



HUBUNGAN KADAR 25-HIDROKSI VITAMIN D SERUM DENGAN DERAJAT KEPARAHAN INFEKSI DENGUE

Yuliza Birman^{1,2}, Efrida³, Rosfita Rasyid⁴

¹Magister Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang. ²Fakultas Kedokteran Universitas Baiturrahmah, Padang Email : Yulizabirman@fk.unbrah.ac.id

³Efrida, Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang
Email : efrida@med.unand.ac.id

⁴Rosfita Rasyid, Magister Ilmu Biomedik, Fakultas kedokteran, Universitas Andalas, , Padang
Email : rosfitarasyid135ros@gmail.com

Abstrak

Derajat keparahan infeksi dengue dipengaruhi oleh sistem imun pejamu. Kerja sistem imun dipengaruhi oleh imunomodulator, salah satunya vitamin D. Kadar Vitamin D berbeda pada derajat keparahan infeksi dengue. Penelitian bertujuan untuk mengetahui hubungan kadar 25-hidroksi vitamin D serum dengan derajat keparahan infeksi dengue. Penelitian ini merupakan penelitian *cross sectional* terhadap 32 pasien yang didiagnosis infeksi dengue di RSI Siti Rahmah Padang. Sampel dipilih dengan metode *consecutive sampling*. Kadar 25-hidroksi vitamin D serum diukur menggunakan metode ELISA. Derajat keparahan infeksi dengue terbagi menjadi demam dengue dan demam berdarah dengue, berdasarkan kadar albumin serum yang diukur dengan metode kolorimetri. Analisis hasil penelitian secara univariat dan bivariat dengan menggunakan uji t. Hasil penelitian mendapatkan rerata kadar 25-hidroksi vitamin D serum infeksi dengue $23,09 \pm 11,39$ ng/mL. Derajat keparahan infeksi dengue lebih banyak demam dengue (84,4%). Kadar 25-hidroksi vitamin D lebih tinggi pada demam berdarah dengue ($30,41 \pm 11,82$ ng/mL). Tidak terdapat hubungan antara kadar 25-hidroksi vitamin D dengan derajat keparahan infeksi dengue. Berdasarkan hasil penelitian disimpulkan bahwa tidak ada hubungan antara kadar 25-hidroksi vitamin D serum dengan derajat keparahan infeksi dengue.

Kata Kunci: *Dengue, vitamin D, derajat keparahan*

Pendahuluan

Dengue telah menjadi masalah kesehatan utama di dunia terutama di wilayah tropis dan subtropis, khususnya di daerah perkotaan dan pinggiran kota. Infeksi dengue telah menjadi penyakit endemis yang muncul sepanjang tahun di negara tropis. Peningkatan mobilitas manusia menyebabkan virus dengue menyebar ke berbagai negara. Organisasi Kesehatan Dunia (*World Health Organization/WHO*) melaporkan telah terjadi peningkatan kasus dari 2,2 juta pada tahun 2010 menjadi lebih dari 3,34 juta pada tahun 2016. WHO memprediksikan 390 juta infeksi dengue tiap

tahun yang 96 juta diantaranya bermanifestasi klinis dengan berbagai derajat keparahan. Diperkirakan 3,9 milyar penduduk di 128 negara berisiko terinfeksi virus dengue (WHO, 2019). Di Indonesia, demam berdarah dengue (DBD) telah menjadi masalah kesehatan masyarakat selama 45 tahun terakhir. Pada tahun 2018 tercatat sebanyak 65.602 penderita DBD di 34 provinsi di Indonesia (Kementerian Kesehatan RI, 2019, 2018, 2017). Jumlah kasus DBD tahun 2017 di Provinsi Sumatera Barat sebanyak 3.952 orang, dengan kasus terbanyak di Padang (608) (Dinas Kesehatan

Sumbar, 2018). Di Kota Padang pada tahun 2018, kasus DBD mengalami peningkatan menjadi 699 kasus (Dinas Kesehatan Kota Padang, 2019).

Tingginya kasus infeksi dengue telah menjadi suatu tantangan serius di dunia kesehatan. Hal ini disebabkan belum adanya pengobatan dan vaksinasi yang efektif. Sistem imun pejamu ikut memengaruhi penularan, kerentanan dan keparahan penyakit. Sistem imun dipengaruhi oleh faktor nutrisi, salah satunya mikronutrien. Kandungan mikronutrien pada pejamu, berperan sebagai imunomodulator yang memengaruhi keparahan infeksi dengue. Salah satu mikronutrien tersebut adalah vitamin D (Ahmed *et al*, 2014; Villamor *et al*, 2017).

Vitamin D merupakan suatu imunomodulator yang dapat memengaruhi respons imun baik imunitas alamiah ataupun imunitas adaptif. Sumber vitamin D dapat diperoleh dari makanan, namun lebih banyak dari paparan sinar matahari. Di darah, vitamin D dalam bentuk 25-hidroksi vitamin D (25(OH)D), diubah menjadi bentuk aktif 1,25(OH)₂D₃ di ginjal. 1,25(OH)₂D₃ akan bekerja di organ/sel target, salah satunya sel imun yaitu monosit. Biomarker valid untuk mengetahui status vitamin D adalah 25(OH)D (Ahmed *et al*, 2014; Villamor *et al*, 2017).

Vitamin D berperan sebagai *downregulation* terhadap *Toll Like Reseptor* (TLR) yang ada dipermukaan monosit, mencegah masuknya virus ke dalam sel, sehingga replikasi virus dan *viral load* dapat dicegah. Oleh karena itu vitamin D berperan sebagai antiviral (Ahmed *et al*, 2014). Hal ini didukung oleh penelitian Guardo, Hernandez, Rosales, Ludert dan Angel (2012), tentang efek pemberian vitamin D (1,25(OH)₂D₃) pada sel human *hepatic Huh-7, myelomonocyte (U9837)* yang terinfeksi dengue. Paparan terhadap 1,25(OH)₂D₃ mengurangi jumlah sel yang terinfeksi dan mengurangi produksi sitokin proinflamasi, sehingga dapat mengurangi keparahan penyakit (Puerto-Guardo *et al*, 2012). Penelitian Fatima, Riaz, Mahmood, Yousaf dan Shahid (2018)

mendapatkan bahwa kadar vitamin D signifikan lebih rendah pada pasien infeksi dengue dibandingkan pada kontrol yang sehat. Penelitian oleh Villamor *et al* (2017), menemukan bahwa serostatus 25(OH)D yang rendah pada awal onset DD akan mengurangi keparahan penyakit menjadi DBD. Dengan kata lain, 25(OH)D meningkatkan risiko terjadinya DBD pada DD, karena 25(OH)D berhubungan dengan penurunan respons anti inflamasi interleukin (IL)-10 dan 25(OH)D meningkatkan ekspresi TLR pada sel dendritik sehingga meningkatkan infeksi, replikasi virus, dan inflamasi. Hal ini berlawanan dengan penelitian sebelumnya.

Derajat keparahan infeksi dengue bertambah dengan adanya kebocoran plasma. Tanda kebocoran plasma berupa peningkatan nilai hematokrit >20% dibandingkan standar sesuai dengan umur dan jenis kelamin, penurunan nilai hematokrit >20% setelah pemberian cairan, asites, efusi pleura dan hipoalbuminemia (WHO, 2012, 2009; Setiati *et al*, 2014). Terdapat perbedaan efek vitamin D pada berbagai derajat keparahan infeksi dengue. Perbedaan derajat keparahan dinilai dari kadar albumin darah, yang dinilai lebih valid dibandingkan dengan nilai hematokrit karena tidak diketahui nilai hematokrit sebelum atau sesudah pengambilan sampel. Berdasarkan hal tersebut peneliti ingin mengetahui hubungan kadar 25(OH)D dengan derajat keparahan infeksi dengue.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian observasi analitik dengan rancangan *cross sectional* terhadap 32 pasien yang didiagnosis infeksi dengue di RSI Siti Rahmah Padang. Subjek penelitian yang ikut dengan demam hari ke5-6 dengan nilai IgM dan atau IgG positif. Subjek penelitian dipilih secara *consecutive sampling*. Serum didapat dari darah vena sebanyak ± 3 ml dimasukkan kedalam tabung *vacotainer*, dibiarkan membeku dalam 30 menit dan dilakukan sentrifus 3.500 rpm selama 15 menit.

Penyimpanan serum dalam lemari pendingin pada suhu $<-20^{\circ}\text{C}$. Sampel dibawa menggunakan *dry ice* yang disimpan dalam *cool box*.

Pemeriksaan derajat keparahan infeksi dibedakan dengan mengukur kadar albumin serum. Jika kadar albumin serum normal maka tergolong demam dengue namun jika terdapat hipoalbuminea maka termasuk demam berdarah dengue. Kadar albumin darah diukur dengan metode kolorimetri. Hipoalbuminemia jika kadar albumin serum $<3,4\text{g/dL}$ (Murray *et al*, 2012). Pemeriksaan kadar 25-hidroksi vitamin D dilakukan sesuai prosedur dengan menggunakan ELISA kit dari DBC Canada.

Hasil dari penelitian diolah secara statistik. Analisis univariat dilakukan terhadap setiap variabel dari hasil penelitian. Kadar 25(OH)D disajikan dalam bentuk rerata \pm SD, derajat keparahan dalam bentuk frekuensi dan persen. Dilakukan uji normalitas *Shapiro-Wilk* terlebih dahulu untuk melihat apakah data berdistribusi normal atau tidak. Analisis bivariat dilakukan untuk melihat hubungan antara dua variabel yaitu variabel bebas dan variabel terikat. Uji statistik yang digunakan adalah uji t.

Hasil Penelitian

a. Rerata Kadar 25(OH)D serum infeksi dengue

Tabel 1 Kadar 25(OH)D serum infeksi dengue

Variabel	Rerata \pm SD	Minimum-Maksimum
25(OH)D (ng/mL)	23,09 \pm 11,39	8,08-49,77

Keterangan: Status Vitamin D menurut *Endocrine Society*: Defisiensi: 0-20 ng/mL, Insufisiensi: 21-29 ng/mL, Sufisiensi: 30-100 ng/mL, Toksik: > 100 ng/mL

Berdasarkan Tabel 1 diatas, menurut klasifikasi dari *Endocrine Society*, status vitamin D subjek penelitian termasuk insufisiensi (23,09 \pm 11,39 ng/mL).

b. Distribusi frekuensi derajat keparahan infeksi dengue

Tabel 2 Distribusi frekuensi derajat keparahan infeksi dengue

Derajat Keparahan	n	%
Demam dengue	27	84,4
Demam berdarah dengue	5	15,6

Keterangan: n = sampel, % = persentase

Berdasarkan Tabel 2 didapatkan hasil bahwa sebagian besar subjek penelitian mengalami demam dengue (84,4 %).

c. Hubungan 25(OH)D serum dengan derajat keparahan infeksi dengue

Tabel 3 Hubungan 25(OH)D serum dengan derajat keparahan infeksi dengue

Derajat keparahan	n	Rerata \pm SD 25(OH)D (ng/mL)	p
Demam dengue	27	21,73 \pm 10,99	0,12
Demam berdarah dengue	5	30,41 \pm 11,82	

Keterangan: Uji t, n = sampel, p = nilai kemaknaan

Berdasarkan Tabel 3 dapat dilihat bahwa kadar 25(OH)D serum demam berdarah dengue lebih tinggi dibandingkan demam dengue. Kadar 25(OH)D pada demam dengue tergolong insufisiensi (21,73 \pm 10,99ng/ml) sedangkan demam berdarah dengue termasuk sufisiensi (30,41 \pm 11,82 ng/mL). Hasil uji statistik tidak ada hubungan yang bermakna antara rerata kadar 25(OH)D serum dengan derajat keparahan infeksi dengue.

Pembahasan

a. Rerata Kadar 25(OH)D serum infeksi dengue

Hasil analisis rerata kadar 25(OH)D serum infeksi dengue yaitu 23,09 \pm 11,39 ng/mL. Menurut *Endocrine Society*, nilai tersebut tergolong insufisiensi. Hasil penelitian ini mendukung penelitian Puerto-Guardo *et al.*(2012) pada sel *hepatic huh-7* dan monosit U937 yang diberikan 1,25(OH)₂D₃ sebagai bentuk aktif vitamin D. Hasil penelitian menunjukkan terjadi reduksi sel yang

terinfeksi virus pada sel yang diberi paparan $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ dan reduksi tersebut berbanding lurus dengan dosis (Puerta-guardo *et al*, 2012). Sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Fatima *et al.*(2018) terhadap 30 orang pasien infeksi dengue di RS Allied Faisalabad dan 15 orang sukarelawan sehat, mendapatkan bahwa kadar vitamin D lebih rendah pada pasien infeksi dengue. Insufisiensi vitamin D yang dialami oleh subjek penelitian menjadi kemungkinan penyebab terjadinya infeksi dengue. Vitamin D berperan sebagai imunomodulator, baik pada imunitas alamiah maupun adaptif. Vitamin D bersifat anti viral karena menurunkan regulasi ekspresi TLR pada sel imun terutama monosit yang menjadi sel target utama bagi virus dengue, sehingga mencegah masuknya virus kedalam sel. Vitamin D juga memengaruhi aktivitas sel imun seperti sel B, sel T, monosit, dan sel dendritik. Kekurangan vitamin D meningkatkan kemungkinan seseorang untuk terinfeksi virus, salah satunya dengue (Ahmed *et al*, 2014). Vitamin D sebagai antiviral juga didukung oleh penelitian Giraldo *et al.*(2018) terhadap monosit dari individu sehat yang mendapat suplementasi vitamin D dosis tinggi selama 10 hari, terjadi resistensi terhadap infeksi DENV-2 dibandingkan dengan monosit dari individu yang tidak diberi suplementasi vitamin D.

b. Distribusi Frekuensi Derajat Keparahan Infeksi Dengue

Hasil analisis mengenai distribusi frekuensi derajat keparahan pada infeksi dengue menunjukkan bahwa sebagian besar subjek penelitian mengalami demam dengue (84,4%). Sisanya mengalami demam berdarah dengue (15,6%) yang derajat keparahannya lebih berat dari demam dengue. Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian Arifa (2017) terhadap pasien infeksi dengue di Rumah Sakit Urip Sumaharjo Bandar Lampung. Peneliti mendapatkan pasien dengan demam berdarah dengue sebesar 71%. Penetapan demam berdarah dengue pada

penelitian tersebut berdasarkan hasil diagnosis klinisi yang tercatat dalam rekam medis namun tidak dijelaskan pemeriksaan yang dilakukan untuk menegakkan diagnosis demam berdarah dengue sementara pada penelitian ini berdasarkan adanya hipoalbuminemia sebagai salah satu tanda terjadinya kebocoran plasma. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Javed (2018) mendapatkan pasien DD sebanyak 51,25%, DBD 36,25%, DSS 12,50%. Penelitian tersebut dilakukan terhadap 80 orang pasien infeksi dengue di RS Lahore, Pakistan. Peneliti tersebut mengategorikan DBD jika terdapat kebocoran kapiler melalui Ultrasonografi dan adanya perdarahan, sedangkan DSS adanya kebocoran kapiler dan syok. Jumlah demam dengue yang lebih tinggi kemungkinan disebabkan oleh virus yang menginfeksi merupakan virus dengue dengan *serotype* virulensi rendah dan sistem imun pejamu yang baik.

c. Hubungan Rerata Kadar 25(OH)D serum dengan Derajat Keparahan Infeksi Dengue

Pada penelitian ini didapatkan rerata kadar 25(OH)D pada DBD lebih tinggi yaitu sebesar 30,41 ng/mL (sufisiensi) daripada DD sebesar 21,73 ng/mL (insufisiensi) namun perbedaan tersebut tidak bermakna secara statistik. Pada penelitian sebelumnya, terdapat perbedaan kadar 25(OH)D pada DD dan DBD. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Javed (2018) yang mendapatkan kadar 25(OH)D lebih tinggi pada pasien DBD (49,12 ng/mL) dan DSS (44,76 ng/mL) dibandingkan DD 36,64 ng/mL. Javed (2018) dan Algarasu *et al.*(2012) menganalisis bahwa tingginya kadar 25(OH)D pada DBD karena adanya peningkatan ekspresi reseptor Fc γ yang terdapat pada IgG yang merupakan antibodi yang terbentuk dari infeksi sebelumnya. Hal tersebut memudahkan virus difagosit oleh sel sehingga menginfeksi sel tersebut, akibatnya terjadi peningkatan replikasi virus. Meningkatnya replikasi virus menyebabkan

peningkatan *viral load* dan produksi sitokin proinflamasi semakin banyak. Kondisi ini menyebabkan kebocoran plasma sehingga memperparah derajat infeksi. Hasil penelitian ini berlawanan dengan penelitian Mahmud *et al.* (2018) yang mendapatkan kadar 25(OH)D justru lebih tinggi pada pasien DD (21,5 ng/mL) dibandingkan DBD (12,4 ng/mL).

Pada penelitian ini tidak terdapat hubungan kadar 25(OH)D serum dengan derajat keparahan infeksi dengue dan perbedaan kadar 25(OH)D serum pada DD dan DBD tidak bermakna. Kemungkinan disebabkan peneliti mengambil data hanya satu kali karena rancangan penelitian ini adalah *cross sectional*. Untuk itu diperlukan penelitian lebih lanjut dengan menggunakan rancangan *kohort* yang memungkinkan pengambilan data beberapa kali pada berbagai fase penyakit sehingga dapat dinilai perbedaan kadar 25(OH)D dan albumin serum sehingga dapat dibuktikan apakah ada hubungan kadar 25(OH)D serum dengan derajat keparahan infeksi dengue.

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan, maka dapat diambil kesimpulan bahwa rerata kadar 25(OH)D serum infeksi dengue tergolong insufisiensi ($23,09 \pm 11,39$ ng/mL). Sebagian besar subjek penelitian menderita demam dengue (84,4%). Kadar 25-hidroksi vitamin D lebih tinggi pada demam berdarah dengue ($30,41 \pm 11,82$ ng/mL). Tidak terdapat hubungan antara kadar 25(OH)D serum dengan derajat keparahan infeksi dengue.

Referensi

[1] Ahmed, S., Finkelstein, Julia L., Stewart, Anna M., Kenneth, Jhon., Polhemus, Mark E., Endy, Timothy P. 2014. *Review article: Micronutrients and Dengue*. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 91(5): 1049–1056.

[2] Alagarasu, K., Bachal, Rupali V., Baghat, Asha B., Shah, Paresh S., Dayaraj, Cecilia. 2012. *Elevated levels of vitamin D and deficiency of mannose binding Lectin in*

dengue hemorrhagic fever. Virology Journal 9: 1–7.

[3] Arifah, Nisa. 2017. Hubungan jenis infeksi primer dan sekunder terhadap derajat keparahan infeksi dengue pada pasien dengue di rumah sakit Urip Sumoharjo Bandar Lampung. Fakultas Kedokteran Universitas Bandar Lampung.

[4] [Dinkes Sumbar] Dinas Kesehatan Provinsi Sumatera Barat. 2018. Profil Kesehatan Sumatera Barat 2017. Dinas Kesehatan Provinsi Sumatera Barat: 145 hal.

[5] [DKK Padang] Dinas Kesehatan Kota Padang. 2019. Profil Kesehatan Kota Padang tahun 2018. Dinas Kesehatan Kota Padang: hal 175.

[6] Fatima, H., Riaz, M., Mahmood, Z., Yousaf, F., Shadid, M. 2018. *Dengue Viral Infection Deteriorate Vitamin D₃, K, Thrombopoietin, and Angiotensinogen Levels in Humans*. European Journal of Inflammation 16: 1–5.

[7] Giraldo, Diana M., Cardona, A., Urcuqui-Inchima, S. 2018. *High-dose of vitamin D supplement is associated with reduced susceptibility of monocyte-derived macrophages to dengue virus infection and proinflammatory cytokine production: An exploratory study*. Clinica Chimica Acta 478: 140–151.

[8] Javed, R. 2018. *Level of Vitamin D, TNF-Alpha and Calcium in Patients with Dengue Fever, Dengue Hemorrhagic Fever and Dengue Shock Syndrome*. European Journal of Engineering Research and Science 3(10): 1–5.

[9] [Kemenkes RI] Kementerian kesehatan Republik Indonesia. 2019. Data dan informasi profil kesehatan Indonesia 2018. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia: 207 hal.

[10] [Kemenkes RI] Kementerian kesehatan Republik Indonesia. 2018. Situasi Penyakit Demam Berdarah di Indonesia tahun 2017. Pusat Data dan Informasi Kesehatan Republik Indonesia: 7 hal.

[11] [Kemenkes RI] Kementerian kesehatan Republik Indonesia. 2017. Situasi DBD di Indonesia tahun 2016. Pusat Data dan Informasi Kesehatan Republik Indonesia: 12 hal.

[12] Mahmud, M. R., Zaman, S., Naseem, N., Iqbal, N., Tanveer, N., Khalid, M. A., *et al.* 2018. *Comparison of Vitamin D Levels in Patients with Dengue Haemorrhagic Fever and Dengue Fever*. Journal of Rawalpindi Medical Collage 22(2): 92–95.

[13] Murray, Robert K., Granner, Daryl K., Rodwell, Victor W. 2012. Biokimia Harper. Edisi 27. Wulandari, N., Rendy, L., Dwijayanthi, L., Liena., Dany, F. Rachman,

- L Y., editor; Pendit, Brahm U., penyunting. Jakarta: EGC. Terjemahan dari: *Harper's Illustrated Biochemistry*. 27th edition. 709 hal.
- [14] Puerta-Guardo, H., Hernandez, S. I. D., Rosales, V. H., Ludert, J. E., Angel, R. M. 2012. *The 1 α ,25-dihydroxy-vitamin D3 reduces dengue virus infection in human myelomonocyte (U937) and hepatic (Huh-7) cell lines and cytokine production in the infected monocytes. Antiviral Research. Elsevier B.V 94(1): 57–61.*
- [15] Setiati, S., Alwi, I., Sudoyo, A. W., Simadibrata, M., Setiyohadi, B., Syam, A. F. 2014. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. edisi ke 6 Jilid 1. Jakarta: InternaPublishing: 1423 hal.*
- [16] Setiati, S., Alwi, I., Sudoyo, A. W., Simadibrata, M., Setiyohadi, B., Syam, A. F. 2014. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. edisi ke 6 Jilid 1. Jakarta: InternaPublishing: 1423 hal.*
- [17] WHO *World Health Organization*. 2019. *Dengue and severe dengue*. WHO: 7p
- [18] WHO.2012. *Handbook for Clinical Management of Dengue*. WHO: 124p.
- [19] WHO.2009. *Dengue Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control*. WHO: 160p.