

PERAN VITAMIN D TERHADAP KADAR IFN- γ IL-12 DAN EKSPRESI NF κ -R PADA MENCIT YANG TERINFEKSI *Mycobacterium tuberculosis*

SIAGIAN, HOTMAIDA

Promotor: Prof.Kuntoro,dr.MPH,Dr.PH.

VITAMINE D; MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

KKA KK Dis 32/12 Sia p

Copyright© 2011 by Airlangga University Library Surabaya

ABSTRAK

PERAN VITAMIN D TERHADAP KADAR IFN- γ , IL-12 DAN EKSPRESI NF κ - β
PADA MENCIT YANG TERINFEKSI *Mycobacterium tuberculosis*

Upaya pemberantasan penyakit tuberkulosis (TB) di Indonesia telah dilakukan dengan menggunakan strategi Directly Observed Treatment, Short-Course (DOTS) dengan pengobatan gratis, akan tetapi penanggulangan dan pemberantasan sampai saat ini masih belum memuaskan. Vitamin D diduga dapat meningkatkan respons imun intraselluler namun mekanisme belum jelas.

Rancangan penelitian ini merupakan penelitian eksperimental murni dengan rancangan Randomized post test only control group design. Sampel terdiri dari 24 mencit yang dibagi menjadi dua kelompok secara random, satu kelompok diberi vitamin D melalui oral 100ng tiap mencit tiap hari dan kelompok lain tidak diberi vitamin D, kemudian tiap kelompok dibagi dua secara random satu kelompok yang diberi vitamin D diinfeksi *Mycobacterium tuberculosis* dan satu kelompok yang tidak diberi vitamin D diinfeksi *Mycobacterium tuberculosis*.

Efek vitamin D menunjukkan ada peningkatan kadar IL-12 dan ekspresi NF κ - β pada mencit yang diberi vitamin D yang menimbulkan terjadinya peningkatan daya tahan tubuh terhadap tuberkulosis, efek vitamin D dan infeksi *Mycobacterium tuberculosis* menunjukkan ada peningkatan kadar IFN- γ yang dapat menghambat kerusakan jaringan paru akibat tuberkulosis. Mekanisme pemberian vitamin D terhadap kekebalan infeksi *Mycobacterium tuberculosis* pada penderita TB yang diberi vitamin D adalah melalui peningkatan kadar IFN- γ , dan memperkecil proses granuloma, tetapi tidak terjadi peningkatan IL-12 dan ekspresi NF κ - β

Kata kunci : Vitamin D, *Mycobacterium tuberculosis*, IFN- γ , IL-12 dan NF κ - β

RINGKASAN

PERAN VITAMIN D TERHADAP KADAR IFN- γ , IL-12 DAN EKSPRESI NF κ - β PADA MENCIT YANG TERINFEKSI *Mycobacterium tuberculosis*

Penyakit Tuberkulosis (TB) merupakan suatu penyakit infeksi yang sampai saat ini masih menjadi masalah serius di seluruh negara di dunia. Diperkirakan sepertiga penduduk dunia terpapar oleh *Mycobacterium tuberculosis* dengan gambaran klinis yang sangat bervariasi dari gejala ringan hingga yang berat. Delapan sampai dua belas juta kasus baru terjadi setiap tahun dengan angka kematian dua sampai tiga juta per tahun. Gambaran seperti ini menjadikan TB merupakan penyakit infeksi dengan angka kematian yang tertinggi di dunia.

Insidens penderita TB di Indonesia ada pada peringkat kelima di dunia. Menurut Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) oleh Badan Pusat Statistik (BPS) tahun 2003 ternyata TB merupakan penyebab kematian kedua di Indonesia. Berdasarkan SKRT BPS 2004, di Indonesia setiap tahun ditemukan 583.000 penderita TB baru dan 50% diantaranya adalah penderita dengan kategori basil tahan asam (BTA) positif yang bermakna sebagai penular dan dilaporkan setiap tahun 140.000 orang meninggal dunia karena TB.

Upaya pemberantasan penyakit TB di Indonesia telah dilakukan dengan menggunakan strategi Directly Observed Treatment Short-Course (DOTS) dengan pengohatan gratis, akan tetapi penanggulangan dan pemherantasannya sampai saat ini masih belum memuaskan. Calcitriol adalah metabolit aktif vitamin D (1,25 (OH) $_2$ D $_3$) yang mempunyai beberapa peran penting dalam tubuh yaitu meregulasi hormon homeostasis kalsium dan fosfat, meregulasi sintesis parathormon dan memodulasi kekebalan serta sistem endokrin. Efek vitamin D melalui Vitamin D Reseptor (VDR), mengubah transkripsi gen yang dapat meningkatkan respons imun melalui jalur NF κ - β , IL-12 dan IFN- β . Sampel terdiri dari 24 mencit yang dibagi menjadi dua kelompok secara random, satu kelompok diberi vitamin D melalui oral 100ng tiap mencit tiap hari dan kelompok lain tidak diberi vitamin D, kemudian tiap kelompok dibagi dua secara random satu kelompok yang diberi vitamin D diinfeksi *Mycobacterium tuberculosis* dan satu kelompok yang tidak diberi vitamin D diinfeksi *Mycobacterium tuberculosis*. pada minggu ke -14 di periksa kadar IFN- γ , IL-12 dan NF κ - β Digunakan uji anova untuk melihat perbedaan yang diberikan vitamin D dengan yang tidak diberikan vitamin D dengan $p < 0,05$.

Tujuan penelitian ini adalah menjelaskan mekanisme terjadinya kekebalan terhadap *Mycobacterium tuberculosis* pada mencit yang diberikan vitamin D.

Hasil penelitian efek vitamin D menunjukkan ada peningkatan ekspresi NF κ -Calcitriol adalah metabolit aktif vitamin D (1,25 (OH) $_2$ D $_3$) yang mempunyai beberapa peran penting dalam tubuh yaitu meregulasi hormon homeostasis kalsium dan fosfat, meregulasi sintesis parathormon dan memodulasi kekebalan serta sistem endokrin. Efek vitamin D melalui Vitamin D Reseptor (VDR), mengubah transkripsi gen yang dapat meningkatkan respons imun melalui jalur NF κ - β , IL-12 dan IFN- γ .

Sampel terdiri dari 24 mencit yang dibagi menjadi dua kelompok secara random, satu kelompok diberi vitamin D melalui oral 100ng tiap mencit tiap hari dan kelompok lain tidak diberi vitamin D, kemudian tiap kelompok dibagi dua secara random satu kelompok yang diberi vitamin D diinfeksi *Mycobacterium tuberculosis* dan satu kelompok yang tidak diberi vitamin D diinfeksi *Mycobacterium tuberculosis*. pada minggu ke -14 di periksa kadar IFN- γ , IL-12 dan NF κ - β . Digunakan uji anova untuk melihat perbedaan yang

diberikan vitamin D dengan yang tidak diberikan vitamin D dengan $p < 0,05$.

Tujuan penelitian ini adalah menjelaskan mekanisme terjadinya kekebalan terhadap *Mycobacterium tuberculosis* pada mencit yang diberikan vitamin D.

Hasil penelitian efek vitamin D menunjukkan ada peningkatan ekspresi NF κ -Calsitriol adalah metabolit aktif vitamin D (1,25 (OH) $_2$ D $_3$) yang mempunyai beberapa peran penting dalam tubuh yaitu meregulasi hormon homeostasis kalsium dan fosfat, meregulasi sintesis parathormon dan memodulasi kekebalan serta sistem endokrin. Efek vitamin D melalui Vitamin D Reseptor (VDR), mengubah transkripsi gen yang dapat meningkatkan respons imun melalui jalur NF κ - β , IL-12 dan IFN- γ .

Sampel terdiri dari 24 mencit yang dibagi menjadi dua kelompok secara random, satu kelompok diberi vitamin D melalui oral 100ng tiap mencit tiap hari dan kelompok lain tidak diberi vitamin D, kemudian tiap kelompok dibagi dua secara random satu kelompok yang diberi vitamin D diinfeksi *Mycobacterium tuberculosis* dan satu kelompok yang tidak diberi vitamin D diinfeksi *Mycobacterium tuberculosis*. pada minggu ke -14 di periksa kadar IFN- γ , IL-12 dan NF κ - β . Digunakan uji anova untuk melihat perbedaan yang diberikan vitamin D dengan yang tidak diberikan vitamin D dengan $p < 0,05$.

Tujuan penelitian ini adalah menjelaskan mekanisme terjadinya kekebalan terhadap *Mycobacterium tuberculosis* pada mencit yang diberikan vitamin D.

Hasil penelitian efek vitamin D menunjukkan ada peningkatan ekspresi NF κ - β $p = 0,000$, ada peningkatan kadar IL-12 $p = 0,001$ akan tetapi tidak ada peningkatan kadar IFN- γ . Hasil penelitian efek infeksi *Mycobacterium tuberculosis* ditemukan ada peningkatan kadar IL-12 $p = 0,00$, tetapi tidak ada peningkatan kadar IFN- γ dan ekspresi NF κ - β . Hasil penelitian efek Vitamin D dan infeksi *Mycobacterium tuberculosis* ditemukan ada peningkatan kadar IFN- γ $p = 0,043$,

$p = 0,000$, ada peningkatan kadar IL-12 $p = 0,001$ akan tetapi tidak ada peningkatan kadar IFN- γ . Hasil penelitian efek infeksi *Mycobacterium tuberculosis* ditemukan ada peningkatan kadar IL-12 $p = 0,00$, tetapi tidak ada peningkatan kadar IFN- γ dan ekspresi NF κ - β . Hasil penelitian efek Vitamin D dan infeksi *Mycobacterium tuberculosis* ditemukan ada peningkatan kadar IFN- γ $p = 0,043$, $p = 0,000$, ada peningkatan kadar IL-12 $p = 0,001$ akan tetapi tidak ada peningkatan kadar IFN- γ .

Hasil penelitian efek infeksi *Mycobacterium tuberculosis* ditemukan ada peningkatan kadar IL-12 $p = 0,00$, tetapi tidak ada peningkatan kadar IFN- γ dan ekspresi NF κ - β .

Hasil penelitian efek Vitamin D dan infeksi *Mycobacterium tuberculosis* ditemukan ada peningkatan kadar IFN- γ $p = 0,043$, namun tidak ada peningkatan kadar IL-12,

dan ekspresi NF κ - β . Efek vitamin D dapat meningkatkan respons imun seluler melalui peningkatan IFN- γ dan penurunan proses granuloma, tetapi tidak terjadi peningkatan ekspresi NF κ - β dan IL-12. kemungkinan penyebabnya adalah meningkatnya ekspresi NF κ - β karena diinduksi dengan vitamin D akan meningkatkan transkripsi di inti sel sehingga inti sel memberi sinyal untuk meningkatkan produksi IL-12. Kemudian IL-12 meningkatkan respons Th1 untuk memproduksi IFN- γ , meningkatnya produksi IFN- γ dan mengaktifasi makrofag untuk membunuh *Mycobacterium tuberculosis*.

SUMMARY

THE ROLE OF VITAMIN D IN LEVEL OF IFN- γ , IL-12 AND EXPRESSION OF NF κ -B TO Mycobacterium tuberculosis INFECTED MICE

Tuberculosis (TB) is an infectious disease that is still being a serious problem in all countries in the world until now. It is estimated that one third of the World's population is exposed to Mycobacterium tuberculosis with clinical pictures vary from mild symptoms to severe tuberculosis. Eight to twelve million new cases occur each year with a mortality rate is about 25 of 100 cases or equivalent to two to three millions per year. Such description makes TB infectious with the highest mortality rates in the World.

Incidence of TB in Indonesia is the fifth roule in the world. According to Household Health Survey (SKRT) by the control boud of stetistice (CBS) stated that TB is the second leading cause of death in Indonesia in 2003. Based on CBS SKRT 2004, every year in Indonesia is found about 583,000 new TB patients and 50% of whom were positive patients with a category of Acid Fost Bacteria (AFB) that is considered as transmitter and have been reported that 140,000 people died caused by TB every year.

The eradication effort of Tuberculosis disease in Indonesia have been carried out by using the strategy of directly Observed Treatment, Short-Course (DOTS) with free treatment, but prevention and eradication is still not satisfactory. Calcitriol as the active metabolite of vitamin D (1.25 (OH) 2D3) that has some important roles in the body such as the regulation of hormones from calcium and phosphate homeostasis, regulation of parathormone synthesis and modulation of immune and endocrine systems. Effect of vitamin D is mediated by vitamin D receptor (VDR), nuclear (Fok-1, Taq-1, and Alpha-1), which is a retinoid-X receptor that converts gene transcription in increasing immune response through pathways of NF κ - β , IL-12 and IFN- γ .

Twenty four mice were selected and allocated randomly into two groups. Twelve mice in one group were given 100ng of vitamin D orally, while twelve mice in another group were not given vitamin D. Then each group was allocated randomly into two sub groups of six mice. Six mice in one sub group were infected with Mycobacterium tuberculosis, while six mice in another sub group were not infected with Mycobacterium tuberculosis. ANOVAs test is used to observe differences between mice that be given vitamin D and that not be given vitamin D with $p < 0.05$. The purpose of this research is to analyze the effect of vitamin D in increasing level of IFN- γ , IL-12, and expression of NF κ - β ; effects of Mycobacterium tuberculosis infection in increasing level of IFN- γ , IL-12, and expression of NF κ - β ; and effects in both Vitamin D and Mycobacterium tuberculosis infection in increasing level of IFN- γ , IL 12, and expression of NF κ - β . The result of research about the effect of vitamin D showed that there is increasing of expression of NF κ - β $p=0,000$ and level of IL-12 $p=0,001$, but there is no change about increasing level of IFN- γ . In the result of research concerning with Mycobacterium tuberculosis infection, it is found that there are the increasing level of IFN- γ $p=0,043$, but no change about increasing level of IL-12 and expression of NF κ - β . Effect of Vitamin D can increase cellular immune response through increasing level of IFN- γ and decreasing granuloma process, but there is no change about increasing expression of NF κ - β and level of IL-12. The cause of refers to inhet is about protein increasing expression of NF κ -O that my be induced by using Vitamin D to increase transcription in the nucleus so that it will

increase the production of IL-12. Then, IL-12 will increase Th1 response in producing IFN- γ , improving production of IFN- γ and activating macrophages in killing *Mycobacterium tuberculosis*.

