

Peran Vitamin D pada Penyakit Respiratori Anak

Finny Fitry Yani

Abstrak

Fungsi utama vitamin D yang telah lama dikenal adalah pada pengaturan metabolisme kalsium yang berefek pada tulang. Pengetahuan tentang fungsi ini berkembang karena banyak penemuan keadaan defisiensi vitamin D yang dihubungkan dengan berbagai penyakit. Penyakit pada organ respiratori merupakan salah satu kelompok penyakit yang mengalami keterkaitan dengan defisiensi dan insufisiensi vitamin D. Vitamin D dapat berperan sebagai imunomodulator pada sistem imun ilmiah maupun adaptif, sehingga dapat dipertimbangkan sebagai salah satu alternatif untuk suplemen terapi baik pada pencegahan maupun pengobatan penyakit yang berhubungan dengan respiratori, seperti tuberkulosis, infeksi respiratori akut, dan asma. Suplementasi vitamin D yang diberikan berupa dosis harian atau dosis tunggal. Vitamin D yang direkomendasikan adalah vitamin D3 tidak aktif yaitu kolekalsiferol.

Kata kunci: Vitamin D, tuberkulosis, infeksi respiratorik akut, asma

Abstract

Since longtime ago, the important role of vitamin D was in calcium metabolism stimulate bone development. Many study showed that vitamin D deficiency have many correlation with many disease, especially respiratory disorders. Vitamin D can act as an immune modulator in the innate and adaptive immune system, so that it can be considered as an alternative to therapeutic supplements both in the prevention and treatment of diseases related to respiratory, such as tuberculosis, acute respiratory infections and asthma. Vitamin D supplementation that can be given is daily dose or a single dose. Vitamin D that recommended is inactive vitamin D3, namely cholecalciferol.

Keywords: vitamin D, tuberculosis, acute respiratory infections, asthma

Affiliasi penulis: Divisi Respirologi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RSUP Dr. M. Djamil Padang
Korespondensi: finny_fy@yahoo.com Telp: 08126769244

PENDAHULUAN

Defisiensi dan insufisiensi vitamin D merupakan isu global yang memiliki implikasi terhadap kesehatan. Selama ini diketahui bahwa vitamin D terutama berperan pada metabolisme kalsium di tulang, sehingga defisiensi vitamin D dapat menyebabkan penyakit ricketsia. Selain itu, sejak era pre-antibiotik, minyak ikan yang merupakan sumber vitamin D, sering dipakai pada terapi penyakit tuberkulosis (TB) dan ricketsia. Demikian juga dengan pemakaian sinar ultra violet yang juga merupakan sumber vitamin D, pada terapi TB zaman dahulu.¹

Penelitian selanjutnya menunjukkan peran vitamin D dalam meningkatkan fungsi barier, produksi peptide antimikrobal dan beberapa fungsi

imunomodulasi pada imunitas alamiah dan sel epitel di sistem respiratori, gastrointestinal, kulit, genitourinari, dan lainnya.² Banyak penelitian klinis mendapatkan bahwa vitamin D, diduga memiliki peran terhadap pencegahan infeksi, bahkan dapat digunakan sebagai terapi primer atau adjuvan untuk penyakit infeksi virus, bakteri ataupun jamur. Beberapa penyakit seperti TB, influenza, infeksi saluran kemih, eksim, asma, mengalami perbaikan yang bermakna, jika didapatkan konsentrasi 25(OH)D yang cukup dalam serum.¹

Telaah berikut akan fokus pada efek vitamin D terhadap penyakit respiratori, terutama pada anak.

Fisiologi Vitamin D

Vitamin D merupakan sejumlah protein yang mirip dengan struktur kimia steroid (vitamin D2-7). Struktur kimianya terdiri dari 4 cincin steroid, tetapi yang 1 dipecah. Vitamin D2 (ergokalsiferol) dan D3

(kolekalsiferol) telah dikenal memiliki efek fisiologis pada manusia. Perbedaan antara vitamin D2 dan D3 terletak pada sisi rantainya.³ Ke dua bentuk vitamin D dapat ditemukan di dalam makanan, tetapi lebih banyak dalam bentuk D3, yang berasal dari aktifnya prekursor vitamin D di kulit oleh sinar matahari. Sumber diet utama yang mengandung vitamin D adalah minyak ikan, terutama ikan salmon.^{3,4}

Untuk mendapatkan bentuk aktif, vitamin D mengalami dua tahap hidroksilasi. Tahap pertama di hati dan membentuk 25(OH)D, yang menggambarkan status vitamin D. Bentuk ini dimetabolisme lebih lanjut oleh CYP27B1 enzim 1 α -hidroksilase menjadi metabolit biologis yang aktif, yaitu 1 α ,25-hidroksi-vitamin D 1 α ,25[OH]2D.¹⁻³ Semula, diperkirakan bahwa tahap metabolisme ke dua ini hanya terjadi di ginjal, tetapi ternyata sejumlah sel imunitas, terutama imunitas alami seperti monosit dan makrofag dapat menghasilkan bentuk aktif 1 α ,25(OH)2D.^{2,3}

Efek Imunomodulator dari Vitamin D

Efek vitamin D pada sistem imunitas yang didapatkan dari banyak studi *in vitro*, mencakup sistem imunitas alamiah dan adaptif. Secara umum, aktifitas 1,25(OH)D tidak hanya untuk meningkatkan respon imun alamiah (makrofag) terhadap mikroba patogen, tetapi juga memacu respon imun adaptif terhadap patogen yang tidak dapat dihancurkan oleh makrofag secara efektif. Respon ini ternyata dapat terjadi secara langsung ataupun sebagai kelanjutan instruksi dari respon imun alamiah.^{2,3,5}

Studi *in vitro* dan *in vivo* tentang vitamin D pada imunitas menunjukkan berbagai efek. Ringkasan studi ini dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 1. Efek mayor imunomodulator 1,25(OH)2D⁵

Respon imun adaptif (terutama immunosupresif) :

- Menghambat T-helper (Th) 1 sitokin (mis, interleukin 2, interferon gamma),
- Mempromosikan sitokin Th2 (mis, interleukin 4,5,dan 10),
- Mensupresi presentasi antigen dengan menurunkan produksi interleukin 12,
- Menginhibisi proliferasi T helper 17 dan produksi interleukin 17,
- Mempromosikan jumlah dan fungsi dari sel T regulator,
- Menginhibisi diferensiasi dan proliferasi sel B dan produksi immunoglobulin

Respon Imun Innate (terutama immunostimulator)

- Menginhibisi *toll-like receptor* yang memediasi produksi interleukin 12 dan interleukin 23,
- Meningkatkan regulasi ekspresi gen katelisinidin CAP18 (mis, CAMP) pada makrofag, berperan utama dalam produksi antimikroba peptide, LL37 yang memediasi kematian sel mikobakterium tuberkulosis,
- Mempromosikan autofag melalui katelisinidin, dengan cara masuk melalui vakuola autofagosom yang terdapat pada M. tuberkulosis untuk memediasi kematian sel,
- Melawan M. tuberkulosis dengan menginduksi maturasi fagosom melalui jalur fosfoinositid 3 kinase dan melalui autofag

Respon imun Adaptif dan Innate :

- Menginhibisi dan diferensiasi dan maturasi sel dendritik,
- Meningkatkan jumlah sel invarian nature killer , sel T dan produksi sitokinnya,
- Menginduksi sintesis peptida antimikroba termasuk LL37, setelah makrofag teraktivasi berhasil menimbulkan respon terhadap interferon gamma yang dikeluarkan dari sel T yg teraktivasi.

Lainnya

- Menginhibisi produksi matrix metalloproteinase (MMPs) pada sel MN darah perifer manusia.
- Produksi MMP pada paru diinduksi oleh M. tuberkulosis dan dapat berkontribusi membentuk cavitas. Jika 1,25 hydroxy vitamin D dapat juga menginhibisi produksi MMP di paru, ini dapat menjadi proteksi terhadap tuberkulosis yang menyebabkan kelainan paru, Vitamin D binding protein memiliki fungsi imun yang independen seperti *deglycosylated protein stimulettes macrophages*.

Insufisiensi dan Defisiensi Vitamin D

Secara epidemiologis, sekitar 1 juta orang di dunia diperkirakan menderita kekurangan vitamin D atau defisiensi, sekitar 30-50%.^{5,6} Kurangnya sinar matahari (selama musim dingin), diet vegetarian, kulit dengan pigmentasi gelap, meningkatnya polusi, dan memakai pakaian panjang yang menutupi tubuh merupakan faktor risiko yang sering ditemukan. Kebiasaan hidup di zaman modern, seperti penggunaan komputer, video *game*, *play station*, program televisi menyebabkan anak-anak menghabiskan waktu lebih lama di rumah.³

Belum ada kesepakatan tentang definisi defisiensi vitamin D. Indikator yang paling banyak disetujui adalah :^{1,6}

- defisiensi jika konsentrasi: ≤ 50 nmol/L, atau ≤ 20 ng/mL,
- insufisiensi jika konsentrasi: 51 – 74 nmol/L atau 21-29 ng/mL
- normal jika konsentrasi: > 75 nmol/L atau > 30 ng/mL

Studi Klinis Vitamin D pada Penyakit Respiratori

Vitamin D dan Tuberkulosis

a. Hubungan Kadar Vitamin D dengan Risiko TB

Terdapat beberapa studi menunjukkan bahwa pasien TB memiliki kadar vitamin D yang rendah dari populasi umum, tetapi sebagian besar dilakukan pada pasien TB dewasa.^{1,5} Defisiensi vitamin D merupakan faktor risiko untuk menderita sakit TB atau pun meningkatnya progresifitas menjadi sakit TB.⁷⁻⁹ Untuk mengetahui tentang pengaruh variasi musim terhadap status vitamin D dan TB di Cape Town Afrika Selatan, Martineu telah melakukan penelitian mengukur kadar vitamin D, dan menemukan variasi dalam kadar 25 (OH) D serum dan insiden TB.¹⁰ Penelitian vitamin D pada kasus TB anak terdapat pada beberapa studi. Penelitian Syafii *et al* di Bandung, Indonesia mendapatkan bahwa pada anak sakit TB terdapat kadar vitamin D yang rendah dibanding anak yang tidak sakit TB.⁴ Terdapat konversi uji tuberkulin tinggi pada anak dengan defisiensi vitamin D dibanding kontrol.¹¹

b. Efek suplementasi vitamin D pada pengobatan TB

Bukti klinis penggunaan vitamin D dalam pengobatan TB dilaporkan dalam beberapa penelitian, tetapi hasilnya masih kontroversi. Beberapa studi mendapatkan efek yang baik. Pemberian vitamin D sebagai suplementasi bersamaan dengan pemberian OAT, ternyata memberikan perbaikan klinis dan laboratorium yang lebih cepat dibanding kontrol.¹² Hasil yang berbeda didapatkan oleh studi di Guinea-Bissau. Mereka tidak menunjukkan peningkatan hasil klinis pengobatan pasien TB.¹³

c. Efek suplementasi vitamin D sebagai pencegahan TB

Beberapa studi juga menilai efek suplementasi vitamin D sebagai profilaksis pada orang yang kontak dengan penderita TB. Hal ini dapat dijadikan intervensi dengan biaya rendah, yang mudah dilakukan di daerah ekonomi rendah.¹ Cara pemberiannya, bisa dengan dosis tunggal untuk jangka waktu 6 minggu, Suatu pemberian vitamin D dosis tunggal ataupun dosis harian. Pada studi ini, pemberian dosis tunggal vitamin D 2,5mg memperbaiki keadaan defisiensi vitamin D paling tidak selama 6 minggu, tanpa menimbulkan hiperkalsemia, dan formulanya aman, efektif, dan biaya rendah untuk intervensi di level komunitas.¹⁴ Studi Ganmaa *et al* (2012) pada anak usia sekolah di Mongol, memberikan suplementasi vitamin D setiap hari selama 6 bulan, dan dilihat kejadian konversi uji tuberkulinya. Ternyata setelah 6 bulan terlihat bahwa pada kelompok yang diberi intervensi vitamin D, kecenderungan konversi uji TST lebih sedikit daripada kelompok plasebo.¹⁵

Vitamin D dan Infeksi Respiratorik Akut

Infeksi Respiratorik Akut

Kadar vitamin D rendah dihubungkan dengan infeksi respiratorik akut. Suatu sistematik review dan metaanalisis, mengumpulkan beberapa 11 penelitian RCT vitamin D untuk pencegahan IRA, menyimpulkan bahwa vitamin D memberikan efek protektif (OR, 0.64; 95% CI, 0.49 to 0.84) terhadap IRA dan dosis setiap hari lebih efektif.¹⁶

Pneumonia

Sistematik review tentang efek suplementasi vitamin D terhadap pneumonia pada anak usia < 5 tahun dengan pneumonia, mendapatkan 2 RCT yang memberikan vitamin D dengan dosis berbeda. Kedua penelitian tidak mendapatkan perbedaan bermakna dalam hal lama rawat, ataupun perbaikan klinis.¹⁷

Vitamin D dan Asma

Beberapa mekanisme imunologis vitamin D pada asma banyak diteliti. Aktivitas vitamin D pada asma, dihubungkan dengan kemampuan sel epitel bronkus mensekresikan enzim CYP27B1 sehingga mudah terjadi konversi vitamin D inaktif menjadi aktif yaitu 1,25(OH)₂D. Proses remodeling pada asma juga dapat ditekan akibat efek *downregulating* ekspresi MMP-9 dan MMP-33 (ADAM33) oleh vitamin D.¹⁸⁻²⁰

Peran vitamin D pada asma, ditunjukkan oleh beberapa studi klinis. Kadar vitamin D lebih rendah pada anak asma dibanding tidak asma.^{1,17} Pada anak asma yang terkontrol, kadar vitamin D lebih tinggi.¹⁶ Vitamin D berkaitan erat dengan beratnya penyakit, remodeling saluran napas, pada anak yang menderita asma.²¹⁻²³ Pemberian vitamin D juga bermanfaat pada terapi asma.²⁴

SIMPULAN

Insufisiensi dan defisiensi vitamin D, ternyata memiliki hubungan yang erat dengan risiko berbagai penyakit respiratori, baik pada dewasa maupun anak. Prevalensi insufisiensi dan defisiensi vitamin D cukup tinggi, bahkan di negara yang dekat khatulistiwa sekalipun seperti Indonesia.

Vitamin D memiliki peran sebagai imunomodulator pada sistem imunitas alamiah dan adaptif sehingga dapat menjadi alternatif sebagai suplemen terapi baik pada pencegahan maupun terapi penyakit respirologi seperti tuberkulosis, infeksi respiratori akut, dan asma. Suplementasi vitamin D dapat diberikan berupa dosis harian ataupun dosis tunggal. Vitamin D yang direkomendasikan adalah vitamin D₃ in aktif, yaitu kolekalsiferol. Harga vitamin D yang ekonomis, cukup menjanjikan untuk dapat diproduksi secara masal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Dini C, Bianchi A. The potential role of vitamin D for prevention and infectious diseases. *Ann Ist Super Sanità*. 2012;48(3):319-26.
2. Battersby AJ, Kampman B, Burl S. Vitamin D in early childhood and the effect on immunity to mycobacterium tuberculosis. *Clinical and Developmental Immunology*. 2012; 2012:1-10.
3. Lips P. Vitamin D physiology. *Progress in biophysics and molecular biology*. 2006;92(1):4-8.
4. Syafii AZ, Sukadi A, Setiabudiawan B. Association between serum vitamin D level and tuberculosis in children. *Pediatrica Indonesiana*. 2008;48:350-3.
5. Ralph AP, Lucas RM, Norval M. Vitamin D and solar ultraviolet radiation in the risk and treatment of tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:77-88.
6. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*. 2008;87:1080s-6s.
7. Talat N, Parsonnet J, Dawood G, Hussain R. Vitamin D deficiency and tuberculosis progression. *Emerging Infectious Disease*. 2010;15(5):853-5.
8. Nnoham CA. Low serum vitamin D level and tuberculosis: a systematic review and metaanalysis *International Journal of Epidemiology*. 2008; 37: 113-9.
9. Ho-Pham LT, Nguyen ND, Nguyen TT, Nguyen DH, Bui PK, Nguyen VN, *et al*. Association between vitamin D insufficiency and tuberculosis in a Vietnamese population. *BMC Infectious Diseases*. 2010;10:306.
10. Martineau A. Old wine in new bottles: vitamin D in the treatment and prevention of tuberculosis. *Proceeding of Nutrition Society*. 2012;71:84-9.
11. Arnedo-Pena A, Juan-Cerdan JV, Romeu-Garcia A, Garcia-Ferrer D, Holguin-Gomez R, Iborra-Millet J, *et al*. Latent tuberculosis infection, tuberculin skin test and vitamin D status in contact of tuberculosis patients : a cross-sectional and case control study. *BMC Infectious Diseases*. 2011;11:349.
12. Nursyam EW, Amin Z, Rumende CM. The effect of vitamin D as supplementary treatment in patients with moderately advanced pulmonary tuberculosis lesion. *Acta med indones-indones J intern Med*. 2006;38(1):3-5.

13. Wejse C, Gomes VF, Rabna P, Gustafon P, Aaby P, Lisse IM, *et al.* Vitamin D as supplementary treatment for tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:843-50.
14. Martineu AR, Wilkinson RJ, Wilkinson KA, Newton SM, Kampmann B, Hall BM, *et al.* A single dose of vitamin D enhances immunity to mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:208-13.
15. Ganmaa D, Giovannucci E, Bloom BR, Fawzi W, Burr W, Batbaatar D, *et al.* Vitamin D, tuberculin skin test conversion, and latent tuberculosis in mongolian school-age children: a randomized, double-blind, placebo-controlled feasibility trial. *Am J Clin Nutr.* 2012;96(2):1-6.
16. Bergman PB, Norlin AC, Hansen S, Rekha RS, Agerberth B, Bergman LB, *et al.* Vitamin D3 supplementation in patients with frequent respiratory tract infections: a randomised and double-blind intervention study. *BMJ Open.* 2012;2:1-11.
17. Das RR, Singh M, Panigrahi I, Naik SS. Vitamin D Supplementation for the Treatment of Acute Childhood Pneumonia: A Systematic Review. *ISRN Pediatrics.* 2013;2013:1-7.
18. Sandhu MS, Casale TB. The role of vitamin D in asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;105:191-9.
19. Herr C, Greulich T, Koczulla RA, Meyer S, Zakharkina T, Branscheidt M, *et al.* The role of vitamin D in pulmonary disease: COPD, asthma, infection, and cancer. *Respiratory Research.* 2011;12(31):1-9.
20. Ives K. Vitamin D and asthma. *Current Allergy & Clinical Immunology.* 2011;24(4):176-80.
21. Gupta A, Sjoukes A, Richards D, Banya W, Hawrylowicz C, Bush A, *et al.* Relationship between serum Vitamin D, disease severity, and airway remodeling in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184 (12):1342-49.
22. Hollams EM, Hart PH, Holt BJ, Serralha M, Parsons F, de Klerk NH, *et al.* Vitamin D and atopy and asthma phenotypes in children: a longitudinal cohort study. *Eur Respir J.* 2011;38:1320-7.
23. Brehm JM, Schuemann B, Fuhlbrigge AL, Hollis BW, Strunk RC, Zeiger RS, *et al.* Serum Vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the childhood asthma management program study. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(1):52-8.
24. Thomas M, Kay S, Pike J, Williams R, Rosenzweig JR, Hillyer EV, *et al.* The asthma control test (ACT) as a predictor of GINA guideline-defined asthma control: analysis of a multinational cross-sectional survey. *Primary Care Respiratory Journal.* 2009. 18(1):41-9.