



TINJAUAN PUSTAKA — LITERATURE REVIEW

Tinjauan Pustaka: Peran Vitamin D Terhadap Imunitas

Shafira Dyah Setyawati^{1*}, Ima Arum Lestari²

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

² Staff Pengajar Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

*Korespondensi:
shafiradyahs7@gmail.com

Abstrak

Vitamin D merupakan vitamin larut lemak yang didapatkan dalam jumlah besar melalui sintesis endogen di kulit dengan bantuan sinar matahari. Vitamin D memiliki peran klasik yaitu untuk membantu regulasi mineral dan metabolisme tulang. Di sisi lain, studi baru menunjukkan adanya peran vitamin D terhadap imunitas tubuh manusia. Peran ini dikarakteristikan dari adanya presentasi vitamin D receptor (VDR) serta enzim 1- α -hidroksilase (CYP27B1) pada sel-sel imun. Melalui reseptor dan enzim tersebut vitamin D dapat memodulasi sistem imun manusia, baik bawaan maupun adaptif. Peran vitamin D dalam sistem imun bawaan melibatkan modulasi pada aktivitas monosit atau makrofag dan sel dendritik, sedangkan peran vitamin D dalam sistem imun adaptif melibatkan modulasi pada aktivitas sel limfosit B dan sel limfosit T.

Kata kunci: Vitamin D, Imunitas Adaptif, Imunitas Bawaan

PENDAHULUAN

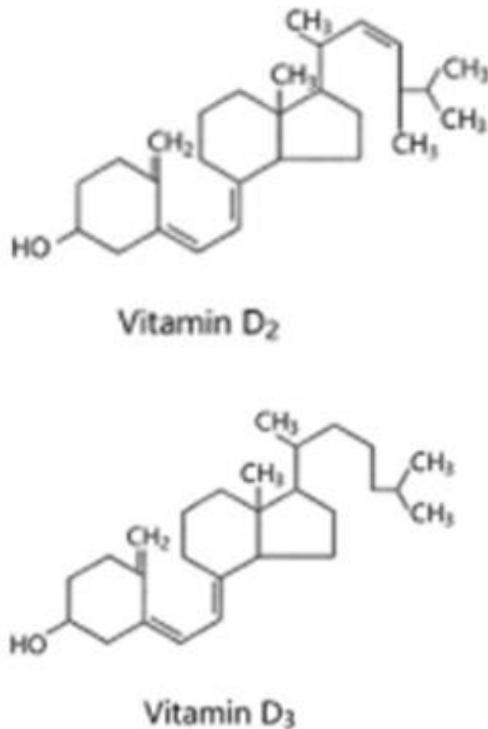
Vitamin D merupakan vitamin yang sangat penting bagi tubuh manusia. Senyawa ini pertama diidentifikasi sebagai vitamin pada abad ke 20, tepatnya pada tahun 1938 oleh Windaus^{1,2}. Walaupun dinamakan vitamin D, senyawa ini sejatinya merupakan sebuah prohormon karena bukan merupakan zat yang secara eksklusif didapatkan melalui konsumsi makanan dan dapat disintesis secara endogen^{1,2}. Manfaat klasik dari vitamin D umumnya meliputi regulasi mineral dan metabolisme tulang dengan cara meningkatkan absorpsi kalsium pada tulang, meningkatkan reabsorpsi kalsium dan fosfat pada usus, menjaga kadar fosfat dan kalsium, serta meregulasi aktivitas osteoklas serta osteoblas pada tulang^{1,2}. Namun dalam beberapa abad terakhir, terdapat pergeseran perspektif mengenai pengaruh vitamin D dalam kesehatan tubuh. Studi-studi baru menemukan adanya peran vitamin D terhadap imunitas tubuh yang diidentifikasi oleh suatu reseptor vitamin D dan enzim yang ditemukan pada banyak organ ekstra-tulang, salah satunya yaitu pada sel-sel sistem imun^{2,3}. Tinjauan pustaka ini akan membahas tentang bagaimana vitamin D

mampu memberikan pengaruhnya terhadap sistem imun manusia.

Vitamin D

Vitamin D memiliki dua bentuk yaitu D2 atau ergokalsiferol dan D3 atau kolekalsiferol¹⁻³. Kedua vitamin ini memiliki perbedaan pada strukturnya yang berdampak pada perbedaan ikatan pada protein pengikat vitamin D. Perbedaan ini tidak mempengaruhi metabolisme kedua bentuk vitamin D³. Vitamin D dapat diperoleh melalui beberapa cara, pertama yaitu konsumsi makanan kaya vitamin D contohnya ikan berminyak; sarden, tuna, salmon, kuning telur, jamur, daging hati, dan lain-lain⁴. Jalur lain untuk mendapatkan vitamin D yaitu melalui sintesis pada kulit dari sinar matahari yang menjadi jalur terbesar untuk memperoleh vitamin D^{1,3-6}. Ergokalsiferol didapatkan melalui produk nabati yang berasal dari radiasi terhadap zat ergosterol dan tidak dapat diproduksi oleh manusia, sedangkan kolekalsiferol didapatkan melalui sintesis pada kulit manusia dan konsumsi makanan yang berbasis hewani^{2,4}. Sintesis kolekalsiferol

pada kulit manusia membutuhkan bantuan sinar matahari ultraviolet (UV) B_{2,3,5,6}. Baik kolekalsiferol maupun ergokalsiferol merupakan bentuk inaktif dari vitamin D yang akan diaktifkan melalui serangkaian proses enzimatik.



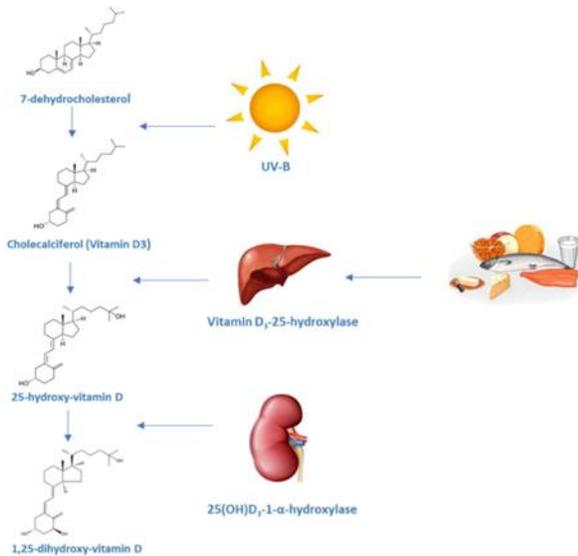
Gambar 1. Struktur Vitamin D1.

Metabolisme dan Bioaktivitas Vitamin D

Proses bioaktivitas dari vitamin D dimulai dari jalur perolehannya. Pada vitamin D yang didapatkan dari sintesis kulit, prosesnya diawali dari paparan sinar UV-B matahari. Paparan sinar tersebut membuat 7-dehidrokolesterol yang berada di epidermis melepas struktur cincin B sehingga akan menjadi pre-kolekalsiferol^{3,7}. Selanjutnya pre-kolekalsiferol mengalami isomerisasi menjadi kolekalsiferol^{3,4,7}. Selain itu pre-kolekalsiferol juga dapat berubah menjadi takisterol dan lumisterol apabila mendapatkan paparan sinar UV-B secara kontinyu^{3,7}. Sedangkan

pada vitamin D yang diperoleh melalui makanan akan berikatan bersama dengan kilomikron yang nantinya akan diabsorpsi ke sistem limfatik dan beredar pada aliran darah vena^{1,7,8}.

Dari perolehan vitamin D melalui kedua jalur tersebut nantinya masih akan dimetabolisme kembali. Vitamin D baik dari kulit maupun makanan akan dihidroksilasi pada hati dengan 25-hidroksilase, enzim CYP450 menjadi 25-hidroksivitamin D (25(OH)D)^{8,9}. Melalui ginjal molekul tersebut akan dikonversi kembali menjadi molekul aktif 1,25 dihidroksivitamin D (1,25D) atau kalsidiol oleh CYP27B1 hidroksilase atau 1- α -hidroksilase yang distimulasi oleh PTH^{1,3,8}. 1,25D merupakan bentuk hormon aktif dari vitamin D yang memiliki fungsi biologis. Bentuk tersebut ditransportasikan dalam darah dengan berikatan bersama Vitamin D Binding Protein (DBP) dan albumin dan jarang sekali yang beredar dalam bentuk bebas^{1,3}. 1,25D bekerja pada usus untuk menstimulasi reabsorpsi kalsium dan memicu diferensiasi osteoblas serta kalsifikasi matriks pada tulang¹. Selain itu vitamin D juga bekerja pada organ organ lain yang diterima dengan berikatan pada vitamin D receptor (VDR)^{1,7}. Kompleks VDR dengan vitamin D akan menjadi dimer dengan Retinoid X Receptor (RXR) dan bertranslokasi ke nukleus^{6,7}. Di dalam nukleus tersebut heterodimer akan berikatan dengan Vitamin D Responsive Elements (VDRE) pada regio promoter gen vitamin D dan menginduksi ekspresi gennya^{2,10}.



Gambar 2. Produksi dan Metabolisme Vitamin D7.

VDR merupakan reseptor berupa faktor transkripsi yang tersebar luas di jaringan tubuh, tidak terbatas pada jaringan target klasik dari vitamin D11. Beberapa jaringan lain yang mengekspresikan VDR adalah jaringan tulang, usus, sumsum tulang, otak, hingga sel maligna dan sel imun4,10. Selain itu, studi mengatakan bahwa jaringan lain juga dapat memproduksi enzim hidroksilase yang mampu mengkonversi 25(OH)2D menjadi 1,25D2,10. Hal ini mengarahkan bahwa vitamin D juga dapat bekerja secara parakrin ataupun autokrin10. Salah satu jaringan yang berkaitan erat dengan vitamin D yaitu sistem imun yang sebagian besar selnya mengekspresikan VDR dan mampu memproduksi enzim hidroksilase. Melalui hubungan ini, vitamin D mampu bekerja pada sistem imun melalui berbagai cara.

Peran Vitamin D Terhadap Imunitas Vitamin D terhadap Sistem Imun Bawaan

Vitamin D memiliki peran fisiologis penting dalam sistem imun bawaan. Studi menyatakan bahwa penemuan ini diawali pada eksperimen oleh Rook et al. yang meneliti aktivitas mikroba monosit dan makrofag yang diinduksi oleh

1,25(OH)2D terhadap media agar *M.tuberculosis*. Eksperimen tersebut memberikan hasil pengurangan proliferasi intraseluler bakteri1. Hasil tersebut juga meningkat dengan interferon- γ yang mampu menstimulasi aktivasi enzim CYP27B1 yang diekspresikan pada monosit atau makrofag beserta sel dendritik12.

Makrofag dan monosit mengekspresikan VDR di permukaan selnya 2,7,10. Ketika terjadi infeksi, makrofag melalui reseptornya yang dinamakan Toll Like Receptor (TLR) akan mengenali lipopolisakarida (LPS) dari bakteri2. Peristiwa tersebut akan menyebabkan reaksi kaskade imun akan berakhir dengan yang menghasilkan produksi peptida dengan aktivitas bakterisidal seperti katelisin dan beta defensin2,7,10. Membran sel bakteri akan hancur akibat aktivitas bakterisidal dari peptida tersebut yang terletak didalam fagosom setelah dimakan oleh makrofag. Peran vitamin D dalam peristiwa ini yaitu membantu mentranskripsi peptida bakterisidal sehingga membantu peningkatan kemotaksis, autofagi, dan fusi fagolisosom sel imun9. Mekanisme ini diawali pada aktivasi TLR yang diiringi peningkatan ekspresi 1- α -hidroksilase dan VDR sehingga berdampak kepada pembentukan heterodimer 1,25D – VDR-RXR2,10,13,14. Heterodimer tersebut selanjutnya berikatan dengan VDRE dari gen yang mengkode peptida bakterisidal katelisin dan beta defensin menyebabkan terjadi transkripsi terhadap gen molekul tersebut2,10,13,14. Inhibisi pada VDR berdampak kepada ablasi dari aktivasi TLR untuk memicu aktivitas antimikroba, mensugesti bahwa aktivasi VDR menjadi langkah penting dalam respon imun bawaan2,9,11. Studi sebelumnya juga menunjukkan bahwa pada subjek dengan jumlah 25-OHD serum yang rendah lebih rentan terhadap tuberkulosis12. Hal ini berkaitan dengan rendahnya substrat untuk memproduksi 1,25-(OH)2D untuk memicu respon antimikroba yang diinduksi oleh aktivasi VDR12.

Peran kedua dari vitamin D yaitu peningkatan ekspresi 1- α -hidroksilase pada makrofag dan monosit ketika mendapatkan stimulus imun menyebabkan semakin banyak



produksi 1,25-(OH)2D3. Keberadaan 1,25-(OH)2D3 mampu menghasilkan aktivitas anti inflamasi melalui peningkatan IL-10 pada makrofag dan penurunan stimulus inflamasi².

Selain uraian di atas, vitamin D juga memiliki pengaruh terhadap modulasi sel dendritik. 1,25-(OH)2D3 memodulasi sel dendritik kurang matur menjadi fenotipe yang lebih toleran^{2,7,9}. Sel dendritik imatur mengekspresikan reseptor inhibitor dan menginduksi anergi diantara sel CD4⁺ dan menstimulasi pembentukan sel T regulator yang memproduksi IL-10. Dampak dari peristiwa ini yaitu dengan adanya kemampuan T regulator menjaga fase tolerogenik dengan mencegah maturasi sel dendritik, mengurangi fungsi presentasi antigen dan mengurangi sekresi IL-12. Peran 1,25-(OH)2D3 dalam peristiwa ini yaitu mencegah diferensiasi sel dendritik dengan mengurangi ekspresi molekul Major Histocompatibility Complex (MHC) kelas II, molekul ko-stimulator, dan IL-12^{9,14}. Hasil dari pencegahan diferensiasi tersebut tercermin dalam peningkatan penurunan kemampuan stimulasi oleh alloantigen serta meningkatkan sekresi IL-10 yang membantu induksi dari sel T regulator sehingga terbentuklah respon imun yang sesuai⁷. Hal ini disebabkan karena presentasi antigen kepada sel dendritik yang imatur membentuk sebuah toleransi, sedangkan presentasi antigen kepada sel dendritik yang matur membentuk respon imun yang sesuai^{9,14}. Dalam kondisi fisiologis, antigen diri banyak tersebar dalam tubuh, namun dengan adanya presentasi antigen diri oleh sel dendritik imatur dapat menjaga self-tolerance dalam imunitas¹⁰. Studi lain juga menunjukkan bahwa bentuk 25-(OH)D3 juga mampu memberikan peran imunoregulator dan meningkatkan toleransi yang dikarakteristikkan oleh produksi IL-10².

Vitamin D terhadap Sistem Imun Adaptif

Dalam berbagai studi yang pernah dilakukan di masa lampau menunjukkan bahwa terdapat ekspresi VDR pada sel imun adaptif seperti sel T dan sel B, mensugestikan bahwa

adanya peran vitamin D terhadap sistem imun adaptif. 1,25-(OH)2D memberikan dampaknya dengan menargetkan Sel Th melalui supresi proliferasi sel Th dan modulasi produksi sitokin oleh sel Th. Aktivasi sel Th naif oleh antigen mampu menginduksi aktivitas subgrup sel Th dan aktivitas sitokinnya yaitu; inhibisi sekresi sel Th1 proinflamatori (IL-2, IFN- γ , TNF- α), Th9 (IL-9), dan Th22 (IL-22) serta mempromosikan produksi sel Th2 anti-inflamatori (IL-3, IL-4, IL-5, IL-10)¹⁴. Subgrup lain yang dipengaruhi oleh vitamin D yaitu sel Th17 yang memproduksi IL-17. 1,25-(OH)2D mampu mensupresi produksi IL-17 melalui supresi transkripsi gen yang mengkode IL-17 dan hasil sel T yang terpapar oleh kalsitriol mengalami penurunan IL-17, interferon- γ , dan IL-21 secara signifikan^{12,14}. Selain itu, 1,25-(OH)2D mampu menginduksi aktivitas sel T regulator yang mampu menekan respon imun oleh sel T lain sebagai mekanisme pencegahan respon autoimun^{12,14}. Sel T regulator dapat diinduksi oleh vitamin D melalui dua jalur, yaitu jalur tidak langsung melalui APC dan jalur langsung melalui konversi intrakrin 25(OH)D sistemik menjadi 1,25-(OH)2D oleh sel T regulator¹⁴. Peristiwa ini dibuktikan dalam sebuah studi yang menyatakan bahwa administrasi 1,25-(OH)2D pada pasien dengan penyakit ginjal berdampak kepada peningkatan populasi sel T regulator dalam sirkulasi¹².

Pada sel B, 1,25-(OH)2D berperan dalam homeostasis sel B dengan menghambat pembentukan sel plasma dan sel B memori dan meningkatkan apoptosis pada sel B yang memproduksi imunoglobulin¹⁴. Peran ini sangat penting dalam patogenesis penyakit-penyakit imun, karena dalam penyakit imun seringkali terjadi sel B yang memproduksi antibodi autoreaktif. 1,25 D juga mampu memberikan efek antiproliferatif seperti inhibisi dari diferensiasi dan proliferasi, inisiasi dari apoptosis dan penurunan produksi imunoglobulin yang diperantarai sel T-helper (Th) secara tidak langsung¹⁴. Selain itu, 1,25-(OH)2D berperan dalam memodulasi target sel B seperti produksi IL-10 dan Chemokine Receptor Type 10 (CCR10) yang memberikan sugesti bahwa respon sel B terhadap vitamin D sangat luas,



melampaui sekedar proliferasi sel B dan sintesis imunoglobulin I2.

KESIMPULAN

Vitamin D merupakan vitamin yang larut lemak yang sebagian besar didapatkan melalui sinar matahari dengan cara produksi endogen di kulit. Selain memiliki peran klasik berupa regulasi mineral serta metabolisme tulang, vitamin D juga memiliki peran penting dalam sistem imun manusia, baik sistem imun bawaan maupun adaptif. Vitamin yang terdiri atas dua bentuk ini memiliki peran penting terhadap imunitas manusia baik pada sistem imunitas bawaan maupun sistem imunitas adaptif. Peran vitamin D dalam sistem imun bawaan melibatkan modulasi pada aktivitas monosit atau makrofag dan sel dendritik, sedangkan peran vitamin D dalam sistem imun adaptif melibatkan modulasi pada aktivitas sel limfosit B dan sel limfosit T.

DAFTAR PUSTAKA

1. Martens PJ, Gysemans C, Verstuyf A, Mathieu C. Vitamin D's effect on immune function. Vol. 12, *Nutrients*. MDPI AG; 2020.
2. Gil Á, Plaza-Diaz J, Mesa MD. Vitamin D: Classic and Novel Actions. *Annals of Nutrition and Metabolism* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2022 Mar 6];72(2):87–95. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/486536>
3. Chun RF, Liu PT, Modlin RL, Adams JS, Hewison M. Impact of vitamin D on immune function: Lessons learned from genome-wide analysis. Vol. 5 APR, *Frontiers in Physiology*. Frontiers Media SA; 2014.
4. Bikle DD. Vitamin D: Production, Metabolism and Mechanisms of Action. *Endotext* [Internet]. 2021 Dec 31 [cited 2022 Mar 6]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278935/>
5. Chang SW, Lee HC. Vitamin D and health - The missing vitamin in humans. Vol. 60, *Pediatrics and Neonatology*. Elsevier (Singapore) Pte Ltd; 2019. p. 237–44.
6. Nair R, Maseeh A. Vitamin D: The “sunshine” vitamin. *Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics* [Internet]. 2012 Apr [cited 2022 Mar 8];3(2):118. Available from: [/pmc/articles/PMC3356951/](https://pmc/articles/PMC3356951/)
7. Kutner A, Brown G. Vitamins D: Relationship between Structure and Biological Activity. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2018 Jul 20 [cited 2022 Mar 8];19(7). Available from: [/pmc/articles/PMC6073235/](https://pmc/articles/PMC6073235/)
8. Medrano M, Carrillo-Cruz E, Montero I, Perez-Simon JA. Vitamin D: Effect on haematopoiesis and immune system and clinical applications. Vol. 19, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2018.
9. Nair R, Maseeh A. Vitamin D: The “sunshine” vitamin. *Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics* [Internet]. 2012 Apr [cited 2022 Apr 7];3(2):118. Available from: [/pmc/articles/PMC3356951/](https://pmc/articles/PMC3356951/)
10. Bui L, Zhu Z, Hawkins S, Cortez-Resendiz A, Bellon A. Vitamin D regulation of the immune system and its implications for COVID-19: A mini review. *SAGE Open Medicine*. 2021 Jan;9:205031212110140.
11. Aranow C. Vitamin D and The Immune System. *J Investig Med*. 2011;59(6):881–6.
12. Wishart K, Maggini S, Wintergerst ES. Vitamin D and Immunity. In: *Foods and Dietary Supplements in the Prevention and Treatment of Disease in Older Adults*. Elsevier Inc.; 2015. p. 253–63.
13. Arababadi MK, Nosratabadi R, Asadikaram G. Vitamin D and toll like receptors. Vol. 203, *Life Sciences*. Elsevier Inc.; 2018. p. 105–11.
14. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. Vol. 5, *Nutrients*. MDPI AG; 2013. p. 2502–21.