

VITAMIN D DAN SISTEM IMUN

Dr. Mery Nitalia, SpPK

PENDAHULUAN

Insufisiensi dan defisiensi vitamin D merupakan masalah kesehatan global di seluruh dunia, prevalensi tertinggi di Eropa dan Amerika.¹ Data statistik terbaru di Amerika menunjukkan lebih dari 90% populasi kulit hitam, hispanik, Asia dan hampir 75% populasi kulit putih mengalami insufisiensi vitamin D. Sedangkan data di Asia Tenggara menunjukkan variasi prevalensi defisiensi vitamin D yaitu berkisar 6-70%.² Studi prevalensi pada 504 wanita usia 18-40 tahun di Jakarta dan Kuala Lumpur menunjukkan 60% mengalami defisiensi vitamin D.³ Berbagai faktor berkaitan dengan kondisi ini seperti rendahnya paparan sinar matahari, kurangnya asupan makanan yang mengandung vitamin D, pigmentasi kulit dan penggunaan *sunscreen*.⁴

Telah lama diketahui bahwa vitamin D memiliki peran klasik dalam mineralisasi tulang dan homeostasis kalsium. Kadar vitamin D dibawah optimal dapat menimbulkan berbagai kelainan pada tulang seperti osteoporosis dan *rachitic bone disease*. Namun, berbagai studi terkini memfokuskan efek “non-klasik” vitamin D antara lain peran vitamin D dalam sistem imun.⁵⁻⁷

Vitamin D terdiri dari vitamin D₂ yang berasal dari diet atau suplementasi dan vitamin D₃ yang berasal dari paparan matahari pada kulit dan diet. Di hati, vitamin D₂ dan D₃ akan dihidroksilasi oleh enzim CYP27A1 menjadi *25-hydroxy vitamin D* [25(OH)D]. Kemudian 25(OH)D masuk ke sirkulasi dan berikatan dengan *vitamin D binding protein* (DBP). Di ginjal, dengan bantuan enzim CYP27B1, 25(OH)D diubah menjadi bentuk aktif, *1,25-dihydroxyvitamin D* [1,25(OH)₂D] yang akan berikatan dengan *vitamin D receptor* (VDR) di ginjal, usus, dan tulang. Kemudian 1,25(OH)₂D-VDR bersama dengan *Retinoid X Receptor* (RXR) berikatan dengan *vitamin D responsive elements* (VDRE) yang menyebabkan stimulasi absorpsi kalsium di usus, resorpsi tulang, dan reabsorpsi kalsium di ginjal.^{4,8-9}

Hubungan vitamin D dan sistem imun diawali dengan ditemukannya VDR dan CYP27B1 pada hampir seluruh sel imun termasuk sel T, sel B, neutrofil, makrofag, dan sel dendritik.⁶ Stimulasi antigen pada sel imun akan menginduksi sintesis 1,25(OH)₂D lokal yang akan berikatan dengan VDR-RXR dan VDRE menyebabkan aktivasi atau

represi gen yang terlibat dalam respons imun bawaan atau didapat.⁹⁻¹⁰ Vitamin D berperan dalam produksi peptida antimikroba (*cathelicidin* dan defensin), penekanan inflamasi, dan *self tolerance*. Berbagai penelitian melaporkan keadaan insufisiensi vitamin D berhubungan dengan infeksi bakteri, virus, dan jamur, serta penyakit autoimun.^{9,11} Pada makalah ini akan dibahas tentang sumber, metabolisme, dan regulasi vitamin D; peran vitamin D dalam sistem imun serta hubungannya pada penyakit infeksi dan autoimun.

SUMBER, METABOLISME, DAN REGULASI VITAMIN D

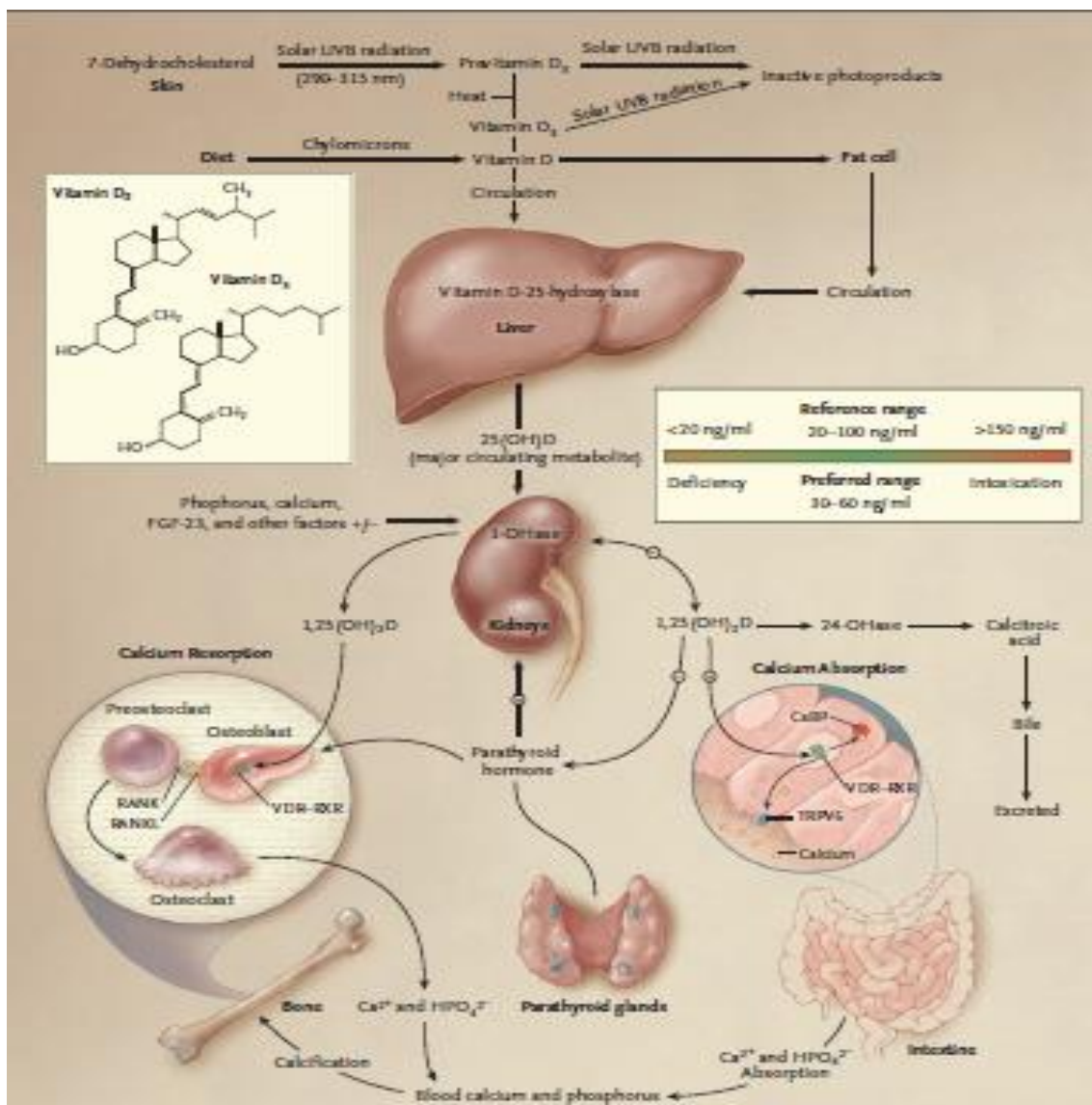
Vitamin D terdiri dari vitamin D₂ yang berasal dari diet atau suplementasi dan vitamin D₃ yang berasal dari paparan matahari pada kulit dan diet. Sumber utama berasal dari penetrasi radiasi ultraviolet B (UV-B) dengan panjang gelombang 290-315 nm ke dalam kulit, mengubah *7-dehydrocholesterol* menjadi previtamin D₃ yang selanjutnya diubah oleh panas menjadi vitamin D₃. Vitamin D dalam makanan atau suplementasi dihasilkan melalui irradiasi UV pada ergosterol dari jamur dalam bentuk vitamin D₂ dan melalui irradiasi UV pada *7-dehydrocholesterol* dari lanolin dalam bentuk vitamin D₃. Hanya sedikit makanan yang secara alami berisi vitamin D dengan kadar signifikan antara lain minyak ikan, lemak ikan, kuning telur, dan hati.^{5,8-9,12}

Di hati, vitamin D₂ dan D₃ dihidroksilasi menjadi 25(OH)D oleh enzim CYP27A1. Kemudian 25(OH)D masuk ke sirkulasi dan berikatan dengan DBP. Di ginjal, dengan bantuan enzim CYP27B1, 25(OH)D diubah menjadi bentuk aktif 1,25(OH)₂D yang akan berikatan dengan VDR-RXR dan VDRE menyebabkan stimulasi absorpsi kalsium di usus, resorpsi tulang, dan reabsorpsi kalsium di ginjal.^{4,8}

Produksi 1,25(OH)₂D diregulasi secara ketat terutama oleh hormon paratiroid (PTH) sebagai stimulator dan *fibroblast growth factor 23* (FGF23) sebagai inhibitor. PTH meningkatkan transkripsi CYP27B1 di tubulus proksimal ginjal menyebabkan peningkatan konversi 25(OH)D menjadi 1,25(OH)₂D. FGF23 diproduksi oleh osteosit menyebabkan inhibisi ekspresi *sodium-phosphat cotransporter* di usus dan ginjal serta CYP27B1 di ginjal. Selain itu, 1,25(OH)₂D akan menginduksi *25(OH)D-24-hydroxylase* (CYP24A1), suatu enzim yang mengkatalisis pembentukan vitamin D inaktif *24,25-dihydroxyvitamin D* [24,25(OH)₂D] atau disebut juga *calcitroic acid* yang larut dalam air.^{7,8,12}

Terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi sintesis vitamin D₃ pada kulit seperti garis lintang, penggunaan tabir surya, warna kulit, dan usia. Garis lintang mempengaruhi banyaknya sinar UV-B mencapai bumi, makin tinggi letak lintang suatu tempat makin sedikit sinar UV-B mencapai permukaan bumi. Tabir surya dapat mengabsorpsi radiasi UV-B, contohnya *sun protective factor* (SPF) 8 dan SPF 15 menurunkan sintesis vitamin D₃ kulit berturut-turut 92,5% dan 99%. Melanin mengabsorpsi radiasi UV-B sehingga dapat menurunkan sintesis vitamin D₃ hingga 99%. Sedangkan usia lanjut dihubungkan dengan penurunan *7-dehydrocholesterol* kulit sehingga terjadi penurunan sintesis vitamin D. Dilaporkan pada umur 70 tahun terjadi penurunan sintesis vitamin D₃ sekitar 75%.⁸

c



Gambar 1. Metabolisme vitamin D⁸

Indikator status vitamin D dalam tubuh adalah kadar 25(OH)D karena menggambarkan keseluruhan sumber vitamin D, metabolit stabil, jumlah banyak, terikat pada DBP dengan afinitas tinggi, dan memiliki waktu paruh yang lama (2-3 minggu).^{8,13} Bentuk aktif 1,25 (OH)₂D tidak ideal digunakan sebagai status vitamin D karena kadarnya 1000 kali lebih rendah dari 25(OH)D dan waktu paruh yang singkat (4-6 jam). Selain itu pada individu dengan defisiensi vitamin D terjadi penurunan absorpsi kalsium yang merangsang sekresi PTH. PTH menstimulasi produksi 1,25(OH)₂D di ginjal sehingga akan didapatkan kadar vitamin D aktif yang normal atau meningkat.¹³ Walaupun tidak terdapat konsensus kadar optimal 25(OH)D dalam serum, banyak ahli menggunakan definisi status vitamin D seperti yang ditetapkan oleh Holick pada tabel dibawah ini.

Tabel 1. Status vitamin D menurut rekomendasi Holick.⁸

Status vitamin D	Kadar 25(OH)D (ng/mL)
Defisiensi	≤ 20
Insufisiensi	21 – 29
Sufisiensi	≥ 30
Intoksikasi	> 150

PERAN VITAMIN D DALAM SISTEM IMUN

Barrier fisik

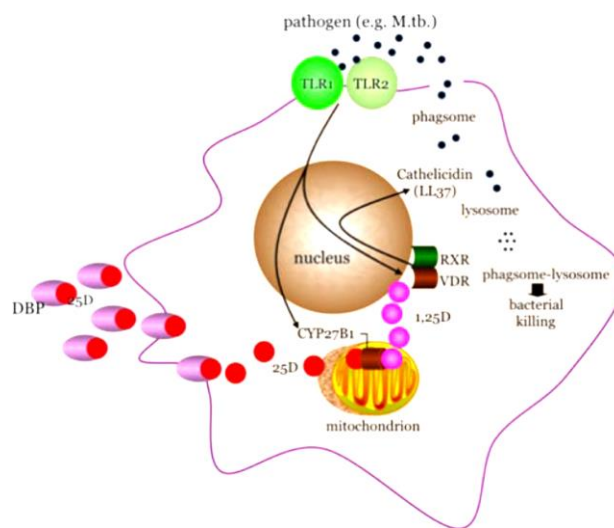
Tingkat pertama pertahanan tubuh adalah *barrier* fisik yang meliputi sel epitel kulit dan saluran kemih , serta mukosa usus dan saluran nafas yang melindungi tubuh dari trauma atau invasi agen infeksi. Vitamin D aktif berperan dalam *upregulating genes* yang mengkode protein yaitu *occludin* pada *tight junction*, *connexion 43* pada *gap junction*, dan *E-cadherin* pada *adheren junctions*.⁵

Imunitas bawaan

Vitamin D berperan sebagai stimulator dalam produksi peptida antimikroba pada sistem imunitas bawaan. Pada infeksi terjadi interaksi antara *toll like receptor* (TLR) pada makrofag dengan *pathogen associated molecular patterns* (PAMPs) pada mikroba yang akan menginisiasi ekspresi CYP27B1 dan gen VDR pada sel tersebut. CYP27B1 akan

mengubah 25(OH)D menjadi 1,25(OH)₂D yang akan berikatan dengan VDR-RXR dan VDRE untuk menginduksi gen peptida antimikroba *cathelicidin*. Jika terdapat insufisiensi 25(OH)D, akan terjadi penurunan kemampuan dalam membunuh mikroba. *Cathelicidin* merupakan peptida yang bekerja aktif melawan agen infeksi yaitu bakteri Gram negatif, Gram positif, fungi, virus dan *mycobacteria*.^{5,7,9,11,14} Selain disintesis di makrofag, *cathelicidin* juga dapat ditemukan di epitel bronkus dan urogenital, mukosa usus, dan keratinosit.^{9,11}

Studi tentang antimikroba dalam monosit yang diperantarai vitamin D terus berkembang yang melibatkan gen lain. *Cathelicidin* ternyata bukan satu-satunya target antimikroba yang diproduksi melalui perantara vitamin D. VDRE juga terdapat pada gen promoter untuk protein antimikroba *β-defensin 4* (DEFB4) seperti halnya *cathelicidin*. Selain itu, vitamin D meningkatkan sintesis *reactive oxygen species* (ROS) dan *nitric oxide* (NO) yang ikut terlibat dalam eradikasi mikroba.^{5,11}



Gambar 2. Vitamin D dan aktivitas antimikroba monosit⁴

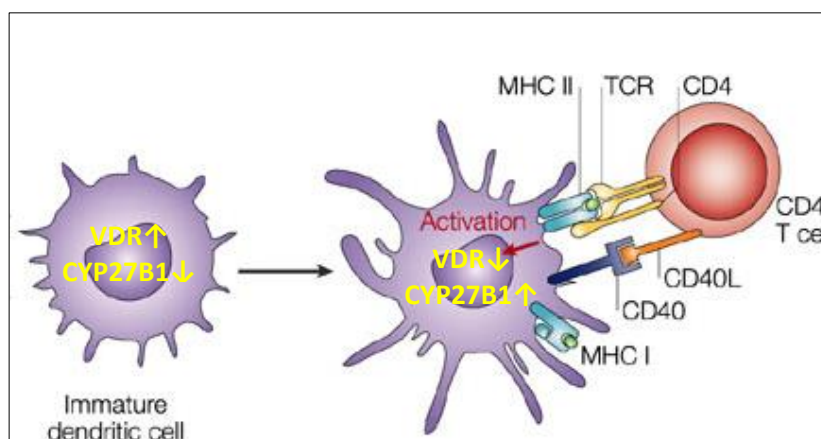
Selain berperan dalam eradikasi mikroba, vitamin D juga berperan dalam menekan inflamasi. Hal ini dibuktikan pada studi in vitro pemberian 1,25(OH)₂D menyebabkan penurunan ekspresi TLR2 dan TLR4 pada monosit yang mengakibatkan hambatan aktivasi NF-κB dan penurunan produksi sitokin pro inflamasi seperti TNF-α.^{10,14} Sedangkan pada endotel, langsung terjadi hambatan aktivasi NF-κB dan pengeluaran sitokin pro inflamasi IL-6 dan IL-8, serta *chemokine regulated upon activation normal T cell exposed and secreted (RANTES)*.¹⁵ Penelitian lain juga

mengungkapkan bahwa vitamin D aktif menginduksi *upregulation* trombomodulin dan *downregulation tissue factor* (TF) pada monosit sehingga terjadi penekanan koagulasi.¹ Melalui mekanisme regulator TLR dan hambatan NF- κ B, vitamin D membantu berlangsungnya respons imun bawaan yang sesuai sambil mencegah respons imun bawaan yang berlebihan.¹⁴

Imunitas didapat

Vitamin D dan sel dendritik

Sel dendritik mengekspresikan VDR dan CYP27B1 seperti halnya makrofag. Studi pada *monocyte-derived dendritic cells* (DCs) menunjukkan vitamin D dapat menekan maturasi dan fungsi sel ini. Sebagaimana dibuktikan oleh studi Adorini dan Kumar yang dikutip Hewison¹⁴ menunjukkan 1,25(OH)₂D dan analog sintetiknya menghambat maturasi *monocyte-derived DCs* sehingga menekan kemampuan sel dendritik untuk mempresentasikan antigen kepada sel T. Seiring dengan maturasi sel dendritik, terjadi peningkatan ekspresi dan aktivitas CYP27B1 serta penurunan ekspresi VDR. Rendahnya ekspresi VDR pada sel dendritik matur membuat sel ini relatif tidak sensitif terhadap 1,25(OH)₂D, sehingga dapat terjadi presentasi antigen yang menginduksi respons sel T awal. Sedangkan peningkatan ekspresi dan aktivitas CYP27B1 pada sel dendritik matur menyebabkan peningkatan konversi 25(OH)D menjadi 1,25(OH)₂D. Vitamin D aktif kemudian bekerja parakrin pada sel dendritik imatur sekitar menyebabkan hambatan maturasi sel dendritik dan mencegah stimulasi sel T yang berlebihan. Hambatan maturasi sel dendritik oleh 1,25(OH)₂D merupakan dasar dalam terapi penyakit autoimun dan *host-graft rejection*.¹⁴



Gambar 3. Sel dendritik sebagai APC (dengan modifikasi)¹⁶

Vitamin D dan sel T

Studi tentang efek vitamin D pada sel T menunjukkan kemampuan $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ menekan dan menginduksi proliferasi serta mempengaruhi fenotip sel tersebut.^{9,14} Lemire dkk seperti yang dikutip oleh Hewison¹⁴ melaporkan bahwa $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ dapat menghambat sel *T helper 1* (Th1). Studi selanjutnya menunjukkan pemberian $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ pada sel T menghasilkan sitokin yang khas untuk Th2 seperti IL-4, IL-5 dan IL-10. Vitamin D menyebabkan pergeseran sel T dari sel Th1 menjadi Th2 sehingga dapat membatasi inflamasi dan kerusakan jaringan yang berkaitan dengan respons imun seluler Th1.¹⁴

Sel Th17 akan mensekresi IL-17 yang menyebabkan rekrutmen neutrofil yang berperan dalam menghambat patogen dan terlibat dalam inflamasi serta kerusakan jaringan. Peran vitamin D sebagai regulator sel Th17 belum sepenuhnya dimengerti, namun studi pada hewan dengan colitis menunjukkan pemberian $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ menurunkan ekspresi IL-17, sedangkan kehilangan $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ akibat ablasi gen *CYP27B1* menyebabkan peningkatan kadar sitokin ini.¹⁴ Penelitian lain melaporkan $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ dapat menghambat proliferasi dan fungsi sel Th17.⁹

Vitamin D dapat menginduksi sel T regulator (Treg) yang berfungsi menekan fungsi efektor berbagai sel imun melalui IL-10 dan *Transforming Growth Factor β* (TGF- β). Studi O'Garra seperti yang dikutip oleh Hewison¹⁴ menunjukkan $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ bersama dengan glukokortikoid menstimulasi produksi IL-10 yang diproduksi sel Treg. Studi berikutnya melaporkan bahwa $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ secara tunggal dapat menginduksi sel Treg. Hal ini menjadi mekanisme penting sehubungan dengan efek vitamin D pada penyakit autoimun dan *host-graft rejection*.¹⁴ Induksi sel Treg juga dapat terjadi melalui efek vitamin D terhadap sel dendritik. Vitamin D menekan maturasi sel dendritik dan meningkatkan ekspresi sitokin seperti IL-10 sehingga terjadi induksi sel Treg dan penekanan perkembangan sel Th1.¹¹

Vitamin D dan sel B

Studi awal tentang vitamin D dan sel B menunjukkan kemampuan $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ menekan proliferasi dan produksi imunoglobulin karena efek tidak langsung melalui sel Th. Namun, studi terkini menunjukkan bahwa $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ langsung menghambat

proliferasi, diferensiasi sel B menjadi sel plasma, produksi immunoglobulin dan *class switching*.¹⁴ Sebagaimana studi yang dilakukan oleh Chen dkk¹⁷ pada pasien SLE untuk melihat efek langsung 1,25(OH)₂D pada sel B. Studi ini menunjukkan hambatan proliferasi oleh 1,25(OH)₂D terjadi karena apoptosis sel B yang teraktivasi. Adanya hambatan ekspansi sel B mengakibatkan tidak terjadinya proses diferensiasi dan produksi immunoglobulin.¹⁷

Selanjutnya vitamin D terbukti dapat mengatur ekspresi regulator siklus sel yaitu meningkatkan ekspresi p27 yang berperan menghentikan proses pembelahan dan menurunkan kadar mRNA *Cyclin-dependent kinase 4* (CDK 4), CDK 6, dan *cyclin D* yang berperan pada pembelahan sel. Beberapa faktor transkripsi mengatur tahap maturasi dan diferensiasi sel B, diantaranya adalah *X-box binding protein 1* (Xbp1). Hambatan ekspresi Xbp1 oleh 1,25(OH)₂D kemungkinan ikut berkontribusi dalam penurunan produksi immunoglobulin.¹⁷

VITAMIN D DAN PENYAKIT INFEKSI

Cathelicidin dan defensin merupakan peptida antimikroba yang diproduksi makrofag dengan bantuan vitamin D. *Cathelicidin* bekerja aktif melawan agen infeksi meliputi *mycobacteria*, bakteri Gram negatif, Gram positif, fungi, dan virus.^{5,7,9,11,14} *Cathelicidin* juga ditemukan di epitel bronkus dan urogenital, mukosa usus, dan keratinosit.^{9,11} Peran *cathelicidin* pada sel epitel bronkus manusia didukung oleh studi in vitro yang menunjukkan peningkatan produksi *cathelicidin* pada sel epitel bronkus yang diinkubasi dengan 1,25(OH)₂D dan penurunan perkembangan patogen saluran nafas yaitu *Bordetella bronchioseptica* dan *Pseudomonas aeruginosa*.⁶

Pada tahun 1800-an dilaporkan bahwa pasien dengan *ricketts* akibat defisiensi vitamin D, cenderung mengalami infeksi dan meninggal akibat pneumonia. Studi Ginde dalam *the National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) III seperti yang dikutip Lappe⁹ melaporkan prevalensi infeksi saluran nafas atas makin tinggi dengan makin rendahnya kadar 25(OH)D tanpa memperhatikan musim. Selain itu, infeksi virus seperti *common cold*, influenza, *respiratory syncytial virus* di negara dengan empat musim mencapai puncaknya selama musim dingin pada saat kadar 25(OH)D paling rendah.^{9,11}

Pada tahun 1900-an paparan sinar matahari digunakan untuk membantu pengobatan pasien tuberkulosis. Niels Finsen pada tahun 1903 menemukan bahwa radiasi ultraviolet dapat menyembuhkan lupus vulgaris, suatu bentuk tuberkulosis kulit.⁹ Studi Nursyam seperti yang dikutip oleh Adam¹¹ melaporkan pasien yang menerima suplementasi 0,25 mg vitamin D/hari menunjukkan perubahan hasil pemeriksaan BTA sputum positif menjadi negatif sebesar 100%, sedangkan pasien yang tidak diberikan suplementasi menunjukkan perubahan 77%.

Studi mengenai hubungan vitamin D dan sepsis terus dieksplorasi berkaitan dengan peran vitamin D dalam pencegahan sepsis melalui penekanan inflamasi. Studi in vitro yang dilakukan oleh Sadeghi¹⁰ dan Equils¹⁵ menunjukkan peran vitamin D dalam menghambat aktivitas NF- κ B dan produksi sitokin pro inflamasi. Khoo dkk¹⁸ melaporkan pemberian 1,25(OH)₂D pada sel mononuklear darah tepi yang terpapar *Candida albicans* menunjukkan penurunan sitokin proinflamasi akibat penurunan ekspresi *pathogen recognition receptor* (PRR) yaitu TLR2, TLR4, Dectin 1, reseptor mannanosa yang mengenali *Candida albicans*. Selain itu, vitamin D dapat menghambat proliferasi sel Th1 dan Th17 yang terlibat dalam inflamasi dan kerusakan jaringan.⁹ Studi Ginde¹⁹ pada pasien yang diduga infeksi dengan insufisiensi vitamin D (< 75 nmol/L) lebih banyak mengalami sepsis berat. Studi Jeng Leo²⁰ pada pasien sakit kritis, didapatkan perbedaan bermakna kadar vitamin D dan *cathelicidin* antara pasien sepsis, tanpa sepsis, dan kontrol sehat. Akan tetapi setelah dilakukan *race adjusted* didapatkan perbedaan tidak bermakna kadar vitamin D antara pasien sepsis dan tanpa sepsis.

VITAMIN D DAN PENYAKIT AUTOIMUN

Peran vitamin D pada sistem imun dihubungkan dengan terjadinya peningkatan risiko atau beratnya penyakit autoimun pada kondisi insufisiensi vitamin D. Vitamin D dapat menekan presentasi antigen oleh sel dendritik, menginduksi proliferasi sel Treg, dan menghambat proliferasi sel B yang berperan dalam *self tolerance*. Hal ini kemudian menjadi dasar penggunaan vitamin D dalam terapi penyakit autoimun. Penyakit autoimun dapat dikelompokkan menjadi penyakit autoimun sistemik antara lain *rheumatoid arthritis* (RA), *systemic lupus erithematosus* (SLE)] dan organ spesifik antara lain diabetes mellitus (DM) tipe 1, *multiple sclerosis* (MS). Penyakit DM tipe 1, MS, *crohn's disease* lebih banyak terjadi pada wilayah dengan garis lintang yang lebih

tinggi karena paparan sinar matahari yang lebih sedikit. Suplementasi vitamin D dilaporkan dapat menurunkan risiko RA, SLE, DM tipe 1, dan MS.^{9,11}

Penurunan asupan vitamin D dihubungkan dengan kecenderungan terjadinya penyakit RA. Studi Athanassiou²¹ mendapatkan kadar 25(OH)D pada pasien RA lebih rendah dibandingkan kontrol ($15,26 \pm 1,07$ vs $25,8 \pm 1,6$ ng/mL). Hal ini diperkuat oleh studi Merlino²² pada 29.368 wanita berusia 55-69 tahun menunjukkan bahwa asupan vitamin D yang lebih banyak berhubungan dengan rendahnya risiko terjadinya RA. Namun berlawanan dengan studi tersebut, Costenbader²³ dan Baker²⁴ melaporkan bahwa asupan vitamin D tidak berhubungan dengan risiko RA. Berbagai studi juga telah dilakukan untuk melihat hubungan antara kadar vitamin D dengan aktivitas penyakit RA. Studi Athanassiou²¹ menunjukkan korelasi negatif antara kadar 25(OH)D dan aktivitas penyakit RA yang dinilai menggunakan *28-joint disease Activity Score* (DAS 28). Saat ini kombinasi obat anti rematik dengan vitamin D telah dianjurkan untuk pengobatan RA. Suplementasi vitamin D bertujuan untuk pencegahan dan terapi osteoporosis, serta menginduksi efek imunomodulator yang dapat mengurangi aktivitas penyakit RA.²¹

Studi pada 21 pasien dengan SLE menunjukkan kadar vitamin D yang lebih rendah dibandingkan kontrol. Studi lain menunjukkan korelasi negatif antara kadar 25(OH)D dengan aktivitas penyakit *European Consensus Lupus Activity Measurement* (ECLAM) dan *the SLE Disease Activity Index* (SLEDAI).²⁵ Terrier dkk²⁶ melakukan evaluasi pada 20 pasien SLE dengan insufisiensi vitamin D yang diberikan vitamin D₃ 100 000 IU tiap minggu selama 4 minggu diikuti 100 000 IU per bulan selama 6 bulan. Didapatkan kadar 25(OH)D meningkat tajam dari $18,7 \pm 6,7$ menjadi $51,4 \pm 14,1$ pada bulan ke-2 dan $41,5 \pm 10,1$ ng/mL pada bulan ke-6. Penelitian ini juga menunjukkan bahwa vitamin D meningkatkan sel Treg, menurunkan sel Th1, Th17, sel B memori, dan anti-ds DNA.²⁶

Studi pada hewan percobaan menunjukkan pemberian 1,25(OH)₂D dapat mencegah perkembangan DM tipe 1.⁹ Studi lain menunjukkan adanya polimorfisme pada gen CYP27B1 menyebabkan kecenderungan untuk terjadinya DM tipe 1.⁷ Studi Burton seperti yang dikutip Lappe⁹ melakukan uji prospektif selama 52 minggu pada pasien *multiple sclerosis* dengan *control matching* untuk melihat respon pada sel T dan kejadian relaps. Pada kelompok yang diberikan vitamin D terlihat penurunan proliferasi

sel T yang menetap dan kejadian relaps yang lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol. Uji berikutnya menunjukkan pemberian vitamin D pada pasien *multiple sclerosis* dapat meningkatkan *transforming growth factor $\beta 1$* (TGF $\beta 1$) dibandingkan kontrol, peningkatan TGF $\beta 1$ ditemukan pada fase stabil *multiple sclerosis*.⁹

RINGKASAN

Vitamin D berperan pada semua lini pertahanan tubuh yaitu barrier fisik, sistem imun bawaan, dan sistem imun didapat. Pada barrier fisik vitamin D memperantarai pembentukan protein pada *junction* sel. Pada sistem imun bawaan vitamin D berperan dalam produksi peptida antimikroba dan penekanan inflamasi. Sedangkan pada sistem imun didapat vitamin D berperan dalam *self tolerance*. Optimalisasi paparan sinar matahari atau suplementasi vitamin D dapat menjadi pertimbangan dalam pencegahan ataupun terapi penyakit infeksi dan autoimun.

DAFTAR PUSTAKA

1. Watkins RR, Yamshchikov AV, Lemonovich TL, Salata RA. The Role of vitamin D deficiency in sepsis and potential therapeutic implications. *J Infect* 2011; 63: 321-6.
2. Nimitphong H, Holick MF. Vitamin D status and sun exposure in Southeast Asia. *Dermato-Endocrinology* 2013;5(1): 34-7
3. Green TJ, Skeaff CM, Rockell JEP, Venn BJ, Lambert A, Todd J, Khor GL. Vitamin D status and its association with parathyroid hormone concentrations in women of child-bearing age living in Jakarta and Kuala Lumpur. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 373–8
4. Adams JS, Hewison M. Update in Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(2): 471-8.
5. Schwalfenberg GK. A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency. *Mol Nutr Food Res* 2011; 55: 96-108.
6. Kempker JA, Han JE, Tangpricha V, Ziegler TR, Martin GS. Vitamin D and sepsis, An emerging relationship. *Dermato-Endocrinology*. 2012; 4(2): 1-8.
7. Hewison M. Vitamin D and immune function: an overview. *Proc Nutr Soc* 2011: 1-12.
8. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357(3): 266- 81.
9. Lappe JM. The Role of Vitamin D in Human Health: A Paradigm Shift. *J Evid-based Compl & Altern Med* 2011; 16(1): 58-72.
10. Sadeghi K, Wessner B, Laggner U, Ploder M, Tamandl D, Friedl J, et al. Vitamin D3 down-regulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogen-associated molecular patterns. *Eur J Immunol* 2006; 36: 361-70.
11. Adams JS, Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4(2): 80-90.
12. Rosen CJ. Vitamin D Insufficiency. *N Engl J Med* 2011; 364: 248-54.
13. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann epidemiol* 2009; 19(2): 73-8.
14. Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39(2): 365-79.
15. Equils O, Naiki Y, Shapiro AM, Michelsen K, Lu D, Adams J, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits lipopolysaccharide-induced immune activation in human endothelial cells. *Clin Exp Immunol* 2005; 143: 58-64.
16. Bevan JM. Helping the CD8⁺ T-cell response. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 595-602

17. Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Chen S, Lipsky PE. Modulatory effect of 1,25-Dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J Immunol* 2007; 179: 1634-47
18. Khoo AL, Chai LY, Koenen HJ, Kullberg BJ, Joosten I, van der Ven AJ, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 Modulates Cytokine Production Induced by *Candida albicans*: Impact of Seasonal Variation of Immune Responses. *J Infect Dis* 2011; 203: 122-30.
19. Ginde AA, Camargo CA, Shapiro NI. Vitamin D Insufficiency and Sepsis Severity in Emergency Department Patients With Suspected Infection. *Acad Emerg Med* 2011; 18(5): 551-4.
20. Jeng L, Yamschikov AV, Judd SE, et al. Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis. *J Transl Med* 2009; 7(28): 1-9.
21. Athanassiou I K, Athanassiou P, Lyraki A, Raftakis I, Antoniadis C. Vitamin D and Rheumatoid Arthritis. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2012; 3(6): 181-9
22. Merlino L, Curtis J, Mikuls T, Cerhan J, Criswell L, Saag K. Iowa Women's Health Study Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 72-7.
23. Costenbader K, Feskanich D, Holmes M, Karlson E, Benito-Garcia E. Vitamin D intake and risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in women. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 530-5
24. Baker J, Baker D, Toedter G, Shults J, VonFeldt J, Leonard M. Associations between vitamin D, disease activity, and clinical response to therapy in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30: 658-64.
25. Cutolo M, Otsa K. Review: Vitamin D, immunity and lupus. *Lupus* 2008; 17: 6-10
26. Terrier B, Derian N, Schoindre Y, Chacara W, Geri G, Zahr N, Restoration of regulatory and effector T cell balance and B cell homeostasis in systemic lupus erythematosus patients through vitamin D supplementation. *Arthritis Res Ther* 2012; 14: 1-10