

Cathelicidin, vitamin D3 dan imunitas terhadap tuberkulosis

Yunita Arliny, Maryatun Hasan

Fakultas Kedokteran -Universitas Syiah Kuala-RSUDZA, Banda Aceh
Email: nita.arliny@unsyiah.ac.id

Abstrak. Tuberkulosis (TB) merupakan salah satu penyakit infeksi yang menjadi masalah di dunia. Risiko untuk mendapatkan infeksi TB dipengaruhi oleh imunitas alamiah melawan mikobakteria. Peptida antimikroba merupakan salah satu barrier pertahanan alamiah. *Cathelicidin* adalah suatu peptida anti mikroba yang berperan pada proses imunitas terhadap TB. *Cathelicidin Leucine Leucine-37* (LL-37) merupakan satu-satunya *cathelicidin* yang ada pada manusia dan dapat diekspresikan dari beberapa sel termasuk sel imun. *Inducer Cathelicidin* yang paling poten adalah 1,25-dihydroxyvitamin D3 yang merupakan bentuk aktif vitamin D 25(OH)D3. Tinjauan pustaka ini membahas tentang *cathelicidin*, vitamin D3 dan peranannya pada imunitas terhadap TB.

Kata kunci: *Cathelicidin*, 1,25-dihydroxyvitamin D3, vitamin D 25(OH)2D3, imunitas, Tuberkulosis

Abstract. Tuberculosis is one of the most important infectious diseases worldwide. The susceptibility to this disease depends to great extent on the innate immune response against mycobacteria. Antimicrobial peptides are one of the natural defense barriers. *Cathelicidin Leucine Leucine-37* (LL-37) is the only *cathelicidin* present in humans and synthesized by several cells including immune cells. The most effective inducer of *Cathelicidin* is 1,25-dihydroxyvitamin D3 (1,25(OH)₂D₃), which is an active form of vitamin D 25(OH)D₃. This review discusses *cathelicidin*, vitamin D3 and its role in immunity against TB

Keywords: *Cathelicidin*, 1,25-dihydroxyvitamin D3, vitamin D 25(OH)D3, immunity, Tuberkulosis

Pendahuluan

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit menular langsung yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tb*). Infeksi TB sebagian besar menyerang paru akan tetapi dapat juga mengenai organ tubuh yang lain. Walaupun telah dilakukan upaya pengontrolan dan pencegahan menyeluruh dan sistematis terhadap TB, sampai saat ini TB masih pandemi di dunia karena pertambahan penderita baru setiap tahun. Pada tahun 2019, WHO melaporkan 10 juta orang sakit TB dan menyebabkan 1,5 juta kematian. Indonesia menduduki posisi ketiga di dunia sebagai negara dengan beban penderita TB terbanyak setelah India dan China.¹

Infeksi TB terjadi ketika seseorang menghirup *droplet nuclei* yang mengandung basil *M.tb*, selanjutnya tubuh akan memberikan respon berupa reaksi imun alamiah dan adaptif. Reaksi imun alamiah diawali dengan fagositosis basil *M.tb* oleh makrofag alveolar yang selanjutnya akan diikuti proses destruksi kuman. Reaksi imun adaptif selanjutnya akan mengembangkan respons imun melalui limfosit T yang telah menerima presentasi antigen kuman TB oleh makrofag alveolar dan sel dendritik. Sel limfosit T yang teraktivasi akan mengeluarkan mediator-mediator dan sitokin yang membantu proses destruksi kuman oleh makrofag alveolar. Dalam waktu 2–8 minggu setelah proses fagositosis oleh makrofag akan terjadi pembentukan granuloma yang membuat bakteri terlokalisasi dan terkendali. Hal itulah yang disebut ITBL dan

jika sistem kekebalan tubuh gagal mengendalikan basil *M.tb* dalam granuloma maka basil akan berkembang biak dengan cepat menyebabkan penyakit TB.^{2,3}

Keseimbangan antara respons inflamasi dan anti inflamasi merupakan faktor penting kerentanan terhadap infeksi TB. Jika keseimbangan ini bergerak lebih banyak ke arah inflamasi ataupun anti inflamasi maka yang terjadi adalah ketidakmampuan mengontrol bakteri TB dan bergerak progresif mengakibatkan TB aktif. Berdasarkan beberapa penelitian yang telah dilakukan diketahui *cathelicidin*, 1,25(OH)₂D₃, dan IFN- γ berperan dalam hal itu.^{4,5}

Cathelicidin adalah suatu peptida anti mikroba yang berperan pada proses imunitas terhadap TB. *Cathelicidin Leucine Leucine-37* (LL-37) merupakan satu-satunya *cathelicidin* yang ada pada manusia dan dapat diekspresikan dari sel-sel imun seperti neutrofil, monosit, makrofag, dan sel dendritik. Normalnya *cathelicidin* LL-37 ditemukan dengan kadar yang bervariasi berkisar pada 2–5 ng/mL cairan ataupun jaringan tubuh dan biasanya akan meningkat selama proses inflamasi oleh karena infeksi.^{6–8}

Selain memiliki efek antimikroba, *cathelicidin* juga memiliki efek pro inflamasi dan anti inflamasi. Hal itu menunjukkan tampaknya *cathelicidin* LL-37 secara selektif dapat memodulasi respons imun pejamu untuk mengaktifkan inflamasi yang diinduksi patogen sambil mempertahankan

atau meningkatkan imunitas terhadap infeksi. Mekanisme yang digunakan *cathelicidin* LL-37 dalam memodulasi respons imun sangat kompleks. Penelitian Mukherjee dikutip oleh Torres-Juarez dkk.⁸ menunjukkan target jalur inflamasi yang digunakan *cathelicidin* LL-37 adalah *toll-like receptor* (TLR) dan *nuclear factor kappa B* (NF- κ B) yang memediasi inflamasi dan selanjutnya akan secara selektif menekan respons pro inflamasi sambil tetap mempertahankan atau meningkatkan respons imun penting lain seperti pengerahan sel imun ke tempat infeksi. Penekanan respons pro inflamasi yang diinduksi patogen seperti induksi *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α), *interleukin-1* (IL-1), *matrix metalloproteinase-3* (MMP-3) dan *nitric oxide* merupakan bagian dari respons pro inflamasi lain seperti NF κ B serta ekspresi IL-10 dan antagonis IL-1. *Cathelicidin* LL-37 juga memodulasi respons IFN- γ selama fase imun alamiah dan respons imun adaptif mempromosikan lingkungan anti inflamasi, sehingga *cathelicidin* juga dianggap merupakan jembatan antara respons imun alamiah dan adaptif.⁶⁻⁹

Peptida Antimikrobal

Peptida antimikrobal atau protein antimikroba merupakan peptida yang berperan penting sebagai molekul pemberi sinyal dalam regulasi imunitas alamiah dan adaptif. Peptida antimikroba berperan sebagai imunomodulator pada infeksi dan inflamasi. Prokariot dan manusia diketahui mampu menghasilkan peptide antimikroba dari tubuhnya. Peptida antimikroba berasal dari precursor besar yang terdiri atas 100 asam amino yang memiliki sifat hidrofobik dan hidrofilik. Meskipun peptide antimikroba memiliki variasi struktur yang luas, pada manusia dikenal dua kelompok utama peptide antimikroba yaitu defensi dan *cathelicidin*. Beberapa defensin yang berbeda diidentifikasi pada manusia akan tetapi hanya terdapat satu tipe *cathelicidin*.¹⁰

Cathelicidin

Dari beberapa peptida yang terdapat pada manusia *cathelicidin* merupakan peptida yang berperan penting pada imunitas terhadap infeksi *M.tb*. *Cathelicidin* tidak hanya berperan langsung dalam membunuh *M.tb* tetapi juga sebagai regulator imunitas alamiah dengan cara melepaskan sitokin dan kemokin serta aktivasi *autophagy*.^{6-8,11-13}

Cathelicidin manusia satu-satunya adalah hCAP18, peptida ini melepaskan LL-37 di bawah pengaruh kerja *protease* yang teraktivasi oleh mikroorganisme. *Cathelicidin* adalah molekul dengan 2 ikatan bisulfida yang mengandung *N-terminal cathelin* dan C-terminal yang memiliki aktivitas antimikroba. *N-terminal cathelin* ditandai sebagai tempat penyimpanan intraselular *cathelicidin*. Struktur *cathelicidin* LL-37 terlihat pada Gambar 1.

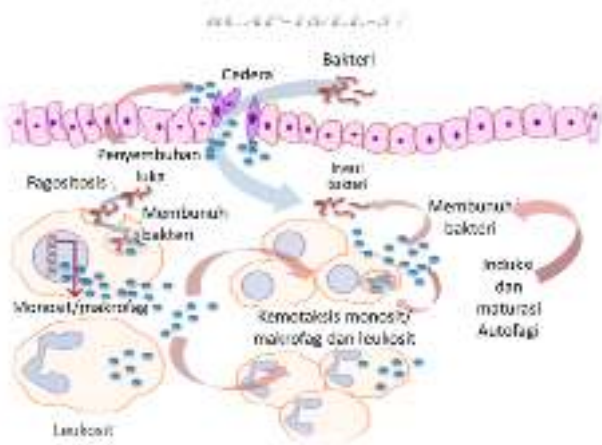


Gambar 1. Struktur *Cathelicidin* LL-37⁶

Cathelicidin dikode oleh gen CAMP yang berlokasi di lokus p21 pada kromosom 3. *Cathelicidin* LL-37 yang matur diekspresikan di banyak sel epitel dan sel imun yaitu neutrofil, monosit, makrofag, sel dendritik, NK, limfosit, dan sel mast.^{6-8,14}

Cathelicidin sintetik diketahui memiliki aktivitas seperti antibiotik terhadap beberapa bakteri lain yaitu bakteri gram negatif dan positif seperti *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus epidermidis*, dan *Staphylococcus aureus*. *Cathelicidin* diinduksi oleh stimuli dari lipopolisakarida (LPS), DNA *M.tb* dan LAM melalui reseptor TLR-2, TLR-4 dan TLR-9. *Cathelicidin* tidak dapat diinduksi maksimal oleh TLR-1/TLR-2 agonist Pam3Cys, TLR-9 agonist CpG oligodeoxynucleotides, dan DNA tanpa motif CpG. Inducer gen CAMP yang paling efektif adalah 1,25OH2D3 yang bekerja melalui RVD dan berikatan dengan VDRE, diketahui *histone deacetylase inhibitor butyrate* dan *trichostatin A* juga terbukti menjadi inducer ekspresi gen CAMP. *Cathelicidin* bekerja dalam beberapa mekanisme. Beberapa studi melaporkan *cathelicidin* bekerja sebagai antimikroba, kemotaktik PMN serta pelepasan histamin oleh sel mast.^{15,16}

Pada beberapa penelitian yang dilakukan diketahui *cathelicidin* memiliki kemampuan untuk memengaruhi sel pejamu yaitu memiliki kemampuan aktivitas kemotaktik pada sel imun pejamu, kemampuan untuk mengaktifkan produksi dan sekresi molekul pro inflamasi sel epitel. Terdapat beberapa mekanisme *cathelicidin* LL-37 dalam memengaruhi sel pejamu; membentuk pori sementara di membran selular sehingga memudahkan masuknya material *cathelicidin* ke dalam sel terakumulasi di sekitar membran sel, mengelilingi reseptor dan kemudian berinteraksi dengan tempat ikatannya; interaksi dengan komponen ekstraselular seperti LPS ataupun material yang dilepaskan oleh sel pejamu yang rusak.⁶⁻⁸ Peran *cathelicidin* dalam sistem imun terlihat pada Gambar 2.6.¹²



Gambar 2. Mekanisme Antimikroba Cathelicidin

Sumber: telah diolah kembali dari daftar pustaka nomor 12

Induksi autophagy pada monosit atau makrofag manusia merupakan suatu proses biologi primitif untuk memastikan keseimbangan sel sitoplasmik. Hal ini menjadi salah satu kemampuan *cathelicidin* untuk membunuh bakteri intraselular. Selama proses autophagy aktif, beberapa materi sitoplasma terperangkap di dalam membran vakuola, hal ini dikenal sebagai autophosome, selanjutnya bergabung dengan lysosome menjadi autophagolysosome. Dalam keadaan ini enzim *lysosome* menghancurkan seluruh materi yang terperangkap. *Cathelicidin* merupakan protein yang penting pada pembentukan dan fungsi autophagosome dan *autophagolysosome* pada monosit manusia. *Cathelicidin* menginduksi ekspresi protein Bcl-1 dan Autophagin (Atg)-5 yang penting pada proses maturasi autophagy dan proses penyatuan lysosome dan autophagosome.¹⁷⁻¹⁹

Autophagy memainkan peran penting dalam respons imun pejamu terhadap *M.tb* tidak hanya sebagai modulator sekresi sitokin tetapi juga melalui vitamin D secara langsung membunuh *M.tb*. *Autophagy* di makrofag diinduksi melalui 3 jalur yaitu melalui jalur *rapamycin inhibitor* (mTOR), diaktifkan oleh obat-obatan melalui jalur *D-myo-inositol-1,45-triphosphate* (IP3) dan vitamin D melalui *Cathelicidin* serta jalur terakhir melalui sitokin yaitu TNF- α , IFN- γ , TLRs dan CD40L. Beberapa sitokin seperti IL-4, IL-13, dan IL-10 menghambat *autophagy* melalui protein kinase B dan jalur sinyal *transducer* dan *activator transcription* (STAT)6 dan STAT3. Induksi *autophagy* meningkatkan keasaman dan maturasi makrofag yang terisi fagosom-*M.tb* sehingga meningkatkan kemampuan dalam membunuh *M.tb*. Data menunjukkan $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ secara aktif menginduksi *autophagy* melalui *Cathelicidin* pada monosit manusia dan menghambat pertumbuhan mikobakteria intraselular melalui peningkatan maturasi autophagosom.¹⁹⁻²²

Penelitian Juarez dkk.¹⁹ dan Delgado dkk.²³ menunjukkan kadar *Cathelicidin* LL-37 mencapai kadar tertinggi pada 3 periode infeksi *M.tb* yaitu 1 hari setelah infeksi, 21 hari setelah infeksi pada masa imunitas pertahanan mencapai puncaknya, dan 60 hari setelah infeksi yaitu penyakit mencapai puncak progresifnya yang ditandai dengan

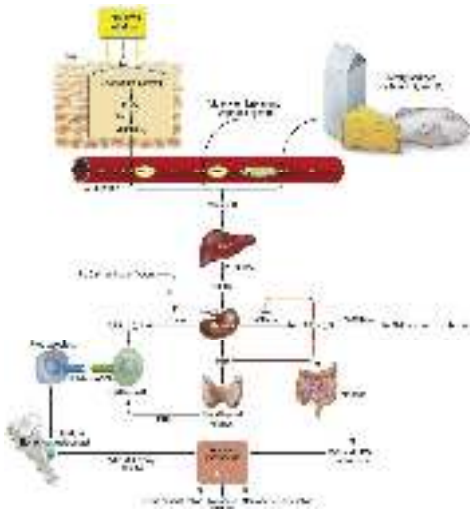
bacillary load yang tinggi dan kerusakan jaringan yang luas. Dapat disimpulkan *Cathelicidin* memiliki dua fungsi yaitu saat permulaan infeksi yang diekspresikan oleh sel epitel dan alveolar makrofag yang berperan dalam mengontrol pertumbuhan mikobakteria dan selama masa penyakit menjadi progresif yang berperan menekan inflamasi.

Ekspresi *cathelicidin* yang tinggi di makrofag mengesankan *cathelicidin* mungkin memiliki efek imunomodulatori yang lebih besar dibandingkan dengan aktivitas antimikroba selama penyakit lanjut. Penelitian Juarez dkk.¹⁹ menyimpulkan *Cathelicidin* LL-37 memodulasi ekspresi sitokin selama infeksi mikobakteria dan aktivitas ini tidak tergantung pada reseptor P2X7. *Cathelicidin* LL-37 memodulasi respons makrofag selama infeksi *M.tb* serta mengontrol ekspresi sitokin pro inflamasi dan anti inflamasi. Santiago dkk.¹⁴ melakukan penelitian efek *Cathelicidin* LL-37, CRAMP dan peptida sintetik lain pada morfologi *M.tb* menemukan seluruh peptida anti bakteri tersebut menginduksi terjadinya destruksi atau memodifikasi dinding sel mikobakteria dan menyebabkan terjadinya kondensasi sitoplasma mikobakteri. Penelitian tersebut menyimpulkan dinding dan membran sel bakteri merupakan target yang penting bagi *Cathelicidin* dan aktivitas osmotik *Cathelicidin* dapat mengganggu biosintesis dinding sel. Penelitian yang dilakukan oleh Yamschikov dkk.²⁴ mendapatkan rerata kadar *cathelicidin* sebesar $49,6 \pm 23,8$ ng/mL. Zhan dkk.²⁵ mendapatkan rerata kadar *cathelicidin* pada subjek DM TB paru sebesar $57,52 \pm 34,17$ ng/mL, kadar ini lebih tinggi dibandingkan pada DM tanpa TB paru. Kumar dkk.²⁶ mendapatkan kadar plasma *Cathelicidin* LL-37 meningkat pada DM TB dibandingkan dengan TB tanpa DM dan TB laten serta subjek sehat. Hal ini mencerminkan sedang berlangsungnya proses multiplikasi *M.tb* atau sedang berjalannya proses inflamasi. Penelitian yang dilakukan oleh Majewski dkk.²⁷ juga membuktikan *Cathelicidin* merupakan komponen penting pertahanan pejamu terhadap infeksi bakteri pada saluran pernapasan terutama oleh bakteri intraselular (*M.tb*). Penelitian itu menyimpulkan kadar *Cathelicidin* meningkat pada pasien TB aktif ($13,94 \pm 5,13$ ng/mL) dibandingkan dengan pasien Pneumonia oleh karena infeksi bakteri Gram negatif ($7,87 \pm 4,58$ ng/mL) dan subjek kontrol sehat ($1,75 \pm 0,71$ ng/mL).

Vitamin D3

Vitamin D merupakan komponen nutrisi penting yang memiliki metabolisme dan fungsi fisiologis yang unik dibandingkan dengan vitamin lain. Faktanya vitamin D lebih cocok diklasifikasikan sebagai hormon. Vitamin D dianggap memainkan peran pada risiko infeksi TB.

Vitamin D dibutuhkan untuk mempertahankan kadar kalsium dan fosfat dalam batas normal di darah. Vitamin D dibutuhkan untuk proses mineralisasi tulang, kontraksi otot, konduksi saraf dan beberapa fungsi fisiologis lainnya yang lebih luas.²⁸



Gambar 3. Metabolisme vitamin D3²⁸

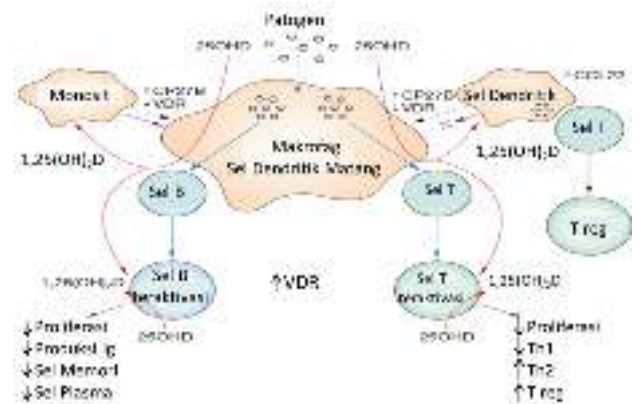
Hubungan antara vitamin D dengan penyakit infeksi terutama TB sudah secara mendalam diteliti sejak 20 tahun yang lalu. Efek proteksi vitamin D terhadap infeksi *M.tb* utamanya oleh karena fungsi efektor makrofag. Hal itu disebabkan karena ekspresi *vitamin D-1-hydroxylase* CYP27B1 yang mengatalisis 25(OH)D₃ menjadi zat bioaktif 1,25(OH)₂D₃. Zat aktif ini berikatan pada reseptor vitamin D (RVD) dan menginduksi gen target yang mengandung elemen respons vitamin D pada promoternya. Aktivitas vitamin D yang menginduksi monosit dan makrofag manusia dalam menghadapi infeksi *M.tb* telah banyak diketahui salah satunya secara jelas ditunjukkan oleh penelitian Liu dkk.²⁸ bahwa peristiwa ini terjadi melalui sinyal pada TLR1/2 yang diinduksi oleh lipopolipeptida bakteri yang akhirnya mengekspresikan CYP27B1 dan RVD. Hal tersebut dimediasi oleh IL-15. 1,25(OH)₂D₃ akan berikatan dengan RVD dan selanjutnya menginduksi ekspresi *Cathelicidin* dan *autophagy*.^{21,22} Beberapa mediator sel imun diketahui dapat menginduksi CYP27B1 seperti IFN- γ , TNF- α , IL-1, dan IL-2 yang pada akhirnya akan meningkatkan ekspresi *cathelicidin* di monosit.^{7,22} Hubungan antara *cathelicidin* dan vitamin D dalam imunitas terhadap TB terlihat pada Gambar 4.



Gambar 4. Hubungan *Cathelicidin* dan Vitamin D pada Imunitas Alamiah terhadap *M.tb*

Sumber: telah diolah kembali dari daftar pustaka nomor 21

Vitamin D berperan dalam sistem imunitas adaptif dengan ditemukannya RVD pada sel limfosit T dan B. Zat aktif 1,25(OH)₂D₃ yang dihasilkan makrofag yang teraktivasi akan berikatan dengan RVD pada sel limfosit T dan limfosit B. Ikatan 1,25(OH)₂D₃ dengan RVD menginduksi berbagai respons pada kedua sel limfosit tersebut. Respons sel limfosit T adalah berkurangnya proliferasi dan diferensiasi sel Th1, meningkatnya proliferasi dan diferensiasi sel Th2 dan sel Tregulator (Treg) serta meningkatnya kerja kemokin dalam menjaga keseimbangan imunitas terhadap kuman TB. Pengaruh pada sel limfosit B adalah berkurangnya proliferasi sel dan diferensiasi sel B menjadi sel memori dan plasma serta berkurangnya produksi imunoglobulin.^{21,22} Peran vitamin D pada infeksi TB terlihat pada Gambar 5.



Gambar 5. Peran Vitamin D pada Infeksi *M.tb*

Sumber: telah diolah kembali dari daftar pustaka nomor 22

Pertengahan tahun 1980an merupakan kali pertama diketahui bahwa vitamin D 25(OH)D₃ dan 1,25(OH)₂D₃ dapat mengurangi pertumbuhan *M.tb* dalam monosit manusia dan makrofag secara *in vitro*. Makrofag yang diinkubasikan dengan dengan IFN- γ akan meningkatkan aktivitas 1 α -hydroxylase dalam sel, sehingga akan meningkatkan konversi 25(OH)D₃ menjadi 1,25(OH)₂D₃. Selanjutnya aktivasi TLR1/2 pada makrofag yang telah terinfeksi *M.tb* akan memicu jalur antimikrobal yang tergantung pada produksi dan aksi 1,25(OH)₂D₃ melalui VDR yang selanjutnya akan menginduksi *cathelicidin* sehingga pertumbuhan *M.tb* dapat dibatasi.

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa subjek TB aktif memiliki kadar vitamin D3(25OH) yang lebih rendah dibandingkan dengan subjek normal ataupun dengan subjek TB laten. Penelitian yang dilakukan Chaudhary dkk.²⁹, Zhao dkk.³⁰, Zhan dkk.²⁵ dan Arliny³¹ menunjukkan kadar vitamin D pada subjek TB aktif berkisar dari (11,36 ng/mL–19,42 ng/mL) yang dimasukkan dalam keadaan defisiensi vitamin D.

Perbedaan kadar vitamin D pada beberapa studi mungkin saja disebabkan oleh karena protokol pemeriksaan yang berbeda-beda, variasi geografis tempat penelitian, musim yang

berbeda serta kemungkinan variasi genetik dan etnis pada subjek penelitian.³² Penelitian Zhao dkk.³⁰ di China menunjukkan defisiensi vitamin D pada pasien TB dan DM TB berhubungan dengan waktu atau musim saat dilakukan pengukuran vitamin D. Kelompok subjek yang diukur pada musim dingin (November–April) lebih banyak yang tercatat memiliki defisiensi vitamin D dibandingkan kelompok SP yang diukur di musim panas (Mei –Oktober). Rendahnya kadar vitamin D pada SP TB aktif juga dapat disebabkan rendahnya ekspresi mRNA vitamin D *binding protein* (VDBP) yang sejalan dengan rendahnya kadar albumin pada pasien TB aktif dibandingkan kontrol sehat dan kontak serumah TB.³⁰ Hal ini menunjukkan fakta VDBP dan defisiensi albumin dapat berperan dalam keadaan defisiensi vitamin D. Hal ini dapat dikaitkan dengan defisiensi nutrisi keseluruhan pada TB. Diperkirakan sekitar 70–90% pasien TB memiliki kadar 25(OH)D₃ kurang dari 20 ng/mL. Hal ini disebabkan karena pasien dengan penyakit paru kronik memiliki kapasitas aktivitas yang terbatas sehingga lebih banyak menghabiskan waktu di dalam ruangan yang kurang terpajan dengan sinar matahari. Selain itu oleh karena pertambahan usia atau usia tua katabolisme 25(OH)D₃ akan meningkat seiring sintesisnya yang berkurang.³³

Vitamin D akan memberikan efek setelah berinteraksi dengan RVD yang merupakan suatu reseptor hormon inti. Reseptor vitamin D adalah *ligand-activated transcription factor* yang terdapat pada sel monosit, limfosit, dan sel B. Gen RVD berlokasi di kromosom 12q13.11 dan berisikan 14 *exon*. Beberapa polimorfisme gen RVD telah diidentifikasi, yaitu *FokI* pada ekson II, *TaqI* pada ekson IX, *BsmI* dan *Apal* yang terletak di intron antara ekson VIII dan IX. Varian polimorfisme gen RVD dipengaruhi oleh suku bangsa dan geografis. Meta analisis yang dilakukan Sun dan Cai menunjukkan polimorfisme *FokI* pada gen RVD berhubungan dengan meningkatnya risiko TB pada individu yang berasal dari Asia. Dikatakan orang Asia dengan genotip *ff* lebih berisiko untuk terjadi TB aktif, risiko ini tidak terjadi pada individu yang berasal dari Amerika dan Amerika Latin.³⁴ Meta analisis yang dilakukan oleh Cao dkk.³⁵ juga menunjukkan polimorfisme RVD pada gen *TagI* dengan *allele t* juga dihubungkan dengan meningkatnya risiko TB pada populasi Asia Selatan dan Barat.

Proses metabolik vitamin D juga dipengaruhi oleh VDBP. Penelitian untuk mengetahui pengaruh polimorfisme VDBP terhadap TB telah dilakukan pada populasi yang berbeda-beda. Penelitian yang dilakukan di Inggris pada individu yang berasal dari India menunjukkan hubungan antara *Gc2 allele* dengan TB. Akan tetapi hubungan tersebut tergantung pada kadar vitamin D. Jika kadar serum vitamin D < 20 ng/mL maka *allele* ini akan menunjukkan hubungan dengan TB. Hal ini diduga karena defisiensi vitamin D yang terus menerus dan terdapatnya *allele* ini akan berinteraksi bersama untuk meningkatkan risiko timbulnya TB.³⁶

Rendahnya kadar 25(OH)D₃ merupakan hal yang umum dijumpai di wilayah Asia Selatan dan Asia Tenggara. Diperkirakan jumlahnya bervariasi sekitar lebih dari 70% di

wilayah Asia Selatan dan 6–70 % di wilayah Asia Tenggara. Beberapa faktor yang dianggap berperan adalah usia tua dan obesitas.³⁷ Secara umum produksi vitamin D akan menurun seiring dengan bertambahnya usia. Usia tua dihubungkan dengan berkurangnya kadar *7-dehydrocholesterol* di kulit sehingga produksi vitamin D₃ akan berkurang 4 kali lipat pada individu yang berusia 70 tahun dibandingkan yang berusia 20 tahun. Salah satu faktor yang berperan dalam hal ini adalah geriatri lebih banyak berada di dalam ruangan dan memiliki keterbatasan aktivitas fisik oleh karena komplikasi penyakit yang dideritanya. Selain itu juga dihubungkan dengan berkurangnya konsumsi makanan yang kaya vitamin D dan terdapatnya gangguan absorpsi makanan.

Proses sampainya foton UVB ke kulit merupakan hal utama menentukan sintesis vitamin D di kulit. Terdapat beberapa faktor yang memengaruhi hal tersebut antara lain karakteristik individu (warna kulit), gaya hidup dan cara berpakaian, intensitas dan waktu pajanan sinar matahari serta kondisi geografis. Pajanan UV pada 60% area tubuh untuk mencapai 1 *minimal erythematol dose* (MED) setara dengan 600– 1000 IU vitamin D. Hollick memberikan rumus sederhana untuk mengukur kecukupan vitamin D dari pajanan UV yaitu dengan pajanan terhadap wajah, lengan dan kaki untuk jangka waktu yang sama dengan 25% dari waktu yang diperlukan untuk mencapai 1 MED selama 2–3 kali per minggu. Setiati dkk.³⁸ menunjukkan pajanan selama 25 menit 3 kali dalam seminggu pada jam 09.00 pagi ternyata dalam 6 minggu rerata kadar vitamin D pada subjek perempuan usia lanjut meningkat dari 59 nmol/L menjadi 84 nmol/L.

Suplementasi vitamin D pada pasien TB masih menjadi kontroversi. Sebagian mendapatkan hasil yang baik akan tetapi sebagian lagi menunjukkan hasil sebaliknya. Penelitian moder pertama dalam hal ini dilakukan tahun 1998 yang dilakukan pada subyek anak dengan TB, dilaporkan terdapat perbaikan klinis lebih cepat pada anak yang diberikan tambahan vitamin D disamping pemberian obat anti tuberculosis (OAT).³⁹ Nursyam melaporkan pemberian vitamin D beserta terapi standar OAT akan mempercepat konversi pada kelompok TB dibandingkan kelompok placebo.⁴⁰ Penelitian SUCCINT menunjukkan pemberian OAT beserta vitamin D dosis tinggi akan mempercepat perbaikan radiologis dan peningkatan berat badan, akan tetapi tidak menunjukkan perbedaan kecepatan konversi sputum. Penelitian ini juga menunjukkan bahwa kadar vitamin D yang rendah merupakan faktor yang berpengaruh terhadap terapi TB, sehingga vitamin D dapat meningkatkan imunitas *host* tergantung pada kadar vitamin D serum. Beberapa penelitian yang menguji efek suplementasi vitamin D tidak mendukung hasil penelitian di atas. Wejse dkk.⁴¹ tidak melihat terdapatnya efek positif pada skor vitamin D, berat badan dan konversi sputum ataupun mortalitas. Secara keseluruhan dengan banyaknya tujuan serta dosis vitamin D yang diberikan pada penelitian suplementasi vitamin D, agak sulit untuk menentukan apakah suplementasi vitamin D memberikan keuntungan sebagai terapi tambahan pada TB saat ini. Belum ada sistematis review yang menunjukkan suplementasi vitamin D dapat mencegah aktivasi TB laten oleh karena

kurangnya penelitian tentang hal ini. Akan tetapi beberapa penelitian yang dilakukan menunjukkan kadar vitamin D pada pasien TB laten lebih rendah dibandingkan pada subyek sehat atau tanpa TB.^{31,42} Penelitian pada anak juga menunjukkan angka konversi uji tuberkulin lebih rendah pada anak yang mendapatkan suplementasi vitamin D dibandingkan dengan kelompok placebo. Berdasarkan hal itu maka dapat diduga vitamin D dapat menghambat progresivitas TB laten menjadi TB aktif, walaupun perlu penelitian lebih lanjut.

Kesimpulan

Cathelicidin adalah peptida antimikroba yang memegang peranan penting pada pertahanan tubuh manusia. *Cathelicidin* disintesis oleh banyak sel termasuk oleh sel PMN, monosit, limfosit, mastosit dan sel epitel. Regulasi gen *Cathelicidin* yang terperinci sampai saat ini belum diketahui dengan terinci akan tetapi telah didapatkan bukti terdapatnya peningkatan *Cathelicidin* saat infeksi bakteri. *Inducer cathelicidin* yang paling potent adalah 1,25 (OH)2D3 yang merupakan bentuk aktif vitamin D 25(OH). Vitamin D3 (25OH)D3 serta bentuk aktifnya telah dibuktikan berperan dalam proses imunitas terhadap infeksi TB aktif dan laten, akan tetapi walaupun didapatkan bukti pentingnya vitamin D3 pada infeksi TB, masih diperlukan studi lebih lanjut tentang suplementasi vitamin D pada infeksi TB.

Daftar Pustaka

- World Health Organization. Global tuberculosis report - Executive summary. World Health Organization. online. 2019 Cited 2019 November 10.
- Philips JA, Ernst JD. Tuberculosis pathogenesis and immunity. *Annu Rev Pathol Mech Dis.* 2012;7(1):353–84.
- Ernst JD. The immunological life cycle of tuberculosis. *Nat Rev Immunol.* 2012;12(8):581–91.
- Lin PL, Flynn JL. Understanding Latent Tuberculosis: A moving target. *J Immunol.* 2016;185(1):5–22.
- Selvaraj P, Harishankar M, Afsal K. Vitamin D: Immuno-modulation and tuberculosis treatment. *Can J Physiol Pharmacol.* 2015;93(5):377–84.
- Xhindoli D, Pacor S, Benincasa M, Scocchi M, Gennaro R, Tossi A. The human cathelicidin LL-37-A pore-forming antibacterial peptide and host-cell modulator. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1858(3):546–66.
- Méndez-Samperio P. The human cathelicidin hCAP18/LL-37: A multifunctional peptide involved in mycobacterial infections. *Peptides.* 2010;31(9):1791–8.
- Torres-Juarez F, Cardenas-Vargas A, Montoya-Rosales A, González-Curiel I, Garcia-Hernandez MH, Enciso-Moreno JA, et al. LL-37 immunomodulatory activity during Mycobacterium tuberculosis infection in macrophages. *Infect Immun.* 2015;83(12):4495–503.
- Padhi A, Sengupta M, Sengupta S, Roehm KH, Sonawane A. Antimicrobial peptides and proteins in mycobacterial therapy: Current status and future prospects. *Tuberculosis.* 2014;94(4):363–73.
- Steinmann, J. Induction and regulation of CAMP gene expression; University of Iceland: Reykjavik, Iceland, 2008
- Rajaram MVS, Ni B, Dodd CE, Schlesinger LS. Macrophage immunoregulatory pathways in tuberculosis. *Semin Immunol.* 2014;26(6):471–85.
- Shin DM, Jo EK. Antimicrobial peptides in innate immunity against Mycobacteria. *Immune Netw.* 2011;11(5):245–52.
- Crowle AJ, Ross EJ, May MH. Inhibition by 1,25(OH)2-vitamin D3 of the multiplication of virulent tubercle bacilli in cultured human macrophages. *Infect Immun.* 1987;55(12):2945–50.
- Rivas-Santiago B, Hernandez-Pando R, Carranza C, Juarez E, Contreras JL, Aguilar-Leon D, et al. Expression of cathelicidin LL-37 during Mycobacterium tuberculosis infection in human alveolar macrophages, monocytes, neutrophils, and epithelial cells. *Infect Immun.* 2008;76(3):935–41.
- Gombart, A.F.; Borregaard, N.; Koeffler, H.P. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *FASEB J.*, 2005, 19(9), 1067-1077.
- Hase, K.; Eckmann, L.; Leopard, J.D.; Varki, N.; Kagnoff, M.F. Cell differentiation is a key determinant of cathelicidin LL-37/human cationic antimicrobial protein 18 expression by human colon epithelium. *Infect. Immun.*, 2002, 70(2),953-963
- Deretic, V.; Kimura, T.; Timmins, G.; Moseley, P.; Chauhan, S.; Mandell, M. Immunologic manifestations of autophagy. *J. Clin. Invest.*, 2015, 125(1), 75-84
- Yuk, J.M.; Shin, D.M.; Lee, H.M.; Yang, C.S.; Jin, H.S.; Kim, K.K.; Lee, Z.W.; Lee, S.H.; Kim, J.M.; Jo, E.K. Vitamin D3 induces autophagy in human monocytes/macrophages via cathelicidin. *Cell Host Microbe*,2009;6(3),231-243.
- Songane, M.; Kleinnijenhuis, J.; Netea, M.G.; van Crevel, R. The role of autophagy in host defence against Mycobacterium tuberculosis infection. *Tuberculosis (Edinb.)*,2012;92(5),388-396
- Torres-Juarez F, Cardenas-Vargas A, Montoya-Rosales A, González-Curiel I, Garcia-Hernandez MH, Enciso-Moreno JA, et al. LL-37 immunomodulatory activity during Mycobacterium tuberculosis infection in macrophages. *Infect Immun.* 2015;83(12):4495–503
- Yuk JM, Shin DM, Lee HM, Yang CS, Jin HS, Kim KK, et al. Vitamin D3 induces autophagy in human monocytes/macrophages via cathelicidin. *Cell Host Microbe.* 2009;6(3):231–43.

22. Bruns H, Stenger S. New insights into the interaction of *Mycobacterium tuberculosis* and human macrophages. *Future Microbiol.* 2014;9(3):327–41.
23. 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.
24. Castaneda-Delgado J, Pando-Hernandez R, Serrano CJ, Aguilar-Leon D, Leon-Conteras J, Rivas-Santiago C, et al. Kinetics and cellular sources of cathelicidin during the course of experimental latent tuberculous infection and progressive pulmonary tuberculosis. *Clinn Exper Imm J.* 2010;161:542–50.
25. Yamshchikov AV, Kurbatova EV, Kumari M, Blumberg HM, Ziegler TR, Ray SM, et al. Vitamin D status and antimicrobial peptide cathelicidin (LL-37) concentrations in patients with active pulmonary tuberculosis. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(3):1–11.
26. Zhan Y, Jiang L. Status of vitamin D, antimicrobial peptide cathelicidin and T helper-associated cytokines in patients with diabetes mellitus and pulmonary tuberculosis. *Exp Ther Med.* 2015;9(1):11–6.
27. Kumar NP, Nair D, Banurekha VV, Dolla C, Kumaran P, Sridhar R, et al. Type 2 diabetes mellitus coincident with pulmonary or latent tuberculosis result in modulation of adipocytokines. *Cytokine.* 2016;79:74–81.
28. Majewski K, Paulina Z. Circulating cathelicidin LL-37 in adult patients with pulmonary infectious diseases. *Clin Investig Med.* 2017;40(1):34–9.
29. Liu PT, Stenger S, Li H, Tan BH, Krutzik SR, Ochoa MT, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science.* 2006;311(5768):1770–3.
30. Chaudhary S, Thukral A, Tiwari S, Pratyush D, Singh S. Vitamin D status of patients with type 2 diabetes and sputum positive pulmonary tuberculosis. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(9):670.
31. Zhao X, Yuan Y, Id YL, Zhang T, Bai Y, Kang D, et al. Vitamin D status of tuberculosis patients with diabetes mellitus in different economic areas and associated factors in China. *BMJ Open.* 2018;149:e017557.
32. Arliny Y. Prediktor diagnosis tuberkulosis aktif pada penyandang diabetes melitus dengan tuberkulosis laten: kajian terhadap *cathelicidin* dan *1,25 dihidroxyvitamin D3*. Disertasi.2020
33. Lopez-Lopez N, Gonzalez-Curiel I, Castañeda-Delgado J, Montoya-Rosales A, Gandara-Jasso B, Enciso-Moreno JA, et al. Vitamin D supplementation promotes macrophages' anti-mycobacterial activity in type 2 diabetes mellitus patients with low vitamin D receptor expression. *Microbes Infect.* 2014;16(9):755–61.
34. Mathyssen C, Gayan-Ramirez G, Bouillon R, Janssens W. Vitamin D supplementation in respiratory diseases: Evidence from randomized controlled trials. *Polish Arch Intern Med.* 2017;127(11):775–84.
35. Sun YP CQ. Vitamin D receptor FokI gene polymorphism and tuberculosis susceptibility: A meta-analysis. *Genet Mol Res.* 2015;14(2):6156–63.
36. Cao Y, Wang X, Cao Z, Cheng X. Association of vitamin D receptor gene taqI polymorphisms with tuberculosis susceptibility: A meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(6):10187–203.
37. Junaid K, Rehman A. Impact of vitamin D on infectious disease-tuberculosis-a review. *Clin Nutr Exp.* 2019;25:1–10.
38. Nimitphong H, Holick MF. Vitamin D status and sun exposure in Southeast Asia. *Dermatoendocrinol.* 2013;5(1):34–7.
39. Setiati S. Vitamin D status among Indonesian elderly women living in institutionalized care unit. *Acta Med Indones.* 2008;40(2):78–83
40. Mathyssen C, Gayan-Ramirez C, Bouillon R, Janssens W. Vitamin D supplementation in respiratory diseases: evidence from randomized controlled trials. *Polish Arch Int Med.* 2017;127(11):775–83.
41. Salahuddin N, Ali F, Hasan Z, et al. Vitamin D accelerates clinical recovery from tuberculosis: results of the SUCCINCT Study [Supplementary Chole- calciferol in recovery from tuberculosis]. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of vitamin D supplementation in patients with pulmonary tuber- culosis. *BMC Infect Dis.* 2013; 13: 22.
42. Wejse C, Gomes VF, Rabna P, et al. Vitamin D as supplementary treat- ment for tuberculosis: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 179: 843-850.
43. Kim EH, Bae JM. Vitamin D supplementation as control program against latent tuberculosis infection in Korean high scholl students. *EpiH.* 2018; Volume: 40, Article ID: e2018035.