

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Vitamin adalah zat organik yang diperlukan tubuh dalam jumlah tertentu. Vitamin dan metabolitnya sangat penting dalam sejumlah besar proses fisiologis tubuh, yakni berperan sebagai hormon, antioksidan, regulator pertumbuhan jaringan, perkembangan embrio dan metabolisme kalsium. Vitamin D telah dikenal berperan penting pada kesehatan tulang selama hampir satu abad. Namun, peran lain vitamin D baru mendapat perhatian selama dua dekade terakhir, yang meliputi peran vitamin D dalam imunitas bawaan manusia.¹

Vitamin D sangat diperlukan untuk mempertahankan struktur tulang dan kadar kalsium serum melalui regulasi absorpsi kalsium di usus dan reabsorpsinya di ginjal.¹ Namun vitamin D juga merupakan pengatur utama pertahanan host melawan infeksi dengan cara mengaktifkan gen dan jalur yang meningkatkan imunitas alamiah dan adaptif. Peran vitamin D pada respon imun adaptif (*adaptive immunity*) yakni memiliki efek menghambat diantaranya induksi sitokin IFN- γ dan TNF- α , penurunan proliferasi sel B, penurunan diferensiasi sel plasma juga penurunan sekresi IgG. Sedangkan efek pada imun alamiah (*innate immunity*) adalah sebagai stimulator yang memiliki efek langsung pada peningkatan produksi peptida antibakteri oleh sel catelicidin.² Penemuan aktivitas vitamin D pada sebagian besar sel dan jaringan tubuh dimulai dari survei epidemiologi yang menemukan bahwa terdapat hubungan antara kadar vitamin D yang rendah dengan peningkatan risiko berbagai macam penyakit seperti penyakit autoimun, jantung dan pembuluh darah, kanker, diabetes dan juga penyakit infeksi.³

Salah satu penyakit infeksi yang menjadi permasalahan kesehatan dunia saat ini, dan berhubungan dengan defisiensi kadar vitamin D dalam tubuh adalah Tuberkulosis (TB). Tuberkulosis adalah suatu penyakit granulomatosa kronis menular yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*), *Mycobacterium bovis* (*M. bovis*) dan *Mycobacterium africanus* (*M. africanus*). Penyakit ini biasanya mengenai paru, akan tetapi dapat pula menyerang semua organ ataupun jaringan tubuh.⁴ Secara global pada tahun 2017 di dunia diperkirakan terdapat 10 juta insiden TB (berkisar 9–11,1 juta insiden) yang setara dengan 120 kasus per 100.000 penduduk, yaitu 5,8 juta pada pria, 3,2 juta pada wanita, dan 1,4 juta pada anak-anak dan dengan lima negara insiden kasus tertinggi yaitu India, Indonesia, China, Philipina, dan Pakistan.^{5,6} Peningkatan insidens kasus ini cukup signifikan, karena diperkirakan pada tahun 2011 insidens kasus TB hanya mencapai 8,7 juta kasus, termasuk 1,1 juta dengan koinfeksi *human immunodeficiency virus* (HIV).⁷

Peningkatan pelaporan penemuan kasus baru TB pun dirasa sangat mencolok. Pada tahun 2017, sebanyak 6,4 juta kasus baru TB secara resmi telah dilaporkan kepada *World Health Organisation* (WHO). Jumlah ini telah diketahui meningkat sejak 2013, dimana setelah 4 tahun (sepanjang 2009-2012), hanya berkisar 5,7-5,8 juta kasus baru dilaporkan setiap tahunnya. Pelaporan temuan kasus baru ini terutama didominasi India dan Indonesia. Dan berdasarkan WHO Global TB Report 2016, terdapat 1,4 juta kematian akibat TB pada tahun 2015, dan tambahan 0,4 juta kematian akibat penyakit TB di antara orang HIV-positif.⁸

Permasalahan TB ini mengundang para ahli dan peneliti untuk melakukan penelitian sebagai upaya preventif, kuratif dan rehabilitatif dalam usaha

menurunkan angka morbiditas dan mortalitas TB. *Amin et al*, 1993, mengatakan faktor kuman atau bakteri bukan merupakan faktor tunggal dalam kasus TB, tetapi juga disebabkan faktor-faktor lain seperti imun yang rendah dalam melawan infeksi *M. tuberculosis*, faktor genetik, faktor lingkungan, dan faktor faal.⁹ Penelitian di Spanyol oleh Dini dan Bianchi, 2012, menyebutkan bahwa pasien TB memiliki kadar 25(OH)D yang rendah dan diduga kadar 25(OH)D yang rendah ini disebabkan proses imunitas tubuh dalam melawan Tuberkulosis yang dibuktikan dengan konversi *Tuberculin Skin Test (TST)*.¹⁰ Penelitian lain di India membuktikan bahwa vitamin D berhubungan dengan kerentanan terhadap TB dan resiko perkembangan infeksi menjadi penyakit TB (Salahuddin, 2013).¹¹ Hasil yang sama juga ditunjukkan oleh *Talat et al*, 2010, di Pakistan dengan desain kohort pada 129 pasien terbukti defisiensi vitamin D menambah resiko perkembangan TB.¹²

Penyakit infeksi lain yang juga menjadi permasalahan kesehatan dunia dan berhubungan dengan defisiensi kadar vitamin D dalam tubuh adalah HIV. *Human immunodeficiency virus (HIV)* adalah virus yang menyerang sistem kekebalan dan melemahkan sistem pertahanan tubuh terhadap infeksi, sehingga imunitas tubuh akan terus menurun secara progresif, dan akibat imunitas tubuh yang terus melemah, akan terjadi kerentanan terhadap berbagai infeksi dan penyakit. *Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)* merupakan kumpulan gejala yang ditandai dengan melemahnya fungsi sistem kekebalan tubuh. Sindrom ini merupakan tahap lanjutan dari infeksi HIV yaitu pada 2-15 tahun kemudian akan ditandai dengan perkembangan kanker tertentu, infeksi, atau manifestasi klinis lain.¹³

Terdapat sekitar 36,9 juta pasien HIV di seluruh dunia pada tahun 2017 dan 1,8 juta kasus baru infeksi HIV. Data di Asia Pasifik menyampaikan terdapat 5,2 juta pasien HIV AIDS dan 280.000 merupakan kasus baru dengan India merupakan negara pengidap infeksi HIV AIDS terbanyak.¹⁴

Tuberkulosis merupakan infeksi oportunistik kedua yang paling banyak ditemukan pada kasus AIDS setelah kandidiasis. Mekanisme infeksi TB pada penderita HIV melalui reaktivasi dan infeksi baru yang progresif.¹⁵ Di dunia disebutkan ada kenaikan yang juga cukup signifikan, yaitu sekitar 51% kasus TB dengan HIV, dimana sebelumnya ada 464.663 kasus TB yang dilaporkan di antara orang yang hidup dengan HIV pada tahun 2017 dan meningkat sebanyak 920.000 kasus baru pada tahun yang sama, dan 84% di antaranya sudah memakai terapi antiretroviral.¹³ Tuberkulosis juga menyebabkan 1,3 juta kematian (kisaran 1,2 juta-1,4 juta) diantara pasien HIV negatif di tahun 2017 dan tambahan sekitar 300.000 kematian (kisaran 266.000-335.000) pada pasien TB dengan HIV.⁵ *Human immunodeficiency virus* mengakibatkan kerusakan luas pada sistem imunitas seluler sehingga terjadi koinfeksi dan TB mengakibatkan progresifitas perjalanan HIV AIDS yang lebih cepat hingga berujung pada kematian.¹⁵ Di Indonesia, jumlah pasien TB dengan HIV juga mengalami peningkatan. Peningkatan ini juga cukup signifikan dimana dari tahun 2009 yang sebesar 2.393 kasus menjadi 7.796 kasus pada tahun 2017.⁶

Prevalensi defisiensi vitamin D yang tinggi pada orang yang terinfeksi HIV AIDS telah dilaporkan dalam banyak penelitian, dimana kondisi hipovitaminosis D pada pasien HIV lebih tinggi daripada populasi non HIV. Hal ini bisa terkait karena perjalanan dari penyakit HIV AIDS itu sendiri ataupun

penggunaan obat antiretroviral (ARV) untuk mengobati penyakit tersebut. Data dari *USA National Health and Nutrition Examination Survei (NHANES)* menyatakan bahwa prevalensi pasien dengan HIV AIDS yang mengalami defisiensi vitamin D berkisar antara 70,3-83,7%.¹⁴ Keerti G et al (2013) dalam penelitiannya mengatakan bahwa terdapat prevalensi yang tinggi defisiensi vitamin D pada pasien HIV AIDS yang baru terdiagnosis ataupun pasien yang telah mendapatkan terapi ARV.¹⁶

Rendahnya kadar vitamin D serum pada penderita TB disebabkan proses imunitas tubuh dalam melawan TB, walaupun terdapat pula faktor malnutrisi yang diketahui dapat mensupresi imunitas, dan juga kurang terpaparnya kulit oleh sinar matahari. Sedangkan defisiensi vitamin D pada penderita HIV juga dapat disebabkan beberapa faktor. Kurangnya asupan yang menyebabkan malnutrisi, paparan sinar matahari yang kurang, dan penyakit HIV sendiri dapat menyebabkan penurunan kadar $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ plasma melalui inhibisi 1α -hydroxylase di ginjal yang kemungkinan diinduksi oleh efek inhibisi dari TNF- α atau sitokin lain. Kemungkinan lain juga dapat disebabkan oleh meningkatnya pemakaian $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ untuk maturasi dan proliferasi limfosit T selama proses infeksi HIV. Disamping itu, ARV jenis *Protease Inhibitor (PI)* dan *Non Nukleosida Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTI)* juga dapat berinteraksi dengan metabolisme vitamin D dan menyebabkan penurunan kadar vitamin D.¹⁷

Hal inilah yang menyebabkan ditemukannya kadar vitamin D yang lebih rendah pada pasien TB dengan HIV AIDS dibandingkan dengan pada pasien TB.

Perbedaan lain yang tampak pada pasien TB paru dan TB paru dengan HIV AIDS adalah kadar TNF- α . Peran vitamin D pada imunitas adaptif salah

satunya adalah menekan TNF- α . *Tumor Necrosis Factor Alpha* yang disekresi oleh sel Th1 merupakan sitokin pro inflamasi. Produksi TNF- α berlebih diketahui terkait dengan berbagai penyakit autoimun dan infeksi. Vitamin D akan menekan reaksi inflamasi berlebihan sehingga akan meningkatkan percepatan penyembuhan pada penyakit infeksi.¹⁸ Menurut *Mulyadi, Fitrika Y* (2013) kadar TNF- α dapat 3-10 kali lebih tinggi pada mereka yang terinfeksi TB dengan HIV-AIDS dibandingkan dengan yang terinfeksi HIV saja tanpa TB.¹⁹ Sehingga menurut teori akan ditemukan nilai TNF- α yang lebih meningkat pada pasien TB paru dengan HIV AIDS daripada TB paru.

Mengetahui peranan penting 25(OH)D dalam pencegahan dan pengobatan penyakit infeksi pada TB paru dan TB paru dengan HIV, sehingga penting bagi kita untuk mengetahui kadar 25(OH)D dan kadar TNF- α pada pasien TB paru dan TB paru dengan HIV. Bila ditemukan kadar 25(OH)D yang rendah, suplemen vitamin D dapat diberikan sebagai tambahan pada terapi dasar untuk lebih tercapainya percepatan perbaikan dan kesembuhan pasien. Namun data tertulis dan penelitian yang ada saat ini belum membahas banyak peranan 25(OH)D dan kadar TNF- α pada kedua kasus tersebut. Berdasarkan latar belakang inilah maka dilakukan penelitian tentang perbedaan kadar *25-Hydroxyvitamin D* Serum dan *Tumor Necrosis Factor Alpha* antara pasien TB paru dan TB paru dengan HIV AIDS.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan kadar *25-Hydroxyvitamin D* serum dan *Tumor Necrosis Factor Alpha* antara pasien TB paru dan TB paru dengan HIV AIDS?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan kadar *25-Hydroxyvitamin D* Serum dan *Tumor Necrosis Factor Alpha* antara pasien TB paru dan TB paru dengan HIV AIDS.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui rerata kadar *25-Hydroxyvitamin D* serum pada pasien TB paru.
2. Mengetahui rerata kadar *25-Hydroxyvitamin D* serum pada pasien TB paru dengan HIV AIDS .
3. Mengetahui rerata kadar TNF- α pada pasien TB paru.
4. Mengetahui rerata kadar TNF- α pada pasien TB paru dengan HIV AIDS.
5. Mengetahui hubungan perbedaan kadar *25-Hydroxyvitamin D* serum antara pasien TB paru dan TB paru dengan HIV AIDS.
6. Mengetahui hubungan perbedaan kadar TNF- α antara pasien TB paru dan TB paru dengan HIV AIDS.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan data dalam pengembangan ilmu pengetahuan mengenai gambaran kadar *25-Hydroxyvitamin D* serum dan kadar TNF- α antara pasien TB paru dan TB paru dengan HIV AIDS.

2. Diharapkan pemeriksaan kadar *25-Hydroxyvitamin D* serum dapat dijadikan pemeriksaan anjuran pada pasien TB paru dan TB paru dengan HIV AIDS sebelum pemberian terapi. Dan pada penelitian selanjutnya dapat dilakukan pemberian suplemen vitamin D bersamaan dengan pengobatan dasar bagi pasien TB paru dan TB paru dengan HIV AIDS.

