

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Tuberkulosis (TB) masih menjadi penyebab kesakitan dan kematian di dunia. TB *Global Report* 2011 melaporkan terdapat 22 negara, terutama negara berkembang, yang memiliki kasus TB terbanyak. Negara-negara ini menyumbangkan sampai 80% kasus TB di dunia setiap tahun, Indonesia merupakan urutan ke empat. Secara umum, setiap tahun di seluruh dunia terdapat 450.000 kasus TB baru dan 64.000 kematian akibat TB (WHO, 2011). Di Indonesia, data dari Subdit P₂TB Kemenkes RI tahun 2010, menunjukkan bahwa terdapat 296,272 kasus TB total, dan 28,312 kasus TB anak atau 9,6%, yang bervariasi di antara provinsi sekitar 1,5% sampai 17% (JEM, 2011).

Hal yang tidak terbantahkan adalah bahwa seorang anak yang menderita TB pastilah tertular dari penderita TB paru. Penularan, terutama terjadi dari penderita TB dewasa yang memiliki Basil Tahan Asam (BTA) sputum positif dan kontak erat dengan anak tersebut. Menurut Shaw (1954), penderita TB dewasa dengan BTA sputum positif akan menginfeksi sampai 62,5% anak di sekelilingnya. Bahkan sputum negatif sekalipun, tetapi hasil kultur positif masih bisa menular 26,8%, sedangkan jika sputum dan kultur negatif 17,6%. Suatu tinjauan sistematis mendapatkan bahwa pada anak yang kontak dengan penderita TB dewasa BTA positif, proporsi anak yang mengalami infeksi TB yang bervariasi yaitu 29-69% (Triasih et al., 2012). Suatu penelitian di Yogyakarta, mendapatkan bahwa terdapat 45% anak yang tertular TB dari penderita TB dewasa (Triasih, 2013). Risiko infeksi

dan sakit TB akan meningkat pada umur yang lebih kecil, dan akan mengakibatkan reaktivasi pada masa datang karena adanya sifat dorman *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). Pada anak bawah lima tahun, dapat terjadi kasus TB berat, seperti TB meningitis yang dapat meningkatkan kematian dan mempengaruhi kualitas hidup anak di masa datang (Marais, 2004 (1)).

Infeksi TB pada anak dapat dicegah. Hal utama untuk mencegah penularan TB kepada anak, sangat penting dilakukan investigasi dan manajemen kontak. Untuk tindakan pencegahan, WHO merekomendasikan pemberian obat profilaksis Isoniazid (*Isoniazid Preventive Therapy* = IPT) kepada setiap anak usia bawah lima tahun yang kontak dengan penderita TB dewasa (WHO, 2012). Pada kenyataannya, di lapangan hal ini hampir tidak dilakukan, terkait berbagai hal, seperti kemampuan petugas yang terbatas, ketersediaan obat isoniazid tunggal tidak ada, kepatuhan yang kurang, dan lain sebagainya (Claessens, 2002; Rekha et al., 2009; Rutherford, 2012). Hal tersebut menyebabkan angka kejadian infeksi dan sakit TB pada anak sekeliling penderita TB dewasa tetap tinggi.

Pemberian IPT tidak selalu menguntungkan. Suatu studi menyebutkan bahwa pemberian IPT secara komunitas untuk profilaksis, ternyata akan memicu terbentuknya kuman TB *Multi Drug Resisten* (TB MDR). Studi ini menyatakan bahwa pada perhitungan secara modeling matematika, pemberian IPT pada komunitas, akan menyebabkan efek tidak langsung kepada berkembangnya populasi MTB yang resisten melalui supresi terhadap MTB penyebab infeksi. Peneliti menganjurkan untuk mencari obat yang berbeda untuk pencegahan, yang berbeda dengan obat untuk terapi (Mills, 2013). Hal ini menjadi salah satu pertimbangan penting pada pemberian terapi isoniazid untuk pencegahan secara komunitas, seperti

yang dilakukan saat ini. Oleh sebab itu penting dicari terapi tambahan lain, yang efektif, mudah dilakukan kepatuhan tinggi, dan kejadian infeksi TB dapat dicegah.

Sistem imun sangat berperan dalam melawan invasi MTB dalam tubuh manusia, yang dimulai dari imunitas alami, dan dilanjutkan oleh imunitas adaptif. Kedua sistem imunitas ini juga sangat dipengaruhi oleh berbagai mikronutrien. Salah satu yang penting dan menjadi isu hangat saat ini adalah vitamin D (Battersby, 2012; Hollick, 2008). Vitamin D adalah protein dengan struktur mirip steroid sehingga sering disebut vitamin *steroid-like protein*. Terdapat di kulit dalam bentuk 7-*dehydroxycholesterol*, dan akan diubah di kulit selama paparan sinar ultraviolet membentuk vitamin D3 (*cholecalciferol*). Sumber lain berasal dari diet, terutama dari minyak ikan, dalam bentuk vitamin D2 dan D3. Vitamin D dimetabolisme di hati untuk membentuk 25(OH)D, yang dapat diukur dalam serum untuk mendapatkan gambaran status vitamin D (Dini, 2012; Hewison, 2012).

Secara epidemiologis, sekitar 1 juta orang di dunia diperkirakan menderita kekurangan (defisiensi) vitamin D, sekitar 30-50%, termasuk di Indonesia (Holick, 2008; Dini, 2012). 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. Indonesia yang berada di daerah tropis, dengan cahaya matahari yang berlimpah, seharusnya konversi vitamin D di kulit terjadi dengan sempurna. Pada kenyataannya, ditemukan prevalensi defisiensi vitamin D pada anak yang cukup tinggi yaitu 39-45% (Holick, 2008; Schaafsma, 2013; Syafeii, 2008). Hal ini disebabkan oleh karena berbagai kondisi tertentu, seperti kurangnya paparan sinar matahari karena meningkatnya aktivitas dalam ruang, kurang gizi, dll. Diduga, individu di negara miskin dan

berkembang memiliki kadar vitamin D rendah, terutama ibu hamil dan anak (Dini,2012).

Beberapa penelitian mengajukan mekanisme kerja vitamin D pada sistem imunitas (Battersby, 2012;Dini, 2012). Vitamin D meregulasi ekspresi peptide spesifik yang memiliki efek antimikrobal pada makrofag, seperti katelisidin dan defensin. Melalui aktivasi fagolisosom oleh vitamin D, mekanisme autofagi makrofag menjadi lebih efektif. Stimulasi produksi sitokin antiinflamasi, merupakan efek tidak langsung vitamin D dalam mengaktifkan sistem imunitas adaptif (Helming, 2005; Fabri, 2011). Penelitian lain mendapatkan bahwa polimorfisme genetik reseptor vitamin D (*VDR*) juga berkontribusi terhadap kerja vitamin D sebagai imunomodulator (Babb et al., 2007). Reseptor vitamin D yang diekspresikan pada berbagai sel imunitas, seperti makrofag, memiliki 4 macam bentuk genotipe, dengan genotipe tertentu memiliki kecenderungan untuk lebih mudah terinfeksi MTB(Martineau, 2010). Penelitian lain melaporkan peran genotipe VDR tipe FokI memiliki peran sebagai risiko sakit TB, bervariasi menurut ras dan lokasi(Setiabudiawan, 2010; Leandro, 2009; Reif, 2010).

Beberapa hasil studi klinis, yang sebagian besar dilakukan pada subjek penderita TB dewasa, mengemukakan hubungan antara vitamin D dan TB. Hasil studi mendapatkan tentang vitamin D sebagai faktor risiko TB, efek vitamin D pada pengobatan TB, juga peran vitamin D pada pencegahan TB. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa banyak penderita sakit TB yang ternyata memiliki defisiensi vitamin D, paling tidak insufisiensi. Satu studi di Bandung mendapatkan kadar vitamin D serum yang rendah pada anak yang didiagnosis TB (Syafeii et al., 2009).

Studi penambahan vitamin D sebagai adjuvan terapi pada terapi TB standar, masih kontroversial. Suatu penelitian yang memberikan vitamin D dan terapi TB standar, menemukan bahwa terdapat konversi sputum yang lebih cepat pada kelompok yang diberi vitamin D dibanding kelompok kontrol (Nursyam et al., 2006). Penelitian terbaru yang dilakukan pada pasien yang mendapat terapi obat anti tuberkulosis (OAT) dan diberi tambahan vitamin D, didapatkan bahwa klirens MTB pada BTA dan kultur lebih cepat dibanding plasebo (Martineau, 2012). Di lain pihak, satu studi tidak menemukan efek penambahan vitamin D terhadap luaran terapi TB (Wejse et al., 2009).

Penelitian tentang pencegahan TB dengan suplementasi vitamin D masih terbatas, terutama pada anak. Studi pada dewasa yang kontak dengan penderita TB dewasa, diberi suplementasi vitamin D dosis tunggal 2,5 mg, memperlihatkan efek peningkatan kemampuan imunitas terhadap mikobakteria secara in vitro, sehingga mencegah terjadinya infeksi TB (Martineau, 2007). Pemberian vitamin D selama 6 bulan kepada anak usia sekolah di Mongol, menunjukkan konversi uji tuberkulin (*Tuberculin Skin Test=TST*) lebih sedikit pada kelompok yang diberikan vitamin D (Ganmaa, 2012). Secara umum, terdapat banyak bukti bahwa pemberian vitamin D memiliki efek imunitas, terutama pada anak. Beberapa studi memperlihatkan efek suplementasi vitamin D untuk mengurangi pneumonia dan influenza pada anak (Choudhary, 2012; Urashima, 2010).

Penjelasan di atas menunjukkan bahwa anak yang kontak dengan penderita TB dewasa akan terpapar MTB, dan untuk melawannya diperlukan sistem imunitas yang kuat. Vitamin D dapat menjadi salah satu pilihan terapi untuk meningkatkan aktivitas imunitas anak untuk melawan MTB. Di lain pihak, terdapat kebutuhan

perlunya terapi tambahan selain IPT pada populasi tersebut, untuk mencegah efek MDR TB di masa datang. Saat ini belum ada penelitian tentang pemberian vitamin D pada anak balita untuk pencegahan terjadinya infeksi TB.

Berdasarkan hal tersebut, maka peneliti melakukan studi tentang efek suplementasi vitamin D terhadap anak bawah lima tahun yang kontak erat TB dewasa BTA positif sebagai tambahan pada terapi standar IPT terhadap kejadian infeksi TB. Penelitian ini memberikan suplementasi vitamin D pada anak balita yang terpapar MTB yang belum terbukti infeksi TB. Perbedaannya dengan penelitian terdahulu di negara lain, populasi studi ini spesifik yaitu anak terpapar MTB (kontak dengan penderita TB dewasa BTA positif) yang sehat dan usia bawah lima tahun (balita). Perbedaan lain, studi ini akan memberikan suplementasi vitamin D3 dosis tunggal 25.000 IU, berdasarkan penyesuaian dari dosis dewasa dan kebutuhan vitamin D harian, diberikan 2 kali dengan rentang waktu 6 minggu, regimen ini belum pernah digunakan oleh peneliti sebelumnya. Kami juga melakukan pemeriksaan variasi polimorfisme genetik VDR dan aktivitas fagositosis makrofag in vitro sebelum dan sesudah diberi vitamin D3. Diharapkan hasil penelitian ini bisa memberikan gambaran lebih spesifik tentang efek suplementasi vitamin D terhadap kejadian infeksi TB, yang sekaligus dianalisis secara in vivo dan in vitro.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan hal tersebut di atas, maka dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut:

1. Apakah terdapat perbedaan proporsi kejadian infeksi TB pada anak balita sehat kontak TB sesudah pemberian suplementasi vitamin D antara kelompok intervensi dan plasebo?
2. Apakah terdapat perbedaan kadar vitamin D anak balita sehat kontak TB sesudah pemberian suplementasi vitamin D antara kelompok intervensi dan plasebo?
3. Apakah terdapat perbedaan kadar IFN- γ anak balita sehat kontak TB sesudah pemberian suplementasi vitamin D antara kelompok intervensi dan plasebo?
4. Apakah terdapat perbedaan kadar katelisidin anak balita sehat kontak TB sesudah pemberian suplementasi vitamin D antara kelompok intervensi dan plasebo?
5. Apakah terdapat perbedaan aktivitas makrofag anak balita sehat kontak TB sesudah pemberian suplementasi vitamin D antara kelompok intervensi dan plasebo?
6. Apakah terdapat perbedaan perubahan kadar vitamin D berdasarkan variasi polimorfisme genetik reseptor vitamin D anak balita sehat kontak TB antara kelompok intervensi dan plasebo?

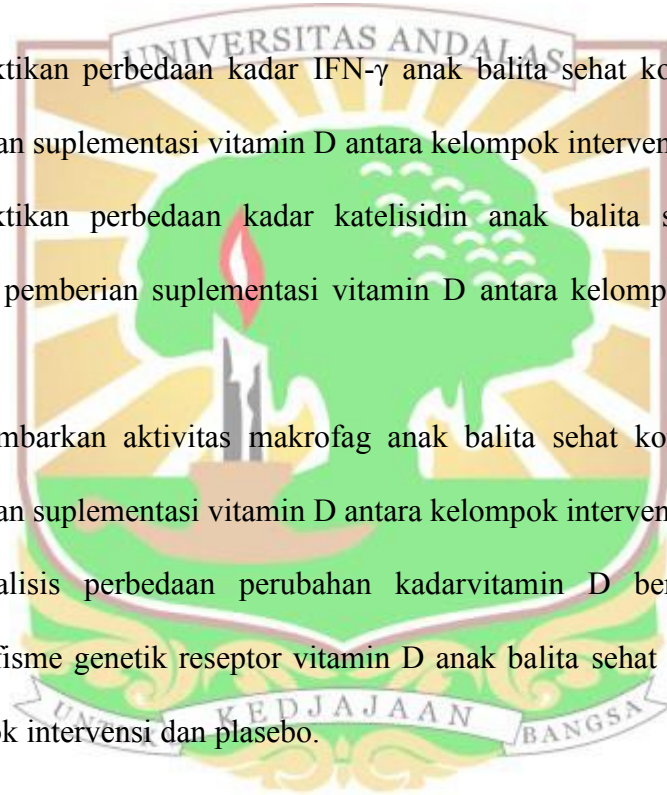
1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan Umum:

Menganalisis efek suplementasi vitamin D pada anak balita sehat yang kontak erat dengan orang dewasa TB BTA positif terhadap kejadian infeksi TB melalui tinjauan terhadap perbedaan kadar vitamin D, IFN- γ , katelisidin, aktivitas makrofag, dan polimorfisme genetik reseptor vitamin D secara *in vivo* dan *in vitro*.

1.3.2 Tujuan Khusus:

1. Menganalisis perbedaan proporsi kejadian infeksi TB pada anak balita sehat kontak TB sesudah pemberian suplementasi vitamin D antara kelompok intervensi dan plasebo.
2. Membuktikan perbedaan kadar vitamin D anak balita sehat kontak TB sesudah pemberian suplementasi vitamin D antara kelompok intervensi dan plasebo.
3. Membuktikan perbedaan kadar IFN- γ anak balita sehat kontak TB sesudah pemberian suplementasi vitamin D antara kelompok intervensi dan plasebo.
4. Membuktikan perbedaan kadar katelisin anak balita sehat kontak TB sesudah pemberian suplementasi vitamin D antara kelompok intervensi dan plasebo.
5. Menggambarkan aktivitas makrofag anak balita sehat kontak TB sesudah pemberian suplementasi vitamin D antara kelompok intervensi dan plasebo.
6. Menganalisis perbedaan perubahan kadar vitamin D berdasarkan variasi polimorfisme genetik reseptor vitamin D anak balita sehat kontak TB antara kelompok intervensi dan plasebo.



1.4 Manfaat penelitian

1.4.1 Terapan

1. Memperoleh data dasar untuk penelitian lebih lanjut mengenai vitamin D pada kelompok populasi dengan karakteristik yang berbeda, serta untuk keberhasilan terapi tuberkulosis.

2. Mempertimbangkan secara program pemberian suplementasi vitamin D pada anak balitasehat yang kontak dengan penderita TB BTA positif.

1.4.2 Akademik

1. Memperoleh tambahan khasanah ilmu pengetahuan pada umumnya, khususnya di bidang ilmu respirologi dan gizi.
2. Sebagai sarana untuk melatih berfikir secara logis dan sistematis serta mampu menyelenggarakan suatu penelitian berdasarkan metode yang baik dan benar.
3. Menjadi payung penelitian untuk beberapa topik lain yang terkait dengan penelitian ini.

1.4.3 Masyarakat

1. Masyarakat bisa memahami pentingnya pencegahan infeksi TB laten pada anak balita sehat yang kontak dengan penderita TB dewasa BTA positif.
2. Sumber informasi yang benar bagi masyarakat tentang pemberian mikronutrien vitamin D pada pencegahan tuberkulosis.

