

KARYA AKHIR
ANALISIS KADAR VITAMIN D TERHADAP KEPARAHAN
BRONKIEKTASIS

Disusun dan diajukan oleh

YACOB ARAWAMIN BATKUNDE

C118215101



PROGRAM STUDI PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2020

**ANALISIS KADAR VITAMIN D TERHADAP KEPARAHAN
BRONKIEKTASIS**

Analysis of Vitamin D Levels on Bronchiectasis

Severity

TESIS

Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar:

DOKTER SPESIALIS 1 ILMU PENYAKIT PARU

Disusun dan diajukan oleh

YACOB ARAWAMIN BATKUNDE

C118215101

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS

PROGRAM STUDI PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2020

LEMBAR PENGESAHAN (TUGAS AKHIR)

Analisis Kadar Vitamin D terhadap Keparahan Bronkiektasis

Disusun dan diajukan oleh:

YACOB ARAWAMIN BATKUNDE

C118215101

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka penyelesaian studi Program Studi Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin


Pada 6 Agustus 2020

dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

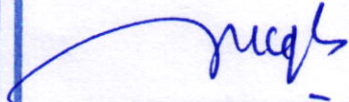
Pembimbing Pendamping

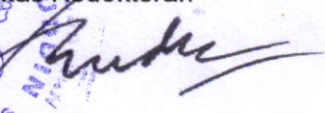

Dr. dr. Muhammad Ilyas, Sp.PD, K-P, Sp.P(K)
Nip. 196507231997031003


Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K)
Nip. 197206172000122001

Ketua Program Studi,

Dekan Fakultas Kedokteran


Dr. dr. Muhammad Ilyas, Sp.PD, K-P, Sp.P(K)
Nip. 196507231997031003


Prof. dr. Budu, Ph.D., Sp.M(K), M.Med.Ed
Nip. 196612311995031009



PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : Yacob Arawamin Batkunde

NIM : C1182151001

Program Studi : Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi

Jenjang : Spesialis 1

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis dengan judul "Analisis Kadar Vitamin D terhadap Keparahan Bronkiektasis" adalah karya saya sendiri. Apabila di kemudian hari tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 06 Agustus 2020

Yang menyatakan



Yacob Arawamin Batkunde

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Allah Subhanahu Wa Ta'ala karena rahmat dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan tesis ini. Penulisan penelitian ini dilakukan untuk memenuhi syarat dalam menempuh Pendidikan Dokter Spesialis Tahap 1 pada Program Studi Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari bahwa tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, maka sulit untuk menyelesaikan penelitian ini. Oleh karena itu penulis mengucapkan terima kasih kepada

1. **Dr. dr. Muhammad Ilyas, Sp.PD, K-P, Sp.P(K)** sebagai pembimbing I yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan arahan kepada penulis pada waktu penyusunan tesis ini dan memotivasi untuk menyelesaikan tesis ini.
2. **Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K)** sebagai pembimbing II yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan arahan kepada penulis pada waktu penyusunan tesis ini dan memotivasi untuk menyelesaikan tesis ini.

Penghargaan dan ucapan terima kasih yang tidak terhingga kami sampaikan kepada **Dr. dr Nur Ahmad Tabri, Sp.PD, K-P, Sp.P(K), dr. Arif Santoso, Sp.P(K), Ph.D** dan **Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.P(K), Sp.PD, K-P** sebagai Tim Penguji yang tidak jemu-jemunya memberikan saran, masukan dan koreksi demi kesempurnaan penelitian dan penyusunan tesis ini.

Perkenankan pula saya menyampaikan penghargaan terima kasih yang setinggi-tingginya kepada :

1. **Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu, M.A.**, selaku Rektor UNHAS, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan di Universitas Hasanuddin.
2. **Prof. dr. Budu M, Ph.D, Sp.M (K), M.Med.Ed**, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Unhas yang telah memberikan kesempatan kepada penulis melanjutkan studi di program pendidikan dokter spesialis di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
3. **dr. Uleng Bahrin, Sp.PK(K),Ph.D**, selaku Manager PPDS Fakultas Kedokteran Unhas yang telah memberikan kesempatan kepada penulis melanjutkan studi di program pendidikan dokter spesialis, program studi Pulmonologi dan Kedokteran respirasi di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

4. **Dr. dr. Nur Ahmad Tabri, Sp.PD, K-P, Sp.P (K)** sebagai Ketua Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNHAS, atas bimbingan, dukungan dan motivasi untuk menjalani pendidikan di program pendidikan dokter spesialis Pulmonologi dan Kedokteran respirasi di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
5. **Dr. dr. Muhammad Ilyas, Sp.PD, K-P, Sp.P(K)** sebagai Ketua Program Studi Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNHAS, atas bimbingan, dukungan dan motivasi untuk menjalani pendidikan di program pendidikan dokter spesialis Pulmonologi dan Kedokteran respirasi di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
6. Seluruh staf pengajar Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas bimbingan, dukungan dan motivasi dalam menjalani pendidikan di program studi Pulmonologi dan Kedokteran respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
7. Staf administrasi dan rekan-rekan PPDS Departemen Pulmonologi dan Kedokteran respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
8. **dr. Joko Hendarto, M.Biomed, Ph.D** atas bimbingan dan analisis statistik pada penelitian kami.
9. Terima kasih saya sampaikan kepada Pimpinan dan Staf **Medical Research Center Laboratory** Universitas Hasanuddin atas kerjasama yang diberikan selama berlangsungnya penelitian

10. Rasa hormat dan Terima kasih kepada seluruh pasien yang penuh kesabaran dan keikhlasan telah ikut berpartisipasi dalam penelitian
11. Orang tua, istri, anak dan keluarga besar yang telah memberikan dukungan moral maupun material serta teman-teman yang telah banyak membantu dalam penyelesaian tesis ini.
12. Kepada Saudara/saudari, kerabat dan sahabat yang namanya tidak sempat saya tuliskan satu demi satu namun telah banyak membantu dan memberi dukungan selama mengikuti pendidikan dan atau melaksanakan penelitian hingga selesainya tesis ini.

Tesis ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis sangat mengharapkan masukan, saran dan perbaikan terhadap tesis ini. Penulis pun menyampaikan permohonan maaf yang tulus kepada semua pihak atas segala kekhilafan dan kesalahan yang diperbuat. Semoga ilmu yang penulis dapat selama proses Pendidikan dapat bermanfaat untuk sesama dan semoga Allah Subhanahu Wa Ta'ala mencurahkan rahmat dan karunia-Nya kepada kita semua. Aamiin.

Makassar, 06 Agustus 2020

Penulis

ABSTRAK

Nama : Yacob Arawamin Batkunde
Program studi : Pulmonologi dan Kedokteran respirasi
Judul : Analisis Kadar Vitamin D terhadap Keparahan Bronkiektasis

Latar belakang: Bronkiektasis merupakan penyakit kronik yang disebabkan oleh infeksi dan inflamasi berulang pada dinding bronkus. Vitamin D memiliki peran penting dalam regulasi sekresi peptida antimikroba dan menghambat pelepasan sitokin pro inflamasi pada paru. Defisiensi vitamin D sering dikaitkan dengan eksaserbasi, keparahan penyakit dan penurunan fungsi paru pada bronkiektasis. Beberapa penelitian menemukan hubungan antara kadar vitamin D dan derajat keparahan secara klinis pada bronkiektasis.

Metode: Penelitian ini menggunakan desain studi potong lintang dengan metode *consecutive sampling* pada pasien bronkiektasis yang berkunjung di poli rawat jalan dan rawat inap bagian paru RSUP Wahidin Sudirohusodo periode Februari-Mei 2020. Semua prosedur penelitian memperoleh persetujuan Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar. Keparahan bronkiektasis dinilai berdasarkan skor FACED (**F**EV₁, **A**ged, chronic **C**olonization by *Pseudomonas* **a**euroginosa, radiological **E**xtension of the disease, **D**yspnea). Kadar vitamin D serum {25(OH)D} diperiksa dengan menggunakan metode ELISA.

Hasil: Subjek penelitian sebanyak 44 pasien, terdiri dari 61,4% laki-laki dan 38,6% perempuan. Kebanyakan pasien bronkiektasis pada penelitian ini berada pada derajat ringan (77,3%) berdasarkan skor FACED, derajat sedang 15,9% dan berat 6,8%. Sebanyak 77,3% pasien mengalami defisiensi vitamin D dan insufisiensi sebanyak 9,1%. Semua penderita dengan skor FACED sedang-berat mengalami defisiensi vitamin D. Hubungan antara kadar vitamin D dan skor FACED menunjukkan hubungan positif yang signifikan dengan nilai $p < 0,04$.

Kesimpulan: Kadar vitamin D rendah merupakan faktor risiko yang memperberat keparahan bronkiektasis dan memiliki hubungan positif yang signifikan di antara keduanya.

Kata kunci: bronkiektasis, vitamin D, derajat keparahan, skor FACED

ABSTRACT

Name : Yacob Arawamin Batkunde
Study program : Pulmonology and Respiratory Medicine
Title : Analysis of Vitamin D Levels on Bronchiectasis Severity

Background: Bronchiectasis is a chronic disease caused by repeated infection and inflammation of the bronchial walls. Vitamin D plays a role secretion of antimicrobial peptide and inhibits release of pro-inflammatory cytokines in the lungs. Vitamin D deficiency is associated with exacerbations, severity and decreased lung function in bronchiectasis. Several studies have found a correlation between Vitamin D and clinical severity of bronchiectasis.

Methods: This study used cross-sectional study design with consecutive sampling method on bronchiectasis patients who enrolled outpatient and inpatient at Wahidin Sudirohusodo hospital in February - May 2020. All research procedures obtained the approval of the Health Research Ethics Commission, Medicine faculty, Hasanuddin University Makassar. Bronchiectasis severity was assessed based on the FACED score (**F**EV₁, **A**ged, chronic **C**olonization by *Pseudomonas aeruginosa*, radiological **E**xtension of the disease, **D**yspnea). Levels of vitamin D serum [25(OH)D were measured using the ELISA method.

Results: The study subjects were 44 patients, consisting of 61.4% male and 38.6% female. Most of the bronchiectasis patients in this study were mild (77.3%) based on the FACED score, 15.9% moderate and 6.8% severe. As many as 77.3% of patients had vitamin D deficiency and insufficiency as much as 9.1%. All patients with moderate-severe FACED scores had vitamin D deficiency. The correlation between vitamin D levels and FACED scores showed a positive significant with p-value 0.04.

Conclusion: Low vitamin D levels are a risk factor for aggravating bronchiectasis severity and have a positive significant correlation between the two.

Keywords: bronchiectasis, vitamin D, severity, FACED score

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	iii
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR GRAFIK	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xviii
1. PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang Penelitian	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1. Tujuan Umum	4
2. Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat penelitian	4
1. Bagi Peneliti	4
2. Bagi Institusi	5

3. Bagi Masyarakat	5
2. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Bronkiektasis terinfeksi	
2.1.1 Definisi	6
2.1.2 Prevalens	7
2.1.3 Etiologi	8
2.1.4 Patofisiologi	9
2.1.5 Sistem mukosilier	11
2.1.6 Klasifikasi	13
2.1.7 Immunopatogenesis	15
2.1.8 Fungsi paru	16
2.1.9 Manifestasi klinik	17
2.1.10 Diagnosis bronkiektasis	18
2.2 Vitamin D	
2.2.1 Mekanisme vitamin D	20
2.2.2 Vitamin D dan imunitas	21
2.2.3 Vitamin D dan infeksi respirasi	23
2.2.4 Epitel jalan napas	24
2.2.5 Makrofag Alveolar	25
2.2.6 Limfosit	25
2.3 Kerangka Teori	27

2.4 Kerangka konsep	28
2.5 Hipotesis Penelitian	28
3. METODE PENELITIAN	
3.1 Desain penelitian	29
3.2 Tempat dan waktu penelitian	29
3.3 Populasi dan Sampel penelitian	29
A. Populasi penelitian	29
B. Sampel penelitian	29
Kriteria inklusi	30
Kriteria eksklusi	30
3.4 Besar sampel	30
3.5 Metode pengumpulan sampel	31
3.6 Definisi operasional	31
3.7 Analisa data	35
3.8 Etik penelitian	35
3.9 Alur penelitian	36
4. HASIL	
4.1 Karakteristik Subjek Penelitian	37
4.2 Hubungan kadar vitamin D dan usia	42
4.3 Hubungan kadar vitamin D dan jenis kelamin	43
4.4 Hubungan kadar vitamin D dan status gizi	44

4.5	Hubungan kadar vitamin D dan kolonisasi kuman	45
4.6	Hubungan Kadar Vitamin D dan keparahan Bronkiektasis	46
A.	Hubungan kadar vitamin D dan VEP ₁	46
B.	Hubungan kadar vit D dan usia	47
C.	Hubungan kadar vitamin D dan kolonisasi Pseudomonas aeruginosa	48
D.	Hubungan kadar vitamin D dan luas lesi berdasarkan HRCT scan	49
E.	Hubungan kadar vitamin D dan mMRC	50
F.	Hubungan Kadar Vitamin D dan FACED score	51
5.	PEMBAHASAN	
5.1	Karakteristik Subjek Penelitian	52
5.2	Hubungan kadar vitamin D dan jenis kelamin	55
5.3	Hubungan kadar vitamin D dan status gizi	57
5.4	Hubungan Kadar Vitamin D dan derajat keparahan bronkiektasis.....	58
A.	Hubungan kadar vitamin D dan VEP ₁	58
B.	Hubungan kadar vitamin D dan usia	60
C.	Hubungan kadar vit D dan kolonisasi kuman	61
D.	Hubungan kadar vitamin D dan luas lesi berdasarkan HRCT scan	63
E.	Hubungan kadar vitamin D dan mMRC	65

F. Hubungan kadar vitamin D dan skor FACED.....	66
5.5 Keterbatasan penelitian	68
6 PENUTUP	
6.1 Ringkasan	69
6.2 Kesimpulan	70
6.3 Saran	70
DAFTAR PUSTAKA	71

DAFTAR TABEL

Tabel A. Bakteri penyebab bronkiektasis	9
Tabel B. Bronchiectasis Severity Index	19
Tabel C. Skor FACED	19
Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian	38
Tabel 2. Hubungan kadar vitamin D dan usia	42
Tabel 3. Hubungan kadar vitamin D dan jenis kelamin	43
Tabel 4. Hubungan kadar vitamin D dan status gizi	44
Tabel 5. Hubungan kadar vitamin D dan kolonisasi kuman	45
Tabel 6. Hubungan kadar vitamin D dan VEP ₁	46
Tabel 7. Hubungan kadar vitamin D dan usia	47
Tabel 8. Hubungan kadar vitamin D dan kolonisasi Ps. Aeruginosa	48
Tabel 9. Hubungan kadar vitamin D dan luas lesi	49
Tabel 10. Hubungan kadar vitamin D dan mMRC	50
Tabel 11. Hubungan kadar vitamin D dan FACED score	51

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. " <i>Viscous cycle hypothesis</i> "	10
Gambar 2. Bentuk bronkiektasis dari HRCT menurut Reid	13
Gambar 3. Perubahan patologi pada bronkiektasis tipe folikular	14
Gambar 4. Skema vitamin D	21
Gambar 5. Efek imunomodulator dari 1,25(OH) ₂ D ₃	23

DAFTAR GRAFIK

Grafik 1. Histogram distribusi vitamin D	39
Grafik 2. Diagram Q-Q plot dari vitamin D	40
Grafik 3. Diagram Detrended normal Q-Q	40
Grafik 4. Interpretasi <i>box plot</i> dari vitamin D	41

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Informasi penelitian

Lampiran 2. Lembar persetujuan

Lampiran 3. Persetujuan Komite Etik

DAFTAR SINGKATAN

SINGKATAN	KEPANJANGAN
1,25(OH) ₂ D	1,25-dihydroxyvitamin D ₃
25(OH)D	25-hydroxyvitamin D
AM	Alveolar macrophage
BTS	British Thoracic Society
BSI	Bronchiectasis severity index
CF	Cystic fibrosis
FACED	FEV ₁ , aged, chronic colonization by <i>P.aeruginosa</i> , radiological extension of the disease, dyspnea
HRCT	High resolution computed tomography scan (HRCT) thorax
HLA	Human leucocyte antigen
IL	Interleukin
KIR	Killer immunoglobulin-like reseptor

KVP	Kapasitas vital paksa
MTB	Mikobakterium tuberculosis
NTM	Nontuberculous mycobacteria
PCD	Primary ciliary dyskinesia
ROS	reactive oxygen species
SPSS	Statistical Package for Social Science
VDBP	Vitamin D binding protein
VDR	Vitamin D reseptor
VEP ₁ /FEV ₁	Volume ekspirasi paksa detik pertama

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Bronkiektasis merupakan dilatasi abnormal bronkus dan bronkiolus yang bersifat permanen dan kronik yang disebabkan oleh infeksi dan inflamasi berulang pada dinding bronkus dan parenkim paru. Pelebaran saluran napas pada bronkiektasis menyebabkan fungsi pembersihan mukosilier tidak berjalan dengan baik sehingga mudah terjadi penumpukan mukus dan infeksi berulang. Hal ini juga menyebabkan eksudasi sel netrofil dan sel-sel inflamasi lainnya yang akan meningkatkan pelepasan sitokin/kemokin dan protease sehingga memperberat bronkiektasis. Bronkiektasis merupakan salah satu penyebab morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Diagnosis bronkiektasis sulit ditegakkan karena gejalanya sering tumpang tindih dengan penyakit paru lain dan membutuhkan pemeriksaan radiologi berupa *high resolution computed tomography scan* (HRCT) *thorax*. Bronkiektasis dapat terjadi pada semua usia dan jenis kelamin.^{1,2,3}

Derajat keparahan bronkiektasis berkaitan dengan derajat perburukan volume ekspirasi paksa detik pertama (VEP_1/FEV_1), luas lesi bronkiektasis pada HRCT toraks dan volume sputum. Frekuensi eksaserbasi juga berkaitan terhadap tingginya angka morbiditas dan mortalitas pada penderita bronkiektasis. Parameter khusus untuk menilai

derajat keparahan dan prognosis bronkiektasis secara keseluruhan belum ada. Derajat keparahan bronkiektasis saat ini dapat dinilai dengan menggunakan sistem skoring dari *bronchiectasis severity index* (BSI) atau FACED (FEV₁, Aged, chronic Colonization by *Pseudomonas aeruginosa*, radiological Extension of the disease, Dyspnea).^{4,5,6}

Bronkiektasis sering ditemukan pada pasca tuberkulosis (TB) dan perokok. Angka kejadian TB dan perokok di Indonesia yang tinggi dapat menyebabkan tingginya prevalens bronkiektasis. Inhalasi zat toksik lain juga merupakan salah satu penyebab bronkiektasis. Penelitian oleh Amelinda dkk di RS dr. M. Jamil Padang pada tahun 2012 dengan metode potong lintang pada 671 pasien mendapatkan prevalens bronkiektasis sebesar 5,96% (pasien dengan usia lebih dari 60 tahun sebesar 42,5%). Kuman penyebab terbanyak adalah *Klebsiella pneumoniae* (46,34%), *Streptococcus α hemolyticus* (21,95%), *Pseudomonas sp.* (19,5%), *Staphylococcus aureus* (2,44%), *Streptococcus β hemolyticus* (7,32%) dan *Proteus sp.* (2,44%).⁷

Vitamin D merupakan salah satu vitamin yang penting bagi organisme dan berhubungan dengan berbagai sistem dalam tubuh. Beberapa penelitian terbaru menunjukkan bahwa vitamin D bentuk aktif *1,25-dihydroxyvitamin D3* [1,25(OH)₂D] memiliki efek pada sistem imun tubuh. Kekurangan vitamin D dapat terjadi karena asupan yang tidak cukup, penyakit hati, penyakit ginjal dan kehilangan *vitamin D binding protein* (DBP).⁸

Defisiensi vitamin D merupakan masalah kesehatan global dan dikaitkan dengan peningkatan insidens dan keparahan penyakit termasuk penyakit pada sistem pernapasan. Beberapa penelitian yang dilakukan untuk mengetahui efek defisiensi vitamin D terkait dengan patogenesis penyakit, eksaserbasi penyakit atau hanya merupakan biomarker tidak langsung dari mekanisme penyakit lain.⁹ Vitamin D memiliki efek imunomodulator yang luas. Enzim 1α -hidroksilase merupakan enzim yang berperan dalam pengaktifan vitamin D dan dapat diekspresikan oleh epitel saluran napas, makrofag alveolar, sel dendritik dan limfosit. Hal ini menunjukkan bahwa vitamin D aktif dapat diproduksi secara lokal di paru dan bertanggung jawab dalam membentuk salah satu fungsi imunomodulator.¹⁰

Vitamin D berperan dalam regulasi sekresi peptida antimikroba (katelisin) yang memiliki aktivitas antimikroba yang poten terhadap *Pseudomonas aeruginosa* dan mengurangi produksi sitokin pro inflamasi. Penelitian oleh Wang dkk menunjukkan bahwa terapi vitamin D terhadap sel inflamasi secara *in vitro* akan memperkuat eradikasi terhadap *Pseudomonas aeruginosa*. Defisiensi vitamin D biasa terjadi pada bronkiektasis dan berkaitan dengan tingginya kejadian kolonisasi bakteri, eksaserbasi dan perburukan derajat keparahan.^{10,11}

Berdasarkan data-data yang tertera di atas dapat diambil kesimpulan bahwa masih sedikit yang meneliti dan melaporkan hubungan vitamin D terhadap keparahan bronkiektasis. Penelitian mengenai vitamin

D pada penderita bronkiektasis di Indonesia masih terbatas. Hal ini menjadi latar belakang penulis untuk meneliti mengenai pengaruh vitamin D terhadap keparahan bronkiektasis.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, maka dapat dirumuskan masalah sebagai berikut:

Bagaimana analisis hubungan kadar vitamin D terhadap keparahan bronkiektasis.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Membuktikan keterkaitan antara kadar vitamin D terhadap keparahan bronkiektasis.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis keparahan bronkiektasis berdasarkan skor FACED.
2. Menganalisis kadar vitamin D pada penderita bronkiektasis.
3. Menganalisis hubungan antara kadar vitamin D terhadap keparahan bronkiektasis berdasarkan skor FACED.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Peneliti

1. Sarana untuk melatih cara berpikir ilmiah dan melakukan penelitian berdasarkan metode penelitian yang baik dan benar.

2. Sarana untuk menerapkan dan memanfaatkan ilmu yang didapat selama masa pendidikan.

1.4.2 Bagi Institusi

1. Hasil penelitian ini dapat menggambarkan hubungan antara kadar vitamin D terhadap keparahan bronkiektasis.
2. Hasil penelitian ini dapat menjadi data dasar bagi peneliti selanjutnya.

1.4.3 Bagi Masyarakat

Pemahaman yang lebih baik mengenai kadar vitamin D serum pada penderita bronkiektasis diharapkan dapat menambah wawasan mengenai pentingnya tindakan preventif untuk menurunkan angka morbiditas.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Bronkiektasis

2.1.1 Definisi

Bronkiektasis merupakan dilatasi abnormal bronkus dan bronkiolus bersifat permanen dan kronik yang biasa disebabkan oleh infeksi dan inflamasi berulang pada dinding bronkus dan parenkim paru. Bronkiektasis dapat menyebabkan infeksi paru bertambah berat dan hilangnya sebagian fungsi paru yang mengakibatkan tingginya angka morbiditas dan mortalitas. Bronkiektasis juga dapat disebabkan oleh berbagai kelainan genetik, misalnya *cystic fibrosis* (CF). Biaya pengobatan dan perawatan tinggi pada pasien bronkiektasis karena membutuhkan perawatan kesehatan yang kompleks. Etiologi dan gejala bronkiektasis bervariasi. *Nontuberculous mycobacteria*/mikobakterium non tuberkulosis (NTM) merupakan penyebab bronkiektasis yang mendominasi di beberapa negara bagian Amerika Utara, penyakit pasca infeksi dan idiopatik di Eropa Barat, pasca TB di Asia Selatan dan Eropa Timur.^{2,3}

Bronkiektasis merupakan penyakit paru obstruksi yang ditandai dengan gejala berupa batuk kronik, produksi sputum bertambah dan infeksi saluran pernapasan berulang disertai dengan kerusakan paru yang progresif. Mekanisme tersebut diakibatkan oleh interaksi yang kompleks

antara kekebalan pejamu, kuman patogen dan lingkungan. Mekanisme pertahanan paru terganggu pada bronkiektasis sehingga mudah terjadi kolonisasi kuman, inflamasi kronik, kerusakan jaringan dan perubahan struktur pada dinding saluran napas.¹² Patofisiologi dan patogenesis yang terjadi pada bronkiektasis memiliki perbedaan dibandingkan penyakit paru obstruksi yang lain. Diagnosis dan derajat keparahan bronkiektasis dibuat berdasarkan dengan skoring *bronchiectasis severity index* (BSI) atau FACED (FEV₁, Aged, chronic Colonization by *Pseudomonas aeruginosa*, radiological Extension of the disease, Dyspnea) serta pendekatan terkini dalam penanganan bronkiektasis.

2.1.2 Prevalens

Penelitian yang dilakukan di Amerika Serikat oleh Weycker dkk melaporkan prevalens pada rentang usia 18-34 tahun sekitar 4,2 per 100.000 penduduk dan usia > 75 tahun sekitar 272 per 100.000. Salah satu penyebab tingginya angka temuan bronkiektasis disebabkan karena peningkatan penggunaan HRCT toraks dan penyakit infeksi pada paru.³ Penelitian yang dilakukan oleh Amy dkk menyatakan bahwa rerata kasus rawat inap yang disebabkan oleh penyakit bronkiektasis di Amerika Serikat periode tahun 1993 hingga 2006 meningkat yakni 16,5 per 100.000 penduduk dengan jumlah terbanyak pada perempuan, sekitar 3 % dengan usia > 60 tahun dan menghabiskan biaya perawatan sekitar 7.827 dollar.¹

Penelitian lain yang dilakukan oleh Dupont dkk dengan metode kohort prospektif dari Juni 2006 hingga Oktober 2012 di Rumah Sakit

Universitas Leuven di Belgia terhadap 246 pasien bronkiektasis non-CF menunjukkan tingkat kematian sebesar 20-40%.¹² Amelinda dkk di RS dr. M. Jamil Padang pada tahun 2012 dengan metode potong lintang pada 671 pasien mendapatkan prevalens bronkiektasis sekitar 5,96% dengan usia lebih dari 60 tahun sekitar 42,5% dan kuman penyebab terbanyak *Klebsiella pneumoniae* (46,34%), *Streptococcus α hemolyticus* (21,95%), *Pseudomonas sp.* (19,5%).⁷

2.1.3 Etiologi

Bronkiektasis merupakan kondisi heterogen dengan berbagai macam penyebab. Penyebab bronkiektasis antara lain bekas infeksi paru (pneumonia, TB dan measles pada masa kanak-kanak), defek mukosilier, obstruksi mekanik (benda asing di saluran napas, tumor intra bronkial dan saluran napas berkelok-kelok akibat lobektomi), disfungsi imun (Human immunodeficiency virus/HIV, hypogammaglobulinaemia, type 1 major histocompatibility complex deficiency, the transporter associated with antigen presentation/TAP-1 deficiency), penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), defisiensi *α 1-antitrypsin*, aspirasi saluran napas berulang.^{2,3}

Mikobakterium tuberkulosis (MTB), NTM dan *Staphylococcus aureus* termasuk kuman penyebab bronkiektasis terinfeksi. *Allergic bronchopulmonary aspergillosis* (ABPA) juga merupakan salah satu penyebab bronkiektasis dan memerlukan penanganan khusus untuk mencegah perburukan bronkiektasis. Pasien dengan riwayat asma juga

dapat memperburuk gejala bronkiektasis karena terjadi penyempitan saluran napas sehingga mudah terjadi penumpukan mukus yang kental.²

Bakteri gram negatif non enterik merupakan salah satu penyebab utama bronkiektasis. Kolonisasi dari *Pseudomonas aeruginosa* yang terjadi pada sepertiga pasien bronkiektasis dapat menyebabkan penurunan fungsi paru yang cepat dan tingginya angka eksaserbasi. *Staphylococcus aureus* merupakan salah satu kuman pada CF.³ *Primary ciliary dyskinesia* (PCD) merupakan penyakit resesif autosomal yang menyebabkan bronkiektasis dan dapat ditemukan pada masa kanak-kanak sampai dewasa. Defisiensi α 1-antitrypsin juga merupakan kelainan genetik yang menyebabkan bronkiektasis dan biasanya disertai dengan emfisema.²

Tabel A. Bakteri penyebab bronkiektasis

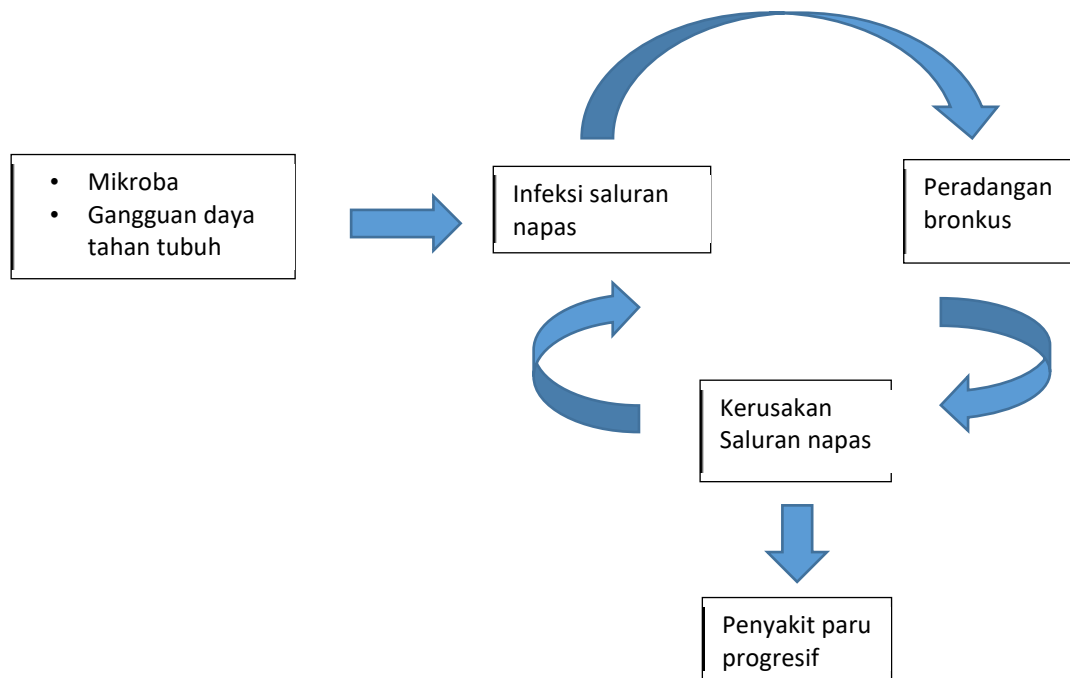
Organisme	Nicotra dkk 1995 (n = 123)	Pasteur dkk 2000 (n = 150)	King dkk 2007 (n =89)
H influenza	30	35	47
P aeruginosa	31	31	12
Moraxella catarrhalis	2,4	20	8
Streptococcus pneumoniae	10,6	13	7
S aureus	7,3	14	4
Tidak ada organisme	Tidak ditetapkan	23	21
Mikobakterium	17	0	2

Dikutip dari (2)

2.1.4 Patofisiologi

Bronkiektasis merupakan pelebaran saluran napas yang terjadi karena infeksi dan inflamasi pada dinding bronkus dan bronkiolus. Pelebaran saluran napas abnormal menyebabkan fungsi pembersihan mukosilier tidak berjalan dengan baik sehingga penumpukan mukus dan

infeksi yang berulang mudah terjadi. Kolonisasi kuman juga mudah terjadi pada bronkiektasis. Hal ini menyebabkan eksudasi sel netrofil dan sel-sel inflamasi lainnya sehingga meningkatkan pelepasan sitokin/kemokin dan protease yang akan memperberat bronkiektasis.^{2,3}



Gambar 1. “Viscous cycle hypothesis”
Dikutip dari (15)

Viscous cycle hypothesis merupakan hipotesis yang banyak digunakan untuk menjelaskan terjadinya bronkiektasis. Berdasarkan hipotesis ini, Cole menyatakan bahwa lingkungan sering kali menjadi latar belakang terjadinya kerentanan genetik terhadap kegagalan bersihan mukosilier yang mengakibatkan menetapnya kuman patogen di bronkus dan percabangannya sehingga mudah terjadi kolonisasi kuman. Infeksi kuman dapat menyebabkan inflamasi kronik yang mengakibatkan

kerusakan jaringan dan kegagalan motilitas mukosilier. Kerusakan paru akan terjadi bila keadaan ini terjadi terus menerus. Berdasarkan hipotesis Cole, ditarik kesimpulan bahwa ada dua faktor yang akan menyebabkan bronkiektasis yakni infeksi yang menetap dan defek dari pertahanan pejamu.^{14,15}

2.1.5 Sistem mukosilier

Sistem mukosilier merupakan mekanisme imunitas bawaan yang berperan dalam pembersihan materi yang tidak diinginkan pada saluran napas. Sistem mukosilier terdiri dari silia, lapisan cairan perisilier dan lapisan mukus. Kelainan pada setiap komponen sistem mukosilier dapat menyebabkan pembersihan mukosilier yang abnormal. Peradangan kronik saluran napas pada bronkiektasis menyebabkan hipertrofi kelenjar submukosa berupa peningkatan ukuran dan jumlah sel sekresi mukus. Hiperplasia dan metaplasia sel goblet yang meluas ke bronkiolus akan terjadi.¹⁶

Silia pada bronkiektasis tidak dapat mengangkut sekresi mukus yang berlebihan di seluruh saluran napas termasuk bronkiolus. Pergerakan silia lebih lambat sehingga semakin memperberat gejala karena terjadi peningkatan pelepasan mediator inflamasi seperti netrofil elastase dan mudah terjadi kolonisasi *Pseudomonas aeruginosa*. Defek pada ultrastruktur silia juga ditemukan pada pasien bronkiektasis yang menyebabkan mukus menjadi sangat viskoelastik dan adhesif. Sifat fisik lendir ini sangat dipengaruhi oleh hidrasi di permukaan saluran napas. Pada

saat jumlah lendir yang disekresi berlebihan, maka akan terjadi ketidakseimbangan antara mucin dan air yang tersedia. Dehidrasi lendir saluran napas pada bronkiektasis menyebabkan dahak semakin kental.¹⁵

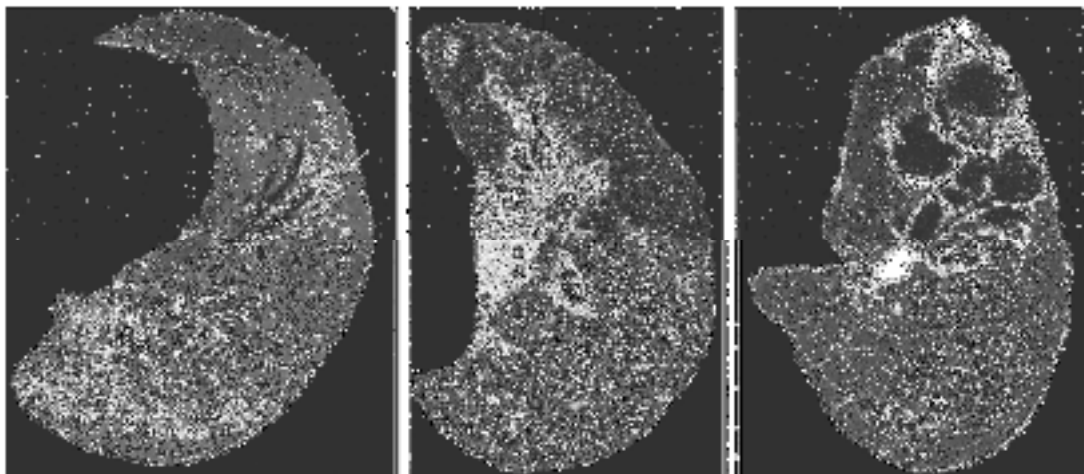
Peningkatan kekentalan mukus pada pasien bronkiektasis menyebabkan gangguan transportasi sel radang termasuk menghambat motilitas netrofil dan mengurangi kemampuan netrofil mengeliminasi kuman. Kekentalan mukus yang meningkat dari 2,5% (nilai normal) menjadi 6,5% menyebabkan netrofil akan gagal membunuh kuman. Peningkatan produksi mukus disertai gangguan sistem mukosilier pada bronkiektasis menyebabkan akumulasi lendir, batuk kronik, pembentukan mukus plak, obstruksi jalan napas, kolonisasi bakteri dan infeksi berulang. Kegagalan sistem mukosilier pada bronkiektasis untuk mengangkut mukus berkaitan dengan abnormalnya kelenjar mukus dan sifat fisik mukus, bukan pada silia atau pergerakan silia, kecuali pada pasien dengan defek genetik pada silia.¹⁵

Batuk merupakan mekanisme yang sangat penting untuk membersihkan mukus ketika terjadi kegagalan pada sistem mukosilier. Batuk merupakan salah satu mekanisme tubuh dari pasien bronkiektasis untuk mengeluarkan dahak yang sangat kental dan lengket. Batuk memerlukan aliran ekspirasi yang tinggi dan hal ini tidak efektif karena pada pasien bronkiektasis terjadi gangguan obstruksi sehingga dahak semakin sulit dikeluarkan. Kegagalan sistem mukosilier pada bronkiektasis

berkontribusi sangat besar pada *viscous cycle* dari perkembangan penyakit.¹⁵

2.1.6 Klasifikasi

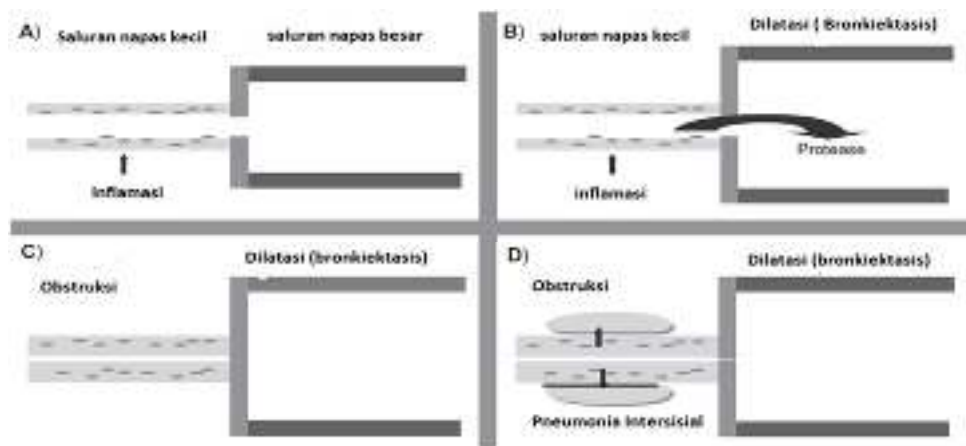
Klasifikasi bronkiektasis diperlukan untuk menilai keparahan dan prognosis penyakit. Bronkiektasis diklasifikasikan berdasarkan oleh beberapa kategori. Reid mengklasifikasikan bronkiektasis menjadi tiga fenotip utama, yaitu: tipe tubular (dilatasi bronkus yang ringan), varikosa (dilatasi bronkus dengan indentasi multipel) dan kistik (dilatasi pada bronkus terminal).¹⁷



Gambar 2. Bentuk bronkiektasis dari HRCT menurut Reid
Dikutip (15)

Withwell mengklasifikasikan bronkiektasis ke dalam tiga tipe yang berbeda yaitu: folikular, sakular dan atelektasis. Tipe folikular merupakan tipe yang paling sering dijumpai pada bronkiektasis. Tipe ini ditandai dengan terdapatnya folikel limfoid pada dinding bronkus dan proses inflamasi di saluran napas kecil. Inflamasi saluran napas kecil akan

merangsang pelepasan mediator seperti protease yang menyebabkan kerusakan di saluran napas besar. Hal ini mengakibatkan kerusakan serat elastin dan komponen yang lainnya (otot polos dan kartilago) yang akan menyebabkan dilatasi bronkus. Progresifitas penyakit yang berlanjut mengakibatkan folikel limfoid semakin membesar, sehingga menyebabkan obstruksi di saluran napas kecil.¹⁸



Gambar 3. Perubahan patologi pada bronkiektasis tipe folikular
Dikutip dari (15)

Whitwell menerangkan proses patologi pada bronkiektasis tipe folikular, yaitu A) proses pertama yakni infeksi pada saluran napas kecil, sel yang berperan pada proses inflamasi ini adalah netrofil, limfosit dan makrofag. Netrofil merupakan sel yang paling dominan di lumen bronkus. B) Sel-sel tersebut mengeluarkan sel mediator terutama protease/elastase yang akan menyebabkan dilatasi abnormal pada bronkus (bronkiektasis). C) Inflamasi progresif yang terjadi di saluran napas kecil akan membuat dinding saluran napas kecil menjadi lebih kaku. Hal ini diakibatkan oleh kombinasi antara infiltrat inflamasi dengan folikel limfoid yang pada akhirnya

akan menyebabkan obstruksi. D) Proses akhir adalah penyebaran inflamasi di saluran napas yang akan mengakibatkan terjadinya pneumonia interstisial.¹⁹

2.1.7 Immunopatogenesis

Beberapa penelitian yang terbaru menemukan interaksi antara kerentanan genetik imunologi, disregulasi imun dan infeksi bakteri kronik sehingga seseorang rentan menderita bronkiektasis. *Human leucocyte antigen* (HLA) berhubungan dengan bronkiektasis oleh karena dapat menentukan besarnya respons terhadap bakteri patogen yang mendasarinya. Gambaran histopatologi paru menunjukkan infiltrasi sel CD4 dan CD8 akan menjadi dominan pada tahap selanjutnya. Infiltrasi sel T diaktifkan oleh HLA-DR+ dan lokasi utamanya pada lamina propia. Sel T juga mengaktifkan makrofag dan sel dendritik. Salah satu hal yang perlu dipertimbangkan adalah peran dari IL 17 yang akan merangsang terjadi resistensi terhadap infeksi bakteri. Peran lain dari IL 17 adalah berkaitan dengan netrofilia yang berperan terhadap terjadinya *vicous cycle* pada infeksi dan inflamasi bronkiektasis. *Killer immunoglobulin-like reseptor* (KIR) dan HLA-C mempunyai peran untuk mengaktifkan sel *natural killer*.^{19,20}

Netrofil elastase berperan penting dalam stimulasi sekresi kelenjar saluran napas pada bronkiektasis serta mengeluarkan proteolitik yang menyebabkan kerusakan pada epitel saluran napas dan jaringan saluran napas yang lain.²¹ Netrofil merupakan mediator inflamasi yang dominan pada inflamasi. Agregasi netrofil dengan cepat di tempat infeksi melalui tiga

langkah, yaitu fagositosis, pelepasan isi granula dan produksi *reactive oxygen species* (ROS). Hal ini secara langsung akan membunuh bakteri. Netrofil akan bergerak ke tempat fagositosis sebagai respons terhadap rangsangan kemotaktik. Leukotrien B₄ dan IL 8 pada bronkiektasis merupakan kemotaktik utama di samping faktor-faktor kemotaktik lainnya. Interleukin 8 berperan penting selama eksaserbasi akut.²²

Protein granul yang terbentuk selama perkembangan netrofil akan dilepaskan pada saat aktivasi. Pada proses degranulasi, granul azurofilik (granul primer) akan melepaskan *myeloperoxidase*, bakterisida/protein yang meningkatkan permeabilitas, defensin, netrofil elastase, proteinase 3 dan katepsin G. Granul spesifik (granul sekunder) melepaskan laktoferin dan katelisin, sedangkan granul tersier (gelatinase) melepaskan gelatinase asetiltransferase dan lisozim. Degranulasi dan aktivitas berlebihan dari enzim sitolitik seperti *myeloperoxidase* dan elastase memiliki peranan yang paling penting terhadap kerusakan jaringan.²²

2.1.8 Fungsi paru

Pemeriksaan spirometri menunjukkan keterbatasan aliran udara ekspirasi dengan berkurangnya rasio volume ekspirasi paksa dalam satu detik pertama (VEP₁) terhadap kapasitas vital paksa (KVP). Kapasitas vital paksa yang berkurang menunjukkan bahwa saluran napas dihalangi oleh lendir sehingga mudah terjadi kolaps pada saat ekspirasi paksa atau menyebabkan pneumonitis. Hiperresponsif saluran napas juga dapat terjadi. Hal ini karena terjadi peningkatan VEP₁ ≥ 15% setelah pemberian

agonis beta-adrenergik pada 40% pasien, tetapi akan mengalami penurunan VEP₁ 20% setelah pemberian histamin pada 66% pasien atau metakolin pada 30-69% pasien. Merokok dapat menurunkan fungsi paru dan memperburuk gangguan obstruksi.²³

2.1.9 Manifestasi Klinik

Gejala klinis dan tanda bronkiektasis menurut *British Thoracic Society* (BTS) dapat berkaitan langsung dengan bronkiektasis atau penyakit yang mendasarinya.²⁴ Batuk merupakan salah satu gejala utama pada kasus bronkiektasis yang terjadi pada 90% pasien. Batuk produktif sebesar 75-100%, intermiten 12-20 %, tidak produktif 5-8%.²⁵⁻⁸ Produksi volume sputum harian sangat bervariasi dengan rerata volume harian 65 ml, 113 ml, 300 ml dan 567 ml. Perubahan warna sputum menjadi purulen akibat pelepasan *neutrophyl myeloperoxidase*. Tingkatan perubahan sputum berupa mukoid (bening), mukopurulen (kekuningan) dan purulen (kuning kehijauan).²⁸⁻³¹

Sesak napas pada bronkiektasis dilaporkan pada 72% kasus dan 83% kasus berkaitan dengan penurunan VEP₁.^{25,26} Obstruksi jalan napas derajat ringan/sedang paling sering terjadi pada bronkiektasis. Gangguan fungsi paru berupa penurunan VEP₁ sebesar 1-2% pertahun, penurunan kapasitas difusi paru dan hiperreaktivitas jalan napas. Frekuensi batuk disertai darah pada 51% kasus. Salah satu penelitian menyebutkan dahak disertai bercak darah sebesar 27% kasus, batuk darah lebih dari 10 ml

sebesar 20 %, batuk darah masif sebesar 4 %, nyeri dada pada penderita bronkiektasis stabil sebesar 31%.²⁴⁻⁶

2.1.10 Diagnosis Bronkiektasis

Bronkiektasis dapat ditegakkan berdasarkan anamnesis, gejala klinis, pemeriksaan fisis dan pemeriksaan radiologis. Gejala klinis berupa batuk dengan produksi sputum purulen, batuk darah dan sesak napas. Pemeriksaan fisis yang sering ditemukan berupa ronki yang ditemukan pada bagian basal kedua paru.¹⁵ Modalitas radiologi yang paling sering digunakan dalam menegakkan bronkiektasis adalah foto toraks dan HRCT toraks.

Kelainan pada foto toraks berupa gambaran *ringlike opacities* disebabkan oleh penebalan dinding pada dilatasi bronkus disertai dengan peningkatan densitas di tubular. Hal ini juga dikaitkan dengan terisinya mukus pada saluran napas yang melebar. Pemeriksaan HRCT toraks merupakan pemeriksaan radiologi yang paling dianjurkan untuk menegakkan bronkiektasis karena dapat menggambarkan jenis dan luas lesi.²⁵

Bronkiektasis merupakan penyakit multidimensi dengan penyebab bermacam-macam, namun hingga saat ini belum ada parameter tunggal yang dapat digunakan untuk menentukan keparahan dan prognosis secara keseluruhan. Keparahannya dapat diukur dengan menggunakan dua skor validasi yang berbeda, yaitu skoring dari BSI dan FACED.⁶

Tabel B. Bronchiectasis Severity Index

Variabel	Titik potong	Skor
VEP ₁ (Prediksi)	> 80%	0
	50--80%	1
	30-49%	2
	< 30%	3
Umur (tahun)	< 50	0
	50-69	2
	70-79	4
	≥ 80	6
Kolonisasi bakteri kronik	Tanpa kolonisasi	0
	Mikroorganisme lain	1
	<i>P. aeruginosa</i>	3
Jumlah lobus dengan bronkiektasis	≤ 2 lobus	0
	> 2 atau kistik	1
Dispneu, skor MRC	≤ 3	0
	4	2
	5	3
Indeks massa tubuh	≥ 18.5	0
	< 18.5	2
Riwayat masuk rumah sakit dalam 2 tahun	tidak	0
	iya	5
Frekuensi eksaserbasi dalam 12 bulan	< 3	0
	≥ 3	2

Dikutip dari (6)

Risiko rendah: skor 0-4, risiko menengah: 5-8, risiko tinggi: 9-25.⁶**Tabel C. Skor FACED**

Variabel	Titik potong	Skor
VEP ₁	≥ 50%	0
	< 50%	2
Umur (tahun)	< 70	0
	≥ 70	2
Kolonisasi bakteri kronik	<i>P. aeruginosa</i>	1
	Tanpa kolonisasi	0
Jumlah lobus dengan bronkiektasis	≤ 2 lobus	0
	> 2 lobus	1
Dispneu, skor mMRC	≤ 2	0
	> 2	1

Dikutip dari (6)

Risiko rendah: skor 0 – 2, risiko menengah: 3 – 4 dan risiko tinggi: 5 – 7.⁶

2.2 VITAMIN D

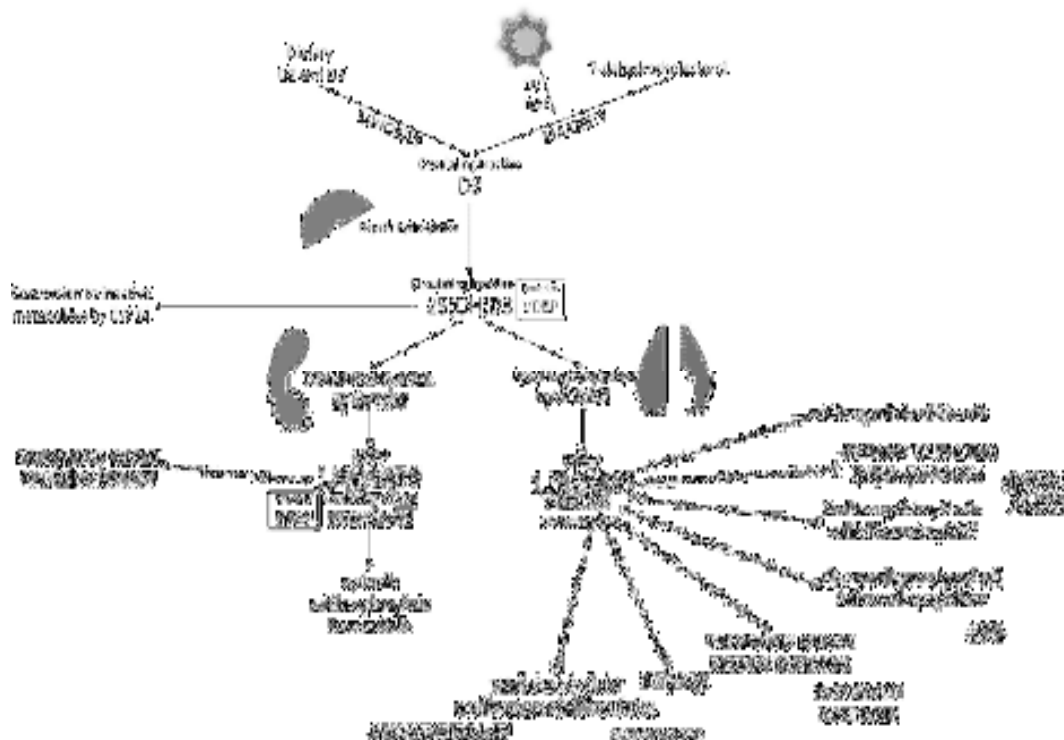
2.2.1 Mekanisme vitamin D

Vitamin D secara khusus mengacu pada vitamin D parental yang diproduksi secara endogen oleh sinar matahari pada *7-dehydrocholesterol* di kulit (*cholecalciferol*) atau yang diperoleh dari makanan/diet (*ergocalciferol*). Vitamin D berasal dari sinar matahari atau diet mengalami hidroksilasi di hati. Pada konsentrasi fisiologis, 25(OH)D tidak aktif sebagai molekul pemberi sinyal. Fungsi sel target vitamin D ditentukan oleh konversi 25(OH)D menjadi bentuk aktif *1,25-dihydroxyvitamin D* [1,25(OH)₂D] yang dikatalisis oleh enzim pengaktif vitamin D yaitu *25-hydroxyvitamin D-1 α -hidroksilase* (1 α -hidroksilase atau CYP27B1).³²

Vitamin D dihidroksilasi di hati oleh enzim mitokondria yaitu *25-hydroxylase* menjadi 25(OH)D (calcidiol), kemudian senyawa ini mengalami konversi lebih lanjut menjadi 1,25(OH)₂D (calcitriol) dengan bantuan enzim 1 α -hidroksilase. Senyawa 1,25(OH)₂D dan 25(OH)D adalah senyawa yang paling aktif secara biologis dan merupakan bentuk utama vitamin D yang ada di sirkulasi. Metabolit yang relatif stabil 25(OH)D dan 1,25(OH)₂D akan terikat pada protein pengikat vitamin D (DBP). Senyawa vitamin D yang ada di sirkulasi akan terikat ke DBP sekitar 99%, sebagian kecil terikat pada albumin dan lipoprotein.³²⁻⁵

Vitamin D terlibat dalam patofisiologi beberapa penyakit pernapasan seperti asma, PPOK, kanker, infeksi pernapasan, penyakit paru interstitial dan bronkiektasis melalui modulasi respons imun dan

inflamasi. Sel epitel pernapasan juga mengekspresikan enzim 1α -hidroksilase yang mengubah bentuk tidak aktif $25(\text{OH})\text{D}$ ke bentuk aktif $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Bentuk aktif dari vitamin D ini memberikan fungsi autokrin/parakrin meningkatkan vitamin D *dependent gene* yang berperan penting pada imunitas lokal paru.³³



Gambar 4. Skema vitamin D
Dikutip dari (35)

2.2.2 Vitamin D dan Imunitas

Vitamin D reseptor (VDR) yang terdapat dalam sel-sel sistem kekebalan tubuh bawaan, seperti sel dendritik, sel mononuklear pada darah perifer, limfosit T aktif dan CD4 bersama dengan enzim 1α -hydroxylase dan 25 -hydroxyvitamin D- 24 hydroxylase yang bertanggung jawab untuk aktivasi dan degradasi vitamin D. Aktivitas antimikroba dan imunitas bawaan

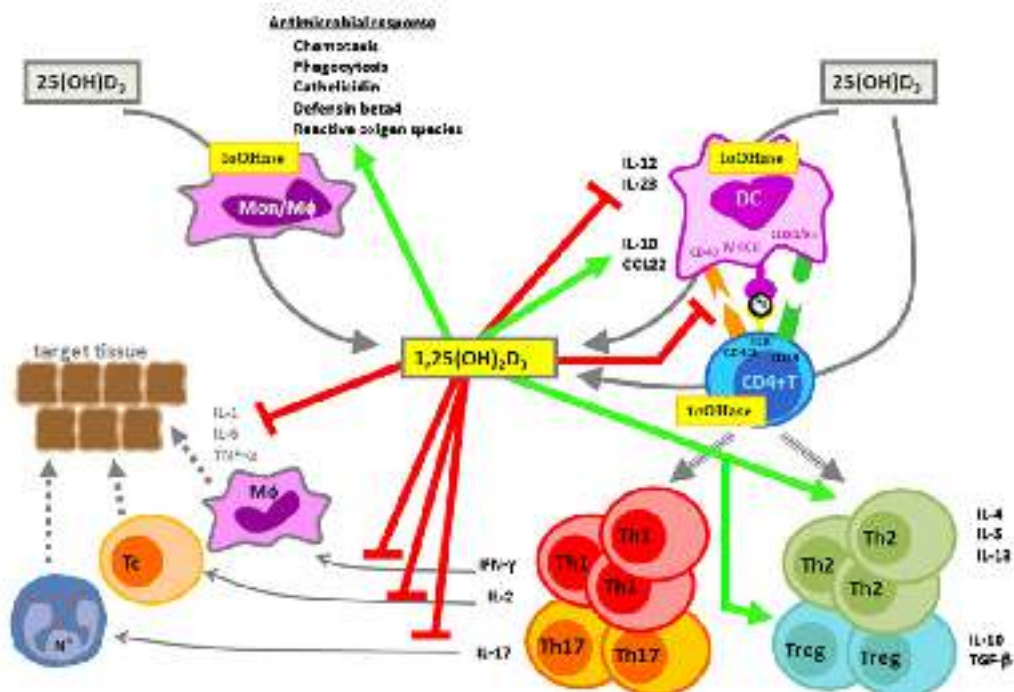
dipengaruhi oleh vitamin D melalui induksi monosit dan pembentukan katelisin di paru. Katelisin merupakan peptida antimikroba yang memiliki peran sentral dalam pertahanan inang terhadap infeksi bakteri. Vitamin D dapat menghambat pertumbuhan bakteri di saluran napas melalui katelisin. Vitamin D juga berperan dalam modifikasi imunitas adaptif.³³

Beberapa penelitian mendapatkan bahwa pengobatan dengan 1,25(OH)₂D akan menghambat proliferasi dan diferensiasi terhadap sel plasma yang mensekresi IgG. Vitamin D mengurangi ekspresi dari IL 17 pada sel Th 17. Interleukin 17 merupakan sitokin yang meningkat pada dahak dan parenkim paru pada pasien CF. Pasien CF yang disertai ABPA meningkatkan reaktivitas Th 2 dan berkaitan dengan kadar vitamin D serum yang lebih rendah. Pada saat 1,25(OH)₂D ditambahkan ke sel T CD4⁺ yang diisolasi dari pasien, maka induksi IL 5 dan IL 13 oleh *Aspergillus* menurun dan respons Th 2 dari sel T CD4⁺ berkurang.³³

Vitamin D menekan peningkatan sitokin dan kemokin pada bronkiektasis tipe CF dan non-CF sehingga menekan kerusakan jaringan. Sel epitel dan makrofag pernapasan pada CF yang diinkubasi bersama dengan 1,25(OH)₂D menunjukkan penurunan regulasi kemokin netrofil (IL 8) yang signifikan. Aktivitas anti-inflamasi vitamin D dapat berasal dari sekresi sitokin anti-inflamasi/regulasi, seperti IL 10.³³

Defisiensi vitamin D terkait dengan risiko infeksi paru dan mungkin terlibat dalam progresivitas bronkiektasis melalui jalur ini. Penelitian yang dilakukan oleh Chalmers dkk menunjukkan adanya keterkaitan antara

pasien bronkiektasis dengan kadar vitamin D dalam serum, yaitu kasus defisiensi vitamin D sekitar 50% dan insufisiensi sekitar 43%. Angka ini secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol. Penelitian ini juga menemukan bahwa kolonisasi bakteri lebih mudah terjadi pada pasien yang disertai defisiensi vitamin D. Pasien defisiensi vitamin D berkaitan dengan VEP₁ yang lebih rendah, frekuensi eksaserbasi yang lebih sering, tingkat penanda inflamasi pada sputum lebih tinggi dan penurunan fungsi paru yang lebih cepat selama 3 tahun *follow up*.³³



Gambar 5. Efek imunomodulator dari 1,25(OH)₂D₃
Dikutip dari (34)

2.2.3 Vitamin D dan Infeksi Respirasi

Salah satu fungsi utama non-skeletal dari vitamin D adalah memodulasi respons imun terhadap patogen. Produksi peptida antimikroba

(katelisidin dan β -defensin) akan diinduksi oleh $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ sebagai bagian dari respons imun bawaan. Katelisidin dan β -defensin memiliki aktivitas antimikroba spektrum luas, sebagai *chemoattractants* untuk sel-sel inflamasi dan berkontribusi dalam penyembuhan luka. Vitamin D juga terlibat dalam modifikasi jalur sinyal yang mengikat virus yang menginfeksi pernapasan.^{9,33}

Enzim 1α -hidroksilase diekspresikan oleh epitel saluran napas, makrofag alveolar, sel dendritik dan limfosit yang menunjukkan bahwa vitamin D aktif dapat diproduksi secara lokal di dalam paru. Vitamin D yang dihasilkan dalam jaringan bertanggung jawab dalam imunomodulator vitamin D. Efek vitamin D dalam paru termasuk peningkatan sekresi katelisidin, penurunan produksi kemokin, penghambatan aktivasi sel dendritik dan perubahan aktivasi sel T. Efek sel ini penting sebagai respons inang terhadap infeksi dan perkembangan penyakit paru karena alergi seperti asma.¹⁰

2.2.4 Epitel Jalan Napas

Sel epitel saluran napas pada manusia dapat mengekspresikan enzim 1α -hidroksilase pada tingkat mRNA relatif tinggi dan menonaktifkan 24 -hidroksilase pada tingkat yang lebih rendah dari batas. Sel epitel saluran napas secara konsekutif menghasilkan $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, sedangkan makrofag alveolar perlu distimulasi untuk mengubah $25(\text{OH})\text{D}$ menjadi $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Sel epitel saluran napas menghasilkan vitamin D aktif dan merespons patogen dengan meningkatkan aktivitas yang dibutuhkan untuk mengubah

25(OH)D menjadi 1,25(OH)₂D. Infeksi virus akan menginduksi ekspresi 1 α -hidroksilase dan meningkatkan konversi 25(OH)D menjadi 1,25(OH)₂D, yang bermanfaat bagi respons inang terhadap virus. Vitamin D aktif yang dihasilkan oleh epitel saluran napas secara langsung meningkatkan ekspresi gen yang diatur VDR serta terlibat dalam pengenalan dan pembunuhan patogen, termasuk CD14 *co-receptor* TLR dan peptida antimikroba (katelisidin).¹⁰

2.2.5 Makrofag Alveolar

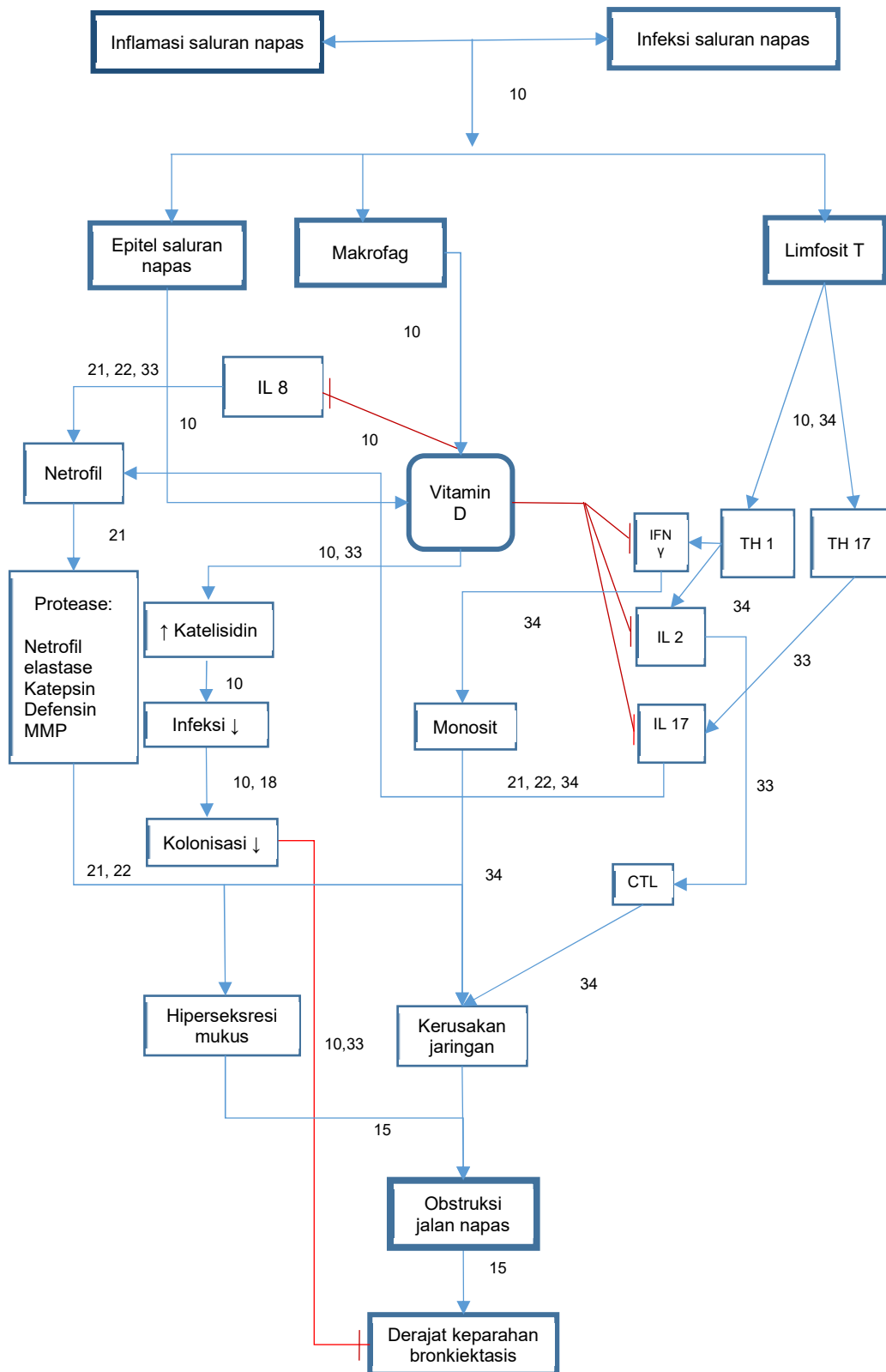
Alveolar macrophage/makrofag alveolar (AM) juga dapat menghasilkan vitamin D aktif, tapi berbeda dengan aktivitas konstitutif 1 α -hidroksilase di epitel saluran napas, AM perlu distimulasi sebelum mengubah vitamin D tidak aktif menjadi aktif. Antigen mikobakteri akan mengaktifkan AM, menginduksi 1 α -hidroksilase dan meningkatkan 1,25(OH)₂D yang mengarah ke peningkatan regulasi vitamin D pada peptida katelisidin sebagai antimikroba. Katelisidin memfasilitasi eradikasi MTB dan *Pseudomonas aeruginosa*. Data epidemiologi menunjukkan bahwa rendahnya vitamin D dikaitkan dengan kerentanan terhadap tuberkulosis dan keparahan penyakit.¹⁰

2.2.6 Limfosit

Vitamin D tidak hanya mempengaruhi limfosit secara tidak langsung melalui dampaknya pada sel dendritik tetapi juga memiliki efek langsung pada sel T dan sel B. Limfosit T dan limfosit B aktif telah ditemukan untuk mengekspresikan VDR dan 1 α -hidroksilase sehingga mengubah 25(OH)D

menjadi 1,25(OH)₂D. Aktivasi yang dimediasi antigen dari sel naif T-helper (TH) menghasilkan generasi limfosit TH 0 pluripoten yang mensintesis spektrum luas dari sitokin (IL 2, IL 4, IL 10 dan IFN γ). Proliferasi limfosit TH 0 kemudian mampu berdiferensiasi menjadi TH 1 (IL 2, IFN γ , TNF), TH 2 (IL 3, IL 4, IL 5 dan IL 10), atau limfosit TH 17 (IL 17) dengan profil sitokin yang lebih jelas. Vitamin D menekan produksi sitokin pada TH 1 dan TH 17 tetapi pengaruhnya terhadap produksi sitokin TH 2 kurang jelas. Studi terbaru menunjukkan bahwa efek vitamin D adalah kompleks, termasuk efek IL 10 yang menghasilkan *limfosit T-regulatory*. Interleukin 10 adalah sitokin anti-inflamasi dan immunosupresif utama yang menghambat aktivitas TH 1 dan TH 2.^{10,32}

2.3 KERANGKA TEORI



Keterangan :

—| = menghambat

→ = meningkatkan/mengaktivasi/stimulasi

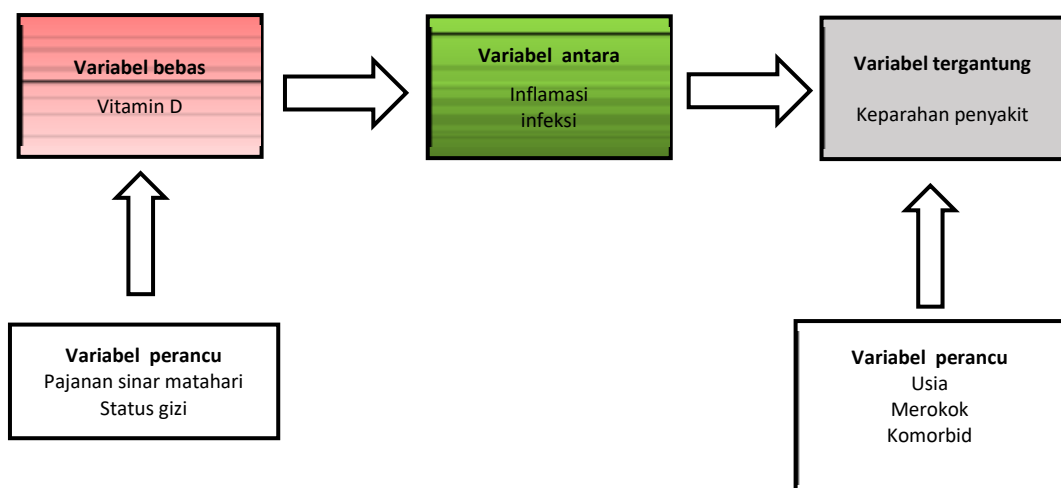
IL = interleukin

TH = *T Helper*

IFN = interferon

CTL = *cytotoxic T lymphocytes*

2.4 KERANGKA KONSEP



2.5 HIPOTESIS PENELITIAN

Kadar vitamin D yang rendah akan meningkatkan derajat keparahan bronkiektasis.