

**UJIAN DISERTASI**

**PENGARUH SUPLEMENTASI VITAMIN D TERHADAP *TOLL LIKE RECEPTOR-2 (TLR-2)*, *4 (TLR-4)* SERTA HASIL KLINIS PADA PASIEN SPONDILITIS TUBERKULOSIS**

*THE EFFECT OF VITAMIN D SUPPLEMENTATION ON TOLL LIKE RECEPTOR-2 (TLR-2), 4 (TLR-4) AND CLINICAL OUTCOME IN TUBERCULOSIS SPONDILITIS PATIENTS*



**Jainal Arifin**  
**NIM : C013201015**

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2024**

**PENGARUH SUPLEMENTASI VITAMIN D TERHADAP *TOLL LIKE RECEPTOR-2 (TLR-2)*, *4 (TLR-4)* SERTA HASIL KLINIS PADA PASIEN SPONDILITIS TUBERKULOSIS**

**Disertasi Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Doktor  
Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran**



**Disusun dan Diajukan Oleh**

**Jainal Arifin**

**Kepada**

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2024**

**DISERTASI**

**PENGARUH SUPLEMENTASI VITAMIN D TERHADAP *TOLL LIKE RECEPTOR-2 (TLR-2)*, *4 (TLR-4)* SERTA HASIL KLINIS PADA PASIEN SPONDILITIS TUBERKULOSIS**

***THE EFFECT OF VITAMIN D SUPPLEMENTATION ON TOLL LIKE RECEPTOR-2 (TLR-2), 4 (TLR-4) AND CLINICAL OUTCOME IN TUBERCULOSIS SPONDILITIS PATIENTS***

Disusun dan diajukan  
Oleh

**Jainal Arifin**  
C013201015

Telah dipertahankan di hadapan Penilai Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal, 17 Januari 2024 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

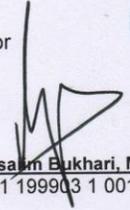
Menyetujui

Promotor,



**Prof. dr. Muh. Nasrum Massi, Ph.D, Sp.MK(K)**  
Nip.19670910 199603 1 001

Co. Promotor



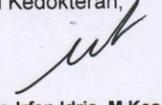
**Prof. dr. Agus Salim Bukhari, M.Clin.Med, Ph.D, Sp.GK(K)** Nip. 19700821 199903 1 001

Co. Promotor



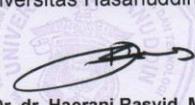
**Dr. dr. Karya Triko Biakto, MARS, Sp.OT(K)** Nip.196510051998031002

Ketua Program Studi S3  
Ilmu Kedokteran,



**Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes**  
Nip.19671103 199802 1 001

Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin,



**Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, FINASIM Sp.GK**  
Nip.19680530 199603 2 001

## ABSTRAK

JAINAL ARIFIN. *Pengaruh Suplementasi Vitamin D terhadap Toll Like Receptor-2 (TLR-2), (TLR-4) serta Hasil Klinis pada Pasien Spondilitis Tuberkulosis* (dibimbing oleh Muh. Nasrum Massi, Agussalim Bukhari, dan Karya Triko Biakto).

Penelitian ini bertujuan menyelidiki pengaruh suplementasi oral vitamin D serum pada TLR-2, TLR-4, dan hasil klinis pada pasien spondilitis tuberkulosis. Spondilitis tuberkulosis menyumbang sekitar 50% dari semua kasus tuberkulosis tulang. Vitamin D berperan dalam sistem kekebalan tubuh dan membantu dalam proses aktivasi TLR-2 dan TLR-4 yang berperan dalam proses infeksi tuberkulosis. Desain penelitian yang digunakan adalah *True Experiment Design Pretest-Posttest with Control Group*. TLR-2 dan TLR-4 diukur dengan metode ELISA dan ANOVA berulang. Uji ANOVA dan uji normalitas Kolmogorov-Smirnov pada program SPSS digunakan untuk menganalisis hasil secara statistik. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada kelompok dosis 10.000 IU dan 5.000 IU terjadi peningkatan kadar serum vitamin D, TLR-2, dan TLR-4 yang signifikan setelah diamati pada minggu ke-4 dan ke-8 ( $p < 0,05$ ). Pada kelompok kontrol, tidak ada peningkatan yang signifikan. Kadar vitamin D awal sebelum intervensi  $27,91 \pm 8,68$  ng/ml menjadi  $66,40 \pm 4,89$  ng/ml setelah delapan minggu suplementasi dengan dosis 10.000 IU. Pada penilaian ODI dan VAS, terdapat penurunan yang bermakna pada ketiga kelompok setelah delapan minggu pemberian suplementasi vitamin D ( $p < 0,05$ ). Suplemen vitamin D dapat meningkatkan kadar TLR-2 dan TLR-4 secara signifikan. Selain itu, secara klinis vitamin D mampu menurunkan skor ODI dan VAS pada pasien spondilitis TB. Suplementasi vitamin D 10.000 IU/ hari selama delapan minggu dapat meningkatkan kadar vitamin D serum  $> 50$  ng/dl sehingga berperan sebagai imunomodulator secara optimal.

Kata kunci: vitamin D, TLR-2, TLR-4, hasil klinis, spondilitis tuberkulosis



## ABSTRACT

JAINAL ARIFIN. *The Effect of Vitamin D Supplementation on Toll Like Receptor-2 (TLR- 2). (TLR-4) and Clinical Outcome in Tuberculosis Spondylitis Patients* (supervised by Muh. Nasrum Massi, Agussalim Bukhari, and Karya Triko Biakto)

The aim of this study is to investigate the effect of oral supplementation of serum vitamin D on TLR-2, TLR-4 and clinical outcome in tuberculosis spondylitis patients. Tuberculosis spondylitis accounts for about 50% of all cases of skeletal tuberculosis. Vitamin D plays a role in the immune system. Vitamin D helps in the activation processes of TLR-2 and TLR-4, which play a role in the process of tuberculosis infection. True experiment design pretest-posttest with control group (pretest- posttest with control group) was used in this research. TLR-2 and TLR-4 were measured by ELISA method. Repeated ANOVA, ANOVA tests, and Kolmogorov-Smirnov normality tests on the SPSS program were used to statistically analyze the results. The results show that in the dose groups of 10,000 IU and 5000 IU, significant increases in serum levels of vitamin D, TLR-2, and TLR-4 are observed in weeks 4 and 8 ( $p < 0.05$ ). In the control group, there is no significant increase. Vitamin D serum before the supplementation  $27.91 \pm 8.68$  ng/ml becomes  $66.40 \pm 4.89$  ng/ml after eight weeks supplementation vitamin D 10.000 IU/day. On the assessment of ODI and VAS, there was a significant decrease in the three groups after 8 weeks of vitamin D supplementation ( $p < 0.05$ ). Vitamin D supplements can significantly increase TLR-2 and TLR-4 levels. In addition, clinically, vitamin D can decrease ODI and VAS scores in patients with TB spondylitis. Vitamin D supplementation 10.000 IU/day for eight weeks can increase serum vitamin D levels  $> 50$  ng/dl to optimally act as an immunomodulator.

Keyword: Vitamin D,TLR-2, TLR-4, clinical outcome, tuberculosis spondylitis





KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN, RISET DAN TEKNOLOGI  
**UNIVERSITAS HASANUDDIN**  
**FAKULTAS KEDOKTERAN**  
Jl. Perintis Kemerdekaan Kampus Tamalanrea Km. 10 Makassar 90245  
Telp. ( 0411 ) 586010, 585836, 586200 Psw. 2767 Fax. (0411) 586297

**PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI**

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : **Jainal Arifin**  
Nomor Pokok : C013201015  
Program Studi : Doktor Ilmu Kedokteran  
Jenjang : S3

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulis saya berjudul : **Pengaruh Suplementasi Vitamin D terhadap TLR2, TL4, serta Hasil Klinis pada Pasien Spondilitis Tuberkulosis**

Adalah karya tulis saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain, bahwa Disertasi yang saya tulis ini benar- benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti bahwa sebagian atau keseluruhan Disertasi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 26 Juli 2023

Yang menyatakan,



**Jainal Arifin**

**LEMBAR PENGESAHN DISERTASI**

**PENGARUH SUPLEMENTASI VITAMIN D TERHADAP *TOLL  
LIKE RECEPTOR-2 (TLR-2), 4 (TLR-4)* SERTA HASIL KLINIS  
PADA PASIEN SPONDILITIS TUBERKULOSIS**

*Disusun dan diajukan oleh*

**Jainal Arifin**  
C013201015

*Program Studi Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin*

Menyetujui  
Promotor,

**Prof. Dr. dr. Muh. Nasrum Massi, Ph.D., Sp.MK(K)**  
Nip.

Co-Promotor

Co-Promotor

**Prof.dr.Agussalim Bukhari, M.Med,**  
**Ph.D, Sp.GK(K)**  
Nip.

**Dr.dr. Karya Triko Biakto, MARS**  
**Sp.OT(K) Spine**  
Nip.

Ketua Program Studi Doktor  
Ilmu Kedokteran,



**Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes**  
Nip. 19671103 199802 1

## TIM PENILAI PROMOSI

1. Prof. dr.Muh.Nasrum Massi, Ph.D, Sp.MK(K) **(Promotor)**
2. Prof.dr. Agussalim Bukhari, M.Med, Ph.D. Sp.GK(K) **(Co.Promotor. I)**
3. Dr.dr. Karya Triko Biakto, MARS,Sp.OT(K) Spine **(Co.Promotor II)**
4. Prof. Dr. dr. Zairin Noor Helmi, Sp.OT(K) **(Penguji Eksternal)**
5. dr. Muhammad Andry Usman, Ph.D, Sp.OT(K) **(Penguji)**
6. dr. Firdaus Hamid, Ph.D, Sp.MK **(Penguji)**
7. dr. Endy Adnan, Ph.D, Sp.PD(K)-KR **(Penguji)**
8. dr. Muhammad Phetrus Johan, M.Kes, Ph.D. Sp.OT(K) **(Penguji)**
9. Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM **(Penguji)**



KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN RISET DAN  
TEKNOLOGI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
PROGRAM STUDI DOKTER KEDOKTERAN

Jl. Perintis kemerdekaan Kampus Tamalanrea Km.10 Makassar 90245  
Telp(0411)5077912,586010,(0411)586200 Psw.2186 Fax.586010,email : S3kedokteran01@yahoo.com

---

**PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI**

Yang Bertanda Tangan dibawah ini :

Nama : **Jainal Arifin**  
NIM : C013201015  
Program Studi : Doktor Ilmu Kedokteran  
Jenjang : S3

Menyatakan dengan ini karya tulis saya berjudul : **Pengaruh Suplementasi Vitamin D Terhadap Toll Like Receptor-2 (TLR-2), 4 (TLR-4) Serta Hasil Klinis Pada Pasien Spondilitis Tuberkulosis**

Adalah karya tulis saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain, bahwa Disertasi yang saya tulis ini benar – benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagai atau keseluruhan Disertasi ini hasil karya arang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 11 Januari 2024

Yang menyatakan,

**Jainal Arifin**

## KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Alhamdulillahirabbilalamin, puji dan syukur saya panjatkan kehadiran Allah SWT atas Rahmat dan Hidayah-Nya sehingga saya mampu menyelesaikan disertasi ini. Shalawat dan Salam senantiasa tercurahkan kepada Rasulullah Muhammad SAW beserta keluarganya.

Penyusunan dan penyelesaian disertasi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Terima kasih kepada Rektor Universitas Hasanuddin **Prof, DR. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc** dan Dekan Fakultas Kedokteran **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, Sp.PD-KGH, Sp.GK**, serta Ketua Program studi Doktor Ilmu Kedokteran saat ini **DR. Dr. Irfan Idris, M.Kes**. Terima kasih kepada, **Prof. DR. Dwia Aries Tina Pulubuhu, MA, Prof. Dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med**, dan **Prof.dr. Agussalim Bukhari, M.Clin, Med, Ph.D, Sp.GK(K)** selaku Rektor Universitas Hasanuddin dan dekan Fakultas Kedokteran serta KPS Doktor Ilmu Kedokteran saat saya memulai Program Doktorat. Semoga Allah SWT senantiasa memberi Rahmat dan membalas amal kebajikannya. Aamiin.

Ucapan terima kasih yang tak terhingga saya haturkan kepada **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, Sp.PD-KGH, Sp.GK**, selaku Promotor yang selalu menyempatkan waktu untuk membimbing dan memotivasi saya dengan sabar dan ikhlas sejak persiapan hingga akhir penulisan disertasi ini di sela kegiatan beliau yang padat. Juga kepada **Prof. dr. Agussalim Bukhari, M.Clin.Med, Ph.D, Sp.GK(K)** dan **Dr.dr. Karya Triko Biakto, MARS,Sp.OT(K) Spine** selaku Co.Promotor, serta **Prof. Dr. dr. Zairin Noor Helmi, Sp.OT(K)** sebagai Penguji Eksternal yang tidak pernah lelah membimbing,

mengarahkan, dan mendorong saya dalam penyusunan disertasi ini. , dan **dr. Muhammad Andry Usman, Ph.D, Sp.OT(K); dr. Firdaus Hamid, Ph.D, Sp.MK; dr. Endy Adnan, Ph.D, Sp.PD(K)-KR; dr. Muhammad Phetrus Johan, M.Kes, Ph.D. Sp.OT(K); dan Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM**, saya haturkan pula ucapan terima kasih atas kesediaannya membimbing sekaligus menjadi penguji, memberikan pemikiran positif, dan saran yang membangun substansi disertasi ini.

Kepada Bapak **Prof. DR. Dr. Syafri K. Arif, Sp.An(K)** selaku direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, **Dr. A. Muhammad Ichsan, Ph.D, Sp.M(K)** selaku Direktur RSPTN Unhas, beserta jajaran Direksi, staf Administrasi RS, Perawat kamar operasi, serta pasien - pasien, tempat dimana saya melakukan dan mengambil sampel untuk penelitian ini. Demikian juga kepada staf Laboratorium HUMRC RSPTN Unhas yang telah membantu memproses bahan penelitian yang terdiri dari sampel darah, dan pus, terima kasih banyak. Kepada semua dosen Program studi S3 Ilmu Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah mengajar, membimbing, dan memberikan pengetahuan sehingga saya dapat menyelesaikan disertasi ini. Demikian juga untuk staf administrasi Prodi S3 Ilmu Kedokteran yang telah membantu menyediakan peralatan yang diperlukan sejak saya memulai Pendidikan. Terima kasih.

Saya mengucapkan terima kasih yang tak terhingga kepada guru – guru saya sejak SD, SMP, SMA, dan dosen – dosen di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Kepada Guru saya di Departemen Ortopedi Fakultas Kedokteran Unhas **Prof. Dr. dr. Idrus Paturusi, Sp.B, Sp.OT(K) Spine** terima kasih telah memberikan dasar – dasar Ilmu Ortopedi kepada saya. Kepada guru saya **Dr.dr. Rahadyan Magetsari, Sp.OT(K)**, terima kasih atas dukungannya selama saya menempuh Pendidikan ini.

Kepada staf Departemen Ortopedi Universitas Hasanuddin, **Prof. Dr. dr. Idrus Paturusi, Sp.B, Sp.OT(K) Spine; dr. Henry Yurianto, M.Phil, Ph.D, Sp.OT(K); dr.M. Ruksal Saleh, Ph.D, Sp.OT(K); Dr.dr. Karya Triko Biakto, MARS,Sp.OT(K) Spine; dr. Wilhelmus Supriyadi, Sp.OT; Dr. dr. Muhammad Sakti, SpOT(K), FICS; dr. Muhammad Andry Usman, Ph.D, Sp.OT(K), dr. Notinas Horas, M.Kes, Sp.OT; dr. Muhammad Phetrus Johan, M.Kes, Ph.D, Sp.OT(K); dr. Muh. Ihsan Kitta, M.Kes, SpOT(K); dr. Andi Dhedie Prasatia Sam, M.Kes, SpOT(K), FICS; dr. Dewi Kurniati, M.Kes,Sp.OT; dr. Ira Nong, M.Kes, Sp.OT(K); dr. Herbert Yurianto, M.Kes, SpOT(K), AIFO-K; dr. Benny Murtaza, Sp.OT; dr. Syarif Hidayatullah, M.Kes, Sp.OT; dr. Moh. Asri Abidin, SpOT(K); dr. Nur Rahmansyah, Sp.OT(K); dan dr. Qairah Maulidiah Amin, Sp.OT, FICS** terima kasih atas dukungan dan doanya. Semoga Allah SWT membalas semua kebaikan kalian dengan pahala yang berlipat ganda.

Terima kasih yang tak terhingga kepada **dr. Bumi Zulheri Herman, dr. Andi Firman Mubarak, M.Kes, SpOT, FICS; dr. Risang Setyo Argo, Sp.OT; dr. Putu Acarya Nugraha Winangun; dr. Tri Kurniawan; dr. Dave Kennedy; dr. Siti Fatimah Zahrah Anwar, M.Sc; dr. Syaui Darussalam Luthfi; dr. Muh. Aprizal Azhar, dan dr. Kwan Silvea Kwandou** serta Residen PPDS Ilmu Ortopedi dan Traumatologi Fakultas Kedokteran UNHAS yang telah membantu dalam pembuatan Disertasi ini.

Rasa haru dan terima kasih yang sangat besar saya haturkan pula untuk kedua orang tua saya Alm. **H. M. Marsui** dan Alm. **Hj. A. Dahrah** yang telah membesarkan, mendidik, serta membimbing saya dengan penuh kasih sayang sehingga saya menjadi seperti sekarang ini. Terima kasih juga kepada kedua mertua saya Alm. **Mayjen TNI (Purn) H. M. Amin Syam** dan **Prof. Dr. Ir. Hj. Apiaty K Amin Syam, M.Si.**Tidak ada

yang bisa saya berikan sebagai balasan, hanya doa yang tak pernah putus yang dapat saya panjatkan kepada Allah SWT.

Ucapan syukur yang tak terhingga telah memiliki Istri tercinta **drg. Irma Awalia, M.Kes** yang selalu setia mendampingi dalam susah dan senang, serta dengan penuh pengertian dan kesabaran mendukung saya sehingga disertasi ini dapat terselesaikan. Juga untuk anak-anakku, **Andi Zivanka Azzahra Aurelia; Andi Rachmat Dirga Prawira Negara dan Andi Queena Khanzayra Qanita.**

Terima kasih buat banyak pihak yang telah membantu saya dalam menyelesaikan Pendidikan Doktor dan penerbitan disertasi ini yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu Semoga Allah SWT membalas semua kebaikan bapak, ibu, saudara(i) dengan pahala yang berlipat ganda.

Akhir kata, saya berharap semoga disertasi ini dapat memberi manfaat dalam dunia Pendidikan kedokteran dan pelayanan kesehatan demi kemajuan ilmu pengetahuan di masa yang akan datang.

Makassar, Januari 2024

Jainal Arifim

## ABSTRAK

**JAINAL ARIFIN.** Pengaruh Suplementasi Vitamin D terhadap Toll Like Receptor-2 (TLR-2), (TLR-4) serta Hasil Klinis pada Pasien Spondilitis Tuberkulosis  
(Dibimbing **Nasrum Massi, Aguslim Bukhari, Karya Triko Biakto**)

Spondilitis tuberkulosis menyumbang sekitar 50% dari semua kasus tuberkulosis tulang. Vitamin D berperan dalam sistem kekebalan tubuh. Vitamin D membantu dalam proses aktivasi TLR-2 dan TLR-4 yang berperan dalam proses infeksi tuberkulosis. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menyelidiki pengaruh suplementasi oral vitamin D serum pada TLR-2, TLR-4, dan hasil klinis pada pasien spondilitis tuberkulosis. Desain penelitian True Experiment Design (Pretest-Posttest with Control Group) digunakan untuk penelitian ini. TLR-2 dan TLR-4 diukur dengan metode ELISA. ANOVA berulang, uji ANOVA, dan uji normalitas Kolmogorov-Smirnov pada program SPSS digunakan untuk menganalisis hasil secara statistik. Hasil penelitian menunjukkan pada kelompok dosis 10.000 IU dan 5.000 IU, peningkatan kadar serum vitamin D, TLR-2, dan TLR-4 yang signifikan diamati pada minggu ke-4 dan ke-8 ( $p < 0,05$ ). Pada kelompok kontrol, tidak ada peningkatan yang signifikan. Kadar vitamin D awal sebelum intervensi  $27.91 \pm 8.68$  ng/ml menjadi  $66.40 \pm 4.89$  ng/ml setelah 8 minggu suplementasi dengan dosis 10.000 IU. Pada penilaian ODI dan VAS, terdapat penurunan yang bermakna pada ketiga kelompok setelah 8 minggu pemberian suplementasi vitamin D ( $p < 0,05$ ). Suplemen vitamin D dapat meningkatkan kadar TLR-2 dan TLR-4 secara signifikan. Selain itu, secara klinis vitamin D mampu menurunkan skor ODI dan VAS pada pasien spondilitis TB. Suplementasi vitamin D 10.000 IU/hari selama 8 minggu dapat meningkatkan kadar vitamin D serum  $> 50$  ng/dl sehingga berperan sebagai imunomodulator secara optimal.

**Kata kunci : Vitamin D, TLR-2, TLR-4, hasil klinis, Spondilitis Tuberkulosis**

## ABSTRACT

**JAINAL ARIFIN.** The Effect of Vitamin D Supplementation on Toll Like Receptor-2 (TLR-2), (TLR-4) and Clinical Outcome in Tuberculosis Spondylitis Patients (Supervised by **Nasrum Massi, Agusalim Bukhari, Karya Triko Biakto**)

TB spondylitis accounts for about 50% of all cases of skeletal tuberculosis. Vitamin D plays a role in the immune system. Vitamin D helps in the activation processes of TLR-2 and TLR-4, which play a role in the process of tuberculosis infection. The objective of this study is to investigate the effect of oral supplementation of serum vitamin D on TLR-2, TLR-4, and clinical outcome in tuberculosis spondylitis patients. True Experiment Design Pretest-Posttest with Control Group (Pretest-Posttest with Control Group) was used for this research. TLR-2 and TLR-4 were measured by ELISA methods. Repeated ANOVA, ANOVA tests, and Kolmogorov-Smirnov normality tests on the SPSS program were used to statistically analyze the results. In the dose groups of 10,000 IU and 5000 IU, significant increases in serum levels of vitamin D, TLR-2, and TLR-4 were observed at weeks 4 and 8 ( $p < 0.05$ ). In the control group, there was no significant increase. Vitamin D serum before supplementation  $27.91 \pm 8.68$  ng/ml become  $66.40 \pm 4.89$  ng/ml after 8 weeks supplementation vitamin D 10.000 IU/day. On the assessment of ODI and VAS, there was a significant decrease in the three groups after 8 weeks of vitamin D supplementation ( $p < 0.05$ ). Vitamin D supplements can significantly increase TLR-2 and TLR-4 levels. In addition, clinically, vitamin D is able to decrease ODI and VAS scores in patients with TB spondylitis. Supplementation vitamin D 10,000 IU/day for 8 weeks can increase serum vitamin D levels  $> 50$  ng/dl to optimally act as an immunomodulator.

**Keyword : Vitamin D, TLR-2, TLR-4, clinical outcome, tuberculosis spondylitis**

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
<b>HALAMAN SAMPUL</b> .....	i
<b>HALAMAN PENGAJUAN</b> .....	ii
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	iii
<b>TIM PENILAI PROMOSI</b> .....	iv
<b>PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI</b> .....	v
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	vi
<b>ABSTRAK</b> .....	<b>ii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>ii</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>iv</b>
<b>BAB I. PENDAHULUAN</b> .....	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah .....	6
C. Tujuan Penelitian.....	6
D. Manfaat Penelitian.....	7
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	9
A. Spondilitis Tuberkulosis .....	9
a. Definisi .....	9
b. Epidemiologi .....	10
c. Patofisiologi.....	12
d. Gambaran Klinis.....	19
e. Pemeriksaan Penunjang.....	22
B. Vitamin D.....	30

a. Definisi .....	30
b. Batasan Defisiensi Vitamin D .....	31
c. Sumber Vitamin D.....	32
d. Faktor Penyebab Defisiensi Vitamin D .....	34
e. Penyakit Yang Berhubungan Dengan Defisiensi Vitamin D .....	35
f. Saran Suplementasi Vitamin D.....	39
g. Vitamin D terhadap Toll Like-Receptor.....	42
C. Peran TLR melawan TB .....	46
a. <i>Toll Like Receptor</i> .....	46
b. <i>Toll Like Receptor 2 dan 4 Terhadap MTb</i> .....	49
D. Interaksi Vitamin D, TLR-2 dan 4 pada Spondilitis TB .....	51
E. Matriks Penelitian.....	52
F. Perbedaan dengan Penelitian Terdahulu .....	56
G. Kerangka Teori.....	57
H. <i>Mapping</i> Teori.....	58
I. Kerangka Konsep .....	59
J. Hipotesis .....	60
K. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif .....	61
<b>BAB III. METODE PENELITIAN</b> .....	68
A. Jenis dan Rancangan Penelitian.....	68
B. Lokasi dan Waktu Penelitian.....	68
C. Populasi dan Sampel.....	69
D. Metode Pengumpulan Data .....	73

E. Cara Kerja.....	74
F. Cara Kerja dan Alur Pelaksanaan Penelitian.....	77
<b>BAB IV. HASIL PENELITIAN</b> .....	78
<b>BAB V. PEMBAHASAN</b> .....	98
A. Kadar Vitamin D sebelum dan sesudah suplementasi .....	98
B. Peran vitamin D terhadap klinis pasien Spondilitis TB yang dinilai menggunakan Index ODI dan VAS.....	100
C. Hubungan Vitamin D terhadap TLR-2 dan TLR-4 .....	101
 <b>BAB VI. PENUTUP</b> .....	 105
A. Kesimpulan.....	105
B. Saran .....	106
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	107
<b>LAMPIRAN</b> .....	125

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang**

Tuberkulosis tulang belakang (Spondilitis TB) adalah salah satu penyakit tertua yang dikenal manusia. Bukti infeksi ditemukan pada sisa-sisa vertebral manusia dari Zaman Besi di Eropa, dan pada mumi dari Amerika Selatan dan Mesir kuno. Terlepas dari kenyataan bahwa kasus Spondilitis TB paling pertama telah ada dari 2400 SM, namun deskripsi secara modern pertama dibuat pada 1779 oleh Sir Percival Pott dalam populasi Eropa. Oleh karena itu, Spondilitis TB juga dikenal sebagai penyakit Pott.<sup>(1,2)</sup>

Berdasarkan data dari World Health Organization (WHO), pada tahun 2016 sekitar sepertiga dari populasi dunia terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis*, meskipun hanya sebagian kecil dari yang terinfeksi berkembang menjadi penyakit. Sekitar 10% dari pasien dengan tuberkulosis ekstrapulmoner memiliki keterlibatan skeletal. Tulang belakang adalah daerah yang paling sering terkena. Prevalensi penyakit Spondilitis TB di setiap negara belum diketahui secara pasti.<sup>(3-5)</sup>

Spondilitis TB mewakili sekitar 50% dari semua kasus tuberkulosis skeletal. Orang dengan gangguan sistem kekebalan tubuh karena kemoterapi pada pasien kanker, usia lanjut, diabetes mellitus, alkoholisme, kekurangan gizi, penyalahgunaan obat, dan pasien dengan HIV.<sup>(3,6)</sup>

Pathogenesis Mtb hingga terjadinya spondilitis TB, dimana tubuh akan membentuk imunitas merespon proses tersebut. Respon imunitas ini diawali

imunitas bawaan (*innate immunity*) yang akan memberikan perlindungan segera yang dimediasi oleh *Toll Like Receptors (TLRs)*. Respon imun bawaan inang penting untuk aktivasi respon imun adaptif dan pertahanan awal terhadap *M. tuberculosis*<sup>(7)</sup>.

Karena reseptor seperti Tol, yang berfungsi sebagai penanggap pertama sinyal bahaya terhadap *Mtb*, *Sangat penting* dalam upaya *penelitian untuk memerangi infeksi dan inflamasi penyakit. Seperti pada fokus pada penelitian ini*.

Toll like reseptor (Toll-like receptors / TLRs) adalah keluarga protein yang diekspresikan baik pada permukaan sel ekstra seluler (TLR1, 2, 4, 5, 6) atau dalam sitosol atau pada membran endosom (TLR3, 7, 8, 9) makrofag dan sel dendritik. TLR memainkan peran kunci dalam respon imun bawaan terhadap agen infeksi melalui diskriminasi *self pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) seperti lipopolisakarida (LPS), asam teikoat, dan *surface lipoprotein* dan memulai jalur transduksi sinyal NF- $\kappa$ B<sup>(8)</sup>.

Diantara banyaknya TLR yang berperan dalam tubuh sebagai system imunitas bawaan terhadap bakteri *Mtb*, TLR 2 dan 4 adalah TLR *yang paling banyak diteliti dan dilaporkan* terkait dengan bakteri *Mtb*. Dalam beberapa penelitian mengungkapkan peran TRL 2 dan 4 antara lain; *Quesniaux dkk, 2004 Reseptor kunci* yang mengenali antigen mikobakteri dan mengaktifkan makrofag dan sel dendritik diyakini sebagai *Toll-Like Receptors (TLRs)*. Pengenalan seluruh mikobakteri dan lipoarabinomannans mikobakteri yang dimurnikan, lipomannans, phosphatidyl-myo-inositol mannoside, dan lipoprotein 19-kDa oleh *TLR2*, dan sampai batas tertentu, *TLR4* juga ikut serta. Sebagian besar penelitian mendalilkan

bahwa respons proinflamasi dihasilkan oleh karena interaksi ini.<sup>(9)</sup> Wani dkk, 2021 pada sebuah penelitian menemukan bahwa *TLR-4 (Thr/Ile)* dan *TLR-2 (Del/Del)* bertindak sebagai faktor risiko yang signifikan untuk predisposisi tuberkulosis ekstrapulmoner pada populasi etnis Kashmir.<sup>(10)</sup> Salih dkk, 2020 Up-regulasi *TLR-2* dan *TLR-4* karena Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) mungkin terlibat dalam proses infeksi tuberkulosis pada individu Sudan.<sup>(11)</sup> Menanggapi hal tersebut secara jumlah publikasi mengenai *TLR 2 dan 4 terhadap Mtb* apalagi dikaitkan dengan spondylitis tuberculosis masih minim/tidak banyak

Bagaimana dengan Interaksi Vitamin D terhadap TLR pada Spondilitis TB. *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.<sup>(12,13)</sup> *Vitamin D* dalam bentuk aktifnya *1,25-hydroxyvitamin D*, memiliki aktivitas yang kompleks dalam sistem imun tubuh dengan menginduksi dan menghambat suatu proses untuk menghancurkan MTB.<sup>(14)</sup> Vitamin D sendiri dalam dalam sistem imun terhadap *Mtb* secara umum melalui beberapa mekanisme, antara lain: Pertama Fagolisosom seperti yang diungkapkan oleh Chocano-Bedoya P, 2009 Peran penting vitamin D dalam respon imun, memproduksi *LL-37* yang akan menginduksi *fagolisosom terhadap Mtb*.<sup>(15)</sup> Kedua *Autofagi* dan *vitamin D mediated innate immunity* seperti yang diungkapkan Yuk JM dkk, 2009 dimana *1,25-dihydroxyvitamin D* menginduksi terjadinya autofagi dalam monosit. *Autofagi* dan *vitamin D mediated innate immunity* dapat memberikan

perlindungan terhadap infeksi *Mycobacterium tuberculosis* sehingga mencegah bakteri untuk menimbulkan kerusakan lebih lanjut.<sup>(16)</sup> Ketiga meningkatkan respon Nitrogen Oxide (NO), and Reactive Oxygen Species (ROS) seperti yang diungkapkan oleh Yang dkk, 2009 Vitamin D dapat meningkatkan fungsi Nitrogen Oxide (NO), and Reactive Oxygen Species (ROS) dalam mengeliminasi *Mycobacterium Tuberculosis*.<sup>(17)</sup> Keempat Apoptosis seperti yang diungkapkan oleh Wahyunitisari dkk, 2017 Vitamin D eksogen meregulasi apoptosis yang dimediasi caspase. Ini adalah kematian sel terprogram tanpa menyebabkan reaksi inflamasi. Vitamin D memiliki peran yang bermanfaat dalam pengobatan TB.<sup>(18)</sup>

Keterkaitan Vitamin D terhadap TRL 2 dan 4 dan Spondilitis TB, berikut dijabarkan dalam beberapa publikasi, antara lain : Bickle D, 2009, Holick MF, 2010 Vitamin D memiliki peran penting dalam meningkatkan imunitas bawaan. Sistem imun bawaan melibatkan aktivasi reseptor pengenalan pola transmembran seperti Toll-Like Receptors (TLRs) yang berinteraksi dengan protein patogen spesifik.<sup>(19,20)</sup> Ojaimi dkk, 2013, Studi percontohan ex-vivo, menambahkan bukti klinis yang mendukung kemungkinan peran penting vitamin D dalam kekebalan bawaan. Vitamin D >100 nmol/L pasca suplementasi, ekspresi TLR2 pada Peripheral blood mononuclear cells (PBMC) meningkat secara signifikan, tidak ada perubahan pada ekspresi TLR4 atau CD86,<sup>(21)</sup> Panwar dkk, 2016 Kekurangan vitamin D dan polimorfisme gen VDR secara signifikan lebih umum pada orang dengan tuberkulosis paru dan tulang belakang. Mereka mungkin, secara terpisah atau bersama-sama, memberikan kerentanan terhadap tuberkulosis paru dan tulang belakang serta tidak mendapatkan hasil yang berbeda secara signifikan

untuk polimorfisme gen *TLR-2*.<sup>(22)</sup> Fang, 2019 *Toll-like receptor (TLR)* yang ada dalam makrofag meningkatkan konversi *25-hydroxyvitamin D* yang tidak aktif menjadi *1,25-hydroxyvitamin D* yang aktif. Aktivasi dari *TLR* akan menghasilkan *defensin-2* dan *cathelicidin*: kedua peptide antimikroba diatur oleh *1,25-hydroxyvitamin D* untuk melindungi makrofag yang telah terinfeksi dan menghentikan pertumbuhan bakteri secara *in vitro*.<sup>(14)</sup> Tang dkk, 2017 Adanya hubungan antara defisiensi vitamin D dan klasifikasi patologis tuberkulosis tulang belakang, yang diduga terkait dengan perubahan patologis. *Metode patologis, imunohistokimia, dan biologi molekuler diperlukan* untuk mengeksplorasi hubungan antara defisiensi vitamin D dan mekanisme imunopatologis tuberkulosis tulang belakang.<sup>(23)</sup> Rajasa dkk, 2018 Pemberian suplemen vitamin D3 800 International Units (IU) meningkatkan kemanjuran OAT dalam pengobatan tuberkulosis tulang belakang.<sup>(24)</sup> Fang, 2019 Pemberian OAT yang dikombinasikan dengan vitamin D terhadap pasien spondylitis TB memiliki efek dan manfaat yang signifikan. Dosis vitamin D yang diberikan 2 kapsul (800 IU) per hari selama 8 minggu dapat meningkatkan efek terapeutik OAT pada pasien dengan spondylitis TB.<sup>(14)</sup> Dari penjelasan di atas dapat kita lihat bahwa adanya *Interaksi Vitamin D dengan TLR2-Mtb, TLR4-Mtb* yang dapat menghasilkan beberapa aplikasi klinis mengenai pertimbangan pengobatan untuk mendapatkan Hasil Klinis (*Clinical Outcome*) yang Optimal pada pasien Spondilits Tuberkulosis. Dan sampai saat ini belum ada penelitian terpublikasi mengenai peran vitamin D terhadap tuberkulosis terutama Spondilits Tuberkulosis dengan menggunakan parameter imunoserologi dan Hasil Klinis pasca pemberian

suplementasi Vitamin D, sehingga peneliti tertarik untuk meneliti tentang **“PENGARUH SUPLEMENTASI VITAMIN D TERHADAP *TOLL LIKE RECEPTOR-2 (TLR-2)* dan *4 (TLR-4)* SERTA HASIL KLINIS PADA PASIEN SPONDILITIS TUBERKULOSIS”**.

### **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian yang terdapat pada latar belakang dan kajian masalah sebelumnya, maka penulis menganggap bahwa penting untuk diteliti dan merumuskan permasalahan pokok dalam penelitian ini adalah **“Apakah terdapat Pengaruh Suplementasi Vitamin D Terhadap Toll Like Receptor-2 (TLR-2) dan 4 (TLR-4) Serta Hasil Klinis Pada Pasien Spondilitis Tuberkulosis?”**

### **C. Tujuan Penelitian**

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk **Mengetahui Apakah terdapat Pengaruh Suplementasi Vitamin D Terhadap Toll Like Receptor-2 (TLR-2) dan 4 (TLR-4) Serta Hasil Klinis Pada Pasien Spondilitis Tuberkulosis**, adapun tujuan khusus dari penelitian ini yaitu:

1. Mengetahui karakteristik pasien spondilitis tubekulosis
2. Mengetahui kadar vitamin D dan *Toll Like Receptor-2 (TLR-2)* dan *4 (TLR-4)* serta Hasil Klinis pasien spondilitis Tuberkulosis **sebelum** pemberian suplementasi vitamin D pada kelompok Dosis rendah, tinggi serta kontrol.
3. Mengetahui kadar vitamin D dan *Toll Like Receptor-2 (TLR-2)* dan *4 (TLR-4)* serta Hasil Klinis pasien spondilitis Tuberkulosis **setelah 4 minggu**

**pemberian** suplementasi vitamin D pada kelompok Dosis I dan II serta kontrol.

4. Mengetahui kadar vitamin D dan *Toll Like Receptor-2 (TLR-2)* dan 4 (*TLR-4*) serta Hasil Klinis pasien spondilitis Tuberkulosis **setelah 8 minggu pemberian** suplementasi vitamin D pada kelompok Dosis I dan II serta kontrol.
5. **Membandingkan** kadar vitamin D dan *Toll Like Receptor-2 (TLR-2)* dan 4 (*TLR-4*) serta Hasil Klinis pasien spondilitis Tuberkulosis **sebelum dan setelah** pemberian 4 dan 8 minggu suplementasi vitamin D Pada kelompok Dosis I dan II serta kontrol
6. **Mengetahui pengaruh** Suplementasi vitamin D terhadap *Toll Like Receptor-2 (TLR-2)* dan 4 (*TLR-4*) serta Hasil Klinis pasien spondilitis Tuberkulosis sebelum dan setelah pemberian 4 dan 8 minggu suplementasi vitamin D Pada kelompok Dosis I dan II serta kontrol

#### **D. Manfaat Penelitian**

Manfaat pelaksanaan penelitian ini adalah :

1. Manfaat teoritis/Ilmu pengetahuan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah dan memperluas wawasan keilmuan, khususnya mengenai Pengaruh Suplementasi Vitamin D Terhadap Imunitas Pasien Spondilitis Tuberkulosis Melalui Indikator Pemeriksaan Imunoserologi *Toll Like Receptor-2, 4 dan Hasil klinis*, serta dapat menjadi kajian bagi peneliti selanjutnya terutama bagi yang meneliti

pada hal yang sama dan sesuai dengan kebutuhan praktis maupun teoritis dalam hal pengembangan ilmu pengetahuan.

2. Manfaat Klinis dan Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan memberikan dan meningkatkan ilmu pengetahuan serta keterampilan kepada seluruh stakeholder dalam penentuan diagnosis dan terapi pasien spondilitis Tuberkulosis

3. Manfaat Kebijakan

Hasil penelitian ini diharapkan menjadi bahan pertimbangan bagi seluruh stakeholder dalam mengambil kebijakan untuk menentukan tindakan klinis pada pasien seperti penentuan terapi suplementasi spondilitis Tuberkulosis.

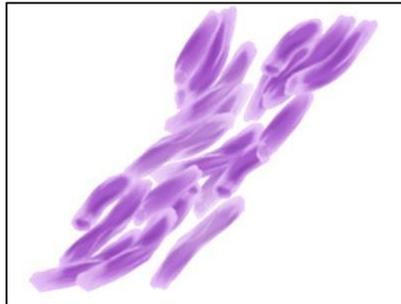
## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

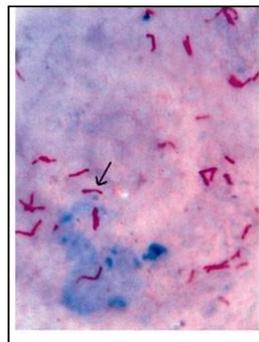
#### A. Spondilitis Tuberkulosis

##### a. Definisi

*Spondilitis TB* merupakan penyakit infeksi tulang belakang yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*, bakteri penghasil enzim yang sangat aerobik, tahan asam, dan tidak mengandung proteolitik yakni , juga dikenal sebagai Koch's bacillus (BK) (Untuk menghormati penemunya, ahli bakteriologi Jerman, Robert Koch).<sup>(6)</sup>



**Gambar 1.** Gambaran Mikroskopis Mikobaterium tuberkulosis <sup>(25)</sup>



**Gambar 2.** Gambaran Mikobaterium tuberkulosis perwarnaan.<sup>(26)</sup>

**Taksonomi** :Filum: Actinobacteria; Kelas: Actinobacteria; Ordo: Actinomycetales; famili: Mycobacteriaceae; Genus: Mycobacterium rium; Spesies: M.tuberculosis.<sup>(27)</sup>

**Properti** : Mycobacterium tuberculosis adalah organisme yang tumbuh lambat, kemo organotrofik, tidak bergerak, tidak membentuk spora, aerob basil.  
(28)

### **b. Epidemiologi**

Tuberkulosis adalah penyakit yang umumnya terdapat pada masyarakat golongan ekonomi bawah, umumnya pada dewasa muda dan pada masa usia produktif. Risiko terkena penyakit tuberkulosis diperkirakan 20-37 kali lebih besar pada orang-orang yang terinfeksi HIV dibandingkan dengan yang tidak terinfeksi HIV. Pada tahun 2009, sekitar 1,2 juta kasus TB baru dilaporkan pada penderita HIV; 90% dari kasus-kasus ini yang terkonsentrasi di daerah Afrika dan Asia Tenggara. Jumlah tertinggi kematian terkait tuberkulosis berada di Afrika,<sup>(6,29)</sup> meskipun TB resisten adenokarsinoma tidak umum dalam penyakit tulang belakang, sudah ada dalam beberapa laporan kasus yang terakhir.<sup>(29)</sup>

Insiden yang pasti dan prevalensi *spondylitis TB* di sebagian besar dunia yang tidak diketahui. Di negara-negara dengan jumlah penderita kasus TBC paru-paru yang tinggi, memiliki resiko terkena *spondylitis TB* juga tinggi. Sekitar 10% pasien dengan tuberkulosis, terkena tuberkulosis extra pulmonary. Tulang belakang merupakan kasus infeksi tuberkulosis pada

daerah skeletal yang paling sering terkena, diikuti dengan pinggul dan lutut. Tulang belakang tuberkulosis menyumbang hampir 50% kasus skeletal tuberkulosis.<sup>(29)</sup>

*Spondilitis TB* jarang di dunia Barat. Sebagian besar pasien dengan *Spondilitis TB* terdapat di negara maju adalah imigran dari negara yang endemik tuberculosi. Studi yang dievaluasi epidemiologi muskuloskeletal tuberkulosis di Britania Raya dan dilakukan peninjauan data muskuloskeletal tuberkulosis selama 6 tahun. Dari 1999 hingga 2004, ada 729 pasien dengan tuberkulosis. Sekitar 8% (61) kasus memiliki keterlibatan muskuloskeletal; hampir 50% dari pasien ini memiliki keterlibatan tulang belakang. Mayoritas (74%) pasien adalah imigran dari India.<sup>(30)</sup>

Di Perancis, dalam sebuah survei *hospital based*, kejadian keseluruhan vertebral osteomielitis diperkirakan 2.4/100.000. Pada tahun 2002-2003, pasien 1422 dan 1425 diklasifikasikan sebagai pasti (64%), kemungkinan (24%), dan mungkin osteomielitis (12%). Agen infeksi yang utama dilaporkan spp. *Staphylococcus* (38%) dan *Mycobacterium tuberculosis* (31%). Pada negara-negara endemik, *Spondilitis TB* lebih umum pada anak-anak dan orang dewasa muda dan sangat mempengaruhi populasi orang dewasa di Negara Barat dan Timur Tengah yang sedang berkembang.<sup>(31)</sup>

Indonesia adalah penyumbang terbesar ketiga setelah India dan China yaitu dengan penemuan 178 kasus baru 583.000 orang pertahun, kasus TB menular 262.000 orang dan angka kematian 140.000 orang pertahun. Kejadian TB ekstrapulmonal sekitar 4000 kasus setiap tahun di Amerika,

tempat yang paling sering terkena adalah tulang belakang yaitu terjadi hampir setengah dari kejadian TB ekstrapulmonal yang mengenai tulang dan sendi.<sup>(30)</sup>

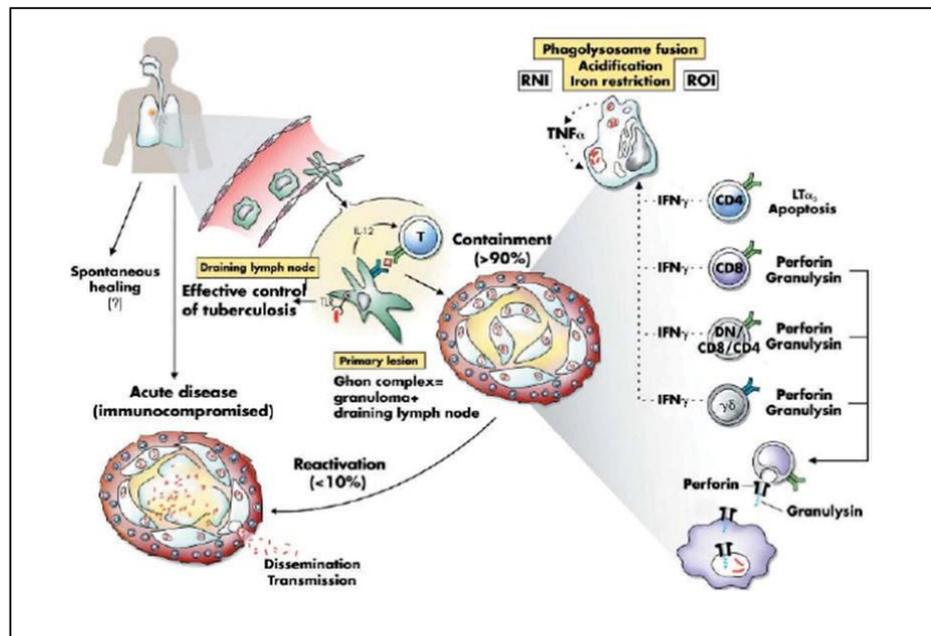
### **c. Patofisiologi**

Ada dua jenis *Spondilitis* yang berbeda, bentuk klasik atau spondylodiscitis, dan bentuk atipikal yang semakin umum yaitu spondilitis tanpa keterlibatan diskus umumnya dikeal sebagai Spondilitis TB. Pada orang dewasa, keterlibatan diskus intervertebralis merupakan bentuk infeksi sekunder yang menyebar dari vertebra yang terinfeksi yang berdekatan sedangkan pada anak-anak infeksi secara alamiah melalui vaskularisasi disk intervertebralis. Lesi dasar pada penyakit Pott adalah kombinasi dari osteomyelitis dan arthritis, biasanya melibatkan lebih dari satu vertebra. Aspek anterior corpus vertebral yang berdekatan dengan lempeng subchondral umumnya terlibat. Spondilitis TB dapat mencakup salah satu dari berikut: perusakan tulang progresif yang menyebabkan kolaps vertebral dan kyphosis, pembentukan abses dingin (karena perluasan infeksi ke ligamen yang berdekatan dan jaringan lunak), kanalis spinal yang menyempit oleh abses, jaringan granulasi atau invasi dural langsung yang mengakibatkan kompresi sumsum tulang belakang dan defisit neurologis.<sup>(32,33)</sup>

Tuberkulosis biasanya memiliki pola seperti yang diuraikan oleh Wallgreen, yang membagi perkembangan dan resolusi penyakit menjadi 4 tahap. Tahap pertama, yang berlangsung dari 3 hingga 8 minggu setelah Mt yang terhirup tertahan di alveoli, bakteri tersebar melalui sirkulasi limfatik ke

kelenjar limfe regional di paru, membentuk apa yang disebut sebagai kompleks Ghon atau kompleks primer. Pada saat ini, terdapat konversi reaktivitas tuberkulin.<sup>(34)</sup>

Individu dengan tuberkulosa paru aktif mengeluarkan droplet yang mengandung basil tuberkul yang dapat dihirup oleh individu lain (gambar 3). Jika droplet ini memasuki ruang alveolar, sel dendritik paru dan makrofag akan menangkap mikroorganismenya. Beberapa makrofag yang terinfeksi akan tetap pada jaringan paru, sedangkan beberapa sel dendritik yang terinfeksi akan bermigrasi ke kelenjar limfe. Sel T di kelenjar limfe akan teraktivasi dan bermigrasi untuk mengenali fokus mycobacteria di paru. Lesi granulomatosa terbentuk dan mengandung bakteri, mencegah perkembangan penyakit. Pada pasien dengan imunokompeten, infeksi berhenti pada tahap ini. Walaupun begitu, kontrol infeksi tidak lengkap dan patogen tidak dimusnahkan, sehingga terdapat risiko reaktivasi, bahkan bertahun-tahun setelah infeksi.<sup>(35)</sup>



**Gambar 3.** Infeksi, Perjalanan penyakit dan mekanisme imun pada tuberculosis.<sup>(36)</sup>

Tahap kedua, berlangsung selama 3 bulan, ditandai oleh penyebaran bakteri secara hematogen ke berbagai organ; pada saat ini pada beberapa individu, dapat terjadi penyakit akut dan kadang-kadang fatal, dalam bentuk meningitis tuberkulosa atau tuberkulosa milier. Inflamasi pada pleura dapat terjadi pada tahap ketiga, yang berlangsung 3 hingga 7 bulan dan menyebabkan nyeri dada berat, namun tahap ini dapat berlangsung hingga 2 tahun. Tahap akhir atau resolusi kompleks primer, dimana penyakit ini tidak berkembang, dapat berlangsung hingga 3 tahun. Pada tahap ini, lesi ekstrapulmonal yang lebih perlahan berkembang, misalnya pada tulang dan sendi, yang sering muncul sebagai nyeri punggung kronik dapat terjadi pada beberapa individu.<sup>(34,35)</sup>

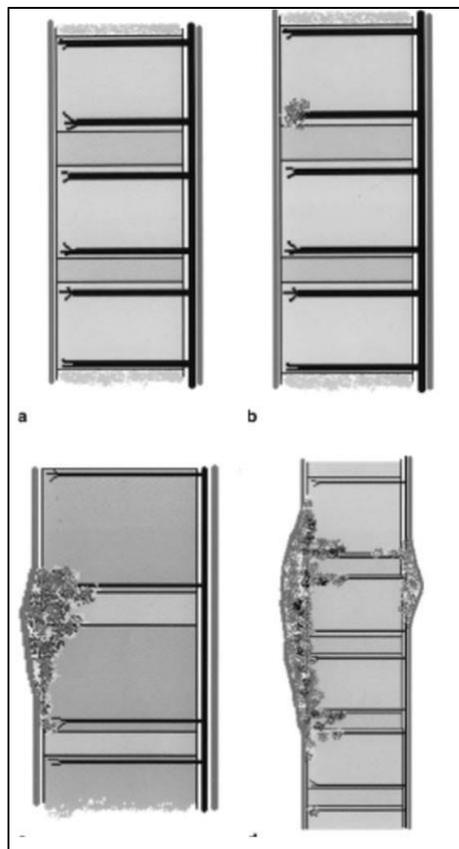
Spondilitis tuberkulosa biasanya terjadi akibat penyebaran hematogen atau penyebaran langsung dari nodus limfatikus paraorta atau melalui jalur limfatik ke tulang dari fokus infeksi tuberkulosa ekstraspinial.<sup>(37-39)</sup> Sumber infeksi yang paling sering adalah berasal dari sistem pulmoner dan genitourinarius.<sup>(38)</sup>

Penyebaran basil dapat terjadi melalui arteri interkostalis atau lumbal yang memberikan suplai darah ke dua vertebra yang berdekatan, yaitu setengah bagian bawah vertebra di atasnya dan bagian atas vertebra di bawahnya atau melalui pleksus Batson's yang mengelilingi columna vertebralis yang menyebabkan banyak vertebra yang terkena.<sup>(38,40)</sup>

Lesi mendasar pada spondilitis tuberkulosa adalah kombinasi dari osteomielitis dan artritis yang biasanya melibatkan lebih dari satu vertebra. Aspek anterior dari corpus vertebra yang berdekatan dengan subchondral plate biasanya terkena. Tuberkulosa dapat menyebar dari daerah tersebut ke diskus intervertebralis di dekatnya. Pada orang dewasa, penyakit pada diskus terjadi sekunder akibat penyebaran infeksi dari korpus vertebra. Pada anak-anak, karena vaskularisasinya, diskus dapat merupakan tempat infeksi primer.<sup>(39)</sup>

Seperti yang diuraikan sebelumnya, penyebaran basil tuberkulosa secara hematogen merupakan hal utama dalam patogenesis spondilitis tuberkulosa. Keterlibatan langsung dari suatu tempat paraspinal yang berdekatan jarang dijumpai. Penyebaran vena retrograde melalui pleksus Batson's, yang berjalan secara subchondral pada korpus vertebra dan mengalirkan darah pada vena basivertebral di tengah korpus vertebra, telah diusulkan, namun tampaknya kurang diterima. Hal yang lebih umum diterima adalah bahwa penyebaran hematogen terjadi melalui jalur arteri. Pada orang dewasa, korpus vertebra memiliki suplai arteri anterior dan posterior. Di anterior, arteri lumbal, interkostal atau vertebra yang berdekatan bercabang menjadi sepasang arteri segmental yang menembus ke korteks vertebra tanpa arteriol anastomose. Di posterior, arteri spinal bercabang pada tiap foramen intervertebral dan membentuk jaringan anastomotik kraniokaudal dengan level yang berdekatan. (gambar 4a). Arteri nutrien, yang mensuplai vertebra, bercabang menjadi end arterioles yang berakhir ke aspek anterior dari vertebral end plates. Mycobacteria dapat terperangkap (tertahan) di arteriol ini.

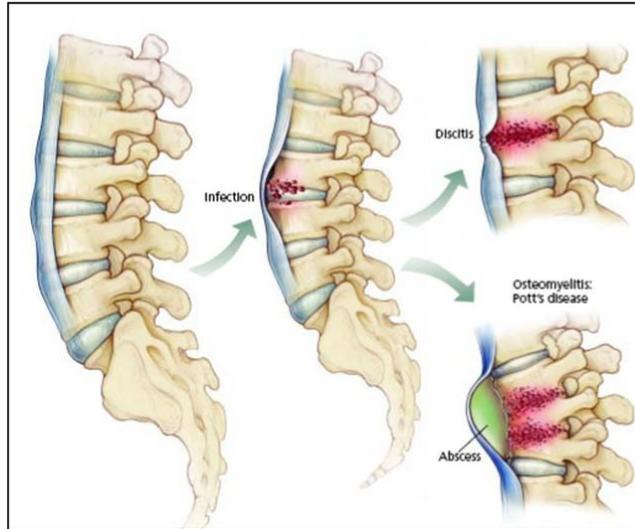
(gambar 4b). Perluasan lebih lanjut dari infeksi akan mengganggu korteks dan menyebar ke celah diskus yang berdekatan (gambar 4c). Ini menyebabkan sedikit penyempitan celah diskus, namun sangat minimal jika dibandingkan dengan penyempitan diskus pada spondilitis piogenik. Seiring dengan perkembangan infeksi, bagian lateral dan anterior dari korpus vertebra dapat hancur dan menyebabkan kolaps angular. Penyebaran subligamentosa lebih lanjut di bawah ligamen longitudinalis anterior menyebabkan perluasan kraniokaudal dari infeksi ke multipel korpus vertebra yang berdekatan, dengan ciri destruksi tulang anterior.<sup>(41)</sup>



**Gambar 4.** Patogeneisis spondylitis tuberkulosa.<sup>(41)</sup>

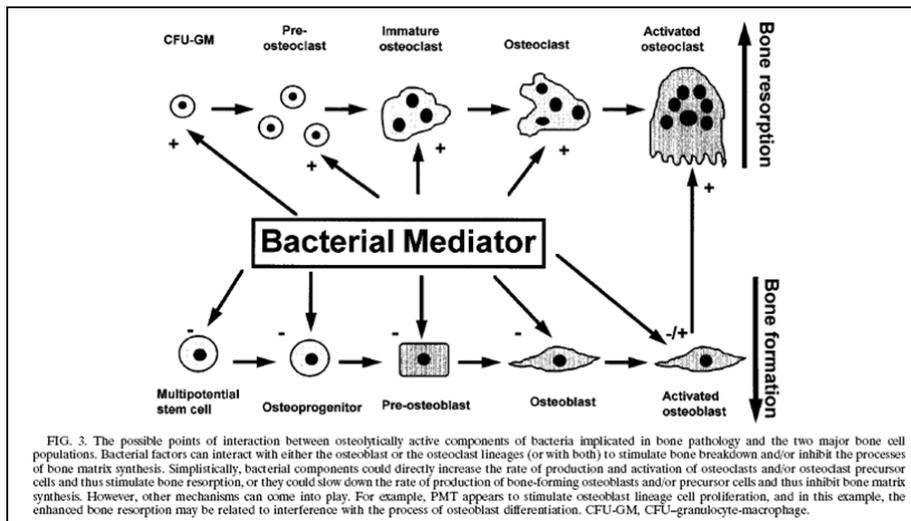
Terjadinya nekrosis perkijauan yang meluas mencegah pembentukan tulang baru dan pada saat yang bersamaan menyebabkan tulang menjadi avaskular sehingga menimbulkan tuberculous sequestra, terutama di regio torakal. Diskus intervertebralis yang avaskular relatif lebih resisten terhadap infeksi tuberkulosa. Penyempitan rongga diskus terjadi karena perluasan infeksi paradiskal ke dalam ruang diskus, hilangnya tulang subchondral disertai dengan kolapsnya corpus vertebra karena nekrosis dan lisis ataupun karena dehidrasi diskus, sekunder karena perubahan kapasitas fungsional dari end plate. Suplai darah juga akan semakin terganggu dengan timbulnya end arteritis yang menyebabkan tulang menjadi nekrosis.<sup>(38)</sup>

Bersamaan dengan perubahan pada tulang, terdapat infeksi jaringan lunak dengan pembentukan abses 'dingin' paravertebral dan/atau keterlibatan epidural. Abses paraspinal dapat menjadi sangat besar sehingga menekan struktur sekitarnya.<sup>(41)</sup> Pembentukan abses paravertebral terjadi hampir pada setiap kasus. Dengan kolapsnya korpus vertebra maka jaringan granulasi tuberkulosa, bahan perkijauan, dan tulang nekrotik akan menonjol keluar melalui korteks dan berakumulasi di bawah ligamentum longitudinalis anterior.<sup>(38)</sup> Pada kasus infeksi servikalis atas, abses paravertebral dapat terlihat sebagai abses retrofaring.<sup>(41)</sup>



**Gambar 5.** Mekanisme penyebaran basil tuberculosis pada vertebra.<sup>(42)</sup>

Sejumlah bakteri, termasuk Mt, tampaknya terlibat dalam patologi tulang. Terdapat tiga kemungkinan bagaimana bakteri menyebabkan hilangnya tulang yang patologis yaitu : (1) bakteri secara langsung menghancurkan komponen nonseluler tulang dengan membebaskan asam dan protease; (2) bakteri menyebabkan proses seluler yang menstimulasi degradasi tulang, atau (3) bakteri menghambat sintesis matriks tulang (gambar 4).<sup>(43)</sup>



## **Gambar 6.** Komponen bakteri patologi tulang.<sup>(43)</sup>

### **d. Gambaran Klinis**

Spondilitis TB adalah penyakit kronis dengan perlangsungan lambat namun berbahaya. Total durasi penyakit bervariasi dari beberapa bulan untuk beberapa tahun, dengan durasi rata-rata penyakit mulai dari 4 ke 11 bulan. Biasanya, pasien memeriksakan diri ke dokter hanya ketika ada nyeri hebat, gangguan bentuk tulang belakang, atau gejala saraf terjepit.<sup>(33,44)</sup>

Nyeri, defisit neurologis, abses dingin, dan kelainan kyphotic adalah karakteristik dari *Spondilitis TB*. Gejala konstitusional seperti malaise, kelelahan, kehilangan berat badan dan nafsu makan, kenaikan suhu tubuh pada malam hari dan keringat malam juga mungkin ditemukan tetapi lebih khas TB paru-paru.<sup>(45,46)</sup>

Nyeri punggung merupakan gejala paling sering pada *Spondilitis TB* dan beberapa studi melaporkan ditemukan nyeri punggung di 90% sampai 100% pasien dengan penyakit ini. Nyeri dapat bervariasi dari relatif lemah tapi konstan, nyeri hebat dan bias pula tanpa nyeri. Biasanya, nyeri terletak di daerah yang terkena dan dapat menampilkan karakteristik nyeri mekanis atau nyeri radicular. Nyeri punggung kronis adalah satu-satunya gejala yang diamati di 61% kasus *Spondilitis TB*.<sup>(45-47)</sup>

Pembentukan *cold abscess* paravertebral berlangsung lambat ketika infeksi meluas ke ligament yang berdekatan dan jaringan lunak. *Cold Abscess* atau abses dingin umumnya tidak menimbulkan klinis nyeri, tanda tanda peradangan secara umum tidak nampak pada kasus Spondilitis TB, dan

ddiamati di sekitar 50% dari kasus. Abses ini dapat tumbuh menjadi ukuran yang sangat besar tergantung pada daerah tulang belakang yang terkena. Di daerah cervical abses terakumulasi di belakang fasia, pembentukan abses retropharyngeal yang menghasilkan efek massa yang cukup besar, menyebabkan disfagia, pernapasan kesulitan dan suara serak. Abses ini juga dapat mendesak mediastinum, trakea, esofagus dan rongga pleura. Pada daerah Thoracal mereka muncul sebagai tumefactions Fusiformis atau bulbous paravertebral abses. Abses yang berkembang di daerah lumbal mungkin terwujud di selangkangan atau paha melalui ekstensi melalui selubung dari otot psoas, atau di wilayah Glutealis di sepanjang vena Glutealis.<sup>(48-50)</sup>

Gejala yang paling serius dan ditakuti pada kasus Spondilitis TB adalah komplikasi neurologis, dilaporkan dalam 32 % hingga 76% kasus. Jenis neurologis defisit ditentukan oleh tingkat vertebra terlibat dan kasus deficit neurologis yang tidak diobati dapat berkembang ke paraplegia atau tetraplegia.<sup>(44)</sup>

Defisit neurologis dapat terjadi pada setiap tahap penyakit tulang belakang. Pada tahun 1967, Hodgson mengklasifikasikan defisit neurologis menjadi 2 kelompok, sesuai dengan proses infeksi: defisit onset dini, yang terjadi pada fase aktif penyakit dan defisit onset lambat yang muncul hingga 10 hingga 20 tahun setelah infeksi tulang belakang, pada fase penyakit yang sudah sembuh (Tabel 1).<sup>(51,52)</sup>

Onset Dini	Onset Lambat
Penekanan secara mekanik pada medulla spinalis oleh : - Abses , - jaringan granulasi , - tubercular debris, - jaringan kaseosa , - adanya instabilitas pada tulang belakang	- Penekanan Medulla spinalis oleh deformitas kifotik yang cukup berat - Pembentukan jaringan fibrotic disekitar duramater

**Tabel 1.** Penyebab Defisit Neurologis pada Spondilitis TB.<sup>(51,52)</sup>

Seiring perkembangan penyakit menyebabkan kerusakan satu atau lebih corpus vertebra yang membentuk deformitas kyphotic. Bentuk deformitas berbeda antara orang dewasa dan anak-anak. Pada orang dewasa, kyphosis terjadi selama fase aktif penyakit dan deformitas akhir terkait dengan tingkat kerusakan vertebral, umumnya tidak melebihi 30°. Pada anak, perubahan yang cukup besar dapat diharapkan, bahkan setelah penyembuhan infeksi, karena cedera lempeng pertumbuhan vertebral, baik dipicu oleh penyakit itu sendiri, baik oleh intervensi bedah atau faktor biomekanik.<sup>(53-56)</sup>

Rajasekaran dkk. menjelaskan, pada usia anak, terjadinya perubahan morfologi selama masa pertumbuhan, baik dalam massa fusi kyphosis, dan tingkat tidak terlibat, di atas dan di bawah. Mereka juga mendeskripsikan 3 kemungkinan jenis deformitas. Pada tipe I, terjadi peningkatan deformitas dengan pertumbuhan, pada tipe II terjadi peningkatan deformitas dengan pertumbuhan dan pada tipe III tidak ada perubahan penting dalam deformitas yang terkait dengan pertumbuhan. Selain itu, mereka menggambarkan empat tanda radiografi "tulang belakang berisiko": retropulsi, subluksasi, lateral translasi.<sup>(55-57)</sup>

## **e. Pemeriksaan Penunjang**

### **1. Pemeriksaan Radiografi**

Pemeriksaan radiografi sederhana dengan XRay sudah mampu memberikan informasi yang cukup untuk diagnosis dan tatalaksana Spondilitis TB. Studi radiografi ini masih sangat berharga di negara-negara dengan kondisi finansial yang belum mapan. Sangat penting untuk menyoroti bahwa lesi radiolusen hanya muncul pada X-ray di mana 30% kepadatan mineral tulang telah hilang, sehingga perubahan ini tidak pernah terbukti selama fase awal penyakit. Menurut Kumar, aspek radiografi dari infeksi tulang belakang anterior sangat khas sehingga dalam sebagian besar kasus, dapat didiagnosis hanya menggunakan metode konvensional radiografi.<sup>(6,58)</sup>

*Spondilitis TB* biasanya memberikan gambaran osteopenia pada tulang belakang, penyempitan pars artikularis dan hilangnya definisi batas paradiscal dari tubuh vertebral. Terjadinya lesi litik tanpa pembentukan tulang baru adalah umum. Perkembangan infeksi menyebabkan hilangnya tinggi discal dan kerusakan tulang yang sebagian besar adalah anterior (Gambar 7).<sup>(6,58)</sup>



**Gambar 7.** Gambaran Xray Lateral X-ray memberikan Gambaran Erosi erosion pada superior end plate L1 pada stage awal spondylitis TB. <sup>(6,58)</sup>



**Gambar 8.** Gambaran Lateral X-ray dan sagittal CT scan memberikan gambaran destruksi dan kollaps pada dua vertebra yang berdekatan. <sup>(6,58)</sup>

Lesi tipe sentral umumnya disertai destruksi, *balloning* dan *Consenetric Collapsing* dari vertebral. Infeksi pada elemen posterior, destruksi pedikel dan lamina, erosi pada tulang rusuk yang berdekatan dan kortikal posterior dari corpus vertebral dapat terjadi. <sup>(12) (32)</sup> <sup>(6,58)</sup>

Abses paravertebral dingin diamati pada sinar-X sederhana sebagai bayangan pada jaringan lunak yang berdekatan dengan kolom vertebra. Dalam

kasus keterlibatan Cervical , peningkatan ruang pra-vertebral menunjukkan adanya abses retro faring. Abses dengan durasi yang lebih lama dapat menghasilkan erosi cekung di batas anterior dari badan vertebral, memberikan gambar tipe scalloped, fenomena aneurisme denominasi. Kehadiran kalsifikasi dalam abses jarang terjadi tetapi sangat sugestif dari Spondilitis TB dan berhubungan dengan fakta bahwa *Mycobacterium tuberculosis* tidak menghasilkan enzim proteolitik. Pada level craniovertebral dan cervicothoracic junction sulit untuk mengevaluasi dengan metode radiografi ini.<sup>(6,58)</sup>

## **2. Pemeriksaan Laboratorium**

### **- Tes Tuberculin (Mantoux)**

Pemeriksaan ini direkomendasikan oleh WHO di negara-negara dengan sarana ekonomi bawah, hasil positif pada 63% hingga 90% pasien dengan TB . Pemeriksaan ini tidak membedakan infeksi aktif dari yang laten atau reaksi yang disebabkan karena vaksin BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*) . Tes Mantoux positif membutuhkan investigasi yang lebih rinci dan tes negatif tidak dapat mengesampingkan diagnosis TB.<sup>(59)</sup>

### **- Pemeriksaan Darah**

Studi analitis standar adalah bagian dari rutinitas pada Spondilitis TB. Anemia sering ditemukan dan tidak spesifik. Leukositosis sering terjadi pada fase akut respons tubuh terhadap beberapa penyakit, termasuk infeksi. Pada tuberkulosis tulang belakang, jumlah leukosit merupakan parameter yang kurang bermanfaat, yang hanya meningkat 30% hingga 50% dari pasien yang

terkena. Saat ini, rasio limfosit / monosit memiliki hasil yang menjanjikan dengan potensi biomarker dari respon terapeutik.<sup>(60)</sup>

Laju Endap Darah akan tinggi (> 20 mm / jam) pada 60% hingga 83% pasien, kembali mendekati normal ketika infeksi aktif terkendali. Ini adalah tanda sensitif tetapi tidak spesifik, yang mungkin tinggi pada pasien tanpa patologi infeksi. Protein C-reaktif juga umumnya meningkat pada sebagian besar kasus infeksi akut.<sup>(61)</sup>

#### - **Pemeriksaan Diagnostik Molecular dan Enzymatic**

Polymerase Chain Reaction (PCR) efisien dalam diagnostik cepat dan awal penyakit dengan sensitivitas dan spesifisitas yang dijelaskan dari 61% hingga 90%, masing-masing. Hal ini sangat berguna dalam kasus dengan beban basil yang rendah mampu mendeteksi sesedikit 10-50 basil tuberkulum. Pandey dkk. telah menggambarkan konkordansi yang kuat antara hasil PCR dan hasil histologis. Karena kemungkinan positif palsu dan negatif, PCR tidak dijadikan diagnosis definitif.<sup>(62)</sup>

Tes ELISA menilai respon imunoglobulin M dan G terhadap beragam antigen *Mycobacterium tuberculosis*. Saat ini, penggunaannya tidak dianjurkan untuk diagnosis penyakit aktif karena tidak memungkinkan untuk membedakan antara penyakit aktif, penyakit yang diobati akibat tanggapan oleh vaksin BCG.<sup>(6)</sup>

Tes interferon-Gamma release assays (IGRA) adalah tes imunosorben terkait enzim yang mengukur kadar IFN-gamma dalam darah sebagai respons terhadap antigen *Mycobacterium tuberculosis*. Salah satu IGRA dengan

ketajaman terbaik untuk diagnostik adalah QuantiFERON-TB Gold, dengan sensitivitas dan spesifisitas diperkirakan 84% dan 95%, masing-masing. Ketidakmampuan untuk membedakan infeksi yang sembuh dari infeksi laten adalah keterbatasan utama untuk penggunaan tes ini.<sup>(6,44,63)</sup>

### **3. Analisis Jaringan**

Analisis sampel lesi vertebral merupakan standar emas dalam diagnosis Spondilitis TB. Konfirmasi etiologi dapat ditemukan gambaran basil asam cepat dalam apusan, dalam temuan histologis yang khas atau dalam kultur jaringan yang tidak sehat.<sup>(44)</sup>

Meskipun demikian, dengan adanya analisis jaringan negatif, diagnosis Spondilitis TB dapat ditentukan berdasarkan korelasi antara bagian klinis dan temuan radiologi . Sampel umumnya diperoleh dari biopsi dipandu, umumnya oleh CT Scan, tetapi juga dapat dikumpulkan selama intervensi tindakan pembedahan.<sup>(44)</sup>

Dalam kelompok 29 pasien dengan ST, Francis dkk. telah melaporkan positif dari smear di 52% dari pasien dan 83% dalam Kultur. Dalam penelitian lain dari Mates et al., 75% dari kultur yang telah dilakukan dapat menetapkan diagnosis.<sup>(64,65)</sup>

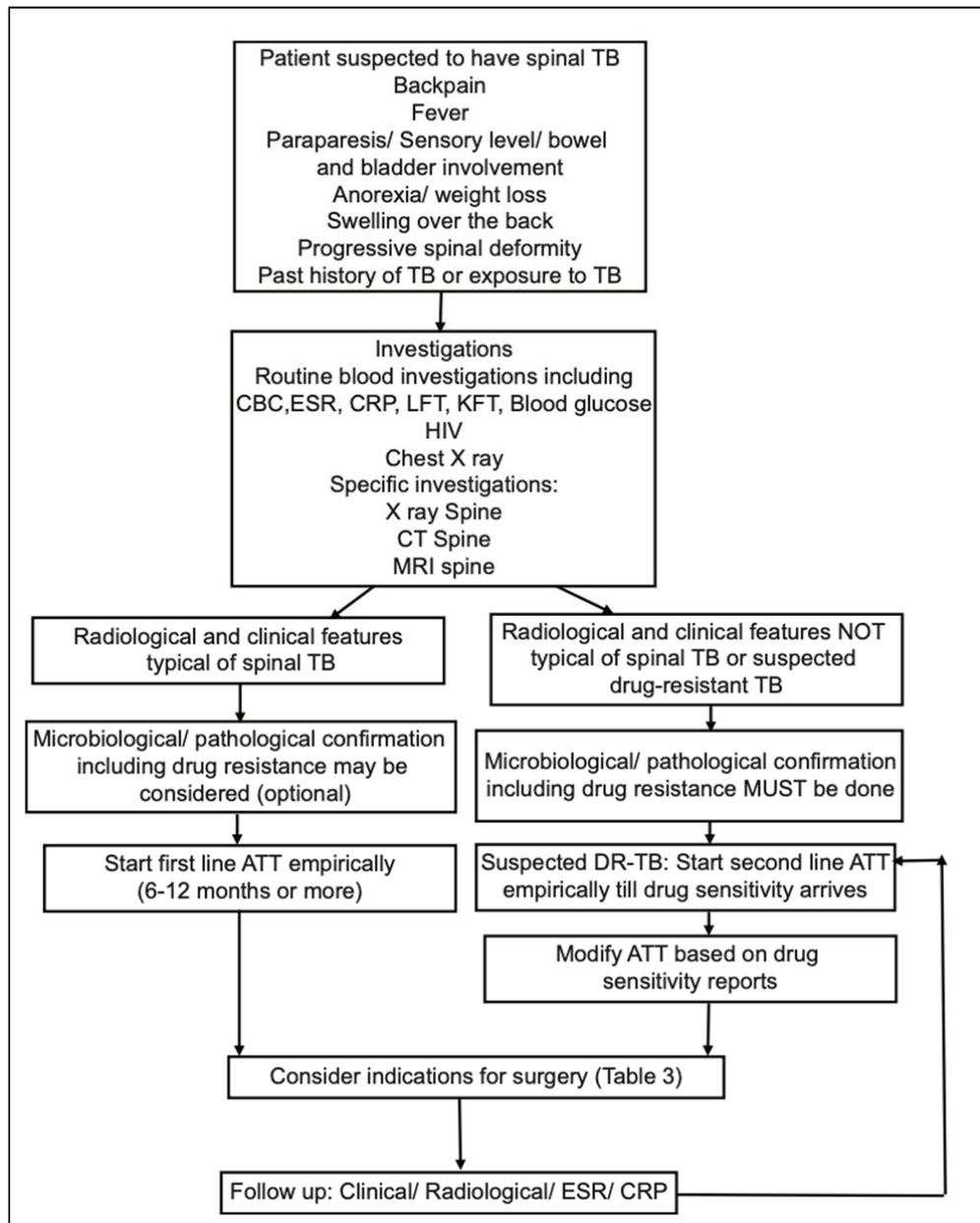
Pemeriksaan histologi sebagai diagnostik di 60% dari kasus, umumnya ditemukan Infiltrasi limfositik inflamasi (76%), granuloma sel epiteloid (70% sampai 90%) dan latar belakang nekrotik granular (83%). Sel multinucleated dan Langhans' giant yang tersebar dapat hadir hingga 56% dari kasus.<sup>(6,66)</sup>

Kinerja tes sensitivitas obat (DST) adalah minat primordial dalam patologi infeksi. Karena hasilnya tidak segera, terapi harus dimulai sebelum hasil ini tersedia. Lingkungan Agar (BACTEC®) saat ini adalah standar emas, dengan positif dari budaya yang dijelaskan dalam 83% hingga 87% dan hasil DST sekitar 11,3 hari.<sup>(6,67)</sup>

Xpert® MYB/RIF, divalidasi untuk TB paru dan disponsori oleh WHO, yang juga menunjukkan hasil yang menjanjikan untuk infeksi tulang belakang dalam studi tahun 2014. Dalam studi ini, Xpert® MTB/RIF adalah positif dalam 97.2% dari sampel dianalisis, DST hasilnya tersedia dalam 48 jam, sensitivitas adalah 95,6% dan kekhasan 96.2%, dengan batas deteksi 139 CFU/ml Basil.<sup>(68)</sup>

Muh. Nasrum Massi, Karya Triko Biakto dkk memaparkan metode pemeriksaan menggunakan GeneXpert MTB / RIF dapat digunakan sebagai alat skrining untuk spondilitis tuberkulosis karena sensitivitasnya yang tinggi dan kemampuannya untuk mendeteksi resistensi terhadap rifampicin.<sup>(69)</sup> Hampir semua kasus Multi Drugs Resistant TB (MDR-TB) didiagnosis secara akurat dengan pemeriksaan GeneXpert.<sup>(68,69)</sup>

Adapun alur diagnostik dan tatalaksana Spondylitis tuberkulosa digambarkan pada algoritma dibawah ini :



**Gambar 9.** Alur diagnosis dan tatalaksana spondylitis tuberculosis<sup>(70)</sup>

Pemberian obat-obatan tetap menjadi prinsip utama penatalaksanaan pada individu dengan tuberkulosis. Awalnya dianggap bahwa tuberkulosa skeletal memerlukan penatalaksanaan selama 12-18 bulan akibat penetrasi yang buruk

dari obat antituberkulosis ke struktur tulang; walaupun begitu terdapat penelitian yang menunjukkan bahwa tuberkulosa skeletal dapat diterapi dengan pemberian obat yang lebih singkat. Untuk infeksi spondilitis tuberkulosa tanpa komplikasi, British and American Thoracic Societies merekomendasikan pengobatan selama 6 bulan. Respon pengobatan dapat dinilai dengan radiologis, perbaikan nyeri punggung, dan kembalinya defisit neurologis, jika ada. Jika pasien tidak menunjukkan respon terhadap terapi, pengobatan harus diperpanjang hingga 9-12 bulan. Terapi untuk individu yang sensitif terhadap obat terdiri dari 2 fase yaitu fase inisial atau intensif selama 2 bulan dengan 4 jenis obat, yaitu isoniazid (H) (5mg/kgBB/hari hingga 10 mg/kgBB/hari hingga 300 mg/hari) , rifampicin (R) (10 mg/kgBB/hari hingga 600 mg/hari), pyrazinamide (Z) (15-30 mg/kgBB/hari) dan etambutol (E) (15-25 mg/kgBB/hari) , diikuti dengan fase lanjutan 4-7 bulan, dengan isoniazid dan rifampicin.<sup>(70)</sup>

Table 1: Skeletal TB treatment regimens <sup>15</sup>		
Treatment time	Initial phase regimens	Continuation phase regimens
6 months	2 months of isoniazid, rifampycine, pyrazinamide, ethambutol, or streptomycin	4 months of isoniazid and rifampycine
9 months	2 months of isoniazid, rifampycine, pyrazinamide, ethambutol, or streptomycin	7 months of isoniazid and rifampycine

**Tabel 2.** Regimen tatalaksana farmakologi pada spondylitis tuberculosis.<sup>(71)</sup>

## **B. Vitamin D**

### **a. Definisi**

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.<sup>(12,13)</sup> 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.<sup>(12)</sup> 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.<sup>(12,13)</sup> Diperkirakan satu juta penduduk di dunia mengalami defisiensi atau ketidak-cukupan vitamin D.<sup>(72)</sup> Jumlah penduduk yang terkena defisiensi/ketidakcukupan 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.<sup>(73,74)</sup> Telitian Setiati et al<sup>(75)</sup> di Jakarta dan Bekasi menunjukkan defisiensi vitamin D ditemukan sebanyak 35,1% jumlah penduduk perempuan lanjut usia. Telitian Goswani et

al.<sup>(74)</sup> 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.<sup>(73)</sup>

#### **b. 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.<sup>(75)</sup> Oleh banyak pakar defisiensi vitamin D diberikan batasan sebagai kadar serum 25 (OH) D di bawah kadar 20 ng/mL atau 50 nmol/L.<sup>4,8</sup> 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).<sup>(72,76)</sup>

### c. 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.<sup>(13, 76-78)</sup>

#### 1. 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 10.<sup>(13)</sup> 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.<sup>(13, 76-78)</sup>

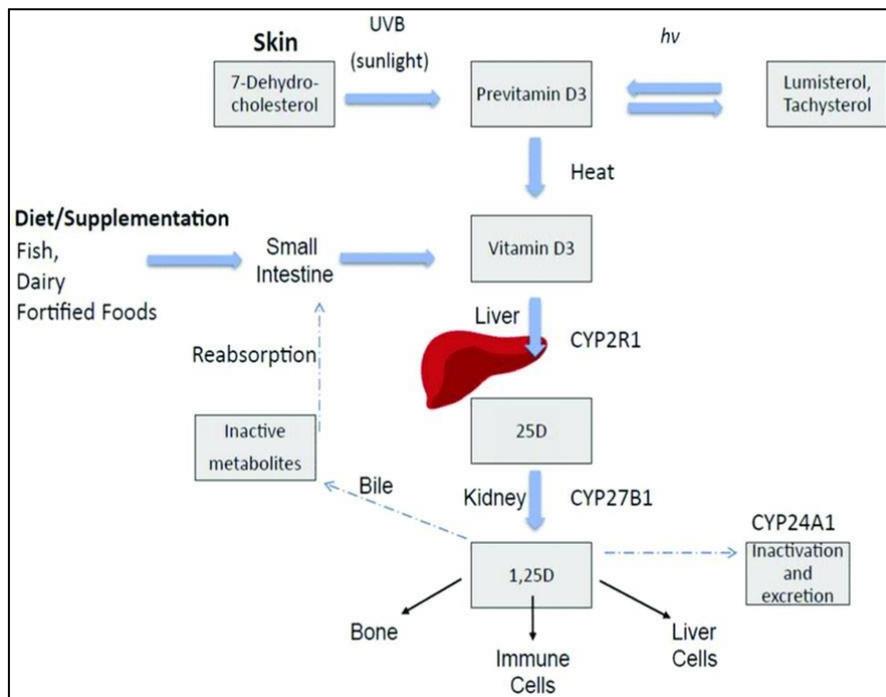
#### 2. Sumber vitamin D dari makanan

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.<sup>(13, 76-78)</sup> Sumber vitamin D yang berasal makanan antara lain: ikan yang berminyak seperti salmon, kembung (mackerell), sardin, minyak hati ikan kod, hati dan kuning telur.<sup>(13,78)</sup> 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.

**Gambar 10.** Alur metabolisme vitamin D<sup>(79)</sup>

Sintesis dan metabolisme endogen vitamin D (Gambar 10). Sintesis vitamin D endogen terjadi terutama melalui paparan sinar matahari yang menghasilkan pre-



vitamin D3. Ini dihidrosilasi di hati dan kemudian di ginjal, menghasilkan 1,25D (1,25 dihydroxyvitamin D), bentuk vitamin D yang aktif secara fisiologis yang bekerja di situs target di tulang dan sel kekebalan, serta sel hati. Singkatan: CYP (cytochrome P450), UVB (ultraviolet B), hv (menunjukkan reaksi fotokimia).<sup>(79)</sup>

#### d. 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 3). Dari kelima faktor tersebut yang terkait penurunan pembuatan vitamin D merupakan yang paling berpengaruh terhadap kejadian defisiensi vitamin D.<sup>(13,80)</sup> 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.<sup>(13,80)</sup>

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

**Tabel 3.** Penyebab defisiensi vitamin D<sup>(13,80)</sup>

#### e. Penyakit Yang Berhubungan Dengan Defisiensi Vitamin D

##### 1. Osteoporosis dan fraktur

Kira-kira 33% perempuan berusia antara 60–70 tahun dan 66% dari padanya yang berusia 80 tahun menderita osteoporosis.<sup>(81)</sup> 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 bahaya fraktur di orang tua yang diberi vitamin D3 400 IU/hari menunjukkan ketidakadaan manfaat suplementasi vitamin D tersebut.<sup>(12)</sup> Penelitian lain di Perancis di 3270 orang lansia yang diberi 1200 mg/hari ion kalsium dan 800 IU/hari vitamin D3 selama tiga tahun menunjukkan pengurangan bahaya fraktur pinggul 43% dan di yang nonvertebral sebanyak 32%.<sup>(12)</sup> Penelitian 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.<sup>(13)</sup>

## 2. 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.<sup>(78)</sup> Penelitian kasus pembandingan oleh Lin *et al*<sup>(82)</sup> 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.<sup>(82)</sup> 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.<sup>(83)</sup> Keganasan yang paling sering dihubungkan dengan kerendahan kadar vitamin D dalam darah adalah kanker payudara, usus dan prostat.<sup>(84)</sup> Penelitian *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.<sup>(85)</sup> Penelitian 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.<sup>(86)</sup>

### 3. Penyakit kardiovaskular

Pasien tekanan darah tinggi yang diberi pajanan sinar UV-B mengalami penurunan tekanan darah dibandingkan dengan pasien yang sama yang dipajan sinar UV-A.<sup>18</sup> Penelitian Holick *et al*<sup>(87)</sup> 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).<sup>(87)</sup> Penelitian

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.<sup>(13)</sup>

#### 4. Penyakit diabetes melitus tipe 1 dan 2

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 pancreas menyebabkan peningkatan sekresi insulin.<sup>(77)</sup>

#### 5. 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 arthritis dan penyakit *Chron*.<sup>(76,78)</sup> 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 mengaktivasi 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.<sup>(76,78,87)</sup>

## 6. Penyakit Infeksi

Defisiensi vitamin D dihubungkan dengan berbagai penyakit infeksi seperti: tuberkulosis, HIV dan yang terkait saluran pernapasan.<sup>(88)</sup> 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*.<sup>(88)</sup> Hal ini menyokong hipotesis bahwa batasan vitamin D merupakan faktor bahaya TB. Penelitian Laaksi *et al*<sup>(89)</sup> 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 pembandingan ( $p=0,06$ ).<sup>(89)</sup> Penelitian Bergman *et al*<sup>(90)</sup> 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.<sup>(91)</sup> Kekekuran defisiensi vitamin D di pasien HIV cukup tinggi di negara Eropa Utara, Tengah dan Selatan

serta Israel. Kondisi tersebut berhubungan dengan peningkatan kebahayaan kematian pasien HIV.<sup>(88)</sup>

#### **f. 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.<sup>(92)</sup> *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.<sup>(78)</sup> 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.<sup>(78,93)</sup> Hal yang paling harus diperhatikan dari suplementasi vitamin D sebagai sumber utama vitamin D adalah pajanan sinar matahari atau ultraviolet B.<sup>(92)</sup>

Adapun studi lainnya yang menuliskan bahwa batas harian vitamin D

yang dapat ditoleransi yang diberikan oleh Endocrine Society yaitu 10.000 IU, Institute of Medicine (AS) yang lebih konservatif menganggap suplementasi hingga 4000 IU/hari lebih aman. Otoritas Makanan dan Keamanan Eropa saat ini merekomendasikan untuk tetap di bawah 4000 IU/hari.<sup>(110)</sup> Tidak ada bukti bahwa asupan harian hingga 125 µg (5000 IU) menimbulkan efek samping yang parah. Studi kecil menunjukkan bahwa bahkan konsumsi harian hingga 250 µg (10.000 IU) vitamin D dalam waktu lama tidak menyebabkan efek samping pada orang dewasa yang sehat..<sup>(111)</sup>

Tabel 4 dan 5 menunjukkan rangkuman rekomendasi dosis vitamin D dari berbagai organisasi Kesehatan internasional Dunia.

Table 2. Indications for vitamin D prophylaxis between 1 year and 18 years of life according to several international health organizations.	
Society	Vitamin D Supplementation
The American Academy of Pediatrics (Wagner 2008 [11], Golden 2014 [16])	Wagner 2008: - Teenagers who do not get 400 IU/day of vitamin D through milk or other fortified foods: 400 IU/day. - Children with increased risk of vitamin D, malabsorption, anticonvulsants treatment: 400 IU/day. Golden 2014: Children over one year of age and adolescents: 600 IU/day, obese subjects treated with anticonvulsant drugs, corticosteroids, antifungal or antiretroviral drugs may require 2–4 times the recommended dose of vitamin D.
Endocrine Society (Holick 2011 [17])	600 to 1000 IU/day. Obese subjects treated with anticonvulsant drugs, corticosteroids, antifungals such as ketoconazole and antiretroviral drugs should receive at least 2–3 times the daily requirements of vitamin D for their age.
ESPGHAN (Braegger 2013 [15])	- UL: 2000 IU/day between 1 year and 10 years old, 4000 IU/day between 11 years and 17 years.
Society for Adolescent Health and Medicine (2013) [32]	600 IU/day (400 IU/day–800 IU/day according to the preparations available on the market) in healthy adolescents, and supplementation with minimum 1000 IU/day in adolescents at risk of vitamin D deficiency.
Table 2. <i>Cont.</i>	
Society	Vitamin D Supplementation
United Kingdom Department of Health [19]	All children between 6 months and 5 years: 280 IU/day–340 IU/day. No supplement in children receiving at least 500 mL/day of formula milk enriched with vitamin D.
French company of Pediatrics (Vidailhet 2012 [19])	- In children 18 months–5 years: 2 doses of 80,000 IU or 100,000 IU in winter (November to February) - 6 years to 18 years: 2 doses of 80,000 IU or 100,000 IU in the winter (November to February) or a single dose of 200,000 IU.
A Spanish company of Pediatrics (Martinez Suarez 2012 [20])	Daily intake: 600 IU/day
Central Europe (Płudowski 2013 [21])	- Supplementation with 600 IU/day to 1000 IU/day (depending on body weight) of vitamin D and recommended between September and April. - Supplementation with 600 IU/day to 1000 IU/day (depending on body weight) of vitamin D and recommended throughout the year if good cutaneous production of vitamin D is not guaranteed during the summer. - In obese children and adolescents (BMI > 90th percentile for age and sex) supplementation with 1200 IU/day–2000 IU/day (depending on the severity of obesity) of vitamin D between September and April is recommended. - In obese children and adolescents (BMI > 90th percentile for age and sex) supplementation with 1200 IU/day–2000 IU/day (depending on the severity of obesity) of vitamin D throughout the year is recommended. - UL: 2000 IU/day between 1 year and 10 years old, 4000 IU/day between 11 years and 18 years.
Australia and New Zealand (Paxton 2013 [22])	In subjects 1 year–18 years old with risk factors for vitamin D deficiency: 400U/day or 150,000 IU early autumn.

**Tabel 4.** Anjuran suplementasi vitamin D pada pasien umur 1 – 18 tahun<sup>(94)</sup>

**Table 3.** Indications for vitamin D supplements in the adult population according to the international health organizations.

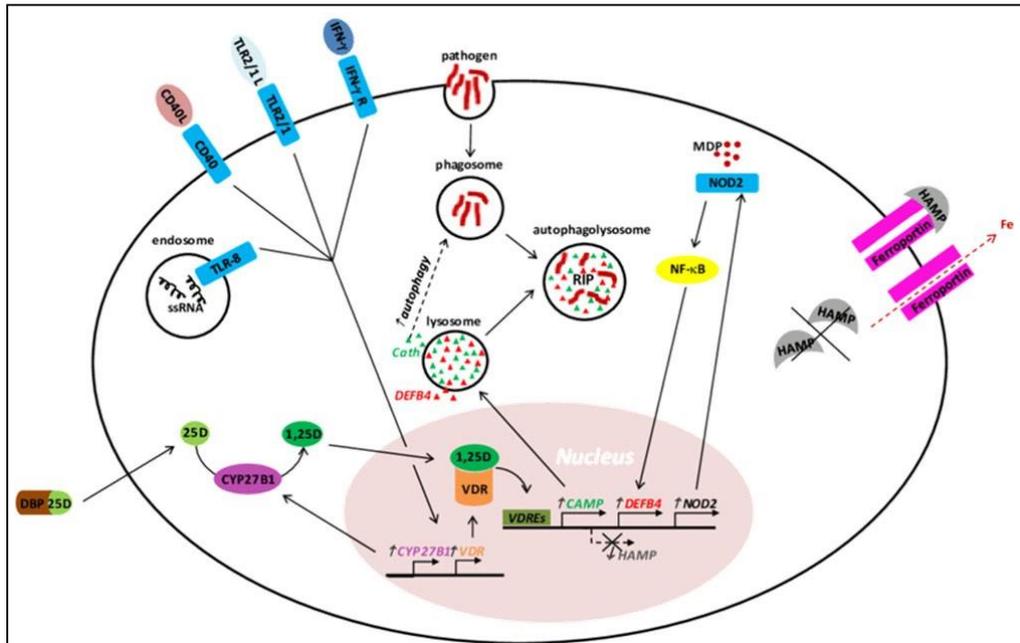
Society	Vitamin D Supplementation
Institute of Medicine (2010 [43])	600 IU/day, 18 years–70 years old 800 IU/day, over 70 years old
Endocrine Society Clinical Practice Guideline (2011 [49])	1500 IU/day–2000 IU/day, over 19 years old
Osteoporosis Australia (2016 [44])	At least 600 IU/day, under 70 years old At least 800 IU/day, over 70 years old Sun avoiders or people at risk of vitamin D deficiency: 1000 IU/day–2000 IU/day
National Osteoporosis Society Practical Guides (2013 [45])	People aged 65 years and over, people who are not exposed to much sun, pregnant and breastfeeding women: 400 IU/day
Italian guidelines for diagnosis, prevention and treatment of osteoporosis (2015 [46])	Baseline vit. D level < 25 nmol/L: cumulative dose 600,000 IU supporting dose 2000 IU/day Baseline vit. D level 25 nmol/L–50 nmol/L: cumulative dose 400,000 IU supporting dose 1000 IU/day Baseline vit. D level 50 nmol/L–75 nmol/L: cumulative dose 100,000 IU supporting dose 800 IU/day

**Tabel 5.** Anjuran suplementasi vitamin D pada pasien dewasa<sup>(94)</sup>

Hypervitaminosis D simptomatik atau keracunan vitamin D ditandai dengan peningkatan konsentrasi 25(OH)D yang nyata (biasanya >150 ng/ml) yang bertepatan dengan normal atau sedikit meningkat 1,25(OH)2D, hiperkalsemia, hiperkalsiuria dan penekanan PTH. Manifestasi klinis keracunan vitamin D terkait hiperkalsemia dan termasuk: kelelahan, kelemahan, kebingungan, kesulitan konsentrasi, mengantuk, apatis, muntah, konstipasi, poliuria, polidipsia, kelainan pada elektrokardiogram (interval Q-T berkurang) dan lainnya.<sup>(125)</sup>

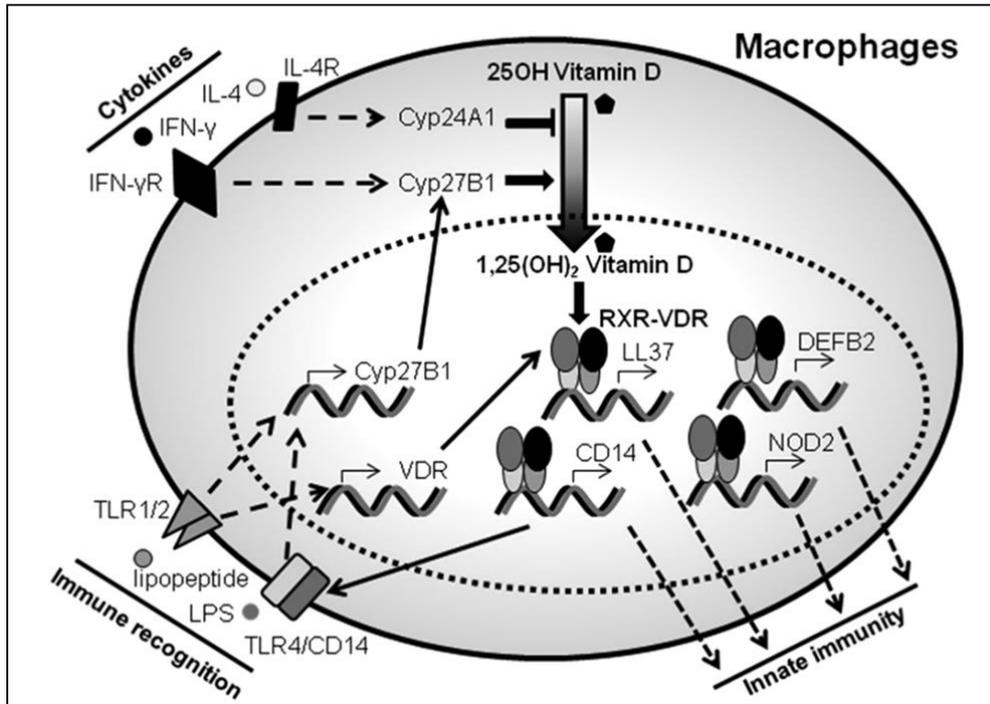
**g. Vitamin D terhadap Toll Like Receptor**

Dalam skema dapat kita lihat Model yang diusulkan dari jalur antimikroba yang bergantung pada vitamin D.<sup>(95)</sup>



**Gambar 11.** Vitamin D terhadap TLR pada sistem imun. <sup>(95)</sup>

Toll-like receptor (TLR)-2/1 ligan, ligan TLR-8 (mekanisme imun bawaan), Dengan mekanisme aksi Autofagi dan Fagolisosom serta mekanisme lain seperti yang telah dijelaskan sebelumnya. Kemudian interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) dan ligan CD40 (CD40L) (mekanisme imun didapat) menginduksi respons antimikroba pada monosit/makrofag manusia melalui jalur sinyal yang berbeda.<sup>(95)</sup>



**Gambar 12.** Interaksi antara sitokin/TLR dan jalur vitamin D dalam makrofag dan perannya dalam fungsi makrofag.<sup>(96)</sup>

Gambar 12. menunjukkan IL-4 menghambat jalur vitamin D dalam makrofag melalui induksi Cyp24A1. IFN- $\gamma$  dan TLR mempromosikan jalur vitamin D dalam makrofag melalui induksi Cyp27B1 dan jalur lainnya. Sementara itu, vitamin D yang diaktifkan meningkatkan LL37, DEFEB2, CD14, NOD dan jalur lain untuk mengatur peradangan makrofag dan kekebalan bawaan.<sup>(96)</sup>

Bagaimana dengan Interaksi Vitamin D terhadap TLR pada Spondilitis TB. *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.<sup>(12,13)</sup>

*Vitamin D* dalam bentuk aktifnya *1,25-hydroxyvitamin D*, memiliki aktivitas yang kompleks dalam sistem imun tubuh dengan menginduksi dan

menghambat suatu proses untuk menghancurkan MTB.<sup>(14)</sup> Vitamin D sendiri dalam dalam sistem imun terhadap Mtb secara umum melalui beberapa mekanisme, antara lain: Pertama Fagolisosom seperti yang diungkapkan oleh *Chocano-Bedoya P, 2009* Peran penting vitamin D dalam respon imun, memproduksi LL-37 yang akan menginduksi *fagolisosom terhadap Mtb*.<sup>(15)</sup> Kedua *Autofagi dan vitamin D mediated innate immunity seperti yang diungkapkan Yuk JM dkk, 2009* dimana *1,25-dihydroxyvitamin D* menginduksi terjadinya autofagi dalam monosit. *Autofagi dan vitamin D mediated innate immunity* dapat memberikan perlindungan terhadap infeksi *Mycobacterium tuberculosis* sehingga mencegah bakteri untuk menimbulkan kerusakan lebih lanjut.<sup>(16)</sup> *Ketiga meningkatkan respon Nitrogen Oxide (NO), and Reactive Oxygen Species (ROS) seperti yang diungkapkan oleh Yang dkk, 2009* Vitamin D dapat meningkatkan fungsi *Nitrogen Oxide (NO), and Reactive Oxygen Species (ROS)* dalam mengeliminasi *Mycobacterium Tuberculosis*.<sup>(17)</sup> *Keempat Apoptosis seperti yang diungkapkan oleh Wahyunitisari dkk, 2017* Vitamin D eksogen meregulasi *apoptosis* yang dimediasi caspase. Ini adalah kematian sel terprogram tanpa menyebabkan reaksi inflamasi. Vitamin D memiliki peran yang bermanfaat dalam pengobatan TB.<sup>(18)</sup>

### C. Peran TLR melawan TB

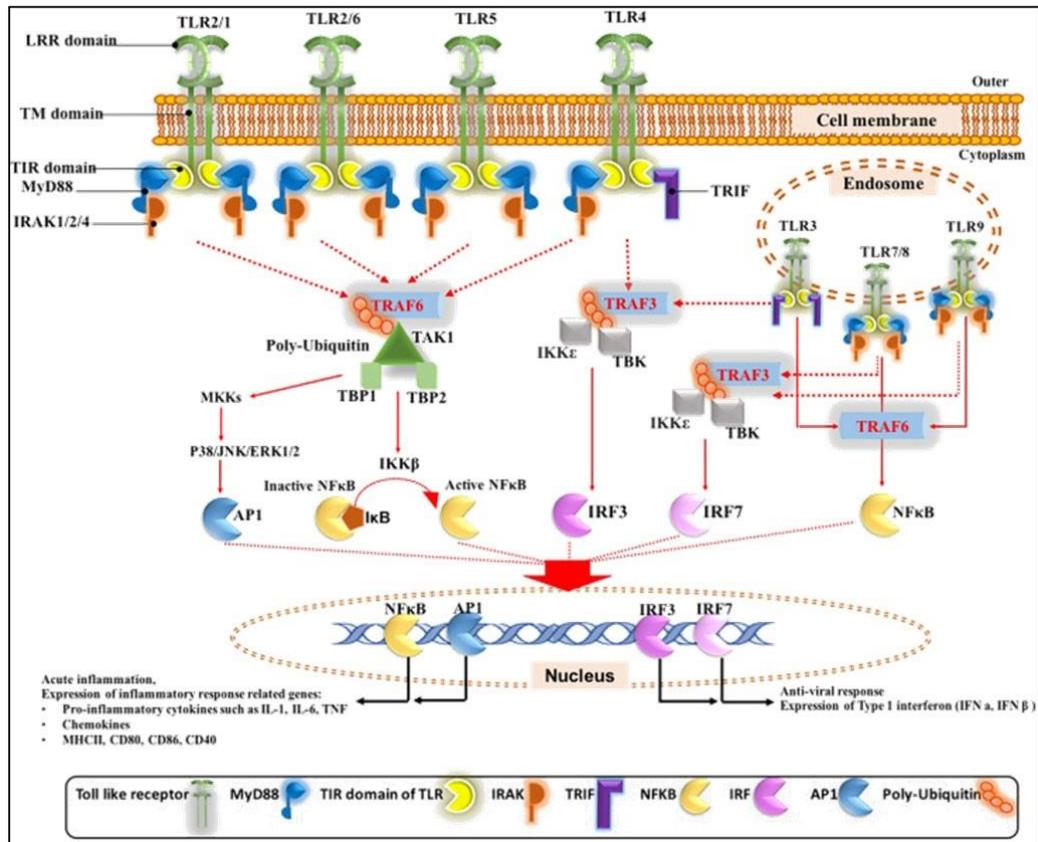
#### a. *Toll Like Receptor*

TLRs, sebuah kelompok dari reseptor yang mencakup membran tunggal dimana 1 sampai 10 telah ditemukan pada manusia, yang diekspresikan dalam sel imun dan non-imun.<sup>(97,98)</sup> TLR umumnya memainkan peran penting baik dalam respon imun bawaan dan inisiasi imunitas adaptif terhadap Mikobakterium tuberculosis (Mtb).

Toll like reseptor (Toll-like receptors / TLRs) adalah keluarga protein yang diekspresikan baik pada permukaan sel ekstra seluler (TLR1, 2, 4, 5, 6) atau dalam sitosol atau pada membran endosom (TLR3, 7, 8, 9) makrofag dan sel dendritik. TLR memainkan peran kunci dalam respon imun bawaan terhadap agen infeksi melalui diskriminasi *self pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) seperti lipopolisakarida (LPS), asam teikoat, dan *surface lipoprotein* dan memulai jalur transduksi sinyal NF- $\kappa$ B<sup>(8)</sup>. Gambar 13 menunjukkan Struktur dan jalur pensinyalan TLR, TLR terdiri dari tiga domain pertama Ekstra-seluler atau N-terminal domain yang bertanggung jawab untuk pengenalan ligan, kedua Intra-seluler atau C-terminal wilayah yang berkontribusi pada kaskade pensinyalan pada aktivasi. Ketiga Wilayah transmembran yang terlibat dalam dimerisasi dan stabilisasi TLR. Semua TLR membentuk struktur hetero atau homo-dimer pada pengikatan ligan. Pensinyalan TLR menginduksi spektrum respons intraseluler yang luas yang menghasilkan produksi sitokin pro-inflamasi atau anti-virus. Sebagian besar TLR menggunakan MyD88 untuk memulai jalur pensinyalan hilir, kecuali untuk TLR3 yang hanya berinteraksi dengan TRIF.

TLR4 menggunakan kedua jalur pensinyalan yang bergantung pada MyD88 atau TRIF. MyD88 terdiri dari dua domain utama termasuk domain TIR di terminal-C yang berinteraksi dengan domain TIR di ekor sitoplasma TLR, dan domain kematian di terminal-N yang merekrut IRAK termasuk IRAK4 dan IRAK10.<sup>(103)</sup> Untuk lebih jelasnya berikut akan dijelaskan peran masing – masing TLRs pada sistem imunitas bawaan (*innate immunity*)

*Parales, Navas 2013* TLR3 mengenali antigen dari berbagai bagian tubuh namun paling banyak ditemukan pada bagian usus halus (duodenum) dan memproduksi NF-kappaB dan tipe I interferon untuk regulasi sistem imun tubuh, terutama pada infeksi dari virus.<sup>(99)</sup> *Petes dkk, 2017* TLR7 adalah sensor imun bawaan endosom yang mampu mendeteksi asam ribonukleat untai tunggal. Induksi interferon tipe I yang dimediasi TLR7 dan produksi sitokin inflamasi lainnya penting dalam respons imun antivirus. Ditemukan di paru, plasenta dan ginjal.<sup>(100)</sup> *Moens dkk, 2019*, TLR8 memiliki peranan saat antigen Mycobacterium tuberculosis masuk ke tubuh, sel dendritik akan aktif dengan adanya sinyal dari TLR8 dan merangsang terjadinya proses inflamasi seperti IRF5 and production of IFN $\beta$ , IL-12p70, and TNF ditemukan pada paru dan darah.<sup>(101)</sup> *Faridgohar dkk, 2017*, TLR9 akan berinteraksi dengan DNA dari Mtb dan merangsang terjadinya proses inflamasi via sel dendritik. Rangsangan inflamasi dari TLR9 akan memproduksi IL-12 yang akan dependen pada TLR9. Pada infeksi Mtb dengan host, TLR9 memiliki peranan penting untuk mencegah terjadinya infeksi terutama pada tuberkulosis paru dan meningitis tuberkulosis.<sup>(102)</sup>



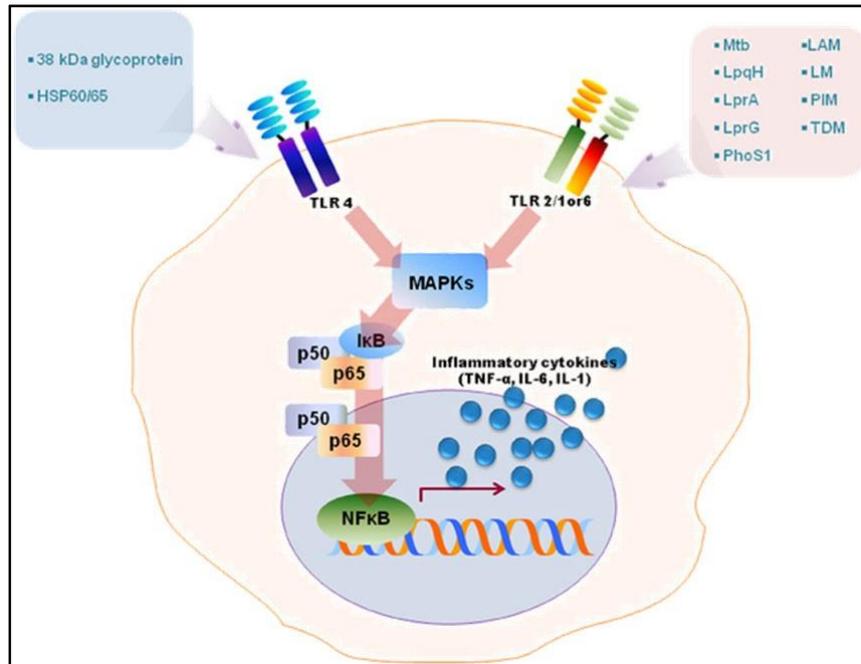
**Gambar 13.** Struktur dan jalur pensinyalan TLR<sup>(103)</sup>

*Yang dkk, 2017* TLR5 berfungsi untuk mengenali flagelin (bagian flagella dari bakteri) dan diekspresikan di bagian epitel dan sel imun (Dendritik, Makrofag), dan mengaktifkan NFκb dan TNF-a ditemukan pada bagian respiratory tract, gastrointestinal, serta dorsal root ganglion.<sup>(103)</sup> *Schurz dkk, 2015* TLR1 dan TLR6 berpasangan dengan TLR2 untuk membentuk heterodimer yang berfungsi untuk mengenali berbagai jenis ligand dan dapat diekspresikan oleh Mtb. Dengan adanya defek pada TLR1 maupun TLR6, dapat terjadi kecacatan aktivasi juga dari TLR2 yang pada akhirnya akan berefek negatif pada sistem imun tubuh.<sup>(104)</sup> Hal yang sama juga kurang lebih terjadi pada TLR10, fungsinya mengenali berbagai jenis ligand dan dapat diekspresikan oleh Mtb. *Li dkk, 2020*

Pada pasien dengan spinal tuberculosis, kerusakan pada tulang disebabkan adanya perubahan dari fungsi osteoklas, yakni terjadinya osteoclastogenesis. Pada penelitian ini didapatkan bahwa bakteri MTB mengeluarkan Lipoarabinomannan (LAM) yang mengaktivasi Toll-like Receptor 2 dan 4 untuk merangsang terjadinya osteoclastogenesis serta inflammatory response dengan mengaktivasi inflammatory cytokine seperti TNF- $\alpha$ , Interleukin-1, 6, 12, 18, 23 serta iNoS (Nitric Oxide).<sup>(106)</sup>

***b. Toll Like Receptor 2 dan 4 Terhadap MTb***

Diantara banyaknya TLR yang berperan dalam tubuh sebagai system imunitas bawaan terhadap bakteri Mtb, TLR 2 dan 4 adalah TLR ***yang paling banyak diteliti dan dilaporkan*** terkait dengan bakteri Mtb. **Berikut adalah Model skema untuk aktivasi TLR oleh antigen mikobakteri yang beragam (Gambar 14)**. TLR terlibat dalam pengenalan dan respons bawaan dalam sel imun bawaan terhadap banyak antigen mikobakteri. Beberapa antigen mikobakteri termasuk LpqH, lipoarabinomannan (LAM), lipomannan (LM), antigen 38-kDa, LprG, LprA, PhoS1, trehalose dimycolate (TDM), phosphatidylinositol mannoside (PIM) mengaktifkan ***TLR2/1 atau 6***, sedangkan ***TLR4 mengenali heat shock protein (HSP) 60/65 dan antigen 38-kDa***. ***Aktivasi TLR oleh antigen mikobakteri memimpin jalur pensinyalan intraseluler yang berpuncak pada produksi proinflamasi pada makrofag dan sel dendritik melalui jalur MAPK dan NF- $\kappa$ B.***<sup>(108)</sup>



**Gambar 14.** Aktivasi TLR oleh antigen mikobakteri yang beragam<sup>(108)</sup>

Dalam beberapa penelitian mengungkapkan peran TLR 2 dan 4 antara lain; *Quesniaux dkk, 2004 Reseptor kunci yang mengenali antigen mikobakteri dan mengaktifkan makrofag dan sel dendritik diyakini sebagai Toll-Like Receptors (TLRs)*. Pengenalan seluruh mikobakteri dan lipoarabinomannans mikobakteri yang dimurnikan, lipomannans, phosphatidyl-myo-inositol mannoside, dan lipoprotein 19-kDa oleh *TLR2*, dan sampai batas tertentu, *TLR4* juga ikut serta. Sebagian besar penelitian mendalilkan bahwa respons proinflamasi dihasilkan oleh karena interaksi ini.<sup>(9)</sup> *Wani dkk, 2021* pada sebuah penelitian menemukan bahwa *TLR-4 (Thr/Ile)* dan *TLR-2 (Del/Del)* bertindak sebagai faktor risiko yang signifikan untuk predisposisi tuberkulosis ekstrapulmoner pada populasi etnis Kashmir.<sup>(10)</sup> *Salih dkk, 2020* Up-regulasi *TLR-2* dan *TLR-4* karena Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) mungkin terlibat dalam proses infeksi

tuberkulosis pada individu Sudan.<sup>(11)</sup> Menanggapi hal tersebut secara jumlah publikasi mengenai TLR 2 dan 4 terhadap Mtb apalagi dikaitkan dengan spondylitis tuberculosis masih minim/tidak banyak.

#### **D. Interaksi Vitamin D, TLR-2 dan 4 pada Spondilitis TB**

Keterkaitan Vitamin D terhadap TLR 2 dan 4 dan Spondilitis TB, berikut dijabarkan dalam beberapa publikasi, antara lain : *Bickle D, 2009, Holick MF, 2010 Vitamin D memiliki peran penting dalam meningkatkan imunitas bawaan.* Sistem imun bawaan melibatkan aktivasi reseptor pengenalan pola transmembran seperti *Toll-Like Receptors (TLRs)* yang berinteraksi dengan protein patogen spesifik.<sup>(19,20)</sup> *Ojaimi dkk, 2013, Studi percontohan ex-vivo, menambahkan bukti klinis yang mendukung kemungkinan peran penting vitamin D dalam kekebalan bawaan. Vitamin D >100 nmol/L pasca suplementasi, ekspresi TLR2 pada Peripheral blood mononuclear cells (PBMC) meningkat secara signifikan, tidak ada perubahan pada ekspresi TLR4 atau CD86,*<sup>(21)</sup> *Panwar dkk, 2016 Kekurangan vitamin D dan polimorfisme gen VDR secara signifikan lebih umum pada orang dengan tuberkulosis paru dan tulang belakang. Mereka mungkin, secara terpisah atau bersama-sama, memberikan kerentanan terhadap tuberkulosis paru dan tulang belakang serta tidak mendapatkan hasil yang berbeda secara signifikan untuk polimorfisme gen TLR-2.*<sup>(22)</sup> *Fang, 2019 Toll-like receptor (TLR) yang ada dalam makrofag meningkatkan konversi 25-hydroxyvitamin D yang tidak aktif menjadi 1,25-hydroxyvitamin D yang aktif. Aktivasi dari TLR akan menghasilkan defensin-2 dan cathelicidin: kedua peptide antimikroba diatur oleh 1,25-hydroxyvitamin D*

untuk melindungi makrofag yang telah terinfeksi dan menghentikan pertumbuhan bakteri secara *in vitro*.<sup>(14)</sup> Tang dkk, 2017 Adanya hubungan antara defisiensi vitamin D dan klasifikasi patologis tuberkulosis tulang belakang, yang diduga terkait dengan perubahan patologis. Metode patologis, imunohistokimia, dan biologi molekuler diperlukan untuk mengeksplorasi hubungan antara defisiensi vitamin D dan mekanisme imunopatologis tuberkulosis tulang belakang.<sup>(23)</sup> Rajasa dkk, 2018 Pemberian suplemen vitamin D3 800 International Units (IU) meningkatkan kemanjuran OAT dalam pengobatan tuberkulosis tulang belakang.<sup>(24)</sup> Fang, 2019 Pemberian OAT yang dikombinasikan dengan vitamin D terhadap pasien spondylitis TB memiliki efek dan manfaat yang signifikan. Dosis vitamin D yang diberikan 2 kapsul (800 IU) per hari selama 8 minggu dapat meningkatkan efek terapeutik OAT pada pasien dengan spondylitis TB.<sup>(14)</sup>

### E. Matriks Penelitian

No	Penulis	Judul Penelitian	Variabel Penelitian	Tujuan Penelitian	Kesimpulan
1	Yung-Che Chen, Chang-Chun Hsiao, Chung-Jen Chen, et al, 2010	Toll-like receptor 2 gene polymorphisms, pulmonary tuberculosis, and natural killer cell counts	pasien TB Paru, variable control pasien yang sehat	Untuk menginvestigasi apakah toll-like receptor 2 dapat mempengaruhi kecurigaan terhadap TB paru, termasuk fenotipnya serta limfosit dalam darah	Genetik TLR2 polymorphisms mempengaruhi kecurigaan terhadap TB Paru. Varian dari TLR2 memiliki peran pada fenotipe perkembangan TB paru, kemungkinan dengan dikontrol ekspansi dari sel NK
3	Oguz Oben Biyikli, Aysegul Baysak, Gulfem Ece, et al 2016	Roll of Toll-Like Receptors in Tuberculosis Infection	Pasien tuberculosis aktif dengan pemeriksaan radiologis, mikrobiologis dan pemeriksaan fisis.  Variable control: pasien yang tidak menunjukkan gejala	Mengetahui hubungan polimorfis Toll Like receptor (TLR) dengan proses infeksi	19 dari 29 sampel pasien infeksi tuberculosis memiliki polimorfis TLR-2, dan 20 dari 100 pasien sehat memiliki polimorfis TLR 2(P<0,001). Polimorfis TLR 4 dan

			tuberculosis radiologis, mikrobiologis dan pemeriksaan fisis		alel interferon gamma tidak memiliki korelasi statistik
4	Panwar Ajay  , Ravindra Kumar, Hardep Singh Malhotra, et al, 2016	25-Hydroxy Vitamin D, Vitamin D Receptor and Toll Like Receptor 2 Polymorphisms in Spinal Tuberculosis	Variabel dependen: Pasien dengan spinal tuberculosis dan tuberculosis paru,  Variabel independent: Status vitamin D, polimorfis VDR (Vitamin D Receptor) dan gen TLR 2 pada spinal tuberculosis	Mengetahui hubungan Status vitamin D, polimorfis VDR (Vitamin D Receptor) dan gen TLR 2 pada pasien tuberculosis spinal, dan tuberculosis paru	Defisiensi vitamin D dan polimorfis gen TLR 2 signifikan secara prevalensi pada pasien tuberculosis spinal, dan tuberculosis paru
5	Farzad Khademi, Mohammad Derakshman, Ramin Sadeghi. 2015	The Role of Toll Like Receptor Gene Polymorphisms in Tuberculosis Susceptibility: a systemic review and meta analysis	Variabel dependen: pasien suspek tuberculosis  Variabel independent: Polimorfis gen Toll Like Receptor (TLR)	Mengetahui polimorfis nukleotida yang paling banyak dari varian TLR dan untuk mengevaluasi hubungan antara polimorfisnya dengan suspek tuberculosis	Ada hubungan antara polimorfi TLR dengan resiko tuberculosis
6	Kathwar A Mohammed Salih,	Role of Toll Like Receptor 2 and 4 (TLR 2 and TLR 4) in	Variabel dependen: Penderita tuberculosis	Mengukur sel TLR2 dan TLR4 pada penderita tuberculosis aktif,	Peningkatan kadar TLR 2 dan TLR 4

Eltahur A. G. Khalil Ahmed M Musam et al. 2020	Suspectibility and Resistance to Mycobacterium Tuberculosis Infection among Sudanese Patients	aktif  Variabel independent: Laju endap darah, TLR 2, TLR 4	latent tuberculosis dan pasien sehat. Serta mengetahui hubungan TLR 2 dan TLR 4 terhadapat pasien tuberkulosis	berpengaruh terhadap proses infeksi tuberculosis di Sudan
--	--	---	---	---

**Tabel 6.** Matriks penelitian terdahulu

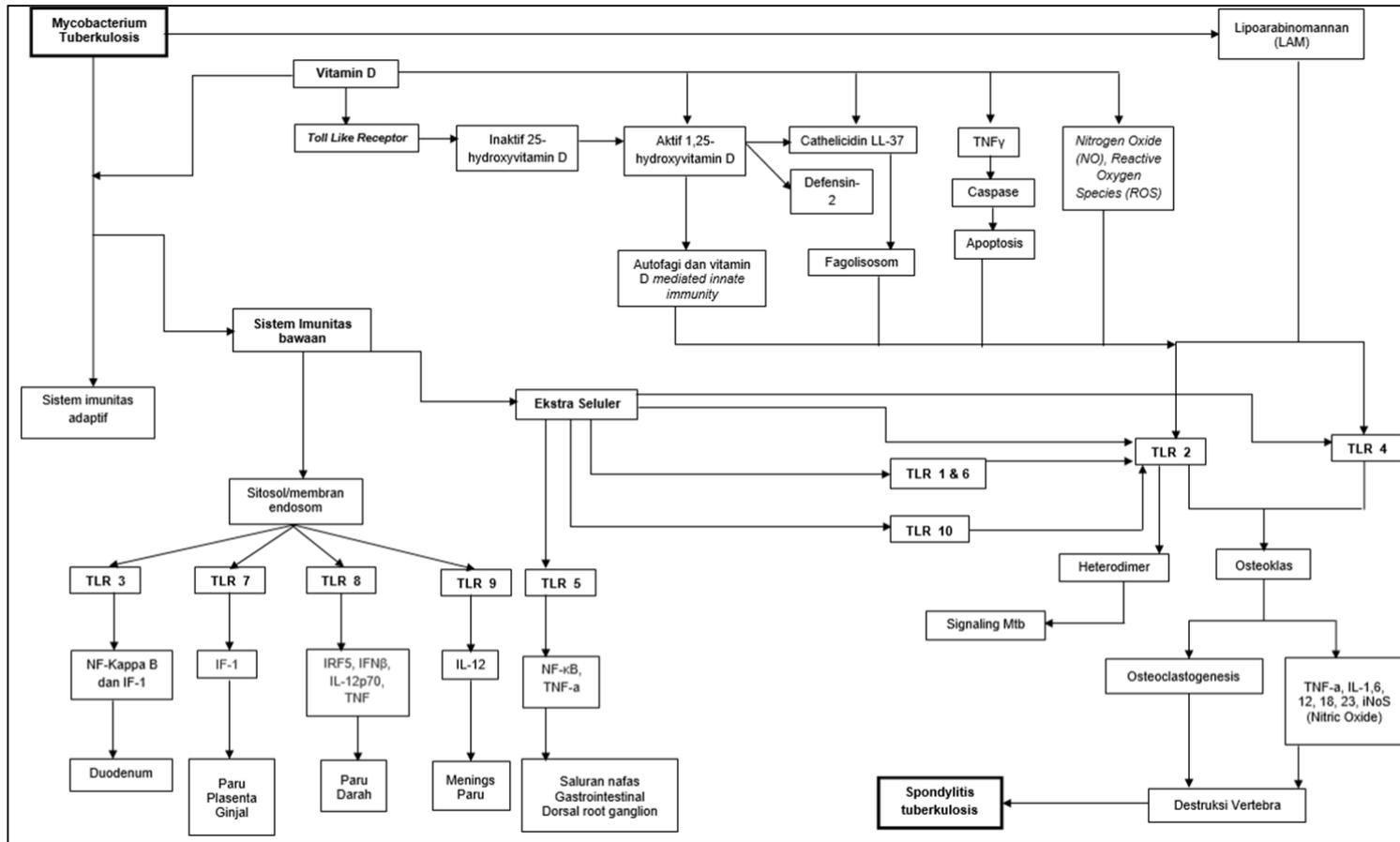
## **F. Perbedaan dengan Penelitian Terdahulu**

Pada penelitian Pengaruh Suplementasi Vitamin D Terhadap Imunitas Pasien Spondilitis Tuberkulosis Melalui Indikator Pemeriksaan Imunoserologi *Toll Like Receptor-2(TLR-2)*, 4 dan Hasil Klinis

Vitamin D dan TRL-2, 4 dan Hasil klinis merupakan variable pilihan untuk penelitian kami, karena secara relatif kurang dipelajari serta belum ada yang meneliti keterkaitan langsung atau hubungan antar keduanya. Pada penelitian terdahulu hanya memeriksa kadar Vitamin D dan TRL-2, TLR 4 tanpa mencari pengaruh intervensi pemberian Vitamin D terhadap TRL-2 dan 4 baik dari *segi dosis, durasi interval pemberian serta pengaruh juga efektifitasnya begitu pun tidak adanya data hasil klinis (Clinical Outcome)*.

Subjek penelitian pada penelitian terdahulu subjek penelitian hanya dilakukan pada pasien tuberculosis paru / Tuberkulosis ekstra paru lainnya sedangkan pada pasien *tuberkulosis tulang belakang/Spondilitis Tuberculosa* belum pernah dilakukan.

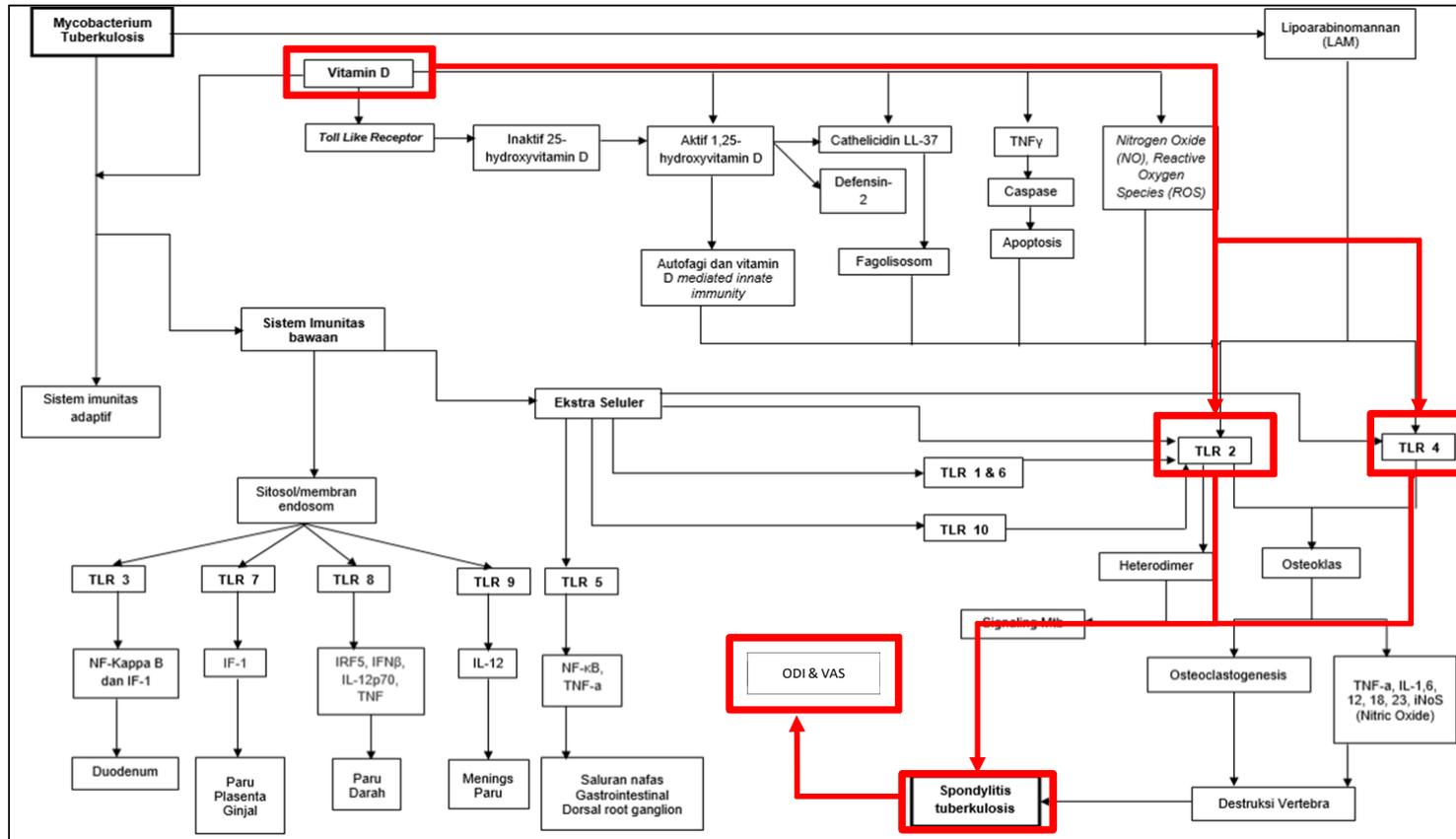
## G. Kerangka Teori



Gambar 15. Kerangka Teori Penelitian

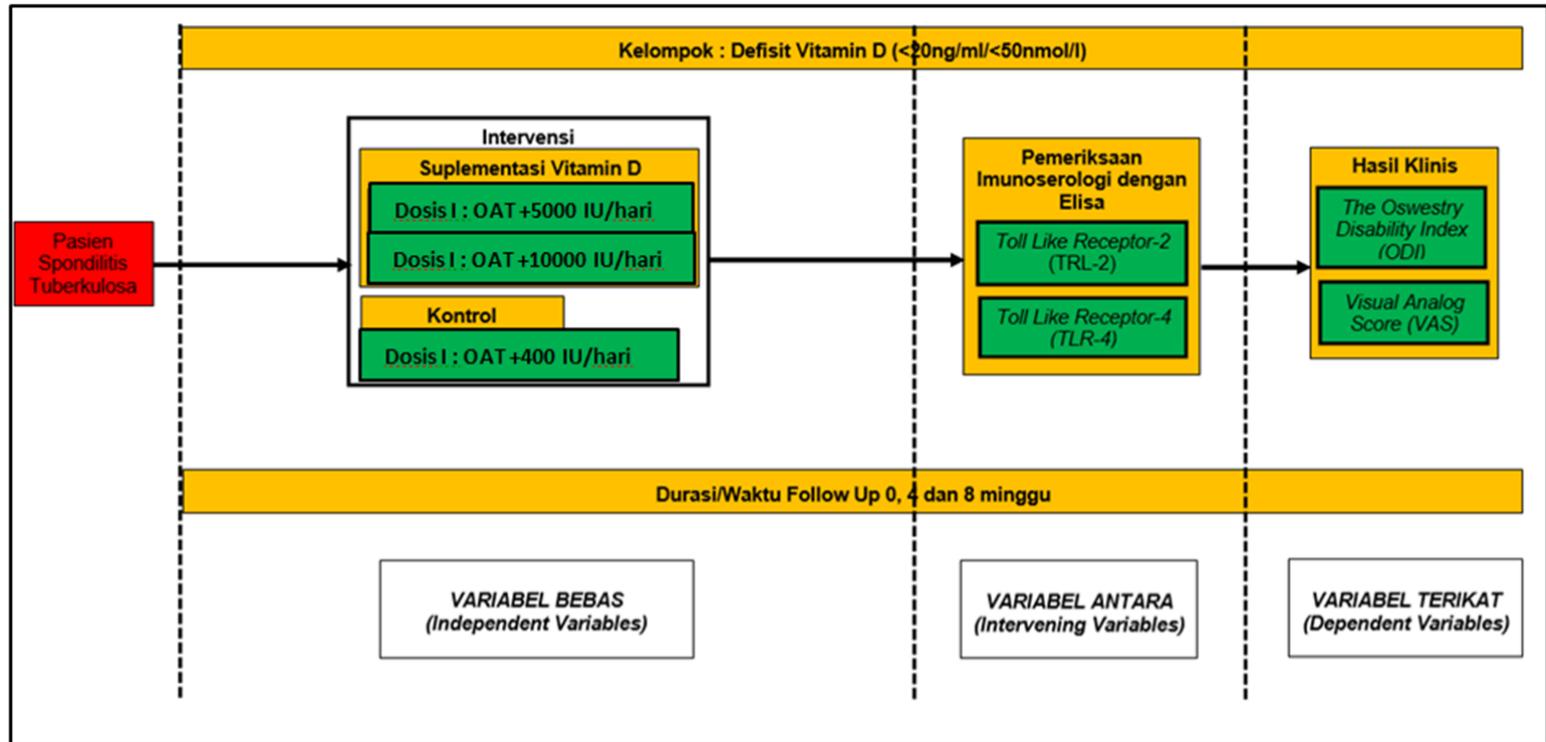
## H. Mapping Teori

Berdasarkan uraian yang telah dijelaskan sebelumnya terdapat beberapa teori yang mewakili 5 variabel :



Gambar 16. Mapping Teori Penelitian

## I. Kerangka Konsep



Gambar 17. Kerangka Konsep Penelitian

## **J. Hipotesis**

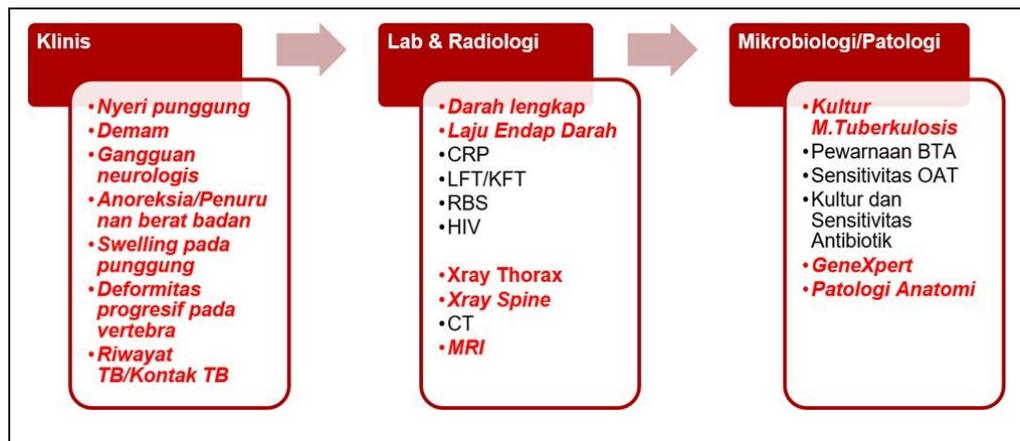
Berdasarkan rumusan masalah dari uraian yang dikemukakan, maka diajukan hipotesis dalam penelitian ini sebagai berikut:

1. Terdapat perbandingan yang signifikan antara kadar vitamin D, Toll Like Receptor-2 dan 4 serta hasil klinis pasien spondilitis Tuberkulosis sebelum dan setelah pemberian 4 dan 8 minggu suplementasi vitamin D Pada dosis I, II dan kontrol.
2. Terdapat pengaruh signifikan Suplementasi vitamin D terhadap Toll Like Receptor-2, 4 dan hasil klinis pasien spondilitis Tuberkulosis sebelum dan setelah pemberian 4 dan 8 minggu suplementasi vitamin D Pada dosis I, II dan kontrol

## K. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif

### a. Spondilitis Tuberkulosis

Spondilitis tuberculosis adalah infeksi pada vertebra yang disebabkan oleh bakteri mikobakterium tuberculosis. Diagnosis pasien spondilitis tuberculosis ditegakkan berdasarkan kriteria diagnosis antara lain :



**Gambar 18.** Alur diagnosis pasien spondilitis tuberculosis

Tulisan bertanda merah adalah prosedur yang rutin dilakukan dalam praktek klinis sehari – hari. Dan merupakan prosedur minimal yang diperlukan dalam menegakkan diagnosis.

### b. Vitamin D

Adalah kadar Vitamin D 25-OH total dalam tubuh, kadar ini menunjukkan vitamin D 25-OH total dalam darah. Pemeriksaan kadar vitamin D 25-OH total adalah tes darah, prosedurnya meliputi pengambilan darah vena dan pemeriksaan sampel di laboratorium, menggunakan metode *ELISA*. Kadar vitamin D yang diukur berdasarkan kadar D 25-OH dihitung dalam satuan nanomol/liter

(nmol/L) atau nanogram/mililiter (ng/mL). Hasil pemeriksaan dikategorikan sebagai berikut ini:

- Defisiensi/kekurangan vitamin D: kurang dari 30 nmol/L (12 ng/mL)
- Potensi kekurangan: antara 30 nmol/L (12 ng/mL) dan 50 nmol/L (20 ng/mL)
- **Kadar normal: antara 50 nmol/L (20 ng/mL) dan 125 nmol/L (50 ng/mL)**
- Kadar tinggi: lebih tinggi dari 125 nmol/L (50 ng/mL)

Tulisan bertanda tebal adalah *Cut off* kurang dari 50 nmol/L (20 ng/mL) adalah nilai yang dijadikan patokan pasien dikatakan kekurangan/defisiensi vitamin D dan dijadikan sample untuk memulai suplementasi vitamin D. Satuan yang dipilih adalah Nanogram per mililiter (ng/mL) Disamakan dengan satuan yang digunakan pada pemeriksaan TLR sekalipun hasil keluar dengan Nanomol perliter (nmol/Liter) maka akan dikonversi ke Nanogram per mililiter (ng/mL)

### **c. Suplementasi Vitamin D**

Adalah pemberian terapi suplementasi Vitamin D disamping terapi utama OAT, kepada pasien yang mengalami defisiensi Vitamin D dengan kadar Vitamin D 25-OH total dalam tubuh kurang dari 50 nmol/L atau 20 ng/mL yang dibuktikan dengan pemeriksaan Vitamin D 25-OH total darah. Vitamin D yang diberikan adalah bentuk **Cholecalciferol (D3) tablet 400 dan 5000 IU**. Adapun dosis yang diberikan antara lain :

- **Dosis I : 5000 IU/Hari + OAT**

- **Dosis II** : 10000 IU/Hari + OAT
- **Kontrol** : OAT+400 IU/hari



**Gambar 19.** Vitamin D (Bentuk dagang)

**c. Toll Like Receptor-2 dan 4**

Reseptor seperti tol (TLR) diuji secara independen dengan stimulasi dengan ligan spesifik TLR serum manusia rekombinan dari Kit spesifik yaitu:

- Human TLR2 ELISA Kit No katalog: LS-F12773, LSBio, USA
- Human TLR4 ELISA Kit No katalog: LS-F22086, LSBio, USA

Sampel dibaca menggunakan metode ELISA pada panjang gelombang 450 nm dalam waktu 30 menit. **Konsentrasi TLR2 dan TLR4 dicatat dalam satuan Nanogram permililiter (ng/ml).**

**d. Hasil Klinis**

Hasil klinis pasien diukur menggunakan dua alat berupa *The Oswestry Disability Index (ODI)* dan *Visual Analogue Score (VAS)* yang dijabarkan sebagai berikut :

- ***Oswestry Disability Index (ODI)***

ODI merupakan alat ukur yang berisi daftar pertanyaan atau kuisisioner yang dirancang untuk memberikan informasi seberapa besar tingkat disabilitas Nyeri Punggung Bawah dalam melakukan aktifitas sehari-hari. Kuisisioner terdiri dari 10 sesi, tiap sesi berisi 6 pertanyaan dengan skor terendah 0 dan skor tertinggi 5 dimana total skor 0 – 50, Hasil perhitungan dimasukkan dalam persamaan :

$$\frac{\text{Skor poin total}}{\text{Jumlah kondisi yang terisi} \times 5} \times 100 = \dots\dots$$

**Gambar 20.** Persamaan untuk Skor *Oswestry Disability Index*

Berikut lampiran kuisisioner ODI,

<p><b>Section 1 – Pain intensity</b></p> <p><input type="checkbox"/> I have no pain at the moment</p> <p><input type="checkbox"/> The pain is very mild at the moment</p> <p><input type="checkbox"/> The pain is moderate at the moment</p> <p><input type="checkbox"/> The pain is fairly severe at the moment</p> <p><input type="checkbox"/> The pain is very severe at the moment</p> <p><input type="checkbox"/> The pain is the worst imaginable at the moment</p> <p><b>Section 2 – Personal care (washing, dressing etc)</b></p> <p><input type="checkbox"/> I can look after myself normally without causing extra pain</p> <p><input type="checkbox"/> I can look after myself normally but it causes extra pain</p> <p><input type="checkbox"/> It is painful to look after myself and I am slow and careful</p> <p><input type="checkbox"/> I need some help but manage most of my personal care</p> <p><input type="checkbox"/> I need help every day in most aspects of self-care</p> <p><input type="checkbox"/> I do not get dressed, I wash with difficulty and stay in bed</p>	<p><b>Section 3 – Lifting</b></p> <p><input type="checkbox"/> I can lift heavy weights without extra pain</p> <p><input type="checkbox"/> I can lift heavy weights but it gives extra pain</p> <p><input type="checkbox"/> Pain prevents me from lifting heavy weights off the floor, but I can manage if they are conveniently placed eg. on a table</p> <p><input type="checkbox"/> Pain prevents me from lifting heavy weights, but I can manage light to medium weights if they are conveniently positioned</p> <p><input type="checkbox"/> I can lift very light weights</p> <p><input type="checkbox"/> I cannot lift or carry anything at all</p> <p><b>Section 4 – Walking*</b></p> <p><input type="checkbox"/> Pain does not prevent me walking any distance</p> <p><input type="checkbox"/> Pain prevents me from walking more than 1 mile</p> <p><input type="checkbox"/> Pain prevents me from walking more than 1/2 mile</p> <p><input type="checkbox"/> Pain prevents me from walking more than 100 yards</p> <p><input type="checkbox"/> I can only walk using a stick or crutches</p> <p><input type="checkbox"/> I am in bed most of the time</p>
<p><b>Section 5 – Sitting</b></p> <p><input type="checkbox"/> I can sit in any chair as long as I like</p> <p><input type="checkbox"/> I can only sit in my favourite chair as long as I like</p> <p><input type="checkbox"/> Pain prevents me sitting more than one hour</p> <p><input type="checkbox"/> Pain prevents me from sitting more than 30 minutes</p> <p><input type="checkbox"/> Pain prevents me from sitting more than 10 minutes</p> <p><input type="checkbox"/> Pain prevents me from sitting at all</p> <p><b>Section 6 – Standing</b></p> <p><input type="checkbox"/> I can stand as long as I want without extra pain</p> <p><input type="checkbox"/> I can stand as long as I want but it gives me extra pain</p> <p><input type="checkbox"/> Pain prevents me from standing for more than 1 hour</p> <p><input type="checkbox"/> Pain prevents me from standing for more than 30 minutes</p> <p><input type="checkbox"/> Pain prevents me from standing for more than 10 minutes</p> <p><input type="checkbox"/> Pain prevents me from standing at all</p> <p><b>Section 7 – Sleeping</b></p> <p><input type="checkbox"/> My sleep is never disturbed by pain</p> <p><input type="checkbox"/> My sleep is occasionally disturbed by pain</p> <p><input type="checkbox"/> Because of pain I have less than 6 hours sleep</p> <p><input type="checkbox"/> Because of pain I have less than 4 hours sleep</p> <p><input type="checkbox"/> Because of pain I have less than 2 hours sleep</p> <p><input type="checkbox"/> Pain prevents me from sleeping at all</p>	<p><b>Section 8 – Sex life (if applicable)</b></p> <p><input type="checkbox"/> My sex life is normal and causes no extra pain</p> <p><input type="checkbox"/> My sex life is normal but causes some extra pain</p> <p><input type="checkbox"/> My sex life is nearly normal but is very painful</p> <p><input type="checkbox"/> My sex life is severely restricted by pain</p> <p><input type="checkbox"/> My sex life is nearly absent because of pain</p> <p><input type="checkbox"/> Pain prevents any sex life at all</p> <p><b>Section 9 – Social life</b></p> <p><input type="checkbox"/> My social life is normal and gives me no extra pain</p> <p><input type="checkbox"/> My social life is normal but increases the degree of pain</p> <p><input type="checkbox"/> Pain has no significant effect on my social life apart from limiting my more energetic interests eg. sport</p> <p><input type="checkbox"/> Pain has restricted my social life and I do not go out as often</p> <p><input type="checkbox"/> Pain has restricted my social life to my home</p> <p><input type="checkbox"/> I have no social life because of pain</p> <p><b>Section 10 – Travelling</b></p> <p><input type="checkbox"/> I can travel anywhere without pain</p> <p><input type="checkbox"/> I can travel anywhere but it gives me extra pain</p> <p><input type="checkbox"/> Pain is bad but I manage journeys over two hours</p> <p><input type="checkbox"/> Pain restricts me to journeys of less than one hour</p> <p><input type="checkbox"/> Pain restricts me to short necessary journeys under 30 minutes</p> <p><input type="checkbox"/> Pain prevents me from travelling except to</p>

**Gambar 21.** Kuisisioner *Oswestry Disability Index*

Sebelum digunakan kuisisioner ini terlebih dahulu akan ditranslate menggunakan Bahasa Indonesia.

Setelah kuisisioner diberikan kepada pasien dan telah diisi maka jawaban akan dinilai dan diberi skor sesuai petunjuk penilaian, kemudian skor dijumlah dari seluruh pertanyaan, dimasukkan kedalam rumus persamaan pada gambar 21 dan diinterpretasikan sesuai pada tabel 7.

**Dengan interpretasi sebagai berikut :**

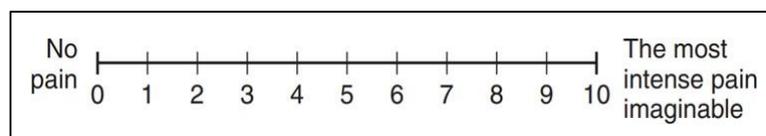
Skor	Deskripsi
Disabilitas minimal 0%-20%.	Pasien dapat melakukan sebagian besar aktifitas hidupnya. Biasanya tidak ada indikasi untuk pengobatan terlepas dari nasihat untuk mengangkat dan duduk dengan cara yang benar agar tidak bertambah parahnya tingkat disabilitas pasien.
Disabilitas sedang 21%-40%.	Pasien merasa lebih sakit dan mengalami kesulitan dalam melakukan aktifitas duduk, mengangkat, dan berdiri. Untuk berpekerjaan dan kehidupan sosial akan lebih dihindari. Sedangkan untuk perawatan pribadi dan tidur tidak terlalu terpengaruh.
Disabilitas berat 41%-60%.	Rasa sakit dan nyeri tetap menjadi masalah utamanya sehingga mengganggu aktifitas sehari-hari.

Disabilitas sangat berat / Lumpuh 61% 80%	Sangat mengganggu seluruh aspek kehidupan pasien.
81%-100%	Pasien tidak dapat melakukan aktifitas sama sekali dan hanya tergolek ditempat tidur.

**Tabel 7.** Interpretasi hasil *Oswestry Disability Index*

- **Visual Analogue Scale (VAS)**

Sebuah garis sepanjang 10 cm, dengan jangkar verbal di kedua ujungnya, "tidak ada rasa sakit" di paling kiri dan "rasa sakit yang paling hebat" di paling kanan. Pasien memberi tanda pada titik digaris yang sesuai dengan peringkat intensitas nyeri pasien. Garis dapat digambarkan dengan orientasi horizontal atau vertikal. Hasil skor 0 menunjukkan tidak ada nyeri. Pada derajat nyeri ringan didapatkan skor 1-3, sedang 4-6 dan berat 7-10.



**Gambar 22.** Visual Analogue Score (VAS)