

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Infeksi respiratori akut (IRA) merupakan penyakit infeksi yang sering dijumpai pada praktik sehari-hari. Secara anatomis penyakit infeksi ini dibagi menjadi 2 yaitu IRA atas (IRA-A) dan IRA bawah (IRA-B), dengan laring sebagai pembatasnya.

Infeksi respiratori akut bagian bawah yang banyak dijumpai pada balita adalah bronkiolitis dan pneumonia. Bronkiolitis merupakan inflamasi yang mengenai bronkiolus terminalis. Penyakit ini banyak terjadi pada usia di bawah dua tahun dengan puncak pada usia dua sampai delapan bulan. Sekitar 69-75% kasus bronkiolitis terjadi pada usia di bawah satu tahun dan 95% terjadi pada usia di bawah dua tahun (Wright dkk., 2002). Penyakit ini lebih banyak mengenai lelaki dibanding perempuan dengan rasio 1,25-1,50:1 (Wright dkk., 2002; DeNicola dkk., 2013). Kejadian puncak terjadi pada musim dingin, musim gugur, atau musim hujan (Watts dan Godman, 2011).

Organisasi Kesehatan Sedunia memperkirakan sekitar 150 juta kasus baru bronkiolitis setiap tahun, 95% dari kasus tersebut terjadi di negara berkembang, dan sekitar 11-20 juta (7-13%) dari kasus tersebut memerlukan rawat inap (DeNicola dkk., 2013). Subanada dan Siadi (2014) melaporkan angka rawat inap oleh karena bronkiolitis di Sub-Bagian Respirologi Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Anak FK Universitas Udayana/RSUP Sanglah pada tahun 2012 dan 2013

berturut-turut sebesar 39(33,6%) dan 67(20,8%) dari 116 dan 322 kasus respirologi. Angka kematian oleh karena bronkiolitis berkisar antara 0,2-7% (DeNicola dkk., 2013).

Pneumonia merupakan inflamasi yang mengenai parenkim paru. Organisasi Kesehatan Sedunia melaporkan angka kejadian pneumonia pada balita di seluruh dunia pada tahun 2006 sebesar 150 juta lebih, dan sekitar 113 juta terjadi di negara-negara berkembang. Indonesia dengan angka kejadian 6 juta menduduki peringkat ke-6 setelah India, Cina, Nigeria, Pakistan, dan Banglades (*World Health Organization*, 2006). Subanada dan Siadi (2014) melaporkan kasus rawat inap karena pneumonia di Sub-Bagian Respirologi Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Anak FK Unud/RSUP Sanglah Denpasar pada tahun 2012 dan 2013 berturut-turut sebesar 48(41,4%) dan 134(41,6%) dari 116 dan 322 kasus respirologi.

Angka kematian oleh karena pneumonia di negara berkembang sangat tinggi. Pada tahun 2006 angka kematiannya sebesar 2 juta lebih sehingga Organisasi Kesehatan Sedunia menyebutnya sebagai pembunuh anak-anak yang terlupakan (*the forgotten killer of children*) (*World Health Organization*, 2006). Pada tahun 2011 kematiannya sudah menurun tetapi masih tinggi yaitu sebesar 1,3 juta atau sekitar 14% dari seluruh kematian balita serta merupakan penyebab kematian tertinggi pada balita (UNICEF, 2012a). Sembilan puluh sembilan persen balita penderita pneumonia yang meninggal terjadi di negara-negara berkembang (UNICEF, 2012b). Organisasi Kesehatan Sedunia pada tahun 2013 melaporkan bahwa setiap 30 detik seorang balita meninggal karena pneumonia (*World Health*

Organization, 2013). Menteri Kesehatan Republik Indonesia pada tahun 2012 melaporkan bahwa pneumonia merupakan penyebab kematian nomor 2 setelah diare (13,2% kematian balita oleh karena pneumonia, dan 17,2% kematian balita oleh karena diare (Menteri Kesehatan Republik Indonesia, 2013).

Ada beberapa faktor risiko terjadinya IRA-B (bronkiolitis dan/atau pneumonia) seperti adanya riwayat bayi kurang bulan (BKB) (Watts dan Goodman, 2011; Ali dkk., 2012), riwayat air susu ibu (ASI) tidak eksklusif, hunian rumah yang padat, paparan asap rokok, dititip di tempat penitipan anak (TPA), umur di bawah tiga bulan (Watts dan Goodman, 2011), riwayat bayi berat lahir rendah (BBLR), polusi udara di dalam rumah (*indoor air pollution*), imunisasi tidak lengkap, malnutrisi, defisiensi imun (Jackson dkk., 2013), menderita asma (Sectish dan Prober, 2004; Carroll dkk., 2007), palsy serebral (Sectish dan Prober, 2004; Ali dkk., 2012), menderita penyakit jantung bawaan (PJB) (Ali dkk., 2012; Crowe, 2012), dan defisiensi vitamin A (Mayo-Wilson dkk., 2011).

Selain faktor-faktor risiko tersebut di atas, beberapa mikronutrien juga dihubungkan dengan IRA-B. Salah satu dari mikronutrien tersebut adalah vitamin D. Hubungan antara vitamin D dengan IRA-B berawal dari penelitian di Kuwait yang melaporkan sekitar 43% anak yang menderita riketsia mengalami pneumonia (Lubani dkk., 1989). Begitu juga dengan penelitian di Etiopia yang melaporkan anak usia di bawah 5 tahun yang menderita riketsia mempunyai risiko 13 kali menderita pneumonia (Muhe dkk., 1997). Penelitian di Yaman mendapatkan sebesar 50% anak yang rawat inap oleh karena IRA-B juga

menderita riketsia (Banajeh dkk., 1997). Hasil ini menimbulkan upaya untuk meneliti lebih jauh hubungan antara vitamin D dengan penyakit infeksi pada sistem respiratori.

Penelitian dengan rancangan kasus-kontrol (*hospital based case-control*) tanpa dipasangkan, dilakukan pada anak usia di bawah lima tahun di India, dengan kasus adalah anak penderita IRA-B berat dan kontrol adalah anak sehat yang berasal dari daerah yang sama dengan kasus yang datang ke poliklinik untuk imunisasi, melaporkan bahwa kadar 25(OH)D >22,5 nmol/L merupakan faktor proteksi IRA-B berat [RO=0,09 (IK95% 0,03 sampai 0,24)] (Wayse dkk., 2004).

Sebuah penelitian kasus-kontrol di Kanada yang menilai asupan vitamin D pada anak-anak usia di bawah lima tahun yang dirawat inap oleh karena pneumonia atau bronkiolitis, kemudian dibandingkan dengan kelompok kontrol yang usianya sama, sampel dipilih secara *convenient*, tidak menderita IRA, baik yang rawat jalan maupun rawat inap, mendapatkan bahwa anak dengan asupan vitamin D <80 IU/kg/hari memiliki risiko hampir 5 kali untuk menderita pneumonia atau bronkiolitis dibanding anak dengan asupan ≥ 80 IU/kg/hari [RO=4,9 (IK95% 1,5 sampai 16,4)]. Analisis *post-hoc* mendapatkan asupan vitamin D <80 IU/kg/hari memiliki risiko hampir 8 kali untuk menderita pneumonia [RO=7,9 (IK95% 1,8 sampai 35,5)], tetapi tidak untuk bronkiolitis [RO=1,7 (IK95% 0,7 sampai 4,0)] (Leis dkk., 2012).

Penelitian oleh Belderbos dkk. (2011) dengan rancangan kohort yang dilakukan pada bayi cukup bulan (BCB) di Belanda, diukur kadar vitamin D tali pusat, kemudian diikuti selama 12 bulan, mendapatkan bahwa neonatus yang lahir

dengan kadar 25(OH)D <50 nmol/L memiliki risiko 6 kali untuk menderita IRA-B oleh karena *respiratory syncytial virus (RSV)* dibanding neonatus dengan kadar 25(OH)D \geq 75 nmol/L (RO=6 (IK95% 1,6 sampai 24,9)].

Penelitian uji klinis tersamar ganda dengan memberikan vitamin D sebagai preventif terhadap IRA pada anak-anak kelas 3 dan kelas 4 sekolah dasar, sampel dipilih secara random kluster, dilakukan di Mongolia pada musim dingin, mendapatkan bahwa vitamin D mengurangi risiko IRA pada anak-anak yang mengalami defisiensi vitamin D [*rate ratio*: 0,50 (IK95% 0,28 sampai 0,88) (Camargo dkk., 2012).

Selain dihubungkan dengan kadar vitamin D yang rendah (vitamin D berperan pada sistem imun alamiah maupun didapat)(Hewison, 2012), terjadinya beberapa penyakit infeksi termasuk IRA-B juga dihubungkan dengan dugaan adanya peran polimorfisme gen reseptor vitamin D (RVD) (White, 2008), dan selanjutnya peran katelisin (yang terbentuk melalui peran vitamin D) (Bartley, 2010; Bruce dkk., 2010). Adanya polimorfisme gen RVD *FokI* genotip *ff* mengakibatkan RVD kurang aktif mentranskripsi gen katelisin sehingga katelisin yang terbentuk berkurang yang mengakibatkan risiko menderita IRA-B meningkat (Roth dkk., 2008).

Penelitian oleh Roth dkk. (2008) dengan rancangan kasus-kontrol pada anak-anak usia 1-24 bulan di Kanada, melaporkan bahwa polimorfisme gen RVD *FokI* dengan genotip *ff* dihubungkan dengan risiko menderita IRA-B (predominan bronkiolitis) sebesar 7,38 kali dibanding genotip *FF* [RO=7,38 (IK95% 1,17 sampai 46,55), sedangkan penelitian lain mendapatkan tidak adanya perbedaan

bermakna dalam hal polimorfisme gen RVD pada penderita tonsilofaringitis berulang dibanding dengan anak sehat (Yildiz dkk., 2012). Sebuah laporan menyebutkan adanya variasi etnis dalam polimorfisme gen RVD. Lima puluh satu persen etnis Asia, 34% etnis Kaukasia, dan 24% etnis Afrika mempunyai gen RVD *FokI* (Uitterlinden dkk., 2004). Sampai saat ini pada ekson 2 belum ada teridentifikasi gen RVD selain *FokI*.

Penelitian tentang katelisidin pada orang dewasa oleh Gombart dkk. (2009) melaporkan bahwa katelisidin kadar rendah di sirkulasi berhubungan dengan lebih tingginya angka kematian akibat penyakit infeksi [RO=3,7 (IK95% 1,2 sampai 11,2)]. Penelitian lain dengan subjek adalah penderita dewasa sakit kritis, mendapatkan bahwa kadar katelisidin secara bermakna lebih rendah pada pasien kritis baik yang menderita sepsis [13,7(SB 2,1) ng/ml maupun tanpa sepsis [10,6(SB 1,4) ng/ml] dibanding dewasa sehat [27,2(SB 4,9) ng/ml], $p < 0,001$ (Jeng dkk., 2009). Penelitian Leow dkk. (2011) dengan rancangan kohort yang juga dilakukan pada orang dewasa, menderita pneumonia, sampel dipilih secara *convenient*, dilakukan pada musim dingin, melaporkan bahwa baik katelisidin maupun β -defensin-2 tidak bisa memprediksi kematian.

Selain adanya kelemahan-kelemahan pada beberapa penelitian di atas seperti adanya pengambilan sampel secara *convenient*, analisis *post-hoc*, pengambilan kontrol dengan kemungkinan terpapar faktor risiko yang tidak sama dengan kasus, tidak diukurnya kadar 25(OH)D pada saat subjek menderita IRA-B, serta adanya hasil penelitian yang tidak konsisten; penelitian-penelitian di atas semuanya dilakukan di negara-negara dengan empat musim dan dilakukan pada

musim gugur atau musim dingin dengan sampel orang berkulit putih atau kulit hitam. Kita ketahui bahwa sebagian besar sintesis vitamin D terjadi di kulit melalui paparan sinar matahari, terdapat perbedaan lama terpapar sinar matahari antara daerah subtropis dengan tropis, terdapat perbedaan kemampuan kulit mensintesis vitamin D berdasarkan warna kulit, serta adanya variasi etnis polimorfisme gen RVD. Di samping itu, sampai saat ini belum ada penelitian pada anak yang sekaligus meneliti hubungan antara kadar vitamin D, polimorfisme gen RVD *FokI*, dan kadar katelisin dengan IRA-B, serta belum adanya teridentifikasi gen RVD lain selain *FokI* pada ekson 2. Atas dasar itu dilakukanlah penelitian ini di daerah tropis (Bali) dengan populasi berkulit sawo matang.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang tersebut di atas dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut:

1. Bagaimanakah gambaran polimorfisme gen RVD ekson 2?
2. Apakah defisiensi vitamin D pada balita merupakan faktor risiko terjadinya IRA-B?
3. Apakah polimorfisme gen RVD *FokI* genotip *ff* pada balita merupakan faktor risiko terjadinya IRA-B?
4. Apakah katelisin kadar rendah pada balita merupakan faktor risiko terjadinya IRA-B?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk mengetahui gambaran polimorfisme gen RVD pada ekson 2 serta mengembangkan teori predisposisi terjadinya IRA-B melalui peran vitamin D yang bersumber dari polimorfisme gen RVD dengan perantara katelisinidin.

1.3.2 Tujuan khusus

Tujuan khusus penelitian ini adalah:

1. Untuk mengetahui gambaran polimorfisme gen RVD pada ekson 2.
2. Untuk membuktikan bahwa defisiensi vitamin D pada balita merupakan faktor risiko terjadinya IRA-B.
3. Untuk membuktikan bahwa polimorfisme gen RVD *FokI* genotip *ff* pada balita merupakan faktor risiko terjadinya IRA-B.
4. Untuk membuktikan bahwa katelisinidin kadar rendah pada balita merupakan faktor risiko terjadinya IRA-B.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat akademis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan masukan tentang gambaran polimorfisme gen RVD pada ekson 2 maupun peran vitamin D melalui polimorfisme gen RVD dan katelisinidin sebagai predisposisi terjadinya IRA-B.

1.4.2 Manfaat praktis

Vitamin D dapat dipertimbangkan dalam tata laksana balita yang berhubungan dengan RA-B.