

Artikel Penelitian

Hubungan antara Kadar 25(OH)D₃ dan C-Peptida Berdasarkan Lama Sakit pada Anak dengan Diabetes Melitus Tipe 1

The Correlation between 25(OH)D₃ and C-Peptide Levels Based on Illness Duration in Children with Type 1 Diabetes Mellitus

Tjahyo Suryanto, Harjoedi Adji T

Laboratorium Ilmu Kesehatan Anak Rumah Sakit Umum Daerah Saiful Anwar Malang

ABSTRAK

Diabetes melitus (DM) tipe 1 menjadi masalah kesehatan di banyak negara, dengan keseluruhan peningkatan per tahun diperkirakan sebesar 3%. DM tipe 1 merupakan konsekuensi dari proses destruksi autoimun sel β pankreas. Ditemukan hubungan antara defisiensi vitamin D dengan DM tipe 1. Penelitian *cross sectional* ini dilakukan untuk melihat hubungan antara kadar 25(OH)D₃ dan C-peptida berdasarkan lama sakit pada anak dengan DM tipe 1. Subjek penelitian adalah 26 anak dengan DM tipe 1, status vitamin D pada sampel penelitian didominasi dengan status vitamin D yang tidak normal sebanyak 16 orang (61,5%). Hasil penelitian menunjukkan kadar 25(OH)D₃ yang lebih rendah pada kelompok dengan lama sakit ≤ 5 tahun dan secara statistik tidak didapatkan perbedaan kadar 25(OH)D₃ yang bermakna antara kedua kelompok ($p=0,403$). Didapatkan kadar C-peptida yang lebih tinggi pada kelompok dengan lama sakit ≤ 5 tahun dan secara statistik tidak didapatkan perbedaan kadar C-peptida yang bermakna antara kedua kelompok ($p=0,137$). Hubungan yang tidak signifikan didapatkan antara kadar vitamin D dan kadar C-peptida pada anak DM tipe 1, dengan keeratan hubungan yang lemah dan dengan korelasi bernilai positif ($p=0,069$; $r=0,363$). Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pada anak dengan DM tipe 1 didapatkan kadar 25(OH)D₃ dan kadar C-peptida yang rendah. Semakin lama anak menderita DM tipe 1 dan tidak mendapatkan terapi yang adekuat, maka akan semakin rendah kadar 25(OH)D₃ dan kadar C-peptida.

Kata Kunci: 25(OH)D₃, DM tipe 1, C-peptida

ABSTRACT

Type 1 diabetes mellitus (DM) has become a health problem in many countries with an estimated overall annual increase at 3%. Type 1 DM is the consequence of autoimmune destruction process of pancreatic β -cells. There is a relationship between vitamin D deficiency with type 1 DM. This cross sectional study was conducted to determine the correlation of 25(OH)D₃ and C-peptide levels based on illness duration in children with type 1 DM. The subjects were 26 children with type 1 DM. Vitamin D status among the sample was dominated by abnormal vitamin D status as many as 16 children (61,5%). The study results showed that 25(OH)D₃ level was lower in the group with illness duration ≤ 5 years, and statistically insignificant difference on C-peptide levels was found between the two groups ($p=0,137$). An insignificant correlation was found between vitamin D and C-peptide levels in children with type 1 DM, with a weak relationship and positive correlation ($p=0,069$; $r=0,363$). It can be concluded that children with type 1 DM have lower levels of 25(OH)D₃ and C-peptide. The longer the children suffering from type 1 DM and not getting adequate therapy, the lower the levels of 25(OH)D₃ and C-peptide.

Keywords: 25(OH)D₃, C-peptide, type 1 DM

Korespondensi: Tjahyo Suryanto. Laboratorium Ilmu Kesehatan Anak Rumah Sakit Umum Daerah Saiful Anwar Malang, Jl. Jaksa Agung Suprpto No. 2, Malang Tel. (0341) 362101 Email: sunotnay_qt@yahoo.co.id

DOI: <http://dx.doi.org/10.21776/ub.jkb.2018.030.01.6>

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) tipe 1 menjadi masalah kesehatan di banyak negara, dengan keseluruhan peningkatan per tahun diperkirakan sebesar 3%. Pada tahun 2010, anak-anak yang menderita DM tipe 1 mencapai 480.000 penderita di seluruh dunia dan jumlah kasus baru yang didiagnosis setiap tahun mencapai 75.800 anak (1). Jumlah penderita DM tipe 1 di Indonesia yang didapat dari Unit Kerja Koordinasi (UKK) Endokrinologi Anak Pengurus Pusat Ikatan Dokter Indonesia (PP IDAI) pada tahun 2011 adalah 3,1 tiap 100.000 penduduk (2). Jumlah penderita DM tipe 1 di Rumah Sakit Saiful Anwar (RSSA) Malang antara tahun 2005-2012 adalah 1,8 tiap 100.000 penduduk (3).

Diabetes mellitus tipe 1 merupakan konsekuensi dari proses destruksi autoimun sel β pankreas yang menghasilkan hormon insulin juga sebagai akibat dari interaksi antara berbagai gen dan paparan lingkungan (4,5). Beberapa peneliti menemukan hubungan antara defisiensi vitamin D dengan risiko penyakit kronis termasuk penyakit autoimun seperti DM tipe 1. Vitamin D ternyata bersifat immunosupresif sehingga dapat mencegah terjadinya insulinitis dan kerusakan sel pankreas lebih lanjut (6,7). Kerusakan autoimun dan destruksi sel β pankreas pada DM tipe 1 menyebabkan perlunya suatu pemeriksaan yang sensitif untuk melihat fungsi dari sel β pankreas. Pemeriksaan *C-peptida* dapat digunakan untuk menilai sekresi insulin endogen yang dikeluarkan oleh sel β pankreas (8,9).

Saat ini penelitian tentang pengaruh terapi insulin terhadap kadar 25(OH)₃D₃ dan *C-peptida* pada anak DM tipe 1 belum ada di Indonesia. Sangatlah penting dilakukan penelitian ini agar dapat diketahui kadar 25(OH)₃D₃ dan *C-peptida* pada penderita DM tipe 1 di Indonesia. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menentukan hubungan kadar of 25(OH)₃D₃ and *C-peptida* pada anak dengan DM tipe 1 dengan lama sakit ≤ 5 tahun dan > 5 tahun, serta menentukan hubungan antara kedua parameter tersebut.

METODE

Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain *cross sectional* untuk menentukan hubungan antara kadar 25(OH)₃D₃ dan kadar *C-peptida* pada anak dengan DM tipe 1 terhadap lama sakitnya. Penelitian dilakukan di Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Laboratorium Patologi Klinik Rumah Sakit Umum (RSU) Dr. Saiful Anwar Malang dan Laboratorium Faal Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang pada bulan Februari 2016. Penelitian telah mendapat persetujuan dari komite etik penelitian RSU Dr. Saiful Anwar Malang (No. 400/55/K.3/302/2016). Orang tua penderita atau wali penderita mengizinkan anaknya diikutsertakan dalam penelitian setelah diberi penjelasan (*informed consent*).

Sampel penelitian ini adalah anak-anak yang terdiagnosis DM tipe 1 dan menjalani rawat jalan di Poli Endokrinologi RSU Dr. Saiful Anwar Malang selama periode penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi untuk penelitian ini adalah subjek menderita DM tipe 1, berusia antara 1 sampai 18 tahun, tidak ada kontraindikasi dalam pengambilan darah, dan orang tua atau wali penderita mengizinkan

anaknya diikutsertakan dalam penelitian setelah diberi penjelasan (*informed consent*). Kriteria eksklusinya adalah menderita penyakit autoimun yang lain seperti lupus eritematosus sistemik (SLE), sindrom nefrotik, menderita infeksi berat misalnya *human immunodeficiency virus* (HIV), tuberkulosis (TBC), sepsis, menderita gangguan hati dan gangguan fungsi ginjal, menderita anemia, dan sudah mendapat terapi vitamin D. Sampel penelitian dihitung menggunakan rumus perhitungan sampel (10,11) dan diperoleh besar sampel minimal adalah 13 sampel. Pada penelitian ini digunakan 26 sampel, yang dibagi menjadi 2 kelompok.

Pada pasien DM tipe 1 terjadi destruksi sel β pankreas yang mengakibatkan defisiensi absolut insulin sehingga terjadi gangguan metabolisme glukosa berdasarkan salah satu dari kriteria berikut: (1) gejala hiperglikemia termasuk poliuria, polidipsia, penurunan berat badan ditambah kadar glukosa plasma darah sewaktu > 200 mg/dL (11,1 mmol/L), (2) glukosa darah puasa (> 8 jam) ≥ 126 mg/dL ($\geq 7,0$ mmol/L), (3) pada penderita yang asimtomatis ditemukan kadar glukosa darah sewaktu > 200 mg/dL atau kadar glukosa darah puasa lebih tinggi dari normal dengan tes toleransi glukosa yang terganggu pada lebih dari satu kali pemeriksaan (12,13). Lama sakit adalah waktu yang diukur mulai dari pertama kali diagnosis DM tipe 1 ditegakkan hingga saat dilakukan pengambilan sampel untuk penelitian ini. Kemudian subjek dibagi menjadi 2 kelompok dengan lama sakit ≤ 5 tahun dan > 5 tahun (14).

Pemeriksaan 25(OH)₃D₃ dan C-peptida

Kadar 25(OH)₃D₃ dalam plasma diukur dengan menggunakan metode *Enzyme-linked Immunoassay* (ELISA). Kit yang digunakan adalah *Alegria Human Vitamin D kit* nomor katalog ORG 270 dengan satuan ng/ml. Kadar vitamin D yang normal dinyatakan dengan kadar 25(OH)₃D₃ serum > 30 ng/ml, insufisiensi 21–29 ng/ml dan defisiensi jika < 20 ng/ml (15). Kadar *C-peptida* dalam plasma juga diukur menggunakan metode ELISA dengan menggunakan *Cobas elecys 2010 C-peptida* nomor katalog ms_03194997190V9.0 dengan satuan ng/mL. Kadar *C-peptida* puasa: 0,9-7,1 ng/mL (9).

Analisis Statistik

Untuk membuktikan hipotesis penelitian yang telah diajukan dan penyajian data karakteristik sampel maka dipilih uji statistik parametrik mengingat data yang dianalisis berskala rasio. Sebelum dilakukan analisis data dengan menggunakan uji statistik parametrik, maka data dianalisis terlebih dahulu apakah data tersebar atau terdistribusi normal. Uji normalitas data dalam penelitian ini digunakan uji Shapiro-Wilk. Bila data terdistribusi normal, maka uji parametrik dapat digunakan, sedangkan bila data tidak terdistribusi normal, dilakukan transformasi data dan bila hasilnya normal maka uji parametrik dapat digunakan. Bila hasil transformasi data tetap berdistribusi tidak normal maka uji parametrik tidak dapat digunakan dan digunakan uji non parametrik (10).

Teknik analisis data uji t sampel bebas (*independent sample t test*) ini digunakan untuk membandingkan nilai rerata variabel antara 2 kelompok sampel yang bebas (*independent*) antara kelompok anak yang menderita DM tipe 1 dengan lama sakit ≤ 5 tahun dan dengan lama sakit > 5 tahun. Teknik ini digunakan jika data terdistribusi normal, bila tidak terdistribusi normal maka digunakan uji Mann Whitney. Kriteria keputusan berdasarkan nilai Sig

atau *p-value*, jika *p-value* $\geq 0,05$ maka disimpulkan tidak ada perbedaan yang bermakna antar dua kelompok, dan jika *p-value* $< 0,05$ maka disimpulkan ada perbedaan yang bermakna antar dua kelompok. Uji korelasi tidak lain adalah menguji ada atau tidak adanya tingkat keeratan hubungan dua variabel terukur (minimal berskala interval). Dalam penelitian ini digunakan uji korelasi Pearson jika data terdistribusi normal, jika tidak maka digunakan alternatifnya yaitu uji Spearman. Kriteria keputusan berdasarkan nilai Sig atau *p-value*, jika *p-value* $\geq 0,05$ maka disimpulkan tidak ada korelasi yang bermakna antar dua variabel, dan jika *p-value* $< 0,05$ maka disimpulkan ada korelasi yang bermakna antar dua variabel (10). Semua data diolah dengan menggunakan SPSS 17.0.

HASIL

Karakteristik Sampel Penelitian

Pada penelitian ini sampel adalah anak-anak yang didiagnosis DM tipe 1 dan menjalani rawat jalan di Poliklinik Endokrinologi Anak RSSA Malang selama periode penelitian 1 Februari 2016 sampai dengan 29 Februari 2016. Penelitian ini menggunakan 26 sampel, di mana semua anak telah mendapatkan terapi insulin. Seluruh subjek dapat mengikuti penelitian sampai akhir dan tidak ada yang menderita efek samping akibat pemberian insulin.

Karakteristik sampel penelitian dapat dilihat pada Tabel 1 yang meliputi variabel usia, jenis kelamin, lama sakit, status vitamin D, dosis insulin, kadar gula puasa, kadar gula sewaktu, dan status gizi dihitung frekuensinya. Dari Tabel 1 juga dapat dilihat bahwa sebaran data pada kedua kelompok menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik (*p-value* $> 0,05$).

Data yang didapat dari Tabel 1 menunjukkan distribusi jenis kelamin didominasi anak perempuan sebanyak 15 orang dan dengan status gizi didominasi dengan gizi baik yaitu sebanyak 19 orang. Untuk lama sakit antara ≤ 5 tahun dan > 5 tahun didapatkan jumlah yang sama yaitu 13 orang. Status vitamin D pada sampel penelitian didominasi dengan status vitamin D yang tidak normal, baik defisiensi maupun insufisiensi, dengan jumlah total sebanyak 16 orang. Didapatkan rerata usia, dosis insulin, kadar GDP, dan kadar GDS masing-masing sebesar

12,31 \pm 3,069 tahun, 1,17 \pm 0,233 IU, 115,08 \pm 46,742mg/dL, dan 144,65 \pm 76,365mg/dL secara berurutan.

Kadar C-peptida pada Kelompok dengan Lama Sakit ≤ 5 Tahun Dibandingkan dengan Lama Sakit > 5 Tahun

Uji normalitas data dilakukan terlebih dahulu pada penelitian ini sebelum dilakukan analisis data, uji normalitas data dilakukan dengan uji Shapiro Wilk karena sampel yang digunakan kecil, yakni kurang dari 50 sampel. Data dikatakan memiliki distribusi normal bila nilai signifikansi atau *p-value* lebih besar dari 0,05, dan sebaliknya data dikatakan tidak terdistribusi normal bila nilai signifikansi atau *p-value* lebih kecil dari 0,05. Pada uji Shapiro Wilk pemeriksaan C-peptida kedua kelompok sampel diperoleh nilai signifikansi atau *p-value* yang lebih kecil dari taraf signifikansi 0,05, sehingga dapat disimpulkan bahwa data pada penelitian ini tidak terdistribusi normal. Uji beda yang dilakukan selanjutnya pada kedua kelompok sampel menggunakan uji Mann Whitney, dan diketahui tidak terdapat perbedaan bermakna antara kelompok lama sakit ≤ 5 tahun dengan kelompok lama sakit > 5 tahun (*p*=0,137) (Tabel 2).

Kadar 25(OH)D₃ pada Kelompok dengan Lama Sakit ≤ 5 Tahun Dibandingkan dengan Lama Sakit > 5 Tahun

Pada uji Shapiro Wilk pemeriksaan kadar 25(OH)D₃ kedua kelompok sampel diperoleh nilai signifikansi atau *p-value* yang lebih besar dari taraf signifikansi 0,05, sehingga dapat disimpulkan bahwa data pada penelitian ini sudah terdistribusi normal. Uji beda yang dilakukan selanjutnya pada kadar 25(OH)D₃ kedua kelompok sampel menggunakan uji t tidak berpasangan, dan diketahui tidak terdapat perbedaan bermakna antara kelompok lama sakit ≤ 5 tahun dengan kelompok lama sakit > 5 tahun (*p*=0,403) (Tabel 2).

Tabel 2. Hasil perbandingan kadar 25(OH)D₃ dan C-peptida pada kelompok dengan lama sakit ≤ 5 tahun dan lama sakit > 5 tahun

Kelompok \leq	5 tahun	> 5 tahun	<i>p-value</i>
Rata-rata Kadar 25(OH)D ₃	22,169	26,577	0,403
(Standart Deviasi)	(12,867)	(13,540)	
Median kadar C-peptida	0,086	0,043	0,137
(Minimum-Maksimum)	(0,039 - 1,52)	(0,036 - 2,99)	

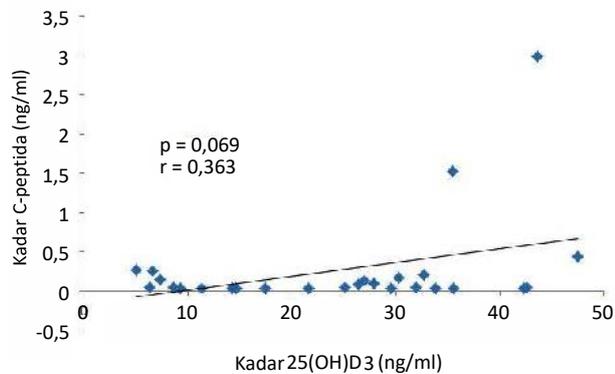
Tabel 1. Karakteristik sampel penelitian

Karakteristik sampel	Jumlah (n=26)	Lama sakit ≤ 5 tahun (n=13)	Lama sakit > 5 tahun (n=13)	<i>p-value</i>
Jenis kelamin				
Laki-laki	11/26	7/13	4/13	0,234 ^a
Perempuan	15/26	6/13	9/13	
Status gizi				
Gizi baik	19/26	9/13	10/13	0,658 ^a
Gizi kurang	7/26	4/13	3/13	
Status vitamin D				
Defisiensi	10/26	6/13	4/13	0,670 ^a
Insufisiensi	6/26	3/13	3/13	
Sufisiensi	10/26	4/13	6/13	
Usia (tahun)	12,31 \pm 3,069	11,31 \pm 3,45	13,31 \pm 2,36	0,099 ^b
Dosis insulin/kgBB (IU)	1,17 \pm 0,233	1,17 \pm 0,25	1,16 \pm 0,22	0,653 ^c
Kadar GDP (mg/dL)	115,08 \pm 46,742	107,08 \pm 51,15	123,08 \pm 42,39	0,317 ^c
Kadar GDS (mg/dL)	144,65 \pm 76,365	129,77 \pm 49,37	159,54 \pm 96,09	0,663 ^c

Keterangan: - *p-value*^a tidak ada perbedaan signifikan dengan uji Chi-Square
 - *p-value*^b tidak ada perbedaan signifikan dengan uji t
 - *p-value*^c tidak ada perbedaan signifikan dengan uji Mann Whitney

Korelasi antara kadar C-peptida dengan kadar 25(OH)D₃

Berdasarkan hasil uji korelasi Pearson diketahui bahwa kadar C-peptida tidak berkorelasi signifikan dengan kadar 25(OH)D₃ ($p=0,069$; $r=0,363$) (Gambar 1). Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kadar C-peptida dengan kadar 25(OH)D₃ pada anak DM tipe 1.



Gambar 1. Grafik korelasi antara kadar C-peptida dengan kadar 25(OH)D₃ pada anak dengan DM tipe 1

DISKUSI

Pada penelitian ini didapatkan 26 anak dengan diabetes mellitus tipe I sebagai subjek penelitian. Berdasarkan jenis kelamin didapatkan distribusi anak perempuan lebih banyak (15/26) dibandingkan dengan anak laki-laki (11/26) dengan perbandingan 1,4:1. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya bahwa angka kejadian DM tipe 1 di Indonesia memiliki rasio jenis kelamin laki-laki dibanding perempuan 45:55, selain itu anak perempuan mempunyai proporsi 3 kali lebih banyak dari laki-laki (16). Hal ini bertentangan dengan data dari *Internasional Diabetes Federation (IDF)* pada tahun 2011 yang menyebutkan bahwa laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan sebanyak 1,5 kali lipat. Disisi lain, berdasarkan data *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD)* pada tahun yang sama menyebutkan bahwa perbedaan jenis kelamin terhadap insiden DM tipe 1 tidak terjadi secara keseluruhan di seluruh dunia (1). Adanya perbedaan ini disebabkan oleh perbedaan populasi, ras, dan jumlah subjek penelitian (17). Status gizi pada anak dengan DM tipe 1 dari penelitian ini didominasi dengan gizi baik yaitu sebanyak 19 orang. Secara teori, status gizi tidak berpengaruh langsung pada DM tipe 1 karena penurunan sekresi insulin yang terjadi akibat proses autoimun bukan dikarenakan penurunan sensitivitas insulin seperti yang terjadi pada DM tipe lainnya (18).

Pubertas merupakan masa transisi antara masa anak-anak dengan dewasa yang dipengaruhi oleh berbagai faktor yang kompleks. Pada masa ini terjadi perubahan-perubahan fisik maupun psikologis yang timbul karena adanya perubahan aktivitas endokrin secara sekuensial dan teratur. Di Amerika Serikat sebagian besar anak perempuan akan mengalami pubertas pada usia 8-13 tahun, sedangkan anak laki-laki pada usia 9-14 tahun (19). Pada penelitian ini didapatkan rerata usia subjek penelitian sebesar 12,31±3,069 tahun, yang merupakan

usia pubertas. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan di Kanada, yang menunjukkan bahwa prevalensi terbesar anak dengan DM tipe 1 diamati pada mereka yang berusia 14-19 tahun (20). Begitu juga dengan penelitian yang dilakukan oleh peneliti dari Kolombia, didapatkan hasil kejadian DM tipe 1 di berbagai negara paling tinggi pada usia 14-19 tahun (21).

Awitan, puncak kerja, dan lama kerja insulin merupakan faktor yang menentukan dalam pengelolaan penderita DM. Penyesuaian dosis insulin bertujuan untuk mencapai kontrol metabolik yang optimal, tanpa mengakibatkan risiko terjadinya hipoglikemia dan tanpa mengabaikan kualitas hidup penderita baik jangka pendek maupun jangka panjang. Selama periode "honeymoon" total dosis insulin harian <0,5IU/kgBB/hari, anak sebelum pubertas (di luar periode "honeymoon") dalam kisaran dosis 0,7-1,0 IU/kgBB/hari, sedangkan selama pubertas kebutuhan meningkat di atas 1IU sampai dengan 2IU/kgBB/hari (22,23). Hal ini yang mungkin terjadi pada subjek penelitian ini, dengan rerata usia yang merupakan usia pubertas, sehingga diperlukan dosis insulin rata-rata 1,17±0,233IU/kgBB/hari.

Pada penelitian ini, subjek dibagi ke dalam dua kelompok yaitu dengan lama sakit ≤5 tahun dan >5 tahun. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya bahwa untuk lama sakit dibagi dalam kelompok yang sama dengan penelitian ini. Pada penelitian lainnya untuk lama sakit dibagi dalam kelompok yang lebih banyak namun dengan perbedaan untuk tiap kelompok adalah lima tahunan. Hal ini menunjukkan bahwa untuk mengetahui efek DM tipe 1 pada pankreas tidak dapat dilakukan dalam hitungan bulan melainkan dalam hitungan dekade atau minimal dalam lima tahun (14,24,25).

Perjalanan alamiah DM tipe 1 menunjukkan bahwa manifestasi DM tipe 1 terjadi bila 70-90% sel β pankreas mengalami kerusakan yang ditandai dengan kadar C-peptida yang rendah (26). Kadar C-peptida merupakan pengukuran yang tepat digunakan untuk melihat fungsi dari sel β pankreas daripada insulin meskipun kadar C-peptida dilepaskan secara equimolar dengan insulin. C-peptida lebih dipilih karena C-peptida dibersihkan di ginjal dan memiliki waktu paruh 20-30 menit dibandingkan dengan insulin yang dibersihkan melalui liver dengan waktu paruh 2-3 menit. Waktu paruh yang panjang, bersihan ginjal dan pelepasan equimolar menyebabkan C-peptida dapat memperkirakan sekresi insulin dan fungsi sel β pankreas (9,27).

Penelitian ini merupakan penelitian *cross sectional* yang dilakukan untuk mengetahui kadar C-peptida pada anak dengan DM tipe 1. Pada penelitian ini didapatkan kadar C-peptida yang lebih tinggi pada kelompok dengan lama sakit ≤5 tahun. Secara statistik tidak didapatkan perbedaan kadar C-peptida yang bermakna antara kelompok lama sakit ≤5 tahun dengan kelompok lama sakit >5 tahun ($p=0,137$). Kadar C-peptida yang lebih tinggi pada kelompok dengan lama sakit ≤5 tahun juga didapatkan pada penelitian di Brazil. Pada penelitian ini didapatkan perbedaan yang signifikan antara kadar C-peptida dan lamanya menderita DM tipe 1 (25). Hal yang sama juga terjadi pada penelitian di Massachusetts, di mana pada kelompok dengan lama sakit yang lebih pendek didapatkan kadar C-peptida yang lebih tinggi dan terdapat perbedaan yang signifikan secara statistik (24). Pada penelitian lainnya yang dilakukan di Seattle juga

didapatkan hal yang sama (14). Kadar *C-peptida* yang lebih tinggi pada penderita dengan lama sakit yang lebih pendek menunjukkan bahwa progresivitas kehancuran sel β pankreas terjadi terutama pada tahun-tahun pertama timbulnya penyakit DM tipe 1. Adanya perbedaan signifikansi hasil penelitian adalah akibat adanya perbedaan dalam jumlah dan ras subjek yang diteliti (14,24,25).

Parameter yang digunakan untuk pemeriksaan vitamin D pada penelitian ini adalah kadar 25(OH)₂D₃, meskipun bentuk aktif vitamin D adalah 1,25(OH)₂D₃. Hal ini dikarenakan 1,25(OH)₂D₃ (kalsitriol) waktu paruhnya hanya 4 jam dan bukan merupakan indikator yang baik dari depot vitamin D. Keadaan defisiensi vitamin D dapat menyebabkan peningkatan hormon paratiroid (PTH) yang dapat menginduksi peningkatan aktivitas 1-alfa hidroksilase, yang menyebabkan kondisi normal atau peningkatan kadar 1,25(OH)₂D₃. Selain itu, konsentrasi 1,25(OH)₂D₃ di sirkulasi adalah 100-1000 tingkat lebih sedikit dari 25(OH)₂D₃ (28,29).

Status vitamin D pada sampel penelitian didominasi dengan kadar 25(OH)₂D₃ yang tidak normal, baik defisiensi maupun insufisiensi, dengan jumlah total sebanyak 16 orang. Hal ini menunjukkan bahwa 61,5% penderita DM tipe 1 yang menjadi subjek penelitian ini memiliki kadar 25(OH)₂D₃ yang rendah. Begitu pula saat subjek penelitian dibagi dua kelompok yaitu dengan lama sakit ≤5 tahun dan >5 tahun, keduanya didominasi dengan kadar 25(OH)₂D₃ yang rendah yaitu 9 orang (69%) dan 7 orang (54%), masing-masing secara berurutan. Penelitian kami sejalan dengan yang didapatkan dari penelitian *cross sectional* di Belanda, di mana 60-84% penderita DM tipe 1 terjadi defisiensi vitamin D (30). Di Arab Saudi didapatkan hasil penelitian secara *cross sectional*, bahwa 77% penderita DM tipe 1 pada anak didapatkan dengan kadar 25(OH)₂D₃ yang rendah (29). Di India Utara pada penelitian *case control*, 58% penderita DM tipe 1 dan 32% kontrol sehat dengan defisiensi 25(OH)₂D₃ (31). Penelitian *case control* di Australia, menemukan bahwa kadar serum vitamin D (25(OH)₂D₃) pada penderita diabetes melitus anak dan remaja lebih rendah dibandingkan anak tanpa diabetes (32). Studi *cross sectional* di Amerika, dari 128 penderita DM tipe 1 didapatkan 15% dengan defisiensi 25(OH)₂D₃, 61% dengan kadar 25(OH)₂D₃ yang insufisien, dan 24% sufisien (33).

Pada penelitian ini didapatkan kadar 25(OH)₂D₃ yang lebih rendah pada kelompok dengan lama sakit ≤5 tahun. Meskipun secara statistik tidak didapatkan perbedaan kadar 25(OH)₂D₃ yang bermakna antara kelompok lama sakit ≤ 5 tahun dengan kelompok lama sakit >5 tahun (p=0,403). Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan di India dan Jerman, di mana didapatkan kadar 25(OH)₂D₃ yang lebih rendah pada penderita DM tipe 1 yang baru terdiagnosis dibandingkan dengan yang sudah lama menderita DM tipe 1 dan telah mendapatkan pengobatan, meskipun perbedaannya juga tidak signifikan. Hal ini menunjukkan bahwa pengobatan yang teratur dengan insulin dapat mengurangi insulinitis sehingga didapatkan peningkatan kadar 25(OH)₂D₃ meskipun tidak terlalu tinggi (34,35).

Defisiensi vitamin D dipengaruhi oleh faktor genetik dan faktor lingkungan. Penurunan sintesis vitamin D disebabkan oleh penggunaan tabir surya, pigmen kulit yang gelap, usia, musim, letak lintang yang menjauhi

equator, jumlah waktu paparan, cara berpakaian yang tertutup dan adanya lesi pada kulit. Penurunan bioavailabilitas vitamin D dapat disebabkan oleh adanya malabsorpsi dan obesitas. Peningkatan katabolisme vitamin D dapat disebabkan oleh penggunaan obat-obatan seperti antikonvulsan, glukokortikoid, dan *highly active antiretroviral therapy* (HAART) pada terapi *acquired immune deficiency syndrome* (AIDS). Air susu ibu (ASI) mengandung vitamin D yang lebih rendah dibandingkan susu formula. Penurunan sintesis vitamin D dapat disebabkan karena gangguan liver. Hilangnya vitamin D lewat urin dapat terjadi pada sindroma nefrotik. Adanya penyakit ginjal kronis dapat mengurangi sintesis dari vitamin D. Pada anak, penyebab tersering defisiensi vitamin D adalah pemberian ASI tanpa suplementasi vitamin D, kurangnya paparan sinar matahari dan diet kurang vitamin D (29,36).

Kontribusi genetik terbanyak dari lokus DM tipe 1 adalah gen HLA kelas II yang terletak di kromosom 6p21.3. Lokus HLA-DR dan HLA-DQ di regio kelas II mempunyai risiko yang sangat kuat terhadap terjadinya DM tipe 1 (4). Adanya polimorfisme pada VDR (Vitamin D reseptor) berhubungan dengan banyak penyakit, di mana salah satunya adalah diabetes (29,37). Pada penelitian ini, didapatkan penderita yang memiliki kadar vitamin D yang normal. Hal ini mungkin disebabkan pada penderita didapatkan adanya polimorfisme dari VDR sehingga meskipun kadar vitamin D normal, tetapi tidak dapat ditangkap oleh reseptornya. Selain itu, pengaruh genetik tertentu dan pengaruh lingkungan yang berbeda pada tiap penderita juga dapat mempengaruhi kadar vitamin D pada penderita ini.

Pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan yang signifikan antara kadar 25(OH)₂D₃ dan kadar *C-peptida* pada anak DM tipe 1, dengan keeratan hubungan yang lemah dan dengan korelasi bernilai positif (p=0,069; r=0,363). Adanya korelasi positif menunjukkan bahwa kadar 25(OH)₂D₃ yang rendah menyebabkan kadar *C-peptida* yang rendah. Hal ini diakibatkan karena 1,25(OH)₂D₃ dapat mengaktifkan biosintesis insulin secara *de novo* di pulau langerhans pankreas pada tikus yang mengalami defisiensi vitamin D selama stimulasi secara terus-menerus sel islet oleh glukosa, terutama dari konversi proinsulin menjadi insulin (38). Hasil ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan di China, di mana didapatkan hubungan berkorelasi positif yang bermakna antara kadar vitamin D dan kadar *C-peptida* (39). Begitu juga dengan hasil penelitian yang dilakukan di Boston yang menunjukkan korelasi positif yang bermakna antara kadar vitamin D dan *C-peptida* (40).

Adanya korelasi yang positif meskipun dengan keeratan yang lemah antara kadar 25(OH)₂D₃ dan *C-peptida* memiliki arti bahwa bila didapatkan kadar 25(OH)₂D₃ yang rendah maka juga didapatkan kadar *C-peptida* yang rendah. Begitu pula sebaliknya bila didapatkan kadar 25(OH)₂D₃ yang tinggi maka juga didapatkan kadar *C-peptida* yang tinggi (41). Pada penelitian ini juga menunjukkan hal yang sama, di mana kadar 25(OH)₂D₃ yang rendah diikuti dengan kadar *C-peptida* yang rendah. Hal ini menunjukkan bahwa semakin lama menderita DM tipe 1 maka semakin rendah pula kadar 25(OH)₂D₃ dan semakin tinggi insulinitis yang terjadi. Hal ini ditunjukkan dengan kadar *C-peptida* yang juga rendah. Karena *C-peptida* berkorelasi dengan kontrol glikemik secara keseluruhan, maka bila didapatkan kadar yang rendah, komplikasi dari DM tipe 1 dapat muncul lebih cepat (8,41).

Keterbatasan pada penelitian ini adalah sampel yang terbatas pada daerah Malang saja, sehingga kurang dapat menggambarkan status vitamin D pada penderita DM tipe 1 di Indonesia. Selain itu penelitian ini bersifat *cross sectional*, di mana sampel diambil dan dianalisis pada satu waktu yang sama sehingga kurang dapat menentukan hubungan sebab akibat antara variabel yang diteliti. Faktor-faktor penyulit yang mungkin timbul pada penelitian ini juga belum dapat dikendalikan seideal mungkin, seperti misalnya, faktor diet rendah vitamin D, paparan terhadap sinar matahari, etnis/ras, luas permukaan tubuh, dan obat-obatan yang dapat mempengaruhi status vitamin D pada subjek penelitian yang mungkin berperan terhadap terjadinya defisiensi vitamin D yang tidak diperiksa dalam penelitian ini. Selain itu juga faktor-faktor lain yang dapat

mempengaruhi kadar *C-peptida*. Terdapat juga faktor-faktor lain yang dapat mempengaruhi hasil penelitian namun belum diteliti antara lain IL-17, IL-2, IL-10, IL-12, TGF- β , IFN- γ , dan VDR. Sangat diharapkan dapat dilakukan penelitian berikutnya dengan pengambilan sampel yang lebih homogen dengan lebih memperketat kriteria inklusi agar hasil yang diperoleh lebih baik dan bermakna dan diperlukan penelitian lanjutan dengan memberikan suplementasi vitamin D pada penderita DM tipe 1.

Dari studi ini dapat diambil kesimpulan bahwa pada anak dengan DM tipe 1 didapatkan kadar 25(OH)D₃ dan kadar *C-peptida* yang rendah. Semakin lama anak menderita DM tipe 1 dan tidak mendapatkan terapi yang adekuat, maka akan semakin rendah kadar 25(OH)D₃ dan kadar *C-peptida*.

DAFTAR PUSTAKA

- Craig ME, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Seth A, and Donaghue KC. *Definition, Epidemiology, and Classification of Diabetes in Children and Adolescents*. *Pediatric Diabetes*. 2014; 15(20): 4–17.
- Batubara JRL, Tridjaja B, and Pulungan AB. *Gambaran Diabetes Melitus Tipe 1*. *Sari Pediatri*. 2012; 15(6): 57–62.
- Cahyono HA. *Gambaran Klinis dan Laboratoris Diabetes Melitus Tipe-1 pada Anak*. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. 2011; 26(4): 195–198.
- Rajashree R, Ravishankar MV, Kholkute SD, and Goudar SS. *Type 1 Diabetes Mellitus: An Update*. *International Journal of Diabetes and Metabolism*. 2012; 20(3): 37–42.
- Jeker LT, Jourdan BJ, and Bluestone JA. *Breakdown in Peripheral Tolerance in Type 1 Diabetes in Mice and Humans*. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2012; 2(3): 1–21.
- Griz LHM, Badeira F, Gabbay MAL, Dib SA, and de Carvalho EF. *Vitamin D and Diabetes Mellitus: An Update*. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia and Metabologia*. 2014; 58(1): 1–8.
- Van Belle TL, Coppieters KT, and Von Herrath MG. *Type 1 Diabetes: Etiology, Immunology, and Therapeutic Strategies*. *Physiological Reviews*. 2011; 91(1): 79–118.
- Oram RA, Jones AG, Besser RE, et al. *The Majority of Patients with Long-duration Type 1 Diabetes are Insulin Microsecretors and Have Functioning Beta Cells*. *Diabetologia*. 2014; 57(1): 187–191.
- Jones AG and Hattersley AT. *The Clinical Utility of C-peptide Measurement in the Care of Patients with Diabetes*. *Diabetic Medicine*. 2013; 30(7): 803–817.
- Sastroasmoro S. *Pemilihan Subjek Penelitian*. Di dalam: Sastroasmoro S and S. Ismael (Eds). *Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis edisi 4*. Jakarta: Sagung Seto; 2008: hal. 311.
- Karavanaki K, Karanika E, Georga S, et al. *Cytokine Respon to Diabetic Ketoacidosis in Children with Type 1 Diabetes*. *Endocrine Journal*. 2011; 58(12): 1045–1053.
- Alemzadeh R and Wyatt DT. *Diabetes Mellitus in Children*. In: Kliegman R, Stanton B, Geme J, and Schor N (Eds). *Nelson Textbook of Pediatrics 15th edition*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2007: pp. 1767–91.
- American Diabetes Association. *Classification and Diagnosis of Diabetes*. *Diabetes Care*. 2016; 39(suppl.1): S13–S22.
- Davis AK, DuBose SN, Haller MJ, et al. *Prevalence of Detectable C-Peptide According to Age at Diagnosis and Duration of Type 1 Diabetes*. *Diabetes Care*. 2015; 38(3): 476–481.
- Priehl B, Pilz S, Wolf M, et al. *Vitamin D Supplementation and Regulatory T Cells in Apparently Healthy Subjects: Vitamin D Treatment for Autoimmune Diseases? The Israel Medicine Association Journal*. 2010; 12(3): 136–139.
- Kalyva E, Malakonaki E, Eiser C, and Mamoulakis D. *Health-Related Quality of Life (HRQoL) of Children with Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM): Self and Parental Perceptions*. *Pediatric Diabetes*. 2011; 12(1): 34–40.
- Pereira DA, Costa NMSC, Sousa ALL, Jardim PCBV, and Zanini CRO. *The Effect of Educational Intervention on the Disease Knowledge of Diabetes Mellitus Patients*. *The Revista Latino-Americana de Enfermagem*. 2012; 20(3): 478–485.
- Hassanein MA and Sultan I. *Evaluation of Nutrition and Health Status among Children with Diabetes*. *Life Science Journal*. 2014; 11(2): 327–334.
- Pulungan AB. *Pubertas dan Gangguannya*. In: Batubara JRL, Tridjaja B, and Pulungan AB (Eds). *Buku Ajar Endokrinologi Anak edisi 1*. Jakarta: Sagung Seto; 2010: hal. 85–120.
- Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, et al. *Prevalence of Type 1 and Type 2 Diabetes Among Children and Adolescents from 2001 to 2009*. *Journal of the American Medical Association*. 2014; 311(17): 1778–86.
- Diaz-Valencia PA, Boughnères P, and Valleron AJ. *Global Epidemiology of Type 1 Diabetes in Young Adults and Adults: A Systematic Review*. *BioMed Central Public Health*. 2015; 15: 255–269.
- Plamper M, Gohlke B, Woelfle J, et al. *Interaction of Pubertal Development and Metabolic Control in Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus*. *Journal of*

- Diabetes Research. 2017; 52: 1-8.
23. Himawan IW, Pulungan AB, Tridjaja B, and Batubara JRL. *Komplikasi Jangka Panjang dan Jangka Pendek Diabetes Melitus Tipe 1*. Sari Pediatri. 2009; 10(6): 367-372.
 24. Wang L, Lovejoy NF, and Faustman DL. *Persistence of Prolonged C-peptide Production in Type 1 Diabetes as Measured with an Ultrasensitive C-peptide Assay*. Diabetes Care. 2012; 35(3): 465–470.
 25. Almeida MH, Dantas JR, Barone B, et al. *Residual C-peptide in Patients with Type 1 Diabetes and Multiethnic Backgrounds*. Clinics. 2013; 68(1): 123-126.
 26. McGee P, Steffes M, Nowicki M, et al. *Insulin Secretion Measured By Stimulated C-Peptide In Long-Established Type 1 Diabetes In The Diabetes Control And Complications Trial (DCCT)/ Epidemiology Of Diabetes Interventions And Complications (EDIC) Cohort: A Pilot Study*. Diabetic Medicine. 2014; 31(10): 1264-1268.
 27. Wahren J, Kallas A, and Sima AAF. *The Clinical Potential of C-Peptide Replacement in Type 1 Diabetes*. Diabetes. 2012; 61(4): 761-772.
 28. Balasubramanian S, Dhalanalaksmi K, and Amperayani S. *Vitamin D Deficiency An Childhood—A Review of Current Guidelines on Diagnosis and Management*. Indian Pediatrics. 2013; 50(7): 669-674.
 29. Al-Agha AE and Ahmad IA. *Association among Vitamin D Deficiency, Type 1 Diabetes Mellitus and Glycemic Control*. Journal of Diabetes and Metabolism. 2015; 6(9): 594-598.
 30. Janner M, Ballinari P, Mullis PE, and Fluck CE. *High Prevalence of Vitamin D Deficiency in Children and Adolescent with Type 1 Diabetes*. Swiss Medical Weekly. 2010; 140(7): 1-6.
 31. Borkar V, Devidayal V, Verma S, and Bhalla AK. *Low Levels of Vitamin D in North Indian Children with Newly Diagnosed Type 1 Diabetes*. Pediatric Diabetes. 2010; 11(5): 345–350.
 32. Greer S, Portelli L, Hung BS, et al. *Serum Vitamin D Levels are Lower in Australian Children and Adolescents with Type 1 Diabetes than in Children without Diabetes*. Pediatric Diabetes. 2013; 14(1): 31–41.
 33. Svoren BM, Volkening LK, Wood JR, and Laffel LMB. *Significant Vitamin D Deficiency in Youth with Type 1 Diabetes Mellitus*. The Journal of Pediatrics. 2009; 154(1): 132-134.
 34. Raab J, Giannopoulou EZ, Schneider S, et al. *Prevalence of Vitamin D Deficiency in Pre-type 1 Diabetes and Its Association with Disease Progression*. Diabetologia. 2014; 57(5): 902-908.
 35. Ashrit P, Kalasker V, Rao S, and Bhat HK. *Assessment of Vitamin D Status in Type 1 Diabetes Mellitus in Pediatric Age Group*. International Journal of Clinical Biochemistry and Research. 2016; 3(3): 320-324.
 36. Holick MF and Chen TC. *Vitamin D Deficiency: A Worldwide Problem with Health Consequences*. American Journal of Clinical Nutrition. 2008; 87(4): 1080S–1086S.
 37. Bizzaro G, Antico A, Fortunato A, and Bizzaro N. *Vitamin D and Autoimmune Diseases: Is Vitamin D Receptor (VDR) Polymorphism the Culprit?* Israel Medical Association Journal. 2017; 19: 438-443.
 38. Jeddi S, Syedmoradi L, Bagheripour F, and Ghasemi A. *The Effects of Vitamin D on Insulin Release From Isolated Islets of Rats*. International Journal of Endocrinology and Metabolism. 2015; 13(1): e20620.
 39. Li X, Liao L, Yan X, et al. *Protective Effects of 1-alpha-hydroxyvitamin D₃ on Residual Beta-cell Function in Patients with Adult-onset Latent Autoimmune Diabetes (LADA)*. Diabetes/Metabolism Research and Review. 2009; 25(5): 411-416.
 40. Chandler PD, Giovannucci EL, Scott JB, et al. *Effects of Vitamin D Supplementation on C-peptide and 25-hydroxyvitamin D Concentrations at 3 and 6 Months*. Scientific Reports. 2014; 5(10411): 1-10.
 41. Chakhtoura M and Azar ST. *The Role of Vitamin D Deficiency in the Incidence, Progression, and Complications of Type 1 Diabetes Mellitus*. International Journal of Endocrinology. 2013; 10(1155): 1-10.