

ARTIKEL PENELITIAN

Hubungan status vitamin D dengan mortalitas dan lama rawatan pada anak sakit kritis

Nice Rachmawati Masnadi, Indra Ihsan

Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/RSUP M Djamil Padang

Korespondensi: Nice Rachmawati, email: nice_rachmawati@yahoo.com

Abstrak

Vitamin D memiliki peranan dalam pertahanan tubuh melawan infeksi. Vitamin D menghambat proliferasi sel otot polos vaskuler, melindungi endotel, dan memodulasi proses infeksi. Defisiensi vitamin D akan menyebabkan defek fungsi makrofag seperti kemotaksis, fagositosis, dan produksi sitokin pro-inflamasi. Defisiensi vitamin D akan memberikan luaran yang buruk pada anak sakit kritis. **Tujuan:** Untuk mengetahui hubungan kadar dan status vitamin D terhadap mortalitas dan lama rawatan pada anak sakit kritis. **Metode:** Studi potong lintang dilakukan di PICU RSUP M. Djamil Padang sejak Agustus sampai November 2016. Dilakukan penghitungan skor Pelod-2, pemeriksaan kadar serum vitamin D dan kalsium, dan dihubungkan dengan mortalitas serta lama rawatan. Hubungan antar variabel dianalisis statistik menggunakan t-Test, Mann-Whitney, Chi-square dan Kruskal-Wallis. **Hasil:** Diperoleh prevalensi insufisiensi dan defisiensi vitamin D pada anak sakit kritis adalah 37,50% dan 44,64%. Dari 56 subjek, 19 subjek meninggal dunia (33,92%). Skor Pelod 2 pada awal rawatan berhubungan dengan mortalitas ($p=0,001$). Tidak terdapat hubungan antara status vitamin D dengan mortalitas ($p=0,732$) dan lama rawatan ($p=0,311$) pada anak sakit kritis. **Simpulan:** Bahwa sebagian besar anak sakit kritis mengalami insufisiensi dan defisiensi vitamin D, namun status vitamin D tidak berhubungan dengan tingkat mortalitas dan lama rawatan.

Kata kunci: defisiensi vitamin D; anak sakit kritis; mortalitas; lama rawatan

Abstract

*Vitamin D has role in the body's defense against infection. Vitamin D inhibits proliferation of vascular smooth muscle cells, endothelial protect, and modulate the process of infection. Deficiency of vitamin D will cause defects of macrophage functions such as chemotaxis, phagocytosis and production of pro-inflammatory cytokines. Deficiency of vitamin D will provide poor outcomes in critically ill children. **Objective:** To know the relationship levels of vitamin D and vitamin D status on mortality and length of stay in critical ill children. **Methods:** Cross-sectional study conducted in the PICU Dr. M. Djamil Padang since August to November 2016. Perform of scoring Pelod-2, checking serum levels of vitamin D and calcium, these variables are associated with mortality and length of stay. The relationships among variables analyze using t-test, Mann-Whitney, Chi-square, and Kruskal-Wallis. **Results:** The prevalence of vitamin D insufficiency and deficiency in critical ill children was 37.50% and 44.64%. Of the 56 subjects, 19 subjects died (33.92%). Mortality associated with the score Pelod 2 at the start of treatment ($p=0.001$). There was no relationship between vitamin D status and mortality ($p=0.732$) and duration of treatment ($p=0.311$) in critical ill children. **Conclusion:** Most of critical ill children were experiencing vitamin D insufficiency and deficiency. Vitamin D status was not associated with mortality and length of stay.*

Keywords: vitamin D deficiency; critically ill children; mortality; length of stay

PENDAHULUAN

Vitamin D merupakan hormon steroid yang berperan penting pada pengaturan kadar kalsium dan fosfat serum, dan mineralisasi tulang.¹ Vitamin D dari di kulit dan dari diet di metabolisme di hati menjadi 25(OH)-D, yang sering digunakan untuk menentukan status vitamin D pasien, kemudian 25(OH)-D dimetabolisme di ginjal dengan bantuan enzim 25-hidroksivitamin D-1 α -hidroksilase (CYP27B1) menjadi bentuk aktif yaitu 1,25-dihidroksivitamin D. Penelitian terkini membuktikan vitamin D berperan dalam fungsi pertahanan tubuh, baik dalam imunitas alamiah (*innate*) maupun adaptif.² Beberapa penelitian menunjukkan bahwa vitamin D berperan luas dalam pertahanan tubuh terhadap penyakit infeksi, alergi, keganasan, dan autoimun.³⁻⁵

Defisiensi vitamin D berhubungan dengan kejadian infeksi saluran pernapasan atas dan bawah oleh berbagai penyebab, terutama virus dan sepsis.³⁻⁹ Sel makrofag, limfosit dan sel dendrit yang berperan pada sistem imun bawaan dan adaptif makrofag, limfosit dan sel dendrit mengekspresikan reseptor vitamin D dan merespons terhadap stimulasi 1,25-(OH)2D. Prevalensi vitamin D pada pasien dengan infeksi berat cukup tinggi dan defisiensi vitamin D berhubungan dengan angka mortalitas yang lebih tinggi.^{2,3} Mekanisme peningkatan mortalitas pada pasien rawatan ICU dengan hipovitaminosis D berhubungan dengan fungsi pleiotropik vitamin D. Vitamin D menghambat proliferasi sel otot polos vaskuler, melindungi fungsi endotel

normal, dan memodulasi proses inflamasi.¹⁰

Defisiensi vitamin D berhubungan dengan derajat keparahan penyakit, bakteremia, dan mortalitas yang tinggi pada penderita sakit kritis.^{3,4} Penelitian pada anak sakit kritis, termasuk kasus bedah dan non-bedah, di Kanada mendapatkan prevalensi defisiensi vitamin D adalah 69% dan prevalensi insufisiensi adalah 23%.³ Sementara di Sydney ditunjukkan tingkat insufisiensi dan defisiensi vitamin D masing-masing 55% dan 38%, serta kadar vitamin D yang tidak terdeteksi 17%.⁵ Penelitian di Israel melaporkan tingkat defisiensi vitamin D pada sakit kritis sebesar 82,3%,⁶ dan di Colorado defisiensi dan insufisiensi vitamin D adalah 26% dan 50%.⁷

Penelitian vitamin D pada anak sakit kritis di Indonesia baru pertama kali dipublikasikan oleh Utami dkk. (2015), yang melaporkan bahwa kadar serum vitamin D rerata pada anak sakit kritis adalah 11,46 ng/ml, lebih rendah dibandingkan dengan anak sakit non-kritis (25,98 ng/ml) dan terdapat korelasi kuat antara sakit kritis dan kadar vitamin D rendah ($r=-0,624$, $p<0.001$).⁸ Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui status vitamin D dan hubungannya dengan lama rawatan dan mortalitas pada anak sakit kritis yang dirawat di PICU RSUP M. Djamil Padang.

METODE

Penelitian ini merupakan suatu penelitian *cross-sectional analytic* yang dilakukan pada semua anak sakit kritis yang dirawat

di PICU RSUP Dr M Djamil Padang pada bulan Juli sampai Desember 2016. Pemeriksaan sampel dilakukan di laboratorium Prodia Padang. Perkiraan besar sampel menggunakan rumus besar sampel untuk proporsi:

$$n = \frac{(Z\alpha)^2 \times P \times Q}{d^2} = 55,96 = 56$$

Berdasarkan rumus ini maka diperlukan sampel minimal sejumlah 56 orang. Pemilihan sampel dilakukan secara *purposive sampling*. Kriteria inklusi adalah pasien anak sakit kritis yang dirawat di PICU RSUP M Djamil dan menandatangani *informed consent*. Kriteria eksklusi adalah menderita penyakit HIV, gagal fungsi hati kronik, penyakit ginjal kronik dan pasien sakit kritis akibat trauma, keganasan, penyakit autoimun dan malnutrisi berat. Izin penelitian diperoleh melalui komite penelitian Fakultas Kedokteran Unand.

Prosedur pengambilan sampel darah dilakukan oleh peneliti, petugas laboratorium atau dibantu PPDS pada saat awal pasien masuk ke PICU. Sampel darah yang dibutuhkan sebanyak 3 cc darah vena diambil menggunakan spuit 3 cc merk Terumo. Sampel darah yang telah diambil dimasukkan ke dalam tabung khusus dan langsung dikirim ke laboratorium Prodia Padang untuk pemeriksaan kadar 25-(OH)D plasma. Prosedur pemeriksaan 25-(OH)D: 50 µl sampel dimasukkan ke dalam setiap *well* kalibrator, inkubasi selama 1 jam kemudian tambahkan 1 ml larutan 25-D biotin ke dalam seluruh tabung. Vortek tabung selama 10 detik. 200 µl kalibrator, kontrol, dan sampel yang telah diencerkan

dimasukkan ke dalam *well* pada *plate* yang telah terselimuti dengan antibodi (*antibody coated plate*). Tempatkan *plate lid* pada *plate* dan tutup *plate* dengan plastik. Inkubasi pada suhu 18-25°C selama 2 jam. Seluruh *well* dicuci sebanyak 3 kali dengan *wash solution*. Set *plate washer* sebanyak minimal 300µl *wash solution* setiap *well*. Ditambahkan 200 µL *enzyme conjugate* pada semua *well* dengan menggunakan *multichannel pipette*. Tempatkan *plate lid* pada *plate* dan tutup *plate* dengan plastik. Inkubasi pada suhu 18-25°C selama 30 menit. Ditambahkan 10 µl *stop solution* pada semua *well* dengan menggunakan *multichannel pipette*. Absorben dari tiap *well* diukur pada 450 nm (referens 650nm) menggunakan *microplate reader* dalam waktu 30 menit setelah penambahan *stop solution*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada periode penelitian terdapat 56 subjek yang memenuhi kriteria inklusi dengan karakteristik subjek dapat dilihat pada Tabel 1. Prevalensi defisiensi dan insufisiensi vitamin D pada penelitian ini adalah 44%, 64%, dan 37,50% dimana terdapat 3 subjek dengan kadar vitamin D tidak terukur (<4 ng/ml).

Dari 56 subjek, 19 orang (33,92%) meninggal dunia. Kadar rerata serum vitamin D pada kelompok yang meninggal dunia lebih rendah dibandingkan kelompok yang bertahan hidup, namun secara statistik perbedaan ini tidak bermakna ($p>0,05$). Hasil uji Chi-Square for trend (Tabel 3) menunjukkan bahwa tidak

terdapat hubungan antara status vitamin D dengan mortalitas pada anak sakit kritis ($p>0,05$).

Tabel 1. Karakteristik subjek.

Karakteristik subjek	Jumlah (persentase) (n=56)
Jenis kelamin	
Laki-laki	23 (41,07)
Perempuan	33 (58,93)
Usia	
< 1 tahun	21 (37,50)
1-5 tahun	15 (26,78)
>5 tahun	20 (35,71)
Status Gizi	
Gizi baik	17 (30,35)
Gizi kurang	27 (48,21)
Gagal tumbuh	12 (21,42)
Status vitamin D	
Normal	10 (17,80)
Insufisiensi	21 (37,50)
Defisiensi	25 (44,64)
Kadar Vitamin D	19,72 (SD 11,15)
Kadar Kalsium Serum	8,56 (8,10-9,02)
Skor Pelod 2	2 (1-13)
Diagnosis	
Syok sepsis	11
Pneumonia	8
Meningitis	7
Ensefalitis	6
Gagal jantung	2
Pneumonia + Kelainan jantung	3
Ketoacidosis Diabetikum	3
Dengue ensefalopati	2
Malaria Berat	1
Krisis hipertensi	1
Keganasan	5
Periodik paralisis	1
Myelitis transversa	1
Asma dengan ancaman gagal nafas	1
Empiema + Pemasangan WSD	1
TEN	1
Surgikal	2

Dari 37 sampel pada kelompok yang bertahan hidup, median lama rawatan pada kelompok dengan status vitamin D normal, insufisiensi dan defisiensi berturut

turut adalah; 7 (2-21) vs 11(5-34) vs (7-23) hari. Namun secara statistik (Uji Kruskal-Wallis) perbedaan ini tidak bermakna signifikan ($p=0,311$).

Penelitian ini mendapatkan 82,14% anak sakit kritis memiliki status vitamin D *pre-hospital* yang rendah, terdiri dari 37,50% subyek mengalami insufisiensi dan 44,64% subyek mengalami defisiensi. Prevalensi defisiensi vitamin D pada anak sakit kritis mencapai 30-70%.^{1,2,9,10} Tingkat defisiensi vitamin D pada penelitian ini lebih tinggi dibandingkan penelitian Rey dkk. (29,5%),¹¹ Rippel dkk. (34,5%),¹⁰ hampir sama jika dibandingkan dengan penelitian Madden dkk. (40%), namun lebih rendah dibandingkan penelitian Elmoneim dkk. (56,7%) dan Mc Nally dkk. (69%).

Tabel 2. Kadar vitamin D, kalsium, skor pelod 2 dan lama rawatan pada kelompok pasien yang bertahan hidup dibandingkan yang meninggal dunia.

Variabel	Hidup (n= 37) Mean (SD)	Meninggal (n=19) Mean ± SD	Nilai p
Kadar Vitamin D	21,04 (10,21)	17,15 (12,67)	0,218*
Kadar Kalsium Serum	8,7 (6,9-17,7)	8,3 (3,8-10,1)	0,105**
Skor Pelod	1 (1-13)	7 (1-11)	0,001**

* t-test, ** Mann-Whitney

Banyak faktor yang mempengaruhi status vitamin D *pre-hospital* diantaranya adalah paparan sinar matahari, perbedaan warna kulit, ras, asupan nutrisi dan konsumsi suplemen vitamin D serta status gizi, di samping itu pada penyakit tertentu juga diketahui memiliki kecenderungan menderita defisiensi vitamin D melalui mekanisme spesifik, seperti pada gangguan ginjal kronik, post-operasi jantung, dan sepsis. Hal ini terlihat pada penelitian

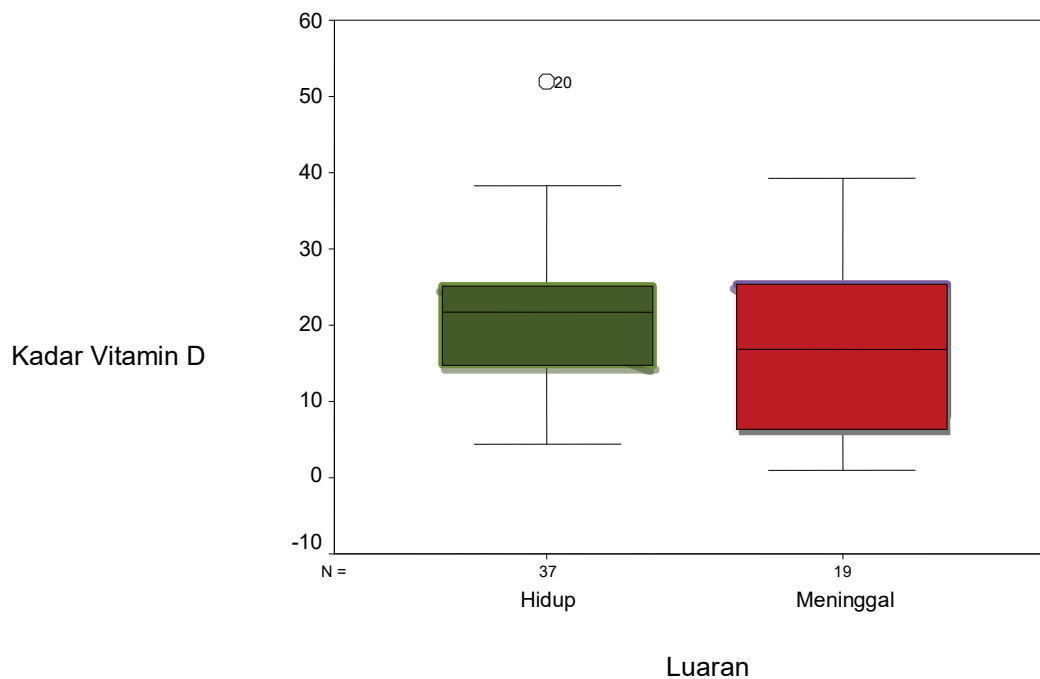
Elmoneim yang mendapatkan tingginya tingkat defisiensi vitamin D disebabkan karena sebahagian besar (76,5%) pasien pada kelompok defisiensi merupakan pasien yang mengalami gangguan fungsi ginjal. Penelitian McNally dkk. mendapatkan hampir sebagian besar pasien merupakan pasien post-operasi jantung.

Tabel 3. Hubungan status vitamin D dengan mortalitas pada anak sakit kritis.

Mortalitas	Status vitamin D			Nilai p
	Nor-mal	Insufisi-ensi	Defisi-ensi	
Hidup	6	16	15	
Meninggal	4	5	10	

*** Uji Chi-Square for trend

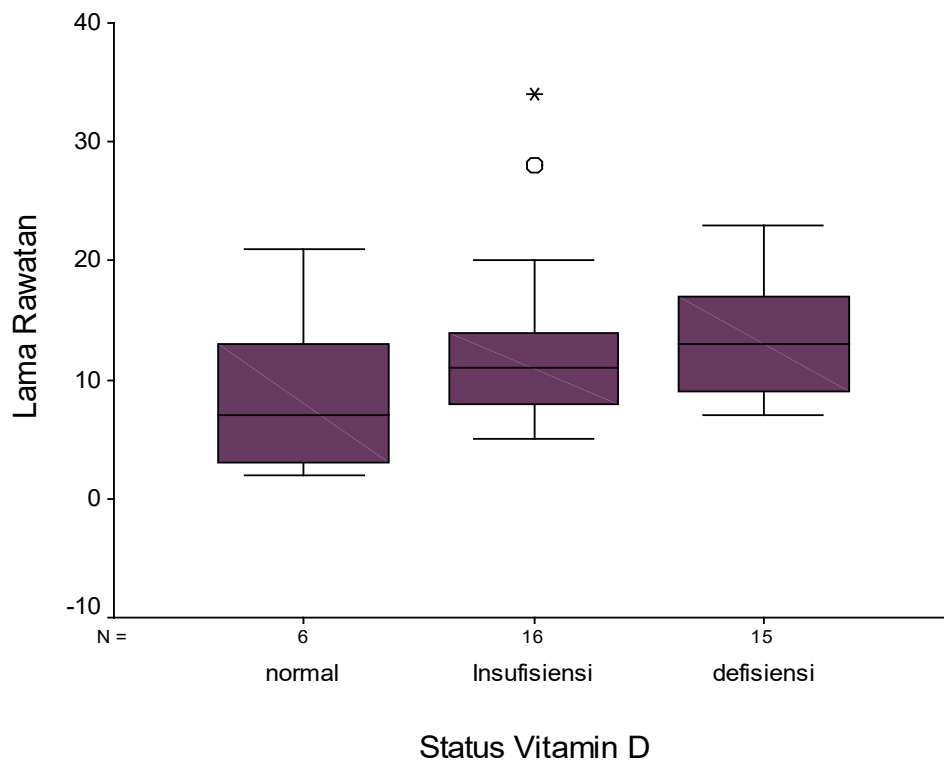
Beberapa studi menunjukkan adanya hubungan antara defisiensi vitamin D dengan peningkatan mortalitas, pada pasien sakit kritis, tetapi beberapa studi lain melaporkan hal sebaliknya.^{10,11} Defisiensi vitamin D akan meningkatkan risiko kematian 1,9 kali lipat (CI =1,15-2,98; p=0,01)¹² dan kadar vitamin D 12 ng/ml merupakan *cut of point* peningkatan risiko kematian pada anak sakit kritis.⁹ Defisiensi vitamin D menyebabkan peningkatan morbiditas dan mortalitas melalui efek pleiotropik terhadap fungsi multi organ, dan juga efek terhadap sistem imun, baik sistem imun alamiah ataupun adaptif.^{7,8} Defisiensi vitamin D akan memicu terjadinya disfungsi multi organ pada pasien sakit kritis dan secara tidak langsung meningkatkan risiko morbiditas dan mortalitas.^{1,2}



Gambar 1. Kadar rerata serum vitamin D kelompok yang bertahan hidup dan meninggal.

Defisiensi vitamin D juga menghambat maturasi makrofag sehingga produksi lisozim dan H₂O₂ yang memiliki efek antimikrobal menjadi menurun.¹³ Penelitian Moraes dkk., melaporkan bahwa Defisiensi vitamin D juga berhubungan dengan peningkatan lama rawatan, kebutuhan ventilasi mekanik, resusitasi cairan dan inotropik pada anak sakit kritis.³ Pada penelitian ini walaupun kadar rerata vitamin D pada kelompok subjek yang meninggal lebih rendah dibanding kelompok yang bertahan hidup namun secara statistik perbedaan ini tidak

bermakna demikian juga tidak ada hubungan status vitamin D dengan tingkat mortalitas. Demikian juga halnya dengan lama rawatan, walaupun terdapat perbedaan lama rawatan pada kelompok yang bertahan hidup, namun secara statistik perbedaan tersebut tidak signifikan. Hal ini kemungkinan disebabkan karena jumlah sampel yang kurang. Kemungkinan ini diperkuat dengan fakta bahwa terdapat 3 subjek pada penelitian ini dengan kadar serum vitamin D yang tidak terdeteksi (<4 ng/ml) dan ketiganya meninggal dunia.



Gambar 2. Perbedaan lama rawatan berdasarkan status vitamin D

Kendala utama dan keterbatasan pada penelitian ini dan juga penelitian lainnya adalah tidak adanya data awal kadar vitamin D sebelum sakit, sulitnya menghitung asupan vitamin D dan menilai tingkat paparan sinar matahari secara individual sehingga tidak bisa ditentukan faktor yang lebih berperan menyebabkan rendahnya kadar serum vitamin D, apakah memang disebabkan oleh pengaruh keparahan penyakit secara langsung atau mungkin pasien justru sudah mengalami defisiensi sebelum sakit akibat asupan nutrisi dan paparan cahaya matahari yang tidak adekuat. Keterbatasan lain penelitian ini di antaranya: jumlah sampel yang kurang banyak dibanding penelitian lainnya,

waktu penelitian yang pendek, dan diagnosis yang heterogen. Pada studi selanjutnya pengukuran kadar serum vitamin D sebaiknya dilakukan berkala untuk melihat pengaruh keparahan penyakit terhadap status vitamin D serum serta perlu dilakukan uji eksperimental suplementasi vitamin D pada anak sakit kritis sehingga dapat terlihat peranan nyata vitamin D terhadap sistem imun.

KESIMPULAN

Sebagian besar anak sakit kritis memiliki status vitamin D *pre-hospital* rendah. Status vitamin D tidak berhubungan dengan tingkat mortalitas dan lama rawatan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Madden K, Fieldman HA, Smith EM, Gordon CM, Keisling SM, et al. Vitamin D deficiency in critically ill children. *Pediatrics* 2012; 130:421–8.
2. McNally JD, Menon K, Chakraborty P, Fisher L, Williams KA, Al-Dirbashi OY, et al. Canadian Critical Care Trials Group. The association of vitamin D status with pediatric critical illness. *Pediatrics* 2012; 130:429–36.
3. Sankar J, Lotha W, Ismail J, Anubuthi C, Meena RS, Sankar J. Vitamin D deficiency and length of pediatric intensive care unit stay: a prospective observational study. *Ann Intensive Care* 2016; 3:1-9.
4. Elmoneim AA, Rhill RM, Rahalli MA, Al-Rahalli ML, Alrehally AS, Alrohily SK, et al. Vitamin D level in pediatric intensive care unit (PICU) patients: its relation to severity of illness. *Pediat Therapeut* 2016; 6:1-4.
5. Lucidarme O, Messai E, Mazzoni T, Arcade M, du Cheyron D. Incidence and risk factors of vitamin D deficiency in critically ill patients: results from a prospective observational study. *Intensive Care Med* 2010; 36:1609-11.
6. McNally JD, Menon K, Lawson MI, Williams K, Doherty DR. 1,25-dihydroxyvitamin D levels in pediatric intensive care units: risk factors and association with clinical course. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:2942-5.
7. Samuel S, Sitrin MD. Vitamin D's role in cell proliferation and differentiation. *Nutr Rev* 2008; 66:S116–24.
8. Ayulo M Jr, Katyal Ch, Agarwal Ch, Sweberg T, Rastogi D, Markowitz M, et al. The prevalence of vitamin D deficiency and its relationship with disease severity in an urban pediatric critical care unit. *Endocr Regul.* 2014; 48:69–76.
9. Moraes RB, Friedman G, Wawrzeniak LW, Marques LS, Nagel FM, Lisboa TC, et al. Vitamin D deficiency is independently associated with mortality among critically ill patients. *Clinics Sao Paulo* 2015; 70:326-32.
10. Rippel C, South M, Butt WW, Shekerdemian LS. Vitamin D status in critically ill children. *Intensive Care Med* 2012; 38:2055–62.
11. Rey C, Sánchez-Arango D, López-Herce J, et al. Vitamin D deficiency at pediatric intensive care admission. *J Pediatr (Rio J)* 2014; 90:135–42.
12. Braun AB, Gibbons FK, Litonjua AA, Giovannucci E, Christopher KB. Low serum 25-hydroxyvitamin D at critical care initiation is associated with increased mortality. *Crit Care Med* 2012; 40:63–72.
13. Abu-Amer Y, Bar-Shavit Z. Regulation of TNF-alpha release from bone marrow-derived macrophages by vitamin D. *J Cell Biochem* 1994; 55:435–44.