan IL-10 dan TGF- β mendukung dugaan adanya defek pada sel Treg pasien. Karakteristik dan peran sel Treg pada pasien urtikaria spontan kronis belum dapat dipastikan. Bisa saja pasien memiliki abnormalitas pada sel Treg. Jumlahnya yang sedikit menyebabkan penurunan fungsi dalam menghentikan peradangan yang terjadi.⁴⁷

IL-17 merupakan sitokin pro-inflamasi yang dihasilkan oleh sel Th17. Fungsi dari sel Th17 dipertahankan oleh IL-23. Selain itu, IL-23 juga berperan untuk mengaktifkan respon inflamasi awal dengan cara menginduksi produksi IL-17 secara langsung. Penurunan kadar IL-17 dan IL-23 pada pasien urtikaria spontan kronis menunjukkan bahwa respon imun yang diperantarai Th17 tidak terlalu berperan pada patogenesis urtikaria spontan kronis.⁴⁷

Terdapat perbedaan hasil yang ditunjukkan oleh Lin dkk dan Atwa dkk. Dua penelitian tersebut yang menyimpulkan bahwa kadar IL-17 dan IL-23 dalam serum pasien urtikaria spontan kronis secara signifikan lebih tinggi dibandingkan kontrol. Hasil penelitian tersebut memperkuat dugaan bahwa IL-17 terlibat dalam proses

peradangan yang terjadi pada pasien urtikaria spontan kronis.^{48,49}

Patogenesis urtikaria spontan kronis sangat kompleks dan belum bisa dijelaskan dengan baik. Perubahan sitokin mungkin berperan pada patogenesis urtikaria spontan kronis. Penurunan IL-4, IL-10, dan TGF- β menunjukkan bahwa terdapat penurunan fungsi sel Th1, Th2, dan Treg pada pasien, dan memperkuat dugaan mengenai disregulasi imunitas yang berperan pada patogenesis urtikaria spontan kronis.⁴⁷ Peningkatan IL-17 dan IL-23 menunjukkan adanya inflamasi yang terus terjadi pada pasien urtikaria spontan kronis, meskipun hal ini masih kontroversial dan membutuhkan penelitian lebih lanjut.^{48,49}

Peran Vitamin D pada Patogenesis Urtikaria Spontan Kronis

Vitamin D berperan pada modulasi sistem imun melalui metabolit aktifnya 1,25(OH)₂D, yang ditunjukkan dengan adanya reseptor vitamin D pada sel T, sel B, makrofag, sel monosit, dan sel dendritik. Selain itu, regulasi sistem imun melalui 1,25(OH)₂D juga didasarkan atas kemampuan sel-sel imun tersebut untuk mengekspresikan enzim yang memproduksi 1,25(OH)₂D. Fungsi 1,25(OH)₂D di antaranya menghambat pematangan sel dendritik dengan menginduksi penurunan ekspresi kostimulator CD40, CD80, dan CD86, meningkatkan produksi IL-10, dan menghambat produksi IL-12 dan IL-23 yang merupakan sitokin yang berperan dalam diferensiasi Th1 dan Th17. Dengan menekan maturasi sel dendritik dan meningkatkan ekspresi IL-10, 1,25(OH)₂D memiliki efek anti-inflamasi melalui supresi pada perkembangan sel Th1 dan menginduksi perkembangan sel Treg.⁵⁰

Peran vitamin D sebagai imunomodulator dapat ditunjukkan dengan adanya penurunan konsentrasi sitokin pro-inflamasi setelah suplementasi vitamin D dalam jangka waktu tertentu. Penelitian oleh Mony dkk pada tahun 2020 menunjukkan bahwa terdapat penurunan yang signifikan pada IL-17, IL-6, dan hs-CRP dalam kelompok suplementasi vitamin D dibanding plasebo. Pada kelompok plasebo tidak ada perubahan signifikan pada konsentrasi sitokin pro-inflamasi.⁷ Penelitian oleh Mohamed dkk pada tahun 2020 juga menunjukkan hasil yang sama. Rata-rata kadar IL-6, hs-CRP, dan TNF- α secara

signifikan menurun ($p < 0,01$) pada kelompok penelitian dibanding kelompok plasebo.⁴³

Perubahan kadar sitokin juga dijelaskan oleh Ariaee dkk pada tahun 2017. Ekspresi IL-17 juga berkurang walaupun tidak signifikan secara statistik, sedangkan FOXP3 meningkat setelah pengobatan dengan vitamin D walaupun tidak signifikan ($p > 0,05$). FOXP3 merupakan penanda aktivitas sel Treg. Sel Treg berperan dalam pengendalian proses peradangan dan mencegah kerusakan jaringan. Peningkatan ekspresi FOXP3 dapat diartikan sebagai penurunan proses patogenik urtikaria spontan kronis.⁴²

Dari pemaparan di atas, dapat disimpulkan bahwa vitamin D berperan dalam memodulasi sistem imun yang menjadi bagian dari patogenesis urtikaria spontan kronis meskipun mekanisme pastinya belum diketahui. Diperlukan studi lebih lanjut untuk dapat menentukan bagaimana setiap sitokin berinteraksi dan pengaruhnya terhadap tingkat keparahan penyakit.⁴²

Dosis dan Durasi Pemberian Vitamin D

Sampai saat ini, tidak ada konsensus mengenai pemberian vitamin D pada pasien urtikaria spontan kronis sehingga sulit untuk menetapkan dosis dan durasi pemberian. Pertimbangan dosis dan durasi pemberian vitamin D pada urtikaria spontan kronis didasari oleh kadar vitamin D yang secara signifikan lebih rendah pada pasien, sehingga dosis yang digunakan disesuaikan dengan rekomendasi pengobatan bagi pasien defisiensi vitamin D.⁵¹

Sesuai dengan rekomendasi pengobatan vitamin D bagi pasien dengan defisiensi vitamin D, dosis pemberian adalah 7000-10.000 IU/hari (175-250 mcg/hari) atau 50.000 IU/minggu (1250 mcg/minggu), dengan durasi 1-3 bulan dan *follow up* kadar vitamin D dalam serum minimal 8-12 minggu setelah dosis pertama diberikan. Hal tersebut sejalan dengan enam literatur yang ditinjau, walaupun terdapat sedikit perbedaan dosis antar penelitian yang mungkin menyesuaikan pada kondisi geografis, paparan sinar matahari, pigmentasi kulit, kebiasaan budaya, dan faktor spesifik lain yang mempengaruhi.⁵¹

Vitamin D sebagai Terapi Adjuvan

Pemberian vitamin D sebagai terapi kombinasi menunjukkan perbaikan gejala yang

lebih baik dibandingkan dengan pemberian vitamin D sebagai monoterapi. Walaupun vitamin D yang diberi kepada pasien secara monoterapi dan terapi kombinasi jumlahnya sama, tetapi ada perbedaan signifikan pada kadar 25(OH)D dalam serum pasien. Kelompok yang diberikan vitamin D sebagai pengobatan tunggal menunjukkan kadar vitamin D dalam serum yang lebih tinggi dibanding kelompok yang mendapat vitamin D sebagai terapi kombinasi. Perbedaan tersebut mungkin dapat dikaitkan dengan efek kortikosteroid terhadap kadar 25(OH)D dalam serum.²¹

Vitamin D sebagai pengobatan tunggal tampak meyakinkan, meskipun terapi kombinasi tetap terbukti menunjukkan perbaikan gejala yang lebih baik pada pasien urtikaria spontan kronis.²¹ Hal ini sejalan dengan enam literatur yang ditinjau, dimana penelitian dilakukan dengan menggunakan konsep vitamin D sebagai terapi adjuvan yang bersamaan dengan pemberian terapi standar urtikaria spontan kronis.

Penurunan Keparahan Gejala Setelah Suplementasi Vitamin D

Dari keseluruhan studi yang ditinjau, terdapat dampak positif dari pemberian suplementasi vitamin D pada pasien urtikaria spontan kronis yang ditandai dengan perbaikan gejala. Dua studi melakukan penilaian terhadap kualitas hidup pasien setelah suplementasi vitamin D. Hasilnya terdapat peningkatan kualitas hidup pasien setelah suplementasi vitamin D.

Efektivitas vitamin D ditunjukkan melalui penurunan signifikan median skor UAS pada akhir masa suplementasi vitamin D dibandingkan pada saat awal penelitian ($p < 0,001$). Selain itu, skor CU-Q2oL meningkat dari 38 menjadi 10,8 dari awal hingga 12 minggu masa intervensi ($p < 0,001$), yang menunjukkan bahwa terjadi peningkatan yang signifikan terhadap kualitas hidup pasien urtikaria spontan kronis setelah suplementasi vitamin D.⁴⁰

Studi lain yang juga mengevaluasi perbaikan gejala dan kualitas hidup pada pasien urtikaria spontan kronis setelah suplementasi vitamin D dilakukan oleh Ariaee dkk pada tahun 2017. Studi menjelaskan bahwa terjadi penurunan signifikan pada tingkat keparahan urtikaria yang dinilai dengan USS sebelum dan sesudah intervensi dengan vitamin D. Selain itu, berdasarkan skor

DLQI, kualitas hidup pasien meningkat secara signifikan setelah suplementasi vitamin D selama 8 minggu.⁴²

Studi RCT oleh Rasool dkk membagi kelompok ke dalam tiga sub kelompok yang diberikan intervensi berbeda. Sub kelompok A hanya diberikan vitamin D saja, sub kelompok B hanya diberikan terapi standar urtikaria berupa antihistamin dan kortikosteroid sistemik, dan sub kelompok C diberikan terapi standar urtikaria (antihistamin dan kortikosteroid sistemik) ditambah dengan vitamin D sebagai terapi adjuvan. Rata-rata skor VAS pada sub kelompok A, sub kelompok B, dan sub kelompok C secara signifikan menurun dari skor *baseline* ($p = 0,0088$; $p < 0,0001$; $p < 0,0001$, berurutan). Rerata skor gatal 5-D pada ketiga sub kelompok juga menunjukkan penurunan yang signifikan dari skor *baseline* ($p = 0,0072$; $p < 0,0001$; $p < 0,0001$, berurutan). Meskipun ketiga sub kelompok menunjukkan hasil yang baik terhadap intervensi masing-masing, penurunan skor yang paling rendah terdapat pada sub kelompok C yang mendapatkan vitamin D sebagai tambahan terapi standar.²¹

Hasil yang kurang lebih sama diperlihatkan pada studi yang dilakukan oleh Mony dkk pada tahun 2020. Terdapat penurunan signifikan skor UAS7 pada kelompok yang diberi vitamin D maupun kelompok plasebo, tetapi penurunan skor UAS7 yang lebih besar setelah 12 minggu terjadi pada kelompok yang diberi vitamin D ($p < 0,0001$). Selain itu, juga terdapat penurunan signifikan dosis obat pada kelompok yang diberi vitamin D dibandingkan dengan plasebo.⁷

Penelitian yang dilakukan oleh Dabas dkk menunjukkan hasil yang berbeda. Studi RCT tersebut membagi pasien secara acak ke dalam 3 kelompok yang diintervensi dengan vitamin D dosis rendah (2000 IU/hari), vitamin D dosis tinggi (60.000 IU/minggu), dan tidak diberi vitamin D. Tidak ada perbedaan signifikan pada rata-rata UAS4 pada 3 kelompok setelah 12 minggu pemberian vitamin D terlepas dari status penggantian vitamin D dan dosis. Namun, pemberian vitamin D menurunkan keparahan gejala pada kebanyakan pasien. Pasien yang awalnya refrakter terhadap antihistamin juga mulai merespon antihistamin dosis regular.⁴¹

Studi oleh Mohamed dkk merupakan studi pertama yang meneliti pengaruh pemberian

vitamin D aktif terhadap urtikaria. Data basal kelompok studi sebelum suplementasi vitamin D, terdapat 18 pasien dengan kasus sedang, 20 pasien dengan kasus berat, dan tidak ada kasus ringan. Setelah suplementasi vitamin D terdapat peningkatan dimana 3 pasien menjadi kasus ringan, 28 pasien menjadi kasus sedang, dan 7 pasien dengan kasus berat pada kelompok studi. Skor total UAS7 secara signifikan lebih rendah ($p < 0,01$) pada kelompok studi dibanding kelompok plasebo, dan tidak ada perubahan signifikan pada skor total UAS7 pada kelompok plasebo.⁴³

Dari tiga literatur membahas tentang pemberian vitamin D3 terhadap pasien urtikaria spontan kronis, seluruhnya menunjukkan perbaikan gejala yang signifikan pada pasien.^{7,21,40} Berdasarkan dua literatur yang membahas tentang pemberian vitamin D, hanya satu literatur yang menunjukkan perbaikan gejala yang signifikan pada pasien.^{41,42} Satu literatur tentang pemberian vitamin D aktif menyimpulkan bahwa terdapat perbaikan gejala yang signifikan pada pasien.⁴³ Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa vitamin D3 menunjukkan hasil yang lebih baik pada pasien, dibandingkan jenis vitamin D yang lain.

Efek Samping Suplementasi Vitamin D

Tidak ada efek samping dari pemberian vitamin D pada pasien urtikaria spontan kronis.^{7,21,43} Meskipun begitu, satu studi melaporkan bahwa terdapat seorang pasien yang mengalami hiperkalsemia setelah 6 minggu pemberian vitamin D sebagai terapi tambahan di atas terapi standar urtikaria (antihistamin dan kortikosteroid sistemik), sehingga pasien ditarik dari penelitian.²¹

Keterbatasan Studi Literatur

Adanya variasi pada literatur yang ditinjau meliputi instrumen pengukuran hasil yang digunakan, dosis, serta durasi pemberian vitamin D, menyebabkan kekuatan statistik tinjauan ini terbatas. Selain itu, jumlah studi (khususnya RCT) mengenai hubungan vitamin D dengan urtikaria spontan kronis yang masih sedikit juga merupakan keterbatasan tinjauan naratif ini, dimana subjek yang terlibat jumlahnya sangat sedikit. Jumlah peninjau juga mempengaruhi hasil

tinjauan karena sudut pandang yang kurang bervariasi.

Simpulan

Berdasarkan peninjauan yang dilakukan, maka dapat diambil kesimpulan :

1. Dosis suplementasi vitamin D yaitu 50.000-60.000 IU/minggu dengan durasi 8-12 minggu, vitamin D3 60.000-75.000 IU/minggu dengan durasi 6-12 minggu, dan vitamin D aktif 0,25 mcg/hari dengan durasi 12 minggu.
2. Vitamin D sebagai terapi adjuvan bermanfaat mengurangi tingkat keparahan gejala dan memperbaiki kualitas hidup pasien tanpa adanya efek samping.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih peneliti sampaikan kepada semua pihak yang turut membantu dalam menyelesaikan dan menyempurnakan penelitian ini.

Daftar Pustaka

1. Boediardja SA, Effendi EH. Urtikaria dan angioedema. In: Menaldi SLS, Bramono K, Indriatmi W, editors. Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin. 7th ed. Jakarta: Badan Penerbit FKUI; 2016. p. 311-4.
2. Hide M, Takahagi S, Hiragun T. Urticaria and Angioedema. In: Kang S, Amagai M, Brucker AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, et al., editors. Fitzpatrick's Dermatology. 9th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2019. p. 684-709.
3. Kayiran MA, Akdeniz N. Diagnosis and treatment of urticaria in primary care. *North Clin Istanbul*. 2019;6(1):93-9.
4. Hon KLE, Leung AKC, Ng WGG, Loo SK. Chronic Urticaria: An Overview of Treatment and Recent Patents. *Inflamm Allergy Drug Discov*. 2019;13:1-11.
5. Adi S. Urtikaria. In: Harahap M, editor. Ilmu Penyakit Kulit. Jakarta: Hipokrates; 2000. p. 200-5.
6. Sundaru H. Urtikaria Kronik, Diagnosis, dan Penatalaksanaan dalam: Pertemuan Ilmiah Tahunan IPD FKUI. Jakarta: BP FKUI; 2001. 17-25 p.
7. Mony A, Chandrashekar L, Rajappa M, Munisamy M, Sahoo JP, Selvarajan S. Effect of vitamin D supplementation on clinical outcome and biochemical profile in South Indian population with vitamin D-deficient chronic urticarial - A randomized double-blind placebo controlled trial. *Clin Chim Acta* 504. 2020;1-6.
8. Yuan I, Katari P, Shaker M. Vitamin D treatment for chronic urticaria: a case report. *J Med Case Rep*. 2019;13:193.
9. Jáuregui I, Ortiz de Frutos F, Ferrer M, Giménez-Arnau A, Sastre J, Bartra J, et al. Assessment of severity and quality of life in chronic urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24(2):80-6.
10. Sánchez-Borges M, Asero R, Ansotegui I. Diagnosis and Treatment of Urticaria and Angioedema: A Worldwide Perspective. *World Allergy Organ J*. 2012;5:125-47.

11. Bakke P, Gulsvik A, Eide G. Hay fever, eczema and urticaria in southwest Norway. Lifetime prevalences and association with sex, age, smoking habits, occupational airborne exposures and respiratory symptoms. *Allergy*. 1990;45(7):515-22.
12. Zuberbier T, Balke M, Worm M. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(8):869-73.
13. Husain R, Widjaja S, Yasmina A. Hubungan tingkat keparahan klinik urtikaria dengan kualitas hidup penderita urtikaria kronik. *Berk Kedokt*. 2013;9(2):143-9.
14. Nadia W, Prakoeswa CRS. Urticaria dan angioedema : studi retrospektif. *Berk Ilmu Kesehat Kulit dan Kelamin*. 2014;26(3).
15. Divisi Alergi dan Imunologi. 5 Penyakit Terbanyak Divisi Alergi Imunologi Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUP Dr. M. Djamil Padang Periode 1 Januari - 31 Desember 2014. Padang; 2015.
16. Sabroe R, Seed P, Francis D, Barr R, Black A, Greaves M. Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patient with and without anti FcεRIα or anti IgE autoantibodies. *J Am Acad Dermatol* 1999. 40(3):443-50.
17. Tong L, Balakrishnan, Kochan J, Kinet J, Kaplan A. Assessment of autoimmunity in patient with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1997. 99:461-5.
18. Kaplan A, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:777-87.
19. Kolkhir P, Altrichter S, Munoz M, Hawro T, Maurer M. New treatments for chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 124. 2020;2-12.
20. Rorie A, Goldner W, Lyden E, Poole J. Beneficial role for supplemental vitamin D3 treatment in chronic urticaria: a randomized study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;112(4):376-82.
21. Rasool R, Masoodi KZ, Shera IA, Yosuf Q, Bhat IA, Qasim I, et al. Chronic urticaria merits serum vitamin D evaluation and supplementation; a randomized case control study. *World Allergy Organ J*. 2015;8:15.
22. Quirk S, E R, AK S, DK A. Vitamin D in atopic dermatitis, chronic urticaria, and allergic contact dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12(8):839-47.
23. Thorp W, Goldner W, Meza J, Poole J. Reduced vitamin D levels in adult subjects with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(2):413.
24. Deluca H, Cantorna M. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J*. 2001;15(14):2579-85.
25. Yu C, Fedoric B, Anderson P, Lopez A. Vitamin D3 signalling to mast cells: a new regulatory axis. *Int J Biochem Cell Biol*. 2011;43(1):41-6.
26. Hata T, Kotol P, Boguniewicz M. History of eczema herpeticum is associated with the inability to induce human β-defensin (HBD)-2, HBD-3 and cathelicidin in the skin of patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2010;163(3):659-61.
27. Cheng H, Kim S, Park G. Low vitamin D levels are associated with atopic dermatitis, but not allergic rhinitis, asthma, or IgE sensitization, in the adult Korean population. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(4):1048-55.
28. Filippo P Di, Scaparrotta A, Rapino D, Cingolani A, Attanasi M, Petrosino M, et al. Vitamin D supplementation modulates the immune system and improves atopic dermatitis in children. *Int Arch Allergy Immunol*. 2015;166:91-6.
29. Baroni E, Biffi M, Benigni F. VDR dependent regulation of mast cell maturation mediated by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *J Leukoc Biol*. 2007;81(1):250-62.
30. Tuchinda P, Kulthanan K, Chularojanamontri L, Arunkajohnsak S, Sriussadaporn S. Relationship between vitamin D and chronic spontaneous urticaria: a systematic review. *Clin Transl Allergy*. 2018;8:51.
31. Boonpiyathad T, Pradubpongsa P, Sangasapaviriya A. Vitamin D supplements improve urticaria symptoms and quality of life in chronic spontaneous urticaria patients: A prospective case-control study. *Dermatoendocrinol*. 2016;8:1.
32. Benson A, Toh J, Vernon N, Jariwala S. The role of vitamin D in the immunopathogenesis of allergic skin diseases. *Allergy*. 2012;67:296-301.
33. Kim G, Bae J. Vitamin D and atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Nutr* 2016. 32:913-20.
34. Hoxha M, Zoto M, Deda L, Vyshka G. Vitamin d and its role as a protective factor in allergy. *Int Sch Res Not* 2014. 2014.
35. Hollams E, Teo S, Kusel M, Holt B, Holt K, Inouye M. Vitamin D over the first decade and susceptibility to childhood allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2017. 139:472-81.
36. Silva C, Silva S, Antunes M, Silva G, E S, Brandt K. Do infants with cow's milk protein allergy have inadequate levels of vitamin D? *J Pediatr (Rio J)* 2017 Jun 17.
37. Heine G, Tabeling C, Hartmann B, Gonzales C, Kuhl A, Lindner J. 25-Hydroxyvitamin D3 promotes the long-term effect of specific immunotherapy in a murine allergy model. *J Immunol* 2014. 193:1017-23.
38. Woo Y, Jung K, Koo D, Lee J. Vitamin D as a marker for disease severity in chronic urticaria and its possible role in pathogenesis. *Ann Dermatol*. 2015;27(4):423-30.
39. Tsai T, Huang Y. Vitamin D deficiency in patients with chronic and acute urticaria: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(3):573-5.
40. Topal IO, Kocaturk E, Gungor S, Durmuscan M, Sucu V, Yildirmak S. Does replacement of vitamin D reduce the symptom scores and improve quality of life in patients with chronic urticaria? *J Dermatolog Treat*. 2015;
41. Dabas G, Kumaran MS, Prasad D. Vitamin D in chronic urticaria: unrevealing the enigma. *Br J Dermatol*. 2017;177:47-8.
42. Ariaee N, Zarei S, Mohamadi M, Jabbari F. Amelioration of patients with chronic spontaneous urticaria in treatment with vitamin D supplement. *Clin Mol Allergy*. 2017;15:22.
43. Mohamed AA, Hussein MS, Salah EM, Eldemery A, Darwish MM, Ghaith DM, et al. Efficacy and safety of active vitamin D supplementation in chronic spontaneous urticaria patients. *J Dermatolog Treat*. 2020;
44. Hollis K, Proctor C, McBride D, Balp M-M, McLeod L, Hunter S, et al. Comparison of Urticaria Activity Score over 7 days (UAS7) values obtained from once-daily and twice-daily versions: results from the ASSURE-CSU study. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19:267-74.
45. Elman S, Hynan LS, Gabriel V, Mayo MJ. The 5-D itch scale: a new measure of pruritus. *Br J Dermatol*. 2010;162(3):587-93.
46. Jariwala S, Moday H, Asis ML de, Fodeman J, Hudes G, Vos G de, et al. The Urticaria Severity Score: a sensitive questionnaire/index for monitoring response to therapy in patients with chronic urticaria. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2009;102(2):475-82.

47. Degirmenci PB, Kirmaz C, Vatansever S, Onur E, Nal E, Erdin S, et al. Analysis of the association of chronic spontaneous urticaria with interlekin-4, -10, transforming growth factor-b1, interferon- γ , interleukin-17A and -23 by autologous serum skin test. *Adv Dermatol Allergol*. 2016;XXXIV (1):70-6.
48. Lin W, Zhou Q, Liu C, Ying M, Xu S. Increased plasma IL-17, IL-31, and IL-33 levels in chronic spontaneous urticaria. *Sci Rep*. 2017;7:17797.
49. Atwa MA, Emara AS, Youssef N, Bayoumy NM. Serum concentration of IL-17, IL-23 and TNF-a among patients with chronic spontaneous urticaria: association with disease activity and autologous serum skin test. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2014;28:469-74.
50. Daramatasia W. Peran vitamin D dalam regulasi sistem imunitas melalui sel dendritik. *J Ilm Kesehat Media Husada*. 2012;1(1):55-76.
51. Pludowski P, Holick MF, Grant WB, Konstantynowicz J, Mascarenhas MR, Haq A, et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;175:125-35.