

Laporan Penelitian**Pengaruh vitamin D3 terhadap kadar vitamin D (25(OH)D) dan sel T Regulator pada rinitis alergi**

Rizki Ekaputra Handoko, Rus Suheryanto, Muhammad Dwijo Murdiyo
Bagian Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher
Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/ Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar
Malang

ABSTRAK

Latar belakang: Rinitis alergi (RA) adalah peradangan atau inflamasi pada mukosa atau selaput lendir hidung yang didasari oleh reaksi hipersensitivitas tipe 1 dan diperantarai IgE. Rinitis alergi merupakan tipe rinitis kronis yang sering dijumpai. Sebanyak 30–50% penderita rinitis memiliki pemicu alergi dan prevalensinya cenderung meningkat. Vitamin D mempunyai peran memodulasi respon imun alamiah dan adaptif. Banyaknya pengaruh vitamin D dalam sistem imun diharapkan dapat mengatur aktivitas berbagai sel kekebalan, serta fungsi kekebalan tubuh dari epitel sel pada RA, namun konsensus sebagai bagian terapi RA saat ini masih belum ada. **Tujuan:** Mengetahui pengaruh pemberian vitamin D3 terhadap kadar vitamin D (25(OH)D) dan sel T Regulator (T reg) pada rinitis alergi. **Metode:** Penelitian eksperimental murni dengan rancangan penelitian *randomized clinical trial (RCT) double blind, pre and post test control group* dengan perlakuan berupa pemberian terapi sesuai ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*) dan vitamin D3 oral diberikan selama 4 minggu. Dilakukan penilaian VAS (*Visual Analogue Scale*), TNSS (*Total Nasal Symptom Score*), serta kadar vitamin D darah dan persentase sel T reg pada awal dan 4 minggu setelah perlakuan. **Hasil:** Pada kelompok perlakuan terdapat perbedaan bermakna kadar vitamin D sebelum dan sesudah perlakuan ($p=0,01$). Terdapat perbedaan yang bermakna dari peningkatan persentase sel T reg pada kelompok perlakuan dibandingkan kelompok kontrol ($p=0,02$). Terdapat hubungan antara peningkatan persentase sel T reg dengan kadar vitamin D pada kelompok perlakuan ($p=0,01$). **Kesimpulan:** Vitamin D3 dapat meningkatkan kadar vitamin D dan persentase sel T reg secara bermakna pada pasien rinitis alergi persisten sedang berat.

Kata kunci: Rinitis alergi, vitamin D, sel T regulator

ABSTRACT

Background: Allergic rhinitis (AR) is an inflammatory disease of nasal mucosa based on type 1 hypersensitivity reaction and mediated by IgE. Allergic rhinitis is the most common type of chronic rhinitis. About 30±50% of patients with allergic rhinitis have trigger factors and its prevalence is increasing. Vitamin D has a function in modulation of innate and adaptive responses. The role of vitamin D in immune system is expected to regulate various immune cells activity, and the immune function of AR epithelial cells, but there were no consensus yet about vitamin D as part of AR therapy. **Objective:** To identify the effect of vitamin D3 on level of vitamin D (25(OH)D) and T regulator (T reg) cells in allergic rhinitis patients. **Methods:** This study was purely experimental research with randomized clinical trial, double-blind, pre and post test control group treated with appropriate therapy according to ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*) and vitamin D3 given orally for 4 weeks. Evaluations of VAS (*Visual Analogue Scale*) and TNSS (*Total Nasal Symptom Score*) value, vitamin D levels and the percentage of T reg cells were carried out at baseline and 4 weeks after treatment. **Results:** In the treatment group there was a significant difference between vitamin D levels before and after treatment ($p=0.01$). There was a significant difference on increased percentage of T reg cells in the treatment group compared with the control group ($p=0.02$). There was a correlation between the increasing percentage of T reg cells with vitamin D levels in the treatment group ($p=0.01$). **Conclusion:** Vitamin D supplementation could increase the level of vitamin D and the percentage of T reg cells significantly in patients with severe persistent allergic rhinitis.

Keywords: Allergic rhinitis, vitamin D, T regulatory cell

Alamat korespondensi: Dr. Rizki Ekaputra Handoko. Bagian Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/ Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar, Malang. Email: handoko3ka@gmail.com

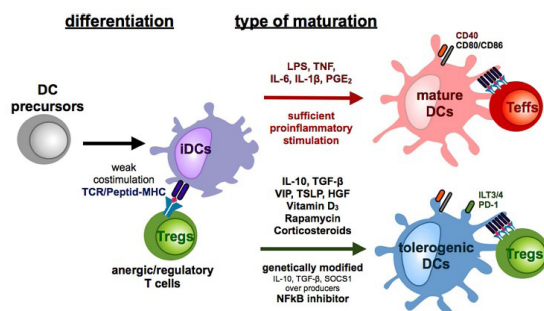
PENDAHULUAN

Rinitis alergi (RA) adalah penyakit peradangan atau inflamasi pada mukosa hidung yang didasari oleh reaksi hipersensitivitas tipe 1 dan diperantarai oleh IgE setelah terpapar oleh antigen. Rinitis alergi merupakan tipe rinitis kronis yang paling sering dijumpai. Sebanyak 30–50% penderita dengan rinitis memiliki pemicu alergi dan prevalensinya cenderung meningkat.^{1,2} Rinitis alergi berat berhubungan dengan gangguan kualitas hidup, gangguan tidur, dan pekerjaan.³

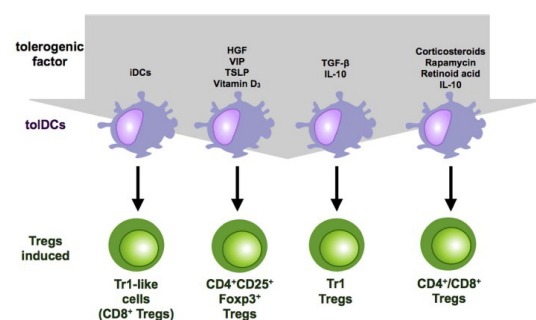
Rinitis alergi menempati peringkat pertama jumlah penderita yang mengunjungi Poliklinik Alergi dan Imunologi Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher (IK THT-KL) Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Dr. Saiful Anwar Malang, yaitu sebanyak 132 kasus baru sepanjang tahun 2015. Dari 132 kasus baru ini didapatkan 62 penderita dengan rinitis alergi persisten sedang berat.³ Rinitis alergi masih menjadi masalah kesehatan umum, terutama rinitis alergi persisten sedang berat karena paling menimbulkan gangguan pada penderita, baik keluhan maupun gangguan terhadap aktivitas sehari-hari.

Vitamin D mempunyai peran dalam modulasi respon imun alamiah dan adaptif. Vitamin D memiliki kemampuan untuk menginduksi sel dendritik yang imatur dan *tolerogenic*.⁴ Sel dendritik yang imatur ditandai dengan penurunan ekspresi dari *major histocompatibility complex* (MHC) kelas II dan molekul kostimulator lainnya, seperti CD40, CD80, dan CD86. Hal tersebut dapat mengakibatkan penurunan presentasi antigen yang diikuti dengan penurunan sekresi sitokin pro-inflamasi IL-12 dan peningkatan sekresi sitokin antiinflamasi IL-10. Sel dendritik imatur dapat menginduksi terbentuknya sel T Regulator (T reg) yang memiliki peran penting dalam mengontrol respon imun dan mencegah terjadinya penyakit autoimun serta inflamasi kronik.⁵ Sel dendritik *tolerogenic* dapat menginduksi berbagai populasi sel T reg tergantung pada kondisi dan faktor *tolerogenic* yang mereka temui selama diferensiasi. Vitamin D merupakan faktor *tolerogenic* yang mendukung induksi dari CD4 + CD25 + Foxp3 + T reg.⁶

Chen⁷ dalam penelitiannya, menemukan efek langsung pemberian vitamin D terhadap homeostasis sel B, meliputi inhibisi



Gambar 1. Peran vitamin dalam memicu sel dendritik yang tolerogenik.⁶



Gambar 2. Peran vitamin D sebagai faktor tolerogenik.⁶

pembentukan sel memori dan sel plasma, sekaligus mengakibatkan apoptosis dari sel B yang menghasilkan imunoglobulin. Vitamin D juga memiliki efek dalam modulasi fungsi dari sel T melalui vitamin D sistemik atau konversi 25(OH)D menjadi *calcitriol* di sel limfosit T.⁸ Pemberian vitamin D akan mengakibatkan terjadinya perubahan status imunitas yang proinflamatif menjadi lebih *tolerogenic*. *Calcitriol* mampu menghambat proliferasi, diferensiasi, sekaligus produksi sitokin sel *T Helper* (Th). Vitamin D mampu menurunkan aktivasi dari Th1 dan Th17.⁹

Beberapa penelitian terdahulu menunjukkan adanya perbaikan nilai *total nasal symptom score* (TNSS) pada pasien rinitis alergi yang mendapatkan suplementasi vitamin D3. TNSS didefinisikan sebagai jumlah dari nilai keparahan yang terdiri dari 4 gejala hidung yaitu hidung tersumbat, pilek, bersin-bersin dan rasa gatal pada hidung. Dalam hal ini nilai TNSS sesuai untuk menggambarkan gejala yang dirasakan oleh pasien rinitis alergi. Penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Silyen¹⁰ menunjukkan rerata kadar vitamin D serum penderita rinitis alergi mengalami defisiensi yang bermakna bila dibandingkan dengan kelompok kontrol, namun pada penelitian tersebut penurunan yang bermakna tidak didapatkan pada rinitis alergi intermiten ringan.

Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh pemberian vitamin D3 terhadap kadar vitamin D (25(OH)D) dan sel T Regulator pada rinitis alergi.

METODE

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental murni dengan rancangan penelitian *randomized clinical trial* (RCT) *double blind, pre and post test control group* dengan perlakuan berupa pemberian terapi sesuai *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA) dan vitamin D3 oral yang diberikan selama 4 minggu. Kelompok

penelitian terbagi menjadi 2 kelompok utama yaitu kelompok perlakuan (K1) dan kontrol (K2). K1 adalah kelompok penderita rinitis alergi persisten sedang berat baru, yang diberi terapi sesuai ARIA dan vitamin D3 oral. K2 adalah kelompok penderita rinitis alergi persisten sedang berat baru, yang diberi terapi sesuai ARIA dan kapsul plasebo. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah penderita rinitis alergi persisten sedang berat baru dewasa muda yang berusia 15–30 tahun. Kriteria eksklusi adalah penderita RA persisten sedang berat dengan komorbid, wanita hamil, tumor kavum nasi, deviasi septum berat, diabetes melitus, riketsia, keganasan, kelainan autoimun seperti sistemik lupus eritematosus (SLE), kelainan hormon tiroid, kelainan darah dan gangguan absorpsi vitamin D. Kelainan tersebut dicari melalui anamnesis dan pemeriksaan fisik pada pasien.

Persentase sel T reg pada *peripheral blood mononuclear cells* (PBMC) dianalisis dengan teknik *flowcytometry* menggunakan FITC *anti-human* CD4, PE/Cy5 *anti-human* CD25, dan PE *anti-human* FOXP3 (eBioscience, San Diego, CA). Kadar vitamin D ditentukan dalam satuan nmol/L atau dengan melakukan konversi dalam satuan ng/mL. Dikatakan defisiensi jika kadar ≤ 12 ng/mL, kategori tidak cukup jika memiliki kadar antara 12,0 sampai 19,9 ng/mL, dan dikatakan cukup jika ≥ 20 ng/mL. Kadar vitamin D diukur sebelum dan setelah pemberian vitamin D. Kadar 25(OH)D serum dianalisis dengan ELISA (Alegria). TNSS didefinisikan sebagai jumlah dari nilai keparahan yang terdiri dari 4 gejala hidung seperti hidung tersumbat, pilek, bersin-bersin, dan rasa gatal pada hidung. Tingkat keparahan setiap gejala itu memiliki rentang nilai 0–3 (0: tidak ada, 1: ringan, 2: sedang, 3: berat) yang dinilai sendiri oleh penderita, dengan skor maksimum adalah 12. Derajat ringan, sedang, dan berat dinilai berdasarkan *Visual Analogue Scale* (VAS), di mana nilai 0=0, 1–3=1; 4–6=2 dan 7–10=3.

Subyek penelitian diminta untuk menilai keluhan yang dirasakan dengan skor VAS dalam bentuk kuesioner dan penjelasan tentang cara pengisian sebanyak 2 kali dengan selang waktu 4 minggu. Penilaian skor VAS dilakukan pada hari ke-0 dan minggu ke-4. Lalu skor VAS ini dilakukan konversi menjadi skor nilai TNSS dengan cara nilai VAS 1–3 dikonversi menjadi nilai TNSS 1; nilai VAS 4–6 dikonversi menjadi nilai TNSS 2; dan nilai VAS 7–10 dikonversi menjadi nilai TNSS 3.

Kemudian nilai VAS dan TNSS dilakukan uji T berpasangan untuk melihat signifikansi perbaikan nilai pada masing-masing kelompok subyek penelitian. Dilakukan uji normalitas pada nilai VAS dan TNSS sebelum dan sesudah perlakuan yang memiliki skala variabel numerik menggunakan uji Shapiro-Wilk. Data dinyatakan memiliki distribusi normal apabila nilai $p > 0,05$. Berdasarkan kriteria tersebut maka seluruh variabel memiliki distribusi normal.

HASIL

Dari 22 penderita yang diambil sebagai subyek, 4 penderita dinyatakan *drop out* masing-masing 2 subyek dari tiap kelompok perlakuan, sehingga tersisa 18 subyek yang dapat dilakukan analisis data. Pada kelompok perlakuan, jumlah subyek perempuan lebih banyak (55,6%) daripada laki-laki (44,4%). Dengan usia termuda dari subyek adalah 17 tahun dan usia tertua 30 tahun. Subyek penelitian terbanyak adalah yang berstatus bekerja (55,6%) dan diikuti pelajar/mahasiswa (44,4%).

Pada kelompok kontrol, jumlah subyek perempuan juga lebih banyak (66,7%) daripada laki-laki (33,3%). Subyek penelitian termuda berusia 15 tahun dan tertua berusia 30 tahun. Sebagian besar subyek penelitian bekerja (55,6%), diikuti tidak bekerja (22,2%), dan pelajar/mahasiswa (22,2%).

Seluruh subyek penelitian sebanyak 18 pasien mengalami gejala hidung buntu, pilek encer, bersin-bersin, dan hidung gatal. Gejala-

Tabel 1. Klasifikasi kadar vitamin D sebelum dan sesudah perlakuan

Karakteristik klinis	Kelompok perlakuan		Kelompok kontrol	
	Sebelum	Sesudah	Sebelum	Sesudah
Klasifikasi nilai kadar vitamin D				
Defisiensi	8 (88,9%)	2 (22,2%)	5 (55,6%)	5 (55,6%)
Tidak cukup	1 (11,1%)	4 (44,4%)	4 (44,4%)	4 (44,4%)
Cukup	0	3 (33,3%)	0	0
Total	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	9 (100%)

Tabel 2. Hasil uji T berpasangan kadar vitamin D sebelum dan sesudah perlakuan

Data	N	Rerata	Median (minimum – maksimum)	P
Kelompok kontrol				
Sebelum	9	10,1878 ± 3,36332	10,5 (4,99–14,5)	0,685
Sesudah	9	9,442 ± 4,45097	7,3 (4,99–15,7)	
Kelompok perlakuan				
Sebelum	9	8,5067 ± 4,08366	8 (4,99–16,5)	0,010
Sesudah	9	18,8322 ± 10,79466	16 (4,99–32,2)	

gejala tersebut terjadi >4 hari seminggu dan berlangsung lebih dari >4 minggu.

Pada kelompok kontrol dan perlakuan gangguan yang paling banyak didapatkan adalah gangguan tidur (66,7%), diikuti gangguan aktivitas saat bekerja/sekolah (61,1%), dan gangguan aktivitas sehari-hari (50%). Dari data riwayat alergi pada kelompok kontrol dan perlakuan didapatkan 83,3% subyek penelitian memiliki riwayat atopi, diikuti dengan riwayat alergi di kulit (50%), alergi di mata (27,8%), dan riwayat asma (16,7%). Dari data klasifikasi nilai kadar vitamin D didapatkan 73,2% subjek penelitian memiliki kadar defisiensi vitamin D, diikuti dengan tidak cukup sebesar 27,8%, tidak ada subyek yang memiliki kadar vitamin D cukup atau normal pada penelitian ini.

Berdasarkan tabel 1, setelah 4 minggu perlakuan pada kedua kelompok subyek, dilakukan pemeriksaan kembali kadar vitamin D pada seluruh subyek penelitian.

Didapatkan pada kelompok perlakuan terdapat perubahan jumlah klasifikasi kadar vitamin D dari sebelumnya terdapat 8 (88,9%) subyek dengan klasifikasi defisiensi dan 1 (11,1%) subyek dengan klasifikasi tidak cukup. Setelah perlakuan, menjadi hanya 2 (22,2%) subjek yang masih berklasifikasi defisiensi, 4 (44,4%) subjek dengan klasifikasi tidak cukup, dan 3 (33,3%) subjek dengan klasifikasi normal/cukup. Sedangkan pada kelompok kontrol tidak didapatkan perubahan klasifikasi kadar vitamin D.

Berdasarkan tabel 2, pada kelompok kontrol tidak didapatkan perbedaan yang bermakna ($p=0,685$), sedangkan pada kelompok perlakuan terdapat perbedaan bermakna antara kadar vitamin D sebelum dan sesudah perlakuan ($p=0,01$).

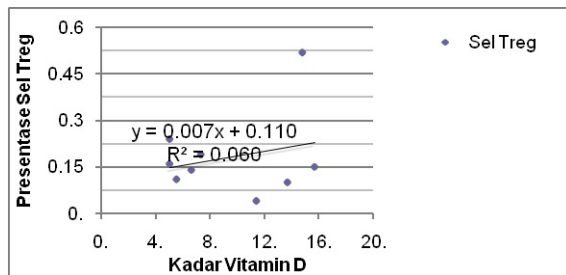
Berdasarkan tabel 3, hasil *T-test independent* menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antara kedua kelompok ($p=0,02$).

Tabel 3. Hasil *T-test independent* presentase sel T reg sesudah perlakuan

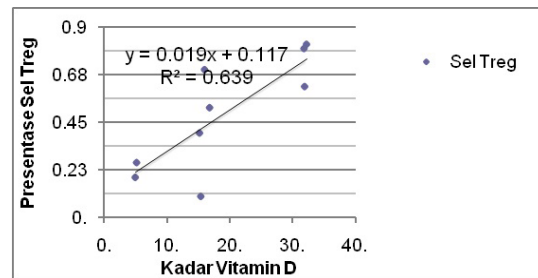
Data	N	Rerata	Median (minimum – maksimum)	p
Kelompok kontrol	9	0,1833 ± 0,13829	0,15 (0,04–0,52)	0,02
Kelompok perlakuan	9	0,5456 ± 0,26510	0,62 (0,1–0,82)	

Tabel 4. Hasil uji T berpasangan nilai VAS dan TNSS pada kelompok kontrol dan perlakuan

Data	N	Rerata ± SD	Selisih	Median (minimum – maksimum)	p
Nilai VAS kelompok kontrol					
Sebelum	9	23,22 ± 7,546	15,6	25 (9–31)	0,000*
Sesudah	9	7,56 ± 4,978		6 (2–14)	
Nilai TNSS kelompok kontrol					
Sebelum	9	9,33 ± 2,646	5,3	10 (5–12)	0,001*
Sesudah	9	4 ± 2,121		4 (1–7)	
Nilai VAS kelompok perlakuan					
Sebelum	9	27,11 ± 4,919	18,7	26 (24–33)	0,000*
Sesudah	9	8,44 ± 2,744		9 (3–11)	
Nilai TNSS kelompok perlakuan					
Sebelum	9	10,22 ± 1,202	6,11	10 (9–12)	0,000*
Sesudah	9	4,11 ± 1,167		4 (2–6)	



Gambar 3. Grafik linieritas antara vitamin D dengan presentase sel T reg sesudah perlakuan pada kelompok kontrol.



Gambar 4. Grafik linieritas antara vitamin D dengan presentase sel T reg sesudah perlakuan pada kelompok perlakuan.

Tabel 5. Hasil uji *T-test independent* nilai VAS dan TNSS sesudah perlakuan

Data	N	Rerata	Median (minimum – maksimum)	p
Nilai VAS sesudah				
Kelompok kontrol	9	7,56 ± 4,978	6 (2–14)	0,889
Kelompok perlakuan	9	8,44 ± 2,744	9 (3–11)	
Nilai TNSS sesudah				
Kelompok kontrol	9	4 ± 2,121	4 (1–7)	0,111
Kelompok perlakuan	9	4,11 ± 1,167	4 (2–6)	

Grafik linieritas pada kelompok kontrol (gambar 3) menunjukkan hanya 6% hubungan dapat dijelaskan dengan variabel ini, sedangkan 94% dapat disebabkan karena faktor lain.

Pada grafik kelompok perlakuan (gambar 4) didapatkan 64% hubungan dapat dijelaskan dengan variabel ini.

Hasil uji Pearson pada kelompok kontrol tidak didapatkan adanya hubungan secara bermakna ($p=0,891$), kelompok perlakuan didapatkan adanya hubungan secara bermakna ($p=0,01$).

Berdasarkan uji regresi pada kelompok perlakuan didapatkan hasil $p=0,01$. Terdapat pengaruh signifikan dari kadar vitamin D dengan presentase sel T reg. Didapatkan rumus hitung perkiraan presentase sel T reg dari nilai kadar vitamin D yaitu $Y=0,118+0,020X$ di mana Y adalah presentase sel T reg dan X adalah nilai kadar vitamin D.

Pada tabel 4, kelompok kontrol maupun perlakuan sama-sama didapatkan perbedaan bermakna antara nilai VAS sebelum dan

sesudah perlakuan ($p=0,000$). Sama halnya pada nilai VAS, hasil uji T berpasangan nilai TNSS pada kelompok kontrol dan perlakuan juga menunjukkan perbedaan yang bermakna antara sebelum dan sesudah perlakuan ($p=0,001$; $p=0,000$).

Berdasarkan tabel 5, didapati hasil *T-test independent* menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna baik untuk nilai VAS ($p=0,889$) maupun TNSS ($p=0,111$) antara kedua kelompok.

DISKUSI

Pada penelitian ini, didapati 18 sampel dengan rinitis alergi persisten sedang berat. Hasil analisis deskriptif menunjukkan bahwa sampel penelitian ini sudah tersebar secara merata mewakili kelompok pada populasi, baik secara usia, jenis kelamin, maupun pekerjaan.

Proporsi jenis kelamin pada seluruh subyek penelitian ini yaitu laki-laki 38,9% dan perempuan 61,1%. Beberapa penelitian

lain menyatakan bahwa rasio perbandingan jenis kelamin pada penderita rinitis alergi mendekati 1:1.^{1,2} Pada penelitian ini rasio jenis kelamin laki-laki lebih kecil bila dibandingkan dengan perempuan sebesar 1:1,5. Namun, rasio ini masih sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan Utama¹¹ di Semarang, yang mendapati rasio jenis kelamin laki-laki: perempuan sebesar 1:1,2. Rentang usia subyek pada penelitian ini adalah 15–30 tahun atau dewasa muda. Hal ini sesuai dengan teori yang mengatakan bahwa insidens tertinggi terdapat pada anak-anak dan dewasa muda dengan rerata pada usia 8–11 tahun. Sekitar 80% kasus rinitis alergi berkembang mulai dari usia 20 tahun. Insidens rinitis alergi menurun sejalan dengan usia sehingga pada usia tua rinitis alergi jarang ditemukan.¹²

Distribusi status pekerjaan pada seluruh subyek penelitian ini menunjukkan bahwa mayoritas subyek penelitian adalah bekerja (55,7%) dan diikuti dengan pelajar (33,1%). Sesuai dengan temuan penelitian lain yaitu, prevalensi RA lebih banyak terjadi pada kelompok eksekutif, intelektual, dan karyawan.¹³ Hal ini dapat dijelaskan karena pada kelompok tersebut lebih banyak berada di lingkungan dengan suhu dan kelembaban yang mudah terpapar alergen seperti lingkungan pekerjaan, area sekolah, ataupun tempat belajar berdebu dengan ventilasi ruangan yang kurang baik, serta pada kelompok tersebut RA cenderung lebih menyebabkan turunnya angka produktivitas belajar maupun kerja akibat gejala-gejala yang dirasakan sehingga penderita terpacu untuk memeriksakan dirinya.

Analisis secara deskriptif menunjukkan bahwa sampel penelitian ini sudah tersebar secara merata mewakili kelompok pada populasi, dalam hal karakteristik keluhan rinitis alergi sesuai TNSS, lama keluhan, gangguan akibat keluhan, dan riwayat alergi. Pada penelitian ini, seluruh subyek mengalami seluruh gejala RA, meliputi hidung buntu,

hidung gatal, pilek encer dan bersin-bersin >5 kali. Seluruh subyek penelitian telah mengalami gejala selama lebih dari 4 minggu dengan frekuensi serangan lebih dari 4 hari dalam seminggu. Hal ini sesuai dengan kriteria inklusi subjek pada penelitian ini yaitu pasien dengan rinitis alergi persisten sedang berat.

Keluhan penyerta yang paling banyak dialami oleh subyek penelitian adalah gangguan tidur diikuti dengan gangguan di tempat kerja/sekolah. Gangguan tidur adalah gangguan yang paling sering timbul akibat dari gejala-gejala RA. Gangguan tidur ini menyebabkan menurunnya kualitas tidur saat malam hari sehingga menurunkan pula produktivitas kerja/sekolah pada penderita RA secara tidak langsung.¹⁴

Asma merupakan penyakit penyerta RA yang paling sering dijumpai. Dilaporkan sekitar 49% penderita RA juga menderita asma.¹⁵ Pada penelitian ini didapatkan 16,7% subyek memiliki riwayat manifestasi asma.

Teori menyebutkan bahwa RA dipengaruhi oleh riwayat atopi orang tua, apabila salah seorang dari orang tua penderita tidak memiliki RA maka faktor risiko terjadinya RA dapat berkurang 50%. Gen yang berperan dalam RA antara lain 3q21, 5q31–q33, 7p14–p15, 14q24.¹⁶ Pada penelitian ini, 83,3% subyek memiliki riwayat atopi orang tua. Atopi didefinisikan sebagai kecenderungan pribadi dan/atau keluarga untuk memproduksi antibodi IgE dan sensitisasi dalam menanggapi alergen di lingkungan. Atopi telah dianggap penting dalam menghubungkan dermatitis alergi, RA, dan asma.¹⁷ Pada penelitian ini didapatkan 16,7% subyek tidak memiliki riwayat atopi, namun tetap terjadi manifestasi RA. Koning et al¹⁷ menyebutkan bahwa bila salah satu orang tua memiliki penyakit alergi maka anak mempunyai risiko 20–40% menderita penyakit alergi. Apabila kedua orang tuanya memiliki penyakit alergi maka risiko menjadi 60–80%, sedangkan bila orangtua tidak

memiliki penyakit alergi maka risiko anak menderita penyakit penyakit alergi sebesar 10%. Sehingga tidak menutup kemungkinan seseorang tanpa riwayat atopi dapat memiliki RA. Selain itu teori *hygiene hypothesis* juga dapat berperan dalam hal ini, mengingat Indonesia adalah negara berkembang dengan perkembangan vaksinasi yang cukup baik sehingga menurunkan angka kejadian infeksi.

Dermatitis alergi merupakan suatu bagian dari proses yang disebut dengan *atopic march* yang menjelaskan tentang perkembangan dermatitis alergi menjadi rinitis alergi dan asma.¹⁷ Kapoor et al¹⁸ meneliti prevalensi rinitis alergi dan asma pada 2.270 anak dengan dermatitis alergi. Ditemukan bahwa hampir 66% dari subyek dilaporkan memiliki rinitis alergi atau asma atau keduanya. Pada penelitian ini didapatkan 83,3% subyek memiliki riwayat dermatitis alergi sebelumnya.

Pada penelitian ini didapati 27,8% subyek memiliki riwayat konjungtivitis alergi. Konjungtiva terdiri dari 2–10 lapis sel yang mengandung sel-sel goblet musin serta sel mast yang terletak di sekitar pembuluh darah dan kelenjar getah bening konjungtiva. Paparan dari alergen menyebabkan reaksi alergi dan degranulasi sel mast serta munculnya eosinofil, basofil dan CD4, yang mengarah ke gejala konjungtivitis.¹⁹ Rinitis alergi adalah gangguan umum yang sangat terkait dengan asma dan konjungtivitis.² Konjungtivitis alergi adalah salah satu penyakit yang paling umum menyertai RA. Sekitar 75% pasien RA mengeluhkan gejala konjungtivitis alergi.²⁰

Kadar vitamin D pada penderita RA telah beberapa kali diteliti di beberapa negara. Beberapa penelitian lainnya menunjukkan bahwa kadar vitamin D pada penderita RA mengalami penurunan.^{15,21,22} Begitu pula pada penelitian ini rerata kadar vitamin pada kelompok kontrol sebesar 10,8 ng/ml dan pada kelompok perlakuan sebesar 8,5 ng/mol. Kemudian setelah 4 minggu pemberian perlakuan, pada kelompok kontrol yang tidak

mendapatkan suplementasi didapatkan rerata kadar vitamin D menurun menjadi 9,4 ng/mol. Namun analisis statistik menunjukkan bahwa perubahan rerata kadar pada kelompok ini tidak bermakna ($p=0,685$). Sedangkan pada kelompok perlakuan yang mendapat suplementasi vitamin D didapatkan adanya peningkatan rerata menjadi 18,8 ng/mol dengan hasil analisis statistik yang bermakna ($p=0,01$).

Berdasarkan klasifikasi kadar vitamin D, didapati pada kelompok perlakuan terdapat 8 (88,9%) subyek defisiensi dan 1 (11,1%) subjek tidak cukup. Silyen⁹ mendapati bahwa pada pasien rinitis alergi persisten sedang berat seluruhnya mengalami defisiensi vitamin D. Setelah perlakuan selama 4 minggu terjadi perubahan menjadi hanya 2 (22,2%) subyek defisiensi. Kedua subyek tersebut memiliki hasil kadar vitamin D <5 ng/ml sebelum dilakukan perlakuan, yaitu 4 (44,4%) subyek dengan klasifikasi tidak cukup dan 3 (33,3%) subyek dengan klasifikasi normal/cukup. Sedangkan pada kelompok kontrol tidak didapatkan perubahan klasifikasi kadar vitamin D yaitu 5 (55,6%) subyek defisiensi dan 4 (44,6%) subyek tidak cukup. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian suplementasi vitamin D3 secara oral dapat meningkatkan kadar vitamin D pada pasien atau seseorang dengan kondisi defisiensi vitamin D.

Untuk mencegah atau mengatasi defisiensi vitamin D, dilakukan suplementasi vitamin D sebagai strategi yang mudah, efektif, dan hemat biaya. Namun respon dari dosis suplemen vitamin D yang diberikan, peningkatan kadar vitamin D telah dilaporkan berbeda antar individu. Hal ini diakibatkan karena variasi perbedaan tiap individu sangat lebar.²³ Beberapa penelitian yang dilakukan untuk melihat efek pemberian suplemen vitamin D pada penyakit lain dengan hasil kadar vitamin D menunjukkan adanya peningkatan kadar vitamin D setelah pemberian suplementasi.^{23,24} Pada penelitian ini, kadar vitamin D pada kelompok

perlakuan setelah diberikan suplementasi vitamin D sebesar 4000 IU selama 4 minggu menunjukkan peningkatan yang signifikan. Namun perlu juga dipertimbangkan untuk penambahan dosis dan lama pemberian suplementasi pada penderita dengan kadar vitamin D <5 ng/ml.

Pada penelitian ini dilakukan uji *T-test independent* untuk mengetahui signifikansi perbedaan presentase sel T reg setelah perlakuan pada kedua kelompok penelitian. Dari hasil uji didapatkan adanya perbedaan yang signifikan antara presentase sel T reg pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan setelah 4 minggu ($p=0,02$). Rerata sel T reg pada kelompok kontrol adalah 0,18% dan pada kelompok perlakuan adalah 0,54%. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian suplementasi vitamin D lebih meningkatkan persentase T reg, dibandingkan yang diberikan terapi RA sesuai ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*) saja. Hal ini sesuai dengan teori-teori yang menyatakan tentang efek dari $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ terhadap peningkatan sel T reg terutama $\text{CD4}^+\text{CD25}^+\text{Foxp3}^+$ T reg.^{6,25,26} Sehingga dari peningkatan sel T reg, diharapkan dapat memperbaiki status alergi penderita menjadi lebih baik.

Penelitian ini merupakan penelitian pertama yang mencoba untuk mengetahui pengaruh suplementasi vitamin D3 terhadap persentase sel T reg pada penderita rinitis alergi persisten sedang berat. T reg berperan sebagai anti-inflamasi dan menghambat penyakit autoimun dengan mensekresi IL-10 dan TGF- β . Sel T reg juga dapat diinduksi dan distimulasi $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ melalui jalur tidak langsung melalui APC dan sel dendrit atau melalui jalur langsung melalui endokrin atau konversi *intracrine* dari $25(\text{OH})\text{D}_3$ menjadi $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ oleh sel T reg itu sendiri.²³ Diferensiasi dan maturasi sel dendritik dapat dihambat oleh $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Mekanisme vitamin D melalui penghambatan pada sel dendritik dengan cara mengurangi ekspresi *MHC II-coupled*

antigen dan molekul ko-stimulator. Sel dendritik menjadi kekurangan molekul ko-stimulator dan menjadi *tolerogenic*.²⁵ Sel dendritik *tolerogenic* dapat menginduksi berbagai populasi sel T reg tergantung pada kondisi dan faktor *tolerogenic* yang mereka temui selama diferensiasi. Vitamin D3 merupakan faktor *tolerogenic* yang mendukung induksi dari $\text{CD4}^+\text{CD25}^+\text{Foxp3}^+$ T reg. Sel T reg memainkan peran penting dalam pemeliharaan toleransi imunologi dan homeostasis imun. Sel T reg terlibat dalam penekanan fisiologis dan patologis reaktivitas imun, termasuk penyakit autoimun, gangguan inflamasi, penolakan transplantasi, tumorigenesis, dan infeksi.²⁷ Sehingga dapat dilihat bahwa sel T reg memainkan peran sentral dalam mengendalikan penyakit alergi.

Hubungan yang positif antara peningkatan presentase sel T reg dengan peningkatan kadar vitamin D dijumpai pada penelitian ini. Gambaran kurva linier untuk kelompok kontrol maupun perlakuan sama-sama menunjukkan adanya hubungan korelasi antara vitamin D dengan presentase sel T reg. Pada diagram kelompok kontrol didapatkan 6% hubungan dapat dijelaskan dengan variabel ini, sedangkan 94% dapat disebabkan karena faktor lain, dan pada diagram kelompok perlakuan didapatkan 64% hubungan dapat dijelaskan dengan variabel ini. Namun dari uji pearson dan uji regresi yang dilakukan pada kedua kelompok penelitian hanya kelompok perlakuan yang menunjukkan hasil signifikan ($p=0,01$). Dapat disimpulkan bahwa apabila bila kadar vitamin D meningkat maka nilai presentase sel T reg juga akan meningkat. Lalu dari hasil perhitungan regresi ini didapatkan rumus untuk menghitung perkiraan presentase sel Treg dari nilai kadar vitamin D pada penderita RAPS B yaitu $Y= 0,118+0,020X$, di mana Y adalah presentase sel T reg dan X adalah nilai kadar vitamin D.

Hal ini sesuai dengan penelitian oleh Prietl et al²⁶ yang mendapatkan hasil bahwa ada korelasi positif yang bermakna antara

presentase T reg dengan kadar 25(OH) D. Status vitamin D yang berkorelasi positif dengan fungsi sel T reg juga telah dibuktikan pada pasien-pasien dengan multipel sklerosis. Penelitian lain yang menghubungkan kadar vitamin D dengan presentase sel T reg pada pasien anak dengan diabetes melitus tipe 1 juga menunjukkan korelasi positif kuat dan signifikan.²⁸

Pada kelompok kontrol maupun perlakuan sama-sama didapatkan perbedaan bermakna antara nilai VAS sebelum dan sesudah perlakuan ($p=0,000$), sama halnya pada nilai VAS hasil uji T berpasangan nilai TNSS pada kelompok kontrol dan perlakuan juga menunjukkan perbedaan yang bermakna antara sebelum dan sesudah perlakuan ($p=0,001$; $p=0,000$). Namun apabila dilihat dari nilai maksimum median VAS dan TNSS pada kelompok perlakuan didapatkan kecenderungan penurunan yang lebih besar dibandingkan dengan pada kelompok kontrol. Kemudian dari uji *T-test independent* yang dilakukan untuk mengetahui signifikansi perbedaan perbaikan nilai VAS dan TNSS setelah perlakuan pada kedua kelompok didapatkan perbedaan yang tidak bermakna baik untuk nilai VAS ($p=0,889$) maupun TNSS ($p=0,111$) antara kedua kelompok.

Hal ini tidak sesuai dengan penelitian Modh²⁹ yang membandingkan nilai TNSS penderita RA yang diberikan terapi ARIA saja dengan kelompok yang diberikan tambahan suplementasi vitamin D. Didapatkan adanya perbaikan yang signifikan dari nilai TNSS pada kelompok yang diberikan suplementasi vitamin D. Hal ini bisa saja terjadi karena rerata kadar vitamin D sebelum perlakuan pada penelitiannya tidak serendah rerata kadar vitamin D pada penelitian ini. Selain itu, kadar vitamin D sesudah perlakuan pada penelitian ini tidak setinggi rerata kadar vitamin D pada penelitian oleh Modh.²⁹ Pada penelitiannya subyek penderita tidak dilihat berdasarkan derajat beratnya penyakit. Alasan lain yang mungkin adalah evaluasi dengan VAS

bersifat lebih abstrak. Pasien mengisi nilai VAS dengan mempertimbangkan keluhannya secara keseluruhan. Hal ini sebenarnya relatif mudah dan cukup baik dalam evaluasi derajat keluhan penderita, namun terkadang penderita menjadi bingung dan tidak percaya diri dalam memberi nilai, sehingga nilai VAS yang diberikan tidak sesuai dengan keadaan sebenarnya dari penderita.

Selain itu, faktor perancu lain yang mungkin adalah kedua kelompok subyek pada penelitian ini sama-sama memiliki derajat penyakit yang sama dan mendapatkan terapi ARIA, yaitu terapi utama dan standar bagi penderita RA. Sehingga kemungkinan seluruh pasien pada kedua kelompok subyek sama-sama terjadi perbaikan pada gejalanya, terlepas dari ada atau tidaknya tambahan suplementasi. Faktor ketidakpercayaan diri penderita sehubungan dengan kematangan kejiwaan juga perlu dipertimbangkan pada subyek, sebagaimana diketahui bahwa seluruh subyek merupakan penderita dengan usia yang masih relatif muda (15-30 tahun).

Dari penelitian ini dapat diambil kesimpulan bahwa suplementasi vitamin D dapat meningkatkan kadar vitamin D dan presentase sel T reg secara bermakna pada pasien rinitis alergi persisten sedang berat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Small P, Frenkiel S, Becker A. The Canadian rhinitis working group: rhinitis: a practical and comprehensive approach to assessment and therapy. *J Otolaryngol*. 2007; 36 (Suppl 1): 5-27.
2. Small P, Kim H. Allergic rhinitis. *Asthma & Clinical Immunology*. 2011; 7 (Suppl 1): 3.
3. Departemen Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher. Laporan tahunan SMF IK THT-KL Rumah Sakit Saiful Anwar, Malang Januari-Desember 2015. Malang; 2016.

4. Penna G, Amuchastegui S, Giarratana N, Daniel KC, Vulcano M, Sozzani S. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 selectively modulates tolerogenic properties in myeloid but not plasmacytoid dendritic cells. *J Immunol.* 2007; 178: 145-53.
5. Raker V, Domogalla M, Steinbrink K. Tolerogenic dendritic cells for regulatory T cell induction in man. *Frontiers in Immunology.* 2015; 6:569.
6. Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Chen S, Lipsky PE. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J Immunol.* 2007; 179: 1634-47.
7. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients.* 2013; 5: 2502-21.
8. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 94(1):26-34.
9. Silyen W, Suheryanto R, Soemantri J. Relationship levels of 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) serum against specific IgE levels and the degrees of allergy rhinitis. Malang; 2014 [updated March 4th]. Available from: <http://otorhinolaryngologyheadnecksurgery.blogspot.com/2014/03/relationship-levels-of-25.html>.
10. Skoner DP. Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 108(1): 4-7.
11. Utama DS. Hubungan antara jenis Aeroalergen dengan manifestasi klinis rinitis alergika. Tesis. Bagian Ilmu Penyakit Telinga, Hidung dan Tenggorok, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang. 2010.
12. Holowka D, Calloway N, Cohen R, Gadi D, Lee J, Smith NL, et al. Roles for Ca²⁺ mobilization and its regulation in mastcell functions. *Frontier review in Immunology.* 2012; 104(3): 1-10.
13. Malik A, Menon B, Dar Y, Garg T, Bhatia H, Kaur C. Placebo controlled trial of vitamin D supplementation in allergic rhinitis. *European Respiratory Journal.* 2015; 46: 59.
14. Brasch C, Haagerup A, Berglum A, Vestbo J, Kruse T. Highly significant linkage to chromosome 3q13.31 for rhinitis and related allergic disease. *J Med Genet.* 2006; 43(3):10.
15. Pawarti D. Diagnosis rinitis alergi. Pendidikan kedokteran berkelanjutan VI Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok-Bedah Kepala dan Leher; 2009; Surabaya. Departemen Ilmu Kesehatan THT-KL FK UNAIR-RSU dr. Soetomo. p. 1-14.
16. Zheng T, Yu J, Oh MH, Zhu Z. The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2011; 3(2):67-73.
17. Koning H, Baert MRM, Oranje AP, Savelkoul HFJ, Neijems HJ. Development of immune factors, related to allergic mechanisms, in young children. Rotterdam: Pubmed. 2013; 37:54-61.
18. Kapoor R, Menon C, Hoffstad O, Bilker W, Leclerc P, Margolis DJ. The prevalence of atopic triad in children with physician-confirmed atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58:68-73.
19. Broide DH. The pathophysiology of allergic rhino conjunctivitis. *Allergy Asthma Proc.* 2007; 28(4):398-403.
20. Jarrett F, Ducasa GM, Buller BD, Berwick M. The effect of oral supplementation of vitamin D3 on serum levels of vitamin D: a review. *Epidemiol.* 2014; 4:148.
21. Sharief S, Jariwala S, Kumar J, Muntner P, Melamed M. Vitamin D serum levels and food and environmental allergies in The United States: results from The National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *Journal Allergy Clinical Immunology.* 2011; 127(5):1195-1202.
22. Rifai M. Perkembangan sel T regulator perifer dan mekanisme supresi in vitro. *The Journal of Experimental Life Science.* 2010; 1:1-55.
23. Gowda U, Ruwanphatirana T, Fong DPS, Kaur A, Renzaho AM. Efficacy of high dose vitamin D supplementation in improving serum 25(OH)D among migrant and non migrant population. *BMC Health Services Research.* 2016; 16:579.

24. Lang CL, Wang MH, Chiang CK, Lu KC. Vitamin D and the immune system from the nephrologist's viewpoint. *ISRN Endocrinology*. 2014; 14:1-11.
25. Barragan M, Good M, Kolls J. Regulation of dendritic cell function by vitamin D. *Nutrients*. 2015; 7:8127-8151.
26. Prietl B, Pilz S, Wolf M, Tomaschitz A, Obermayer-Pietsch B, Graninger W, et al. Vitamin D supplementation regulatory T cells in apparently healthy subjects: vitamin D treatment for autoimmune disease? *IMAJ*. 2010; 12: 11-16.
27. Hommers L. Infectious and allergic disease. *Eur J Public Health*. 2007; 17: 278-84.
28. Septiana RD, Tjahtjono HA, Widjajanto E. Hubungan kadar vitamin D, sel T regulator (CD4+Cd25+Foxp3+) dan kadar C-Peptida pada anak dengan diabetes melitus tipe 1. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. 2015; 284: pp.324-327.
29. Modh D, Katarkar A, Thakkar B, Jain A, Shah A, Joshi K. Role of vitamin D supplementation in allergic rhinitis. *Indian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*. 2014; 28(1): 35-39.