

Vitamin D sebagai Suplemen dalam Terapi Tuberkulosis Paru

Septilia Sugiarti¹, M.Ricky Ramadhian², Novita Carolia³

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Tahun 1992, *World Health Organization* (WHO) telah menyatakan tuberkulosis sebagai *Global Emergency*. Dalam laporan WHO tahun 2013 diperkirakan terdapat 8,6 juta kasus TB, 450.000 orang yang menderita TB MDR dan 170.000 di antaranya meninggal dunia. Jumlah kasus TB paru terbanyak di wilayah Afrika 37%, wilayah Asia Tenggara 28%, dan wilayah Mediterania Timur 17%. Di Indonesia, prevalensi TB paru dikelompokkan berdasarkan tiga wilayah, yaitu wilayah Sumatera 33%, wilayah Jawa dan Bali 23%, serta wilayah Indonesia Bagian Timur 44%. Permasalahan tersebut membuat para ahli mencari berbagai upaya untuk menurunkan morbiditas dan mortalitas akibat penyakit TB paru, terlebih karena diiringi meningkatnya prevalensi TB *Multiple Drugs Resistance* (TB-MDR). Vitamin D yang dikenal bermanfaat untuk tulang ternyata memiliki fungsi sebagai imunomodulator, yaitu terlibat dalam aktivasi makrofag untuk melawan bakteri termasuk bakteri TB. Beberapa penelitian telah menemukan hubungan defisiensi vitamin D dengan peningkatan risiko terkena TB. Metabolit aktif vitamin D yaitu 1,25-dihidroksivitamin D dapat membantu makrofag menghambat pertumbuhan dari *Mycobacterium tuberculosis* melalui peningkatan *cathelicidin*, suatu peptida yang berfungsi sebagai antibiotik endogen. Penelitian sebelumnya menunjukkan suplementasi vitamin D berpengaruh signifikan pada pasien yang menerima terapi Obat Anti Tuberkulosis (OAT) standar. Pengobatan suportif vitamin D yang menyertai terapi OAT selain dapat meningkatkan perbaikan klinis juga menjadi alternatif yang terjangkau untuk profilaksis di lingkungan yang berkontak dengan penderita secara langsung.

Kata kunci: Calcitriol, Cathelicidin, Terapi, Tuberkulosis, Vitamin D

Vitamin D as Supplement in Pulmonary Tuberculosis

Abstract

Tuberculosis (TB) is a communicable disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*. In 1992, World Health Organization (WHO) stated tuberculosis as Global Emergency. In 2013 WHO's report there are approximately 8,6 million TB cases, 450,000 people under MDR-TB, and 170,000 people deceased. Regions with largest number of pulmonary tuberculosis are Africa 37%, South East Asia 28%, and East Mediteranian 17%. In Indonesia, pulmonary TB prevalence categorized by three regions, Sumatra (33%), Java and Bali (23%), and Eastern Indonesia (44%). Experts tries solving it to decrease morbidity and mortality caused by tuberculosis, also increasing of MDR-TB (Multi Drugs Resistance Tuberculosis) incidence. Vitamin D is known good for bone health, but it also works as immunomodulator to counter against bacterias, include *Mycobacterium tuberculosis*. Some studies indicated that vitamin D deficiency is common as TB risk factor. 1,25-dihydroxyvitamin D is active metabolite of vitamin D that induce antimycobacterial activity in macrophages to upregulate protective innate host responses through a peptide called cathelicidin. A study showed vitamin D supplementation give significance improvement in clinical finding. Vitamin D as supportive therapy which given with anti tuberculosis drugs in addition to improve clinical finding, could be suitable suggestion as prophylaxis in TB household contacts that easy to afford.

Kata kunci: Calcitriol, Cathelicidin, Therapy, Tuberculosis, Vitamin D

Korespondensi: Septilia Sugiarti, alamat Jl. Budi Utomo 2 no 11 Ganjar Asri Metro Barat, HP 081272017000, e-mail septi109.sl@gmail.com

Pendahuluan

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit infeksi menular yang disebabkan oleh infeksi *Mycobacterium tuberculosis*, yang dapat menyerang berbagai organ, terutama paru-paru. Apabila penyakit TB tidak diobati atau pengobatannya tidak tuntas dapat menimbulkan komplikasi berbahaya hingga kematian. Dalam laporan *World Health Organisation* (WHO) tahun 2013 diperkirakan terdapat 8,6 juta kasus TB dan terdapat 450.000 orang yang menderita TB MDR dan 170.000 di antaranya meninggal dunia. Menurut Ditjen Pencegahan dan Pengendalian Penyakit Kemenkes RI, jumlah kasus TB baru yang ditemukan dan tercatat melalui indikator *Case Notification Rate* (CNR) pada tahun 2005 – 2015 menunjukkan pola yang tidak jauh berbeda. CNR TB cenderung menurun dalam empat tahun terakhir. Penurunan yang signifikan terjadi dari 138 per 100.000 penduduk pada tahun 2012 menjadi 125 per 100.000 penduduk pada tahun 2015. Provinsi dengan CNR tinggi sebagian besar di wilayah timur, kecuali DKI Jakarta (220) dan Kepulauan Riau (147).¹

Penderita TB yang telah didiagnosis selanjutnya akan mendapatkan layanan pengobatan selama enam bulan atau terapi Obat Anti Tuberkulosis (OAT). Indikator utama terapi dinyatakan dalam angka kesembuhan dan angka keberhasilan. Angka kesembuhan adalah angka yang menunjukkan pasien baru TB paru terkonfirmasi bakteriologis yang sembuh setelah selesai masa pengobatan, di antara pasien baru TB paru terkonfirmasi bakteriologis yang tercatat. Sedangkan angka keberhasilan pengobatan adalah angka yang menunjukkan persentase pasien baru TB paru terkonfirmasi bakteriologis yang menyelesaikan pengobatan (yang sembuh maupun pengobatan lengkap) di antara pasien TB paru terkonfirmasi bakteriologis yang tercatat. Secara nasional, angka keberhasilan pengobatan di Indonesia adalah sebesar 84% (data per 2 Mei 2016).¹

Pengendalian TB di Indonesia menjadi semakin kompleks dengan meningkatnya kejadian TB MDR. Kasus TB MDR di Indonesia pada tahun 2009 yang terkonfirmasi sejumlah 66 kasus kemudian mengalami peningkatan terus menerus hingga pada triwulan kedua tahun 2015 tercatat 1.860 kasus terkonfirmasi dan 15.360 kasus terduga TB MDR.¹ Oleh karena itu perlu adanya terobosan baru dalam terapi

sehingga dapat meningkatkan perbaikan dan mempercepat kesembuhan.

Sebelum ditemukan terapi OAT, pemberian nutrisi dianggap menjadi terapi utama melawan TB, sebagai contoh adalah vitamin A dan vitamin D.² Sejak ditemukannya OAT pada tahun 1940an, pemberian nutrisi tidak lagi memegang peranan penting.³

Vitamin D diteliti berfungsi sebagai imunomodulator yang terlibat dalam aktivasi makrofag melawan patogen. Metabolit aktif akan memodulasi respon pejamu terhadap infeksi mikrobakteria sehingga terjadi pengeluaran *cathelicidin* yang berfungsi sebagai antimikroba untuk menginduksi autofagi.⁴ Defisiensi vitamin D merupakan salah satu faktor risiko terpapar TB dan berhubungan erat dengan sistem imun yang menurun.⁵ Penelitian sebelumnya menyatakan vitamin D mampu meningkatkan respon inflamasi penderita TB sehingga terjadi perbaikan klinis yang cukup signifikan.⁶

Isi

Saat ini tuberkulosis masih menjadi masalah kesehatan utama di berbagai negara, terlebih negara-negara berkembang seperti Indonesia. Faktor risiko TB tergantung interaksi tiga komponen yaitu *agent*, *host*, dan *environment*. Komponen *host* berasal dari penderita itu sendiri. Bakteri TB yang masuk ke dalam tubuh akan melalui fase dorman kemudian menyerang ketika daya tahan tubuh *host* menurun. Gejala utama TB adalah batuk berdarah selama dua minggu atau lebih, sedangkan gejala tambahan antara lain, batuk darah, sesak nafas, badan lemas, nafsu makan dan berat badan menurun, serta berkeringat berlebih pada malam hari.⁷

Tuberkulosis dapat disembuhkan hingga tuntas, maka dari itu sistem pertahanan tubuh penderita perlu dipertahankan supaya komplikasi dan perburukan kondisi dapat dihindari. Terapi standar TB yang sudah dikenal luas adalah terapi OAT. Sebelum terapi OAT, terapi yang pernah digunakan sebagai terapi utama TB adalah pemberian gizi yaitu vitamin A dan vitamin D.¹

Vitamin D memiliki metabolit aktif 1,25-dihidroksivitamin D (1,25[OH]₂D) atau sering disebut *calcitriol*. *Calcitriol* yang diketahui memiliki aktivitas antibiotik *in vitro* dengan cara memodulasi respon *host* terhadap infeksi mikrobakteria. Secara detail *calcitriol*

menginduksi reaktivasi nitrogen dan oksigen, menghambat aktivitas dari enzim *matrix metalloproteinase* yang berperan dalam proses pembentukan kavitas dan menginduksi autofagi.⁵⁻¹⁰

Efek vitamin D terhadap sistem imun diawali oleh stimulasi dari bakteri TB melalui reseptornya yaitu *toll like receptor 2/1* (TLR2/1), sinyal tersebut akan mengaktifkan ekspresi reseptor vitamin D (RVD) dan enzim 1-Ohase. Enzim ini akan mensintesis 25-hidroksivitamin D ($25[\text{OH}]_2\text{D}$) menjadi ($1,25[\text{OH}]_2\text{D}$). Kemudian ($1,25[\text{OH}]_2\text{D}$) masuk ke dalam inti sel yang akan meningkatkan *cathelicidin*, suatu peptida yang berfungsi sebagai antibiotik endogen.^{10,11}

Kejadian defisiensi vitamin D diperkirakan mencapai 30%-50%, baik pada anak maupun dewasa, di berbagai belahan dunia. Penyebab utama defisiensi vitamin D adalah kurangnya paparan sinar ultraviolet B (UVB) yang menginduksi sintesis vitamin D di kulit serta kurangnya asupan nutrisi yang mengandung vitamin D.¹²

Penelitian yang dilakukan pada orang-orang India Gujarat yang hidup di London, Inggris, ditemukan prevalensi yang tinggi defisiensi vitamin D₃ dan konsentrasi yang terendah terjadi pada orang-orang dengan TB aktif. *Odds ratio* dari TB aktif meningkat dengan menurunnya konsentrasi vitamin D₃ (OR 2,9; 95% CI 1,3-6,5 pada kelompok kadar vitamin D₃ <10 nmol/L vs. OR 9,9; 95% CI 1,3-76,2 pada kelompok kadar vitamin D₃ yang tidak terdeteksi $p < 0.01$). Kesimpulannya adalah asupan rendah vitamin D serta ditambah dengan kurangnya paparan terhadap sinar matahari yang berkontribusi terhadap kerentanan terjadinya TB aktif pada populasi ini.¹³

Sampai saat ini peran vitamin D dalam pengobatan tuberkulosis masih menjadi perdebatan di kalangan para ahli. Liu dkk membuktikan bahwa vitamin D mampu memfagosit M. tuberkulosis melalui sensitisasi TLR2/1 yang akan meningkatkan ekspresi RVD dan CYP27B1 yang merupakan gen pembentuk enzim *1-alpha-hydroxylase* yang berfungsi menginisiasi vitamin D ke bentuk metabolit aktifnya.¹⁴ Wejse et al melakukan penelitian dengan hasil yang tidak menunjukkan perbedaan signifikan pada kelompok yang diberikan vitamin D dan *placebo* sehingga keadaan klinis pada penderita TB tidak mengalami perubahan dan tidak berefek pada

mortalitas; tetapi dosis yang insufisien dapat menjadi salah satu penyebab.¹⁵

Beberapa laporan kasus menunjukkan bahwa dosis 625 ug hingga 2,5 mg vitamin D/hari memperbaiki respon pasien terhadap pengobatan, tetapi uji klinis *randomized-controlled* penggunaan vitamin D sampai dosis 125 ug/hari pada pasien TB aktif tidak menghasilkan manfaat klinis. Sedangkan uji klinis lain menggunakan dosis 250 ug vitamin D/hari menghasilkan waktu konversi sputum yang lebih cepat. Sebaliknya pada pembawa alel f dari polimorfisme gen reseptor vitamin D fokal dikaitkan dengan penurunan aktivitas transkripsional, penurunan fagositosis yang diinduksi *calcitriol*, dan waktu konversi sputum yang lebih lambat di antara pasien TB.¹³

Hassanein et al mengevaluasi peran vitamin D sebagai suplemen terapi OAT lini pertama (rifampisin, isoniazid, etambutol, dan pirazinamid) pada pasien dengan TB paru aktif melalui studi *case control* di El Maamora *chest hospital*, Alexandria, Yunani. 60 pasien dengan TB paru aktif dibagi menjadi dua kelompok masing-masing 30 pasien. Kelompok I diberikan vitamin D (200.000 IU) yang menyertai terapi OAT, sementara kelompok II (kontrol) menerima terapi OAT saja. Hasil penelitian membuktikan bahwa vitamin D meningkatkan keadaan klinis yang diukur berdasarkan waktu konversi sputum dan skor TB (batuk, hemoptisis, dispnea, nyeri dada, keringat malam hari, anemia, takikardia, bunyi auskultasi abnormal, demam, BMI (*Body Mass Index*) rendah, lingkaran lengan atas yang kecil) yang diukur dengan rentang nilai 0 sampai 13. Perubahan skor TB menunjukkan perubahan klinis yang berkorelasi dengan mortalitas, pada skor TB tinggi menunjukkan korelasi dengan mortalitas dan skor TB rendah menunjukkan perbaikan terapi.⁶

Suplementasi vitamin D pada terapi OAT telah terbukti menunjukkan perbaikan klinis yang signifikan. Penelitian di Jakarta menyatakan kelompok dengan suplementasi vitamin D memiliki waktu konversi sputum lebih tinggi dan perbaikan gambaran radiologis (100%) dibandingkan dengan kelompok *placebo* (76,7%).¹⁶ Seorang wanita Amerika berkulit hitam dengan hipovitaminosis D dan TB MDR ditatalaksana dengan terapi OAT disertai dengan suplementasi vitamin D menunjukkan adanya perbaikan gambaran radiologis dan tes BTA negatif pada bulan ke-13 dari total waktu terapi.¹⁷ Studi ini menyimpulkan bahwa terapi

vitamin D efektif di samping terapi OAT sehingga vitamin D disarankan menjadi profilaksis bagi lingkungan yang berkontak langsung dengan penderita karena mudah dan biaya yang diperlukan cukup terjangkau.¹⁵

Ringkasan

Tuberkulosis didefinisikan sebagai penyakit infeksi menular langsung yang disebabkan oleh infeksi *Mycobacterium tuberculosis*. Bakteri TB masuk ke dalam tubuh manusia kemudian melalui fase dorman dan akan aktif menyerang apabila sistem imun *host* menurun.

Penderita yang terdiagnosis TB akan menerima terapi OAT. Terapi OAT harus dituntaskan untuk menghindari TB MDR (*Multi Drugs Resistance*). Selain pengobatan, kebutuhan akan mikronutrien lain sangat dibutuhkan untuk meningkatkan perbaikan dan mempercepat kesembuhan.

Vitamin D yang dikenal bermanfaat untuk tulang juga dapat berfungsi sebagai

imunomodulator yang terlibat dalam aktivasi makrofag melawan *Mycobacterium tuberculosis*. Metabolit aktif vitamin D yang disebut 1,25-dihidroksivitamin D atau *calcitriol* memiliki kemampuan untuk menginduksi respon imun sehingga menghasilkan *cathelicidin* yaitu suatu peptida yang berfungsi sebagai antibiotik endogen.

Suplementasi vitamin D dalam terapi OAT pada penderita TB meningkatkan perbaikan klinis yang dapat diukur menggunakan skor TB. Selain itu, peningkatan waktu konversi sputum dan perbaikan gambaran radiologis juga ditemukan. Namun, dosis pemberian vitamin D perlu disesuaikan untuk mendapatkan perubahan yang signifikan.

Simpulan

Vitamin D sebagai suplemen terapi OAT menunjukkan pengaruh yang signifikan dalam perbaikan klinis karena membantu dalam memodulasi respon imun dalam melawan *Mycobacterium tuberculosis*.

Daftar Pustaka

1. Kementerian Kesehatan RI. Tuberkulosis: temukan obati sampai sembuh. Jakarta: InfoDatin. 2016.
2. Dye C. Global epidemiology of tuberculosis. *Lancet*. 2006;367(9514):938-40.
3. World Health Organization. WHO report 2013 global tuberculosis control. Geneva: WHO. 2013.
4. Davies PDO, Brown RC, Woodhead JS. Serum concentrations of vitamin D metabolites in untreated tuberculosis. *Thorax*. 1985;40(1):187-90.
5. Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis, *Int. J. Epidemiology*. 2008;37(1):113-9.
6. Hassanein EG, Mohamed EE, Baess AI, El-Sayed ET, Yossef AM. The role of supplementary vitamin D in treatment course of pulmonary tuberculosis. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2016;65(1):629-35.
7. Chocano-Bedoya P, Ronnenberg AG. Vitamin D and tuberculosis. *Nutrition Rev*. 2009;67(1):289-93.
8. Martineau AR. Vitamin D in the treatment and prevention of tuberculosis. *Proceeding of Nutrition Survey* 2012;71(1):84-9.
9. Dini C, Bianchi A. The potential role of vitamin D for prevention and treatment of tuberculosis and infectious disease reviews. *Ann Ist Super Sanita* 2012;48(1):319-27.
10. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(1):266-81.
11. Banda R, Mhemdi B, Allain TJ. Prevalence of vitamin D deficiency in adult tuberculosis patients at a central hospital in Malawi. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15(3):408-10.
12. Erisma, Roza, Lubis, Gustina, Yani FF. Hubungan asupan nutrisi dengan kadar vitamin D pada tuberkulosis anak. *Sari pediatri*. 2016;16(1):1-20.
13. Wilkinson RJ, Llewelyn M, Toossi Z. Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among Gujarati Asians in west London: a case-control study. *Lancet*. 2000;355(24):618-21.
14. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel I, Tan BH, Krutzik SR, Dkk. Toll-like receptors triggering of a vitamin D mediated antimicrobial response. *Science*. 2006;311(1):770-3.

15. Wejse C, Olesen R, Rabna P, Kaestel P, Gustafson P, Aaby P, Dkk. Serum 25-hydroxy- vitamin D in a West African population of tuberculosis patients and unmatched healthy controls¹⁻³. *Am J Clin Nutr* 2007;86(1):1376-83.
16. Nursyam EW, Amin Z, Rumende CM. The effect of vitamin D as supplementary treatment in patients with moderately advanced pulmonary tuberculous lesion. *Acta Med Indonesia*. 2006;38(1):3-5.
17. Yamshchikov AV, Oladele A, Leonard MKJ, Blumberg HM, Ziegler TR, Tangpricha V, Dkk. Vitamin D as adjunctive therapy in refractory pulmonary tuberculosis: a case report. *South Med J*. [internet]. 2009;102(6):649-52.