

BAB 6

PEMBAHASAN

6.1 Karakteristik umum

Pada penelitian ini didapatkan 28 anak dengan diabetes melitus tipe I sebagai subyek penelitian. Pada karakteristik usia didapatkan rentang usia 7-17 tahun dengan rata-rata usia 12 tahun. Hal ini sesuai dengan epidemiologi sebelumnya bahwa puncak kejadian DM tipe 1 adalah usia 5-7 tahun dan saat usia 10-14 tahun atau pubertas (Takiishi *et al.*, 2010; Sperling *et al.*, 2014).

Berdasarkan distribusi jenis kelamin didapatkan distribusi anak perempuan lebih banyak (16/28) dibandingkan anak laki-laki (12/28) dengan perbandingan 1,3:1. Hal ini sesuai dengan data penelitian Asssin *et al.*, bahwa anak perempuan lebih banyak daripada anak laki-laki dan usia terbanyak antara 5-10 tahun. Di amerika serikat angka kejadian terbanyak pada rentang usia 9-12 tahun dan anak perempuan dua kali lebih banyak dari anak laki-laki (angka kejadian DM tipe 1 di RSCM jakarta anak perempuan mempunyai proporsi 3 kali lebih banyak dari laki-laki (Batubara, 2002). Sedangkan data dari IDF pada tahun 2011 yang menyebutkan bahwa laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan sebanyak 1,5 kali lipat. Namun, berdasarkan data ISPAD pada tahun yang sama menyebutkan bahwa perbedaan jenis kelamin terhadap insiden DM tipe 1 di sebagian negara tidak berbeda, namun tidak terjadi di seluruh dunia (Craig *et al.*, 2014). Adanya perbedaan ini disebabkan oleh perbedaan populasi, ras serta jumlah subyek penelitian (Endyarni *et al.*, 2006).

6.2 Status gizi

Pada penelitian ini status gizi didapatkan 19 anak dengan status gizi baik dan 7 anak dengan status gizi kurang, 2 anak dengan status gizi lebih. Secara keseluruhan didapatkan kesimpulan lebih banyak anak dengan status gizi baik. Hal ini sesuai dengan penelitian di Brasil di mana didapatkan 59% penderita DM tipe 1 dengan gizi baik, 1% dengan gizi kurang, dan 40% dengan gizi lebih (da Costa *et al.*, 2016). 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 (Hassenain & Sultan, 2014).

Status gizi atau antropometri digunakan untuk mengukur dan memperkirakan kesehatan individu, menentukan status nutrisi anak dan dapat digunakan untuk memantau tumbuh kembang anak dan memprediksi risiko penyakit (Syarif & Hendarto, 2011). Anak diabetes dengan terapi insulin yang adekuat serta perbaikan kontrol metabolik, akan mengalami penambahan berat badan. Penambahan berat badan yang terlalu banyak menunjukkan kelebihan diet di atas kebutuhannya serta kemungkinan dosis insulin yang berlebih (Batubara *et al.*, 2010).

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. Tinggi badan dan berat badan meningkat dengan cepat dan tanda-tanda seksual sekunder mulai timbul. Di Amerika Serikat sebagian besar anak perempuan akan mengalami

pubertas pada usia 8-13 tahun, sedangkan anak laki-laki pada usia 9-14 tahun (Pulungan, 2010).

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 meningkatkan risiko terjadinya hipoglikemia dan tanpa mengabaikan kualitas hidup penderita baik jangka pendek maupun jangka panjang. Selama periode “honeymoon” total dosis insulin harian <0.5 IU/kgBB/hari, anak sebelum pubertas (diluar periode “honeymoon”) dalam kisaran dosis 0.7-1.0 IU/kgBB/hari, sedangkan selama pubertas kebutuhan meningkat diatas 1 IU sampai dengan 2 IU/kgBB/hari (Tfayli & Arslanian, 2007; Batubara, 2009).

Pada penelitian ini rata-rata dosis insulin yang digunakan adalah 1.14 ± 0.26 IU/kg/hari. Pada subjek penelitian didapatkan 15/28 subjek telah mengalami pubertas. Pada penelitian ini didapatkan 2 anak dengan status gizi lebih dengan rentang dosis insulin 0.5-1 IU/kg/hari. Status gizi lebih pada penelitian ini masih mungkin karena kelebihan diet di atas kebutuhan anak, tetapi jumlah diet yang bisa berpengaruh pada status gizi anak tidak diteliti dalam penelitian ini.

Penelitian Parthasaraty *et al.*, 2016 didapatkan anak dengan diabetes tipe 1 memiliki *height velocity* lebih rendah dibandingkan anak sehat, salah satu faktor risiko terjadinya gagal tumbuh adalah semakin muda usia saat terdiagnosis. Penelitian ini mencakup 160 anak DM tipe 1 usia 4-16 tahun. Sebanyak 35% anak memiliki *height velocity* rendah. Lamanya menderita penyakit dan kadarHbA1C mempengaruhi *height velocity*. Anak yang terdiagnosis sebelum usia 5 tahun memiliki *height velocity* terendah. Pada anak

yang mencapai tinggi badan akhir, sebanyak 53% tetap berada di bawah target tinggi badan akhir (Parthasarathy *et al.*, 2016).

6.2 Status Vitamin D

Parameter yang digunakan untuk pemeriksaan vitamin D pada penelitian ini adalah kadar 25(OH)D, 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 PTH yang dapat menginduksi peningkatan aktifitas 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)D (Balasubramanian *et al.*, 2013; Al-Agha & Ahmad, 2015).

Status vitamin D pada sampel penelitian didominasi dengan kadar 25(OH)D yang tidak normal, baik defisiensi sebanyak 11 orang (11/28) maupun insufisiensi sebanyak 6 orang (6/28), dengan jumlah total sebanyak 17 orang (17/28). Pada penelitian ini tidak ada perbedaan bermakna kadar 25(OH)D pada kelompok status gizi. Penelitian ini sejalan dengan yang didapatkan dari penelitian *cross sectional* di Belanda, di mana 60-84% pasien DM tipe 1 terjadi defisiensi vitamin D (Janner *et al.*, 2010). Studi *cross sectional* di Amerika, dari 128 pasien DM tipe 1 didapatkan 15% pasien dengan defisiensi 25(OH)D, 61% dengan kadar 25(OH)D yang insufisien, dan 24% sufisien (Svoren *et al.*, 2009).

Di Arab Saudi didapatkan hasil penelitian secara *cross sectional*, bahwa 77% pasien DM tipe1 pada anak didapatkan dengan kadar 25(OH)D₃ yang rendah (Al-Agha & Ahmad, 2015). Di India Utara pada penelitian *case control*, 58% pasien DM tipe1 dan 32% kontrol sehat dengan defisiensi 25(OH)D₃ (Borkar

et al., 2010). Penelitian *case control* di Australia, menemukan bahwa kadar serum vitamin D (25(OH)D) pada pasien diabetes mellitus anak dan remaja lebih rendah dibandingkan anak tanpa diabetes (Greer *et al.*, 2013). Penelitian yang dilakukan di Indonesia juga mendapatkan hasil yang serupa yaitu pada penderita DM tipe 1 banyak yang mengalami defisiensi maupun insufisiensi vitamin D. Salah satu penelitian yang dilakukan di RSSA Malang didapatkan 90% anak dengan DM tipe 1 memiliki kadar 25(OH)D₃ yang rendah (Wulandari *et al.*, 2014).

Berdasarkan status gizinya, terdapat 2 pasien dengan gizi lebih (BBI > 110) dengan BMI > 25. Pada pasien ini kadar vitamin D berada dalam status defisiensi dan satu sufisiensi. Pada pasien yang gemuk terjadi penurunan dari bioavailabilitas vitamin dikarenakan adanya sequestrasi vitamin D dalam jaringan lemak (Hollick, 2008).

Defisiensi vitamin D dipengaruhi oleh faktor genetik dan faktor lingkungan. Indonesia sebagai negara tropis yang terletak di katulistiwa dengan paparan sinar matahari yang didapatkan sepanjang tahun, menjadikan Indonesia cukup untuk sintesis vitamin D (Handono *et al.*, 2013). Penurunan sintesis vitamin D disebabkan oleh penggunaan tabir surya, pigmen kulit yang gelap, usia, musim, letak lintang yang menjauhi equator, jumlah waktu paparan sinar matahari, 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 HAART (terapi AIDS). 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 (Hollick & Chen, 2008; Al-Agha & Ahmad, 2015). Pada penelitian ini didapatkan kadar vitamin D yang rendah hal ini bisa disebabkan kurangnya paparan sinar matahari dan diet kurang vitamin D. Pada penelitian ini memang tidak meneliti seberapa lama (jumlah paparan sinar matahari) dan tidak mengukur jenis diet yang mengandung vitamin D pada subjek penelitian.

Kontribusi genetik terbanyak dari *locus* DM tipe 1 adalah gen HLA kelas II yang terletak di kromosom 6p21.3. *Locus* HLA-DR dan HLA-DQ di regio kelas II mempunyai resiko yang sangat kuat terhadap terjadinya DM tipe 1 (Rajashree *et al.*, 2012). Adanya polimorfisme pada VDR (*Vitamin D receptor*) berhubungan dengan banyak penyakit, dimana salah satunya adalah diabetes (Valdivielso & Fernandez, 2006; Al-Agha & Ahmad, 2015). Pada penelitian ini, didapatkan pasien yang memiliki kadar vitamin D yang normal. Hal ini mungkin disebabkan pada pasien 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 pasien juga dapat mempengaruhi kadar vitamin D pada pasien.

Individu yang mengalami defisiensi vitamin D berisiko lebih tinggi mengalami gangguan autoimun. Anak-anak dengan rakhitis pada tahun pertama kehidupan memiliki 3 kali lipat risiko diabetes (Dong *et al.*, 2013). Supresi pada *bone turnover* merupakan karakteristik utama dari gangguan tulang terkait DM tipe 1 dan defisiensi vitamin D. Keadaan hiperglikemia, hipoinsulinemia, inflamasi autoimun, kadar *insulin-like growth factor-1* dan vitamin D yang rendah

diperkirakan berhubungan dengan supresi *bone turnover*. Faktor risiko terjadinya penurunan mineralisasi tulang pada DM tipe 1 antara lain : Usia semakin muda saat awal terdiagnosis, kontrol glikemik yang buruk, adanya komplikasi diabetes, fungsi ginjal yang menurun dan BMI yang rendah, serta dosis insulin (Zhukouskaya *et al.*, 2015).

Pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan bermakna antara vitamin D (25(OH)D dengan status gizi. Penelitian ini sesuai dengan penelitian *cross-sectional* oleh Hassan *et al.*, 2016 pada 30 anak prapubertas usia 6.85 ± 1.64 tahun dan 30 anak pubertas usia 14.43 ± 1.654 tahun, didapatkan defisiensi vitamin D sebanyak 91.67%, tidak didapatkan hubungan signifikan antar serum vitamin D, serum kalsium, fosfor, status antropometri, lama sakit diabetes, rerata HbA1c, dosis insulin dan paparan sinar matahari (Hassan *et al.*, 2016).

6.3 Kadar HbA1c

Penelitian ini merupakan penelitian *cross-sectional* yang dilakukan untuk mengetahui hubungan kadar HbA1c terhadap status gizi pada anak DM tipe 1. Pada penelitian ini didapatkan tidak ada perbedaan bermakna kadar HbA1C antar kelompok status gizi. Pada penelitian ini, dari 28 subjek penelitian, hanya 7 anak dengan kontrol metabolik baik dan 18 anak dengan kontrol metabolik yang buruk (HbA1c >9%). Pemeriksaan HbA1c dipergunakan untuk menggambarkan konsentrasi glukosa rata-rata, selama 6-12 minggu terakhir (Cohen *et al.*, 2002). Hasil penelitian ini menunjukkan rerata kadar HbA1c pada kelompok status gizi baik sebesar 10.437 ± 2.926 , rerata kadar HbA1c pada kelompok status gizi kurang 10.743 ± 4.188 sedangkan rerata kadar HbA1c pada kelompok status gizi lebih 9.7 ± 2.263 , menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna rerata kadar HbA1c antar kelompok status gizi.

Kemungkinan yang bisa menyebabkan kadar HbA1c yang tinggi adalah hubungan antara terbatasnya ketersediaan insulin dan kurangnya pemantauan gula darah mandiri. Selain itu pasien mengurangi dosis insulin supaya memiliki persediaan insulin yang lebih lama. Penyimpanan insulin mungkin mempengaruhi efek dari insulin, seperti menyimpan insulin dalam freezer, atau paparan insulin dengan sinar matahari langsung. Pasien seharusnya tidak menggunakan insulin yang telah berubah (menggumpal, atau terjadi perubahan warna). Insulin yang tidak digunakan harus disimpan dalam lemari es (4-8 °C). Setelah penggunaan pertama, vial insulin harus dibuang setelah 3 bulan jika disimpan pada suhu 2-8 °C atau 4 minggu jika disimpan pada suhu kamar. Namun, untuk beberapa produsen merekomendasikan hanya 10-14 hari penggunaan di suhu kamar (ISPAD, 2011).

Penelitian retrospektif tentang pengaruh DM tipe 1 terhadap pertumbuhan oleh Korcan *et al.*, 2010 pada pasien 248 orang DM tipe 1 yang telah terdiagnosis lebih dari 1 tahun, diukur tinggi badan dan BMI, dibagi menjadi 2 kelompok. Kelompok I yaitu pasien dengan *standar deviation score* (SDS) tinggi dan kelompok II dengan tinggi badan SDS menurun). Kedua kelompok dibandingkan secara klinis dan laboratorium. Rerata tinggi badan pasien tidak berubah secara signifikan selama periode *follow-up*. BMI SDS menunjukkan perubahan selama perjalanan penyakit, kecuali peningkatan signifikan pada akhir tahun pertama dibandingkan awal terdiagnosis. Tinggi badan pasien pada kelompok I lebih tinggi dibandingkan kelompok II pada tahun ke-2 terdiagnosis hingga tahun ke-5. Perbandingan pasien dengan KAD pada onset menunjukkan secara signifikan lebih tinggi pada kelompok I pada 4 tahun setelah terdiagnosis ($p=0.003$). Selanjutnya, rerata HbA1C menunjukkan hubungan negatif dengan

tinggi badan SDS pada 3 tahun setelah terdagnosis ($r=0.3$, $p=0.003$). Pada penelitian ini tinggi badan SDS rerata tidak berubah selama 5 tahun (Demir *et al.*, 2010)

Studi Assar *et al.*, di Iran tahun 2015 meneliti hubungan kontrol metabolik terhadap pertumbuhan anak DM tipe 1. Studi ini meneliti 83 anak usia 7.6 ± 2 tahun, dilakukan pemeriksaan berat badan, tinggi badan dan HbA1C setiap 3 bulan dalam waktu 1 tahun. Pertumbuhan diteliti pada penderita yang dibagi menjadi 3 kelompok berdasarkan kadar HbA1c yaitu kelompok kontrol metabolik baik, intermediat dan buruk. Pada onset awal penyakit didapatkan 44,6% mengalami KAD, rerata HbA1C 8.89%. Rerata SDS berat badan saat diagnosis -0.18 dan pada akhir studi 0.45 ($P<0.001$). Rerata tinggi badan SDS saat diagnosis -0.04 dan pada akhir studi -0.07 ($P=0.64$). Perbedaan signifikan berat badan SDS hanya terlihat pada pasien dengan kontrol metabolik baik dan yang buruk. Kontrol metabolik yang buruk dapat menurunkan pertumbuhan tinggi badan dan sedikit mempengaruhi berat badan (Assar *et al.*, 2015).

Studi kohort di Meksiko 2016 oleh Cruz *et al.*, yang meneliti pertumbuhan dan gagal tumbuh pada DM tipe 1 pada 98 anak usia < 16 tahun, hingga tahun ke-4 pengamatan di dapatkan 46 pasien yang diamati. Hasil studi mendapatkan 50% mengalami gagal tumbuh. Hasil analisis multivariat faktor yang berhubungan dengan gagal tumbuh adalah kadar HbA1c pada tahun pertama terdiagnosis (Cruz *et al.*, 2016).

Pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan yang signifikan antara status vitamin D(25(OH)D) dan status HbA1c. Penelitian ini sesuai dengan penelitian Branco *et al.*, yang juga membuktikan bahwa tidak terdapat hubungan antara kadar HbA1c dan 25(OH)D namun status vitamin D berbeda bermakna

anatar jenis kelamin (Branco *et al.*, 2012). Sedangkan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Magee *et al.*, meneliti tentang hubungan kadar 25(OH)D dan kadar HbA1c ternyata memiliki korelasi negatif artinya semakin tinggi kadar 25(OH)D maka semakin rendah kadar HbA1c. Penelitian ini dilakukan selama 3 bulan tanpa tindakan intervensi pemberian vitamin D. Penelitian serupa juga dilakukan oleh Tunc *et al.*, yang membuktikan adanya hubungan terbalik antar kadar 25(OH)D dan kebutuhan insulin pada pasien DM tipe 1 (Tunc *et al.*, Magee *et al.*, 2012).

Pada DM tipe 1 terjadi ketidakseimbangan antara sitokin pro inflamasi dan sitokin anti inflamasi (Sesadri *et al.*, 2011). Pada tingkat APC, vitamin D menghambat ekspresi permukaan kompleks MHC kelas II dan molekul ko-stimulator, dan juga produksi dari IL-12, yang mengarahkan polarisasi sel T dari fenotif Th1 ke arah Th2. Lebih lanjut, vitamin D memiliki efek immunomodulator secara tidak langsung pada tingkat sel T, melalui penghambatan sitokin inflamasi Th1 yaitu IL-2 dan IFN- γ dan menstimulasi produksi sitokin Th2 yaitu IL-4, IL5 dan IL 10. Vitamin D juga menginduksi sel Treg, baik Th2 dan Treg dapat menghambat sel melalui produksi sitokin inhibisi atau *counteracting*. Secara bersamaan, efek immunomodulasi dari vitamin D ini mengarah pada perlindungan jaringan target seperti sel beta (Mathieu *et al.*, 2005). Pada penelitian ini tidak diteliti faktor yang berpengaruh seperti sitokin inflamasi dan antiinflamasi yang bisa berpengaruh pada kadar HbA1c dan 25(OH)D.

6.4 Keterbatasan penelitian

Keterbatasan pada penelitian ini adalah meneliti kadar HbA1c dan vitamin D dan status gizi dalam satu kali pengukuran, diperlukan pengukuran serial agar dapat mengetahui lebih jauh hubungan antar variabel penelitian. Penelitian ini dilakukan hanya pada populasi anak DM tipe 1 dan tidak ada kontrol anak sehat. Kadar HbA1c banyak dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain kadar besi, vitamin B12 dan asam folat yang tidak diperiksa dalam penelitian ini. 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. Perlu pengukuran kadar IGF-1 untuk mengetahui hubungan dengan pertumbuhan tulang yang mempengaruhi tinggi badan anak. Selanjutnya pada penelitian ini tidak diperiksa sitokin inflamasi atau antiinflamasi seperti IL-10 untuk mengetahui pengaruh terhadap vitamin D ((25(OH)D) dan kontrol glikemik (HbA1c).