



Kadar Vitamin D [25(OH)D] Serum Pasien Tuberkulosis Tulang Belakang dan Tuberkulosis Paru di Bandung, Indonesia: Studi Epidemiologi

Ahmad Ramdan,¹ Yoyos Dias Ismiarto,² Fajar Yulianto KR,³ Rifki Albana³

¹Dokter Spesialis Orthopaedi-Traumatologi, konsultan tulang belakang, ²Dokter Spesialis Orthopaedi-Traumatologi, konsultan orthopedi pediatrik, ³Residen Orthopedi Departemen/SMF Orthopaedi dan Traumatologi, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RS Hasan Sadikin, Bandung, Indonesia

ABSTRAK

Pendahuluan: Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit infeksi yang dapat juga menyerang organ ekstra-paru. Kerentanan terhadap infeksi TB meningkat seiring dengan rendahnya kadar vitamin D [25(OH)D]. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran kadar 25(OH)D pada populasi pasien TB di sekitar wilayah Bandung. **Metode:** Penelitian potong lintang yang dilakukan pada Mei 2016 hingga Juni 2017 di Poliklinik MCU, Poliklinik Paru, dan Poliklinik Orthopaedi Tulang Belakang RSUP Hasan Sadikin Bandung. Tiga kelompok sampel, yaitu TB paru, TB tulang belakang, dan kontrol, dan masing-masing 53 orang. Seluruh sampel menjalani pemeriksaan kadar 25(OH)D melalui darah vena. **Hasil:** Terdapat perbedaan bermakna kadar 25(OH)D serum antara kelompok kontrol dan TB tulang belakang, serta antara kelompok kontrol dan TB paru ($p < 0,01$), sedangkan antara kelompok TB tulang belakang dan TB paru tidak terdapat perbedaan bermakna ($p > 0,05$). **Simpulan:** Pada penelitian ini pasien tuberkulosis tulang belakang dan tuberkulosis paru mempunyai kadar 25(OH)D serum lebih rendah dibandingkan kontrol.

Kata kunci: Kadar vitamin D, tuberkulosis paru, tuberkulosis tulang belakang

ABSTRACT

Introduction: Tuberculosis (TB) is an infectious disease that may spread to extra-pulmonary sites. Susceptibility to TB infection is higher in individuals with vitamin D [25(OH)D] deficiency. This study measured serum vitamin D [25(OH)D] among TB patients in Bandung. **Method:** A cross-sectional study conducted from May 2016 to June 2017 in Dr. Hasan Sadikin General Hospital. Samples were collected from MCU clinics, Lung clinic, and Spine-orthopaedic clinic in Dr. Hasan Sadikin General Hospital. There were 3 groups: pulmonary TB, spinal TB, and control group. Each group consisted of 53 samples. The serum vitamin D [25(OH)D] concentration was assessed in each sample from venous blood. **Results:** The serum vitamin D concentration was significantly different between control and spinal TB groups, and between control and pulmonary TB groups ($p < 0.01$). No significant difference of serum vitamin D concentration between spinal TB and pulmonary TB groups ($p > 0.05$). Spinal TB and pulmonary TB patients had lower serum vitamin D [25(OH)D] concentration compared to controls in Bandung. **Ahmad Ramdan, Yoyos Dias Ismiarto, Fajar Yulianto, Rifki Albana. Serum Vitamin D [25(OH)D] Concentration of Spinal and Pulmonary Tuberculosis Patients in Bandung, Indonesia: an Epidemiological Study**

Keywords: Pulmonary TB, spinal TB, vitamin D concentration

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit infeksi bakteri *M. tuberculosis* (MTB).^{1,2} Organisasi kesehatan dunia (WHO) pada tahun 2015 mengestimasi hampir sepertiga penduduk dunia terinfeksi MTB. Insidens kasus baru sekitar 10,4 juta, terdiri dari 56% kasus pria, 34% kasus wanita, dan 10% kasus anak-anak; menyebabkan 1,4 juta kematian. Terjadi peningkatan kasus TB paru sebanyak 60% di India, Indonesia, Cina, Nigeria, Pakistan, dan Afrika Selatan.¹

Sekitar 75% kasus TB merupakan kasus paru dan 25% merupakan TB ekstra-paru. Tuberkulosis muskuloskeletal merupakan kasus TB ekstra-paru yang banyak ditemukan, yakni sekitar 10% dari seluruh TB ekstra-paru. Hampir 60% kasus TB muskuloskeletal menyerang tulang belakang. Infeksi TB pada tulang belakang atau disebut spondilitis TB menyebabkan morbiditas atau kecacatan yang tinggi seperti deformitas kifosis dan kelumpuhan (paraplegia). Komplikasi neurologis timbul pada 77,1% kasus TB tulang belakang.⁵⁻⁷ Infeksi

MTB pada sistem muskuloskeletal, khususnya tulang belakang, diperkirakan disebabkan oleh perbedaan respons imun.

Pengamatan di Departemen Orthopaedi dan Traumatologi RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung, mendapatkan bahwa penderita TB tulang belakang dapat secara bersamaan menderita TB paru.³

Kekurangan vitamin D merupakan kondisi umum di seluruh negara-negara di dunia.



HASIL PENELITIAN

Diperkirakan sekitar 50% anak-anak dan dewasa di Amerika Serikat, Kanada, Meksiko, Eropa, Asia, New Zealand, dan Australia menderita defisiensi vitamin D. Lebih dari 90% populasi kulit hitam, Hispanik, Asia, dan hampir tiga perempat populasi kulit putih menderita insufisiensi vitamin D.^{1,13} Ras Hispanik dan kulit hitam berisiko tinggi mengalami defisiensi vitamin D berkaitan dengan pigmen melanin kulit yang memberikan perlindungan alami terhadap sinar matahari, sehingga mengurangi 50-90% efisiensi kulit untuk memproduksi vitamin D.¹²⁻¹⁴ Pada populasi Timur Tengah, didapatkan hipovitaminosis vitamin D, hal ini lebih disebabkan gaya busana berkaitan dengan religi dan budaya.^{1,2}

Kekurangan vitamin D (1,25-dihydroxycholecalciferol) berhubungan dengan risiko infeksi TB. Orang dengan kekurangan vitamin D lebih rentan terinfeksi TB dan lebih progresif apabila terjangkit infeksi TB. Kadar vitamin D serum pasien TB sangat rendah bila dibanding dengan orang sehat.⁵⁻⁷ Vitamin D adalah imunomodulator potensial respons imun bawaan yang berperan sebagai kofaktor induksi aktivitas antimikroba. Peran ini sangat penting bagi sistem pertahanan tubuh melawan infeksi tuberkulosis, terutama pada aksi makrofag.¹⁷⁻¹⁹

Studi ini bertujuan untuk mendapatkan gambaran kadar vitamin D pada pasien-pasien TB paru dan spondilitis TB yang berobat pada RS Hasan Sadikin, Bandung.

METODE

Subjek penelitian ini adalah pasien TB tulang belakang yang berobat ke Poliklinik Orthopaedi dan Traumatologi, pasien TB paru yang berobat ke Poliklinik Paru, serta orang normal sehat dari Poliklinik Medical Check-Up (MCU) di RS Hasan Sadikin Bandung. Seluruh subjek penelitian bertempat tinggal di daerah kota Bandung dan sekitarnya.

Penelitian ini dirancang dengan teknik *consecutive sampling*. Kriteria inklusi adalah seluruh pasien TB tulang belakang dan TB paru; usia di atas 15 tahun. Sedangkan kriteria eksklusi adalah pasien dengan riwayat diabetes melitus; sirosis hepatitis; peminum alkohol; pasien pasca-gastrektomi; dalam kondisi hamil; riwayat kanker atau sedang menderita penyakit kanker; riwayat penggunaan obat kortikosteroid jangka panjang. Kriteria *drop*

out yaitu jika sampel darahnya mengalami lisis. Rancangan penelitian ini menggunakan studi potong lintang.

Subjek penelitian yang memenuhi kriteria dibagi menjadi 3 kelompok, yakni kelompok TB tulang belakang (kelompok kasus), kelompok TB paru, dan kelompok orang sehat (kelompok kontrol). Selama kurun waktu penelitian, subjek yang memenuhi kriteria penelitian diambil secara *consecutive* sebanyak 53 penderita tuberkulosis (TB) paru sebagai kelompok kasus 1, 53 penderita TB tulang belakang sebagai kelompok kasus 2, serta 53 non-penderita sebagai kontrol. Seluruh sampel menjalani pengambilan darah vena untuk pemeriksaan kadar vitamin D [25(OH)

D] serum. Data diolah menggunakan program statistik SPSS untuk membandingkan hasil dari ketiga kelompok.

HASIL

Penelitian dilaksanakan sejak Mei 2016 sampai dengan Juni 2017 di Poliklinik MCU, Poliklinik Paru, dan Poliklinik Orthopaedi Tulang Belakang RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung. Besar sampel 159 orang, masing-masing 53 sampel untuk kelompok kontrol serta dua kelompok kasus sesuai perhitungan besar sampel. Karakteristik subjek penelitian pada ketiga kelompok meliputi jenis kelamin dan usia dicantumkan di **Tabel 1**.

Terdapat perbedaan proporsi jenis kelamin

Tabel 1. Karakteristik umum subjek penelitian

Karakteristik	Kelompok			Nilai p
	TB Tulang Belakang (%)	TB Paru (%)	Kontrol (%)	
Jenis Kelamin				
Pria	20 (37,7)	29 (54,7)	37 (69,8)	0,0004*** ^{a)}
Wanita	33 (62,2)	24 (45,3)	16 (30,2)	
Total	53 (100)	53 (100)	53 (100)	
Usia (tahun)				
15-24	15 (28,3)	16 (30,2)	11 (20,7)	0,261 ^{a)}
25-34	11 (20,7)	12 (22,6)	21 (39,6)	
35-44	14 (26,4)	14 (26,4)	5 (9,4)	
45-54	6 (11,3)	6 (11,3)	8 (15,1)	
55-64	6 (11,3)	3 (5,6)	6 (11,3)	
65-74	1 (1,9)	1 (1,9)	0 (0)	
75-84	0 (0)	1 (1,9)	2 (3,7)	
Total	53 (100)	53 (100)	53 (100)	
Rerata ± SD	36 ± 14,3	34,4 ± 13,8	36,8 ± 15,8	0,676 ^{b)}
Rentang	15-70	16-75	14-79	

Keterangan : nilai kemaknaan diperoleh dari uji ^{a)}*Chi Square*, ^{b)}*Mann Whitney*, perbedaan *bermakna jika $p < 0,05$ dan **sangat bermakna jika $p < 0,01$

Tabel 2. Analisis perbandingan kadar 25(OH)D Serum

Kadar 25(OH)D Serum	Kelompok			Nilai p
	TB Tulang Belakang (%)	TB Paru (%)	Kontrol (%)	
Rerata ± SD	7,55 ± 6,3	7,71 ± 8,1	11,9 ± 6,8	0,000*** ^{a)}
Rentang	3 – 28,2	3 – 41,7	3 – 33,8	
(<30 ng/mL)	53 (100)	51 (96,2)	52 (98,1)	0,361
(>30 ng/mL)	0 (0)	2 (3,7)	1 (1,9)	
Total	53 (100)	53 (100)	53 (100)	

Keterangan: nilai kemaknaan diperoleh dari uji ^{a)}*Kruskal Wallis* (data tidak berdistribusi normal, perbedaan *bermakna jika $p < 0,05$ dan **sangat bermakna jika $p < 0,01$

Tabel 3. Uji lanjut perbandingan kadar 25(OH)D serum

Perbandingan	Nilai p
Kontrol vs TB Tulang Belakang	0,000**
Kontrol vs TB Paru	0,000**
TB Tulang Belakang vs TB Paru	0,445

Keterangan : nilai p diperoleh dari uji *Man Whitney*, perbedaan *bermakna jika $p < 0,05$ dan **sangat bermakna jika $p < 0,01$

HASIL PENELITIAN



subjek yang sangat bermakna ($p < 0,01$), pada kelompok kontrol dan TB paru lebih banyak laki-laki (69,18% dan 54,72%), sedangkan pada kelompok TB tulang belakang lebih banyak perempuan (62,26%). Berdasarkan usia, tidak ditemukan perbedaan bermakna pada ketiga kelompok ($p > 0,05$), usia subjek pada ketiga kelompok mayoritas 32-35 tahun (**Tabel 1**).

Didapatkan perbedaan bermakna pada rerata kadar 25(OH)D serum di ketiga kelompok ($p < 0,01$). (**Tabel 2**). Hanya 1 sampel di kelompok kontrol yang kadar 25(OH)D-nya rendah (1,89%). Sedangkan di kelompok TB tulang belakang semua sampel kadar 25(OH)D serumnya rendah. Di kelompok TB paru didapatkan 2 sampel (3,77%) yang 25(OH)D serumnya tidak rendah.

Berdasarkan hasil uji *Mann Whitney* (**Tabel 3**), diketahui bahwa kadar 25(OH)D serum berbeda sangat bermakna antara kelompok kontrol dengan TB tulang belakang, dan antara kelompok kontrol dengan TB paru ($p < 0,01$), sedangkan antara kelompok TB tulang belakang dengan TB paru, perbedaannya tidak bermakna ($p > 0,05$).

DISKUSI

Karakteristik umum subjek penelitian adalah jenis kelamin dan usia. Karakteristik tersebut digunakan karena mempunyai peran sebagai faktor risiko kejadian TB tulang belakang dan TB paru sehingga berpotensi menjadi variabel perancu. Pada penelitian ini karakteristik umum subjek tidak dapat dianggap homogen karena metode *sampling* penelitian ini adalah *consecutive sampling* yakni pengambilan sampel berdasarkan subjek yang datang berobat ke poli tulang belakang, poli Paru, serta MCU di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung. Mengingat studi ini merupakan studi non-eksperimental, homogenitas dari sampel tidak mempengaruhi validitas hasil. Namun pada studi eksperimental, hal ini dapat menjadi kelemahan penelitian.

Median usia kasus TB tulang belakang, kasus TB paru dan kontrol tidak berbeda jauh (**Tabel 1**); usia median kelompok kontrol (30 tahun) lebih muda dibandingkan kedua kelompok kasus (35 dan 32 tahun). Penderita TB tulang belakang lebih banyak wanita. Secara global, TB diderita oleh banyak wanita daripada penyakit infeksi lainnya dan berhubungan dengan tingkat kesejahteraan. Di banyak

negara berkembang, wanita tidak bisa memutuskan sendiri mengenai kesehatannya; mereka bergantung pada suami atau anggota keluarga yang lebih senior terutama untuk hal pengeluaran dan mobilitas saat terkena suatu penyakit.^{10,11} Hal tersebut ditemukan juga pada penelitian kami bahwa wanita yang mengalami TB tulang belakang lebih banyak dibandingkan pria. Sebanyak 70% penduduk miskin dunia adalah wanita dan mereka mengalami hambatan untuk mencari pusat kesehatan dan mendapatkan pengobatan yang layak. Keterbatasan mencari informasi gejala awal suatu penyakit mengarah pada rendahnya status kesehatan wanita, sehingga akhirnya wanita lebih sedikit mendapatkan perawatan kesehatan bila dibandingkan pria. Selain itu, karena rendahnya tingkat ekonomi dan sulitnya akses ke rumah sakit atau pusat perawatan TB, beberapa wanita mencari pengobatan yang dekat dengan tempat tinggalnya.^{11,13}

Crevel, dkk.¹⁵ mengemukakan bahwa perbedaan antara laki-laki dan perempuan adalah adanya perbedaan biologis. Selain hormon steroid adrenal dan gonad, vitamin D juga merupakan suatu superfamili dari steroid. Reseptor hormon steroid secara substansial homolog, sehingga hormon seks dan steroid lainnya dapat mempengaruhi ekspresi VDR. Gen VDR dapat memodulasi respons fisiologis terhadap asupan vitamin D dan kalsium, yang berperan dalam kerentanan dan resistensi terhadap TB.^{15,18}

Pada penelitian ini kadar vitamin D pada hampir semua kelompok di bawah normal; serta ditemukan perbedaan bermakna kadar vitamin D serum ketiga kelompok ($p < 0,01$). Uji lanjut perbandingan kadar vitamin D serum menghasilkan perbedaan kadar vitamin D serum yang sangat bermakna antara kelompok kontrol dengan TB tulang belakang, dan antara kelompok kontrol dengan TB paru, sedangkan antara TB tulang belakang dengan TB paru perbedaannya tidak bermakna (**Tabel 3**). Vitamin D bekerja dalam sistem imunitas dengan cara menurunkan kadar protein inflamasi serta meningkatkan protein antimikroba yang dapat menghancurkan bakteri seperti TB.^{5,7}

25(OH)D serum dibentuk sebagai hasil hidrosilasi vitamin D_2 dan D_3 yang berasal dari makanan dan hasil konversi sinar matahari

(vitamin D_3) oleh enzim 25-hidroksilase di dalam retikulum endoplasma hati. 25(OH)D dihidrosilasi menjadi $1,25(OH)_2D$ di dalam tubulus proksimal ginjal. Bentuk $1,25(OH)_2D$ merupakan metabolit aktif vitamin D yang dapat mempengaruhi kemampuan fagositosis makrofag untuk menekan pertumbuhan MTB intraseluler setelah berikatan dengan reseptor vitamin D (RVD) yang diekspresikan dalam makrofag.⁵⁻⁷ Apabila terjadi defisiensi kadar $1,25(OH)_2D$ serum, kemampuan fagositosis makrofag akan berkurang sehingga infeksi MTB dapat berkembang menjadi penyakit TB. Defisiensi kadar $1,25(OH)_2D$ serum pada penelitian ini diduga disebabkan oleh beberapa hal, antara lain: keluhan kurangnya nafsu makan mengakibatkan rendahnya asupan vitamin D pada penderita TB; rendahnya paparan sinar matahari yang sangat dipengaruhi oleh gaya hidup yang lebih sering atau lama beraktivitas di dalam ruangan, juga cara berpakaian, meskipun semua kelompok berada di daerah tropis yang asupan sinar matahari cukup memadai, meningkatnya penggunaan tabir surya (*sun block*) dan derajat pigmen kulit pada populasi.^{19,21} Oleh karena itu, diperlukan homogenitas data atau desain penelitian lain apabila akan dilakukan penelitian lanjutan yang bersifat analitik.

Kadar 25(OH) vitamin D normal adalah di atas 30-32 ng/mL (75-80 nmol/L), sehingga dapat membantu sistem imunitas untuk membunuh bakteri atau menjaganya untuk tidak berada dalam keadaan aktif.^{17,18} Pada penelitian ini, kadar 25 (OH) vitamin D di semua kelompok di bawah 30-32 ng/mL (75-80 nmol/L). Penelitian-penelitian terdahulu mendapatkan hasil bahwa orang dengan kadar vitamin D rendah lebih mudah terjangkit TB daripada orang dengan kadar vitamin D yang tinggi.¹⁷⁻¹⁹ Makrofag dapat memfagositosis bakteri dan virus, dapat menjaga tubuh dari infeksi dan penyakit. Bakteri MTB berusaha menginvasi tubuh dengan cara menyerang makrofag yang terdapat di dalam tubuh. Vitamin D membantu sistem imunitas dengan cara menstimulasi ekspresi CYP 27B (25(OH)D- 1α -hydroxylase) dan reseptor gen vitamin D dalam makrofag. Substrat 25(OH) vitamin D yang rendah akan mengakibatkan insufisiensi produksi lokal $1,25(OH)_2D$, sehingga ikatan $1,25(OH)_2D$ -gen VDR menjadi berkurang, yang pada akhirnya akan mengurangi protein antimikroba (*cathelicidin* LL-37 dan β -defensin)



yang dihasilkan dari ikatan tersebut. Protein antimikroba ini bersifat bakterisidal terhadap bakteri MTB dan menstimulasi angiogenesis, pelepasan sitokin, dan migrasi sel.

SIMPULAN

Pada penelitian ini pasien tuberkulosis tulang belakang dan tuberkulosis paru mempunyai kadar 25(OH)D lebih rendah dibandingkan

populasi kontrol di wilayah Bandung. Peneliti menyarankan perlunya suplementasi vitamin D pada pasien tuberkulosis.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Global tuberculosis report 2016 [Internet]. [cited 2017 Februari 02]. Available from: http://www.who.int/tb/publication/global_report/en/
2. Mohan A, Sharma SK. Extrapulmonary tuberculosis. *Indian J Med Res.* 2004; 120(4):316-53.
3. Bastomi I, Utoyo G, Tiksnadi B. Surveillance epidemiologi penatalaksanaan spondilitis tuberkulosis dengan metoda total treatment di RS Hasan Sadikin Bandung, periode 1999-2006. *Proc. Pertemuan Ilmiah Perhimpunan Tulang Belakang Indonesia.* Yogyakarta: ISS Scientific Meeting; 2007
4. Tuli SM. Historical aspect of Pott's disease (spinal tuberculosis) management. *Euro Spine* 2013;22(22):529-38.
5. Talat N, Personnet J, Dawood G, Hussein R. Vitamin D deficiency and tuberculosis progression. *Pakistan: Stanford University School of Medicine;* 2010
6. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, Pols HA, Van Leeuwen JP. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphism. *J Genes Genomes* 2014;338(2):143-56.
7. Bianci CD. The potential role of vitamin D for prevention and treatment of tuberculosis and infectious diseases. *Ann 1st Super Sanita* 2012;48(3):319-27.
8. Beyoda P. Vitamin D and tuberculosis. *Emerging Science* 2009;67(5):289-93.
9. Okojie CEE. Gender inequalities of health in the third world. *Soc Sci Med.* 2009;93(9):1237-47.
10. Diwan VK, Thorson A. Sex, gender, and tuberculosis. *Lancet* 2000;353(9157):1000-1.
11. Johansson E. Gender and tuberculosis control: Prespectives on health seeking behaviour among men and women in Vietnam. *Health Policy* 2010;52(1):33-51.
12. Setiabudiawan B, Garna H, Parwati I, Maskoen A. Polimorfisme FokI, BsmI, dan TaqI/Gen reseptor Vitamin D pada kejadian tuberkulosis anak. *Majalah Kedokteran Bandung* 2010;42(4):187-94.
13. Parwati I. Factors underlying the success of the Mycobacterium Tuberculosis Beijing genotype in Indonesia. *Bandung: Pustaka Bilah;* 2009
14. Parwati I, Soeling DV. Possible underlying mechanism for successful emergence of the Mycobacterium Tuberculosis Beijing genotype strains. *Lancet Infect Dis.* 2010;10:103-11.
15. van Crevel R, Parwati I, Sahiratmadja E, Marzuki S, Ottenhoff TH, Netea MG, et al. Infection with Mycobacterium Tuberculosis Beijing genotype strains is associated with polymorphisms in S1c11a1/Nramp1 in Indonesia patients with tuberculosis. *J Infect Dis.* 2010;200:1671-4.
16. Akgün M, Kaynar H, Sağlam L, Araz O, Ozden K, Yapanoğlu T, et al. Clinical and social characteristics of the patients with tuberculosis in Eastern Anatolia. *Tuberk toraks* 2006;54(4):349-54.
17. Ahmad S. Pathogenesis, immunology, and diagnosis. *Latent Mycobacterium Tuberculosis infection.* *Clin Development Immunol.* 2011;814943:1-17.
18. Jacob SA, Jacob DG, Cojocar M. The human cathelicidin L137 peptida has high plasma levels in B and C hepatitis related to viral activity but No to 25-hydroxyvitamin D plasma level. *Rom J Intern Med.* 2012;50(3):217-23.
19. Ralph AP, Lucas RM, Norval M. Vitamin D and solar ultraviolet radiation in the treatment of tuberculosis. *Lancet* 2013;13:77-88
20. Nature Reviews. Monocyte and machrophages [Internet]. [cited 2011 April 02]. Available from: <http://www.nature.com/nri/focus/macrophages/index.html>
21. Noaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Internat J Epidemiol.* 2008;37:113-9.