

Pengaruh suplementasi vitamin D terhadap peningkatan berat badan pada pasien tuberculosis paru: Tinjauan literatur

Dewi Wulandari^{1,*}, Krisadelfa Sutanto¹

¹ Departemen Ilmu Gizi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia
*korespondensi email: dewulan0023@gmail.com

ABSTRAK

Tuberkulosis (TB) merupakan penyebab kematian kedua tertinggi di dunia akibat satu agen infeksi. Pasien TB sering mengalami malnutrisi dan kekurangan mikronutrien, termasuk vitamin D. Vitamin D berperan sebagai imunomodulator dalam melindungi tubuh terhadap infeksi. Studi ini bertujuan mengevaluasi penggunaan suplementasi vitamin D sebagai terapi tambahan pada pasien TB aktif dan dampaknya terhadap status gizi, yang dinilai melalui parameter kenaikan berat badan. Studi dilakukan melalui pencarian literatur dengan menggunakan tiga basis data utama, yaitu PubMed, Cochrane, dan Google Scholar dengan menyesuaikan kriteria inklusi yang telah ditentukan. Tahun publikasi artikel yang diikutsertakan antara tahun 2019 hingga 2024. Metode penilaian kritis terhadap studi yang terpilih menggunakan pendekatan validitas, pentingnya hasil atau *importancy*, dan aplikabilitas atau *applicability* (VIA) berdasarkan kriteria dari Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM) untuk studi terapi. Berdasarkan kriteria inklusi yang ditetapkan, didapatkan satu artikel *systematic review/meta-analisis* (SR/MA) dari *Randomised Clinical Trial* (RCT) dan satu artikel RCT yang selanjutnya dikaji secara kritis dari aspek validitas, signifikansi, dan aplikabilitas. Kedua studi menunjukkan suplementasi vitamin D sebagai terapi tambahan memiliki pengaruh signifikan terhadap peningkatan berat badan pada pasien tuberculosis paru.

Kata kunci: tuberculosis; vitamin D; kenaikan berat badan

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is the second leading cause of death worldwide from a single infectious agent. TB patients are often found to be malnourished and deficient in micronutrients, including vitamin D. Vitamin D acts as an immunomodulator in protecting the body against infections. This study aims to evaluate the use of vitamin D supplementation as adjunctive therapy in active TB patients and its impact on nutritional status, assessed through weight gain parameters. A literature search was conducted in three major databases: PubMed, Cochrane, and Google Scholar, following eligibility criteria determined by the authors. The publication year of the included articles was between 2019 and 2024. The selected studies were critically appraised using the validity, importance, and applicability (VIA) approach, which is based on the criteria established by the Center for Evidence-Based Medicine (CEBM) for therapeutic studies. Based on the set eligibility criteria, one systematic review/meta-analysis (SR/MA) article based Randomised Clinical Trial (RCT) and one RCT article were identified and critically reviewed in terms of validity, importance, and applicability. Vitamin D supplementation as an adjunct therapy has a significant effect on weight gain in pulmonary tuberculosis patients.

Keywords: tuberculosis; vitamin D; weight gain

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) merupakan isu kesehatan masyarakat yang signifikan, khususnya di negara berkembang.¹ Tuberkulosis menjadi penyebab kematian kedua di dunia akibat agen infeksi tunggal, dengan 1,3 juta kematian tercatat pada tahun 2022.² Indonesia menempati peringkat kedua setelah India dalam hal jumlah kasus TB, dengan prevalensi 759 per 100.000 penduduk dan 1,4 juta kematian pada tahun 2019.^{1,3}

Tuberkulosis dan malnutrisi memiliki hubungan yang erat. Sebagian besar pasien TB mengalami malnutrisi akibat hiperkatabolik dan peningkatan kebutuhan energi yang diperberat dengan adanya anoreksia. Pasien TB dengan malnutrisi cenderung mengalami gejala klinis yang lebih berat, peningkatan angka morbiditas dan mortalitas, serta risiko kegagalan pengobatan dan toksisitas obat yang lebih tinggi.^{4,5}

Pasien TB dengan malnutrisi berisiko mengalami defisiensi mikronutrien, termasuk vitamin D. Hal ini dapat disebabkan rendahnya asupan dan meningkatnya kebutuhan tubuh akan vitamin D. Vitamin D mempunyai efek pleiotropik, termasuk sebagai imunomodulator yang dapat memperkuat aktivitas fagositosis sel imun. Oleh karena itu, vitamin D dapat melindungi dari infeksi

seperti TB.^{6,7} *World Health Organization* (WHO) merekomendasikan intervensi nutrisi pada pasien TB dengan malnutrisi karena terbukti dapat meningkatkan luaran klinis.⁸ Dukungan nutrisi bagi pasien TB mencakup pemenuhan asupan makro dan mikronutrien. Suplementasi vitamin D dikaitkan dengan percepatan konversi sputum pada pasien TB.⁹

Studi ini bertujuan menilai apakah suplementasi vitamin D sebagai terapi tambahan dapat meningkatkan status gizi, khususnya melalui kenaikan berat badan, sebagai indikator malnutrisi dan derajat keparahan klinis pada pasien TB.

METODE STUDI

Pencarian literatur dilakukan secara independen oleh dua peneliti melalui tiga basis data elektronik, yaitu PubMed, Cochrane Library, dan Google Scholar selama periode 11–18 November 2024. Strategi pencarian disusun berdasarkan komponen populasi, intervensi, pembanding dan luaran (*population, intervention, comparison, outcome / PICO*). Literatur yang dicari harus memiliki populasi studi pada pasien berusia di atas 18 tahun dengan tuberkulosis paru, dan dilakukan intervensi berupa suplementasi vitamin D dengan pembanding pada populasi yang tidak

diberikan suplemetasi vitamin D. Luaran studi yang dicari harus terdapat peningkatan berat badan.

Artikel yang dipublikasikan antara tahun 2019 hingga 2024 diseleksi. Duplikasi dihapus menggunakan perangkat lunak Covidence, dan seleksi dilakukan dengan mencocokkan judul dan abstrak terhadap kerangka pertanyaan klinis berdasarkan PICO. Artikel yang terpilih kemudian ditinjau dalam format *full-text* untuk menilai kelayakan. Kriteria inklusi meliputi pasien dengan tuberkulosis aktif berusia >18 tahun, menerima suplementasi vitamin D dan luaran yang diukur ialah perubahan berat badan, dan desain studi berupa *systematic review/meta-analisis* dari *Randomised Clinical Trial* (RCT) serta RCT. Kriteria eksklusi studi literatur mencakup studi yang tidak dilakukan pada manusia, artikel tidak tersedia dalam bentuk *full-text*, serta artikel yang ditulis dalam bahasa selain Inggris atau Indonesia.

Metode penilaian kritis terhadap studi yang terpilih menggunakan pendekatan VIA, yaitu validitas, pentingnya hasil (*importancy*), dan aplikabilitas (*applicability*) berdasarkan kriteria dari *Centre for Evidence-Based Medicine* (CEBM) untuk studi terapi.

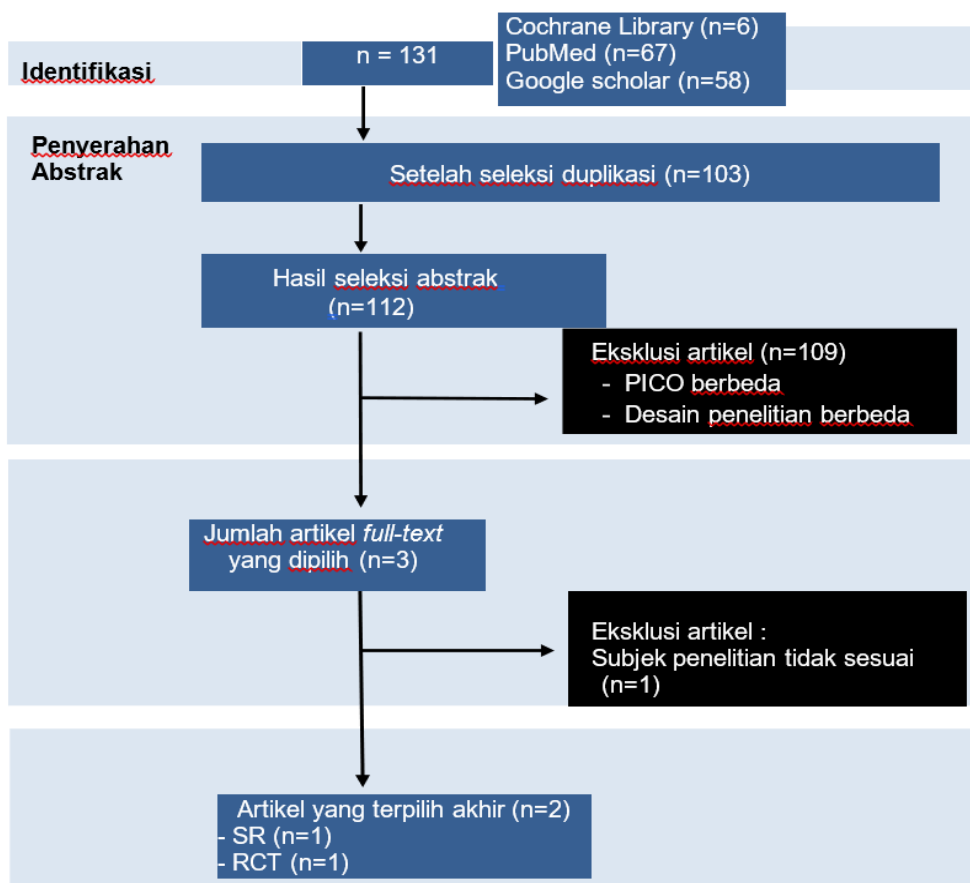
HASIL PENELITIAN

Pencarian literatur yang dilakukan pada tiga basis data meliputi PubMed, Cochrane, dan Google Scholar menghasilkan 131 studi (**Tabel 1**). Setelah duplikasi dihapus menggunakan *Covidence*, didapatkan tersisa 103 artikel. Semua artikel-artikel ini kemudian diseleksi berdasarkan judul dan abstrak, dan dihasilkan tiga artikel untuk penilaian kelayakan lebih lanjut. Setelah dilakukan telaah menyeluruh, satu studi dikeluarkan karena kriteria subyek yang tidak sesuai dengan PICO yang ditetapkan, sehingga tersisa dua studi yaitu *systematic review/meta-analisis* (SR/MA) oleh Cai, *et al.* tahun 2020¹⁰ dan RCT oleh Bharvaga, *et al.* tahun 2023¹¹ untuk dianalisis secara kritis. (**Gambar 1**)

Tinjauan kritis terhadap studi *systematic review* (SR)/*meta-analisis* (MA) (SR/MA) oleh Cai, *et al.*¹⁰ dilakukan dengan menilai aspek validitas, pentingnya hasil dan aplikabilitas. Seluruh studi yang termasuk dalam SR/MA ini merupakan uji klinis acak (RCT). Namun, studi ini memiliki beberapa keterbatasan, termasuk potensi bias bahasa karena hanya memasukkan artikel berbahasa Inggris. Selain itu, regimen mikronutrien yang digunakan tidak distandarisasi. Beberapa studi hanya meng-

Tabel 1. Strategi Pencarian Artikel

Basis Data	Strategi Pencarian	Jumlah Artikel	Artikel Terpilih
Pubmed	(((((vitamin D[MeSH Terms]) OR (vitamin D[Title/Abstract])) AND (weight gain[Title/Abstract])) OR (weight gain[MeSH Terms])) AND (pulmonary tuberculosis[MeSH Terms])) OR (pulmonary tuberculosis[Title/Abstract])	67	0
Cochrane	#1 vitamin D supplementation #2 weight gain #3 pulmonary tuberculosis #4 #1 AND #2 AND #3	6	0
Google Scholar	All in title : vitamin D supplementation, weight gain, pulmonary tuberculosis	58	3



Gambar 1. Proses pencarian dan pemilihan artikel

gunakan vitamin D, vitamin A, seng (*zinc*), atau kombinasinya, sehingga sulit untuk menilai jenis mikronutrien yang

memberikan efek utama. Uji heterogenitas menunjukkan tingkat heterogenitas yang rendah ($p > 0,05$). Hal ini memperlihatkan

bahwa hasil antar studi konsisten. Studi literatur ini menunjukkan suplementasi mikronutrien selama 8 minggu tidak menunjukkan dampak signifikan terhadap peningkatan berat badan (*Standard Mean Difference / SMD* = 0,09; 95% CI = -0,02 hingga 0,21; nilai *p* = 0,12). Namun, suplementasi selama 12 minggu menunjukkan peningkatan berat badan yang signifikan (*SMD* 0,21; 95% CI 0,01 hingga 0,41; *p* = 0,04). Analisis gabungan keseluruhan menunjukkan efek yang signifikan dari suplementasi vitamin D terhadap kenaikan berat badan pasien (*SMD* 0,12; 95% CI 0,02 hingga 0,22; *p* = 0,02). Studi ini menggunakan kerangka PICO yang serupa dengan kriteria yang telah ditetapkan, mencakup 13 RCT pada individu usia 15–70 tahun dengan diagnosis TB paru aktif, baik dengan atau tanpa HIV atau diabetes melitus tipe 2.

Tinjauan kritis terhadap studi Bhargava, *et al.* (2023)¹¹ juga dilakukan berdasarkan penilaian validitas, pentingnya hasil, dan aplikabilitas. Studi ini tidak membagi subjek menjadi kelompok intervensi dan kontrol karena pertimbangan etis, mengingat prevalensi malnutrisi yang tinggi di lokasi studi. Studi ini melibatkan 2.800 pasien yang menerima dukungan nutrisi harian berupa 1.200 kkal, 52 gram protein, serta berbagai mikronutrien, termasuk vitamin A (5.000 IU), vitamin D3 (400 IU), vitamin E

(15 mg), vitamin B1 (5 mg), vitamin B2 (5 mg), vitamin B3 (45 mg), vitamin B6 (2 mg), vitamin C (75 mg), asam folat (1.000 mcg), vitamin B12 (5 mcg), tembaga (0,1 mg), mangan (0,01 mg), seng (28,7 mg), magnesium (0,15 mg).

Suplementasi pada studi ini diberikan selama 6 bulan pada kasus TB sensitif obat dan 12 bulan pada kasus TB resisten obat. Studi ini menunjukkan rata-rata peningkatan berat badan sebesar 4,6 kg (nilai *p* < 0,001) dan penurunan rasio hazard kematian (*adjusted Hazard Ratio/HR* = 0,39; 95% CI = 0,18–0,86). Studi ini selaras dengan kerangka PICO yang telah ditetapkan sebelumnya.

PEMBAHASAN

Studi SR/MA oleh Cai, *et al.*¹⁰ menunjukkan bahwa suplementasi mikronutrien berdampak terhadap peningkatan berat badan bila diberikan selama 12 minggu (*SMD* 0,21; 95% CI 0,01 – 0,41; nilai *p* = 0,04), dibandingkan dengan suplementasi selama 8 minggu (*SMD* 0,09; 95% CI -0,02 – 0,21; nilai *p* = 0,12). Studi Cai, *et al.* mencakup empat studi mengenai suplementasi mikronutrien selama 8 minggu, yaitu oleh Mily, *et al.* (2015)¹² dan Range, *et al.* (2006)¹³, serta selama 12 minggu oleh Mily, *et al.* (2015)¹² dan Salahuddin, *et al.* (2013)¹⁴ yang mengamati

perubahan berat badan. Sementara itu, studi RCT oleh Bhargava, *et al.*¹¹ juga menunjukkan bahwa dukungan makronutrien dan mikronutrien selama enam bulan memberikan kontribusi terhadap peningkatan berat badan dengan rata-rata kenaikan 4,6 kg (2,8 – 6,8 kg) ($p < 0,0001$).

Studi Mily, *et al.*¹² menunjukkan suplementasi vitamin D 5.000 IU selama 8 minggu menunjukkan kenaikan berat badan yang rendah (OR yang disesuaikan 0,93; 95% CI 0,46 – 1,89). Studi Range, *et al.*¹³ memberikan vitamin D 5 µg (ekuivalen dengan 200 IU) bersama dengan vitamin A (1,5 mg), vitamin B1 (20 mg), B2 (20 mg), B6 (25 mg), B12 (50 µg), asam folat (0,8 mg), niasin (40 mg), vitamin C (200 mg), vitamin E (60 mg), selenium (0,2 mg), tembaga (5 mg), dan seng (45 mg). Setelah 7 bulan, tercatat peningkatan berat badan sebesar 2,63 kg (95% CI 1,18 – 4,09; $p < 0,001$). Studi Salahuddin, *et al.*¹⁴ menggunakan vitamin D intramuskular sebesar 600.000 IU dalam dua dosis, dengan peningkatan berat badan sebesar 4,02 kg (95% CI 3,18 – 4,86). Studi Bhargava, *et al.*¹¹ mencantumkan pemberian vitamin D3 400 IU disertakan berbagai mikronutrien lain yang disebutkan sebelumnya, menghasilkan peningkatan berat badan sebesar 4,6 kg (2,8 – 6,8 kg) ($p < 0,0001$).

Berbagai studi tersebut menunjukkan variasi dalam durasi pemberian dosis vitamin D, rute pemberian, serta kombinasi dengan mikronutrien lain. Hal ini menyulitkan dalam menentukan apakah peningkatan berat badan terutama disebabkan oleh vitamin D dan berapa dosis optimal yang diperlukan. Selain itu, kadar vitamin D awal individu juga berpotensi memengaruhi efek optimal dari suplementasi. Kenaikan berat badan pada pasien TB yang menerima vitamin D kemungkinan besar berkaitan dengan peran vitamin D sebagai imunomodulator dalam sistem imun bawaan dan adaptif.¹⁴⁻¹⁶ Vitamin D bertindak sebagai kofaktor untuk aktivitas antimikroba dan merangsang ekspresi peptida antimikroba seperti katelisidin (CAMP) dan β -defensin 2 (DEFB4).^{17,18} Vitamin D juga menurunkan ekspresi HAMP (hepcidin), sehingga mendukung transportasi zat besi intraseluler dan menghambat pertumbuhan bakteri dalam makrofag.¹⁹

Selain itu, vitamin D memiliki aktivitas antiinflamasi yang membantu mengatur respons inflamasi yang berlebihan. Efek ini dimediasi melalui beberapa mekanisme, seperti ekspansi limfosit T regulator (Tregs) yang menekan aktivitas Th1, dan modulasi ekspresi gen yang mengkode metaloproteinase (MMPs).^{20,21} Oleh karena itu, suplementasi vitamin D dapat

meningkatkan fungsi imun dan menurunkan inflamasi pada pasien TB, yang pada akhirnya berkontribusi terhadap peningkatan berat badan.

Peningkatan berat badan pada pasien TB berkorelasi dengan penurunan tingkat inflamasi. Studi Cai, *et al.*¹⁰ melaporkan penurunan kadar CRP, leukosit, dan neutrofil pada minggu ke-8, meskipun kadar monosit tidak berubah. Sitokin proinflamasi seperti TNF- α ditemukan meningkat pada pasien TB dan berkontribusi terhadap anoreksia serta penurunan asupan makanan. Inflamasi juga memengaruhi pusat lapar-kenyang di otak dengan mengganggu jalur pro-opiomelanocortin (POMC) di hipotalamus, yang menyebabkan penekanan nafsu makan. Selain itu, inflamasi meningkatkan kadar leptin, hormon anoreksigenik yang disintesis oleh jaringan adiposa, yang juga menurunkan nafsu makan pada pasien TB.⁶

Pasien TB juga mengalami peningkatan laju metabolisme basal, yang menyebabkan peningkatan kebutuhan energi.⁶ Namun, dalam studi Cai, *et al.*¹⁰ kecukupan makronutrien tidak dievaluasi, yang mungkin menjelaskan mengapa kenaikan berat badan lebih signifikan setelah intervensi 12 minggu dibandingkan 8 minggu. Sebaliknya, studi Bhargava, *et al.*¹¹ memastikan kecukupan makronutrien dan mikronutrien, sehingga memberikan hasil

peningkatan berat badan yang signifikan selama intervensi enam bulan. Perbaikan klinis juga sejalan dengan peningkatan berat badan, sebagaimana terlihat dari penurunan skor *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) pada studi Bhargava, *et al.*

KESIMPULAN

Suplementasi vitamin D mempunyai peran penting dalam peningkatan berat badan pada pasien tuberkulosis paru dengan pemberian dosis harian 5.000 IU vitamin D3 selama 8 minggu. Namun perlu diperhatikan kadar vitamin D awal, status gizi dan respon imun individu.

DAFTAR PUSTAKA

1. Noviyani A, Nopsopon T, Pongpirul K. Variation of tuberculosis prevalence across diagnostic approaches and geographical areas of Indonesia. *PLoS One*. 2021;16(10):1-12.
2. World Health Organization. Global tuberculosis report 2023. Geneva: World Health Organizations; 2023.
3. Helyani, Tosepu R, Effendy D. Tuberculosis epidemiology and medical treatment efforts in Indonesia in the year 2020. *KnE Life Sciences*. 2022:7-13.
4. Sinha P, Lönnroth K, Bhargava A, Heysell SK, Sarkar S, Salgame P, et al. Food for thought: addressing undernutrition to end tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(10):e318–25.
5. VanValkenburg A, Kaipilyawar V, Sarkar S, Lakshminarayanan S, Cintron C, Babu SP, et al. Malnutrition leads to increased inflammation and expression of tuberculosis risk signatures in recently exposed household contacts of pulmonary tuberculosis. *Front Immunol*. 2022;13:1011166.

6. Kant S, Gupta H, Ahluwalia S. Significance of Nutrition in Pulmonary Tuberculosis. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2015;55(7):955–63.
7. Sargazi A, Gharebagh RA, Sargazi A, Aali H, Oskoe HO, Sephiri Z. Role of essential trace elements in tuberculosis infection: A review article. *Indian Journal of Tuberculosis.* 2017;64(4):246–51.
8. Bacelo AC, doBrasil PEAA, Cople-Rodrigues C dos S, Ingebourg G, Paiva E, Ramalho A, et al. Dietary counseling adherence during tuberculosis treatment: A longitudinal study. *Clin Nutr ESPEN.* 2017;17:44–53.
9. Jolliffe DA, Ganmaa D, Wejse C, Raqib R, Haq MA, Salahuddin N, et al. Adjunctive vitamin D in tuberculosis treatment: meta-analysis of individual participant data. *Eur Respir J.* 2019;53(3):1802003.
10. Cai H, Chen L, Yin C, Liao Y, Meng X, Lu C, et al. The effect of micro-nutrients on malnutrition, immunity and therapeutic effect in patients with pulmonary tuberculosis: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Tuberculosis (Edinb).* 2020;125:101994.
11. Bhargava A, Bhargava M, Meher A, Teja GS, Velayutham B, Watson B, et al. Nutritional support for adult patients with microbiologically confirmed pulmonary tuberculosis: outcomes in a programmatic cohort nested within the RATIONS trial in Jharkhand, India. *Lancet Glob Health.* 2023;11(9):e1402–11.
12. Mily A, Rekha RS, Kamal SMM, Arifuzzaman ASM, Rahim Z, Khan L, et al. Significant Effects of Oral Phenylbutyrate and Vitamin D3 Adjunctive Therapy in Pulmonary Tuberculosis: A Randomized Controlled Trial. *PLoS One.* 2015;10(9):e0138340.
13. Range N, Changalucha J, Krarup H, Magnussen P, Andersen AB, Friis H. The effect of multi-vitamin/mineral supplementation on mortality during treatment of pulmonary tuberculosis: a randomised two-by-two factorial trial in Mwanza, Tanzania. *Br J Nutr.* 2006;95(4):762–70.
14. Salahuddin N, Ali F, Hasan Z, Rao N, Aqeel M, Mahmood S. Vitamin D accelerates clinical recovery from tuberculosis: results of the SUCCINCT Study [Supplementary Cholecalciferol in recovery from tuberculosis]. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of vitamin D supplementation in patients with pulmonary tuberculosis. *BMC Infect Dis.* 2013;13(22):1–11.
15. Belur K, Arunachalam P, Raveendran JR. The Association Between Serum Vitamin D Levels and Serum Cathelicidin Antimicrobial Peptide (CAMP) Levels Among Tuberculosis Patients in Comparison with Control Subjects. *Journal Pharmacol Pharmacother.* 2022;13(2):175–81.
16. Acen EL, Biraro IA, Worodria W, Joloba ML, Nkeeto B, Musaaazi J, et al. Impact of vitamin D status and cathelicidin antimicrobial peptide on adults with active pulmonary TB globally: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16(6):e0252762.
17. Yuk JM, Shin DM, Lee HM, Yang CS, Jin HS, Kim KK, et al. Vitamin D3 induces autophagy in human monocytes/macrophages via cathelicidin. *Cell Host Microbe.* 2009;6(3):231–43.
18. Meca A, Ștefănescu S, Bogdan M, Turcu-Stolică A, Nițu FM, Matei M, et al. Crosstalk between vitamin D axis, inflammation and host immunity mechanisms: A prospective study. *Experiment Ther Med.* 2021;21(6):608.
19. Kroner JDC, Sommer A, Fabri M. Vitamin D Every Day to Keep the Infection Away?. *Nutrients.* 2015;7(6):4170–88.
20. Ockenga J, Fuhse K, Chatterjee S, Malykh R, Rippin H, Pirlich M, et al. Tuberculosis and malnutrition: The European perspective. *Clin Nutr.* 2023;42(4):486–92.
21. Chandrasekaran P, Saravanan N, Bethunaickan R, Tripathy S. Malnutrition: Modulator of immune responses in Tuberculosis. *Front Immunol.* 2017;8:1316.