

Status Vitamin D pada Anak dengan Leukemia Akut

Shinta Ayudhia, Amirah Zatil Izzah, Firman Arbi, Finny Fitry Yani
Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/Rumah Sakit Umum Pusat Dr. M. Djamil, Padang

Latar belakang. Vitamin D adalah kelompok prohormon yang berperan dalam pencegahan dan pertumbuhan sel kanker sebagai antiproliferatif, pro-apoptosis dan anti inflamasi. Hal ini disebabkan karena reseptor vitamin D juga terdapat pada sel hematopoiesis normal dan abnormal. Namun, penelitian tentang vitamin D pada anak dengan leukemia masih sedikit. Dari beberapa penelitian yang telah ada menunjukkan kadar vitamin D pada pasien leukemia berada pada level defisiensi dan insufisiensi.

Tujuan. Mengetahui status vitamin D pada pasien leukemia akut di Rumah Sakit Umum Pusat M. Djamil, Padang.

Metode. Penelitian potong lintang dilakukan pada 53 pasien anak yang baru terdiagnosis leukemia akut dari bulan Mei 2018 hingga Mei 2019. Dilakukan pemeriksaan kadar vitamin D di laboratorium dan pengumpulan data karakteristik pasien.

Hasil. Didapatkan 30 (56,6%) pasien berjenis kelamin laki-laki, rentang umur paling banyak usia 1-10 tahun. Status gizi kurang terdapat pada 47 (88,7%) pasien. Diagnosis leukemia limfoblastik akut didapatkan 47 (88,7%) pasien. Gejala klinis terbanyak adalah demam (96,2%), pucat (96,2%), hepatomegali (92,5%). Pasien mendapatkan paparan matahari > 30 menit sebanyak 86,8%. Rerata kadar vitamin D pada pasien leukemia akut adalah $24,01 \pm 7,91$ ng/ml. Status vitamin D pada pasien leukemia akut 50,9% berada pada rentang insufisiensi.

Kesimpulan. Status vitamin D pada pasien leukemia akut di RSUP M. Djamil berada pada rentang insufisiensi. **Sari Pediatri** 2022;24(1):51-5

Kata kunci: status vitamin D, leukemia, anak

Vitamin D Status in Children with Acute Leukemia

Shinta Ayudhia, Amirah Zatil Izzah, Firman Arbi, Finny Fitry Yani

Background. Vitamin D is a group of prohormone that plays a role in the prevention and growth of cancer cells as an antiproliferative, pro-apoptotic and anti-inflammatory. However, there was a few research on vitamin D in children with leukemia. Several studies had shown that vitamin D status in leukemia patients are at the level of deficiency and insufficiency.

Objective. Determine vitamin D status of children with acute leukemia in M Djamil Hospital, Padang.

Methods. A cross sectional study was conducted on 53 pediatric patients newly diagnosed with leukemia from May 2018 to May 2019. Examination of vitamin D levels in the laboratory and data collection on patient characteristics.

Result. There were 30 (56.6%) male patients, range of aged 1-10 years old. Malnutritional status was found in 47 (88.7%) patients. There were 47 (88.7%) patients were diagnosed with acute lymphoblastic leukemia. Fever (96.2%), paleness (96.2%), and hepatomegaly (92.5%) are the most common clinical symptoms. Average sun of exposure >30 minutes was 86.8%. The mean vitamin D level in acute leukemia patients was 24.01 ± 7.91 ng/ml. The vitamin D status in patients with acute leukemia was 50.9% in the range of insufficiency.

Conclusion. Vitamin D status in patients with acute leukemia is in the range of insufficiency. **Sari Pediatri** 2022;24(1):51-5

Keywords: vitamin D status, leukemia, children

Alamat korespondensi: Shinta Ayudhia. Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran UNAND. Jl. Perintis Kemerdekaan, Sawahan, Padang, 25171. Email: shintayudhia@gmail.com

Vitamin D adalah kelompok pro hormon yang larut dalam lemak, bersirkulasi dalam darah dan mengatur kegiatan berbagai jenis sel. Fungsi utamanya adalah menjaga konsentrasi kalsium dengan meningkatkan absorpsi kalsium di usus, mobilisasi kalsium dari tulang dan menurunkan ekskresi di ginjal. Penelitian terbaru menunjukkan vitamin D juga berperan dalam pencegahan dan pertumbuhan kanker. Hal ini disebabkan karena reseptor dari vitamin D juga terdapat pada organ seperti pada sel hematopoiesis yang normal dan abnormal, payudara, prostat, dan kelenjar endokrin.¹

Vitamin D pada pasien keganasan berperan sebagai antiproliferatif, proapoptosis, dan anti inflamasi. Peran anti proliferasi vitamin D adalah menghambat siklus sel dengan meningkatkan aktivitas *cyclin D kinase inhibitor* (CDKI) sehingga akhirnya akan menghambat proliferasi sel. Vitamin D menginduksi apoptosis sel kanker melalui peningkatan regulasi protein pro apoptosis *Bcl-2 associated X protein* (BAX) dan menurunkan regulasi dari antiapoptosis *B cell lymphoma-2* (Bcl-2) serta mengaktifkan *caspase*. Vitamin D juga berperan sebagai anti inflamasi dengan menghambat aktifitas dari *nuclear factor kappa B* (NFkB) dan meningkatkan aktifitas dari *MAP phosphatase kinase 5* (MPK5) yang berperan sebagai regulator dari aktivitas sitokin pro inflamasi, seperti IL-1 dan IL-8.²

Penelitian tentang kadar vitamin D pada anak dengan leukemia sangat sedikit, salah satunya adalah penelitian kasus kontrol oleh Naz dkk³ yang menyimpulkan kadar vitamin D pada pasien yang baru terdiagnosis leukemia berada pada tingkat insufisiensi dan kadar vitamin D jauh menurun setelah fase induksi. Penelitian prospektif yang dilakukan oleh Shanafelt⁴ dan Lee¹ mendapatkan bahwa kadar vitamin D rendah berhubungan dengan luaran yang buruk pada pasien leukemia limfositik kronik. Berdasarkan hal tersebut di atas peneliti tertarik untuk mengetahui status vitamin D pada anak dengan leukemia akut baru yang dirawat di bangsal anak RSUP M. Djamil Padang. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui status vitamin D pada pasien leukemia akut di RSUP M Djamil, Padang. Diharapkan data dari penelitian ini dapat digunakan untuk penelitian lebih lanjut mengenai peranan vitamin D pada penderita leukemia

Metode

Rancangan penelitian ini adalah potong lintang pada 53 pasien anak yang baru terdiagnosis leukemia akut dari bulan Mei 2018 hingga Mei 2019. Kriteria inklusi adalah semua pasien leukemia akut yang baru terdiagnosis dan telah menyetujui untuk mengikuti penelitian. Kriteria eksklusi adalah pasien yang pernah mendapatkan suplemen vitamin D. Penelitian ini telah memperoleh kelaikan etik dari Komite Etik RSUP Dr. M. Djamil, Padang.

Dilakukan pengumpulan data yang meliputi umur, jenis kelamin, status gizi, hasil BMP (*bone marrow puncture*), gejala klinis pasien, pemeriksaan fisik, hasil pemeriksaan laboratorium, dan kadar vitamin D. Kadar vitamin D yang diperiksa adalah kadar 25(OH) D3 dalam serum yang dilakukan di laboratorium Prodia. Kadar vitamin D tersebut dikategorikan sebagai defisiensi (<20 ng/mL), insufisiensi (20-30 ng/mL) dan normal (>30 ng/mL).

Data yang diambil tersebut dianalisis menggunakan program perangkat lunak SPSS® 22. Data numerik dianalisis menggunakan nilai rerata dan standar deviasi, sedangkan data kategori menggunakan frekuensi dan persentase.

Hasil

Subyek penelitian didapatkan 53 orang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Subjek penelitian paling banyak berjenis kelamin laki-laki dan berada pada rentang umur 1-10 tahun. Status gizi paling banyak pada gizi kurang. Jenis leukemia terbanyak adalah Leukemia limfoblastik akut (LLA). Karakteristik sampel tertera pada Tabel 1.

Dari Tabel 2 didapatkan hampir semua pasien leukemia akut mengeluhkan demam. Dari pemeriksaan fisik, hepatomegali merupakan kelainan yang paling banyak ditemukan. Dari pemeriksaan laboratorium, kadar hemoglobin 7-11 g/dL, hitung jenis leukosit yang paling banyak ditemukan adalah <10.000/mm³ dan hitung jenis trombosit <20.000/mm³.

Rerata vitamin D pada pasien leukemia akut adalah 24,01±7,91 ng/mL. Berdasarkan jenis leukemia didapatkan rerata vitamin D pada LMA lebih tinggi daripada pasien LLA (Tabel 3). Rerata kadar vitamin

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Variabel	Frekuensi (n=53)	Persentase
Jenis kelamin		
Laki-laki	30	56,6
Perempuan	23	43,4
Umur (tahun)		
<1	1	1,9
1-10	41	77,4
>10	11	20,8
Status gizi		
Kurang	47	88,7
Baik	6	11,3
Hasil BMP		
Leukemia limfoblastik akut (LLA)	47	88,7
Leukemia mieloblastik akut (LMA)	6	11,3

Tabel 2. Karakteristik klinis dan laboratorium

Variabel	Frekuensi (n=53)	Persentase
Gejala klinis		
Demam	51	96,2
Pucat	51	96,2
Perdarahan	29	54,7
Nyeri tulang	10	18,9
Pemeriksaan Fisik		
Hepatomegali	49	92,5
Splenomegali	49	84,9
Limfadenopati	47	88,7
Laboratorium		
Hemoglobin (gr/dl)		
<7	24	45,3
7-11	29	54,7
Hitung leukosit (/mm ³)		
<10.000	30	56,6
10.000 – 50.000	12	26,6
>50.000	11	20,8
Hitung trombosit (/mm ³)		
<20.000	23	43,4
20.000 – 100.000	21	39,6
>100.000	9	17

Tabel 3. Rerata vitamin D pada leukemia akut

Jenis leukemia	n	Rerata ± SD	p
LLA	47	23,97±8,02	0,913
LMA	6	24,35±7,73	

Tabel 4. Status vitamin D pada leukemia akut

Status vitamin D	n (%)
Defisiensi	15 (28,3)
Insufisiensi	27 (50,9)
Normal	11 (20,8)

D pada LLA lebih rendah dibandingkan pasien LMA. Hasil uji *independent sample t test* didapatkan nilai p 0,913 ($p > 0,05$), maka disimpulkan tidak terdapat perbedaan rerata yang bermakna kadar vitamin D pada pasien LLA dan LMA. Dari pemeriksaan status vitamin D pada pasien leukemia akut lebih dari separuh berada pada level insufisiensi (Tabel 4).

Pembahasan

Perolehan pasien leukemia akut terbanyak adalah laki-laki, yaitu 56,6% dengan rentang usia terbanyak berada pada usia 1-10 tahun. Data dari *The National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology And End Result* (SEER) tahun 2013, pasien leukemia terbanyak adalah laki-laki dan insiden tertinggi pada usia 1-4 tahun, yaitu 11,4 dari 100.000; dilanjutkan usia 5-9 tahun, yaitu 5,51 dari 100.000.⁵ Young dkk⁶ juga menemukan leukemia terbanyak pada anak laki-laki 56,5% dengan rentang usia di atas 5 tahun sebanyak 63,8%.

Status gizi pasien leukemia adalah 88,7% dan berada pada gizi kurang. Menurut Brinksma dkk,⁷ rerata prevalensi malnutrisi pada pasien leukemia akut pada awal terdiagnosis 5-10% dan 0-5% selama pengobatan. Loeffen dkk⁸ menemukan 5,2% pasien mengalami malnutrisi. Malnutrisi disebabkan karena defisiensi energi karena kebutuhan energi melebihi dari energi yang masuk. Pasien dengan keganasan *metabolic rate*-nya tinggi, nafsu makan berkurang sehingga aktifitas fisiknya juga turun. Selain itu, faktor-faktor yang juga memengaruhi terjadinya malnutrisi adalah inflamasi. Proses inflamasi menyebabkan peningkatan *turnover* dan pemecahan dari protein, meningkatkan pemecahan lemak dan gangguan metabolisme dari karbohidrat yang menghasilkan hilangnya massa otot dan massa lemak bebas.⁷

Jenis LLA merupakan jenis leukemia yang paling banyak pada anak.^{9,10} Diagnosis LLA didapatkan 88,7% dari pemeriksaan *bone marrow puncture* (BMP). Hasil penelitian ini sama dengan data dari SEER tahun 2013 yang menunjukkan hasil 80,8% pasien didiagnosis LLA.⁵ Jackmann dkk¹¹ juga menemukan bahwa diagnosis terbanyak adalah LLA (78,6%).

Gejala klinis seperti demam, pucat, dan hepatomegali ditemukan lebih dari 90% pasien. Penelitian oleh Clarke dkk¹² menemukan gejala klinis, seperti demam, pucat,

perdarahan, hepatomegali dan splenomegali terjadi pada 52% hingga 64% kasus. Hasil pemeriksaan darah, kadar hemoglobin 7-11 g/dL, hitung leukosit $< 10.000/\text{mm}^3$ dan hitung trombosit $< 20.000/\text{mm}^3$ paling banyak ditemukan pada sampel penelitian. Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian Shalal dkk¹³ yang menemukan 71% kadar hemoglobin < 8 g/dL, hitung leukosit 71% < 50.000 dan hitung trombosit 49% berada pada nilai 20.000-100.000/ mm^3 .

Rerata kadar vitamin D adalah $24,01 \pm 7,91$ ng/ml. Hasil yang sama ditemukan pada penelitian Jackmann dkk yang menunjukkan rerata vitamin D $24,3 \pm 9,3$ ng/ml. Berbeda dengan hasil penelitian ini, Demirsoy dkk¹⁴ menemukan rerata vitamin D untuk pasien LLA lebih rendah, yaitu $19,03 \pm 10,98$ ng/mL dan penelitian Mirceta dkk,¹⁵ yaitu $17,06 \pm 8,4$ ng/ml.

Hasil rerata vitamin D pada pasien LLA $23,97 \pm 8,02$ ng/mL dan rerata vitamin D pada (LMA) $24,35 \pm 7,73$ ng/mL. Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian Naz dkk³ yang lebih rendah, yaitu rerata vitamin D pada pasien LLA $19,07 \pm 7,08$ ng/mL dan pada pasien LMA $17,70 \pm 3,2$ ng/mL.

Berdasarkan hasil penelitian ini didapatkan status vitamin D pada pasien leukemia akut paling banyak berada pada level insufisiensi (50,9%). Hasil penelitian ini sama dengan penelitian Naz dkk yang juga menemukan status vitamin D pada pasien LLA dan LMA lebih banyak pada level insufisiensi, yaitu 24,4% dan 11,6%.³ Jackmann dkk¹¹ juga menemukan status vitamin D pada pasien leukemia kut 26,8% berada pada level insufisiensi. Simmons dkk¹⁶ mendapatkan hasil 52,6% kadar vitamin D berada pada level insufisiensi. Young dkk⁶ juga menemukan kadar vitamin D pada pasien LLA 60,8% berada pada level insufisiensi.

Defisiensi vitamin D pada pasien keganasan dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti hilang nafsu makan, kondisi badan yang lemah dan letih, aktivitas lebih banyak di dalam ruangan sehingga kurang terpapar sinar ultraviolet B (UVB), tinggal di daerah garis lintang yang tinggi, wana kulit, jenis pakaian, gangguan absorpsi vitamin D.¹⁶ Penelitian Cuomo dkk¹⁷ menyatakan bahwa populasi dengan paparan sinar matahari yang lama mempunyai insiden leukemia yang rendah. Populasi yang jauh dari khatulistiwa, rata-rata akan sedikit terpapar matahari. Penelitian Boscoe dan Schymura¹⁸ juga menemukan hubungan terbalik antara UVB dengan insiden leukemia.

Letak geografis Indonesia yang berada pada garis khatulistiwa juga memengaruhi kadar vitamin D. Letak geografis pada lintang yang tinggi akan menyebabkan defisiensi vitamin D, seperti penelitian pada pasien LLA dilakukan oleh Demirsoy dan Mirceta. Demirsoy dan Mirceta mendapatkan hasil rerata kadar vitamin D pada pasien LLA lebih rendah dibandingkan dengan rerata pasien LLA pada penelitian ini.^{14,15} Penelitian Demirsoy¹⁴ dan Mirceta¹⁵ dilakukan di Turki dan Kroasia. Kedua negara tersebut berada pada garis lintang yang tinggi sehingga penduduk daerah itu kurang mendapat paparan sinar matahari. Demirsoy dkk¹⁴ juga menemukan rerata vitamin D pada kontrol hampir sama dengan pasien LLA yaitu 19,07±10,08 ng/ml.¹⁴ Mirceta dkk¹⁵ juga menemukan kadar vitamin D pada kelompok kontrol yang berada pada level insufisiensi yaitu 21,3±12,09 ng/ml.

Penelitian ini merupakan penelitian potong lintang yang bersifat prospektif, sampel dikumpulkan secara konsekutif dengan data dasar yang lengkap sebelum pasien mendapatkan kemoterapi. Namun, pemeriksaan vitamin D belum menjadi pemeriksaan rutin di laboratorium RSUP Dr M Djamil sehingga dibutuhkan biaya yang banyak. Keterbatasan lainnya adalah dibutuhkan waktu yang lama untuk mengumpulkan sampel. Karena penelitian ini dibatasi oleh waktu sehingga sampel penelitian yang terkumpul tidak memenuhi perhitungan yang seharusnya.

Kesimpulan

Status vitamin D pada pasien leukemia akut di Rumah Sakit Umum Pusat M. Djamil berada pada rentang insufisiensi.

Daftar pustaka

1. Lee HJ, Johnson CS, Trumps D, Wetzler M. Vitamin D and acute myeloid leukemia. Dalam: Antica M, penyunting The scientist's perspective and challenge. Intech Open; 2011.h.415-28.
2. Vanoirbeek Els. The anti-cancer and anti-inflammatory action of 1,25(OH)2D3. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2011;25:593-604.
3. Naz Arshi, Qureshi RH, Shamsi TS, Mahbobo T. Vitamin D levels in patient of acute leukemia before and after remission-induction therapy. Pak J Med Sci 2013;29:10-14.
4. Shanafelt TD, Drake MT, Maurer MJ, dkk. Vitamin D insufficiency and prognosis in chronic lymphocytic leukemia. Blood 2011;117:1492-98.
5. Surveillance Epidemiology And End Result (SEER). Cancer stat fact: Leukemia. 2013. Disitasi 15 Januari 2018. Didapat dari: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/alyll.html>.
6. Young J, Wellin E, Braeutigam C, dkk. Impact of a vitamin D replacement algorithm in children and young adults with acute lymphoblastic leukemia. J Pediatr Hematol Oncol 2018:1-4.
7. Brinksma A, Huizingan G, Sulkers E, Kamps W, Roodbol P, Tissing W. Malnutrition in childhood cancer patients: a review on its prevalence and possible causes. Crit Rev Oncol/Hematol 2012:249-75.
8. Loeffen E, Brinksma A, Meidema K, de Bock GH, Tissing W. Clinical implication of malnutrition in childhood cancer patients- infection and mortality. Support Care Cancer 2015;23:143-50.
9. Hutter JJ. Childhood leukemia. Pediatrics in review. Am Acad Pediatr 2010.31:234-41.
10. Carrol WL, Bhatla T. Acute lymphoblastic leukemia. Dalam: Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD, penyunting. Lanzkowsky's manual pediatric hematology and oncology. Edisi ke-6. London:Elsevir; 2016.h.367-411.
11. Jackmann N, Harila-Saari A, Makitie O, dkk. Vitamin D status in children with leukemia. Blood. 2018;132(supplement 1):3973.
12. Clarke RT, Van Den Bruel A, Bankhead C, dkk. Clinical presentation of childhood leukemia: A systemic review and meta-analysis. Arch Dis Child 2016;101:894-901.
13. Shalal HH, Mahmood NS, Alchanabi MAQ. Clinical, hematological, and laboratory presentation of acute lymphoblastic leukemia of children in Diyala province/Eastern Iraq. Int J Res Med Sci 2017;5:4227-33
14. Demirsoy U, Sarper N, Gelen SA, Zengin E, Kum T dkk. The association of oral vitamin D and calcium supplementation with bone mineral density in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients. Pediatr Hematol Oncol 2017;39: 287-92.
15. Mirceta M, Petrovic D, Culis S, Karin Z, Supe-domic D, Markic J. Vitamin D status in pediatric patients with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia in University hospital of Split. Cent Eur J Paed 2018;14:154-9.
16. Simmons JH, Chow EJ, Koehler E. Significant 25-hydroxyvitamin D deficiency in child and adolescent survivors of acute lymphoblastic leukemia: treatment with chemotherapy compared with allogeneic stem cell transplant. Pediatr Blood Cancer 2010;56:1114-9.
17. Cuomo RE, Garland CF, Gorham ED, Mohr SB. Low cloud cover-adjusted ultraviolet B irradiance is associated with high incidence rates of leukemia: study of 172 countries. Plos One 2015:1-9.
18. Boscoe FP, Schymura MJ. Solar ultraviolet-B exposure and cancer incidence and mortality in the United States, 1993-2002. BMC Cancer 2006;6:264.