

**EFEKTIVITAS PENAMBAHAN SUPLEMENTASI VITAMIN C TERHADAP
PENURUNAN KONSENTRASI MALONDIALDEHID DAN PERBAIKAN DERAJAT
AKTIVITAS PENYAKIT LUPUS ERITEMATOSUS SISTEMIK**

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar
Spesialis Penyakit Dalam**



KARYA TULIS AKHIR

dr. Kristian S. Hartanto

Pembimbing

dr. Nova Kurniati, Sp.PD, K-AI

dr. Theodorus, M.Med.Sc

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
ILMU PENYAKIT DALAM FK UNSRI/RSMH
PALEMBANG
2025**

**EFEKTIVITAS PENAMBAHAN SUPLEMENTASI VITAMIN C
TERHADAP PENURUNAN KONSENTRASI MALONDIALDEHID
DAN PERBAIKAN DERAJAT AKTIVITAS PENYAKIT LUPUS
ERITEMATOSUS SISTEMIK**

KRISTIAN SUDANA HARTANTO

Telah disetujui oleh :

PEMBIMBING I



dr. Nova Kurniati, Sp.PD, K-AI, FINASIM
NIP.196407221989032003

PEMBIMBING II



dr. Theodorus, M.MedSc
NIP.196009151989031005

**KETUA BAGIAN
ILMU PENYAKIT DALAM FK UNSRI**



Dr. dr. Taufik Indrajaya, SpPD, K-KV, FINASIM
NIP. 196402021989031006

**KETUA PROGRAM STUDI Sp1
ILMU PENYAKIT DALAM FK UNSRI**



dr. Nova Kurniati, Sp.PD, K-AI, FINASIM
NIP.196407221989032003

ABSTRAK

EFEKTIVITAS PENAMBAHAN SUPLEMENTASI VITAMIN C TERHADAP PENURUNAN KONSENTRASI MALONDIALDEHID DAN PERBAIKAN DERAJAT AKTIVITAS PENYAKIT LUPUS ERITEMATOSUS SISTEMIK

Kristian Sudana Hartanto¹, Nova Kurniati¹, Theodorus², Yuniza¹, Eddy Mart Salim¹

¹Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Sriwijaya University

Dr. Mohammad Hoesin Hospital Palembang

²Bagian Farmakologi, FK Universitas Sriwijaya, Palembang, Sumatera Selatan

Pendahuluan : Vitamin C merupakan antioksidan yang terjangkau dan tersedia bebas, bekerja pada berbagai tingkat seluler, mulai dari menangkal radikal bebas hingga meningkatkan sistem antioksidan endogen dan eksogen. Namun, penelitian mengenai efeknya pada penyakit Lupus Eritematosus Sistemik (LES) masih belum konklusif—beberapa melaporkan penurunan aktivitas penyakit dan peroksidasi lipid, sementara yang lain tidak menunjukkan dampak yang signifikan. Data mengenai suplementasi vitamin C terhadap kadar malondialdehida (MDA) dan aktivitas penyakit LES masih terbatas. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi vitamin C sebagai terapi tambahan antioksidan pada pasien LES dengan menilai pengaruhnya terhadap kadar MDA serum dan aktivitas penyakit menggunakan skor MEX-SLEDAI.

Metode : Penelitian ini merupakan sebuah studi pendahuluan berupa uji klinis acak, tersamar ganda, yang dilakukan di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Peserta adalah pasien LES ringan hingga sedang yang didiagnosis berdasarkan kriteria EULAR/ACR 2019 dan dinilai menggunakan skor MEX-SLEDAI. Subjek diacak untuk menerima vitamin C (2x500 mg/hari selama 2 bulan) atau plasebo, sebagai tambahan terapi standar LES. Kadar MDA serum dan skor MEX-SLEDAI diukur sebelum dan sesudah intervensi.

Hasil : Dari 34 subjek yang mengikuti penelitian, rata-rata kadar MDA serum adalah $1,38 \pm 0,31$ $\mu\text{mol/L}$. Setelah 2 bulan terapi, kelompok vitamin C menunjukkan penurunan signifikan kadar MDA serum ($1,38 \pm 0,38$ vs. $1,09 \pm 0,26$; $p = 0,003$) dan skor MEX-SLEDAI [median 2 (2–5) vs. 1 (0–2); $p = 0,001$]. Pada kelompok plasebo, hanya skor MEX-SLEDAI yang menunjukkan penurunan signifikan [3 (2–7) vs. 2 (0–6); $p = 0,016$], sedangkan kadar MDA tidak berubah signifikan ($1,37 \pm 0,25$ vs. $1,32 \pm 0,38$; $p = 0,518$). Perbandingan antar kelompok menunjukkan bahwa penurunan kadar MDA ($p = 0,047$) dan skor MEX-SLEDAI ($p = 0,048$) lebih besar secara signifikan pada kelompok vitamin C dibandingkan plasebo.

Kesimpulan : Suplementasi vitamin C 2x500 mg dapat menurunkan nilai MEX-SLEDAI dan menurunkan kadar malondialdehida serum pada pasien LES dengan derajat aktivitas ringan-sedang.

Kata Kunci: Lupus Eritematosus Sistemik, Malondialdehid, derajat aktivitas penyakit, MEX-SLEDAI, Vitamin C

Pembimbing



dr. Nova Kurniati, SpPD, K-AI
NIP. 196407221989032003

Ketua Program Studi SpI
Ilmu Penyakit Dalam FK Unsri



dr. Nova Kurniati, SpPD, K-AI
NIP. 196407221989032003

ABSTRACT

EFFECTIVENESS OF VITAMIN C SUPPLEMENTATION IN REDUCING MALONDIALDEHYDE LEVELS AND IMPROVING DISEASE ACTIVITY IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Kristian Sudana Hartanto¹, Nova Kurniati¹, Theodorus², Yuniza¹, Eddy Mart Salim¹

¹Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Sriwijaya University

Dr. Mohammad Hoesin Hospital Palembang

²Pharmacology Department, Medical Faculty, Sriwijaya University, Palembang, South Sumatra, Indonesia

Introduction: Vitamin C is an affordable, over-the-counter antioxidant that acts at multiple cellular levels, from scavenging free radicals to enhancing both endogenous and exogenous antioxidant systems. However, studies on its effects in Systemic Lupus Erythematosus (SLE) remain inconclusive. Some report reductions in disease activity and lipid peroxidation, while others show no significant impact. Data on Vitamin C supplementation in relation to malondialdehyde (MDA) levels and SLE disease activity are limited. This study aimed to evaluate the potential of Vitamin C as an antioxidant adjunct in SLE patients by assessing its effects on serum MDA levels and disease activity using the MEX-SLEDAI score.

Method: This study was a pilot, double-blind, randomized controlled trial conducted at RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Participants were patients with mild-to-moderate SLE diagnosed according to the UELAR/ACR 2019 criteria and assessed using the MEX-SLEDAI score. Subjects were randomized to receive either Vitamin C (2X500 mg/day for 2 months) or placebo, in addition to standard SLE therapy. Serum MDA levels and MEX-SLEDAI scores were measured before and after the intervention.

Results: Among 34 subjects in the study, the mean malondialdehyde serum concentration was $1,38 \pm 0,31 \mu\text{mol/L}$. After 2 months of treatment, the vitamin C group demonstrated a significant reduction in serum MDA levels ($1,38 \pm 0,38$ vs. $1,09 \pm 0,26$; $p = 0,003$) and MEX-SLEDAI scores [median 2 (2–5) vs. 1 (0–2); $p = 0,001$]. In the placebo group, only the MEX-SLEDAI score showed a significant decrease [3 (2–7) vs. 2 (0–6); $p = 0,016$], while MDA levels did not change significantly ($1,37 \pm 0,25$ vs. $1,32 \pm 0,38$; $p = 0,518$). Between-group comparisons revealed that both the reduction in MDA ($p = 0,047$) and MEX-SLEDAI ($p = 0,048$) were significantly greater in the vitamin C group compared to placebo.

Conclusion: Supplementation with vitamin C 2x500 mg can reduce MEX-SLEDAI scores and decrease serum malondialdehyde levels in patients with mild-to-moderate activity SLE.

Keywords: Systemic lupus erythematosus, malondialdehyde, disease activity, MEX-SLEDAI, vitamin C

Pembimbing


dr. Nova Kurniati, SpPD, K-AI
NIP. 196407221989032003

Ketua Program Studi Sp1
Ilmu Penyakit Dalam FK Unsri


dr. Nova Kurniati, SpPD, K-AI
NIP. 196407221989032003

**SURAT KETERANGAN PENGECEKAN
SIMILARITY**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : dr. Kristian S. Hartanto
NIM : 04042722125006
Prodi : Ilmu Penyakit Dalam

Menyatakan bahwa benar hasil pengecekan *similarity* tesis. Penelitian yang berjudul Efektivitas Penambahan Suplementasi Vitamin C Terhadap Penurunan Konsentrasi Malondialdehid dan Perbaikan Derajat Aktivitas Penyakit Lupus Eritematosus Sistemik.

Dicek oleh operator : 1. Dosen Pembimbing
2. UPT Perpustakaan

Demikianlah surat keterangan ini saya buat dengan sebenarnya dan dapat saya pertanggung jawabkan.

Palembang, 14 Agustus 2025

Yang menyatakan,

Menyetujui

Dosen pembimbing,



dr. Nova Kurniati, SpPD, K-AI
NIP. 196407221989032003



dr. Kristian S. Hartanto
NIM 04042782125006

***Lingkari salah satu jawaban, tempat anda melakukan pengecekan Similarity**

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL...	i
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Hipotesis Penelitian.....	4
1.4 Tujuan Penelitian.....	4
1.4.1 Tujuan Umum.....	4
1.4.2 Tujuan Khusus	4
1.5 Manfaat Penelitian.....	5
1.5.1 Akademik.....	5
1.5.2 Terapan klinis	5
1.5.3 Sosial.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	Error! Bookmark not defined.
2.1 Lupus Eritematosus Sistemik	Error! Bookmark not defined.
2.1.1 Definisi	Error! Bookmark not defined.
2.1.2 Epidemiologi	Error! Bookmark not defined.
2.1.3 Patogenesis Lupus eritomatosus sistemik	Error! Bookmark not defined.
2.1.4 Diagnosis LES.....	Error! Bookmark not defined.
2.1.5 Derajat aktivitas penyakit.....	Error! Bookmark not defined.
2.1.6 Penatalaksanaan LES	Error! Bookmark not defined.
2.1.7 Stres Oksidatif pada LES	Error! Bookmark not defined.
2.2 Malondialdehid.....	Error! Bookmark not defined.
2.2.1 Pengukuran Malondialdehid....	Error! Bookmark not defined.
2.2.2 Peran Malondialdehyde pada Lupus Eritematosus Sistemik.....	Error! Bookmark not defined.

2.3 Vitamin C	Error! Bookmark not defined.
2.3.1 Sifat Kimiawi vitamin C	Error! Bookmark not defined.
2.3.2 Vitamin C sebagai antioksidan...	Error! Bookmark not defined.
2.3.3 Potensi suplementasi Vitamin C pada LESE	Error! Bookmark not defined.
2.4 Kerangka Teori.....	Error! Bookmark not defined.
2.5 Kerangka Konsep	Error! Bookmark not defined.
BAB III METODE PENELITIAN	Error! Bookmark not defined.
3.1 Desain Penelitian.....	Error! Bookmark not defined.
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	Error! Bookmark not defined.
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian	Error! Bookmark not defined.
3.3.1 Populasi.....	Error! Bookmark not defined.
3.3.2 Sampel	Error! Bookmark not defined.
3.4 Kriteria Pemilihan Sampel	Error! Bookmark not defined.
3.4.1 Kriteria Inklusi.....	Error! Bookmark not defined.
3.4.2 Kriteria Eksklusi	Error! Bookmark not defined.
3.4.3 Kriteria Drop Out.....	Error! Bookmark not defined.
3.4.4 Kriteria <i>withdrawal</i>	Error! Bookmark not defined.
3.4.5 Besar sampel.....	Error! Bookmark not defined.
3.4.6. Teknik Pengambilan Sampel...	Error! Bookmark not defined.
3.5 Variabel Penelitian	Error! Bookmark not defined.
3.6 Definisi Operasional Penelitian.....	Error! Bookmark not defined.
3.7 Alat dan Bahan Penelitian	Error! Bookmark not defined.
3.8 Pelaksanaan penelitian	Error! Bookmark not defined.
3.9 Parameter keberhasilan.....	47
3.10 Analisis Penelitian.....	Error! Bookmark not defined.
3.11 Alur Penelitian.....	Error! Bookmark not defined.
BAB IV HASIL PENELITIAN.....	Error! Bookmark not defined.
4.1 Karakteristik Dasar Subjek Penelitian.	Error! Bookmark not defined.
4.2 Distribusi Karakteristik Dasar Subjek Penelitian Berdasarkan Perlakuan.....	Error! Bookmark not defined.

4.3 Analisis Perbandingan Kadar MDA Serum dan Skor Derajat Aktivitas Penyakit Antar Waktu dan Antar Perlakuan.....	Error!
Bookmark not defined.	
4.4 Analisis Perbandingan Efek Samping Antar Perlakuan.....	Error!
Bookmark not defined.	6
BAB V PEMBAHASAN	Error! Bookmark not defined.
5.1 Karakteristik Umum Subjek Penelitian.....	Error! Bookmark not defined.
5.2 Pengaruh Vitamin C dan Placebo terhadap MDA	59
5.3 Pengaruh Vitamin C dan Placebo terhadap Derajat Aktivitas Penyakit.....	Error! Bookmark not defined.
5.4 Keamanan Vitamin C berdasarkan Efek Sampingnya pada LES.....	Error!
Bookmark not defined.	
5.5 Keterbatasan Penelitian	Error! Bookmark not defined.
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN	Error! Bookmark not defined.
6.1 Simpulan.....	Error! Bookmark not defined.
6.2 Saran.....	Error! Bookmark not defined.
DAFTAR PUSTAKA	6
LAMPIRAN.....	Error! Bookmark not defined.

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Definisi kriteria klasifikasi LES	Error! Bookmark not defined.
Tabel 2.2. Penilaian derajat aktivitas penyakit menurut kriteria MEX-SLEDAI	Error! Bookmark not defined.
Tabel 3.1. Definisi operasional penelitian.....	Error! Bookmark not defined.
Tabel 4.1 Karakteristik dasar subjek penelitian	Error! Bookmark not defined.
Tabel 4.2 Distribusi karakteristik dasar subjek penelitian berdasarkan perlakuan	Error! Bookmark not defined. 3
Tabel 4.3 Perbandingan kadar MDA serum dan skor derajat aktivitas penyakit sebelum dan sesudah perlakuan, serta antar perlakuan	Error! Bookmark not defined. 5
Tabel 4.4 Perbandingan kategori MEX-SLEDAI sebelum dan sesudah perlakuan	56
Tabel 4.5 Distribusi efek samping berdasarkan perlakuan.....	Error! Bookmark not defined.

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Patogenesis LES.....	Error! Bookmark not defined.
Gambar 2.2. Alur Diagnosis LES menurut ACR EULAR 2019	Error! Bookmark not defined.
Gambar 2.3. Rekomendasi EULAR untuk tatalaksana farmakologis pasien LES, strategi tatalaksana, target terapi, dan terapi tambahan. ANI, anifrolumab.....	Error! Bookmark not defined.
Gambar 2.4. Produksi ROI dan penyebaran stres oksidatif; dan mekanisme redoks yang mengendalikan stres oksidatif	Error! Bookmark not defined.
Gambar 2.5. Target molekular stres oksidatif pada transduksi sinyal sel T ..	Error! Bookmark not defined.
Gambar 2.6. Stres oksidatif mengubah keseimbangan sel Th17/Treg.....	Error! Bookmark not defined.
Gambar 2.7. Konsekuensi dari stres oksidatif yang terkompartementalisasi pada sel T dan sel fagosit	Error! Bookmark not defined.
Gambar 2.8. Rangkuman jalur molekular stres oksidatif dan titik potensi intervensi pada LES.....	Error! Bookmark not defined.
Gambar 2.9. Struktur kimia senyawa malondialdehid	Error! Bookmark not defined.
Gambar 2.10. Pembentukan dan pemrosesan MDA	Error! Bookmark not defined.
Gambar 2.11. Jalur antioksidan dari vitamin C.....	Error! Bookmark not defined.
Gambar 2.12. Kerangka teori	Error! Bookmark not defined.
Gambar 2.13. Kerangka konsep.....	Error! Bookmark not defined.
Gambar 3.1. Alur penelitian.....	Error! Bookmark not defined.

DAFTAR SINGKATAN

AA	: Asam arakidonat
ACR	: <i>American College of Rheumatology</i>
ANA	: <i>Anti Nuclear Antibody</i>
APC	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
APS	: <i>Anti Phospolipid Syndrome</i>
ATP	: <i>Adenosine Triphosphate</i>
AZA	: Azatriopin
BAFF	: <i>B Cell Activating Factor</i>
BILAG	: <i>British Isles Lupus Assessment Group</i>
BSA	: <i>Body Surface Area</i>
β2GPI	: <i>β-2-Glycoprotein I</i>
CD	: <i>Cluster of Differentiation</i>
CDC	: <i>Centers for Disease Control</i>
CNI	: <i>Calcineurin inhibitors</i>
CREM	: cAMP responsive element modulator
CYC	: Siklofosfamid
CYP1A1	: Cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide1
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
DNMT1	: <i>Deoxyribonucleic acid-methyltransferase 1</i>
ERK	: <i>Extracellular signal-regulated Kinase</i>
EULAR	: <i>European Alliance of Associations for Rheumatology</i>
FOXP3	: <i>Forkhead box P3</i>
GC	: Glukokortikoid
GSH	: <i>Gluthatione</i>
GSSG	: <i>Glutathione disulfide</i>
HCQ	: Hidroksiklorokuin
HHT	: <i>Hydroxyheptadecatrienoic</i>
HLA	: <i>Human Leucocyte Antigen</i>
HMGB1	: <i>High mobility group protein-1</i>

HPLC	: <i>High performance liquid chromatography</i>
HNE	: Hydroxy-Nonenal
H ₂ O ₂	: Hidrogen peroksida
IFN	: Interferon
IL	: Interleukin
LDH	: Laktat Dehidrogenase
LES	: Lupus eritomatosus sistemik
LN	: Lupus Nefritis
MDA	: Malondialdehid
MEX-SLEDAI	: <i>Mexican Systemic Lupus Erythomatosus Disease Activity</i>
MHP	: <i>Mitochondrial hyperpolarization</i>
MMF	: Mikofenolat mofetil
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
mTOR	: Mammalian target of rapamycin
MTX	: Metroteksat
NADPH	: <i>Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate</i>
NET	: <i>Neutrophil extracellnular trap</i>
NO	: <i>Nitrite oxide</i>
NOX	: <i>NADPH oxidase</i>
ONOO ⁻	: Peroksinitrit
PGG ₂	: Prostaglandin G
PGH ₂	: Prostaglandin H ₂
PKC	: Protein Kinase C
PO	: Per Oral
PUFA	: Polyunsaturade fatty acid
RA	: Rheumatoid arthritis
Rab4A	: Ras-related protein 4A
ROI	: <i>Reactive Oxygen Intermediates</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
RTX	: Rituximab
SLAM	: <i>Systemic Lupus Activity Measure</i>

SLEDAI	: <i>Systemic Lupus Erythomatosus Disease Activity</i>
SOD	: <i>Superoxide dismutase</i>
SVCT	: <i>Sodium-ascorbate co-transporters</i>
TBARS	: <i>Thiobarbituric acid reactive substances</i>
TCR	: <i>T-cell receptor</i>
TET	: <i>Ten Eleven Translocation</i>
Th	: <i>T helper</i>
TLR	: <i>Toll-like receptor</i>
Tr	: <i>T regulator</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
TReg	: <i>T regulator</i>
TXA2	: <i>Thromboxane A2</i>
VKA	: <i>Vitamin K Antagonist</i>
XO	: <i>Xanthine oksidase</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Lupus eritromatosus sistemik (LES) adalah penyakit autoimun sistemik prototipik yang ditandai dengan gejala heterogen, keterlibatan multisistem dan produksi berbagai macam autoantibodi. Gambaran klinis pada masing-masing pasien dapat bervariasi, mulai dari keterlibatan sendi dan kulit yang ringan hingga yang parah, penyakit organ dalam yang mengancam jiwa.¹ Etiologi dari LES multifaktorial, mencakup faktor genetik,²⁻⁵ hormonal,⁶⁻⁹ abnormalitas imun,¹⁰ dan lingkungan.¹¹⁻¹³ Sementara itu, kematian pada pasien LES dapat diakibatkan oleh adanya infeksi, gagal ginjal, progresivitas penyakit LES itu sendiri, dan penyakit kardiovaskular.¹

Penyakit LES dapat menyerang wanita ataupun pria pada beragam usia, tetapi biasanya terjadi pada wanita di usia produktif antara 20 dan 40 tahun, dengan rasio jenis kelamin antara wanita dan laki – laki 9:1.¹ Angka kejadian tahunan LES di populasi Asia bervariasi antara 2,8 s.d. 8,6 per 100.000 individu per tahun, dengan prevalensi berkisar antara 26,5 s.d. 103 per 100.000 individu.¹⁴⁻¹⁷ Data di Indonesia menunjukkan terdapat 2.166 pasien rawat inap yang didiagnosis LES pada tahun 2016, dengan 550 pasien diantaranya meninggal dunia.¹⁸

Mexican Systemic Lupus Erythematosus disease activity (MEX-SLEDAI) merupakan salah satu skor tervalidasi yang tersedia dan dapat dipakai klinisi untuk menilai derajat aktivitas penyakit dalam pengelolaan pasien LES. Derajat aktivitas LES dapat dikelompokkan menjadi inaktif (MEX-SLEDAI <2), aktivitas penyakit ringan (MEX-SLEDAI 2-5), aktivitas penyakit sedang (MEX-SLEDAI 6-9), dan aktivitas penyakit berat (MEX-SLEDAI 10-13).¹⁹ Pengobatan pada LES didasarkan pada derajat aktivitas penyakit, mencakup tatalaksana non farmakologis seperti penggunaan tabir surya, olahraga, berhenti merokok, modifikasi gizi, vaksinasi, pengendalian berat badan, dan tatalaksana farmakologis seperti penggunaan steroid, hidroksiklorokuin, imunosupresan (inhibitor calcineurin, siklosporin, takrolimus, voclosporin), dan agen biologis (belimumab, anifrolumab, rituximab).

Tujuan utama dari penatalaksanaan LES adalah tercapainya remisi. Di negara maju seperti Inggris Raya, remisi komplit yang bertahan selama 3 tahun dilaporkan hanya dicapai pada 14,5% pasien LES.²⁰ Sementara itu data di Amerika Serikat menunjukkan hanya 1,2% pasien yang masih dalam fase remisi komplit dalam waktu 5 tahun.²¹ Oleh karena itu, diperlukannya penelitian lebih lanjut pada tatalaksana LES, terutama yang menargetkan pada patogenesis jalur lain pada LES agar lebih banyak pasien LES dapat mencapai remisi dan dapat mempertahankannya.

Stres oksidatif dapat didefinisikan sebagai ketidakseimbangan antara produksi dan netralisasi dari *reactive oxygen intermediates* (ROI), yaitu suatu molekul yang sangat tidak stabil yang diproduksi oleh proses enzimatik selular, dan merupakan salah satu faktor yang berperan dalam sinyal kematian sel dalam etiopatogenesis LES.^{29,30} Peningkatan stres oksidatif pada pasien LES ini dipikirkan berasal dari reaksi antara autoantigen autoantibodi dan juga pada disfungsi mitokondria sel T pasien LES. Penelitian obesrvasional kadar MDA pada pasien LES telah dilakukan, dimana dijumpai rerata kadar MDA yang lebih tinggi pada pasien LES.²² Penelitian terdahulu juga telah mendemonstrasikan adanya korelasi antara derajat aktivitas penyakit LES dengan tingginya stres oksidatif yang memperantarai terjadinya kerusakan organ.^{23–28}

Peningkatan salah satu ROI, dalam hal ini peroksinitrit, dapat menginduksi peroksidase lipid dan menyebabkan kerusakan DNA. Peroksidase lipid pada mitokondria, lisosom, dan membran sel yang diakibatkan ROI menghasilkan aldehid reaktif, termasuk malondialdehyde (MDA) yang dapat menyebarkan kerusakan oksidatif lebih lanjut, dan telah didemonstrasikan juga berasosiasi erat dengan peningkatan derajat aktivitas penyakit LES.^{31–33} Penggunaan N-asetilsistein (NAC)^{34,35} dosis tinggi sebagai prekursor GSH yang bersifat antioksidan terbukti menurunkan derajat aktivitas penyakit pada LES, begitu juga dengan penelitian lain berupa pemberian sirolimus^{36,37} yang menargetkan jalur mTOR pada stres oksidatif. Hanya saja, pemberian keduanya memakan biaya yang cukup tinggi, belum dilakukan rutin.

Asam askorbat, atau yang lebih dikenal dengan nama vitamin C merupakan vitamin yang dapat dijual bebas dengan harga terjangkau dan telah sejak lama dilaporkan memiliki sifat antioksidan.^{38,39} Sifat antioksidan tersebut terjadi pada beragam tingkat dari sel: dimulai dari membersihkan radikal bebas, melalui aktivasi dari sistem antioksidan intraselular, hingga mendukung kerja dari antioksidan eksogen lainnya. Pemberian suplementasi vitamin C secara signifikan dapat meningkatkan aktivitas *superoxide dismutase* (SOD) yang dapat menyebabkan penurunan kadar superoksida, mengurangi terjadinya oksidasi lipid, dan menurunkan produksi MDA.^{40,41}

Hingga kini, penelitian mengenai vitamin C, MDA, dan derajat aktivitas penyakit LES masih sedikit dengan hasil yang berseberangan. Studi prospektif selama 4 tahun di Jepang oleh Minami *et al*⁴² menunjukkan bahwa pemberian vitamin C menurunkan risiko terjadinya peningkatan derajat aktivitas LES; Uji klinis terkontrol plasebo samar ganda menunjukkan bahwa pemberian vitamin C disertai vitamin E dilaporkan menurunkan kadar peroksidase lipid.⁴³ Sementara itu, ditemukan juga hasil yang bertentangan dimana pemberian vitamin C tidak menurunkan kadar MDA dan derajat aktivitas penyakit LES pada penelitian yang dilakukan Bojanic *et al*.⁴⁴ Sampai saat ini peneliti belum menjumpai penelitian yang melibatkan pemberian vitamin C, pemeriksaan kadar MDA dan penilaian derajat aktivitas penyakit sebelum dan sesudah intervensi.

Melihat potensi vitamin C pada pasien LES, maka pada penelitian ini akan diuji potensi penambahan suplementasi antioksidan vitamin C dalam mengatasi kondisi stres oksidatif pada pasien LES di RSMH Palembang dengan parameter yang dinilai adalah penurunan kadar serum MDA dan penurunan derajat aktivitas penyakit yang diukur menggunakan skor MEX-SLEDAI.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah penambahan pemberian vitamin C efektif terhadap penurunan kadar Serum MDA pada pasien LES di RSMH Palembang?

2. Apakah pemberian vitamin C efektif terhadap penurunan derajat aktivitas penyakit dengan skor MEX-SLEDAI pada pasien LES di RSMH Palembang?
3. Apakah perubahan kadar Serum MDA memiliki hubungan dengan perubahan skor MEX-SLEDAI pasien sebelum dan sesudah pemberian vitamin C?

1.3 Hipotesis Penelitian

H_0 :Tidak ada perbedaan efektivitas pemberian vitamin C dengan plasebo terhadap penurunan kadar serum MDA dan derajat aktivitas penyakit pada pasien lupus eritematosus sistemik di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang

H_1 :Ada perbedaan efektivitas antara penambahan suplementasi vitamin C dengan plasebo terhadap penurunan kadar serum MDA dan derajat aktivitas penyakit pada pasien lupus eritematosus sistemik di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Mengetahui efektivitas penambahan suplementasi vitamin C terhadap penurunan kadar Serum MDA dan penurunan derajat aktivitas penyakit pada pasien LES di RSMH Palembang.

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Membandingkan kadar MDA serum dan skor MEX-SLEDAI pasien LES sebelum dan sesudah pemberian vitamin C.
2. Membandingkan kadar MDA serum dan skor MEX-SLEDAI pasien LES yang dilakukan pemberian vitamin C dengan yang diberikan pemberian plasebo.
3. Menganalisis keamanan penambahan suplementasi vitamin C pada pasien LES derajat aktivitas ringan - sedang

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Akademik

1. Penelitian ini menjadi sumbangan ilmiah mengenai pengaruh penambahan suplementasi anti oksidan dari vitamin C terhadap kadar penanda biokimia stres oksidatif pada pasien LES.
2. Penelitian ini menjadi dasar bagi penelitian selanjutnya dan jangka panjang, khususnya untuk mengetahui pengaruh penambahan suplementasi antioksidan dari vitamin C terhadap penanda biokimia stres oksidatif pada pasien LES.

1.5.2 Terapan klinis

1. Memberikan informasi mengenai kadar Serum MDA pasien LES.
2. Memberikan informasi mengenai efektivitas pemberian vitamin C terhadap penurunan kadar Serum MDA.
3. Memberikan informasi mengenai efektivitas pemberian vitamin C terhadap penurunan derajat aktivitas penyakit
4. Penambahan vitamin C dapat dipertimbangkan sebagai terapi farmakologis untuk menurunkan derajat aktivitas penyakit pasien LES.

1.5.3 Sosial

Penelitian ini sebagai bentuk dukungan sosial untuk meningkatkan kualitas hidup pada pasien LES

DAFTAR PUSTAKA

1. Wallace, D. J. & Hahn, B. H. *Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes 9th Ed. Elsevier* (2019).
2. Graham, R. R., Hom, G., Ortmann, W. & Behrens, T. W. Review of recent genome-wide association scans in lupus. *J. Intern. Med.* 265, 680–688 (2009).
3. Nath, S. K. *et al.* A nonsynonymous functional variant in integrin- α M (encoded by ITGAM) is associated with systemic lupus erythematosus. *Nat. Genet.* 40, 152–154 (2008).
4. Boackle, S. A. Advances in lupus genetics. *Curr. Opin. Rheumatol.* 25, 561–568 (2013).
5. Gallagher, K., Viswanathan, A. & Okhravi, N. Association of systemic lupus erythematosus with C8orf13–BLK and ITGAM–ITGAX. *N. Engl. J. Med.* 358, 900 (2008).
6. Costenbader, K. H., Feskanich, D., Stampfer, M. J. & Karlson, E. W. Reproductive and menopausal factors and risk of systemic lupus erythematosus in women. *Arthritis Rheum.* 56, 1251–1262 (2007).
7. Robert G. Lahita, MD, P. The role of sex hormones in systemic lupus erythematosus. *Current opinion in Rheumatology* vol. 11 352–356 (1999).
8. McMurray, R. W. & May, W. Sex hormones and systemic lupus erythematosus: Review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 48, 2100–2110 (2003).
9. Li, J., May, W. & McMurray, R. W. Pituitary hormones and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 52, 3701–3712 (2005).
10. Hahn, B. H. *et al.* Cellular and molecular mechanisms of regulation of autoantibody production in lupus. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1051, 433–441 (2005).
11. James, J. A. & Robertson, J. M. Lupus and Epstein-Barr. *Curr. Opin. Rheumatol.* 24, 383–388 (2012).
12. Costenbader, K. H. *et al.* Cigarette Smoking and the Risk of Systemic Lupus

- Erythematosus: A Meta-Analysis. *Arthritis Rheum.* 50, 849–857 (2004).
13. Freemer, M. M., King, T. E. & Criswell, L. A. Association of smoking with dsDNA autoantibody production in systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* 65, 581–584 (2006).
 14. Al Dhanhani, A. M., Agarwal, M., Othman, Y. S. & Bakoush, O. Incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus among the native Arab population in UAE. *Lupus* 26, 664–669 (2017).
 15. Zou, Y. F. *et al.* Prevalence of systemic lupus erythematosus and risk factors in rural areas of Anhui Province. *Rheumatol. Int.* 34, 347–356 (2014).
 16. Chiu, Y. & Lai, C. Nationwide population-based epidemiologic study of systemic lupus erythematosus in Taiwan. (2018) doi:10.1177/0961203310373780.
 17. Shim, J. S., Sung, Y. K., Joo, Y. Bin, Lee, H. S. & Bae, S. C. Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in South Korea. *Rheumatol. Int.* 34, 909–917 (2014).
 18. RI, K. Situasi Lupus di Indonesia. *Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI* 1–6 (2017).
 19. Sumariyono, K. H., Setyohadi, B. & Hidayat, R. N. *Diagnosis dan Pengelolaan Lupus Eritematosus Sistemik*. (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2019).
 20. Medina-Quñones, C. V., Ramos-Merino, L., Ruiz-Sada, P. & Isenberg, D. Analysis of Complete Remission in Systemic Lupus Erythematosus Patients Over a 32-Year Period. *Arthritis Care Res.* 68, 981–987 (2016).
 21. Wilhelm, T. R., Magder, L. S. & Petri, M. Remission in systemic lupus erythematosus: Durable remission is rare. *Ann. Rheum. Dis.* 76, 547–553 (2017).
 22. Atik, N., Putri Pratiwi, S. & Hamijoyo, L. Correlation between C-reactive Protein with Malondialdehyde in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Int. J. Rheumatol.* 2020, (2020).
 23. Khatoon, F., Alam, K. & Ali, A. Physicochemical and immunological studies on 4-hydroxynonenal modified HSA: Implications of protein

- damage by lipid peroxidation products in the etiopathogenesis of SLE. *Hum. Immunol.* 73, 1132–1139 (2012).
24. Fernandez, D. R. *et al.* Activation of mTOR controls the loss of TCR ζ in lupus T cells through HRES-1/Rab4-regulated lysosomal degradation. *J Immunol* 182, 2063–2073 (2010).
 25. Jr, P. G. *et al.* Persistent Mitochondrial Hyperpolarization, Increased Reactive Oxygen Intermediate Production, and Cytoplasmic Alkalinization Characterize Altered IL-10 Signaling in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Immunol* 169, 1092–1101 (2002).
 26. Jr, P. G. *et al.* Mitochondrial Hyperpolarization and ATP Depletion in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 46, 175–190 (2002).
 27. Shah, D., Aggarwal, A., Bhatnagar, A., Kiran, R. & Wanchu, A. Association between T lymphocyte sub-sets apoptosis and peripheral blood mononuclear cells oxidative stress in systemic lupus erythematosus. 45, 559–567 (2011).
 28. Bethunaickan, R. *et al.* Anti – Tumor Necrosis Factor alpha Treatment of Interferon- alpha – Induced Murine Lupus Nephritis Reduces the Renal Macrophage Response but Does Not Alter Glomerular Immune Complex Formation. *Arthritis Rheum.* 64, 3399–3408 (2012).
 29. Cañas, C. A., Cañas, F., Bonilla-Abadía, F., Ospina, F. E. & Tobón, G. J. Epigenetics changes associated to environmental triggers in autoimmunity. *Autoimmunity* 49, 1–11 (2016).
 30. Perl, A. Oxidative stress in the pathology and treatment of systemic lupus erythematosus. *Nat. Publ. Gr.* 9, (2013).
 31. Wang, G., Pierangeli, S. S., Papalardo, E., Ansari, G. A. S. & Khan, M. F. Markers of Oxidative and Nitrosative Stress in Systemic Lupus Erythematosus Correlation With Disease Activity. *Arthritis Rheum.* 62, 2064–2072 (2010).
 32. Frost, L., Vestergaard, P. & Mosekilde, L. Hyperthyroidism and Risk of Atrial Fibrillation or Flutter. *Arch Intern Med* 164, 1675–1679 (2004).
 33. Hardt, U. *et al.* Autoimmune reactivity to malondialdehyde adducts in

systemic lupus erythematosus is associated with disease activity and nephritis. *Arthritis Res. Ther.* 20, 1–12 (2018).

34. Abbasifard, M. *et al.* Effects of N-acetylcysteine on systemic lupus erythematosus disease activity and its associated complications: a randomized double-blind clinical trial study. *Trials* 24, 1–7 (2023).
35. Lai, Z.-W. *et al.* N-Acetylcystein reduces disease activity by blocking mtor in T clls of lupus patients. *Bone* 23, 1–7 (2011).
36. Ding, M. *et al.* Add-on sirolimus for the treatment of mild or moderate systemic lupus erythematosus via T lymphocyte subsets balance. *Lupus Sci. Med.* 11, (2024).
37. Lai, Z.-W. *et al.* Sirolimus in patients with clinically active systemic lupus erythematosus resistant to, or, intolerant of, conventional medications: a single-arm, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet* 391, 1186–1196 (2018).
38. Bendich, A., Machlin, L. J. & Scandurra, O. The Antioxidant Role of Vitamin C. *Adv Free Radic. Biol. Med.* 2, 419–444 (1986).
39. Mrcp, S. J. P. *et al.* Vitamin C as an Antioxidant : Evaluation of Its Role in Disease Prevention Vitamin C as an Antioxidant : Evaluation of Its Role in. *J. Am. Coll. Nutr.* 22, 18–35 (2013).
40. Gęgotek, A., Bielawska, K., Biernacki, M. & Zaręba, I. Comparison of protective effect of ascorbic acid on redox and endocannabinoid systems interactions in in vitro cultured human skin fibroblasts exposed to UV radiation and hydrogen peroxide. *Arch. Dermatol. Res.* 309, 285–303 (2017).
41. Gęgotek, A., Ambrożewicz, E., Jastrząb, A., Jarocka, I. & Elżbieta, K. Rutin and ascorbic acid cooperation in antioxidant and antiapoptotic effect on human skin keratinocytes and fibroblasts exposed to UVA and UVB radiation. *Arch. Dermatol. Res.* 311, 203–219 (2019).
42. Minami, Y., Sasaki, T., Arai, Y., Kurisu, Y. & Hisamichi, S. Diet and Systemic Lupus Erythematosus : A 4 Year Prospective Study of Japanese Patients. *J. Rheumatol.* 30, 747–754 (2003).
43. Tam, L. A. I. S. *et al.* Effects of Vitamins C and E on Oxidative Stress Markers and Endothelial Function in Patients with Systemic Lupus

- Erythematosus : A Double Blind, Placebo Controlled Pilot Study. *J. Rheumatol.* 32, 275–282 (2005).
44. Bojanic, Z. *et al.* Effects of Methylprednisolone and Vitamin C Therapy on Malondialdehyde Level in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Acta Medica Median.* 49, 10–15 (2010).
 45. Aringer, M. *et al.* 2019 European League Against Rheumatism / American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 71, 1400–1412 (2019).
 46. Pan, L. *et al.* Immunological pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus. *World J. Pediatr.* 16, 19–30 (2020).
 47. Tsokos, G. C., Lo, M. S., Reis, P. C. & Sullivan, K. E. New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nat. Publ. Gr.* 12, (2016).
 48. Fanouriakis, A., Tziolos, N., Bertsias, G. & Boumpas, D. T. Update in the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* 80, 14–25 (2021).
 49. Uribe, A. G., Vilá, L. M., Jr, G. M., Sanchez, M. L. & Reveille, J. D. The Systemic Lupus Activity Measure-Revised, the Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), and a Modified SLEDAI-2K Are Adequate Instruments to Measure Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus. *J. Rheumatol.* 31, 1934–1940 (2004).
 50. Fanouriakis, A. *et al.* EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann. Rheum. Dis.* 83, 15–29 (2023).
 51. Fortner, K. A. *et al.* Targeting mitochondrial oxidative stress with MitoQ reduces NET formation and kidney disease in lupus-prone MRL- lpr mice. *Lupus Sci. Med.* 7, (2020).
 52. Ramalingam, A., Budin, S. B., Fauzi, N. M., Ritchie, R. H. & Zainalabidin, S. Targeting mitochondrial reactive oxygen species - mediated oxidative stress attenuates nicotine - induced cardiac remodeling and dysfunction. *Sci. Rep.* 1–14 (2021) doi:10.1038/s41598-021-93234-4.

53. Nazim, U. M., Yin, H. & Park, S. Y. Autophagy flux inhibition mediated by celastrol sensitized lung cancer cells to TRAIL-induced apoptosis via regulation of mitochondrial transmembrane potential and reactive oxygen species. *Mol. Med. Rep.* 19, 984–993 (2019).
54. Lee, H. T. *et al.* The pathogenesis of systemic lupus erythematosus - From the viewpoint of oxidative stress and mitochondrial dysfunction. *Mitochondrion* 30, 1–7 (2016).
55. Liu, J. *et al.* B and T lymphocyte attenuator regulates autophagy in mycobacterial infection via the AKT/mTOR signal pathway. *Int. Immunopharmacol.* 91, 107215 (2021).
56. Zhang, J. C. *et al.* TGF- β /BAMBI pathway dysfunction contributes to peripheral Th17/Treg imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Sci. Rep.* 6, 1–11 (2016).
57. Szwed, A., Kim, E. & Jacinto, E. Regulation and Metabolic Functions of mTORC1 AND mTORC2. *Physiol. Rev.* 101, 1371–1426 (2021).
58. Shi, H. *et al.* Amino Acids License Kinase mTORC1 Activity and Treg Cell Function via Small G Proteins Rag and Rheb. *Immunity* 51, 1012-1027.e7 (2019).
59. Oaks, Z., Winans, T., Huang, N., Banki, K. & Perl, A. Activation of the Mechanistic Target of Rapamycin in SLE: Explosion of Evidence in the Last Five Years. *Curr. Rheumatol. Rep.* 18, (2016).
60. Peixoto, T. V. *et al.* CD4+CD69+ T cells and CD4+CD25+FoxP3+ Treg cells imbalance in peripheral blood, spleen and peritoneal lavage from pristane-induced systemic lupus erythematosus (SLE) mice. *Adv. Rheumatol. (London, England)* 59, 30 (2019).
61. Sahni, A., Narra, H. P. & Sahni, S. K. Activation of mechanistic target of rapamycin (mTOR) in human endothelial cells infected with pathogenic spotted fever group rickettsiae. *Int. J. Mol. Sci.* 21, 1–12 (2020).
62. Braga, A., Neves, E., Guimarães, J., Braga, J. & Vasconcelos, C. The dynamics of Th17 / Treg ratio in SLE patients during pregnancy. *J. Reprod. Immunol.* 151, (2022).

63. He, J., Ma, J., Ren, B. & Liu, A. Advances in systemic lupus erythematosus pathogenesis via mTOR signaling pathway. *Semin. Arthritis Rheum.* 50, 314–320 (2020).
64. Yan, Z., Chen, Q. & Xia, Y. Oxidative Stress Contributes to Inflammatory and Cellular Damage in Systemic Lupus Erythematosus: Cellular Markers and Molecular Mechanism. *J. Inflamm. Res.* 16, 453–465 (2023).
65. Shan, J., Jin, H. & Xu, Y. T Cell Metabolism: A New Perspective on Th17/Treg Cell Imbalance in Systemic Lupus Erythematosus. *Front. Immunol.* 11, 1–5 (2020).
66. Yu, H. *et al.* Association between the ratio of aryl hydrocarbon receptor (AhR) in Th17 cells to AhR in Treg cells and SLE skin lesions. *Int. Immunopharmacol.* 69, 257–262 (2019).
67. de Araújo, E. F. *et al.* The IDO-AhR axis controls Th17/Treg immunity in a pulmonary model of fungal infection. *Front. Immunol.* 8, (2017).
68. Möckel, T., Basta, F., Weinmann-Menke, J. & Schwarting, A. B cell activating factor (BAFF): Structure, functions, autoimmunity and clinical implications in Systemic Lupus Erythematosus (SLE). *Autoimmun. Rev.* 20, 10–17 (2021).
69. Stohl, W., Yu, N., Chalmers, S., Putterman, C. & Jacob, C. O. Development of Murine Systemic Lupus Erythematosus in the Absence of BAFF. *Arthritis Rheumatol.* 72, 292–302 (2020).
70. Wilson, C. S. *et al.* Metabolic preconditioning in CD4⁺ T cells restores inducible immune tolerance in lupus-prone mice. *JCI Insight* 6, (2021).
71. Lightfoot, Y. L., Blanco, L. P. & Kaplan, M. J. Metabolic abnormalities and oxidative stress in lupus. *Curr. Opin. Rheumatol.* (2017) doi:10.1097/BOR.0000000000000413.
72. Breitenstein, M. K., Hu, V. J. Y., Bhatnagar, R. & Ratnagiri, M. Approaching neural net feature interpretation using stacked autoencoders : gene expression profiling of systemic lupus erythematosus patients Department of Chemical and Biomolecular Engineering , School of Engineering and Applied Nemours Pediatric Health. *AMIA Jt Summits*

Transl Sci Proc 435–442 (2019).

73. Bona, N., Pezzarini, E. & Balbi, B. Oxidative stress , inflammation and disease activity biomarkers in lupus nephropathy. 1–13 (2020) doi:10.1177/0961203320904784.
74. Krata, N., Foronczewicz, B., Zagożdżon, R. & Moszczuk, B. Peroxiredoxins as Markers of Oxidative Stress in IgA Nephropathy , Membranous Nephropathy and Lupus Nephritis. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)*. 70, 1–14 (2022).
75. Zavadskiy, S., Sologova, S. & Moldogazieva, N. Oxidative distress in aging and age-related diseases: Spatiotemporal dysregulation of protein oxidation and degradation. *Biochimie* 195, 114–134 (2022).
76. Peluso, M., Russo, V., Mello, T. & Galli, A. Oxidative stress and DNA damage in chronic disease and environmental studies. *Int. J. Mol. Sci.* 21, 1–4 (2020).
77. Song, Y. R., Kim, J. K., Lee, H. S., Kim, S. G. & Choi, E. K. Serum levels of protein carbonyl, a marker of oxidative stress, are associated with overhydration, sarcopenia and mortality in hemodialysis patients. *BMC Nephrol.* 21, 1–11 (2020).
78. Ray, D., Strickland, F. M. & Richardson, B. C. Oxidative stress and dietary micronutrient deficiencies contribute to overexpression of epigenetically regulated genes by lupus T cells ☆. *Clin. Immunol.* 196, 97–102 (2018).
79. Paur, H. *et al.* High levels of circulating epinephrine trigger apical cardiodepression in a β 2-adrenergic receptor/Gi-dependent manner: A new model of takotsubo cardiomyopathy. *Circulation* 126, 697–706 (2012).
80. Richardson, B., Strickland, F. M., Sawalha, A. H. & Gorelik, G. Protein Kinase C δ mutations may contribute to lupus through effect on T cells comment on the article by Belot et al. *Arthritis Rheumatol.* 66, 228–229 (2014).
81. Physiology, C. Roles of 1 , 25 (OH) 2 D 3 and Vitamin D Receptor in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus by Regulating the Activation of CD4 + T Cells and the PKC δ / ERK

- Signaling Pathway. 743–756 (2016) doi:10.1159/000453135.
82. Zhang, C., Wang, H., Yin, L., Mao, Y. & Zhou, W. Immunometabolism in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J. Transl. Autoimmun.* 3, 100046 (2020).
 83. Kehat, I. *et al.* ERK1/2 regulate the balance between eccentric and concentric cardiac growth. *Circ. Res.* 108, 176–83 (2011).
 84. Tian, Y. *et al.* Nestin protects podocyte from injury in lupus nephritis by mitophagy and oxidative stress. *Cell Death Dis.* 11, (2020).
 85. Akiyama, M., Kaneko, Y. & Takeuchi, T. Lupus aortitis: A fatal , inflammatory cardiovascular complication in systemic lupus erythematosus. *sagepub* 0, 1–3 (2020).
 86. Martin, N., Tu, X., Egan, A. J. & Stover, C. Complement Activation on Endothelial Cell-Derived Microparticles — A Key Determinant for Cardiovascular Risk in Patients with Systemic Lupus Erythematosus ? (2020).
 87. Giannelou, M. & Mavragani, C. P. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus : A comprehensive update. *J. Autoimmun.* 82, 1–12 (2017).
 88. Barbarroja, N., Jimenez-gomez, Y., Lo, C. & Collantes-estevez, E. Oxidative stress in the pathogenesis of atherothrombosis associated with anti-phospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus : new therapeutic approaches. *Rheumatology* 2096–2108 (2016) doi:10.1093/rheumatology/kew054.
 89. Lozovoy, M. A. B. *et al.* Hypertension is associated with serologically active disease in patients with systemic lupus erythematosus : role of increased Th1 / Th2 ratio and oxidative stress. 59–62 (2014) doi:10.3109/03009742.2013.834963.
 90. Russell-Goldman, E. & Nazarian, R. M. Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus with Positive Anti-Ro Antibodies Following Palbociclib and Letrozole Treatment - A Case Report and Literature Review. *J Cutan Pathol* 47, 654–658 (2020).
 91. Lozovoy, M. A. B. & Sima, A. N. C. Oxidative stress is associated with liver

- damage, inflammatory status, and corticosteroid therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1250–1259 (2011).
92. Davies, K., Dures, E. & Ng, W. F. Fatigue in inflammatory rheumatic diseases: current knowledge and areas for future research. *Nat. Rev. Rheumatol.* 17, 651–664 (2021).
 93. Ayala, A., Muñoz, M. F. & Argüelles, S. Lipid peroxidation: Production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2014, (2014).
 94. National Center for Biotechnology Information(2024). PubChem Compound Summary for CID 10964, Malonaldehyde. Retrieved February 26, 2024 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Malonaldehyde>.
 95. Reilly, P. M., Schiller, H. J. & Bulkley, G. B. Pharmacologic approach to tissue injury mediated by free radicals and other reactive oxygen metabolites. *Am. J. Surg.* 161, 488–503 (1991).
 96. Dalle-Donne, I., Rossi, R., Colombo, R., Giustarini, D. & Milzani, A. Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clin. Chem.* 52, 601–623 (2006).
 97. Kurien, B. T. & Scofield, R. H. Free radical mediated peroxidative damage in systemic lupus erythematosus. 73, 1655–1666 (2003).
 98. Taysi, S., Gul, M., Sari, R. A., Akcay, F. & Bakan, N. Serum Oxidant / Antioxidant Status of Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Clini Chem Lab Med* 40, 684–688 (2002).
 99. Morgan, P. E., Sturgess, A. D., Hennessy, A. & Davies, M. J. Serum protein oxidation and apolipoprotein CIII levels in people with systemic lupus erythematosus with and without nephritis. *Free Radic. Res.* 41, 1301–1312 (2007).
 100. Sram, R. J. *et al.* Mutation Research / Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis Effect of vitamin levels on biomarkers of exposure and oxidative damage — The EXPAH study. 672, 129–134 (2009).
 101. Agnieszka, G. & Skrzydlewska, E. Ascorbic acid as antioxidant. in *Vitamins and Hormones* (ed. Litwack, G.) 247–270 (Elsevier, 2023).

doi:10.1016/bs.vh.2022.10.008.

102. Chang, D., Lu, A.-L., Li, X., Gu, Y. & Wright, P. M. Repair of Oxidative DNA Damage Mechanisms and Functions. *Cell Biochem. Biophys.* 35, (2001).
103. Marchlewicz, M. *et al.* Increased lipid peroxidation and ascorbic acid utilization in testis and epididymis of rats chronically exposed to lead. *BioMetals* 20, 13–19 (2007).
104. Ranjan, R., Swarup, D., Naresh, R. & Patra, R. C. Enhanced erythrocytic lipid peroxides and reduced plasma ascorbic acid, and alteration in blood trace elements level in dairy cows with mastitis. *Vet. Res. Commun.* 29, 27–34 (2005).
105. Mason, S. A., Rasmussen, B., van Loon, L. J. C., Salmon, J. & Wadley, G. D. Ascorbic acid supplementation improves postprandial glycaemic control and blood pressure in individuals with type 2 diabetes: Findings of a randomized cross-over trial. *Diabetes, Obes. Metab.* 21, 674–682 (2019).
106. Sato, K. *et al.* Effects of ascorbic acid on ambulatory blood pressure in elderly patients with refractory hypertension. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res.* 56, 535–540 (2006).
107. Weimann, B. J. & Weiser, H. Effects of Antioxidant Vitamins C, E, and β -Carotene on Immune Functions in MRL/Ipr Mice and Rats. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 669, 390–392 (1992).
108. Petri, M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 16, 847–858 (2002).
109. Danchenko, N., Satia, J. A. & Anthony, M. S. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: A comparison of worldwide disease burden. *Lupus* 15, 308–318 (2006).
110. Rees, F., Doherty, M., Grainge, M. J., Lanyon, P. & Zhang, W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: A systematic review of epidemiological studies. *Rheumatol. (United Kingdom)* 56, 1945–1961 (2017).
111. Petri, M. Sex hormones and systemic lupus erythematosus. *Lupus* 17, 412–

- 415 (2008).
112. Grimaldi, C. M., Cleary, J., Selma Dagtas, A., Moussai, D. & Diamond, B. Estrogen alters thresholds for B cell apoptosis and activation. *J. Clin. Invest.* 109, 1625–1633 (2002).
 113. Rubtsova, K., Marrack, P. & Rubtsov, A. V. Sexual dimorphism in autoimmunity. *J. Clin. Invest.* 125, 2187–2193 (2015).
 114. D’Cruz, D. P., Khamashta, M. A. & Hughes, G. R. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 369, 587–596 (2007).
 115. Uramoto, K. M. *et al.* Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950-1992. *Arthritis Rheum.* 42, 46–50 (1999).
 116. Pons-Estel, G. J., Alarcón, G. S., Scofield, L., Reinlib, L. & Cooper, G. S. Understanding the Epidemiology and Progression of Systemic Lupus Erythematosus. *Semin. Arthritis Rheum.* 39, 257–268 (2010).
 117. Merino de Paz, N. *et al.* Relationship between Malondialdehyde Serum Levels and Disease Features in a Full Characterized Series of 284 Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Antioxidants* 12, (2023).
 118. Permadi, G. Pengaruh Suplementasi Vitamin E Terhadap Kadar Malondialdehid (MDA) Plasma Pada Individu Dengan Aaktivitas Fisik Submaksimal. (Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, 2018).
 119. Shruthi, S., Thabah, M. M., Zachariah, B. & Negi, V. S. Association of Oxidative Stress with Disease Activity and Damage in Systemic Lupus Erythematosus: A Cross Sectional Study from a Tertiary Care Centre in Southern India. *Indian J. Clin. Biochem.* 36, 185–193 (2021).
 120. Alarcón, G. S. *et al.* Baseline characteristics of a multiethnic lupus cohort: PROFILE. *Lupus* 11, 95–101 (2002).
 121. Cojocaru, M., Cojocaru, I. M., Silosi, I. & Vrabie, C. D. Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Maedica (Buchar).* 6, 330–336 (2021).
 122. Mok, C. C. & Lau, C. S. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J. Clin. Pathol.* 56, 481–490 (2003).
 123. Kawka, L., Schlencker, A., Mertz, P., Martin, T. & Arnaud, L. Fatigue in Systemic Lupus Erythematosus: An Update on Its Impact, Determinants and

- Therapeutic Management. *J. Clin. Med.* 10, 71–72 (2021).
124. Cornet, A., Andersen, J., Myllys, K., Edwards, A. & Arnaud, L. Living with systemic lupus erythematosus in 2020: A European patient survey. *Lupus Sci. Med.* 8, 1–6 (2021).
 125. Shah, D., Mahajan, N., Sah, S., Nath, S. K. & Paudyal, B. Oxidative stress and its biomarkers in systemic lupus erythematosus. *J. Biomed. Sci.* 21, 1–13 (2014).
 126. Rabizadeh, S. *et al.* Vitamin C supplementation lowers advanced glycation end products (AGEs) and malondialdehyde (MDA) in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Food Sci. Nutr.* 11, 5967–5977 (2023).
 127. Ruknarong, L. *et al.* Vitamin C supplementation reduces expression of circulating miR-451a in subjects with poorly controlled type 2 diabetes mellitus and high oxidative stress. *PeerJ* 9, (2021).
 128. Yulianti, M. E. P. *et al.* Effect of Vitamin C on Malondialdehyde (MDA) and Nitric Oxide (NO) Levels in Paraquat-Induced Sprague Dawley Rats. *Bali Med. J.* 13, 825–831 (2024).
 129. Houssiau, F. A. *et al.* Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: Results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann. Rheum. Dis.* 69, 2083–2089 (2010).
 130. Karim, M. Y. *et al.* Mycophenolate mofetil for systemic lupus erythematosus refractory to other immunosuppressive agents. *Rheumatology* 41, 876–882 (2002).
 131. Karatas, F. *et al.* Antioxidant status & lipid peroxidation in patients with rheumatoid arthritis. *Indian J. Med. Res.* 118, 178–81 (2003).
 132. Constantin, M. *et al.* Significance and impact of dietary factors on systemic lupus erythematosus pathogenesis (Review). *Exp. Ther. Med.* 1085–1090 (2018) doi:10.3892/etm.2018.6986.
 133. Isola, S. *et al.* Vitamin C Supplementation in the Treatment of Autoimmune and Onco-Hematological Diseases: From Prophylaxis to Adjuvant Therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 25, (2024).

134. Murererehe, J., Uwitonze, A. M., Nikuze, P., Patel, J. & Razzaque, M. S. Beneficial Effects of Vitamin C in Maintaining Optimal Oral Health. *Front. Nutr.* 8, 1–5 (2022).
135. Abdullah, M., Jamil, R. T. & Attia, F. N. *Vitamin C (Ascorbic Acid)*. *StatPearls* vol. 9 (2025).