

KARYA AKHIR

**HUBUNGAN ANTARA KADAR VITAMIN D DAN HEPCIDIN
SERUM PENYAKIT GINJAL KRONIK PADA ANAK**

*CORRELATION VITAMIN D AND HEPCIDIN SERUM LEVELS
IN CHILDREN WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE*

LINGGA PRADIPTA

C110216107



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS -1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**HUBUNGAN ANTARA KADAR VITAMIN D DAN HEPCIDIN
SERUM PENYAKIT GINJAL KRONIK PADA ANAK**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis Anak

Program Studi Ilmu Kesehatan Anak

Disusun dan diajukan oleh

LINGGA PRADIPTA

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS -1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2021

LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR

**HUBUNGAN ANTARA KADAR VITAMIN D DAN HEPCIDIN SERUM
PENYAKIT GINJAL KRONIK PADA ANAK**

Disusun dan diajukan oleh:

LINGGA PRADIPTA

NIM: C110216107

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Pada tanggal 28 Juni 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,



dr. Jusli M.Kes, Sp.A(K)

NIP. 19760517 200312 1 008

Pembimbing Pendamping,



Prof. Dr. dr. Syarifuddin Rauf, Sp.A(K)

NIP. 19450427 196902 1 001

Ketua Program Studi,



Dr.dr.St.Aizah Lawang, M.Kes, Sp.A(K)

NIP. 19740321 200812 2 002

Dekan Fakultas/
Sekolah Pascasarjana,



Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M. Med.Ed

NIP. 19671103 199802 1 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini

Nama : Lingga Pradipta

Nomor Mahasiswa : C110216107

Program Studi : Biomedik / Ilmu Kesehatan Anak

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Juli 2021

Yang menyatakan,



Lingga Pradipta

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah Subhanahu wa Ta'ala yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini.

Penulisan karya akhir ini merupakan salah satu persyaratan dalam rangka penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis di IPDSA (Institusi Pendidikan Dokter Spesialis Anak), pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu, Universitas Hasanuddin, Makassar.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan karya akhir ini tidak akan terselesaikan dengan baik tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang tulus kepada **dr. Jusli Aras, M.Kes, Sp.A(K)** dan **Prof. Dr. dr Syarifuddin Rauf, Sp.A (K)** sebagai pembimbing materi yang dengan penuh perhatian dan kesabaran senantiasa membimbing dan memberikan dorongan kepada penulis sejak awal penelitian hingga penulisan karya akhir ini.

Ucapan terima kasih yang setulus-tulusnya penulis sampaikan kepada **Dr. dr. Idham Jaya Ganda, Sp.A(K)** sebagai pembimbing materi dan metodologi yang ditengah kesibukan beliau telah memberikan waktu dan pikiran untuk membantu penulis dalam menyelesaikan penulisan karya akhir ini.

Penulis juga mengucapkan banyak terima kasih kepada para penguji yang telah banyak memberikan masukan dan perbaikan untuk karya akhir ini, yaitu, Dr dr. Aidah Juliaty A. Baso, Sp.A (K), Sp.GK, dan dr. Hadiah Angriani, Sp.A(K). MARS

Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada :

1. Rektor dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta pendidikan pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu, Program Studi Ilmu Kesehatan Anak, Universitas Hasanuddin.
2. Koordinator Program Pendidikan Dokter Spesialis I, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran pendidikan penulis.
3. Ketua Departemen, Ketua dan Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta seluruh staf pengajar (supervisor) Departemen Ilmu Kesehatan Anak atas bimbingan, arahan, dan nasehat yang tulus selama penulis menjalani pendidikan.
4. Direktur RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, Direktur RSP Universitas Hasanuddin, dan Direktur RS Jejaring atas ijin dan kerjasamanya untuk memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit tersebut.
5. Semua staf administrasi di Departemen Ilmu Kesehatan Anak Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan semua paramedis di RSUP dr. Wahidin dan Rumah Sakit jejaring yang lain atas bantuan dan kerjasamanya selama penulis menjalani pendidikan.
6. Orang tua saya ibunda **Hj. Herum Fajarwati, S.P, M.M** dan ayah serta **Umeri S.P** yang senantiasa mendukung dalam doa dan dorongan yang sangat berarti sehingga penulis mampu menjalani proses pendidikan.

7. Istri saya tercinta **Masyitah Andy** yang senantiasa mendoakan dan menjadi sumber inspirasi dan semangat hidup bagi penulis.
8. Saudara kandung saya **Ice Norawati, S.E,** dan **Ghirid Faras Natacia** serta anggota keluarga yang lain atas doa dan dukungannya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini.
9. Semua teman sejawat peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Anak terutama angkatan Januari 2016 : **dr. Ade Nur Prihadi Sutopo, dr. A. Husni Esa Darussalam, dr. Fitrayani Hamzah, dr. Gebi Noviyanti, dr. Hasriani, dr. Nurhidayah, dr. Rosalia, dr. Sri Hardiyanti Putri, dr.Verly Hosea, dr. Yusriwanti Kasri** atas bantuan dan kerjasamanya yang menyenangkan, berbagai suka dan duka selama penulis menjalani pendidikan.
10. Semua pihak yang tidak sempat penulis sebutkan satu persatu yang turut membantu menyelesaikan karya akhir ini. Dan akhirnya penulis berharap semoga tulisan ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan Ilmu Kesehatan Anak di masa mendatang. Tak lupa penulis mohon maaf untuk hal-hal yang tidak berkenan dalam penulisan ini karena penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan hasil penelitian ini masih jauh dari kesempurnaan.

Makassar, Juli 2021

Lingga Pradipta

ABSTRAK

Pendahuluan: Pada PGK, kadar vitamin D yang lebih rendah telah dikaitkan secara independen dengan anemia. Kadar hepcidin serum ditemukan semakin tinggi seiring dengan semakin parahnya derajat anemia. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menilai korelasi hepcidin dan vitamin D serum pada anak dengan PGK. **Metode:** studi ini merupakan studi observational dengan desain cross-sectional. Pasien PGK usia 3 bulan hingga < 18 tahun dipilih menggunakan teknik consecutive sampling. Pasien yang ditemukan dengan adanya penyakit keganasan, gangguan fungsi hepar, sepsis dan mengkonsumsi vitamin D dikeluarkan sebagai kriteria eksklusi. Pemeriksaan kadar hepcidin dan vitamin D serum diukur menggunakan metode Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Hasil:** Sebanyak 40 pasien anak dengan PGK dilakukan pemeriksaan kadar hepcidin dan vitamin D serum. Terdapat perbedaan signifikan pada rerata kadar hepcidin berdasarkan level vitamin D ($P < 0.001$). Analisis post-hoc menunjukkan bahwa terdapat perbedaan rerata kadar hepcidin antara anak dengan defisiensi dan insufisiensi vitamin D ($p = 0.001$), namun tidak ada perbedaan antara anak dengan insufisiensi dan sufisiensi vitamin D ($p = 0.123$). Terdapat korelasi negatif antara hepcidin dan vitamin D serum ($p < 0.001$; $r = -0.856$). **Kesimpulan:** hepcidin berkorelasi negatif terhadap vitamin D serum pada anak dengan PGK, dimana semakin tinggi kadar hepcidin didalam serum, cenderung akan didapatkan anak dengan defisiensi vitamin D. Sehingga penurunan kadar vitamin D dapat menyebabkan peningkatan ekspresi hepcidin, yang mengakibatkan peningkatan risiko Anemia karena inflamasi.

Kata kunci: Hepcidin, Vitamin D, PGK

ABSTRACT

Introduction: In CKD, lower vitamin D levels have been independently associated with anemia. Serum hepcidin levels were found to be higher with the severity of anemia. This study aimed to assess the correlation of hepcidin and serum vitamin D in children with CKD. **Methods:** This study is an observational study with a cross-sectional design. CKD patients aged three months to < 18 years were selected using a consecutive sampling technique. Patients who were found to have malignancy, impaired liver function, sepsis, and taking vitamin D were excluded as exclusion criteria. Serum hepcidin and vitamin D levels were measured using the Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method. **Results:** A total of 40 pediatric patients with CKD were examined for serum hepcidin and vitamin D levels. There was a significant difference in the mean hepcidin levels based on vitamin D levels ($P < 0.001$). Post-hoc analysis showed a difference in mean hepcidin levels between children with vitamin D deficiency and insufficiency ($p = 0.001$). However, there was no difference between children with vitamin D insufficiency and sufficiency ($p = 0.123$). There was a negative correlation between hepcidin and serum vitamin D ($p < 0.001$; $r = -0.856$). **Conclusion:** hepcidin is negatively correlated with serum vitamin D in children with CKD. The higher the serum hepcidin level, the more likely children with vitamin D deficiency will be found. So that decreased vitamin D levels can lead to increased hepcidin expression, which results in an increased risk of inflammatory anemia.

Keywords: Hpcidin, Vitamin D, CKD

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK.....	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
DAFTAR SINGKATAN.....	xviii
BAB I. PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	6
I.3 Tujuan Penelitian.....	6
I.3.1 Tujuan Umum	6
I.3.2 Tujuan Khusus	6
I.4 Hipotesis Penelitian	7
I.5 Manfaat Penelitian	7
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	9
II.1 Penyakit Ginjal Kronik.....	9

II.1.1 Definisi	9
II.1.2 Epidemiologi	10
II.1.3 Etiologi.....	11
II.1.4 Hubungan PGK terhadap Kelainan Mineral Serta Tulang	13
II.1.5 Hubungan PGK terhadap Metabolisme Besi.....	15
II.1.6. Diagnosis PGK	17
II.1.7. Tatalaksana PGK terkait dengan Kondisi Komorbid	22
II.2 Heparidin	29
II.2.1 Struktur dan Metabolisme Heparidin	29
II.2.2 Fisiologi Heparidin.....	31
II.2.3 Relasi antara Kadar Heparidin dengan PGK	35
II.3 Vitamin D	38
II.3.1 Struktur dan Metabolisme Vitamin D.....	38
II.3.2 Fisiologi Vitamin D.....	42
II.3.3 Hubungan antara Kadar Vitamin D dalam dan PGK	44
II.4 Hubungan antara Anemia dan PGK.....	45
II.5 Hubungan antara Kadar Vitamin D (25-hidroksivitamin D), Heparidin Darah, dan PGK	47
II.6. Kerangka Teori Penelitian	51
BAB III KERANGKA KONSEP	52

BAB IV METODE PENELITIAN.....	53
IV.1. Rancangan Penelitian	53
IV.2. Tempat dan Waktu Penelitian	53
IV.3. Populasi Penelitian.....	53
IV.3.1 Populasi Target	53
IV.3.2 Populasi Terjangkau.....	54
IV.4. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	54
IV.5. Perkiraan Besar Sampel	54
IV.6. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	55
IV.6.1. Kriteria Inklusi.....	55
IV.6.2. Kriteria Eksklusi.....	55
IV.7 Cara Kerja	56
IV.7.1. Alokasi Subjek	56
IV.7.2. Prosedur Penelitian	56
IV.7.3 Prosedur Pemeriksaan	57
IV.8. Alur Penelitian	59
IV.9 Identifikasi dan Klasifikasi Variabel.....	59
IV.9.1. Identifikasi variabel	59
IV.9.2. Klasifikasi variabel.....	60
IV.10. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	60
IV.10.1. Definisi Operasional	60
IV.10.2. Kriteria Objektif.....	62

IV.11. Pengolahan dan Analisis Data	64
IV.11.1. Analisis Univariat	64
IV.11.2. Analisis Bivariat.....	65
IV.12 Ijin Penelitian.....	65
BAB V. HASIL PENELITIAN	67
V.1 Analisa Univariat	67
V.1.1. Karakteristik sampel	67
V.2. Analisis Bivariat.....	70
V.2.1. Perbandingan Kadar Hepcidin, Vitamin D, dan GFR berdasarkan Usia pada anak dengan PGK.....	70
V.2.2. Perbandingan Kadar Hepcidin, Vitamin D, dan GFR berdasarkan Status Gizi pada anak dengan PGK.....	72
V.2.3. Perbandingan Kadar Hepcidin dan GFR berdasarkan kadar Vitamin D pada anak dengan PGK.....	74
V.2.4. Perbandingan Kadar Hepcidin dan Vitamin D berdasarkan derajat PGK pada anak.....	76
V.2.5. Korelasi Kadar Hepcidin, GFR, dan Vitamin D pada anak dengan PGK	77
BAB VI. PEMBAHASAN	80

BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN	93
VII.1. Kesimpulan	93
VII.2.Saran	94
DAFTAR PUSTAKA	95
LAMPIRAN	104

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Frekuensi kelompok diagnostik berbeda pada anak PGK dan ESRD.....	12
Tabel 2.2	Kategori GFR.....	19
Tabel 2.3	Kategori proteinuria yang dapat diaplikasikan pada anak..	19
Tabel 5.1	Karakteristik dan Distribusi Sampel.....	67
Tabel 5.2	Distribusi Jenis Penyebab penyakit pada Penderita PGK .	69
Tabel 5.3	Perbandingan Kadar Hepcidin, Vitamin D, dan GFR berdasarkan Usia pada anak dengan PGK.....	71
Tabel 5.4	Perbandingan Kadar Hepcidin, Vitamin D, dan GFR berdasarkan Status Gizi pada anak dengan PGK.....	72
Tabel 5.5	Perbandingan Rerata Kadar Hepcidin dan GFR berdasarkan kadar Vitamin D pada anak dengan PGK.....	74
Tabel 5.6	Perbandingan Kadar Hepcidin dan Vitamin D berdasarkan derajat PGK pada anak.....	76
Tabel 5.7	Korelasi kadar Hepcidin dan GFR terhadap Kadar Vitamin D pada anak dengan PGK	77
Tabel 5.8	Korelasi kadar Hepcidin terhadap GFR pada anak dengan PGK.....	78

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Diagram mekanisme yang terlibat dalam pembatasan kemampuan ginjal dalam mempertahankan level 1,25-dihidroksivitamin D pada PGK	15
Gambar 2.2 Patogenesis disregulasi besi pada PGK.....	17
Gambar 2.3 Peran utaman hepcidin dalam homeostasis besi dan anemia.....	34
Gambar 2.4 Regulasi hepcidin pada penyakit ginjal kronik	36
Gambar 2.5 Pembentukan, fotobiosintesis dan aktivasi vitamin D	41
Gambar 2.6 Kerangka teori penelitian	51
Gambar 3.1 Kerangka konsep penelitian	52
Gambar 4.1 Alur Penelitian.....	60
Gambar 5.1 Perbandingan Rerata Kadar Hepcidin berdasarkan kadar Vitamin D pada anak dengan PGK.....	75
Gambar 5.2 Scatter plot pada Korelasi kadar Hepcidin, Vitamin D dan GFR pada anak dengan PGK	77
Gambar 5.3 Scatter plot pada Korelasi kadar Hepcidin, Vitamin D dan GFR pada anak dengan PGK	79

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Naskah Penjelasan untuk Mendapatkan Persetujuan dari Subjek Penelitian (Informasi untuk Subjek)	104
Lampiran 2	Formulir Persetujuan Orang Tua Mengikuti Penelitian Setelah Mendapat Penjelasan	107
Lampiran 3	Rekomendasi Etik	109
Lampiran 4	Hasil Olah Data	110
Lampiran 5	Data Dasar Penelitian	128

DAFTAR SINGKATAN

ACE	: Angiotensin-converting enzyme
BMI	: Body mass index
BMP	: Bone morphogenetic protein
CAKUT	: Congenital Anomaly of Kidney and Urinary Tract
CLIA	: Chemiluminescence immune assay
CRP	: Crp
C-PTH	: C-terminal parathyroid hormone
DBP	: Vitamin D binding protein
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
EPO	: Erythropoetin
ESA	: Stimulating agent erythropoiesis
ESRD	: End stage renal disease
FGF-23	: Fibroblast growth factor-23
GFR	: Glomerular filtration rate
HAMP	: Hepcidin antimicrobial peptide
HFE	: Haemokromatosis
HJV	: Haemojuvelin
HT	: Hipertensi
IGF-1	: Insulin-like growth factor 1
IGF-BP3	: Insulin-like growth factor binding protein 3
IL-	: Interleukin-
KDIGO	: Kidney disease: improving global outcomes
KDOQI	: Kidney disease Outcomes Quality Initiative
MAPK	: Mitogen-activated protein kinase
MBD	: Mineral bone disorder
NAPRTCS	: North American Pediatric Renal Trials and Cooperative Studies Kidney

NCHS	: National Center for Health Statistics
NF-kB	: Nuclear factor kappa-B
NHANES	: National Health and Nutrition Examination Survey
NSAIDs	: Non-steroidal anti-inflammatory drugs
PGK	: Penyakit ginjal kronik
Pi	: Phosphate
PTH	: Parathyroid hormone
Pmarp	: Per million age related population
RES	: Retikuloendothelial system
rhEPO	: Recombinant erythropoietin
rhGH	: Recombinant human growth hormone
RRT	: Renal replacement therapy
SMAD	: S-mothers against decapentaplegic
SRNS	: Steroid-resistant nephrotic syndrome
TfR	: Transferrin receptor
TNF- α	: Tumor necrosis factor-1 α
TSAT	: Transferrin saturation
UVB	: Ultraviolet B
VDBP	: Vitamin D binding protein
VDR	: Vitamin D specific receptor
WHO	: World health organization
1,25(OH) ₂ D	: 1,25-dihidroksivitamin D
1 α -OH-ase	: Enzim 1 α -hidroksilase
25-OH-ase	: Enzim 25-hidroksilase
25(OH)D	: 25-hidroksivitamin D
7-DHC	: 7-dehydrocholesterol

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang

Penyakit ginjal kronik (PGK) merupakan masalah kesehatan pada anak yang cukup serius dengan prevalensi dan mortalitas yang semakin meningkat dari tahun ke tahun. Penyakit ginjal kronik menjadi masalah kesehatan utama yang dihadapi seluruh dunia dengan angka prevalensi dan insidensi yang juga semakin tinggi, diperkirakan kejadian PGK lebih tinggi dari data yang ada karena banyak kasus yang tidak terdeteksi. Deteksi dan intervensi sedini mungkin mengambil peran penting untuk memperlambat progresivitas penyakit dan menjaga kualitas hidup, namun kesadaran masyarakat bahkan tenaga medis yang masih tergolong kurang sehingga dalam menangani kasus ini sering terlambat (Pardede and Chunnaedy, 2016; Indah Lestari *et al.*, 2020). Ginjal memegang peranan penting dalam homeostasis mineral dan tulang dengan cara mengatur metabolisme kalsium, fosfor, hormon paratiroid, dan vitamin D. Semakin banyak bukti menunjukkan bahwa kekurangan vitamin D (25OHD) juga terkait dengan peningkatan risiko anemia. Pada orang dewasa dengan PGK, kadar (25OHD) yang lebih rendah telah dikaitkan secara independen dengan kadar hemoglobin yang lebih rendah dan anemia (Altemose *et al.*, 2018). Berdasarkan laporan penelitian, kadar hepcidin pada serum ditemukan semakin tinggi seiring dengan semakin parahnya derajat anemia yang dialami dibandingkan dengan anak yang

normal (Ueda and Takasawa, 2018). melihat bahwa anemia sangat terkait dengan defisiensi vitamin D dan peningkatan kadar hepcidin serum, namun bagaimana hubungan antara defisiensi vitamin D serum dan peningkatan kadar hepcidin serum pada anak dengan penyakit ginjal kronik belum banyak dijelaskan.

Kejadian PGK di setiap negara berbeda, pada penelitian yang dilakukan di China selama 3 tahun, didapatkan sebanyak 757 anak yang menderita PGK, didapatkan usia rata-rata 10.6 tahun dengan jenis kelamin laki-laki (52.4%) dan didapatkan perbedaan di antara stadium PGK yang didapatkan; sebanyak 39.0% pasien dengan stadium 1, 37.6% pada stadium 2, 14.8% dengan stadium 3, dan 3.0% dan 5.5% berturut-turut didapatkan pasien dengan stadium 4 dan 5 (Chou *et al.*, 2016). Di Indonesia sendiri, belum ada data nasional tentang kejadian PGK. Bahkan, pada data Riskesdas tahun 2018, data prevalensi PGK di mana jenis kelamin laki-laki lebih dominan daripada perempuan, dengan rentan usia 15-24 tahun didapatkan 0.13%. Pada data ini hanya menampilkan untuk usia ≥ 15 tahun, sedangkan tidak ada data untuk kelompok umur < 15 tahun (RI KEMENKES, 2018). Pada tahun 2006 dan 2007 dijumpai 382 pasien PGK yang berobat di Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSCM Jakarta. Kualitas hidup anak dengan PGK lebih rendah dibandingkan anak sehat, baik secara fisik, emosional, sosial, maupun prestasi belajar (Pardede and Chunnaedy, 2016). Penderita PGK berisiko untuk mengalami abnormalitas mineral saat GFR mencapai 40-70

ml/min/m². Suatu penelitian terhadap 52 anak dengan PGK melaporkan bahwa terjadi abnormalitas mineral pada 29% pasien dengan PGK stadium 2, pada 42% pasien dengan PGK stadium 3 dan 79% pada pasien dengan PGK stadium 4/5. Vitamin D (25(OH)D) mengatur beberapa jalur signaling yang terkait dengan injury ginjal, Defisiensi 25(OH)D sering ditemukan pada populasi pediatrik secara umum yang berkisar antara 30-50% bahkan mencapai 70% sampai pada usia <21 tahun (Tsampalieros *et al.*, 2013; Altemose *et al.*, 2018; Indah Lestari *et al.*, 2020). Beberapa ahli telah mendefinisikan defisiensi vitamin D sebagai tingkat serum 25(OH)D <20 ng/mL dan insufisiensi antara 21 dan 29 ng/mL, dengan target >30 ng/mL yang disarankan untuk kesehatan yang optimal. Namun, ini masih kontroversial karena kurangnya konsensus mengenai kisaran optimal untuk serum 25(OH)D. Data dari National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2001-2004 menunjukkan bahwa kadar 25(OH)D yang berada dibawah 20 ng/ml didapatkan pada 29% anak-anak (Kumar *et al.*, 2016; Jean, Souberbielle and Chazot, 2017).

Individu dengan PGK memiliki faktor risiko tambahan untuk defisiensi 25(OH)D seperti asupan produk susu yang terbatas, paparan sinar matahari yang tidak memadai, gangguan fotokonversi vitamin D karena uremia dan kehilangan vitamin D akibat karena proteinuria berat. Selain itu, defisiensi vitamin D meningkatkan risiko kardiovaskular dan kelainan mineral tulang meningkat, utamanya pada periode awal dan

meningkat lebih lanjut selama menjalani terapi pengganti ginjal baik dengan dialisa maupun transplantasi ginjal (Kumar *et al.*, 2016; Jean, Souberbielle and Chazot, 2017; Pamela Blazquez, 2017). Vitamin D dianggap memainkan peran penting dalam berbagai proses penyakit yang berhubungan erat dengan PGK, seperti gangguan mineral, tulang, anemia, peradangan, infeksi, tekanan darah tinggi, dan proteinuria (Kumar *et al.*, 2016; Indah Lestari *et al.*, 2020). Anemia sangat lazim ditemukan pada penyakit ginjal kronis (PGK) yang mempengaruhi hampir 5 juta pasien PGK di Amerika Serikat sekitar 15% dari seluruh populasi PGK. Defisiensi zat besi sangat lazim pada PGK dan merupakan mekanisme utama yang mendasari anemia PGK. Hepsidin adalah hormon peptida antimikroba yang mengatur homeostasis besi dengan menghalangi penyerapan besi dalam usus dan effluks zat besi dari makrofag dan penyimpanan pada hepatosit (Panwar *et al.*, 2018). Peningkatan kadar hepsidin juga meningkatkan penyerapan besi dalam sel-sel dari sistem retikuloendotelial, sehingga membatasi ketersediaan zat besi untuk sintesis eritropoiesis dan hemoglobin. Berdasarkan hasil penelitian, vitamin D baru-baru ini telah terbukti mengatur sintesis hepsidin melalui inhibisi pada transkripsi langsung dari ekspresi hepsidin. Studi in vitro terbaru menunjukkan peran vitamin D dalam menurunkan regulasi baik sitokin pro-inflamasi dan hepsidin serum (Smith and Tangpricha, 2015; Panwar *et al.*, 2018). walaupun telah diteliti di beberapa tempat mengenai hubungan antara kadar vitamin D serum dengan kadar hepsidin serum

dengan penyakit ginjal kronik pada populasi dewasa, namun masih menunjukkan hasil yang berbeda. Dengan mempertimbangkan hasil tersebut, maka penelitian ini **penting** untuk dilakukan khususnya pada populasi anak.

Pada beberapa penelitian konsentrasi hepcidin serum ditemukan meningkat pada PGK, dan memainkan peran penting dalam pengembangan anemia pada PGK dengan mengurangi bioavailabilitas besi untuk eritropoiesis (Smith *et al.*, 2017; Panwar *et al.*, 2018). Suplemen vitamin D juga telah dikaitkan dengan lamanya terapi-stimulating agent eritropoiesis (ESA) yang diperlukan untuk mempertahankan hemoglobin, menunjukkan bahwa vitamin D berperan dalam eritropoiesis (Altemose *et al.*, 2018). melihat bahwa vitamin D dan Hepcidin berperan dalam eritropoiesis terkait dengan anemia renal pada penyakit ginjal kronik maka **perlu** dilakukan penelitian tentang hubungan antara kadar vitamin D dan hepcidin serum penyakit ginjal kronik pada anak.

Sampai saat ini penelitian mengenai hubungan antara kadar vitamin D serum dengan kadar hepcidin serum pada anak dengan penyakit ginjal kronik belum masif dilakukan di Indonesia dan saat ini **belum pernah** ada penelitian serupa khususnya di Makassar, sehingga penelitian ini diharapkan dapat menambah khazanah ilmu pengetahuan, digunakan sebagai referensi dan dasar dilakukannya penelitian-penelitian lanjutan, dan sebagai pertimbangan perlunya

perbaiki gizi dan suplementasi vitamin D khususnya pada anak yang anemia dengan penyakit ginjal kronik.

I.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang diatas, maka dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut :

1. Apakah terdapat hubungan antara kadar vitamin D dan hepcidin serum penyakit ginjal kronik pada anak?
2. Berapa besar korelasi antara kadar vitamin D dan hepcidin serum penyakit ginjal kronik pada anak?

I.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk menganalisis hubungan antara kadar vitamin D dan hepcidin serum penyakit ginjal kronik pada anak.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengukur kadar Vitamin D serum pada PGK.
2. Mengukur kadar hepcidin PGK pada anak dengan defisiensi vitamin D.
3. Mengukur kadar hepcidin PGK pada anak dengan insufisiensi vitamin D.
4. Mengukur kadar hepcidin PGK pada anak dengan sufisiensi vitamin D.
5. Membandingkan kadar hepcidin PGK antara anak dengan dan tanpa defisiensi vitamin D.

6. Menentukan hubungan antara kadar vitamin D dan hepcidin serum PGK pada anak.
7. Menentukan korelasi antara kadar vitamin D dan hepcidin serum PGK pada anak.

I.4 Hipotesis Penelitian

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah:

1. Kadar hepcidin serum berbeda secara signifikan antara anak dengan defisiensi dan tanpa defisiensi Vitamin D penyakit ginjal kronik pada anak.
2. Terdapat korelasi antara kadar vitamin D dengan hepcidin serum penyakit ginjal kronik pada anak.

I.5. Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Perkembangan Ilmu Pengetahuan

- a. Memberikan informasi ilmiah tentang hubungan kadar hepcidin dalam serum pada anak PGK yang mengalami defisiensi vitamin D.
- b. Data penelitian ini dapat menjadi dasar penelitian lebih lanjut untuk menilai pengaruh suplementasi vitamin D PGK pada anak dalam menurunkan kadar hepcidin.

1.5.2. Manfaat untuk Institusi

- a. Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan masukan informasi dalam menyusun kebijakan dan strategi program-program

kesehatan terutama yang berhubungan dengan pelayanan kesehatan masyarakat khususnya penyakit ginjal kronik pada anak.

- b. khususnya Rumah Sakit adalah data dan hasil yang diperoleh dari penelitian dapat dijadikan suatu tolak ukur serta upaya Rumah Sakit dalam meningkatkan kualitas pelayanan.

1.5.3. Manfaat untuk pengembangan/pemecahan masalah medis

- a. Memberikan informasi dan membantu klinisi dalam tatalaksana pasien untuk mengurangi dan mencegah risiko dan komplikasi penyakit yang bisa terjadi pada anak anemia dengan PGK terutama yang berhubungan dengan defisiensi vitamin D.
- b. Dapat menurunkan angka kesakitan dan kematian yang berhubungan dengan penyakit kronik akibat defisiensi vitamin D pada anak yang anemia dengan PGK.
- c. Hasil penelitian ini dapat menjadi pertimbangan perlunya perbaikan gizi dan suplementasi vitamin D khususnya pada anak yang anemia dengan PGK.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Penyakit Ginjal Kronik

II.1.1. Definisi

PGK merupakan suatu kumpulan gejala klinis yang memiliki karakteristik penurunan fungsi ginjal secara bertahap selama beberapa waktu. Berdasarkan *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO), PGK merupakan suatu abnormalitas pada struktur ginjal maupun fungsi ginjal yang terjadi lebih dari 3 bulan dan berdampak pada kesehatan, dengan beberapa keadaan sebagai berikut, yakni penurunan *glomerular filtration rate* (GFR) $<60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{ m}^2$, dan atau adanya marker kerusakan ginjal (Van Biljon and Meyers, 2015; Becherucci *et al.*, 2016).

Definisi ini telah diformulasikan untuk populasi dewasa yang telah diketahui bahwa PGK merupakan salah satu permasalahan kesehatan yang sering terjadi, namun pedoman KDIGO tidak secara penuh dapat diaplikasikan pada populasi pediatri. Walaupun memiliki dasar fisiopatologik yang sama dengan populasi dewasa, namun pada beberapa hal memiliki pengelompokan yang berbeda (Van Biljon and Meyers, 2015; Becherucci *et al.*, 2016).

PGK pada pediatri memiliki gambaran klinis yang spesifik dan sangat unik berdasarkan umur dari anak tersebut. Sebagai tambahan, beberapa gambaran tipikal PGK pada pediatri, seperti etiologi atau

komplikasi kardiovaskular, tidak hanya mempengaruhi masa kecil pasien, namun juga memiliki dampak saat pasien tersebut telah dewasa. Dampak ini sering kali tidak dikenali oleh karena itu tidak dapat diabaikan. PGK juga memiliki dampak yang besar terhadap psikologi pasien dan keluarga pasien (Van Biljon and Meyers, 2015; Becherucci *et al.*, 2016).

II.1.2. Epidemiologi

PGK didefinisikan sebagai suatu proses yang berlangsung terus-menerus dan bukan merupakan suatu perubahan fungsi yang berdiri sendiri, baik pada populasi dewasa maupun anak. Hal ini yang membuat epidemiologi PGK menjadi sulit untuk diteliti. Data epidemiologik dari PGK juga dapat tidak sesuai dengan insidensi dan prevalensi sesungguhnya, oleh karena secara klinis PGK sering kali asimptomatik, terutama pada tahap awal. Pendataan PGK pada anak biasanya terbatas pada kelompok populasi tertentu (Nayak and Khare, 2017; Fraser and Blakeman, 2018).

Terdapat peningkatan signifikan terhadap prevalensi PGK secara global pada beberapa tahun belakangan ini. Hal ini mungkin diakibatkan oleh karena deteksi dini dari kasus selama masa kanak-kanak dan angka kelangsungan hidup yang semakin panjang oleh karena kemudahan dalam dialisis dan transplantasi saat ini. Prevalensi anak dengan *end stage renal disease* (ESRD) berkisar antara 65 sampai 85 juta per populasi berdasarkan usia [*per million age related population* (pmarp)] berdasarkan data dari negara barat (Nayak and Khare, 2017; Fraser and Blakeman, 2018).

Sampai pada tahun 2008, insidensi anak dengan usia kurang dari 20 tahun yang menerima *renal replacement therapy* (RRT) adalah sekitar 9 pmarp secara menyeluruh. Etiologi dari PGK bervariasi. *Congenital Anomaly of Kidney and Urinary Tract* (CAKUT) adalah penyebab PGK yang paling umum pada anak, diikuti dengan glomerulonefritis kronik dan nefropati yang diwariskan. Sementara pada populasi dewasa, glomerulonefritis kronik mendominasi. Oleh karena itu, evaluasi saluran kemih pada anak sangatlah penting diantara seluruh kasus anak untuk menilai reversibilitas, untuk mengurangi angka kejadian infeksi dan transplantasi. Data terkini menunjukkan anak dengan obesitas, prematur, lahir dengan berat lahir yang kurang, dan bayi dengan ukuran kecil selama masa kandungan lebih mudah untuk terkena PGK ketika menjadi dewasa (Nayak and Khare, 2017; Fraser and Blakeman, 2018).

II.1.3. Etiologi

Penyebab utama PGK pada anak berbeda dari penyebab PGK pada populasi dewasa. Faktanya penyebab utama PGK pada anak ialah CAKUT, steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS), kronik glomerulonefritis dan siliopati renal. Penyebab yang jarang terjadi pada anak termasuk mikroangiopati trombotik (khususnya atipikal sindrom uremik hemolitik), nefrolitiasis, Wilms tumor, penyakit infeksi dan intersisial dan lainnya seperti tampak pada tabel 1. Penyebab struktural lebih mendominasi pada anak dengan usia muda. Penurunan jumlah nefron

pada anak yang lahir dengan berat lahir rendah dan kecil masa kehamilan merupakan faktor penting terjadinya PGK (Becherucci *et al.*, 2016).

Kelainan malformasi kongenital dikarakteristikan dengan progresi yang lambat menuju tahap ESRD jika dibandingkan dengan kelainan glomerular, sehingga proporsi kelainan glomerular meningkat pada kelompok pasien dengan derajat yang lebih parah pada PGK. Penyebab PGK pada anak dapat dibagi menjadi primer dan sekunder. Primer apabila tidak terdapat penyakit sistemik yang mendasari, dan sekunder apabila terdapat penyakit sistemik yang mendasari PGK. Penyebab PGK paling sering terjadi pada anak, ialah CAKUT seperti uropati obstruktif dan nefropati refluks, hipoplastik/diplastik ginjal, glomerulosklerosis fokal segmental primer (sindrom nefrotik), sindrom uremik hemolitik, glomerulonefritis kompleks imun/glomerulonefritis kronik, nefropati yang diwariskan seperti penyakit polikistik ginjal, serta penyebab lain yang cukup jarang terjadi seperti penyakit ginjal terkait dengan obat atau racun (Van Biljon and Meyers, 2015; Becherucci *et al.*, 2016).

	Frequency as cause of CKD [12, 13, 26]	Aetiology	Proportion of cases of CKD determined by specific diagnostic sub-groups [26]	Frequency as cause of ESRD [12-15, 19]
Glomerular diseases	6.8-20.5%	SRNS	10.4%	15.2-24.3%
		Glomerulonephritis	8.1%	
		Thrombotic microangiopathies (aHUS)	2.0%	
Structural and other	56-57.6%	CAKUT	49.1%	38.3-39.5%
		Ciliopathies	5.3%	
		Nephrolithiasis, nephrocalcinosis	1.6%	

Tabel 2.1. Frekuensi kelompok diagnostik berbeda pada anak PGK dan ESRD (Van Biljon and Meyers, 2015).

II.1.4. Hubungan PGK terhadap Kelainan Mineral Serta Tulang

Hubungan diantara PGK serta kelainan mineral dan tulang merupakan kelainan sistemik dari metabolisme mineral dan tulang oleh karena PGK, yang didefinisikan dengan hadirnya 1 atau lebih keadaan berikut: abnormalitas pada kalsium, fosfat, hormon paratiroid atau metabolisme vitamin D; abnormalitas histologi tulang, pertumbuhan linear, atau kekuatan; kalsifikasi vaskular atau jaringan lunak. Perubahan secara histologik yang dapat terlihat pada pasien PGK terkait dengan keadaan ini adalah renal osteodistrofi. Ginjal merupakan tempat utama ekskresi fosfat dan 1 α -hidroksilase dari vitamin D (Becherucci *et al.*, 2016).

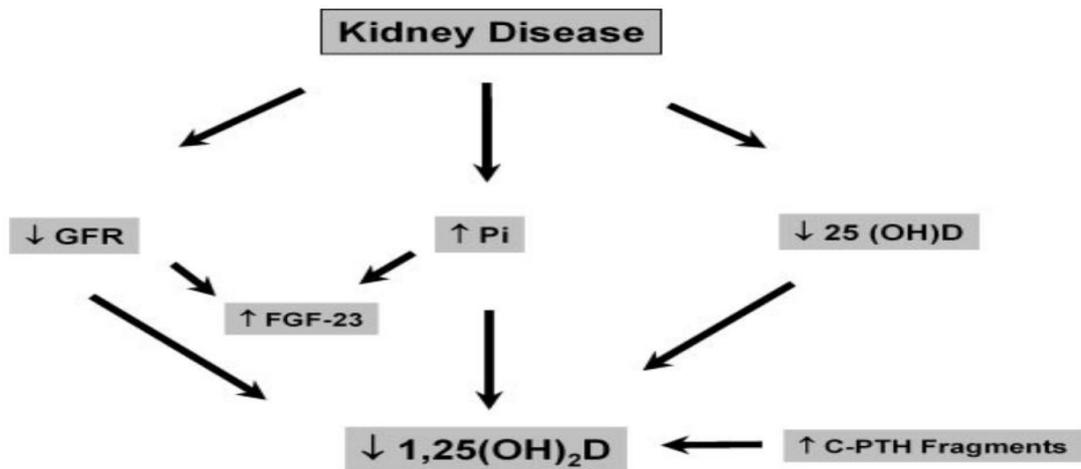
Pasien PGK cenderung menjadi hiperfosfatemia sebagai akibat dari jumlah 1,25-dihidroksivitamin D yang tidak adekuat yang menggambarkan pengurangan sintesis dari jaringan parut parenkim. Sebagai tambahan, ekskresi fosfat menjadi berkurang. Keadaan ini menyebabkan level kalsium dalam serum menjadi turun sehingga menginduksi sekresi hormon paratiroid (hiperparatiroid sekunder). Hiperparatiroid sekunder terjadi oleh karena defisiensi 1,25-dihidroksivitamin D ditambah dengan hiperfosfatemia menginduksi terjadinya kelainan terhadap kelainan pergantian tulang dan mineralisasi (Pirojsakul, Mathews and Seikaly, 2015; Becherucci *et al.*, 2016).

Fibroblast growth factor-23 (FGF-23) merupakan hormon yang terdapat disirkulasi dan berasal dari tulang yang bekerja menghambat reabsorpsi fosfat pada ginjal dan menekan sintesis dari 1,25-

dihidroksivitamin D. FGF-23 yang bersirkulasi meningkat secara signifikan pada pasien dengan PGK. hormon ini bekerja dengan menormalisasi kadar fosfat didalam serum dan menekan produksi dari 1,25-dihidroksivitamin D, sehingga menimbulkan dampak patologik, yakni hiperparatiroid sekunder (Pirojsakul, Mathews and Seikaly, 2015; Becherucci *et al.*, 2016).

Hormon paratiroid memiliki efek fosfaturik. Hormon ini meningkatkan level kalsium didalam tubuh dengan cara meningkatkan resorpsi tulang dan 1 α -hidroksilasi dari 25-hidroksi vitamin D yang disintesis dihati. Hiperparatiroidisme sekunder sering kali menimbulkan perubahan arsitektur tulang sebelum level fosfat didalam serum abnormal, sehingga hal ini mengindikasikan bahwa terapi pengikat fosfar harus dimulai saat kecepatan GFR menurun dibawah 50 mL/min/1.73 m² (Pirojsakul, Mathews and Seikaly, 2015; Becherucci *et al.*, 2016).

Sehingga nefrologis harus waspada terhadap pengobatan efektif pada pasien PGK dengan kelainan metabolisme mineral dan tulang, oleh karena efeknya juga berdampak pada penyakit kardiovaskular. Hal ini dikarenakan efek dari fosfat yang juga merupakan toksin yang kuat terhadap pembuluh darah, oleh karena sifatnya maupun melalui efeknya pada PTH maupun FGF-23 (Pirojsakul, Mathews and Seikaly, 2015; Becherucci *et al.*, 2016).



Gambar 2.1. Diagram mekanisme yang terlibat dalam pembatasan kemampuan ginjal dalam mempertahankan level 1,25-dihidroksivitamin D pada PGK. Terdapat beberapa mekanisme terkait yang menyebabkan kadar 1,25-dihidroksivitamin D menurun pada PGK. Penurunan dari massa ginjal akan membatasi kuantitas dan aktivitas dari 1 α -hidroksilase yang diproduksi, sehingga mengurangi metabolit aktif dari vitamin D. Pengurangan GFR dapat mengurangi substrat yang akan dikatalisis oleh 1 α -hidroksilase, sehingga pada akhirnya membatasi ginjal dalam memproduksi 1,25-dihidroksivitamin D. GFR yang menurun akan membuat 25-hidroksivitamin D yang juga ikut dalam filtrasi glomerulus dengan cara berikatan dengan VDBP, akan dibawa menuju tubulus proksimal dimediasi reseptor megalin, terbatas untuk dikatalisis oleh 1 α -hidroksilase. Peningkatan P_i dan penurunan dari GFR akan diikuti dengan peningkatan FGF-23 pada PGK. Peningkatan FGF-23 akan secara langsung menekan 1 α -hidroksilase sehingga akan mempengaruhi kemampuan dari ginjal untuk mempertahankan 1,25 dihidroksivitamin D. Keadaan hiperfosfatemia juga akan secara langsung berkontribusi dalam menekan 1 α -hidroksilase. Faktor tambahan yang juga berkontribusi adalah fragmen ikatan C terminal pada rantai PTH, yang juga akan menekan aktivitas dari 1 α -hidroksilase. *C-PTH*, *C-terminal parathyroid hormone*; *FGF-23*, *fibroblast growth factor-23*; *P_i*, *phosphate*; *GFR*, *glomerular filtration rate* (Biljak *et al.*, 2017).

II.1.5. Hubungan PGK terhadap Metabolisme Besi

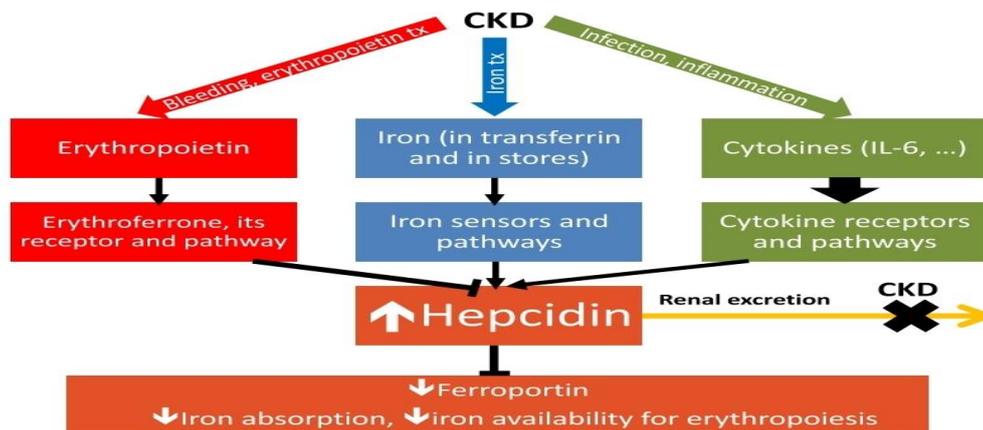
Metabolisme besi menjadi terganggu pada pasien PGK oleh berbagai mekanisme. Defisiensi besi telah ditemukan pada mayoritas pasien PGK non dialisis. Defisiensi besi yang terjadi kemungkinan merupakan konsekuensi dari penurunan absorpsi besi yang disebabkan oleh konsentrasi hepcidin yang tinggi, sebagaimana kehilangan besi yang

juga meningkat umumnya disebabkan oleh perdarahan saluran cerna. Konsentrasi hepcidin yang meningkat disebabkan oleh proses inflamasi yang terjadi pada berbagai patogenesis PGK, yang dapat terlihat melalui hubungan antara konsentrasi hepcidin serum dengan *C-reactive protein* (CRP) (Ganz and Nemeth, 2016).

Hepcidin bekerja dengan mengikat eksporter besi selular, yakni ferroportin. Ferroportin bekerja dengan memediasi semua aliran utama besi ke plasma dan cairan ekstraselular: pengiriman besi yang dikonsumsi dari enterosit duodenal ke plasma, pelepasan besi daur ulang dari makrofag splenik dan hepatic, dan pelepasan besi yang tersimpan dari hepatosit. Setelah hepcidin terikat pada ferroportin, ferroportin kemudian mengalami endositosis dan proteolisis intraselular. Hilangnya ferroportin dari permukaan sel akan mengurangi proses pelepasan besi selular ke plasma. Sementara itu, konsumsi besi oleh prekursor eritroid dan sel lain tetap terjadi, sehingga secara cepat besi ekstraselular yang berada pada level yang telah relatif kecil mengalami deplesi, hal ini yang menyebabkan hepcidin dapat menurunkan level besi plasma (hypoferremia) (Ganz and Nemeth, 2016).

Diperparah dengan penurunan pembersihan hepcidin oleh ginjal yang mengalami kelainan, sebagaimana tercermin dalam korelasi antara hepcidin dan GFR yang telah diperkirakan. Ketika pasien kemudian diterapi dengan hemodialisa dan dialisa peritoneal, maka stimulasi inflamasi tambahan akan mengambil peran dalam proses ini, termasuk

didalamnya infeksi intermiten yang terjadi dan paparan darah oleh material asing seperti kateter dan membran dialisis yang kemudian semakin meningkatkan level hepcidin (Ganz and Nemeth, 2016).



Gambar 2.2. Patogenesis disregulasi besi pada PGK. Gambar ini menunjukkan efek stimulasi dari hepcidin akibat inflamasi dan terapi besi, peningkatan efek hepcidin yang menurunkan GFR, dan efek supresif berlawanan dari eritropoietin dan eritroferon pada produksi hepcidin. Konsentrasi hepcidin yang cenderung tinggi memperparah pengurangan ferroportin pada permukaan membran sel dan menghambat penyerapan besi duodenal dan menghambat proses eritropoiesis (Ganz and Nemeth, 2016).

II.1.6. Diagnosis PGK

Pedoman yang dikeluarkan oleh *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) dalam diagnosis PGK mengajukan beberapa kriteria, diantaranya terdapat abnormalitas pada struktur atau fungsi ginjal selama lebih dari 3 bulan, yang berdampak terhadap kesehatan pasien, dan diikuti oleh beberapa keadaan, yakni pengurangan GFR <60 mL/min/1,73 m², dan/atau adanya petanda kerusakan ginjal. Petanda kerusakan ginjal termasuk beberapa hal berikut, yakni proteinuria (dipstik urin ≥2+ atau rasio protein urin : kreatinin 5 kali diatas batas nilai normal), kelainan sedimen urin, elektrolit dan kelainan lain yang disebabkan oleh kelainan tubular, abnormalitas histologik, kelainan struktural yang dideteksi dengan

pencitraan, riwayat transplantasi ginjal (Van Biljon and Meyers, 2015; Becherucci *et al.*, 2016).

Terdapat beberapa pertimbangan dalam mendiagnosis anak dengan PGK. Definisi yang telah disebutkan diatas terkait dengan kriteria diagnosis dari PGK oleh KDIGO, GFR $<60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ tidak dapat diaplikasikan pada anak dengan usia dibawah 2 tahun, oleh karena perlu dilakukan penyesuaian nilai GFR berdasarkan usia. Fungsi ginjal yang matang akan diperoleh oleh seorang anak pada usia 2 tahun. Pada infant dibawah atau sama dengan 3 bulan, durasi PGK diatas 3 bulan tidak dapat digunakan (Van Biljon and Meyers, 2015; Becherucci *et al.*, 2016).

a) Kategori GFR dan proteinuria

Perhitungan GFR merupakan petanda fungsional terbaik yang dapat mewakili gambaran keseluruhan fungsi ginjal. Metode ideal untuk memperkirakan GFR adalah pembersihan inulin. Namun, pengukuran pembersihan inulin membutuhkan infus inulin intravena yang konstan dan pengumpulan urin serial melalui kateter kandung kemih. Pada anak, GFR dihitung dengan menggunakan rumus Schwartz yang telah dimodifikasi: $[\text{konstanta (k) x tinggi (cm)}] / \text{kreatinin serum (mikromol/L)}$ (mL/min/1,73 m^2) dan kategori dari GFR dapat dilihat pada tabel 2. Dipstik urin yang positif terhadap proteinuria harus dikonfirmasi dengan pengukuran proteinuria secara kuantitatif (dihitung dengan rasio urin:protein:kreatinin (g/mmol) pada sampel urin). Tabel 3 akan menunjukkan kategori proteinuria yang dapat diaplikasikan pada anak (Van Biljon and Meyers, 2015; Becherucci *et al.*, 2016).

Proteinuria telah dikenal berhubungan dengan keparahan PGK pada populasi dewasa. Pada populasi anak, terdapat percobaan kontrol acak dengan diet rendah protein terhadap progresi PGK. Hasil yang didapatkan dari percobaan tersebut, yakni tidak terdapat keuntungan dari diet rendah protein dalam memperlambat progresi dari kejadian PGK. Proteinuria dipengaruhi oleh usia, seperti halnya infant memiliki jumlah protein glomerular maupun tubular yang lebih banya keluar diurin, selain itu juga dipengaruhi oleh proses patologi yang mendasari, dan derajat dari PGK. Proteinuria akan semakin berkembang pada pasien PGK dan menjadi petanda serta faktor risiko keparahan dari penyakit (Van Biljon and Meyers, 2015; Becherucci *et al.*, 2016).

Tabel 2.2. Kategori GFR (Van Biljon and Meyers, 2015; Becherucci *et al.*, 2016).

Kategori GFR	GFR (mL/min/1.73 m ²)
G1	≥ 90
G2	60-89
G3a	45-59
G3b	30-44
G4	15-29
G5	<15

Tabel 2.3. Kategori proteinuria yang dapat diaplikasikan pada anak (Van Biljon and Meyers, 2015; Becherucci *et al.*, 2016).

Kategori	Rasio Protein:Kreatinin (g/mmol)	Keterangan
P1	<0.02	Normal
P2	>0.02-<0.2	Peningkatan sedang, bukan rentang nefrotik
P3	≥0.2	Proteinuria dalam rentang nefrotik

b) Riwayat Medis

PGK yang didapat umumnya merupakan penyakit yang tenang dan tanpa gejala, dan mungkin akan bergejala pada derajat yang lebih parah. Gejala yang tampak sering kali tidak spesifik, biasanya pada infant akan tampak masalah pada proses pemberian makanan. Pertumbuhan yang terganggu merupakan gambaran tunggal yang paling umum dan paling universal pada semua anak. Pada infant dengan CAKUT, kelainan pada ginjal mungkin ditemukan saat pemeriksaan *ultrasound* rutin antenatal selama kehamilan. Pada anak dengan usia yang lebih tua, diagnosis ditegakkan dari keadaan patologik yang ditemukan dengan tidak sengaja (Van Biljon and Meyers, 2015; Nayak and Khare, 2017).

Penggalian riwayat medis pada pasien harus dimulai dari riwayat antenatal, juga termasuk didalamnya periode perinatal dan infant, serta riwayat penyakit terdahulu lainnya dan berkonsentrasi pada gejala yang dialami terkait dengan sistem organ utama dalam tubuh. Hal penting yang dapat ditemukan dalam riwayat antenatal terkait dengan CAKUT pada fetus, ialah oligohidramnion, penyakit maternal (seperti hipertensi (HT), infeksi, diabetes melitus), dan paparan terhadap obat (seperti *non-steroidal anti-inflammatory drugs* (NSAIDs) dan *angiotensin-converting enzyme* (ACE) *inhibitors*) (Van Biljon and Meyers, 2015; Nayak and Khare, 2017).

Pemindaian *ultrasound* antenatal yang rutin dilakukan pada unit maternal dan fetal, merupakan alat yang penting dalam mendiagnosa

CAKUT sebelum infant menjadi bergejala. Idealnya setiap wanita hamil minimal satu kali melakukan pemindaian *ultrasound* antenatal selama hamil, sebagaimana dianjurkan pada banyak negara berkembang. Penyakit ginjal memiliki keluhan yang tidak spesifik, dan hal ini berperan dalam keterlambatan penegakkan diagnosis. Orang tua sering kali sulit untuk mengingat kembali permulaan munculnya gejala oleh karena sifat penyakit yang timbul perlahan-lahan (Van Biljon and Meyers, 2015; Nayak and Khare, 2017).

c) Pemeriksaan Fisis dan lanjutan

Penilaian longitudinal terhadap berat badan, panjang badan dan lingkar kepala yang diplot pada sebuah diagram pertumbuhan, merupakan hal yang penting saat mengevaluasi kesehatan anak. Pemeriksaan fisik menyeluruh harus dilakukan, termasuk pengukuran tekanan darah. Hipertensi pada anak didefinisikan sebagai tekanan sistolik dan/atau diastolik yang lebih dari atau sama dengan persentil 95 berdasarkan usia, jenis kelamin dan persentil tinggi badan (Van Biljon and Meyers, 2015; Becherucci *et al.*, 2016; Fraser and Blakeman, 2018).

Gambaran klinis lainnya yang tampak pada anak, termasuk gambaran dismorfik dari sindrom tipikal yang berkaitan dengan CAKUT, misalnya sindrom *Eagle-Barrett*. Selain itu, takipneu pada anak juga dapat memberikan gambaran adanya kegagalan napas akut sebagai kompensasi dari asidosis metabolik, tanda-tanda anemia kronik juga dapat ditemukan, penyakit tulang dan mineral, seperti nyeri tulang dan

kelainan bentuk tulang, gejala uremia dan beberapa gambaran lainnya terkait dengan komplikasi yang dapat terjadi pada PGK (Van Biljon and Meyers, 2015; Becherucci *et al.*, 2016; Fraser and Blakeman, 2018).

Tes urin dipstik merupakan alat ukur yang bernilai dalam mendiagnosa penyakit glomerular. Tes urin dipstik tidak mendeteksi preteinuria tubular, sehingga rasio dari asam amino atau B2-mikroglobulin dan kreatinin perlu diukur. Jika terdapat proteinuria, maka rasio protein dan kreatinin perlu dihitung dengan menggunakan sampel urin pagi hari (nilai normal <0.002g/mmol). Jika tes urin dipstik menunjukkan leukosit dan nitrit, sampel urin yang steril harus diperiksa secara mikroskopi, kultur dan uji sensitivitas. Pemeriksaan mikroskopi pada sedimen urin memberikan informasi terhadap keberadaan sel darah merah dismorfik dan endapan sel darah merah, yang berguna dalam mendiagnosa glomerulonefritis. Pemindaian *ultrasound* pada ginjal penting dalam mendemonstrasikan ukuran ginjal (ginjal yang mengecil merupakan karakteristik PGK) dan eksklusi obstruksi saluran kemih (Van Biljon and Meyers, 2015; Becherucci *et al.*, 2016; Fraser and Blakeman, 2018).

II.1.7. Tatalaksana PGK terkait dengan Kondisi Komorbid

a) Anemia

Anemia merupakan kondisi komorbid yang paling umum pada pediatrik dengan PGK. Anemia telah dibuktikan berkorelasi dengan risiko rawat inap di rumah sakit. Berdasarkan laporan *North American Pediatric Renal Trials and Cooperative Studies Kidney* (NAPRTCS), sebanyak

2.779 pasien pediatrik yang mengalami PGK, 55% diantaranya mengalami anemia dengan hematokrit <33% dan dirawat di rumah sakit. Penyebab anemia pada anak dengan PGK diantaranya, defisiensi zat besi, kehilangan darah, defisiensi eritropoietin dan anemia oleh karena penyakit kronik (Pirojsakul, Mathews and Seikaly, 2015).

Beberapa hal ini memiliki dampak yang bervariasi pada beberapa stadium PGK. Defisiensi zat besi merupakan penyebab anemia yang menonjol pada awal stadium PGK, sedangkan defisiensi eritropoietin merupakan penyebab anemia yang lebih menonjol pada stadium akhir. Pasien anak dengan PGK seperti ini harus ditangani selama masih mengalami defisiensi zat besi sebelum menerima erythropoietin stimulating agent (ESA). Pada tahun 2013, KDIGO mempublikasikan rekomendasi baru terkait dengan target hemoglobin pada pasien pediatrik dengan PGK (Pirojsakul, Mathews and Seikaly, 2015).

Anemia didefinisikan sebagai konsentrasi hemoglobin <11.0 g/dl pada anak usia 0.5-5 tahun, <11.5 g/dl pada anak usia 5-12 tahun, dan <12.0 g/dl pada anak usia 12-15 tahun. Secara umum, anak dengan PGK membutuhkan dosis ESA permulaan yang lebih besar (200-300 unit/kg/minggu) jika dibandingkan dengan pasien PGK dewasa (100-150 unit/kg/minggu). Terapi ESA dengan konsentrasi hemoglobin lebih dari 13 g/dl tidak direkomendasikan oleh karena hal ini meningkatkan kejadian kardiovaskular pada populasi dewasa. Namun, untuk populasi anak belum

ada laporan terkait hal tersebut (Pirojsakul, Mathews and Seikaly, 2015; Ganz and Nemeth, 2016).

Pasien yang memerlukan dosis ESA lebih tinggi patut diselidiki terkait dengan kehilangan darah, defisiensi zat besi, hiperparatiroid sekunder, inflamasi dari penyakit dasar, dan lain sebagainya. Defisiensi vitamin D juga perlu menjadi diferensial diagnosis, sebagaimana terapi pada defisiensi vitamin D membuat menurunkan dosis ESA pada pasien anak dengan PGK. Hcpidin merupakan protein fase akut yang dihasilkan oleh hati, yang ditemukan meningkat pada pasien anak dengan PGK. Tingginya kadar hepcidin menghambat penyerapan zat besi dari saluran cerna dan menghambat pelepasan zat besi melalui proses inhibisi pada ferroportin. Namun, serum hepcidin didapatkan menurun pada pasien yang menjalani hemodialisa atau terapi ESA. Pengobatan yang menurunkan kadar hepcidin dengan perbaikan anemia sebagai efeknya belum pernah dilaporkan hingga saat ini (Pirojsakul, Mathews and Seikaly, 2015; Ganz and Nemeth, 2016).

Pengisian kembali simpanan zat besi didalam tubuh dengan harapan saturasi transferin dapat mencapai 20-30% merupakan hal yang perlu dicapai. Tatalaksana objektif dalam hal ini, ialah mempertahankan kadar hemoglobin sekitar 11-12 g/dl. Oleh karena adanya malabsorpsi relatif terhadap zat besi pada PGK, pemberian zat besi oral mungkin tidak cukup untuk mencapai kadar hemoglobin yang diharapkan, sehingga jalur pemberian zat besi secara parenteral dapat dipilih. Saat ini formulasi

zat besi (*Ferric citrate* dan *Sucroferric Oxyhydroxide*) memiliki tujuan ganda, yakni untuk mengisi simpanan zat besi dan sebagai pengikat fosfat. Penelitian menunjukkan *ferric citrate* lebih superior dalam membawa zat besi, namun terdapat risiko peningkatan absorpsi aluminium dan toksisitas dari sitrat (Pirojsakul, Mathews and Seikaly, 2015).

b) Penyakit kardiovaskular

Anak dengan PGK memiliki risiko terkait dengan penyakit kardiovaskular. Pada pasien PGK terdapat peningkatan aktivitas simpatik yang berhubungan dengan peningkatan risiko kardiovaskular. Penyebab kematian oleh karena penyakit kardiovaskular pada anak berbeda dengan dewasa. Pada populasi dewasa, penyakit arteri koroner dan gagal jantung kongestif menjadi penyebab utama, sementara pada anak, kardiomiopati dan aritmia merupakan penyebab tersering. Dislipidemia juga sebagai faktor risiko terjadinya penyakit kardiovaskular. Penelitian menunjukkan bahwa 45% anak dengan PGK mengalami dislipidemia. Oleh karena itu, direkomendasikan untuk dilakukan penyaringan pada anak dengan PGK, terutama pada anak dengan *body mass index* (BMI) yang tinggi, GFR rendah dan mengalami proteinuria nefrotik (Pirojsakul, Mathews and Seikaly, 2015; Ganz and Nemeth, 2016).

c) Pertumbuhan

Pertumbuhan linear yang buruk merupakan komplikasi yang dapat terlihat akibat PGK. Etiologi dari gangguan pertumbuhan multi faktorial.

Aksis hormon pertumbuhan-pituitari harus dipertahankan. Penyebab utama hal ini pada stadium akhir dari PGK, yakni rendahnya bioavailabilitas dari *insulin-like growth factor 1* (IGF-1) oleh karena menurunnya *insulin-like growth factor binding protein 3* (IGF-BP3) dan peningkatan protein pengikat lainnya. Faktor lain yang berkontribusi terhadap gangguan pertumbuhan pada anak dengan PGK, termasuk protein energi malnutrisi, asidosis metabolik, malnutrisi, renal osteodistrofi, dan medikasi seperti steroid. Perlu ditekankan bahwa PGK pada stadium 3 hingga 5, gangguan pertumbuhan terjadi oleh karena resistensi dan bukan karena defisiensi (Pirojsakul, Mathews and Seikaly, 2015; Ganz and Nemeth, 2016).

Dosis farmakologi dari *recombinant human growth hormone* (rhGH) dapat memperbaiki pertumbuhan linear. Anak perlu mendapatkan pencitraan konvensional pada panggul dan pergelangan tangan guna mengetahui umur tulang sebelum memulai terapi. Laporan dari NAPRTCS menunjukkan terapi jangka panjang dengan rhGH selama 2.5 tahun meningkatkan kecepatan pertumbuhan tinggi badan dan dapat ditoleransi tanpa adanya peningkatan progresi dari PGK dan tidak berdampak pada BMI. *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) merekomendasikan dosis rhGH 0.005 mg/kg/hari atau 30 IU/m²/minggu secara injeksi sub kutan dengan pemantauan ketat terhadap kalsium, fosfat, PTH, dan alkalin fosfatase (Pirojsakul, Mathews and Seikaly, 2015; Ganz and Nemeth, 2016).

d) Kelainan mineral dan tulang

PGK menyebabkan kelainan regulasi dari metabolisme mineral dengan adanya perubahan pada sistem skeletal dan kardiovaskular, yang saat ini dikenal dengan istilah *PGK-mineral bone disorder* (PGK-MBD). Hiperparatiroidisme yang terjadi sebagai akibat sekunder dari defisiensi 1,25-dihidroksivitamin D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) dikombinasikan dengan hiperfosfatemia menginduksi pergantian tulang dan mineralisasi yang abnormal. Tatalaksana termasuk dengan mengurangi konsumsi mikronutrien fosfat, konsumsi pengikat fosfat dan konsumsi vitamin D yang teraktivasi (Al-Badr and Martin, 2008).

Penelitian terkini menemukan bahwa penyakit ginjal memiliki korelasi terhadap kejadian insufisiensi atau defisiensi vitamin D. Nilai 25-hidroksivitamin D <30 ng/ml merupakan nilai yang berada dibawah batas normal, dan ini ditemukan pada kebanyakan pasien dengan PGK. Pasien dengan proteinuria parah memiliki nilai yang lebih rendah. Hal ini menunjukkan bahwa hiperparatiroidisme sekunder yang terjadi pada PGK berhubungan erat dengan konsentrasi 25-hidroksivitamin D <30 ng/ml. Terdapat hubungan positif antara level 25-hidroksivitamin D dengan 1,25-dihidroksivitamin D (Andress, 2006; Al-Badr and Martin, 2008).

Ketika level dari 25-hidroksivitamin D meningkat oleh terapi, maka akan terjadi peningkatan level 1,25-dihidroksivitamin D. Adanya korelasi antara level 25-hidroksivitamin D yang rendah dengan kejadian hiperparatiroidisme pada pasien PGK, maka direkomendasikan pada

pasien PGK yang disertai dengan hiperparatiroidisme untuk dilakukan pengukuran terhadap level 25-hidroksivitamin D, dan apabila ditemukan <30 ng/ml maka inisial terapi perlu dilakukan untuk mengoreksi dan mengontrol hiperparatiroidisme (Andress, 2006; Al-Badr and Martin, 2008).

Khususnya pada pasien derajat 2 dan 3 pada PGK, dengan adanya hiperparatiroidisme dan kadar 25-hidroksivitamin D <30 ng/ml, maka direkomendasikan untuk diberikan preparat vitamin D seperti ergokalsiferol dengan dosis yang cukup untuk menaikkan kadar 25-hidroksivitamin D >30 ng/ml. Vitamin D₂ atau D₃ tidak memiliki aktivitas biologik signifikan didalam tubuh dan harus dimetabolisme menjadi bentuk aktif 1,25-dihidroksivitamin D. Perbedaan antara ergokalsiferol (vitamin D₂) dan kolekalsiferol (vitamin D₃) terhadap derajat respon dari level 25-hidroksivitamin D belum diteliti pada pasien PGK. Pembatasan asupan fosfat mungkin berguna pada stadium awal PGK dalam mengontrol perkembangan hiperparatiroidisme. Pembatasan protein tidak boleh terlalu ketat untuk mencegah terjadinya malnutrisi (Andress, 2006; Al-Badr and Martin, 2008).

Suplementasi kalsium dan penggunaan pengikat fosfat, serta penggunaan sterol vitamin D, seperti kalsitriol, prohormon vitamin D seperti al fakalsidol dan dokserkalsiferol, dan analog vitamin D seperti parikalsitol. Pada penyakit ginjal tahap selanjutnya, penggunaan aktif sterol vitamin D terbukti sangat efektif dalam mengontrol

hiperparatiroidisme. Intervensi dengan menggunakan vitamin D aktif tampaknya berhubungan dengan perbaikan hasil keluaran. Analog vitamin D merupakan molekul vitamin D aktif yang dengan modifikasi rantai sampingan atau perubahan pada cincin rantai, yang memiliki efek dalam menekan hormon paratiroid dan meminimalisir efek dari kalsium dan fosfat (Andress, 2006; Al-Badr and Martin, 2008).

e) Aspek neurokognitif

Kerentanan sistem saraf pusat menjadi atrofi, keterlambatan konduksi dan defisit fungsi kognitif spesifik telah diidentifikasi pada pasien PGK. Anak dengan PGK menunjukkan hasil yang kurang memuaskan pada tes yang telah terstandarisasi dalam menilai intelegensi dan pencapaian akademik jika dibandingkan dengan sebayanya. Laporan terkini menyatakan bahwa pasien PGK ringan-sedang, durasi penyakit jika dibandingkan dengan perkiraan GFR memiliki relasi terkait dengan gangguan pemusatan perhatian dan kontrol inhibisi. Pada anak dengan PGK juga ditemukan lebih cenderung untuk mengalami depresi (Kaspar, Bholah and Bunchman, 2016).

II.2. Hecpidin

II.2.1. Struktur dan Metabolisme Hecpidin

Bentuk hecpidin yang beredar secara bioaktif adalah 25 asam amino. Degradasi dari ujung N-terminal membuat struktur isoform yang lebih kecil dari dengan makna yang belum diketahui (hecpidin-24,-23,-22 dan -20). Bentuk isoform ini biasanya muncul pada suatu penyakit dengan

level hepcidin-25 yang meningkat, termasuk PGK dan sepsis. Hepcidin yang beredar berikatan dengan α -2-makroglobulin dan albumin, tetapi jumlah pengikatan bervariasi dari <3% sampai 89% dari jumlah keseluruhan (Girelli, Nemeth and Swinkels, 2016).

Dampak dari pengikatan pada aktivitas hepcidin atau kadarnya masih belum jelas hingga saat ini. Hepcidin secara cepat diekskresikan oleh ginjal dan direabsorpsi pada tubulus proksimal oleh proses endositosis dengan media megalin. Namun, kadar hepcidin pada urin secara umum berkorelasi dengan kadar hepcidin pada serum, kecuali pada penyakit ginjal. Meskipun begitu pengukuran kadar hepcidin pada urin dapat digunakan pada beberapa kondisi tertentu, seperti pengukuran non invasif pada anak, penyaringan pada keadaan dengan keterbatasan sarana, atau memprediksi gagal ginjal akut (Girelli, Nemeth and Swinkels, 2016).

Hepcidin merupakan protein bakterisidal yang dihasilkan oleh hati. Protein ini merupakan hormon regulator dari zat besi yang dirancang untuk homeostasis dari zat besi. Secara struktur, protein ini kaya akan sistein dan merupakan peptida kationik. Hepcidin dapat diekstraksi secara langsung dari urin manusia dan ultrafiltrasi plasma. Gen peptida antimikrobia dari hepcidin [*Hepcidin Antimicrobial Peptide* (HAMP)] manusia ditemukan pada kromosom 19q13, dengan panjang 2.637 pasangan basa yang terdiri dari 2 intron dan tiga ekson. Gen ini diekspresikan pada banyak tempat, diantaranya otak, hati, medula

spinalis, paru-paru, jantung, otot skelet, usus, lambung, pankreas, testis, sel adiposa dan makrofag (Saneela *et al.*, 2019; Santos-Silva *et al.*, 2019).

Proses setelah translasi hepcidin dimediasi oleh furin konvertase prohomon hepatik. Hepcidin diproduksi sebagai protein prekursor yang mengalami dua proses pemotongan dan secara cepat disekresi ke dalam sel. Bentuk bioaktif dari hepcidin memiliki 4 ikatan disulfida, Hepcidin-22 dan hepcidin-20, memiliki 2 peptida yang lebih pendek pada bagian terminus, dan ditemukan kurang aktif. Hepcidin dalam rentang 5%-95% pada manusia yang sehat ditemukan dengan konsentrasi 29-254 ng/ml pada pria dan 17-286 ng/ml pada perempuan (Saneela *et al.*, 2019; Santos-Silva *et al.*, 2019).

Pengikatan hepcidin pada protein pengangkut besi, yakni ferroportin, mengatur efluks besi pada sel dan menyebabkan internalisasi dan degradasi lisosomal pada enterosit duodenal dan makrofag. Proses pengikatan ini membutuhkan 5 N-terminal asam amino pada molekul hepcidin. Dengan cara ini, mekanisme umpan balik negatif pada penyerapan zat besi pada saluran cerna dan pelepasan zat besi dari makrofag ke dalam plasma, keduanya diatur oleh hepcidin yang bersirkulasi (Saneela *et al.*, 2019; Santos-Silva *et al.*, 2019).

II.2.2. Fisiologi Hepcidin

Hepcidin berperan dalam menurunkan penyerapan dari zat besi sehingga induksi dari hepcidin terjadi sebagai respon dari inflamasi dan penyimpanan dari zat besi. Regulasi dari hepcidin berfokus pada reseptor

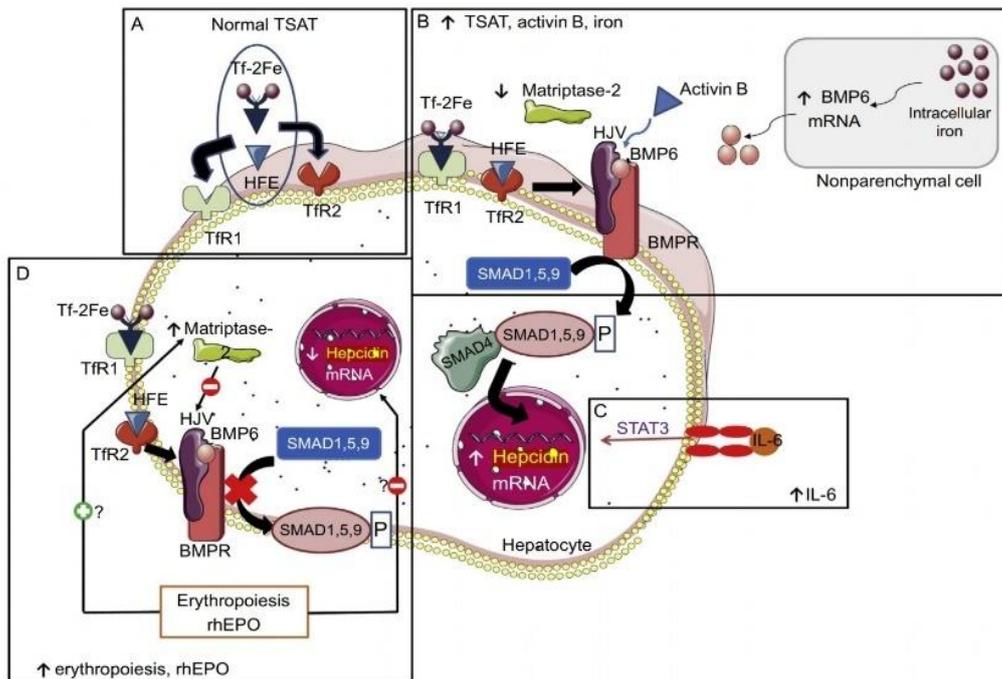
bone morphogenetic protein (BMP), jalur pensinyalan dan protein tambahan dari sel endotelial sinusoidal hepar, yakni BMP-6, yang berfungsi sebagai pengatur utama dari hepcidin. Dua reseptor transferrin, yakni TfR1 dan TfR2, yang berfungsi merasakan kadar zat besi dalam plasma lalu membawa informasi tersebut pada kompleks reseptor BMP melalui protein tambahan haemokromatosis (HFE) dan haemojuvelin (HJV) (Saneela *et al.*, 2019; Santos-Silva *et al.*, 2019).

BMP-6 mengaktifasi jalur S-mothers against decapentaplegic (SMAD), yang kemudian meningkatkan produksi dari HAMP untuk mensintesis hepcidin. Sel sensor zat besi pada hepatosit memproduksi hepcidin selama pengaturan zat besi terjadi. Efek inhibisi dari hepcidin terhadap regulasi dari zat besi terlihat pada beberapa tempat, termasuk makrofag, epitel saluran cerna, plasenta, dan banyak tempat lainnya. Saat kadar zat besi meningkat, hepcidin disintesis oleh hepar, dan membuat umpan balik negatif pada plasenta dan saluran cerna untuk mencegah penyerapan zat besi eksogen. Pengeluaran zat besi pada transferin yang beredar dari sistem retikuloendotelial (RES) juga ditekan oleh hepcidin (Saneela *et al.*, 2019; Santos-Silva *et al.*, 2019).

Sel kupfer dihepar melepaskan interleukin 6 (IL-6) yang menginduksi pelepasan sitokin dan meningkatkan aktivitas hepcidin selama inflamasi atau infeksi. Proses ini menunjukkan adanya korelasi antara reaktan fase akut dan, ferritin dan hepcidin. Saat pelepasan zat besi ditekan, hal ini membuat kadar ferritin dan saturasi transferin menurun (TSAT). Sekresi

hepcidin pada urin sangat meningkat oleh peningkatan jumlah zat besi. Pasien dengan anemia disertai dengan inflamasi, terjadi infeksi kronik yang meningkatkan ekskresi dari hepcidin 100 kali lipat, yang diperiksa dari hepcidin urin (Saneela *et al.*, 2019; Santos-Silva *et al.*, 2019).

Anemia memiliki efek yang besar dalam menekan hepcidin. Penyebab utama penekanan produksi hepcidin ialah anemia dan keadaan hipoksia. Keduanya menghambat penyerapan dan pelepasan zat besi dari makrofag. Banyak zat besi yang dikeluarkan dari penyimpanan dan diserap saat kadar hepcidin rendah didalam tubuh. Adanya suplai tambahan zat besi meningkatkan konsentrasi hemoglobin. Penurunan secara signifikan dari hepcidin serum terjadi pada saat pemberian injeksi agen stimulasi eritropoietin (ESA) (Saneela *et al.*, 2019; Santos-Silva *et al.*, 2019).

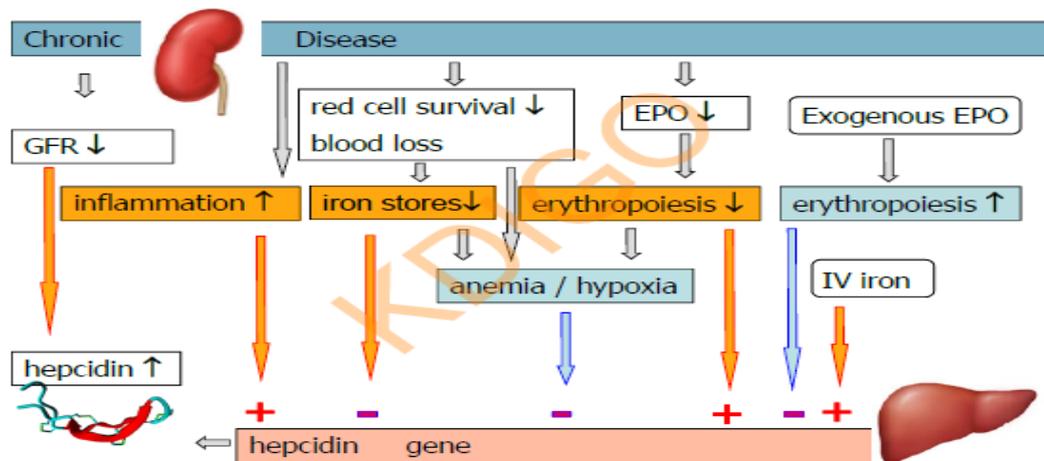


Gambar 2.3. Peran utama hepcidin dalam homeostasis besi dan anemia. *Transferrin (Tf)- bound iron* (Tf-2Fe) akan diangkut oleh satu dari dua tipe reseptor transferrin (TfR), yaitu TfR1 atau TfR2, menurut saturasi transferrin (TSAT); (A) saat TSAT normal, Tf-2Fe dan HFE berkompetisi untuk berikatan dengan TfR1. (B) pada kondisi TSAT meningkat, Tf-2Fe menggantikan HFE dari TfR1, HFE berikatan dengan TfR2 dan mengaktifasi penarikan HJV, sebuah ko-reseptor untuk BMP-6. Pengikatan antara HJV dan BMP-6 menginduksi terjadinya fosforilasi dari SMAD1, SMAD5 dan SMAD9, mengaktifasi penarikan dari SMAD4, membentuk suatu kompleks yang akan mentranslokasi protein ke dalam nukleus dan mengaktifasi transkripsi dari gen hepcidin. Aktivin B juga dapat menginduksi sintesis dari hepcidin melalui jalur SMAD1/5/8 secara independen dari jalur IL-6. (C) IL-6 memodulasi sintesis hepcidin melalui aktivasi signal transduser dan aktivator transkripsi 3 (STAT 3). (D) Eritopoiesis dan rhEPO menghambat sintesis hepcidin dan juga mempengaruhi matriptase-2, yang akan mempromosikan pemotongan dari HJV, membentuk suatu substansi yang larut yang mempengaruhi BMP-6 (Saneela *et al.*, 2019; Santos-Silva *et al.*, 2019).

II.2.3. Relasi antara Kadar Hecpidin dengan PGK

Inflamasi didefinisikan sebagai respon imun bawaan terhadap berbagai stimulus, seperti patogen, kerusakan selular dan stres metabolik. Inflamasi merupakan respon kompleks biologi terhadap kerusakan jaringan, infeksi, iskemia dan penyakit autoimun. Keadaan ini dikarakteristikkan dengan adanya protein fase akut termasuk CRP (>0.3 mg/dl) dan sitokin pro inflamasi yang mempromosi sintesis CRP. Inflamasi merupakan gambaran karakteristik dari PGK, yang disebabkan oleh berbagai faktor. Keadaan inflamasi ini secara langsung dapat berefek pada hampir semua petanda zat besi, termasuk ferritin dan hepcidin. Kadar hepcidin pada PGK meningkat sebagai akibat dari proses inflamasi yang berlangsung kronik (Yeşilbaş *et al.*, 2019).

Hepcidin terutama diekskresi melalui ginjal dan terdeteksi diurin. Gangguan pada kedua proses tersebut terjadi pada keadaan laju filtrasi glomerulus (GFR) yang menurun, sehingga menyebabkan penumpukan hepcidin di ginjal. Pada pasien PGK terjadi peningkatan kadar *hepcidin* yang dipengaruhi oleh kelebihan cadangan besi, keadaan inflamasi, penurunan GFR. Sedangkan kadar hepcidin menurun pada kondisi anemia, hipoksia, peningkatan eritropoeisis dan defisiensi besi, pemberian ESA (Nicholas G, 2002).



Gambar 2.4. Regulasi hepcidin pada penyakit ginjal kronik

Sumber: Swinkels DW, Wetzels JFM. *Hepcidin: a new tool in the management of anemia in patients with chronic kidney disease?*. *Nephrol Dial Transplant* (2009)23:2450-2453. PGK menyebabkan GFR menurun akan meningkatkan kadar hepcidin dalam darah. PGK merupakan inflamasi kronik yang akan meningkatkan sitokin pro inflamasi seperti IL-6 yang menstimulasi ekspresi gen produksi hepcidin. PGK akan menurunkan masa hidup sel darah merah, selanjutnya akan menurunkan kadar besi tubuh dan anemia, hal ini memberi respon negatif terhadap ekspresi gen hepcidin. EPO yang rendah akan menurunkan eritropoiesis yang dapat menyebabkan anemia/hipoksia, ini tidak menstimulasi ekspresi hepcidin, namun eritropoiesis yang menurun dapat juga meningkatkan produksi hepcidin. Pemberian ESA eksogen akan meningkatkan eritropoiesis dan akan memberi respon negatif terhadap produksi hepcidin. ESA *Erythropoietin stimulating agents*, EPO *Erythropoetin*, GFR *Glomerular filtration rate*.

Sintesis hepcidin secara fisiologis meningkat dengan peningkatan konsentrasi besi plasma, menurun oleh aktivitas erythropoiesis dan secara patologis meningkat oleh peradangan (Choi N, 2018). Coyne menggambarkan korelasi terbalik antara laju filtrasi glomerulus dengan konsentrasi plasma hepcidin pada pasien Gagal Ginjal Kronik. *Tomosugi et al* mengamati peningkatan kadar hepcidin-25 kira-kira dua sampai tiga kali lipat lebih tinggi pada pasien hemodialisis dibandingkan dengan kontrol. Filtrasi glomerulus memiliki pengaruh terbatas pada kadar hepcidin (Larson Ds, 2013; Ganz T & Antunes SA, 2016).

Sintesis hepcidin dengan signifikan meningkat selama infeksi dan inflamasi dan diikuti dengan penurunan kadar zat besi diserum. Pasien dengan PGK mengalami inflamasi kronik. Penurunan fungsi dari ginjal berefek pada penambahan molekul inflamasi, seperti *C-reactive protein* atau IL-6. Hubungan antara hepcidin dan mediator inflamasi secara konsisten tergambar pada pasien PGK. Berdasarkan beberapa penelitian, IL-6 merupakan penginduksi utama dari sintesis hepcidin selama inflamasi, sedangkan IL-1 atau *tumor necrosis factor-1* (TNF- α) tidak berefek pada sintesis hepcidin (Yeşilbaş *et al.*, 2019).

Pasien PGK memiliki kadar molekul inflamasi yang tinggi, seperti IL-6, CRP, dan asam urat. IL-6 memiliki korelasi terhadap kadar hepcidin, namun CRP dan asam urat tidak memiliki korelasi terhadap hepcidin. Inflamasi yang memediasi peningkatan hepcidin menginduksi terjadinya penahanan pengeluaran zat besi pada makrofag dan sel hepar, sehingga menghasilkan anemia defisiensi zat besi fungsional pada pasien PGK. Hal ini menyebabkan kebutuhan dosis terhadap zat besi secara intravena meningkat untuk mempertahankan target hemoglobin. Keadaan inflamasi ini juga menginduksi hiporesponsif terhadap terapi zat besi dan ESA, sehingga hal ini kembali meningkatkan kadar ferritin dan terutama hepcidin (Ueda and Takasawa, 2018).

Berdasarkan laporan penelitian, kadar hepcidin pada serum anak yang mengalami anemia defisiensi zat besi lebih rendah dibandingkan dengan anak yang sehat. Kadar hepcidin pada serum ditemukan semakin

rendah seiring dengan semakin parahnya anemia. Akurasi prediksi kadar hepcidin pada serum ditemukan lebih rendah dibandingkan dengan hepcidin urin. Jika dibandingkan dengan serum ferritin, serum hepcidin tidak begitu digunakan dalam mendiagnosa anemia defisiensi zat besi (Ueda and Takasawa, 2018).

Hepcidin serum sebagai petanda biokimia status zat besi hingga saat ini tidak konsisten. Hepcidin serum secara signifikan berhubungan dengan serum ferritin dan saturasi transferrin, dan secara negatif berkorelasi dengan kadar hemoglobin dan zat besi serum. Pengikatan antara hepcidin dan albumin serta alfa-2 makroglobulin pada darah yang tentunya berefek pada konsentrasi hepcidin bebas. Selain itu, hepcidin juga memiliki 3 bentuk isoform, yakni hepcidin-20, hepcidin-22, dan hepcidin-25. Ketiganya memiliki distribusi yang berbeda pada darah dan urin (Ueda and Takasawa, 2018; Dewan *et al.*, 2019).

II.3. Vitamin D

II.3.1. Struktur dan Metabolisme Vitamin D

Vitamin D pertama kali dikarakteristikan pada abad 20 dan sekarang dikenal sebagai prohormon. Terdapat dua bentuk utama dari vitamin D, yaitu vitamin D₂ (ergokalsiferol) dan vitamin D₃ (kolekalsiferol). Vitamin D₃ disintesis dikulit manusia dan dikonsumsi dari asupan diet melalui makanan berprotein dasar binatang, terutama minyak ikan, sedangkan vitamin D₂ berasal dari tumbuhan, dan tidak dibentuk dalam jumlah banyak dalam tubuh manusia, sehingga perlu ditambahkan

dalam asupan makanan sehari-hari. Perbedaan struktur dari vitamin D₂ dan D₃ terdapat pada struktur cincin sampingnya, dan perbedaan ini tidak memberikan efek pada metabolisme (aktivasi) serta ke dua bentuk tersebut tetap berfungsi sebagai prohormon (Gil, Plaza-Diaz and Mesa, 2018).

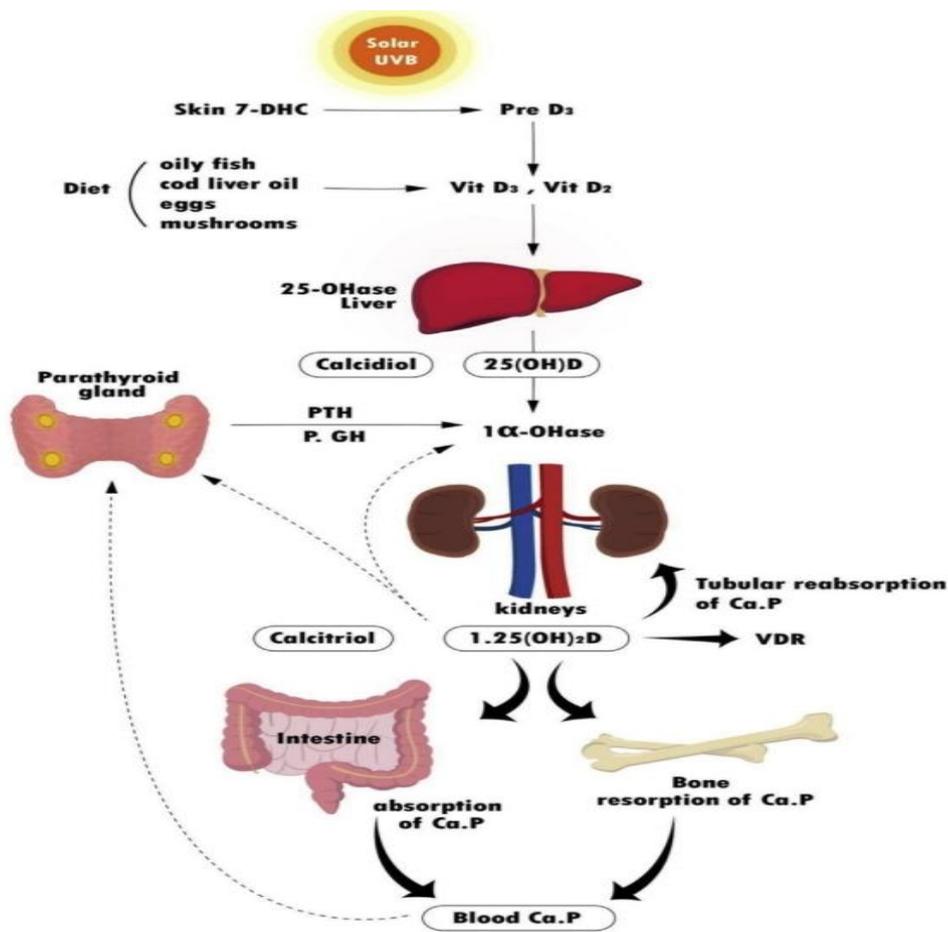
Vitamin D yang didapatkan dari paparan sinar matahari, makanan, dan suplemen, secara biologik tidak aktif, sehingga memerlukan aktivasi melalui 2 reaksi enzim hidrosilasi pada ginjal dan hepar. Vitamin D yang didapatkan dari makanan (Vitamin D₂ atau D₃) biasanya diserap pada usus kecil dengan menggunakan lemak yang dikonsumsi. Keberadaan lemak pada lumen usus memberikan stimulasi pelepasan asam empedu, yang kemudian menginisiasi emulsifikasi dan mendukung pembentukan misel yang mengandung lemak, yang kemudian akan masuk ke dalam enterosit. Setelah diserap, vitamin D eksogen ini dibentuk menjadi kilomikron dan dibawa ke hepar. Fraksi vitamin D yang terdapat pada kilomikron akan diambil oleh sel lemak dan otot skelet (Gil, Plaza-Diaz and Mesa, 2018; Chang and Lee, 2019).

Sisa kilomikron yang mencapai hepar, maka vitamin D yang terdapat pada kilomikron akan diangkut oleh protein pengangkut spesifik, yakni *vitamin D binding protein* (DBP), sehingga vitamin D dapat masuk ke dalam sel hepar dan juga memfasilitasi vitamin D untuk mencapai jaringan lain yang membutuhkan. Secara endogen, vitamin D₃ juga mengalami fotosintesis dikulit. 7-dehidrokolesterol (provitamin D₃) akan diubah

menjadi previtamin D₃ (prekalsiferol) setelah terpapar dengan sinar ultraviolet B (UVB). Berikutnya, prekalsiferol akan mengalami termal isomerisasi diepidermis. Secara alternatif, prekalsiferol juga dapat mengalami fotokonversi menjadi bentuk tidak aktif (Gil, Plaza-Diaz and Mesa, 2018; Chang and Lee, 2019).

Setelah vitamin D mencapai sirkulasi melalui kulit atau saluran limfe, maka vitamin D akan dibawa ke hepar atau disimpan pada jaringan dalam beberapa jam. Pada hepar, prekalsiferol akan dihidroksilasi secara cepat oleh 25-hidroksilase, sebuah enzim sitokrom P450, yang kemudian membentuk 25-hidroksivitamin D (25(OH)₂D; kalsidiol). Setelah disintesis, DBP akan mengikat kalsidiol, dan disekresi ke dalam sirkulasi darah serta membutuhkan hidroksilasi ginjal untuk mendapatkan bentuk aktif 1α,25 dihidroksivitamin D (kalsitriol). Paruh waktu hidup kalsidiol didalam plasma sekitar 3 minggu, sehingga hal ini yang membuat level dari kalsidiol digunakan dalam penentuan kadar vitamin D dan status penyimpanannya (Whyte and Fine, 2008).

Ketika kalsitriol dibutuhkan pada keadaan hipokalsemia atau hipofosfatemia, maka enzim 1α-hidroksilase akan mengubah kalsidiol menjadi kalsitriol. Proses ini terjadi didalam mitokondria dari sel tubulus konvolusi proksimal, dan dengan ketat diregulasi oleh kadar kalsium dan fosfat didalam darah, melalui hormon paratiroid dan FGF-23. Vitamin D kemudian disimpan didalam sel lemak, akan tetapi simpanan ini tidak dapat digunakan ketika dibutuhkan (Whyte and Fine, 2008; Chang and Lee, 2019).



Gambar 2.5 Pembentukan, fotobiosintesis dan aktivasi vitamin D. Vitamin D merupakan vitamin yang larut didalam lemak. Beberapa makanan secara alamiah mengandung vitamin D, namun sintesis vitamin D di dermal dengan bantuan ultraviolet B (UVB) masih menjadi rute utama untuk menghasilkan vitamin D. Prekursor 7-dehidrokolesterol pada sel epidermis di kulit akan diubah dengan bantuan UVB menjadi pre-vitamin D, yang juga akan mengalami isomerisasi menjadi vitamin D₃. Vitamin D₃ dan D₂ secara biologik tidak aktif. Keduanya masih membutuhkan perubahan enzimatis untuk menjadi aktif. Pertama, akan diolah oleh 25-hidroksilase menjadi 25-hidroksivitamin D (kalsidiol), yang juga merupakan vitamin D utama yang bersirkulasi. Lalu di ginjal akan dikonversi oleh 1α-hidroksilase menjadi bentuk paling aktif dari vitamin D, yakni 1,25-dihidroksivitamin D (kalsitriol). Proses ini digerakkan oleh hormon paratiroid dan mediator lainnya, termasuk hipofosfatemia dan hormon pertumbuhan 1α-hidroksilase juga bekerja diluar ginjal, seperti makrofag alveolar, osteoblas, nodus limfatik, plasenta, kolon, payudara, dan keratinosit, untuk menjalankan fungsi autokrin-parakrin dari 1,25-dihidroksivitamin D. Kalsitriol akan berfungsi ketika berikatan dengan reseptor vitamin D (VDR), dan akan bekerja dengan memicu diferensiasi enterosit dan absorpsi kalsium di intestinal, serta memfasilitasi homeostasis kalsium. Saat terjadi hipokalsemia, hormon paratiroid akan menstimulasi 1α-hidroksilase di ginjal untuk membuat lebih banyak 1,25-dihidroksivitamin D. Peningkatan 1,25-dihidroksivitamin D akan meningkatkan transpor kalsium didalam saluran cerna, tulang, dan ginjal, dan selanjutnya meregulasi aktivitas osteoblas dan osteoklas (Chang and Lee, 2019).

II.3.2. Fisiologi Vitamin D

Kalsitriol berpartisipasi dalam regulasi kadar kalsium dan fosfat dalam plasma, dengan bekerja pada saluran cerna, ekskresi ginjal dan mobilisasi kalsium dari tulang. Saat kadar kalsium didalam darah rendah, hormon paratiroid (PTH) distimulasi dan terjadi aktivasi sintesis kalsitriol. PTH dan kalsitriol menstimulasi reabsorpsi kalsium pada ginjal dan memobilisasi dari tulang (resorpsi tulang). Sedangkan jika kadar kalsium didalam darah meningkat, maka kadar PTH didalam darah menurun dan diikuti dengan penurunan sintesis kalsitriol dan resorpsi tulang. Apabila kadar kalsium didalam darah menjadi sangat tinggi, maka sel parafolikular pada kelenjar tiroid mensekresi kalsitonin yang kemudian akan menghambat mobilisasi kalsium dari tulang dan menstimulasi ekskresi kalsium dan fosfat, agar kadar kalsium tetap dalam batas normal (Whyte and Fine, 2008; Chang and Lee, 2019).

Kalsitriol bekerja pada 3 target jaringan dengan tujuan untuk mempertahankan kadar kalsium secara optimal. Sebagai tambahan, melalui VDR (*vitamin D spesific receptor*), kalsitriol mensupresi ekspresi gen paratiroid dan proliferasi sel paratiroid. Organ target pertama, ialah usus. Kalsitriol akan menstimulasi penyerapan kalsium diusus, bergantung pada keberadaannya pada asupan makanan, kelarutan diusus dan kapasitas penyerapan dari usus yang dihasilkan dari keseimbangan antara penyerapan transelular dan paraselular usus. Saat asupan kalsium tinggi, transport paraselular cukup. Transport transelular meliputi 3 fase,

diantaranya masuknya kalsium pada pintu spesifik terhadap kalsium yang ada pada silia membran sel, transpor intraselular yang dimediasi oleh kalbindin, dan transpor aktif kalsium ke sirkulasi dara (Gil, Plaza-Diaz and Mesa, 2018; Chang and Lee, 2019).

Organ target kedua adalah ginjal. Kalsitriol bersama dengan PTH menstimulasi reabsorpsi kalsium pada tubulus distal ginjal. Kalsitriol akan mempengaruhi masuknya kalsium melalui membran apikal, difusi kalsium yang dimediasi oleh kalbamidin dan transpor aktif melalui membran basolateral. Vitamin D menghambat reabsorpsi fosfat secara tidak langsung dengan meningkatkan FGF-23, dan secara langsung menginduksi ko-reseptor FGF-23. Organ target ketiga ialah tulang. Kalsitriol memobilisasi kalsium dari tulang, dan proses ini membutuhkan PTH. Saat kadar kalsium menurun, PTH mengaktifasi kalsitriol dan dengan mediasi VDR terjadi diferensiasi osteoklas. Aktivasi ini menginduksi mobilisasi kalsium dari tulang dengan menstimulasi sekresi reseptor aktivator *nuclear factor kappa-B*, yang akan bertanggung jawab dalam pembentukan osteoklas dan resorpsi tulang (Gil, Plaza-Diaz and Mesa, 2018; Chang and Lee, 2019).

Pada saat yang sama, vitamin D menghambat mineralisasi melalui peningkatan kadar pirofosfat dan osteopontin. Kalsitriol menginduksi pembentukan tulang dan pertumbuhan dengan cara mengaktifkan diferensiasi dari kondrosit, dan meningkatkan kadar kalsium dan fosfat. Sehingga defisiensi vitamin D akan mengakibatkan mineralisasi yang

inadekuat dan apabila vitamin D tetap rendah, maka lempeng pertumbuhan tidak dapat dimineralisasi oleh karena deplesi kalsium dan fosfat (Whyte and Fine, 2008; Gil, Plaza-Diaz and Mesa, 2018).

II.3.3. Hubungan antara Kadar Vitamin D didarah dan PGK

Terdapat beberapa mekanisme terkait yang menyebabkan kadar 1,25-dihidroksivitamin D menurun pada PGK. Penurunan dari massa ginjal akan membatasi kuantitas dan aktivitas dari 1 α -hidroksilase yang diproduksi, sehingga mengurangi metabolit aktif dari vitamin D. Pengurangan GFR dapat mengurangi substrat yang akan dikatalisis oleh 1 α -hidroksilase, sehingga pada akhirnya membatasi ginjal dalam memproduksi 1,25-dihidroksivitamin D. GFR yang menurun akan membuat 25-hidroksivitamin D yang juga ikut dalam filtrasi glomerulus dengan cara berikatan dengan VDBP, akan dibawa menuju tubulus proksimal dimediasi reseptor megalin, terbatas untuk dikatalisis oleh 1 α -hidroksilase, karena penurunan GFR membuat penurunan substrat kepada 1 α -hidroksilase (Al-Badr and Martin, 2008; Whyte and Fine, 2008; Chang and Lee, 2019).

Penelitian terkini telah menunjukkan bahwa penyakit ginjal berhubungan dengan tingginya insidensi insufisiensi atau defisiensi dari vitamin D. Kadar 25-hidroksivitamin D <30 ng/ml menunjukkan nilai dibawah batas normal pada kebanyakan pasien PGK. Pasien dengan proteinuria yang berat memiliki nilai yang lebih rendah. Hiperparatiroidisme sekunder yang terjadi selama perjalanan penyakit

PGK berhubungan dengan kadar 25-hidroksivitamin D yang <30 ng/ml. Terdapat hubungan positif antara kadar 25-hidroksivitamin D dan 1,25-dihidroksivitamin D. Saat kadar 25-hidroksivitamin D meningkat oleh karena terapi, maka akan terjadi peningkatan dari 1,25-dihidroksivitamin D. Mekanisme ini belum terlalu jelas, apakah adanya kontribusi dari 1 α -hidroksilase ginjal atau 1 α -hidroksilase dari luar ginjal (Al-Badr and Martin, 2008; Whyte and Fine, 2008; Chang and Lee, 2019).

Tidak terdapat konsensus absolut terhadap definisi defisiensi vitamin D. Berdasarkan pendapat para ahli, kadar 25-hidroksivitamin D harus sama dengan atau lebih dari 75ng/mL (30ng/ml). Insufisiensi vitamin D didefinisikan sebagai kadar 25-hidroksivitamin D antar 20-29 ng/ml, sedangkan defisiensi vitamin D apabila kadar 25-hidroksivitamin D kurang dari 20 ng/ml. Sehingga pada pasien PGK dengan adanya hiperparatiroidisme, sangat disarankan untuk dilakukan pengukuran kadar 25-hidroksivitamin D, dan jika ditemukan kadarnya <30 ng/ml, maka perlu dilakukan pemberian terapi awal untuk mengoreksi abnormalitas (Shroff *et al.*, 2017; Gois *et al.*, 2018).

II.4 Hubungan antara Anemia dan PGK

Zat besi merupakan elemen penting dalam metabolisme tubuh manusia. Zat besi memiliki kemampuan unik, yakni sebagai donor elektron dan sekaligus sebagai donor akseptor. Namun, oleh karena kemampuan ini zat besi dapat menyebabkan stres oksidatif yang berat dan kerusakan pada jaringan. Zat besi didaur ulang didalam tubuh dari sel darah merah

yang tua dan telah difagositosis oleh makrofag retikuloendotelial, yang selanjutnya digunakan untuk hematopoiesis jika diperlukan atau dapat disimpan (Gafer-Gvili, Schechter and Rozen-Zvi, 2019).

Regulasi dari metabolisme zat besi utamanya dimediasi oleh hepcidin, yakni hormon peptida kecil yang disekresi oleh hepar. Hepcidin akan mencegah transpor zat besi dengan cara berikatan dengan transporter zat besi, yakni ferroportin yang berada dibasal membran enterosit, sel retikuloendotelial, dan hepatosit. Pengikatan hepcidin pada ferroportin ini menyebabkan internalisasi dari ferroportin dari membran plasma ke dalam sel. Sebagai akibatnya, zat besi tidak dapat diabsorpsi atau didaur ulang dari sel retikuloendotelial dan zat besi yang bersirkulasi berkurang. Kadar hepcidin dikontrol oleh beberapa stimulus, termasuk simpanan zat besi, hipoksia, inflamasi, dan eritropoiesis (Gafer-Gvili, Schechter and Rozen-Zvi, 2019).

Metabolisme besi menjadi terganggu pada pasien PGK oleh berbagai mekanisme. Defisiensi besi yang terjadi kemungkinan merupakan konsekuensi dari penurunan absorpsi besi yang disebabkan oleh konsentrasi hepcidin yang tinggi. Konsentrasi hepcidin yang meningkat disebabkan oleh proses inflamasi yang terjadi pada berbagai patogenesis PGK, yang dapat terlihat melalui hubungan antara konsentrasi hepcidin serum dengan *C-reactive protein* (CRP). Diperparah dengan penurunan pembersihan hepcidin oleh ginjal yang mengalami

kelainan, sebagaimana tercermin dalam korelasi antara hepcidin dan GFR yang telah diperkirakan (Ganz and Nemeth, 2016).

Anemia sangat lazim ditemukan pada penyakit ginjal kronis (PGK) yang mempengaruhi hampir 5 juta pasien PGK di Amerika Serikat sekitar 15% dari seluruh populasi PGK. Defisiensi zat besi sangat lazim pada PGK dan merupakan mekanisme utama yang mendasari anemia PGK. Hepcidin adalah hormon yang mengatur homeostasis besi dengan menghalangi penyerapan besi dalam usus dan effluks zat besi dari makrofag dan penyimpanan pada hepatosit (Panwar *et al.*, 2018).

Peningkatan kadar hepcidin juga meningkatkan penyerapan besi dalam sel-sel dari sistem retikuloendotelial, sehingga membatasi ketersediaan zat besi untuk sintesis erythropoiesis dan hemoglobin. Konsentrasi hepcidin serum ditemukan meningkat pada PGK, dan memainkan peran penting dalam pengembangan anemia pada PGK dengan mengurangi bioavailability besi untuk eritopoiesis (Panwar *et al.*, 2018).

II.5 Hubungan antara Kadar Vitamin D (25-hidroksivitamin D), Hepcidin Darah, dan PGK

Hepcidin merupakan protein fase akut yang diproduksi oleh hepar, dan merupakan regulator negatif terhadap penggunaan zat besi. Hepcidin juga memegang peranan penting dalam ketersediaan zat besi untuk proses eritropoiesis. Peningkatan kadar hepcidin pada pasien PGK berefek pada defisiensi zat besi fungsional, anemia renal dan resistensi

ESA. Heparin dihalang oleh adanya anemia dan keadaan hipoksia, namun distimulasi pada keadaan inflamasi. Sitokin inflamasi yang berperan penting pada keadaan ini adalah IL-6. Rendahnya pembersihan kadar heparin dan adanya inflamasi kronik pada PGK, semakin meningkatkan kadar heparin pada pasien PGK (Zughaier *et al.*, 2014a; Salem, 2015).

Pada pasien PGK, defisiensi vitamin D dan meningkatnya hormon paratiroid serta fosfat, memiliki kontribusi dalam proses inflamasi kronik dan meningkatnya heparin, yang pada akhirnya menyebabkan anemia oleh resistensi ESA oleh karena penurunan produksi sel darah merah pada sum-sum tulang. FGF-23 merupakan hormon regulator dari fosfat, yang disekresi oleh osteosit dan osteoblas. FGF-23 meningkat secara sekunder pada PGK oleh karena terjadi peningkatan terhadap fosfat, dan menginduksi peningkatan PTH dengan cara menurunkan sintesis 1,25-dihidroksivitamin D. Hormon ini juga mengurangi penyerapan fosfat ginjal pada tubulus proksimal dan menghambat penyerapan fosfat usus dengan cara mengurangi sintesis 1,25-dihidroksivitamin D (Zughaier *et al.*, 2014a; Salem, 2015).

Hidroksilasi yang kedua dalam pembentukan vitamin D bentuk aktif terletak pada ginjal. Pada ginjal terdapat enzim 1 α -hidroksilase yang akan membentuk 25-hidroksivitamin D, yakni bentuk vitamin D utama yang bersirkulasi, menjadi 1,25-dihidroksivitamin D, yakni hormon bentuk aktif, yang akan bekerja secara langsung pada metabolisme mineral dan tulang.

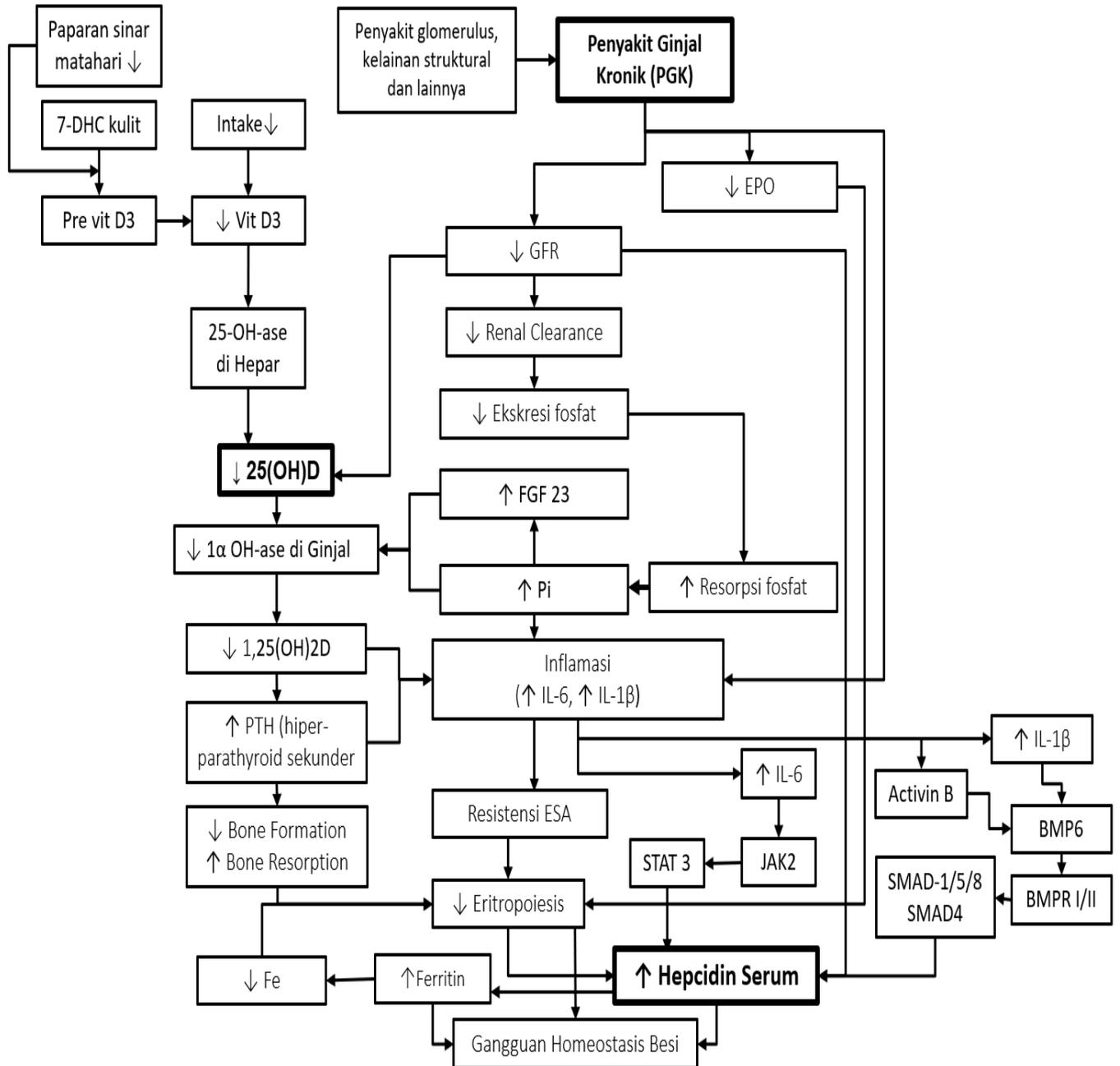
Pada penyakit PGK, abnormalitas tidak hanya terjadi oleh karena ginjal kehilangan fungsi dalam memproduksi 1,25-dihidroksivitamin D, namun juga kapasitas dalam mempertahankan kadar 25-hidroksivitamin D dalam serum menurun. Sebagai tambahan, penurunan GFR secara progresif, ekspresi dari protein megalin pada ginjal juga menurun, sehingga pengambilan 25-hidroksivitamin D untuk diubah menjadi bentuk aktif menjadi berkurang (Zughaier *et al.*, 2014a; Salem, 2015; Rebholz *et al.*, 2016).

Penelitian terkini menunjukkan terdapat hubungan antara defisiensi vitamin D dengan kadar hemoglobin yang rendah, serta resistensi ESA sebagai sebuah patofisiologikal baru yang menjadi ko-faktor terhadap anemia renal. Banyak penelitian yang menunjukkan pemberian vitamin D pada pasien PGK memberikan perbaikan terhadap anemia dan pengurangan resistensi ESA. Perbaikan resistensi ESA dengan pemberian vitamin D terjadi oleh karena adanya stimulasi langsung terhadap kalsitriol pada sel progenitor eritroid. Sel imun mengekspresikan VDR yang berperan dalam memodulasi imunitas bawaan dan adaptif. Aktivasi VDR ini menghambat ekspresi sitokin inflamasi pada stromal dan sel aksesori, serta meningkatkan pelepasan dari IL-10, yang memiliki aktivitas anti inflamasi dan memiliki efek proliferasif pada sel progenitor eritroid (Zughaier *et al.*, 2014a; Salem, 2015; Rebholz *et al.*, 2016).

Sehingga dengan pemberian vitamin D, maka terjadi penurunan pelepasan sitokin pro hepcidin IL-6 dan IL-1B. Pada pasien PGK,

defisiensi vitamin D menstimulasi sel imun didalam sum-sum tulang untuk memproduksi sitokin dan mengganggu eritropoiesis. Aktivasi imun juga terjadi pada sistem retikuloendotelial, yang kemudian meningkatkan sintesis hepcidin dan selanjutnya menyebabkan defisiensi zat besi fungsional. Sehingga defisiensi vitamin D pada pasien PGK, yakni berkurangnya 25-hidroksivitamin D yang bersirkulasi didalam serum, akan secara tidak langsung meningkatkan kadar hepcidin serum pada anak dengan PGK (Zughaier *et al.*, 2014a; Salem, 2015).

II.6. Kerangka Teori Penelitian



Gambar 2.6 Kerangka teori penelitian

