

Vol. 21, No. 1 November 2014

ISSN 0854-4263

INDONESIAN JOURNAL OF
**Clinical Pathology and
Medical Laboratory**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

IJCP & ML (Maj. Pat. Klin. Indonesia & Lab. Med.)	Vol. 21	No. 1	Hal. 1-110	Surabaya November 2014	ISSN 0854-4263
---	---------	-------	------------	---------------------------	-------------------

Diterbitkan oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

Published by Indonesian Association of Clinical Pathologists

Terakreditasi No: 66b/DIKTI/KEP/2011, Tanggal 9 September 2011

INDONESIAN JOURNAL OF
**CLINICAL PATHOLOGY AND
 MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

DAFTAR ISI

PENELITIAN

Kadar IL-6 Plasma Pasien Diabetes Melitus dengan dan Tanpa Pengidap Retinopati Diabetika (<i>The Level of Interleukin-6 Plasma in Diabetes Mellitus Patients with and Without Diabetic Retinopathy</i>) I Wayan Putu Sutirta Yasa, I Nyoman Wandu, Ni Ketut Niti Susila, Putu Budhiastra, Cokorda Istri Dewiyani Pemayun, Sianny Herawati	1-4
Kenasaban Fibrinogen Plasma dengan Penebalan Arteri Intima-Media Karotis Komunis di Diabetes Melitus (<i>Correlation Plasma Fibrinogen with Intima-Media Thickness of Carotid Artery in Diabetes Mellitus</i>) Dwi Aryani, Budi Mulyono, Osman Sianipar	5-10
Matriks Metaloproteinase-2 di Metastasis Karsinoma Payudara (<i>Matrix Metalloproteinase-2 in Breast Cancer Metastasis</i>) Besse Rosmiati, Uleng Bahrin, Ruland DN Pakasi	11-15
Kalium di <i>Multidrug Resistance</i> Tuberkulosis dengan Pengobatan Kanamisin (<i>Potassium in Multidrug Resistance Tuberculosis with Kanamycin</i>) J.B. Suparyatmo, B. Rina AS, Harsini, Sukma	16-19
Darah Aman dan Pendonor Darah Sukarela (<i>Safe Blood and Voluntary Non-Remunerated Blood Donors</i>) Teguh Triyono, Veronica Fridawati, Usi Sukorini, Budi Mulyono	20-23
Rerata Volume Trombosit di Diabetes Melitus (<i>Mean Platelet Volume in Diabetes Mellitus</i>) Maria Enrica, Nina Tristina, Anna Tjandrawati	24-27
Angka Banding Kadar Asam Urat Air Kemih terhadap Serum di Diabetes Melitus Tipe 2 (<i>Ratio of Urinary Uric Acid Levels and Serum Uric Acid in Type 2 Diabetes Mellitus</i>) Amarensi Milka Betaubun, Fitriani Mangarengi, Ruland DN Pakasi	28-31
Kadar Hemoglobin Retikulosit di Anemia dan Nonanemia Akibat Defisiensi Besi Absolut di Gagal Ginjal Terminal Terkait Hemodialisis (<i>Reticulocyte Hemoglobin Level of Absolute Iron Deficiency Anemia and Nonabsolute Iron Deficiency Anemia in End State Renal Disease Undergoing Maintenance Hemodialysis</i>) Amelia Rachmiwati, Noormartany, Rubin Surachno Gondodiputro, Delita Prihatni	32-39
<i>Immature Platelet Fraction</i> di Demam Dengue dan Demam Berdarah Dengue (<i>Immature Platelet Fraction in Dengue Fever and Dengue Hemorrhagic Fever</i>) Izzuki Muhashonah, Juli Soemarsono, Puspa Wardhani, Aryati	40-44
Pemeriksaan <i>Cryptococcal</i> Antigen antara Metode Sistem Aglutinasi Lateks Antigen Kriptokokus dan <i>Lateral Flow Assay</i> di Pasien AIDS (<i>Cryptococcal Antigen of Acquired Immune Deficiency Syndrome with Lateral Flow Assay and Cryptococcus Antigen Latex Agglutination System</i>) Artiti Aditya, Indrati AR, Ganiem AR	45-49
T-Cd4 ⁺ dan Profil Lipid di HIV (<i>T-Cd4⁺ and Lipid Profile in HIV</i>) Yulia Hayatul Aini, Coriejati Rita, Agnes Rengga Indrati, Rudi Wisaksana	50-56

Tolak Ukur Fungsi Hati Berdasarkan Derajat Fibrosis Penyakit Hati Kronis (<i>Liver Function Parameters Based on Degree of Liver Fibrosis in Chronic Liver Disease</i>) Rahmafitria, Mutmainnah, Ibrahim Abdul Samad	57-60
Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Pascacedera Kepala Berat sebagai Faktor Peramalan Perjalanan Penyakit {(<i>Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) as A Prognostic Factor in severe Head Injury</i>)} Ridha Dharmajaya	61-66
Genotipe HPV dan Pola Infeksinya Terkait Jenis Histopatologi Kanker Leher Rahim (<i>HPV Genotype and HPV Infection Pattern Related to the Histopathological Type of Cervical Cancer</i>) Roudhotul Ismaillya Noor, Aryati, Pudjo Hartono	67-74
Glut 4 di Jaringan Adiposa (<i>Glut 4 in Adipose Tissue</i>) Dewi Ratna Sari, Rimbun, Tri Hartini Yulawati, Joni Susanto, Ari Gunawan, Harjanto JM	75-81
Nilai Diagnostik Anti Dengue IgA dan Ns1, serta IgM/IgG di Infeksi Virus Dengue (<i>The Diagnostic Value of Anti Dengue IgA and Anti Dengue IgM/IgG in Dengue Virus Infection</i>) Resna, Aryati, Puspa Wardhani, Erwin Triyono	82-89
TELAAH PUSTAKA	
Defisiensi Vitamin D Terhadap Penyakit (<i>Vitamin D Deficiency and Diseases</i>) Pusparini	90-95
LAPORAN KASUS	
<i>Lineage Switch</i> Leukemia Limfoblastik Akut Menjadi Leukemia Mielomonositik Akut pada Perempuan Usia 26 Tahun (<i>Lineage Switch from Acute Lymphoblastic Leukemia to Acute Myelomonocytic Leukemia at A 26 Years Old Woman</i>) Burhanuddin Said, Maimun ZA, Budiman	96-101
MANAGEMENT LABORATORIUM	
Peran Dokter Spesialis Patologi Klinik dalam Akreditasi Rumah Sakit (<i>The Role for Clinical Pathologist In Hospital Accreditation</i>) Anak Agung Wiradewi Lestari	102-108
INFORMASI LABORATORIUM MEDIK TERBARU	109-110

Ucapan terimakasih kepada penyunting Vol 21 No. 1 November 2014

Budi Mulyono, Mansyur Arif, Sudewa Djelantik, Purwanto, Edi Widjajanto, Sidarti Soehita,
Yolanda Probahoosodo

DEFISIENSI VITAMIN D TERHADAP PENYAKIT

(*Vitamin D Deficiency and Diseases*)

Pusparini

ABSTRACT

It has been estimated that deficiency and insufficiency of Vitamin D affect one billion people worldwide. Vitamin D deficiency can be found not only in countries with four (4) seasons, but also in countries with sunlight exposure all year long. The objective of this study was to know whether vitamin D deficiency can occur in Indonesia as well and to explore the role of vitamin D in people's health, although Indonesia is a country in the equator region. To avoid long term negative health consequences 25 hydroxyvitamin D/25 (OH) D serum level should be between 30 and 100 ng/mL. The main source of vitamin D is by synthesis at the skin which is exposed to ultraviolet B radiation. The other source of vitamin D is from food. There are a lot of causes of vitamin D deficiency, for example: decreased vitamin D synthesis, nutritional intake of vitamin D, maternal vitamin D stores and exclusive breastfeeding, malabsorption and decreased synthesis or increased degradation of 25 (OH) D. From the above factors, decreased vitamin D synthesis is the main cause of vitamin D deficiency. The vitamin D deficiency is estimated and plays an important role in multiple disorders, such as: osteoporosis, fracture, cancer, cardiovascular disease, diabetes mellitus, autoimmune disease and infectious disease. A good strategy in managing vitamin D deficiency is needed in order to solve the related problems.

Key word: 25 (OH) D deficiency, UV-B exposure, cardiovascular disease, diabetes mellitus

ABSTRAK

Defisiensi dan ketidak-cukupan vitamin D di dunia diperkirakan menimpa satu (1) juta penduduk. Defisiensi vitamin D tidak hanya dijumpai di negara dengan empat (4) musim, tetapi juga dijumpai di negara dengan pajanan sinar matahari sepanjang tahun seperti di negara Indonesia. Tujuan penulisan makalah ini adalah untuk mengetahui bentuk ancaman defisiensi vitamin D dengan menelaah kajian dan telitian mutakhir, walaupun Indonesia merupakan negara yang terletak di katulistiwa. Penjelasan tersebut juga dapat menimbulkan pengetahuan kewaspadaan bagi penduduk wilayah tersebut mengenai dampaknya, selain dapat mengetahui dan membahas peran vitamin D bagi kesehatannya. Kadar 25 hidroksi vitamin D/25 (OH) D di dalam darah yang dianjurkan berkisar antara 30–100 ng/mL untuk menghindari gangguan kesehatan. Sumber utama vitamin D adalah pembuatan di kulit yang terpajan sinar ultraviolet B. Sumber vitamin D lainnya adalah dari makanan. Faktor penyebab defisiensi vitamin D bermacam-macam, antara lain penurunan: pembuatan vitamin D, asupan vitamin D dan cadangan vitamin D, pemberian ASI khusus, malabsorpsi dan hal yang terkait pembuatan atau peningkatan kemunduran 25 (OH) D. Kelima faktor tersebut yang terkait penurunan pembentukan vitamin D, adalah merupakan hal yang paling berpengaruh terhadap kejadian defisiensi vitamin D. Defisiensi vitamin D diperkirakan berhubungan dengan berbagai penyakit, antara lain: osteoporosis, fraktur, keganasan, serta penyakit: kardiovaskular, diabetes melitus, autoimun dan infeksi. Keberadaan penyakit/kelainan tersebut diperlukan siasat yang tepat untuk mengatasi defisiensi vitamin D.

Kata kunci: Defisiensi 25 (OH) D, pajanan sinar ultraviolet B, penyakit kardiovaskular, diabetes melitus

PENDAHULUAN

Vitamin D merupakan prohormon yang berperan penting dalam penyerapan kalsium di dalam usus. Vitamin D mulai dikenal di dunia kesehatan sejak timbul kasus penyakit terkait *rickets* di Eropa dan Amerika Utara pada abad ke 19 dan selama dua dasawarsa awal abad ke 20.^{1,2} Pada awal abad ke 20 penyakit tersebut menjadi endemik sampai akhirnya diketahui bahwa pajanan kulit terhadap sinar

ultraviolet dan asupan vitamin D lewat rongga mulut dapat mencegah dan mengurangi angka kejadian penyakit yang disebabkan *rickets* tersebut. Sebagian besar tenaga kesehatan masih menganggap masalah kesehatan akibat defisiensi vitamin D terbatas dampak penyakit karena *rickets*, osteoporosis dan osteomalasia.¹ Kira-kira satu dasawarsa yang lalu mulai ditemukan pembuktian peran vitamin D di: berbagai kondisi nonskeletal seperti kanker/keganasan, tekanan darah tinggi, penyakit diabetes melitus dan kardiovaskular

serta infeksi. Suplementasi vitamin D memperlihatkan penurunan kejadian dan kelainan tersebut di atas.^{1,3}

Diperkirakan satu (1) juta penduduk di dunia mengalami defisiensi atau ketidak-cukupan vitamin D.⁴ Jumlah penduduk yang terkena defisiensi/ketidak-cukupan juga beragam, mulai dari anak-anak sampai mereka yang lanjut usia. Di Indonesia dan negara dengan pajanan sinar matahari sepanjang tahun diperkirakan jumlah yang berpengidap penyakit defisiensi maupun ketidakcukupan vitamin D relatif rendah.^{5,6} Telitian Setiati *et al*⁶ di Jakarta dan Bekasi menunjukkan defisiensi vitamin D ditemukan sebanyak 35,1% jumlah penduduk perempuan lanjut usia. Telitian Goswani *et al*⁵ di India menemukan jumlah yang berpengidap penyakit defisiensi vitamin D sebesar 90%. Tujuan penulisan makalah ini adalah untuk melaporkan telaahan kajian dan pustaka mutakhir mengenai ancaman defisiensi vitamin D di Indonesia yang menimbulkan kewaspadaan bagi penduduknya dan membahas juga peran vitamin D bagi kesehatannya, walaupun Indonesia merupakan negara yang terletak di katulistiwa. Dalam makalah ini akan dikemukakan batasan defisiensi vitamin D, sumber untuk mendapatkannya, faktor penyebab defisiensinya dan penyakit yang berhubungan dengan hal terkait serta saran suplementasinya.⁵

Batasan Defisiensi Vitamin D

Kadar 25 (OH) D di dalam serum dianjurkan berkisar antara 30–100 ng/mL untuk menghindari gangguan kesehatan. Kadar 25 (OH) D di dalam darah antara 40–60 ng/mL atau 100–150 nmol/L dianggap paling bagus.⁷ Oleh banyak pakar defisiensi vitamin D diberikan batasan sebagai kadar serum 25 (OH) D di bawah kadar 20 ng/mL atau 50 nmol/L.^{4,8} Kadar 25 (OH) D berhubungan terbalik dengan kadar hormon paratiroid yaitu sampai berkadar antara 30–40 ng/mL (75–100 nmol/L), dalam kadar tersebut pengaruh hormon paratiroid sampai di titik yang terendah. Pengangkutan kalsium meningkat sebesar 45-65% bila kadar 25 (OH) D dan berkisar antara 20–32 ng/mL (50-80 nmol/L). Kadar 25 (OH) D dengan rentang antara 21–29 ng/mL (52–72 nmol/L) yang dapat disebut sebagai ketidak-cukupan relatif vitamin D dan kadar ≥ 30 ng/mL dapat disebut cukup/berkadar normal. Keracunan vitamin D terjadi bila kadar 25(OH) D >150 ng/mL (374 nmol/L).^{4,8}

Sumber Vitamin D

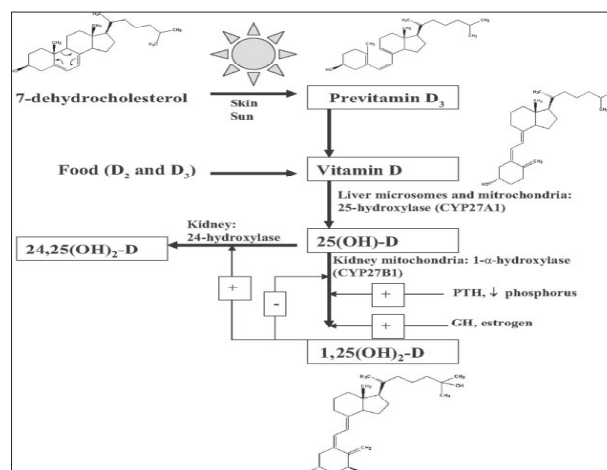
Ada dua sumber vitamin D yaitu lewat pembuatan di kulit dan dampak asupan makanan. Sebagian besar vitamin D dalam edaran darah dibuat di kulit yang terpajan radiasi ultraviolet B dan hanya 10% yang berasal dari makanan.^{2,8-10}

Pembuatan vitamin D di kulit

Pembuatan vitamin D di kulit merupakan sumber utama prohormon vitamin D di sebagian besar manusia. Pembuatan vitamin D dapat dilihat di Gambar 1.² Tujuh-dehidrokolesterol (provitamin D) merupakan senyawa tertentu dengan susunan empat (4) buah cincin yang ditemukan di keratinosit dan fibroblast kulit di lapisan lipid dua lapis dari membran plasma. Kepekatan tertinggi dari 7-dehidrokolesterol ditemukan di *stratum basale* dan *stratum spinosum* epidermis, sehingga tempat ini merupakan tempat yang berkemampuan terbesar untuk membuat previtamin D.^{2,8-10}

Pajanan terhadap sinar UV-B dengan panjang gelombang 290-315 nm akan mengawali pembuatan vitamin D dengan pembentukan ikatan ganda di cincin B sampai terbuka dan menjadi previtamin D yang tidak kaku lagi. Previtamin D mengalami isomerisasi menjadi vitamin D, dipindahkan ke ruang ekstraselular dan kapiler kulit, selanjutnya dengan vitamin D *Binding Protein* (DBP).^{2,8-10}

Ikatan ini menyebabkan perubahan previtamin D menjadi vitamin D yang sangat berhasil-guna dengan menjaga keseimbangan antara previtamin D dan vitamin D. Kompleks DBP dengan vitamin D yang diangkut ke hati, akan mengalami hidroksilasi posisi 25 menjadi 25 (OH) D (kalsitriol) dengan bantuan enzim CYP27A1. Kemudian 25 (OH) D dilepaskan ke edaran darah dan diangkut ke ginjal dan mengalami hidroksilasi di posisi 1 α menjadi 1,25 (OH)₂D dan 24,25 (OH)₂D dengan bantuan enzim mitokondria yang lain yaitu enzim CYP27B2. 1,25 (OH)₂D merupakan bentuk aktif vitamin D yang dirangsang hormon paratiroid dan dihambat oleh kadar kalsium dan fosfat yang tinggi, sedangkan 24,25 (OH)₂D berfungsi terbatas. Reseptor 1,25 (OH)₂D terdapat di lebih dari 30 jaringan.^{2,8-10}



Gambar 1. Pembuatan vitamin D.²

GH : growth hormone, PTH : parathyroid hormone

Sumber vitamin D dari makanan

Sumber vitamin D yang berasal dari makanan dibedakan menjadi beberapa jenis antara lain yang berasal dari: sumber asli, vitamin D air susu ibu, makanan yang diperkuat dan suplemen.^{2,8,9} Sumber vitamin D yang berasal makanan antara lain: ikan yang berminyak seperti salmon, kembung (*mackerell*), sardin, minyak hati ikan kod, hati dan kuning telur.^{2,10}

Walaupun air susu ibu merupakan sumber gizi terbaik untuk bayi, tetapi kandungan vitamin D di dalamnya tidak dapat memenuhi asupan yang disarankan. Kandungan vitamin D dalam ASI berkisar 22 IU/L (kisaran: 15-50 IU/L) di ibu yang mempunyai kandungan terkait yang cukup. Dengan perkiraan rerata konsumsi ASI 750 mL/hari, ASI khusus tanpa pajanan sinar matahari hanya akan memberikan 11-38 IU/hari vitamin D. Jumlah tersebut masih jauh dari anjuran asupan per hari untuk bayi yaitu sebanyak 200 IU/L.²

Faktor Penyebab Defisiensi Vitamin D

Defisiensi vitamin D dapat disebabkan oleh bermacam-macam faktor. Penyebab defisiensi vitamin D antara lain penurunan pembuatannya, asupannya, cadangannya, dapat karena pemberian ASI khusus, malabsorpsi dan pembuatan atau peningkatan degradasi 25 (OH)D (lihat Tabel 1). Dari kelima faktor tersebut yang terkait penurunan pembuatan vitamin D merupakan yang paling berpengaruh terhadap kejadian defisiensi vitamin D.^{2,11}

Penyebab penurunan pembuatan vitamin D dapat dibedakan menjadi beberapa hal, antara lain: warna kulit yang gelap, penggunaan tabir surya, cara berpakaian yang tertutup dan berlindung di tempat teduh (*shade*). Di samping itu penurunan pembuatan vitamin D juga dapat disebabkan oleh faktor geografi seperti: musim, letak garis lintang, cemaran udara, kabut/awan dan kelembaban.^{2,11}

Warna kulit merupakan faktor yang berperan untuk pembentukan vitamin D secara alami. Makin gelap warna kulit seseorang, makin lama waktu yang diperlukan untuk membentuk vitamin D dibandingkan dengan mereka yang warna kulitnya lebih cerah untuk mendapat respons yang sama. Cara berpakaian juga merupakan hal yang penting pada pembentukan vitamin D. Terdapat perbedaan pembuatan vitamin D yang berbeda bermakna antara pajanan UV-B di seluruh bagian tubuh dibandingkan dengan yang hanya di muka, tangan dan lengan. Paling sedikit 20% dari seluruh tubuh orang terpajan UV-B untuk mendapatkan peningkatan kadar vitamin D dalam darah. Cara berpakaian tradisional perempuan dan anak di Saudi Arabia menutup aurat merupakan faktor

Tabel 1. Penyebab defisiensi vitamin D²

Penurunan pembuatan vitamin D
Pigmentasi kulit
Bahan penghambat pajanan sinar ultraviolet
Tabir surya, pakaian
Tempat teduh (<i>shade</i>)
Geografi
Musim, garis lintang
Cemaran udara, kabut, ketinggian
Kekurangan asupan vitamin D
Penurunan cadangan vitamin D dan pemberian air susu ibu khusus
Malabsorpsi (penyakit <i>celiac</i> , ketidak-cukupan pankreas/fibrosis kistik, sumbatan kandung empedu/obstruksi bilier)
Penurunan pembuatan

berkebahayaan besar terhadap kejadian defisiensi vitamin D.^{2,11}

Penggunaan tabir surya akan menyerap UV-B dan UV-A, sehingga mencegah dan menghambat UV-B masuk ke kulit. Penggunaan tabir surya dengan 8 *Sun Protector Factor* (SPF) akan mengurangi kemampuan pembentukan vitamin D 95%, sedangkan SPF 15 dapat berkurang 98%. Orang dewasa yang menggunakan tabir surya dua (2) mg/cm², akan menyebabkan penurunan pembuatan vitamin D sebanyak 95%.^{2,11}

Penyakit Yang Berhubungan Dengan Defisiensi Vitamin D

Osteoporosis dan fraktur

Kira-kira 33% perempuan berusia antara 60–70 tahun dan 66% dari padanya yang berusia 80 tahun menderita osteoporosis.¹² Diperkirakan 47% perempuan dan 22% laki-laki berusia 50 tahun ke atas akan mengalami fraktur osteoporotik sepanjang hidupnya. Hasil meta analisis tujuh *randomized controlled trial* yang menilai kebahayaan fraktur di orang tua yang diberi vitamin D₃ 400 IU/hari menunjukkan ketidakadaan manfaat suplementasi vitamin D tersebut.¹ Telitian lain di Perancis di 3270 orang lansia yang diberi 1200 mg/hari ion kalsium dan 800 IU/hari vitamin D₃ selama tiga (3) tahun menunjukkan pengurangan kebahayaan fraktur pinggul 43% dan di yang nonvertebral sebanyak 32%.¹ Telitian di 389 orang lansia perempuan sehat selama tiga (3) tahun yang membandingkan antara plasebo dan 700 IU/hari vitamin D₃ ditambah ion kalsium 500 mg/hari menunjukkan pada kelompok tersebut terdapat 13% fraktur nonvertebral dibandingkan dengan 6% di kelompok perlakuan dengan $p=0,02$ dan *odd ratio* 0,46. Hasil *Bone Mass Density* (BMD) juga menunjukkan adanya perbaikan di leher femur, tulang belakang dan BMD seluruh tubuh selama tiga (3) tahun penelitian.³

Keganasan

Seseorang yang tinggal di daerah dengan pajanan sinar matahari rendah akan mendapatkan bahaya terkena berbagai macam keganasan dibandingkan dengan orang yang tinggal di daerah dengan pajanan yang tinggi.¹⁰ Telitian kasus pembandingan oleh Lin *et al*¹³ menunjukkan ada hubungan kuat antara kadar vitamin D dan kanker payudara di perempuan pascamenopause. Hipotesis yang diajukan adalah apakah kemampuan vitamin D yang mengatur antiproliferasi dan prodiferensiasi sel manusia dapat mengekspresikan reseptor vitamin D.¹³ Data dari 980 orang perempuan menunjukkan semakin tinggi asupan vitamin D akan mengurangi sebanyak 50% bahaya kanker payudara bila dibandingkan dengan mereka yang berasupan rendah.¹⁴ Keganasan yang paling sering dihubungkan dengan kerendahan kadar vitamin D dalam darah adalah kanker payudara, usus dan prostat.¹⁵

Telitian *Women Health initiative* menunjukkan perempuan yang berkadar 25 (OH)D < 12 ng/mL (30 nmol/L) berkemungkinan terkena penyakit kanker kolorektal 253% setelah masa waktu delapan (8) tahun.¹⁶ Telitian terkait laki-laki pengidap kanker prostat, menunjukkan bahwa penyakit mereka timbul antara 3–5 tahun lebih lambat daripada yang bekerja di luar rumah dibandingkan yang berkegiatan di dalam.¹⁷

Penyakit kardiovaskular

Pasien tekanan darah tinggi yang diberi pajanan sinar UV-B mengalami penurunan tekanan darah dibandingkan dengan pasien yang sama yang dipajani sinar UV-A.¹⁸ Telitian Holick *et al*¹⁸ menunjukkan individu dengan hipovitaminosis D mengalami kejadian infark miokard lebih banyak dibandingkan dengan yang berkadar vitamin D dalam darah yang normal. Hipotesis yang diajukan mengenai kondisi tersebut adalah bahwa ada pengaruh vitamin D dalam hasil renin, kemampuan vitamin D untuk memperlambat proliferasi sel otot polos vaskular, menurunkan kadar kolesterol *Low Density Lipoprotein* (kolesterol LDL) dan meningkatkan kadar kolesterol *High Density Lipoprotein* (kolesterol HDL).¹⁸

Telitian epidemiologis di 27 negara Eropa menunjukkan angka kematian penyakit serebrovaskular di perempuan berkisar antara 20/100.000 pada 36⁰ LU sampai 130/100.000 pada 60⁰ LU, sedangkan di laki-laki berkisar antara 50/100.000 pada 36⁰ LU sampai 270/100.000 60⁰ LU.³ Angka kejadian penyakit serebrovaskular bernasab terbalik dengan kadar 25 (OH) vitamin D yang berkisar antara 39 ng/mL pada 10⁰ LU atau LS sampai 12 ng/mL pada 70⁰LU atau LS. Ketinggian kejadian menyebabkan kondisi yang sama dengan garis lintang yang rendah. Jadi di setiap

peningkatan 1000 m penduduk mengalami penurunan bahaya kematian akibat penyakit kardiovaskular sebesar 28%. Angka kematian akibat penyakit kardiovaskular di Skotlandia pada musim panas lebih rendah 30% dibandingkan dengan kejadian pada musim dingin. Hasil yang serupa dijumpai dalam kajian di Australia.³

Kebahaya penyakit jantung iskemi dan infark miokard bernasab terbalik dengan kadar 25 (OH)D di dalam darah.¹⁹ Telitian Giovannucci *et al*²⁰ terhadap 47.000 orang laki-laki berusia antara 40–75 tahun yang bertujuan menilai hubungan antara bahaya infark miokard dan kadar 25 (OH)D, menunjukkan bahwa kadar serum 25 (OH)D yang meningkat dua kali lipat akan menurunkan bahaya tersebut sebanyak 50 persen. Telitian ini diperkuat dengan kajian Dobnig *et al*²¹ yang menunjukkan kuartil tertinggi 25 (OH) D yaitu ≥ 28 ng/mL, 8% meninggal karena penyakit kardiovaskular, sedangkan yang terendah 25 (OH) D yaitu ≤ 8 ng/mL adalah kematian akibat penyakit tersebut meningkat menjadi 25%.²¹

Telitian Wang *et al*²² di 1739 orang subjek dengan rerata usia 59 tahun terdiri dari 55% perempuan dan 45% laki-laki tanpa riwayat penyakit kardiovaskular menunjukkan hasil setelah masa waktu tindak lanjut selama 5,4 tahun di 120 orang yang mengalami penyakit tersebut. Individu yang memiliki kadar 25 (OH)D ≤ 15 ng/mL, *hazard ratio*-nya 1,62 {95% dengan selang kepercayaan (SK) 1,11–2,36, $p=0,02$ } untuk kejadian penyakit kardiovaskular dibandingkan dengan mereka yang mempunyai kadar ≥ 15 ng/mL. Didasari telitian ini dapat disimpulkan bahwa batasan defisiensi vitamin D bernasab dengan kejadian penyakit kardiovaskular.²²

Penyakit diabetes melitus tipe 1 dan 2

Keberadaan reseptor vitamin D di sel beta pankreas menimbulkan hipotesis mengenai hubungan polimorfisme di situ dengan kerentanan secara genetik seseorang untuk mengalami penyakit DM tipe 1 atau hipovitaminosis D sebagai faktor lingkungan yang menyebabkan penyakit tersebut terjadi. Penelitian yang mengenai hipotesis tersebut masih menunjukkan hasil yang diperdebatkan.⁹ Telitian di Florida di 415 individu menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang bermakna antara hipovitaminosis D dengan penyakit DM tipe 1, sedangkan kajian lainnya di 1645 keluarga menunjukkan hasil yang sama, tidak ada hubungan antara keduanya. Telitian metaanalisis di penyakit DM tipe 2 menunjukkan ada hubungan antara vitamin D dan penyakit tersebut. Mekanisme yang mungkin mendasari peran tersebut adalah vitamin D merangsang sel beta secara langsung dan melalui perannya dalam kadar kalsium di sel beta pankreas menyebabkan peningkatan sekresi insulin.⁹ Diduga

vitamin D juga meningkatkan ambilan glukosa di perifer dan meningkatkan kepekaan insulin. Telitian Yiu *et al*²³ di 280 orang pasien (59% laki-laki dengan rerata usia 68 ± 10 tahun) dengan DM tipe 2 yang dibina selama masa waktu musim dingin. Telitian menunjukkan rerata kadar serum 25 (OH)D yaitu $25 \pm 9,17$ ng/mL, dengan 34,3% pasien menderita defisiensi vitamin D (< 20 ng/mL). Kepekatan 25 (OH)D bernasab dengan kadar HBA1c ($B = -0,018$, 95% IK $-0,035$ sampai $-0,002$, $p = 0,032$). Pasien dengan defisiensi vitamin D mempunyai *Flow Mediated Dilatation* (FMD) lebih rendah demikian pula hitungan CD 133+ nya dibandingkan dengan yang mempunyai kadar serum 25 (OH)D dan normal.²³ Telitian ini menunjukkan bahwa kadar serum 25 (OH)D bernasab secara bermakna dengan *brachial* FMD dan CD 133+, sehingga dapat disimpulkan bahwa defisiensi vitamin D menyokong deplesi sel *endothel* progenitor dan disfungsi endotel di pasien DM tipe 2.²³

Penyakit autoimun

Vitamin D berperan sebagai imunomodulator alami. Telitian terkait penyebaran penyakit, genetik dan ilmu kedokteran dasar menunjukkan peran vitamin D dalam kejadian penyakit autoimun seperti diabetes melitus jenis 1, *multiple sclerosis*, rematoid artritis dan penyakit *Chron*.^{8,10} Telitian lainnya menunjukkan ada hubungan antara garis lintang, penyakit autoimun dan defisiensi vitamin D. Mekanisme yang mendasari antara lain 1,25 (OH)D merangsang imunitas alami dengan mengaktifasi makrofag untuk menghasilkan *cathelicidin* yang berpeptida antimikroba. Vitamin D juga menekan imunitas adaptif dengan menghambat maturasi sel dendrit, mengurangi kemampuan untuk menunjukkan sel CD4. Defisiensi vitamin D juga menghambat proliferasi dan diferensiasi sel CD4 menjadi Th1 dan Th17 dan hasilan Th2.^{8,10,18}

Penyakit Infeksi

Defisiensi vitamin D dihubungkan dengan berbagai penyakit infeksi seperti: tuberkulosis, HIV dan yang terkait saluran pernapasan.²⁴ Di pasien tuberkulosis (TB) sering dijumpai kadar 25 (OH) D yang rendah, tetapi di pasien dengan kadar 25 (OH) D yang berkecukupan untuk menimbulkan dampak perlindungan yaitu perubahan uji *tuberculin*.²⁴ Hal ini menyokong hipotesis bahwa batasan vitamin D merupakan faktor bahaya TB. Telitian Laaksi *et al*²⁵ di Finlandia menunjukkan bahwa individu yang mendapat suplementasi vitamin D 400 IU/hari selama enam (6) bulan, angka tidak masuk kerja karena infeksi saluran pernapasan tidak berbeda bermakna dibandingkan dengan kelompok pembanding ($p = 0,06$).²⁵ Telitian Bergman *et al*²⁶ menunjukkan

suplementasi vitamin D satu kali per hari berdampak melindungi terhadap infeksi saluran pernapasan. Peran vitamin D pada pencegahan dan pengobatan infeksi kemungkinan disebabkan oleh pengaruh di sistem imunitas tubuh melalui pengaturannya yang alami dan didapat. Di samping itu juga mempengaruhi hasilan peptide antimikroba endogen seperti: *cathelicidin* dan mengatur kaskade inflamasi.²⁷ Kekekapan defisiensi vitamin D di pasien HIV cukup tinggi di negara Eropa Utara, Tengah dan Selatan serta Israel. Kondisi tersebut berhubungan dengan peningkatan bahaya kematian pasien HIV.²⁴

Saran Suplementasi Vitamin D

Pengobatan defisiensi vitamin D adalah dengan suplementasi lewat rongga mulut atau di dalam otot, bergantung beratnya derajat defisiensinya. Telitian intervensi menunjukkan, pada pemberian vitamin D lewat rongga mulut kadarnya akan memperlihatkan penurunan pada hari ke tujuh puluh.⁹ *The Institute of medicine* (IOM) pada tahun 2011 menyarankan anak balita (*infant*) harus segera mendapat suplementasi vitamin D 400 IU per hari pada tahun pertama kehidupannya. Individu berusia antara 1–70 tahun harus menerima suplementasi 600 IU per hari dan yang lanjut usia > 70 tahun harus mendapat suplementasi 800 IU per hari.¹⁰ Pemberian 100 IU vitamin D per hari dapat meningkatkan kadar 25 (OH) D sebesar 0,6–1 ng/mL. Dosis yang disarankan IOM akan meningkatkan kadar 25 (OH) D sampai 20 ng/mL tetapi tidak akan dapat mencapai kadar > 30 ng/mL *The Endocrine Society* menyarankan bagi bayi yang berusia < 1 tahun mendapat suplementasi 400–1000 IU/hari, anak dan dewasa muda berusia antara 1–18 tahun mendapatkan antara 600–1000 IU/hari dan dewasa > 18 tahun mendapatkan antara 1500–2000 IU/hari untuk mencegah defisiensi vitamin D.^{10,28} Hal yang paling harus diperhatikan dari suplementasi vitamin D sebagai sumber utama vitamin D adalah pajanan sinar matahari atau ultraviolet B.⁹

SIMPULAN

Defisiensi vitamin D merupakan masalah kesehatan masyarakat di dunia. Di negara dengan pajanan sinar matahari cukup ternyata defisiensi vitamin D masih merupakan masalah kesehatan. Defisiensi vitamin D terutama disebabkan karena pajanan terhadap sinar matahari rendah. Di samping itu defisiensi vitamin D juga disebabkan karena asupan vitamin tersebut didapatkan dari makanan yang tidak memadai. Oleh karena itu diperlukan strategi suplementasi vitamin D dalam makanan dan pendidikan mengenai

kepentingan pajanan terhadap sinar matahari. Defisiensi vitamin D dihubungkan dengan berbagai penyakit: seperti: osteoporosis dan fraktur, keganasan, penyakit kardiovaskular, diabetes melitus dan autoimun serta yang terkait infeksi.

DAFTAR PUSTAKA

- Ginde AA, Liu MC, Camargo CA. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004. *Arch Intern Med* 2009; 169: 626-32.
- Misra M, Pacaud D, Petryk A, Solberg PFC, Kappy M. Vitamin D deficiency in children and its management: Review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008; 122: 398-417.
- Kauffman JM. Benefits of vitamin D supplementation. *J of Am Phy Surg* 2009; 14: 38-45.
- Holick M. Vitamin D deficiency. *N Eng J Med* 2007; 357: 266-81.
- Goswami R, Mishra SK, Kochupillai N. Prevalence & potential significance of vitamin D deficiency in Asian Indians. *Indian J Med Res* 2008; 127: 229-38.
- Setiati S. Vitamin D status among Indonesian elderly women living in an institutionalized care units. *Acta Med Indones* 2008; 40: 78-83.
- Grober U, Spitz J, Reichrath J, Kisters K, Holick MF. Vitamin D: Update 2013. From rickets prophylaxis to general preventive healthcare. *Dermato Endocrinol* 2013; 5: e2-331-47.
- Hosseini-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc* 2013; 88: 720-55.
- Khan KA, Akram PJ, Fazal M. Hormonal actions of vitamin D and its role beyond just being a vitamin: A review article. *Int J Med Med Sci.* 2011; 3: 65-72.
- Wacker M, Holick MF. Vitamin D effects on non skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients* 2013; 5: 111-48.
- Kulie T, Groff A, Redmer J, Hounshell J, Schrage S. Vitamin D: An Evidence-based review. *J Am Board Fam Med* 2009; 22: 2698-706.
- Larsen ER, Mosekilde L, Foldpang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population based 3 year intervention study. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 370-8.
- Lin J, Manson JE, Lee IM, Cook NR, Buring JE, Zhang SM. Intakes of calcium and vitamin D and breast cancer risk in women. *Arch Int Med* 2007; 167: 1050-9.
- Garland CF, Garland FC, Gorham ED, Lipkin M, Newmark H, Mohr SB, et al. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health* 2006; 96: 25261.
- Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 26-34.
- Holick MF. Calcium plus vitamin D and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 2287-8.
- Berwick M, Armstrong BK, Ben-Porat L, Fine J, Kricke A, Eberle C, et al. Sun exposure and mortality from melanoma. *J Nat Cancer Inst* 2005; 97: 195-9.
- Holick MF. The vitamin d deficiency pandemic and consequences for nonskeletal health: mechanism of action. *Mol Aspects Med* 2008; 29: 361-8.
- Brondum-Jacobsen P, Benn M, Jensen GB, Nordestgaard BG. 25 hydroxyvitamin D levels and risk of ischemic heart disease, myocardial infarction, and early death. Population based study and meta-analyses of 18 and 17 studies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 2794-802.
- Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men. *Arch Int Med* 2008; 168: 1174-80.
- Dobnig H, Pilz S, Scharnagl W, Renner W, Seelhorst U, Welnitz B, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25 dihydroxyvitamin D levels with all cause and cardiovascular mortality. *Arch Int Med* 2008; 168: 1340-9.
- Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanjer K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117: 503-11.
- Yiu YF, Chan YH, Yiu KH, Siu CW, Li SW, Wong LY, et al. Vitamin D deficiency is associated with depletion of circulating endothelial progenitor cells and endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: E1-6.
- Dini C, Bianchi A. The potential role of vitamin D for prevention and treatment of tuberculosis and infectious diseases. *Ann Ist Super Sanita* 2012; 48: 319-27.
- Laaksi I, Ruchela J, Mattila V, Auvinen A, Ylikomi T, Pihlajamaki H. Vitamin D supplementation for the prevention of acute respiratory tract infection: a randomized double blind trial among young Finnish men. *JID* 2010; 202: 809-14.
- Bergman P, Lindh AU, Bergman LB, Lindh JD. Vitamin D and respiratory tract infection: A systematic review and meta analysis of randomized controlled trials. *Plos One* 2013; 8: e65835.
- Gunville CF, Mourani PM, Ginde AA. The role of vitamin D in prevention and treatment of infection. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2013; 12: 239-45.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1911-30.