



INNOVATIVE: Journal Of Social Science Research

Volume 4 Nomor 3 Tahun 2024 Page 192-201

E-ISSN 2807-4238 and P-ISSN 2807-4246

Website: <https://j-innovative.org/index.php/Innovative>

## *Calcitriol* (Vitamin D) Sebagai Anti-Inflamasi

Nurul Natasya

Pendidikan kimia, Universitas Negeri Padang

Email: [acanatasya86@gmail.com](mailto:acanatasya86@gmail.com)

### Abstrak

Vitamin D mempunyai fungsi lain pada tubuh manusia. Studi berbasis populasi dan studi molekuler telah menunjukkan bahwa vitamin D terlibat dalam banyak penyakit terkait kekebalan tubuh, seperti asma, aterosklerosis, diabetes tipe 2, covid-19, dan penyakit autoimun. Dikarenakan hal tersebut, sudah mulai adanya penelitian yang meneliti hubungan vitamin D dengan sel-sel inflamasi, tetapi masih sedikit yang membahas mekanismenya. Kajian ini dibuat untuk mengetahui bagaimana peran serta mekanisme *calcitriol* (vitamin D) sebagai anti-inflamasi. Metode yang digunakan pada studi ini yaitu melalui penelusuran literatur artikel menggunakan artikel dari jurnal yang terindeks scopus tahun 2011 hingga 2022. Berdasarkan beberapa riset yang telah ditelaah melalui kajian literatur review bisa disimpulkan bahwa vitamin D menunjukkan peran dalam peradangan atau inflamasi yaitu sebagai agen anti-inflamasi dengan menghambat jalur persinyalan NF- $\kappa$ B dan sel kekebalan seperti makrofag, DC, sel B dan sel T oleh reseptor vitamin D (VDR).

Kata Kunci: *Anti-inflamasi, inflamasi, vitamin D*

### Abstract

In the body, vitamin D has another purpose. Vitamin D has been linked to a number of immune-related disorders, including asthma, atherosclerosis, type 2 diabetes, covid-19, and autoimmune illnesses, according to both population-based and molecular research. Consequently, studies on the connection between vitamin D and inflammatory cells have started, although not much has been said about how it works. The purpose of this study was to investigate the function and mode of action of vitamin D, or calcitriol, as an anti-inflammatory. This study's methodology is a review of the literature utilizing papers from indexed journals in the Scopus database from 2011 to 2022. Drawing from a review of relevant literature, it can be inferred that vitamin D plays a role in inflammation, acting as an anti-inflammatory agent by blocking the NF- $\kappa$ B signaling pathway and immune cells, including macrophages, DC, B cells, and T cells, through the action of vitamin D receptors (VDR).

## PENDAHULUAN

Kehidupan dan reproduksi manusia sangat bergantung pada Vitamin D, yang merupakan senyawa yang larut dalam lemak. Vitamin D berperan untuk menjaga kekuatan tulang yang juga mencegah rakhitis pada anak-anak dan osteomalacia pada orang dewasa berdasarkan fungsinya dalam memungkinkan penyerapan kalsium (Jablonski & Chaplin, 2018)(Abbasnezhad & Choghakhori, 2019). Vitamin D di metabolisme dari paparan sinar matahari (UV-B) di kulit. Paparan sinar matahari sejauh ini merupakan solusi yang paling berkelanjutan untuk masalah defisiensi vitamin D yang meluas terutama dalam kasus-kasus negara tropis. Selain itu, manfaat paparan sinar matahari tidak dapat sepenuhnya digantikan oleh suplemen atau fortifikasi vitamin D (Res et al., 2018) dalam susu dan margarin. Manusia membutuhkan vitamin D yang berperan dalam sistem imun tubuh. Kebutuhan vitamin D yang dibutuhkan tubuh per hari berdasarkan National Institutes of Health (2022) adalah kisaran 400-800 IU (Religi et al., 2019). Jumlah vitamin D yang sesuai dengan kebutuhan tubuh diperlukan agar tidak terjadinya defisiensi vitamin D yang mengganggu sistem kekebalan tubuh. Defisiensi vitamin D saat ini diketahui sebagai masalah kesehatan masyarakat secara global, terlepas dari ketersediaan sinar matahari (Res et al., 2018),(Fletcher et al., 2019).

Defisiensi vitamin D adalah suatu keadaan dimana tubuh memiliki kadar vitamin D yang sangat sedikit di dalam tubuh. Penelitian sebelumnya menyebutkan orang dewasa dari Afrika memiliki tingkat defisiensi vitamin D yang lebih tinggi, walaupun matahari bersinar dalam waktu yang lama di negara tersebut (Palacios & Gonzalez, 2014). Ada beberapa alasan mengapa tingkat defisiensi vitamin D yang tinggi, diantaranya : Pertama warna kulit, warna kulit gelap mengandung lebih banyak eumelanin yang berfungsi sebagai sunscreen alami pada tubuh sehingga menghambat produksi vitamin D<sub>3</sub> di kulit. Laju sintesis vitamin D menurun dengan peningkatan pigmentasi eumelanin karena eumelanin bersaing dengan prekursor vitamin D di kulit untuk foton UV-B. Ketika kulit berpigmen gelap terkena UV-B dosis rendah, tingkat serum vitamin D yang dihasilkan hampir tidak dapat mengimbangi kebutuhan fisiologis dan penyimpanan didalam tubuh (Jablonski & Chaplin, 2018). Kedua ialah usia, ketika seseorang berusia 40 tahun keatas, laju metabolisme tubuh akan mengalami penurunan sekitar 5% secara alami, sehingga akan menghambat metabolisme vitamin D. Ketiga, aktifitas sehari-hari, telah dibuktikan adanya hubungan antara lamanya dibawah sinar matahari dan metabolisme dari calcitriol atau vitamin D pada penelitian sebelumnya. Pekerja outdoor di Israel yang rata-rata terkena sinar matahari 4,4 jam/hari dilaporkan memiliki serum vitamin D yang lebih

tinggi dari pekerja indoor yang rata-rata terkena sinar matahari 0,9 jam/hari. Adapun wanita desa di Malaysia yang menghabiskan banyak waktu terkena matahari memiliki tingkat serum vitamin D hampir dua kali lipat dari wanita karir yang bekerja di dalam ruangan (Res et al., 2018). Selain itu, penelitian tentang vitamin D sudah banyak yang menunjukkan hasil. Dimana vitamin D berperan penting dalam sistem imun tubuh manusia.

Vitamin D memiliki lebih banyak peran dalam tubuh, seperti mengurangi peradangan dan mengatur mekanisme seperti proliferasi sel, aksi neuromuskular, kekebalan, dan metabolisme glukosa darah (Zhang et al., 2022),(Religi et al., 2019),(Matsui et al., 2019). Studi berbasis populasi serta studi molekuler, telah menunjukkan bahwa vitamin D terlibat dalam banyak penyakit terkait kekebalan, seperti asma, aterosklerosis, diabetes tipe 2, dan penyakit autoimun. Studi terbaru menunjukkan bahwa inflamasi persisten lingkungan mikro dapat menginduksi produksi sel tumor (Liu et al., 2018). Dikarenakan hal tersebut, sudah mulai adanya penelitian yang meneliti hubungan vitamin D dengan sel-sel inflamasi. Tetapi masih sedikit yang membahas mekanismenya, sehingga pada paper ini akan membahas tentang mekanisme vitamin D sebagai anti-inflamasi

## METODE PENELITIAN

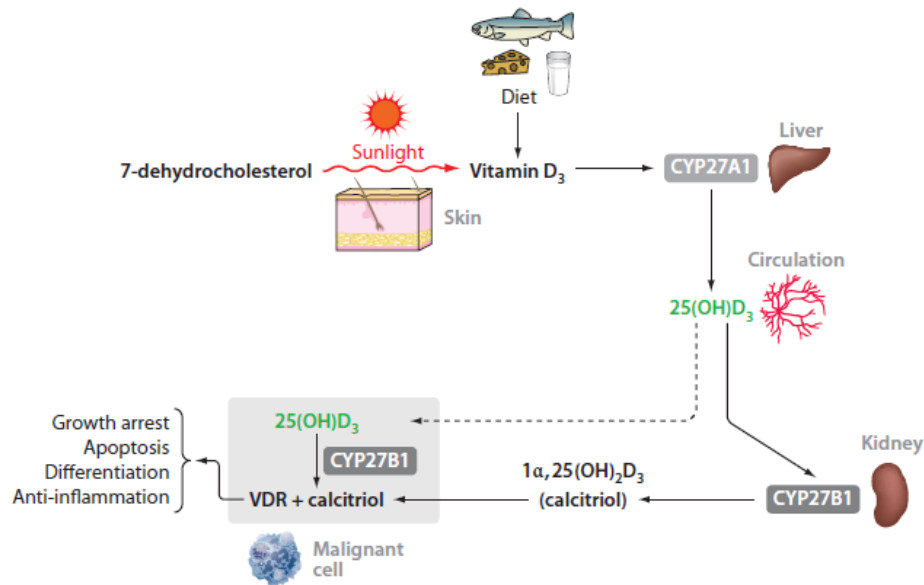
Metode yang digunakan ialah kajian literatur review menggunakan artikel dari jurnal yang terindeks scopus tahun 2011-2022.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### A. Vitamin D

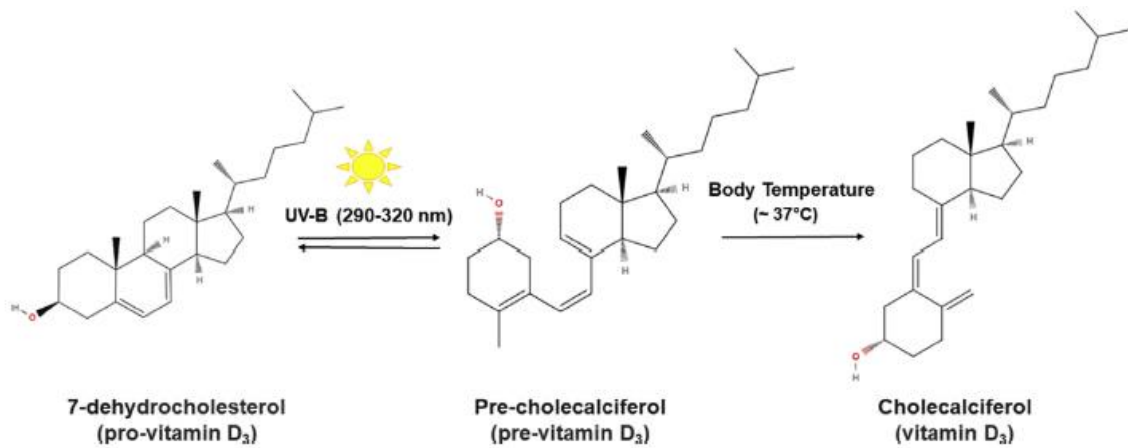
Vitamin D juga dikenal sebagai "*calciferol*" merupakan jenis vitamin yang larut dalam lemak biasanya terdapat di makanan nabati, fortifikasi vitamin D, dan tersedia dalam suplemen makanan (Palacios & Gonzalez, 2014),(Machado et al., 2020). Vitamin D diproduksi secara endogen di kulit (epidermis manusia) apabila berada dibawah paparan sinar matahari yang memicu sintesis vitamin D (Religi et al., 2019). Sintesis dari vitamin D<sub>3</sub> terjadi pada radiasi UV-B dengan panjang gelombang 290-320 nm (Zhang et al., 2022),(Religi et al., 2019),(de la Guía-Galipienso et al., 2021). Vitamin D yang didapat melalui paparan sinar matahari, makanan, dan suplemen bersifat inert secara biologis dan harus diaktifkan melalui hidroksilasi dua langkah. Hidroksilasi awal terjadi di hati dan mengubah vitamin D menjadi 25-hidroksivitamin D [25(OH)D] atau disebut juga sebagai "*calcidiol*" (Krishnan & Feldman, 2011),(L Bishop et al., 2021). Hidroksilasi kedua terjadi di

ginjal yang hasil akhirnya membentuk 1,25-dihidroksivitamin D atau [1,25(OH)<sub>2</sub>D] yaitu merupakan bentuk aktif dari vitamin D yang dikenal sebagai "*calcitriol*" (Slominski et al., 2020),(Machado et al., 2020). Senyawa inilah yang akan mengaktifasi reseptor vitamin D (VDR) yang berfungsi mengontrol gen yang terlibat dalam metabolisme, proliferasi, dan diferensiasi kalsium, juga mempengaruhi fungsi sistem kekebalan tubuh (Del Giudice & Allegorico, 2016).



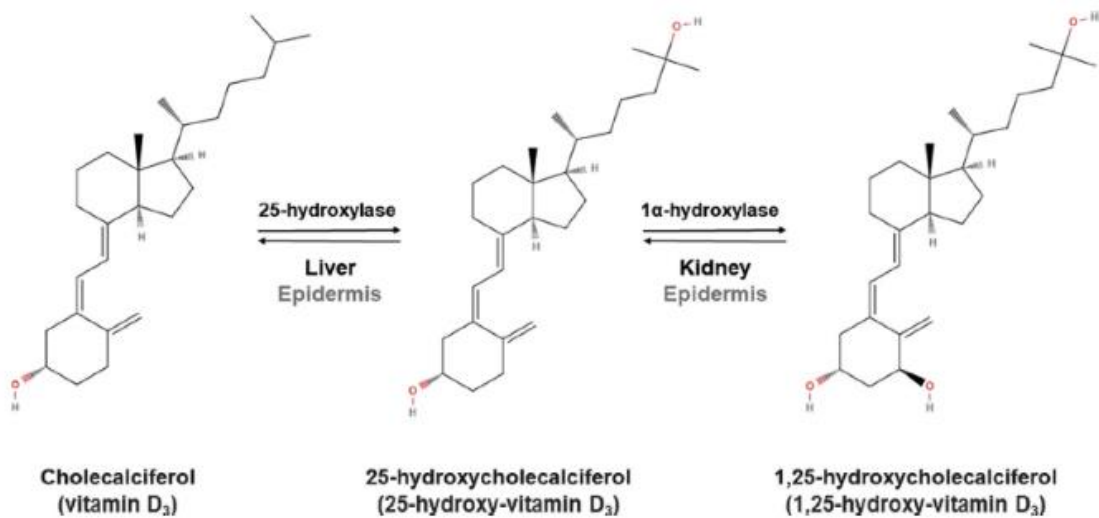
Gambar 1. Metabolisme vitamin D.

Gambar 1. menunjukkan bagaimana metabolisme vitamin D di tubuh. Vitamin D<sub>3</sub> (*cholecalciferol*) berasal dari makanan atau disintesis di kulit melalui energi sinar matahari (UV-B) dari prekursor 7-dehidrokolesterol. Vitamin D<sub>3</sub> adalah yang pertama dihidroksilasi di hati untuk membentuk prohormon 25-hidroksi vitamin D<sub>3</sub> [25(OH)D<sub>3</sub>] oleh enzim 25-hidroksilase (CYP27A1) dan mungkin juga oleh enzim lain (misalnya, CYP2R1). Konversi dari 25(OH)D menjadi *calcitriol* selanjutnya terjadi di ginjal dalam langkah enzimatik yang dikatalisis oleh 1 $\alpha$ -hidroksilase (CYP27B1). Di bagian ini, konsentrasi sirkulasi 25(OH)D<sub>3</sub>, yang berfungsi sebagai substrat, menentukan tingkat produksi *calcitriol* (garis putus-putus), yang menimbulkan efek anti-proliferatif dengan mengikat reseptor vitamin D (VDR) dan bertindak dalam cara autokrin/parakrin (Krishnan & Feldman, 2011). VDR ditemukan pada berbagai jaringan yang menunjukkan pentingnya vitamin D dalam berbagai fungsi seluler dan jaringan (Del Giudice & Allegorico, 2016). Secara lebih jelasnya, mekanisme reaksinya ada pada gambar dibawah ini.



Gambar 2. Sintesis cholecalciferol (vitamin D<sub>3</sub>) di epidermis manusia.

Gambar 2. menunjukkan bagaimana *cholecalciferol* (vitamin D<sub>3</sub>) disintesis di epidermis manusia. Terjadi dalam dua tahap, pertama prekursor 7-dehidrokolesterol (pro-vitamin D<sub>3</sub>) hadir dalam sel membran keratinosit diubah menjadi 9,10-sekosteroid (pre-cholecalciferol atau pre-vitamin D<sub>3</sub>) oleh radiasi UV-B di bawah sinar matahari (panjang gelombang 290-320 nm) (de la Guía-Galipienso et al., 2021). Kemudian, melalui isomerisasi termal pada suhu tubuh, *pre-cholecalciferol* diubah menjadi *cholecalciferol* (vitamin D<sub>3</sub>) (de la Guía-Galipienso et al., 2021). Selanjutnya dapat dilihat pada Gambar. 3 bagaimana sintesis 1,25-hidroksi-kolekalsiferol atau biasa disebut dengan *calcitriol* terjadi.



Gambar 3. Sintesis 1,25-hidroksi-kolekalsiferol (*calcitriol*) pada manusia.

Gambar 3. menunjukkan sintesis 1,25-hidroksi-kolekalsiferol (1,25-hidroksivitamin D<sub>3</sub>) pada manusia. *Cholecalciferol* (vitamin D<sub>3</sub>) diubah menjadi 25-hidroksivitamin D<sub>3</sub> oleh 25-hidroksilase, dan 25-hidroksivitamin D<sub>3</sub> ini kemudian diubah menjadi 1,25-hidroksikolekalsiferol (1,25-hidroksivitamin D<sub>3</sub>) oleh 1 $\alpha$ -hidroksilase di hati dan ginjal. Kedua reaksi tersebut berlangsung di epidermis (de la Guía-Galipienso et al., 2021).

## B. Anti-Inflamasi

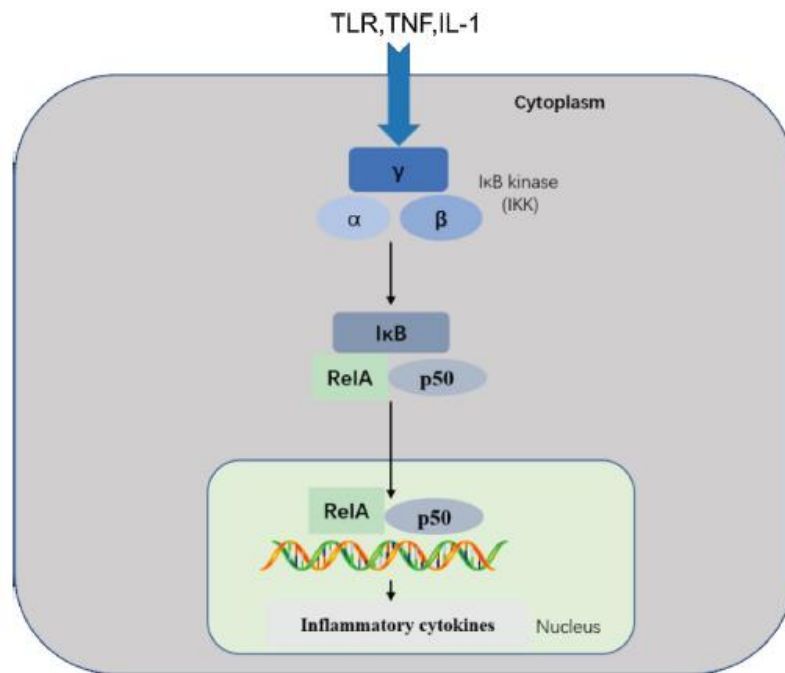
Inflamasi merupakan respon sistem imun dari stimulus berbahaya yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan seperti patogen, sel rusak, senyawa beracun, dan radiasi (Liu et al., 2018). Jika tubuh diserang atau terinfeksi oleh patogen (seperti virus, bakteri, atau bahan kimia), sistem kekebalan tubuh diaktifkan. Garis pertahanan pertama sistem kekebalan tubuh adalah sel inflamasi dan sitokin, yang dapat mengaktifkan sel autoimun tambahan (Liu et al., 2018),(Chen et al., 2018). Untuk menangkap bakteri dan patogen lain yang menyerang, sel-sel ini memicu respons peradangan yang mempercepat penyembuhan jaringan yang rusak. Hal ini dapat menyebabkan rasa panas, nyeri, bengkak, memar, dan kemerahan, serta hilangnya fungsi yang merupakan hasil dari respon sel inflamasi terhadap infeksi atau luka. Tetapi peradangan juga memengaruhi sistem tubuh yang tidak dapat dilihat (Chen et al., 2018).

Mengamati bahwa respon inflamasi dalam tubuh mengaktifkan jalur persinyalan yang mengatur konsentrasi molekul IL-2 yang bersirkulasi dalam sel jaringan dan merekrut INS dari aliran darah (Liu et al., 2018). Meskipun proses respon peradangan bergantung pada sifat dari rangsangan sel serta letaknya di dalam tubuh, proses ini mempunyai satu mekanisme umum, yaitu: 1) reseptor pada permukaan sel bereaksi terhadap rangsangan berbahaya, 2) aktivasi jalur peradangan, 3) pelepasan penanda peradangan, dan 4) perekrutan sel untuk memicu peradangan.

Berikut adalah persinyalan dari sel inflamasi di dalam sitoplasma.

### Jalur persinyalan NF- $\kappa$ B

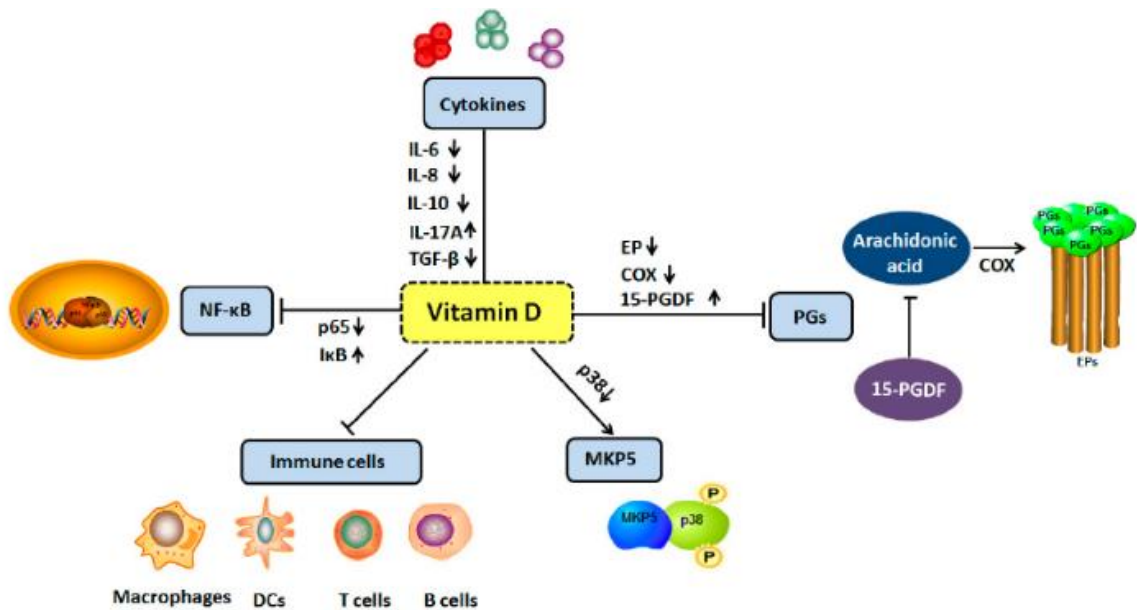
Proses inflamasi, respon imun, kelangsungan hidup, dan apoptosis semuanya bergantung pada faktor transkripsi NF- $\kappa$ B. Ada lima faktor transkripsi dalam keluarga NF- $\kappa$ B yang terkait satu sama lain: P50, p52, RelA (p65), RelB, dan c-Rel. Rangsangan yang berbeda, seperti zat turunan patogen, faktor inflamasi antar sel, dan berbagai enzim memicu aktivitas NF- $\kappa$ B. Protein I $\kappa$ B dalam sitoplasma bertanggung jawab untuk menghambat NF- $\kappa$ B dalam keadaan fisiologis. PRR mengaktifkan I $\kappa$ B kinase (IKK) menggunakan mekanisme persinyalan serupa. Dua subunit kinase, IKK $\alpha$  dan IKK $\beta$ , bersama dengan subunit pengatur, seperti IKK $\gamma$ . IKK mengatur aktivasi jalur NF- $\kappa$ B melalui fosforilasi I $\kappa$ B. Fosforilasi I $\kappa$ B menyebabkan degradasi proteasomal, diikuti dengan pelepasan NF- $\kappa$ B untuk translokasi inti dan aktivasi transkripsi gen. Produksi sitokin proinflamasi dan rekrutmen sel inflamasi yang berpartisipasi dalam respons autoimun dikendalikan oleh jalur ini. (Chen et al., 2018).



Gambar 4. Jalur NF- $\kappa$ B

### C. Vitamin D sebagai Anti-inflamasi

Di antara fungsi Vitamin D lainnya dalam tubuh, ia terlibat mengurangi peradangan, mengatur proliferasi sel dan sekresi insulin, serta mengendalikan metabolisme glukosa (Zhang et al., 2022),(Religi et al., 2019),(Matsui et al., 2019). Vitamin D telah terbukti memiliki fungsi pengaturan sebagian dari beberapa gen yang mengkode protein yang terkait dengan kematian sel, pembelahan sel, dan proliferasi sel. Reseptor vitamin D terdapat di banyak jaringan, dan reseptor tertentu mengubah 25(OH)D menjadi 1,25(OH)<sub>2</sub>D (Krishnan & Feldman, 2011).



Gambar 5. Mekanisme Vitamin D sebagai anti-inflamasi.

Gambar 5. menunjukkan bagaimana efek vitamin D sebagai anti-inflamasi pada tumorigenesis. Ini termasuk: (1) pengaturan kadar sitokin termasuk IL-6, IL-8, IL-17A, IL-10 dan TGF- $\beta$ ; (2) menghambat pensinyalan NF- $\kappa$ B; (3) meningkatkan regulasi ekspresi MAP kinase fosfatase-5; (4) penghambatan jalur prostaglandin dengan menurunkan reseptor PG (EP), menurunkan ekspresi COX-2, dan peningkatan 15-PGDH; (5) menghambat sel imun seperti makrofag, DC, sel B dan sel T melalui VDR (Liu et al., 2018).

Studi berbasis populasi, serta studi molekuler, telah menunjukkan bahwa vitamin D terlibat dalam banyak penyakit terkait kekebalan, seperti asma, aterosklerosis, diabetes tipe 2, dan penyakit autoimun (Liu et al., 2018). Studi terbaru menunjukkan bahwa inflamasi persisten lingkungan mikro dapat menginduksi produksi tumor. Beberapa mekanisme bagaimana vitamin D mempengaruhi lingkungan mikro inflamasi pada kanker telah dieksplorasi, termasuk mengatur interaksi antara sel imun dan sel tumor untuk mengatur kadar sitokin, menghambat jalur pensinyalan NF- $\kappa$ B, mengatur MKP5, dan menghambat jalur prostaglandin dan sel imun (makrofag, DC, sel B, dan sel T) (Liu et al., 2018).

## SIMPULAN

Selain mengurangi peradangan, vitamin D juga membantu mengatur proliferasi sel, fungsi neuromuskular dan kekebalan tubuh, serta metabolisme glukosa. Vitamin D telah terbukti memiliki fungsi pengaturan sebagian dari beberapa gen yang mengkode protein yang terkait dengan kematian sel, pembelahan sel, dan proliferasi sel serta kerusakan DNA dan pemeliharaan siklus sel.. Vitamin D mengatur interaksi antara sel imun dan sel tumor pada reaksi inflamasi dengan mengatur kadar sitokin, menghambat jalur pensinyalan NF- $\kappa$ B, mengatur MKP5, dan menghambat jalur prostaglandin dan sel imun (makrofag, DC, sel B, dan sel T). Dalam pengobatan inflamasi/peradangan belum terlalu banyak penelitian atau artikel yang membahas secara rinci. Untuk itu dibutuhkan adanya penelitian lebih lanjut tentang vitamin D yang digunakan sebagai obat anti-inflamasi.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abbasnezhad, A., & Choghakhori, R. (2019). Vitamin D and Quality of Life of Patients With Irritable Bowel Syndrome. In *Dietary Interventions in Gastrointestinal Diseases: Foods, Nutrients, and Dietary Supplements*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814468-8.00007-7>
- Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., Li, Y., Wang, X., & Zhao, L. (2018).

- Oncotarget 7204 [www.impactjournals.com/oncotarget](http://www.impactjournals.com/oncotarget) Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*, 9(6), 7204–7218. [www.impactjournals.com/oncotarget/](http://www.impactjournals.com/oncotarget/)
- de la Guía-Galipienso, F., Martínez-Ferran, M., Vallecillo, N., Lavie, C. J., Sanchis-Gomar, F., & Pareja-Galeano, H. (2021). Vitamin D and cardiovascular health. *Clinical Nutrition*, 40(5), 2946–2957. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.12.025>
- Del Giudice, M. M., & Allegorico, A. (2016). The Role of Vitamin D in Allergic Diseases in Children. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 50(December), S133–S135. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000679>
- Fletcher, J., Cooper, S. C., Ghosh, S., & Hewison, M. (2019). The role of vitamin D in inflammatory bowel disease: Mechanism to management. *Nutrients*, 11(5). <https://doi.org/10.3390/nu11051019>
- Jablonski, N. G., & Chaplin, G. (2018). The roles of vitamin D and cutaneous vitamin D production in human evolution and health. *International Journal of Paleopathology*, 23(January), 54–59. <https://doi.org/10.1016/j.ijpp.2018.01.005>
- Krishnan, A. V., & Feldman, D. (2011). Mechanisms of the anti-cancer and anti-inflammatory actions of vitamin D. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 51(April), 311–336. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010510-100611>
- L Bishop, E., Ismailova, A., Dimeloe, S., Hewison, M., & White, J. H. (2021). Vitamin D and Immune Regulation: Antibacterial, Antiviral, Anti-Inflammatory. *JBMR Plus*, 5(1), 1–23. <https://doi.org/10.1002/jbm4.10405>
- Liu, W., Zhang, L., Xu, H. J., Li, Y., Hu, C. M., Yang, J. Y., & Sun, M. Y. (2018). The anti-inflammatory effects of vitamin D in tumorigenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(9). <https://doi.org/10.3390/ijms19092736>
- Machado, V., Lobo, S., Proença, L., Mendes, J. J., & Botelho, J. (2020). Vitamin D and periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 12(8), 1–17. <https://doi.org/10.3390/nu12082177>
- Matsui, T., Tanaka, K., Yamashita, H., Saneyasu, K. ichi, Tanaka, H., Takasato, Y., Sugiura, S., Inagaki, N., & Ito, K. (2019). Food allergy is linked to season of birth, sun exposure, and vitamin D deficiency. *Allergology International*, 68(2), 172–177. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2018.12.003>
- Palacios, C., & Gonzalez, L. (2014). Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 144(PART A), 138–145. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.11.003>
- Religi, A., Backes, C., Chatelan, A., Bulliard, J. L., Vuilleumier, L., Moccozet, L., Bochud, M., &

- Vernez, D. (2019). Estimation of exposure durations for vitamin D production and sunburn risk in Switzerland. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 29(6), 742–752. <https://doi.org/10.1038/s41370-019-0137-2>
- Res, M., Ruts, C., Hospital, C. R., Sciences, M., Committee, I. E., & Crh-smims, S. (2018). *Prevalence Rtms. May*, 517–520. <https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR>
- Slominski, A. T., Chaiprasongsuk, A., Janjetovic, Z., Kim, T. K., Stefan, J., Slominski, R. M., Hanumanthu, V. S., Raman, C., Qayyum, S., Song, Y., Song, Y., Panich, U., Crossman, D. K., Athar, M., Holick, M. F., Jetten, A. M., Zmijewski, M. A., Zmijewski, J., & Tuckey, R. C. (2020). Photoprotective Properties of Vitamin D and Lumisterol Hydroxyderivatives. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 78(2), 165–180. <https://doi.org/10.1007/s12013-020-00913-6>
- Zhang, H., Zhu, A., Liu, L., Zeng, Y., Liu, R., Ma, Z., Liu, M., Bi, J., & Ji, J. S. (2022). Assessing the effects of ultraviolet radiation, residential greenness and air pollution on vitamin D levels: A longitudinal cohort study in China. *Environment International*, 169(September), 107523. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107523>