

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Vitamin D

Vitamin D adalah salah satu jenis vitamin larut lemak prohormon yang juga dikenal dengan nama *kalsiferol*. Vitamin D terdiri dari 2 bentuk bioekuivalen, yaitu vitamin D₂ dan vitamin D₃. Vitamin D₂ dikenal sebagai *ergocalciferol*, diperoleh dari makanan sumber nabati dan suplemen oral. Vitamin D₃ dikenal sebagai *cholecalciferol*, terutama diperoleh dari paparan sinar ultraviolet B (UVB) yang berasal radiasi sinar matahari, serta konsumsi sumber makanan seperti ikan berminyak dan makanan yang telah difortifikasi (susu, jus, margarin, *yogurt*, sereal, dan kedelai), dan suplemen oral. Selain dari sumber yang kaya seperti ikan berminyak, kandungan vitamin D dari sebagian besar makanan adalah antara 50 dan 200 IU per porsi. Nilai ini sangat bervariasi karena fortifikasi berperan nyata dalam meningkatkan ketersediaan vitamin D dalam proses diet. Vitamin D₂ dan D₃ secara biologis bersifat inert, yaitu tidak melakukan sesuatu sama sekali atau melakukan sesuatu yang sangat kecil efeknya atau pasif. Setelah diserap dari usus, mereka dimetabolisme dalam hati untuk *25-hydroxyvitamin D* [*25 (OH) D*], terdiri dari *25 (OH) D2* dan *25 (OH) D3*. Vitamin *25 (OH) D* (juga disebut *calcidiol*) selanjutnya dikonversi untuk *1,25-dihydroxyvitamin D* [*1,25 (OH) 2D*], juga dikenal sebagai *calcitriol*, di ginjal dan jaringan lain oleh aktivitas dari enzim *1 α -hidroksilase*. Efek yang dominan dari vitamin D adalah dikeluarkan melalui endokrin dan tindakan autokrin dari *calcitriol* melalui aktivasi

reseptor vitamin D dalam sel (Kennel, Kurt A., Drake, Matthew T., Hurley, Daniel L., 2010).

1. Sejarah

Sejarah penemuan vitamin D tidaklah singkat. Sebuah tradisi lama diyakini bahwa udara segar dan sinar matahari adalah hal yang baik untuk pencegahan rakhitis. Hess dan Unger, pada tahun 1921, mengajukan penjelasan dari pengamatan klinis mereka bahwa kejadian musiman rakhitis disebabkan variasi musiman sinar matahari. Satu tahun kemudian, dalam penelitiannya terhadap anak-anak, Chick dan timnya mengamati bahwa sinar matahari akan menyembuhkan rakhitis sebaik minyak ikan Cod.

Rakhitis adalah penyakit tulang yang disebabkan oleh kekurangan vitamin D. Percobaan kunci dilakukan oleh McCollum dan rekan kerja pada tahun 1922, ketika mereka mengamati saat dipanaskan, minyak ikan yang teroksidasi tidak bisa mencegah *xerophthalmia* tapi bisa menyembuhkan rakhitis pada tikus. Ini menunjukkan bahwa oksidasi menghancurkan lemak A terlarut tanpa merusak zat lain yang memainkan peran penting dalam pertumbuhan tulang. Disimpulkan bahwa faktor yang larut dalam lemak A terdiri dari 2 entitas, salah satu dari 2 entitas tersebut kemudian disebut vitamin A, yang lain menjadi factor *antirickets* yang baru ditemukan. Faktor lain yang ditemukan larut dalam air kemudian disebut vitamin B, dan faktor *antiscurvey* disebut vitamin C, maka mereka memberikan nama kepada faktor vitamin baru tersebut, yaitu vitamin D.

Hadiah Nobel untuk kimia untuk 1928 diberikan kepada Adolf Windaus untuk studinya pada konstitusi sterol dan hubungan mereka dengan

vitamin. Windaus memiliki kontribusi besar terhadap ilmu pengetahuan sehingga layak mendapatkan penghargaan tertinggi, adalah orang pertama yang menerima penghargaan tentang vitamin yang disebut vitamin D.

Sekarang, lebih dari 90 tahun kemudian, peran vitamin D mulai lebih dipahami dalam kesehatan, efek yang dapat dijelaskan oleh kemampuannya untuk mengikat DNA dan pengaruh regulasi gen. *1,25-dihydroxyvitamin D* mengikat reseptor vitamin D (faktor transkripsi nuklir) yang banyak hadir dalam sel di seluruh tubuh. Di dalam sel, *1,25-dihydroxyvitamin D* menginduksi kaskade interaksi molekul yang memodulasi transkripsi gen tertentu. Peneliti menciptakan peta reseptor vitamin D yang mengikat serta mengidentifikasi 2.276 situs mengikat untuk reseptor vitamin D sepanjang genom, banyak yang terkonsentrasi di dekat gen yang terkait dengan risiko untuk gangguan autoimun dan kanker. Peneliti juga menemukan bahwa vitamin D memiliki efek yang signifikan pada aktivitas 229 gen, termasuk untuk multiple sclerosis, penyakit Crohn, dan diabetes mellitus tipe 1 (Stokowski, Laura A., 2010).

2. Sumber Vitamin D

1. Sinar Matahari

Sinar matahari adalah sumber vitamin D yang bisa ditemukan secara alami dan gratis. Sinar matahari mengandung vitamin D hingga 80%. Vitamin D dari matahari dapat didapatkan dengan cara berjemur saat pagi hari. Intensitas pemajanan tertinggi berlangsung agak sekitar pukul 11.00 pagi sampai dengan pukul 13.00 dan potensial menimbulkan keengganan untuk berjemur, maka

kegiatan tersebut dapat dilakukan lebih pagi tetapi dengan waktu yang lebih lama dan atau frekuensi lebih sering dan teratur (Setiati, 2008).

2. **Susu**

Susu dikenal sebagai minuman yang mengandung vitamin D dan kaya akan kalsium yang baik untuk tulang. Susu sapi maupun kambing, keduanya sama-sama memiliki kandungan vitamin D dan kalsium yang baik, hanya saja kandungan nutrisi kedua jenis susu tersebut berbeda. Susu sapi memiliki kandungan kalsium dan vitamin D sebanyak 50%, sedangkan pada susu kambing hanya mengandung 31% saja dalam satu gelas.

3. **Telur**

Telur juga mengandung vitamin D meskipun jumlahnya tidak banyak. Vitamin D pada telur hanya ditemukan pada bagian kuning telur saja. Kandungan vitamin D pada telur bisa mencapai 25 IU. Mengonsumsi telur setiap hari terutama saat sarapan dapat membantu memenuhi kebutuhan vitamin D pada tubuh hingga 10%.

4. **Ikan Salmon**

Salmon mengandung omega 3 dan vitamin B12 yang tinggi. Vitamin D pada ikan ini lebih besar jika dibandingkan dengan sumber vitamin D lainnya. Vitamin D yang terkandung pada ikan Salmon sangat baik untuk perkembangan otak anak dan untuk janin yang ada pada ibu hamil.

5. **Udang**

Vitamin D yang terkandung dalam udang sekitar 129 IU tiap ukuran 85

gram. Dengan ukuran tersebut, udang sudah bisa memenuhi kebutuhan tubuh akan vitamin D kurang lebih 32%.

6. **Tahu**

Tahu adalah olahan yang terbuat dari kedelai yang difermentasi. Kandungan vitamin D dalam tahu dapat membantu memenuhi kebutuhan tubuh akan vitamin D.

7. **Keju**

Keju *Ricotta* memiliki kadar vitamin D paling tinggi dibandingkan dengan jenis keju yang lain, tetapi karena keju ini sulit ditemui, keju jenis lain dapat dikonsumsi karena juga mengandung vitamin D.

8. **Sereal**

Sereal biasanya terbuat dari gandum pilihan sehingga mengandung gizi yang tinggi. Sereal mengandung vitamin D yang baik untuk kesehatan tulang.

9. **Jamur**

Jamur memiliki kandungan vitamin D meskipun tidak banyak. Jamur hanya mampu memenuhi kebutuhan vitamin D harian sebanyak 4% saja. Jika menginginkan kadar vitamin D pada jamur meningkat, maka dapat dilakukan dengan menjemur jamur di bawah sinar matahari pagi selama 30 menit hingga 1 jam. Menjemur jamur di bawah sinar matahari dapat meningkatkan kandungan vitamin D pada jamur hingga 400% dari semula.

10. **Minyak Hati Ikan**

Kandungan vitamin D dan asam lemak omega-3 di dalam minyak hati ikan

Cod sangat banyak dan bagus untuk kesehatan tubuh. Minyak hati ikan cod telah banyak dikemas dalam bentuk kapsul sehingga lebih mudah dikonsumsi.

11. **Kedelai**

Kacang kedelai merupakan sumber vitamin D yang sangat baik, begitu juga dengan olahannya seperti tahu atau tempe. Konsumen yang tidak menyukai susu sapi atau alergi, dapat menggantinya dengan susu kedelai.

(Bunga, D., 2015)

3. **Penyakit Yang Berhubungan Dengan Vitamin D**

Vitamin D memiliki banyak peranan dalam kesehatan tubuh manusia. Kekurangan vitamin D dapat menyebabkan beberapa penyakit, atau memicu perkembangan penyakit.

1. **Vitamin D dan Muskuloskeletal**

Konsekuensi akibat insufisiensi dan defisiensi vitamin D terhadap penyakit musculoskeletal antara lain hiperparatiroid sekunder, *bone turnover* dan *bone loss* meningkat, serta meningkatkan risiko fraktur trauma. Pada kadar ≥ 20 ng/ml, vitamin D diperlukan untuk menormalkan level PTH. Hal ini dapat meminimalkan risiko osteomalacia serta mengoptimalkan fungsi tulang dan otot. Kadar vitamin D 20 ng/ml adalah kadar minimum untuk menjamin kesehatan tulang optimum pada populasi umum maupun penderita osteoporosis.

2. **Vitamin D dan Kanker**

Konversi lokal bentuk 25(OH)D menjadi 1,25(OH)₂D pada sel-sel kolon, payudara, dan prostat dalam sel yang sehat membantu mencegah malignansi.

Suplementasi vitamin D menyebabkan setiap kenaikan kadar vitamin D sebesar 4 ng/ml berhubungan dengan turunnya resiko kanker kolorektal sebesar 6%.

3. Vitamin D dan Diabetes Serta Penyakit Kardiovaskular

Vitamin D memiliki efek antiinflamatori terhadap sistem vascular sehingga bertindak sebagai kardioprotektif. Kadar vitamin D 25-OH rendah menyebabkan peningkatan PTH, yang berhubungan dengan resistensi insulin dan meningkatkan beberapa protein fase akut. Kadar vitamin D 25-OH < 30 ng/ml sangat berkorelasi dengan hipertensi dan meningkatnya gula darah pada manusia.

4. Vitamin D dan Penyakit Autoimun

Vitamin D merupakan *natural immune modulator*. Studi epidemiologis, genetik, dan *basic science* menunjukkan peran potensial vitamin D dalam patogenesis beberapa penyakit sistemik dan autoimun spesifik organ seperti DM tipe-1, *rheumatoid arthritis* (RA), dan *Crohn disease* (CD). Level vitamin D 25-OH total yang sangat rendah, yaitu < 6 ng/ml menjadi ciri khas pasien positif *rheumatoid factor* pada penderita *rheumatoid arthritis*. Studi populasi di Amerika menunjukkan bahwa wanita yang mengkonsumsi minimal 400 IU vitamin D per hari menurunkan resiko penyakit multiple sclerosis sebanyak 41%.

5. Vitamin D dan Gangguan Neurologis

Korelasi evidensi (minimal) antara status vitamin D rendah dengan resiko autis ditemukan oleh peneliti. Diet yang difortifikasi vitamin D₃ dapat menurunkan resiko penyakit *Alzheimer*, depresi serta gangguan neurokognitif. Defisiensi vitamin D berhubungan dengan perubahan perilaku dan neurokimia

otak pada uji coba tikus. Resiko depresi lebih kecil pada individu dengan level serum vitamin D 25-OH antara 20-34 ng/ml.

6. Vitamin D dan Gangguan Kehamilan

Dua puluh empat studi meta-analisis menunjukkan wanita hamil dengan vitamin D 25-OH total <20 ng/ml lebih berisiko mengalami preeklampsia, DM gestasional, mengalami kelahiran prematur dan BBLR (Berat Badan Lahir Rendah). Salah satu ciri patogenik utama preeklampsia adalah terjadinya disfungsi endotel maternal akibat gangguan angiogenesis dan berkurangnya kapasitas perbaikan endotel. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ meningkatkan sifat angiogenik sel progenitor endotel. Alasan ini menjelaskan pengaruh positif vitamin D_3 mengurangi risiko preeklampsia. Merewood memberikan pernyataan bahwa wanita dengan kadar vitamin D 25-OH total <15 ng/ml dibanding ≥ 15 ng/ml memiliki risiko melahirkan secara caesar 4 kali lebih besar. Studi meta-analisis Thorne-Lyman menyatakan efek benefit suplementasi vitamin D selama hamil terhadap berat badan bayi, namun tidak berefek signifikan terhadap outcome maternal dan neonatal (Harefa, E., 2015).

B. Vitamin D 25-OH

1. Definisi

Vitamin D 25-OH atau $25(\text{OH})\text{D}$ adalah hasil konversi vitamin D pada liver. $25(\text{OH})\text{D}$ dikonversi dalam ginjal dan beberapa sel lainnya menjadi $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, yang merupakan bentuk aktif vitamin D. Paradigma yang lama menganggap bahwa $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ secara eksklusif diproduksi di ginjal. Tetapi seiring perkembangan ilmu pengetahuan, muncul paradigma yang baru yaitu

1,25(OH)₂D diproduksi juga di beberapa jenis sel (makrofag, sel dendritik, limfosit, dll) yang memiliki VDRE (Vitamin D Responsive Elements), sehingga karenanya meregulasi >2000 gen yang berbeda (Harefa, E., 2015).

2. Pemeriksaan Vitamin D 25-OH Total

Metode yang digunakan untuk pemeriksaan vitamin D25-OH total pada laboratorium klinik Prodia adalah CLIA. Pemeriksaan ini dikerjakan pada alat DiaSorin Liaison, yang merupakan instrumen otomatis sepenuhnya yang dirancang khusus untuk segmen *immunoassay*. Sistem *DiaSorin Liaison*® mengadopsi teknologi "*Flash*" chemiluminescence (CLIA). (Diasorin, 2016)

- a. Metode : CLIA
- b. Prinsip : Liaison® 25-OH Vitamin D total adalah pemeriksaan kuantitatif konsentrasi total Vitamin D 25-OH. Pada inkubasi pertama, vitamin D 25-OH akan dipisahkan dari protein pengikatnya dan terikat pada antibodi spesifik di fase padat selama 10 menit, kemudian ditambahkan tracer (vitamin D yang terikat pada derivat isoluminol) dan diinkubasi 10 menit. Material yang tidak terikat akan dibuang dengan siklus pencucian. Ditambahkan starter reagent untuk menginisiasi reaksi chemiluminescent. Sinyal cahaya akan diukur oleh photomultiplier sebagai relative light units (RLU) dan berbanding terbalik dengan konsentrasi Vitamin D 25-OH pada sampel.

c. Interpretasi Hasil :

1. Nilai normal / sufisiensi : >30 – 100 ng/ml
2. Defisiensi : < 10 ng/ml
3. Insufisiensi : 10 – 30 ng/ml

4. Toksisitas : > 100 ng/ml
- d. Faktor-faktor yang mempengaruhi hasil pemeriksaan :
1. Sampel yang beku ulang dan terkontaminasi tidak dapat digunakan untuk pemeriksaan, sedangkan sampel yang keruh, mengandung partikulat, lipemik, dan eritrosit harus dilakukan sentrifugasi pada 10.000 g selama 10 menit, tetapi sampel yang sangat lipemik atau sangat hemolisis tidak dapat digunakan.
 2. Pasien disarankan melakukan puasa selama 8-12 jam. (PT. Prodia Widyahusada Tbk., 2016)



e. Kerangka teori

