

KARYA AKHIR

**PENGARUH SUPLEMENTASI VITAMIN D3 TERHADAP
KADAR SERUM HEPcidIN DAN FERRITIN
PADA ANAK PENYAKIT GINJAL KRONIK**

*THE EFFECT OF VITAMIN D3 SUPPLEMENTATION ON HEPcidIN
SERUM LEVELS AND FERRITINE IN CHILDREN
WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE*

ANDI MULDIANA DWI RACHMAYANI

C105201005



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS -1 (Sp.1)

**PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2024

**PENGARUH SUPLEMENTASI VITAMIN D3 TERHADAP
KADAR SERUM HEPcidIN DAN FERRITIN
PADA ANAK PENYAKIT GINJAL KRONIK**

Karya Akhir
Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis Anak

Program Studi Ilmu Kesehatan Anak

Disusun dan diajukan oleh

ANDI MULDIANA DWI RACHMAYANI

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR

**PENGARUH SUPLEMENTASI VITAMIN D3 TERHADAP
KADAR SERUM HEPSIDIN DAN FERRITIN
PADA ANAK PENYAKIT GINJAL KRONIK**

Disusun dan diajukan oleh:

ANDI MULDIANA DWI RACHMAYANI

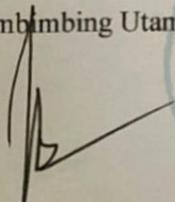
NIM: C105201005

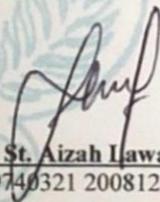
Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Pada tanggal 2 September 2024
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

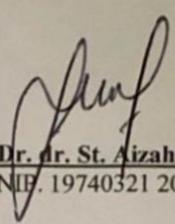
Pembimbing Pendamping,


dr. Jusli, M.Kes, Sp.A(K)
NIP. 19760517 200312 1 008


Dr. dr. St. Aizah Lawang, M.Kes, Sp.A(K)
NIP. 19740321 200812 2 002

Ketua Program Studi,

Dekan Fakultas/
Sekolah Pascasarjana,


Dr. dr. St. Aizah Lawang, M.Kes, Sp.A(K)
NIP. 19740321 200812 2 002


Prof. Dr. dr. Haerani Rasvid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP. 19680530 199603 2 001



PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Andi Muldiana Dwi Rachmayani
Nomor Mahasiswa : C 105 210 005
Program Studi : 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, 2 September 2024

Yang menyatakan,



Andi Muldiana Dwi Rachmayani

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) 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, M.Kes, Sp.A(K)** dan **Dr. dr. St. Aizah Lawang, M.Kes, Sp.A (K)**, sebagai pembimbing materi dan metodologi penelitian yang dengan penuh perhatian dan kesabaran senantiasa membimbing dan memberikan dorongan kepada penulis sejak awal penelitian hingga 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, **Prof. Dr. dr. Syarifuddin Rauf, Sp.A(K)**, **dr. Amiruddin L, Sp.A(K)**, dan **dr. Ratna Dewi Artati, 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 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 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 yaitu ayah saya Alm. dr. Andi Mulyadi Baso Lewa, M.Kes dan ibu saya Dr. dr. Martira Maddeppungeng, Sp.A(K) serta saudara/i saya dr. Andi Mulawarman Pratomo, dr. Andi Muldiani Dwi Rachmayana, Andi Muharram Triwahyudi, Andi Maharani Fitriana, Syarifah Fetimah dan Ananda M. Pradini yang senantiasa mendukung dalam doa dan dorongan yang sangat berarti sehingga penulis mampu menjalani proses Pendidikan.
7. Seluruh anggota keluarga yang lain atas doa dan dukungannya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini.
8. Semua teman sejawat peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Anak, terutama angkatan Juli 2020 (dr. Muhammad Mustaqiblat, dr. Lory Iswanto Latif, dr. Nurwahyuni Rachim, dr. Sukma Susanti) atas bantuan dan kerjasamanya yang menyenangkan, berbagai suka, dan duka selama penulis menjalani pendidikan.
9. 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, 2 September 2024

Andi Muldiana Dwi Rachmayani

Pengaruh Suplementasi Vitamin D3 Terhadap Kadar Serum Hepsidin dan Ferritine Pada Anak Penyakit Ginjal Kronik

**Andi Muldiana Dwi Rachmayani¹, Jusli Aras^{1,2}, Syarifuddin Rauf^{1,2},
St. Aizah Lawang^{1,2}**

Departemen Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar,
Indonesia

Rumah Sakit DR Wahidin Sudirohusodo, Makassar, Indonesia

Email : Winda.muldiana@gmail.com

Pendahuluan: Penyakit ginjal kronis (PGK) merupakan masalah kesehatan global dengan peningkatan insiden dan prevalensi, yang mengarah pada berbagai komplikasi, termasuk anemia dan gangguan homeostasis zat besi. PGK pada anak sering disertai anemia yang dipengaruhi oleh defisiensi eritropoietin, penurunan penyerapan zat besi, dan gangguan metabolisme vitamin D. Hepsidin adalah protein yang mempengaruhi metabolisme zat besi, sedangkan ferritin adalah penanda cadangan zat besi dalam tubuh. Tingkat vitamin D yang rendah diketahui berkontribusi terhadap defisiensi heme dan anemia.

Tujuan: Menganalisis efek suplementasi vitamin D3 terhadap kadar hepsidin dan ferritin serum pada anak dengan PGK.

Metode: Desain kohort prospektif dilakukan di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo dari Juli 2023 hingga April 2024. Anak-anak dengan PGK dibagi menjadi dua kelompok berdasarkan GFR. Uji laboratorium lengkap darah, vitamin D, ferritin, dan hepsidin dilakukan sebelum dan setelah suplementasi. Data dianalisis dengan Uji Mann-Whitney dan Regresi Logistik Biner.

Hasil: Sebanyak 43 anak berusia antara 2 – 18 tahun. Hasil menunjukkan bahwa karakteristik usia, jenis kelamin, status gizi, dan diagnosis antara kedua kelompok tidak berbeda signifikan ($p > 0,05$). Setelah suplementasi, kadar vitamin D meningkat signifikan di kedua kelompok ($p < 0,001$), sedangkan kadar ferritin menurun signifikan di kelompok II ($p = 0,002$), dan kadar hepsidin menurun signifikan di semua subjek ($p < 0,001$). Suplementasi vitamin D secara umum berpengaruh signifikan terhadap kadar vitamin D dan ferritin di kedua kelompok dengan p-value $< 0,05$.

Kesimpulan: Suplementasi vitamin D secara efektif meningkatkan kadar vitamin D pada pasien PGK pediatrik tanpa mempengaruhi kadar ferritin dan hepsidin secara signifikan. Tingkat vitamin D yang lebih rendah terkait dengan stadium PGK yang lebih lanjut, sedangkan kadar ferritin yang lebih tinggi dapat mencerminkan status inflamasi. Suplementasi vitamin D harus dipertimbangkan untuk meningkatkan status vitamin D pada anak dengan PGK.

Kata kunci : Hepsidin, Ferritine, Vitamin D3, Penyakit Ginjal Kronik, Anak

The Effect of Vitamin D3 Supplementation on Serum Hepsidin and Ferritin Levels in Children with Chronic Kidney Disease

**Andi Muldiana Dwi Rachmayani¹, Jusli Aras^{1,2}, Syarifuddin Rauf^{1,2},
St. Aizah Lawang^{1,2}**

Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Makassar,
Indonesia

DR Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar, Indonesia

Email: Winda.muldiana@gmail.com

Introduction: Chronic kidney disease (CKD) is a global health issue with increasing incidence and prevalence, leading to various complications, including anemia and iron homeostasis disorders. CKD in children is often accompanied by anemia influenced by erythropoietin deficiency, decreased iron absorption, and vitamin D metabolism disturbances. Hepsidin is a protein affecting iron metabolism, while ferritin is a marker of iron stores in the body. Low vitamin D levels are known to contribute to heme deficiency and anemia.

Objective: To analyze the effect of vitamin D3 supplementation on serum hepsidin and ferritin levels in children with CKD.

Methods: A prospective cohort design was conduct in Wahidin Sudirohusodo Hospital from July 2023 to April 2024. Children with CKD. Samples were divided into two groups based on GFR. Laboratory test complete blood count, vitamin D, ferritin, and hepsidin level was perform before and after supplementation. The data were analyzed with Mann-Whitney Test and Logistic Biner Regression.

Results: A Total of 43 children between 2 – 18 years old. The results showed that the characteristics of age, gender, nutritional status, and diagnosis between the two groups were not significantly different ($p > 0.05$). After supplementation, vitamin D levels significantly increased in both groups ($p < 0.001$), while ferritin levels significantly decreased in group II ($p = 0.002$), and hepsidin levels significantly decreased across all subjects ($p < 0.001$). Vitamin D supplementation, in general, significantly affected vitamin D and ferritin levels in both groups with a p-value < 0.05 .

Conclusion: Vitamin D supplementation effectively increases vitamin D levels in pediatric CKD patients without significantly affecting ferritin and hepsidin levels. Lower vitamin D levels are associated with more advanced CKD stages, while higher ferritin levels may reflect inflammatory status. Vitamin D supplementation should be considered to improve vitamin D status in children with CKD.

Keywords: Hepsidin, Ferritin, Vitamin D3, Chronic Kidney Disease, Children

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan khusus	5
1.4 Hipotesis Penelitian	6
1.5 Manfaat Penelitian	6
1.4.1 Manfaat Perkembangan Ilmu Pengetahuan/Teori	6
1.4.2 Manfaat Pengembangan/Pemecahan masalah medis/Praktis	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1 Penyakit Ginjal Kronik	8

2.1.1 Definisi	8
2.1.2 Epidemiologi	8
2.1.3 Klasifikasi PGK	9
2.1.4 Etiologi	10
2.1.5 Faktor resiko	11
2.1.6 Patofisiologi	12
2.1.7 Menifestasi klinis	15
2.1.8 Tatalaksana	16
2.1.8.1 Pengobatan konservatif	17
2.1.8.2 Pengobatan pengganti ginjal	20
2.1.9 Prognosis	21
2.2 Hepsidin	22
2.3 Ferritin	23
2.4 Vitamin D	24
2.5 Hubungan antara PGK dan Vitamin D	26
2.6 Hubungan antara PGK dan Hepsidin	28
2.7 Hubungan antara PGK dan Ferritin	30
2.8 Hubungan antara Vitamin D, Ferritin dan Hepsidin pada PGK ...	31
2.9 Kerangka Teori	33
BAB III KERANGKA KONSEP PENELITIAN	34
3.1 Kerangka konsep	34
BAB IV METODE PENELITIAN	36
4.1 Rancangan Penelitian	36
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian	36
4.3 Populasi dan Populasi Penelitian	36
4.4 Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	37
4.5 Perkiraan Besar Sampel	37
4.6 Kriteria Inklusi, Kriteria Eksklusi dan Kriteria Dropout	38
4.7 Ijin Penelitian dan <i>Ethical Clearence</i>	39
4.8 Cara kerja	39

4.9	Skema alur penelitian	43
4.10	Identifikasi dan Klasifikasi Variabel	44
4.11	Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	45
4.12	Pengolahan dan Analisis Data	49
BAB V HASIL PENELITIAN		52
5.1	Karakteristik Subjek Penelitian	52
5.2	Perbandingan Kadar Vitamin D, Ferritin dan Hepsidin berdasarkan Kelompok GFR pada sebelum dan sesudah Suplementasi Vitamin D	53
5.3	Perbandingan Kadar Vitamin D, Ferritin dan Hepsidin antara sebelum dan sesudah suplementasi Vitamin D.....	54
5.4	Perbandingan Perubahan Kadar Vitamin D, Ferritin dan Hepsidin berdasarkan kelompok GFR pada sebelum dan Sesudah Suplementasi vitamin D	56
BAB VI PEMBAHASAN		60
6.1	Karakteristik Subjek Penelitian	60
6.2	Kadar vitamin D pasien PGK anak pada sebelum dan sesudah suplementasi vitamin D	62
6.3	Kadar Ferritin Pasien PGK Anak pada Sebelum dan Sesudah Suplementasi Vitamin D.....	65
6.4	Kadar Hepsidin Pasien PGK anak pada sebelum dan sesudah suplementasi Vitamin D	67
6.5	Keterbatasan Penelitian	73
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN		74
7.1	Kesimpulan	74
7.2	Saran	75
DAFTAR PUSTAKA		76
LAMPIRAN		81

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Stadium Penyakit Ginjal Kronik berdasarkan KDIGO	9
Tabel 2.1	Frekuensi etiologi penyebab terjadinya PGK dan ESRD.....	11
Tabel 5.1	Karakteristik Subjek Penelitian	52
Tabel 5.2	Perbandingan kadar vitamin D, ferritin dan hepsidin antara kelompok I dan kelompok II	53
Tabel 5.3	Perbandingan kadar vitamin D, ferritin dan hepsidin antara sebelum dan setelah suplementasi vitamin D.	55
Tabel 5.4	Perbandingan kadar vitamin D, ferritin dan hepsidin antara sebelum dan setelah suplementasi vitamin D	55
Tabel 5.5	Perbandingan perubahan kadar vitamin D, ferritin dan hepsidin antara kelompok I dan kelompok II setelah suplementasi vitamin D	57
Tabel 5.6	Hasil analisis multivariat kadar vitamin D, ferritin dan hepsidin antara sebelum dan sesudah suplementasi vitamin D.....	58

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Cedera, Hiperfiltrasi dan Hipertrofi pada nefron.....	13
Gambar 2.2	Skema pathogenesis penyakit ginjal kronik.....	15
Gambar 2.3	Metode hemodialisis dan peritoneal dialysis	21
Gambar 2.4	Metabolisme dan aktivasi Vitamin D	25
Gambar 2.5	Patogenesis disregulasi besi pada PGK	30
Gambar 2.6	Kerangka teori penelitian	33
Gambar 3.1	Kerangka konsep penelitian	34
Gambar 4.1	Alur Penelitian	43

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Form Persetujuan Setelah Penjelasan (<i>Informed Consent</i> Penelitian)	81
Lampiran 2	Rekomendasi Persetujuan Etik	82
Lampiran 3	Izin Penelitian	83
Lampiran 4	Data Penelitian	84
Lampiran 5	Olah Data SPSS	87

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
Frn	: Ferroportin
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
Pmarp	: Per million age related population
PTH	: Parathyroid hormone
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 spesific 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 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit ginjal kronis (PGK) adalah masalah kesehatan utama di seluruh dunia dengan insiden dan prevalensi yang meningkat. Terlepas dari penyebab awalnya, PGK merupakan sindrom klinis yang ditandai dengan hilangnya fungsi ginjal secara bertahap dari waktu ke waktu. Menurut pedoman *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) telah mendefinisikan PGK sebagai kelainan struktur atau fungsi ginjal, yang terjadi selama lebih dari 3 bulan, dengan adanya kerusakan ginjal, baik struktural maupun fungsional, atau dengan penurunan laju filtrasi glomerulus (GFR). PGK pada anak – anak dapat memberikan gambaran yang spesifik dan lengkap seperti dampak penyakit yang menyebabkan terjadinya anemia sehingga dapat memegang pola pertumbuhan pada anak. PGK umumnya memiliki hubungan erat yang menyebabkan terjadinya anemia akibat suatu proses kerusakan pada ginjal akan menyebabkan terjadinya defisiensi pada eritropoetin, yang nantinya akan mengganggu proses homeostasis dari besi dimana seperti yang diketahui bahwa besi merupakan komponen penting pada protein heme yang membawa oksigen ke seluruh organ <(Becherucci et al., 2016).> Ferritin adalah bentuk penanda cadangan besi yang tersimpan dalam proses homeostasis besi, ferritin dapat meningkat ketika terjadi suatu proses inflamasi dimana nantinya akan menyebabkan peningkatan dari hepsidin.

Terjadinya peningkatan hepsidin pada PGK memicu penurunan absorpsi besi di usus dan menghambat pelepasan besi sehingga yang cadangan besi semakin

meningkat namun besi yang beredar dalam sirkulasi menurun. Sementara kebutuhan akan besi dalam proses pembentukan eritrosit (eritropoiesis) menjadi terhambat dan tidak adekuat. Selain itu hal yang ikut mempengaruhi proses ini adalah adanya defisiensi vitamin D pada pasien dengan penyakit ginjal kronik (PGK) terutama pada anak. Beberapa penelitian menjelaskan bahwa terjadinya penurunan vitamin D pada PGK disertai dengan kadar hemoglobin darah yang rendah dan menyebabkan terjadinya anemia. Vitamin D juga turut memiliki peran penting dalam proses eritropoiesis. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang erat antara terjadinya anemia dengan defisiensi vitamin D dan adanya peningkatan kadar serum hepsidin <(USTUNER et al., 2021).> Untuk saat ini, masih sangat minimal pembahasan yang memiliki penjelasan tentang hubungan pemberian vitamin D terhadap kadar serum hepsidin pada anak dengan penyakit ginjal kronis (PGK) yang mengalami anemia.

Penyakit anemia defisiensi besi yang paling sering disebabkan akibat adanya penyakit ginjal kronis (PGK) terjadi pada setidaknya 7.2 – 13.96 per 1000 orang per tahun dan diperkirakan turut serta menyebabkan terjadinya kematian sekitar 800.000 di dunia. Selain itu, PGK juga merupakan salah satu masalah kesehatan di dunia dimana diantara pasien anak dengan PGK yang mengalami anemia (memiliki kadar hemoglobin <12 g/dL) terjadi sekitar 36-58% di Amerika Serikat dan Jerman. Di Eropa, insidensi dari PGK yang terjadi pada anak dilaporkan sekitar 11 – 12 juta populasi terkait usia untuk stadium 3-5, sementara untuk data PGK stadium awal masih kurang, jumlah PGK ini telah banyak meningkat sejak decade pertama abad ke-21, hal ini mungkin disebabkan akibat usia harapan hidup yang meningkat serta telah tersedianya pengobatan yang lebih baik untuk PGK.

<(Becherucci et al., 2016).> Data di Indonesia terkait prevalensi nasional anak dengan PGK yang mengalami anemia atau gangguan homeostasis besi masih belum banyak dijumpai.

Penyakit ginjal kronis (PGK) selain dapat menyebabkan terjadinya anemia dan gangguan homeostasis besi, penyakit ini juga dilaporkan menjadi prekursor terjadinya defisiensi vitamin D pada anak dalam beberapa penelitian. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Gonzalez dkk, sekitar 97% pasien yang sedang menjalani hemodialisa memiliki kadar vitamin D yang rendah, dimana penelitian lain menyebutkan kadar vitamin D (25(OH)D) yang rendah kadarnya sekitar <30 dan <20 ng/mL. Defisiensi vitamin D didefinisikan ketika kadar 25(OH)D 5-15 ng/mL dan insufisiensi vitamin D ketika kadar serum 25(OH)D berada antara 16-30 ng/mL. Berdasarkan pedoman diagnosis dan pengobatan PGK menyatakan bahwa kadar vitamin D sebaiknya dipertahankan pada > 30 ng/ml <(Gois et al., 2018)>. Kadar hepsidin yang meningkat juga dilaporkan terjadi pada pasien dengan PGK, hal ini disebabkan karena pasien dengan PGK cenderung memiliki klirens hepsidin plasma yang buruk, akibat dari fungsi ginjal yang insufisiensi atau mengalami kerusakan. Berdasarkan penelitian yang dilakukan menyebutkan bahwa konsentrasi hepsidin yang tinggi akan menyebabkan proses eritropoiesis besi menjadi terbatas, sehingga kadar hepsidin serum dapat menjadi biomarker yang berguna pada pasien PGK. (Roemhild et al., 2021). Oleh sebab itu, maka hal ini menjadi acuan bahwa penting dilakukannya suatu penelitian terkait pengaruh dari pemberian vitamin D terhadap kadar serum hepsidin dan ferritin pada anak yang mengalami PGK disertai dengan adanya gangguan homeostasis besi.

Melihat bahwa terdapat hubungan yang erat antara proses eritropoiesis dengan kadar vitamin D serta hepsidin pada pasien dengan anemia akibat penyakit ginjal kronis (PGK), maka perlu dilakukan suatu penelitian yang membahas terkait ada atau tidaknya pengaruh pemberian suplementasi vitamin D yang dapat menurunkan kadar serum hepsidin dan ferritin pada anak dengan PGK. Hingga saat ini penelitian terkait pemberian suplementasi ini masih sangat terbatas terutama di Indonesia, khususnya di Makassar belum ada penelitian yang terkait hal ini, sehingga diharapkan penelitian ini dapat menjadi salah satu sumber yang menambah ilmu pengetahuan dan dapat digunakan sebagai referensi dan dasar dilakukannya penelitian lebih lanjut sehingga dapat dipertimbangkan pemberian suplementasi vitamin D terkhusus pada anak dengan PGK.

1.2 Rumusan Masalah

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

Bagaimana pengaruh pemberian vitamin D3 terhadap kadar serum hepsidin dan ferritin pada anak dengan PGK ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis pengaruh pemberian vitamin D3 terhadap kadar serum hepsidin dan ferritin pada anak dengan PGK.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengukur kadar serum vitamin D, hepsidin, dan Ferritin pada anak PGK dengan $GFR < 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ sebelum suplementasi vitamin D3.
2. Mengukur kadar serum vitamin D, hepsidin, dan Ferritin pada anak PGK dengan $GFR \geq 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ sebelum suplementasi vitamin D3.
3. Mengukur kadar serum vitamin D, hepsidin, dan Ferritin pada anak PGK dengan $GFR < 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ setelah suplementasi vitamin D3.
4. Mengukur kadar serum vitamin D, hepsidin, dan Ferritin pada anak PGK dengan $GFR \geq 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ setelah suplementasi vitamin D3.
5. Membandingkan kadar serum vitamin D, hepsidin dan Ferritin pada anak PGK sebelum dan setelah suplementasi vitamin D3 pada anak PGK dengan $GFR < 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$.
6. Membandingkan kadar serum vitamin D, hepsidin dan Ferritin pada anak PGK sebelum dan setelah suplementasi vitamin D3 pada anak PGK dengan $GFR \geq 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$.
7. Membandingkan kadar serum vitamin D, hepsidin dan Ferritin pada anak PGK sebelum suplementasi vitamin D3 antara anak PGK dengan $GFR < 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ dan anak PGK dengan $GFR \geq 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$.
8. Membandingkan kadar serum vitamin D, hepsidin dan Ferritin pada anak PGK setelah suplementasi vitamin D3 antara anak PGK dengan $GFR < 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ dan anak PGK dengan $GFR \geq 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$.

1.4 Hipotesis Penelitian

1. Kadar serum hepsidin setelah pemberian suplementasi vitamin D3 lebih rendah dibandingkan sebelum pemberian suplementasi vitamin D3 pada anak dengan PGK.
2. Kadar ferritin setelah pemberian suplementasi vitamin D3 lebih rendah dibandingkan sebelum pemberian suplementasi vitamin D3 pada anak dengan PGK.
3. Kadar vitamin D setelah pemberian suplementasi vitamin D3 lebih tinggi dibandingkan sebelum pemberian suplementasi vitamin D3 pada anak dengan PGK.
4. Kadar serum hepsidin setelah pemberian suplementasi vitamin D3 pada anak PGK dengan $GFR \geq 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ lebih rendah dibandingkan pada anak PGK dengan $GFR < 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$.
5. Kadar ferritin setelah pemberian suplementasi vitamin D3 pada anak PGK dengan $GFR \geq 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ lebih rendah dibandingkan pada anak PGK dengan $GFR < 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$.
6. Kadar vitamin D setelah pemberian suplementasi vitamin D3 pada anak PGK dengan $GFR \geq 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ lebih tinggi dibandingkan pada anak PGK dengan $GFR < 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Perkembangan Ilmu Pengetahuan/ Teori

- a. Memberikan informasi ilmiah tentang pengaruh pemberian vitamin D terhadap kadar serum hepsidin dan ferritin anak PGK.

- b. Data penelitian ini dapat menjadi dasar penelitian lebih lanjut untuk menilai pengaruh suplementasi vitamin D dalam menilai kadar serum hepsidin dan zat besi dan IL-6 dengan PGK.

1.5.2 Manfaat untuk pengembangan/pemecahan masalah medis/ Praktis

- 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 dasar terapi untuk anak dengan PGK.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Penyakit Ginjal Kronik

2.1.1 Definisi

Menurut *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)* Penyakit Ginjal Kronik (PGK) didefinisikan sebagai kerusakan struktural maupun fungsional ginjal yang disertai dengan penurunan laju filtrasi glomerulus (GFR) < 60 ml/min per 1.73 m² selama lebih dari 3 bulan. Selain itu Penyakit Ginjal Kronik juga ditandai dengan adanya penanda kerusakan ginjal berupa albuminuria, abnormalitas sedimen urin, elektrolit, atau adanya kelainan lain dikarenakan kerusakan tubular, abnormalitas hasil pemeriksaan histologis dan abnormalitas struktur pada pencitraan. (Lv & Zhang,2019)

2.1.2 Epidemiologi

Penyakit Ginjal Kronik (PGK) merupakan salah satu masalah dalam kesehatan dunia dimana prevalensi secara global pada orang dewasa sekitar 8-18% dan prevalensi pada pediatri sekitar 15 – 74.7 kasus per juta anak. Laporan mengenai insidensi spesifik lebih diarahkan terhadap anak – anak yang menderita PGK stadium akhir dan membutuhkan terapi pengganti ginjal/ Renal Replacement Therapy (RRT). Berdasarkan data dari International Pediatric Nephrology Association's (IPNA) pada tahun 2018, sekitar 23000 anak menjalani terapi hemodialisa. Sekitar 80% anak – anak dengan PGK stadium akhir juga harus menjalani terapi pengganti ginjal di Eropa, Jepang, dan Amerika Utara.

Insidensi PGK pada anak laki – laki lebih tinggi dibandingkan dengan anak perempuan, hal ini disebabkan karena tingginya angka kejadian congenital abnormalities of the kidney and urinary tract (CAKUT) pada anak laki – laki, dimana penyakit ini merupakan salah satu penyebab dari PGK yang paling sering pada pediatri. Selain itu, anak – anak dengan PGK juga umumnya memiliki masalah dalam kegagalan pertumbuhan dan masalah psikososial yang mempengaruhi kualitas hidup dari anak. Belum ada laporan pasti mengenai dampak pada anak – anak dengan PGK di negara berkembang dikarenakan banyaknya anak dengan PGK stadium awal yang tidak terdiagnosa. (Amanullah et al., 2022; Becherucci et al., 2016)

2.1.3 Klasifikasi PGK

Berdasarkan Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) penyakit ginjal kronik terbagi atas 5 stadium/ staging berdasarkan adanya kerusakan ginjal dan laju filtrasi glomerulus (GFR) yang merupakan pengukuran fungsi ginjal. (KDIGO 2012, 2012)

Tabel 2.1 Stadium Penyakit Ginjal Kronik berdasarkan KDIGO

Stadium	Deskripsi	LFG (ml/menit/1,73m)
1	Kerusakan ginjal (misalnya, protein dalam urine) dengan GFR normal	>90
2	Kerusakan Ginjal dengan penurunan ringan pada GFR	60- 89
3a	Penurunan Ringan sedang fungsi ginjal	45- 59
3b	Penurunan sedang berat fungsi ginjal	30-44
4	Penurunan berat fungsi ginjal	15-29
5	Terminal Renal Failure	< 15

2.1.4 Etiologi

Penyebab utama PGK pada anak – anak secara signifikan berbeda dari orang dewasa. Faktor etiologi utama PGK pada anak umumnya disebabkan oleh congenital abnormalities of the kidney and urinary tract (CAKUT), Sindrom nefrotik resisten steroid (SRNS), glomerulonefritis kronik (seperti nefritis lupus, sindrom alport) dan renal ciliopathies. Penyebab yang jarang pada anak seperti mikroangiopati trombotik (khususnya sindrom uremic hemolitik atipikal), nefrolitiasis/nefrokasinosis, tumor Wilms, penyakit infeksi dan interstisial. Sementara penyebab struktural (seperti hypoplasia ginjal, atau katup uretra posterior) mendominasi pada pasien yang lebih muda, insidensi glomerulonefritis meningkat pada anak yang berusia > 12 tahun. Penyebab paling sering dikaitkan dengan terjadinya PGK pada anak yaitu adanya kelainan kongenital yaitu sekitar 53% anak dengan PGK disebabkan oleh CAKUT menurut data dari North American Pediatrics Renal Transplant Cooperative study (NAPRTCs)

Penyebab lain dari PGK pada anak juga dapat disebabkan akibat penurunan jumlah nefron yang ditemukan pada bayi baru lahir dengan berat-lahir rendah dan bayi dengan small gestational age. Malformasi kongenital ditandai dengan perkembangan lebih lambat menuju PGK stadium akhir dibandingkan dengan penyakit glomerulus, sehingga dikatakan bahwa penyakit glomerulus meningkat pada kelompok pasien dengan stadium PGK yang lebih lanjut. Berdasarkan data lain dari Japanese National registry and the Australia and New Zealand Dialysis and Transplant (ANZDATA), *melaporkan bahwa penyebab tersering dari PGK stadium akhir pada anak dan remaja disebabkan oleh glomerulonefritis.* (Amanullah et al., 2022; Becherucci et al., 2016)

Tabel 2.2 Frekuensi etiologi penyebab terjadinya PGK dan ESRD (End Stage Renal Disease).

	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%	

2.1.5 Faktor Risiko

Pada beberapa negara berkembang dilaporkan bahwa PGK berhubungan dengan penyakit infeksi seperti glomerulonefritis (penyakit yang menyebabkan inflamasi pada glomerulus) dan disertai adanya penggunaan obat-obatan tertentu (seperti obat tradisional yang bersifat nefrotoksik, penggunaan NSAID dan antibiotic yang bersifat nefrotoksik). Selain itu faktor risiko terjadinya PGK pada anak dapat disebabkan oleh berat-lahir rendah (secara definisi yaitu bayi yang lahir dengan berat < 2500 gram) yang disebabkan karena kelahiran prematur dan adanya intrauterine growth restriction (IUGR) yang berkaitan dengan terjadinya penyakit ginjal kronik. Presentasi risiko terjadinya PGK pada BBLR dan IUGR sekitar 10% dan 15%. Akibat hal ini, jutaan anak yang lahir berisiko untuk menderita PGK nantinya. (Amanullah et al., 2022; Romagnani et al., 2017).

Menurut Romagnani dkk disebutkan bahwa beberapa populasi seperti Ras Aborigin Australia, Amerika-Afrika, Kanada, Asia Selatam, Asia Timur dan Kepulauan Pasifik juga memiliki faktor risiko menderita PGK dikarenakan adanya faktor genetik yang berperan atau adanya interaksi genetik dengan faktor

lingkungan. Adanya faktor endemic juga dapat memicu terjadinya PGK akibat adanya infeksi spesifik. (Romagnani et al., 2017)

2.1.6 Patofisiologi

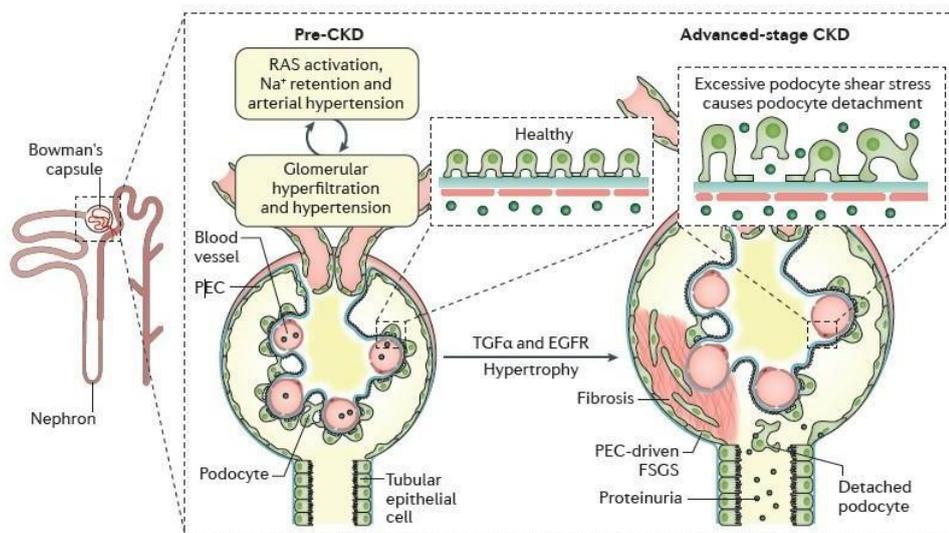
Berikut ini merupakan beberapa mekanisme terjadinya PGK pada anak:

a) Hilangnya nefron

Nefron terbentuk sekitar minggu ke 12 – 36 selama masa gestasi, dengan rata – rata 950.000 nefron pada ginjal (dengan rentang jumlah nefron sekitar 200.000 - >2.5 juta). Setelah masa ini, nefron baru tidak akan terbentuk lagi. Selama masa perkembangan, nefron yang telah tersedia akan bertambah besar untuk mengakomodasi peningkatan kebutuhan ginjal. Selanjutnya laju filtrasi glomerulus (GFR) akan menurun seiring dengan pertambahan usia. Meskipun nefron dapat bersaing dengan adanya peningkatan filtrasi (seperti saat mengkonsumsi makanan dan cairan) dengan meningkatkan laju filtrasinya tanpa adanya perubahan struktural, namun peningkatan massa tubuh dalam waktu lama (seperti obesitas dan kehamilan) dapat menyebabkan hipertrofi nefron (peningkatan glomerular, kapsula bowman dan tubulus proksimal) sebagai mekanisme kompensasi. Hilangnya nefron, misalnya akibat adanya cedera atau mendonasikan ginjal, dapat menyebabkan efek hipertrofik pada nefron yang tersisa. Cedera yang berat atau kemampuan nefron yang sudah buruk atau obesitas akan menyebabkan peningkatan GFR(pada nefron yang tersisa) secara persisten yang semakin lama akan menyebabkan hilangnya nefron yang tersisa. (Romagnani et al., 2017)

b) Hipertrofi Nefron

Hipertrofi pada nefron yang tersisa disebabkan oleh peningkatan GFR yang persisten dan peningkatan tekanan filtrasi (hipertensi glomerular) yang melewati barrier filtrasi glomerular sehingga menyebabkan hiperfiltrasi glomerular. Hipertensi glomerular dan hiperfiltrasi glomerular akan menginduksi ekspresi dari *transforming growth factor- α* dan *epithelial growth factor receptor*, yang akan menyebabkan hipertrofi pada nefron, yang kemudian akan menurunkan hipertensi glomerular dengan meningkatkan permukaan filtrasi. Namun pada beberapa keadaan, peningkatan ukuran glomerulus-akibat hiperfiltrasi akan berpotensi menyebabkan terjadinya kerusakan pada podosit (sel yang menjaga barrier filtrasi glomerular pada nefron), dapat menyebabkan pelepasan podosit, *focal segmental glomerulosclerosis* (FSGS- adanya kerusakan ginjal yang disebabkan lesi sklerotik pada glomeruli), serta nantinya akan menjadi atrofi nefron (Gambar 2.1.6.1) (Romagnani et al., 2017).



Gambar 2.1 Cedera, Hiperfiltrasi dan Hipertrofi pada nefron.

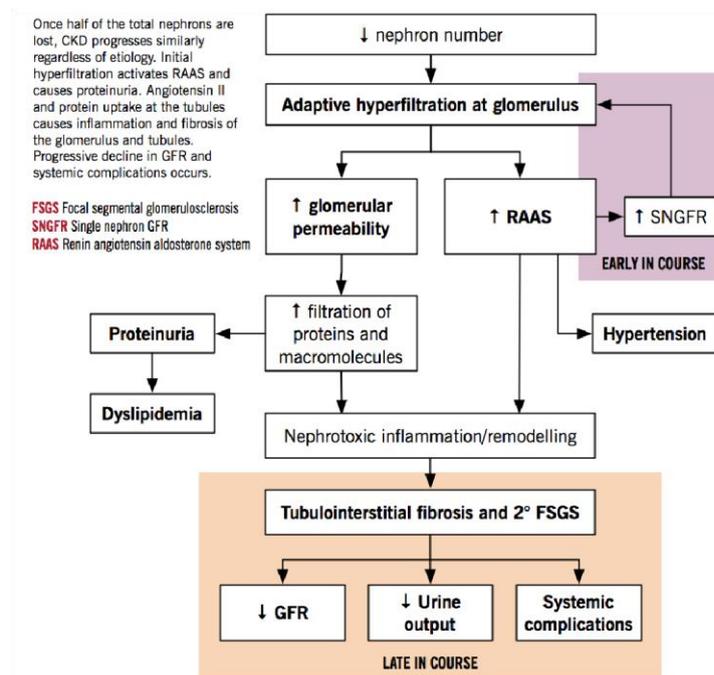
c) Gangguan Filtrasi Glomerulus

Adanya produksi Angiotensin-II dan target mekanistik dari sinyal rapamycin (mTOR) akan mempertahankan hipertrofi podosit yang persisten dan hiperfiltrasi glomerulus dan pada akhirnya memperburuk hilangnya podosit dan proteinuria. Angiotensin-II merupakan hormone peptide yang merupakan bagian dari sistem *Renin-Angiotensin* (RAS) yang menyebabkan terjadinya vasokonstriksi dan sekresi aldosterone (yang menyebabkan retensi natrium dan meningkatkan tekanan darah). Aldosteron secara langsung akan merusak barrier glomerulus, dengan menghambat ekspresi nefrin protein podosit, yang merupakan komponen struktural pada celah yang diperlukan oleh barrier filtrasi glomerular. Angiotensin-II juga mungkin memiliki kontribusi pada respon disregulasi sel epitel parietal progenitor di sepanjang kapsula Bowman, yang nantinya hal ini menyebabkan terjadinya FSGS (*focal segmental glomerulosclerosis*). Remodelling pada struktur glomerulus ini ditunjukkan secara klinis dengan munculnya proteinuria, yang merupakan penanda kerusakan nefron dan dapat memprediksi perkembangan PGK (didefinisikan sebagai penurunan GFR >5ml/menit/1,73 m² per tahun). (Romagnani et al., 2017)

d) Fibrosis

Hilangnya nefron melibatkan respon penyembuhan luka nonspesifik yang meliputi fibrosis interstisial. Infiltrasi sel imun, albuminuria, akan mengaktifkan sel epitel tubulus proksimal, menghasilkan sekresi mediator proinflamasi dan profibrotik yang memicu terjadinya inflamasi dan fibrosis

interstisial. Fibrosis interstisial memperparah cedera nefron lebih lanjut melalui iskemia ginjal. Peningkatan beban kerja transport tubular dari sisa nefron juga melibatkan metabolisme anaerobik, asidosis intraseluler, dan tekanan retikulum endoplasma yang memicu cedera sel tubulus sekunder. (Romagnani et al., 2017)



Gambar 2.2 Skema pathogenesis penyakit ginjal kronik

2.1.7 Manifestasi Klinis

Penyakit ginjal kronik diidentifikasi umumnya melalui skrining dari pemeriksaan kimia darah atau hasil urinalisa atau dari hasil pemeriksaan yang ditemukan secara tidak disengaja. Umumnya pasien memiliki gejala berupa *gross hematuria*, “foamy urine” (urin tampak berbusa yang merupakan salah satu tanda dari albuminuria, adanya nocturia (sering berkemih di malam hari), nyeri panggul (*flank pain*) atau adanya penurunan urin *output*. Jika PGK sudah memasuki tahap stadium lanjut, pasien dapat memiliki gejala seperti kelelahan, nafsu makan yang

buruk, mual, muntah, penurunan BB, pruritus, perubahan status kesadaran, dyspnea, atau adanya edema perifer. (Chen et al., 2019)

Pada anak dengan PGK umumnya memiliki gejala yang bervariasi tergantung dari penyakit yang mendasarinya. Glomerulonefritis akan bermanifestasi seperti edema, hipertensi, hematuria dan proteinuria. Sementara untuk pasien dengan keluhan kongenital seperti dysplasia ginjal dan uropati obstruktif akan datang berobat dengan keluhan gagal tumbuh, dehidrasi akibat poliuria, adanya infeksi saluran kemih, maupun ditemukannya insufisiensi ginjal. Pada stadium lanjut maka anak akan tampak pucat, perawakan pendek serta dapat menderita kelainan tulang. (Whyte & Fine, 2008). Hasil pemeriksaan yang didapatkan dari urinalisa berupa hematuria, proteinuria atau berat jenis urin rendah. Sementara untuk hasil pemeriksaan darah rutin didapatkan adanya anemia normositik, peningkatan fungsi ginjal berupa ureum dan kreatinin, dapat juga disertai asidosis metabolic, hiperkalemia, hyponatremia, hipokalsemia, hiperfosfatemia, hiperurikemia, hypoalbuminemia, serta peningkatan kadar trigliserida dan kolestrol serum. (Whyte & Fine, 2008)

2.1.8 Tatalaksana

Secara umum penatalaksanaan dari PGK terdiri dari memperlambat perburukan fungsi ginjal, mencegah dan berusaha mengobati komplikasi serta mengganti fungsi ginjal dengan dialisis dan transplantasi bila terindikasi. Pasien dengan PGK perlu diterapi di pusat kesehatan dengan pelayanan multidisiplin yang mencakup pelayanan medis, sosial, nutrisi dan psikologi. Pemantauan terhadap gejala klinis dan hasil laboratorium perlu dilakukan secara teratur. Pemeriksaan

darah meliputi hemoglobin, ureum, kreatinin, albumin, elektrolit dan alkaline fosfatase. Perlu juga dicegah progresifitas anemia berkelanjutan, maka dari itu direkomendasikan untuk melakukan pemantauan hemoglobin dan hematokrit secara rutin.(Avner et al., 2016)

2.1.8.1 Pengobatan Konservatif

Penatalaksanaan konservatif pada PGK dapat dilakukan untuk mencegah kerusakan ginjal berkelanjutan dapat melalui terapi nutrisi, terapi sesuai dengan masalah yang timbul dari PGK seperti anemia, hipertensi, kelainan tulang, kegagalan pertumbuhan, dan kelainan elektrolit.

1) Terapi nutrisi

Terapi nutrisi diberikan agar mencegah terjadinya malnutrisi, mengurangi akumulasi produk sisa dari nitrogen serta memperlambat progresivitas penyakit. Anak membutuhkan kalori dan protein untuk tumbuh, asupan protein. Jumlah kalori yang diberikan harus cukup untuk anabolisme dan pertumbuhan, jadi harus disesuaikan dengan kebutuhan menurut umur. Untuk bayi diberikan 100 kkal/kgBB/hari, sedangkan jumlah protein sebaiknya diberikan sesuai dengan umur dan tingkat penurunan LFG. Retriksi protein dilakukan bila kadar ureum darah > 30 mmol/L atau adanya gejala uremia. Umumnya diberikan 1,4 g/kgBB/hari untuk bayi dan 0,8-1,1 g/kgBB/hari untuk anak yang terdiri dari protein yang nilai biologis tinggi (paling sedikit mengandung 70% asam amino esensial, protein yang ketika dipecah asam aminonya lebih berguna

dibandingkan sisa nitrogennya). Protein jenis ini bisa didapatkan dari susu, telur, daging dan ikan. Restriksi protein yang terlalu ketat dapat menyebabkan terjadinya malnutrisi maka dari itu restriksi jumlah protein 1 gr/kgBB/hari. Selain itu, restriksi terhadap beberapa komponen seperti fosfat, kalium dan natrium juga perlu dilakukan. Serta diperlukannya suplementasi vitamin larut air dan zink pada PGK stadium akhir. (Avner et al., 2016) 2) Terapi Anemia Pasien dengan PGK cenderung memiliki manifestasi klinis anemia sehingga diperlukan beberapa terapi untuk mengangani anemia pada pasien, seperti dengan pemberian eritropoetin pada pasien predialisis dengan kadar hemoglobin dibawah 10 gr/dl, diberikan secara subkutan 1 – 3 kali per minggu dengan dosis 100 unit/kgbb/minggu. Untuk anak usia < 5 tahun diberikan 150 unit/kgbb/minggu. Terapi besi oral juga dapat diberikan bila kadar ferritin plasma < 100 ng/L dengan dosis 2 - 3 mg/kgbb/hari.(Avner et al., 2016)

3) Terapi Hipertensi

Tatalaksana hipertensi dapat diberikan dengan memulai pemberian obat antihipertensi tunggal dengan dosis rendah, yang kemudian ditingkatkan secara perlahan hingga target tekanan darah terkontrol. Target tekanan darah yang ingin dicapai yaitu di bawah percentile 90 atau <130/80 mmHg. Jenis obat yang dapat diberikan berupa *ACEInhibitor*, dan *Angiotensin-II type I receptor blocker*

(ARB) merupakan pilihan pertama karena memiliki efek renoprotektif. CCB (*calcium channel blocker*) dapat diberikan pada pasien dengan hipertensi resisten, untuk pasien dengan hypervolemia dapat diberikan terapi tiazid dan *loop diuretic* untuk mengontrol kelebihan cairan. Terapi Tiazid kurang efektif pada pasien dengan GFR 30 mL/menit/1,73 m². Untuk PGK stadium 4 dan 5 dianjurkan furosemide.(Avner et al., 2016)

4) Terapi Elektrolit

Target terapi elektrolit pada pasien dengan asidosis metabolic yaitu menjaga kadar bikarbonat serum dalam rentang 20-22 mEq/L dengan pemberian suplemen natrium bikarbonat. Hiperfosfatemia ditatalaksana dengan pemberian diet rendah fosfat, memberikan obat pengikat fosfat (seperti kalsium karbonat, kalsium asetat) dan mengontrol kadar, dan mengontrol hormon paratiroid.(Avner et al., 2016)

5) Terapi Kelainan tulang

Terapi untuk mencegah deformitas tulang dan normalisasi kecepatan pertumbuhan dapat dilakukan dengan intervensi diet rendah fosfat dan pemberian vitamin D. Terapi vitamin D dapat dimulai pada pasien PGK dengan stadium 2 – 4 dengan pemberian kalsitriol (vitamin D aktif) pada saat kadar 25-hidroksivitamin D (25OH(D)) > 30 ng/mL. (Avner et al., 2016)

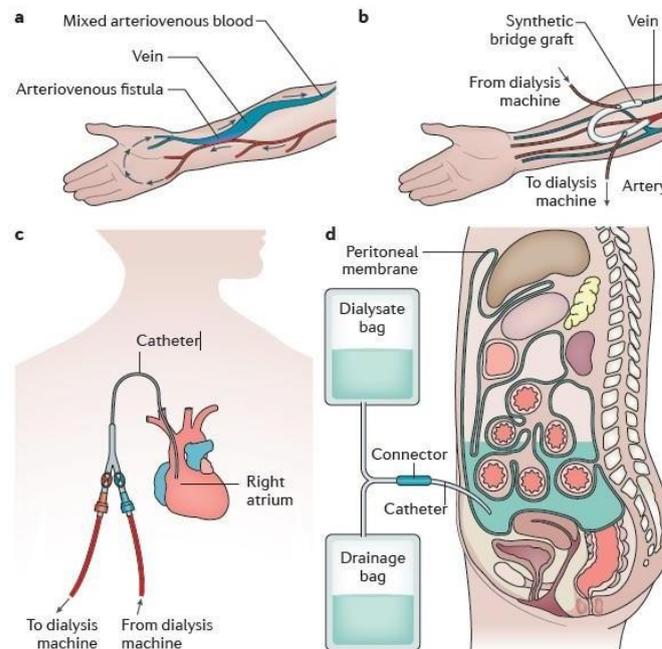
2.1.8.2 Pengobatan Pengganti Ginjal

Pasien PGK perlu dirujuk ke spesialis nefrologi ketika laju filtrasi glomerulus (GFR) mengalami penurunan $< 30\text{mL}/\text{menit}/1,73\text{ m}^2$ (Stadium G4) dan/ atau ACR (*albumin to creatinine ratio*) mengalami peningkatan $> 300\text{mg}/24\text{ jam}$ (stadium A3). Hal ini diperlukan karena pasien tersebut mungkin membutuhkan terapi pengganti ginjal berupa dialisis atau evaluasi untuk dilakukannya transplantasi ginjal. Indikasi dari terapi pengganti ginjal bukan hanya berdasarkan dari laju filtrasi glomerulus (GFR) namun juga dari gejala pada pasien. Indikasi yang mengharuskan terapi pengganti ginjal segera dilakukan termasuk ensefalopati, pericarditis, dan pleuritic dikarenakan uremia berat. Inisiasi dari dialisis dipertimbangkan ketika pasien memiliki tanda dan gejala *uremic* seperti mual, muntah, nafsu makan buruk, efusi pericardium, perubahan status mental, adanya abnormalitas elektrolit (seperti hiperkalemia atau asidosis metabolic), atau adanya hypervolemia (edema pulmonal atau edema ekstremitas).

Edukasi awal yang tepat pada pasien harus mencakup informasi mengenai potensi komplikasi yang dapat muncul pada PGK dan berbagai modalitas terapi pengganti ginjal. Transplantasi ginjal dipertimbangkan sebagai terapi optimal untuk pasien dengan penyakit ginjal kronik stadium akhir dengan pendonor yang masih hidup dan dilakukan sebelum atau sesudah inisiasi dialisi akan memberikan hasil yang lebih baik. Terapi alternatif untuk pasien PGK dengan stadium akhir dapat berupa

hemodialisis di rumah sakit, hemodialisis di rumah, peritoneal dialisis.

(Chen et al., 2019)



Gambar 2.3 Metode hemodialisis dan peritoneal dialisis

2.1.9 Prognosis

Perjalanan penyakit ginjal kronik pada stadium awal sangat bervariasi dan sulit diprediksi, namun progresifitasnya menjadi PGK stadium akhir (*ESRD/End stage Renal Disease*) lebih lambat pada penyakit ginjal kongenital dibandingkan penyakit glomerulus. Progresifitas penyakit umumnya ditentukan oleh beberapa faktor risiko seperti hipertensi, proteinuria, faktor genetik, usia. Penanganan yang adekuat dan mengontrol hipertensi maupun proteinuria dapat mengurangi kecepatan penurunan GFR sekitar 10 mL/menit/1,73 m²/tahun, sehingga dapat menurunkan jumlah pasien dengan ESRD dan menurunkan tingkat mortalitas.

(Avner et al., 2016)

2.2 Hepsidin

Hepsidin adalah hormon peptida yang mengatur keseimbangan zat besi dalam tubuh, yang disintesis oleh hepatosit dan mengurangi penyerapan zat besi dan pelepasan zat besi seluler, melalui pengikatan pada ferroportin. Maka dari itu, pada penyakit kronik, peningkatan kadar hepcidin dapat menurunkan penyerapan zat besi dari makanan, mengganggu pelepasan zat besi dari hepatosit dan makrofag, dan menurunkan zat besi plasma. Beberapa studi juga menunjukkan bahwa pasien dengan infeksi kronis dan penyakit inflamasi cenderung memiliki peningkatan kadar hepsidin. Peningkatan kadar hepcidin mungkin berperan dalam anemia penyakit ginjal kronik (PGK), karena infeksi kronis dan penyakit inflamasi telah dikaitkan dengan tingkat hepsidin yang tinggi. Idealnya, sintesis hepsidin harus diturunkan ketika kadar besi rendah. Meskipun demikian, kondisi inflamasi berdampak negatif pada homeostasis hepsidin yang biasa, sehingga memberi ruang bagi interleukin-6 (IL-6) untuk meningkatkan produksi hepsidin bahkan ketika kadar besi rendah. (Nalado et al., 2020)

Pengaturan homeostasis besi sistemik terutama dilakukan oleh hepsidin, peptida 25 asam amino. Hepsidin berikatan dengan Fpn, memulai internalisasi dan degradasi pengekspor besi dan dengan demikian mengurangi ketersediaan besi dalam sirkulasi. Ekspresi gen *HAMP*, yang mengkodekan hepsidin, diregulasi oleh banyak faktor, termasuk *bone morphogenetic protein* (BMP), *hemojuvelin* (HJV), dan *human hemochromatosis protein* (HFE), menargetkan reseptor BMP (BMPR) atau *transferrin receptor* (TfR) pada hepatosit. Selain itu, sitokin inflamasi seperti interleukin 6 (IL-6) menginduksi biosintesis hepcidin dan mengurangi kadar besi

plasma sebagai tindakan pencegahan terhadap pertumbuhan bakteri. Untuk memobilisasi besi dari penyimpanannya dan meningkatkan ketersediaannya untuk proses seperti eritropoiesis, eritropoietin (EPO) merangsang eritroblas untuk melepaskan protein eritroferon (ERFE), yang menghambat produksi hepsidin dengan mengikat BMP. Peningkatan produksi EPO diamati dalam kondisi kekurangan oksigen, dimediasi oleh *hypoxiainducible factor* (HIF), yang mengarah pada peningkatan downregulasi hepsidin dan akan menyebabkan terjadinya pelepasan zat besi. (Roemhild et al., 2021)

2.3 Feritin

Ferritin mengikat besi sebagai kompleks besi di dalam *protein-shell*, di mana besi mengalir masuk dan keluar dan berfungsi sebagai tempat penyimpanan besi dan feroksidase. Ferritin memiliki dua isoform; *heavy chain of ferritin* (FtH) dan *light chain of ferritin* (FtL). Berbeda dengan FtH, FtL tidak memiliki aktivitas feroksidase yang dapat dideteksi tetapi dapat menyimpan lebih banyak zat besi. Ferritin menyerap zat besi dalam bentuk *nontoxic*, sedangkan kadar zat besi bebas mengatur kadar ferritin seluler. Sintesis ferritin sitoplasma distimulasi oleh adanya peningkatan zat besi, sementara itu menurun jika terdapat defisiensi zat besi. (Roemhild et al., 2021)

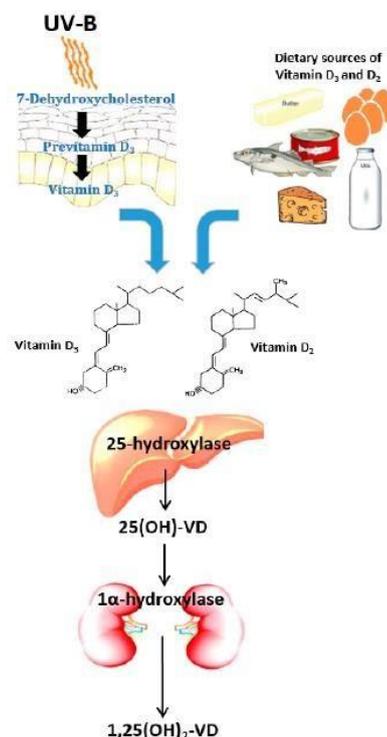
Fungsi ferritin sebagai penyimpanan zat besi terbesar dalam tubuh terutama di dalam hati, limpa dan sumsum tulang. Zat besi yang berlebihan akan disimpan. Hati merupakan tempat penyimpanan ferritin terbesar dalam tubuh dan berperan dalam mobilisasi ferritin serum. Dalam keadaan normal, hanya sedikit ferritin yang terdapat dalam plasma/serum manusia. Jumlah ferritin dalam plasma

menggambarkan jumlah besi yang tersimpan di dalam tubuh kita, makin besar jumlah ferritin, makin besar yang terlarut dalam plasma. Ferritin akan menjadi indikator paling awal menurun apabila cadangan besi menurun. Menurut data dari *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) sekitar 60% orang dengan *creatinine clearance* <60 mL/min memiliki jumlah ferritin <100 ng/mL atau saturasi transferrin (TSAT) < 20%. Menurut beberapa penelitian dikatakan bahwa penurunan TSAT <20% lebih sensitif dibandingkan ferritin <100ng/mL pada defisiensi besi pasien PGK. Hal ini dikarenakan kadar ferritin rendah <100ng/mL lebih spesifik pada defisiensi besi, sementara peningkatan ferritin bisa didapatkan pada pasien dengan defisiensi besi akibat inflamasi, malnutrisi, infeksi atau keganasan. (Ueda & Takasawa, 2018; Wong et al., 2021)

2.4 Vitamin D

Vitamin D (Vit. D) adalah vitamin yang larut dalam lemak, yang hadir dalam dua bentuk biologis: Vit. D2 atau *ergocalciferol* yang ditemukan di beberapa ikan dan tumbuhan, dan Vit. D3 atau *cholecalciferol* yang ada dalam tubuh manusia. Vit D aktif disintesis di kulit oleh efek sinar matahari pada prekursor Vit. D. Diproduksi dalam tubuh manusia dengan dua cara: menelan makanan yang mengandung Vit D atau paparan sinar matahari langsung yang memadai. Vit. D memiliki beberapa fungsi penting dalam tubuh mulai dari sifat hormon hingga fungsi modulasi kekebalan tubuh. berhubungan dengan berbagai penyakit, dan kekurangannya dikaitkan dengan morbiditas keseluruhan dalam berbagai gangguan seperti kanker, penyakit autoimun, dan penyakit kardiovaskular. (Vahdat, 2020)

Pada awalnya, Vit. D disintesis dari 7-hydrocholesterol di kulit. Kemudian, dibawa ke hati oleh transporternya (Vit. D-binding protein [VDBP]). Hidroksilasi awal dilakukan pada Vit. Prekursor D, yang diubah menjadi *25-hidroksivitamin D* (25(OH)D), bentuk tidak aktif dari Vit. D, dan pada akhirnya diangkut ke ginjal, di mana ia mengalami hidroksilasi kedua, yang menghasilkan 1,25(OH)D, bentuk aktif dari Vit. D. Vit yang bersirkulasi aktif. D kemudian berikatan dengan DBP dalam plasma dan memengaruhi berbagai targetnya melalui Vit. reseptor D (VDR) (Gambar 2.5). Dalam kondisi fisiologis, 1,25(OH)₂-VD terutama disintesis di ginjal tetapi dalam kondisi tertentu, seperti kehamilan, gagal ginjal kronis, artritis reumatoid, dan penyakit granulomatosa, jenis sel lain juga dapat berkontribusi pada kadar sirkulasinya. (Gois et al., 2018)



Gambar. 2.4 Metabolisme dan aktivasi Vitamin D

Waktu paruh Vit. D dalam tubuh adalah 3 minggu, yang harus ditambah baik melalui nutrisi atau paparan sinar matahari. Di dalam tulang, Vit. D mengatur gen yang bertanggung jawab untuk remodeling tulang, fertilitas, dan kontrol glukosa. Tampaknya konsentrasi optimal Vit. D memfasilitasi pembentukan tulang, sementara kadar Vit D yang lebih tinggi menyebabkan resorpsi dan mineralisasi terbatas untuk membentuk tulang. Vit. D memiliki fungsi katabolik dan anabolik pada tulang. Tindakan katabolik Vit. D dilakukan melalui pelemahan osteoblastogenesis, yang berlawanan dengan hormon paratiroid (PTH). Vit. D memiliki efek menguntungkan pada osteopontin sebagai aktivator osteoblas, menghasilkan kelangsungan hidup, pertumbuhan, dan migrasi osteoblas, yang merupakan aksi anabolik pada tulang. Di usus kecil, Vit. D mempromosikan penyerapan kalsium melalui mekanisme aktif (transselular di duodenum) dan pasif (paraselular sepanjang usus kecil). (Vahdat, 2020)

2.5 Hubungan antara PGK dan Vitamin D

Defisiensi vitamin D merupakan masalah yang cukup sering terjadi di dunia, salah satu penyebab dari defisiensi vitamin D adalah pasien dengan PGK, yang telah dibuktikan dalam beberapa penelitian. Gonzalez dkk melaporkan sekitar 97% pasien yang menjalani hemodialisa memiliki kadar vitamin D (25(OH)D) yang inadekuat. Penelitian yang dilakukan oleh Bhan dkk, melaporkan umumnya pasien dengan hemodialisa (HD) memiliki kadar Vit. 25(OH)D <30 dan <20 ng/mL. Menurut beberapa penelitian yang dilakukan dikatakan bahwa kadar Vit. 25(OH)D dalam darah yang normal harus > 30ng/mL, sementara defisiensi vitamin

D didefinisikan apabila kadar 25(OH)D < 20ng/mL ,dan insufisiensi vitamin D ketika kadar serum 25(OH)D berada antara 20-29 ng/mL. (Gois et al., 2018)

Berdasarkan studi yang dilaporkan didapatkan bahwa pasien dengan PGK, ekspresi 1 α -hidroksilase ginjal dihambat untuk mengkompensasi retensi fosfat, yang menyebabkan peningkatan ekspresi 24-hidroksilase untuk degradasi Vit. D. Pada pasien dialisis, kadar Vit. D lebih rendah dari orang sehat dan mekanisme merugikan di atas menyebabkan defisiensi Vit. D pada pasien dengan penyakit ginjal. Disfungsi ginjal, yang biasanya diamati pada pasien dengan gangguan ginjal, berpartisipasi dalam produksi Vit. D mengakibatkan hipokalsemia dan hiperparatiroidisme sekunder (HPT).Telah diamati bahwa defisiensi Vit. D pada gangguan ginjal meningkat pada stadium penyakit yang parah. Karena status vit. D memiliki korelasi terbalik dengan perkembangan PGK. (Vahdat, 2020)

Pedoman diagnosis dan pengobatan PGK menunjukkan bahwa tingkat Vit. D harus dipertahankan pada 30 ng/ml atau lebih tinggi. Tindakan preventif pada insufisiensi Vit. D adalah hal umum yang dilakukan pada lebih dari 75% pasien PGK. Namun, bentuk aktif Vit D yang terganggu kadang-kadang dapat terlihat karena berkurangnya enzim ginjal 1 α -hidroksilase. Duranton dkk. dalam *systematic review* dan meta-analisis mereka, menekankan efek menguntungkan dari Vit. D pada pasien pradialisis dan hemodialisis. Penurunan angka kematian sebesar 27% terlihat di antara pasien CKD yang menerima dosis Vit yang sesuai. D. Cankaya et al. menemukan bahwa Vit. Tingkat D lebih tinggi pada transplantasi ginjal dibandingkan dengan dialisis peritoneal dan pasien hemodialisis. Namun, perlu diingat bahwa efek menguntungkan dari Vit. D mengizinkan dokter untuk

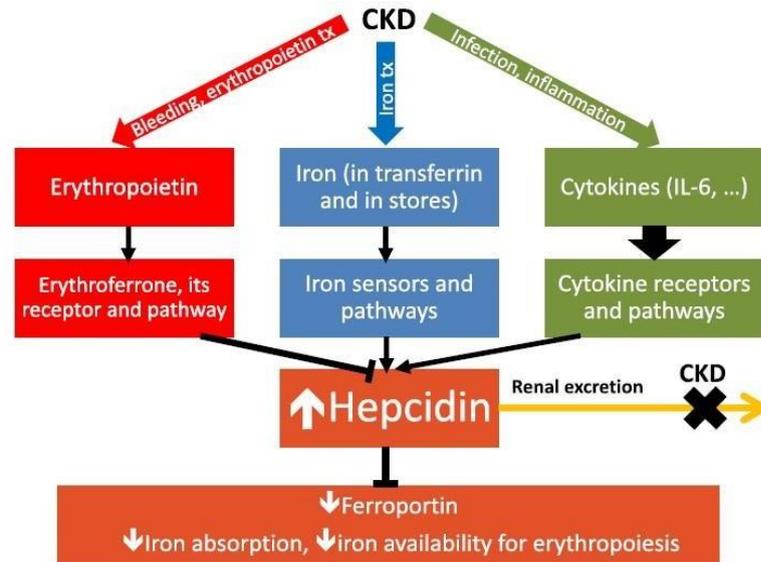
meresepkan dosis yang lebih tinggi untuk pasien hemodialisis. Ini dapat menyebabkan efek samping seperti hiperkalsemia.(Vahdat, 2020)

Berdasarkan studi Iyengar dkk menemukan bahwa pada anak-anak dengan PGK stadium 2-4, sekitar 80% anak-anak mencapai konsentrasi 25OHD normal dengan pengobatan *cholecalciferol* oral dengan dosis setara 3000 IU/hari. Ada juga uji kontrol acak yang dilakukan menemukan bahwa, pemberian ergocalciferol pada anakanak dengan PGK di mana sekitar 60% mempertahankan konsentrasi 25OHD dalam kisaran normal dengan dosis pemeliharaan 2000 IU setiap hari (400 IU/ hari untuk mereka yang berusia kurang dari 1 tahun). Hasil ini akan mendukung temuan dalam *systematic review* mengenai suplementasi vitamin D pada PGK orang dewasa dan pasien dialisis yang menunjukkan bahwa dosis >2000 IU/hari (atau ekuivalen mingguan/bulanan) mungkin diperlukan untuk mencapai konsentrasi 25OHD >30 ng/mL.(Iyengar et al., 2022)

2.6 Hubungan antara PGK dan Hepsidin

Tingkat kadar hepsidin yang lebih tinggi dapat terjadi di antara pasien PGK, karena mereka cenderung memiliki klirens hepsidin plasma ginjal yang buruk, karena fungsi ginjal mereka menurun serta dapat disebabkan akibat adanya proses inflamasi dan peningkatan zat besi yang tersimpan. Hal ini juga masuk akal bahwa peningkatan konsentrasi hepsidin dapat menyebabkan eritropoiesis besi terbatas pada anemia terkait PGK, bahkan dari penelitian sebelumnya dikatakan bahwa kadar hepsidin serum dapat menjadi biomarker status besi yang berguna di antara pasien PGK. (Roemhild et al., 2021)

Hepcidin merupakan suatu peptide yang tidak terikat pada plasma protein dan akan dibersihkan secara cepat oleh ginjal yang normal dimana nantinya akan direabsorpsi dan didegradasi oleh mekanisme tubulus proksimal. Konsentrasi hepsidin yang tinggi sebagian disebabkan oleh peradangan yang terlibat dalam patogenesis banyak penyakit ginjal, seperti yang ditunjukkan oleh korelasi konsentrasi hepsidin serum dengan protein C-reaktif, dan sebagian oleh penurunan klirens hepsidin oleh ginjal yang mengalami masalah, seperti yang ditunjukkan oleh antikorelasi hepsidin dengan estimasi laju filtrasi glomerulus. Setelah pasien dirawat dengan hemodialisis atau peritoneal dialisis, rangsangan inflamasi tambahan ikut berperan, termasuk infeksi intermiten dan pemaparan darah ke benda asing, seperti kateter dan membran dialisis, yang selanjutnya meningkatkan kadar hepsidin. Selama hemodialisis, konsentrasi hepsidin plasma menurun, menunjukkan bahwa peptida dibersihkan melalui membran, tetapi tingginya tingkat sintesis hepsidin menyebabkan konsentrasi hepsidin dalam waktu satu jam setelah selesainya dialisis kembali meningkat. Hemodialisis juga menyebabkan peningkatan kehilangan darah dari sisa darah yang dibuang dalam peralatan dialisis, dari efek hemoragik dari antikoagulasi, dan dari kebutuhan darah dari pemeriksaan laboratorium yang lebih sering, sangat meningkatkan kebutuhan zat besi. (Ganz & Nemeth, 2016)



Gambar 2.5 Patogenesis disregulasi besi pada PGK. Diagram menunjukkan efek stimulasi hepsidin dari peradangan dan pengobatan besi, efek peningkatan hepsidin dari penurunan laju filtrasi glomerulus, dan efek supresif yang berlawanan dari eritropoietin dan eritroferon pada produksi hepsidin. Konsentrasi hepsidin plasma biasanya tinggi, menurunkan ferroportin pada membran sel, dan dengan demikian menghambat penyerapan besi duodenum dan mengurangi ketersediaan besi untuk eritropoiesis plasma.

2.7 Hubungan antara PGK dan Feritin

Dengan tidak adanya peradangan, feritin serum merupakan indikator simpanan besi yang dapat diandalkan. Selama peradangan, produksi feritin distimulasi dan di bawah pengaruh hepsidin, besi diasingkan dalam makrofag, yang merupakan sekretor feritin serum yang produktif. Dengan demikian, konsentrasi feritin serum tertinggi terlihat pada pasien dengan sindrom aktivasi makrofag dan defek genetik pada ferroportin yang mengganggu ekspor besi makrofag. Oleh karena itu, konsentrasi feritin serum mencerminkan setidaknya tiga parameter metabolisme besi: simpanan besi, distribusinya antara makrofag dan hepatosit, dan intensitas peradangan. Namun demikian, kadar feritin serum yang rendah merupakan indikator spesifik defisiensi besi bahkan pada penyakit ginjal kronis

tetapi tidak sensitif karena peradangan dapat meningkatkan kadar feritin dan menutupi defisiensi besi. (Ganz & Nemeth, 2016)

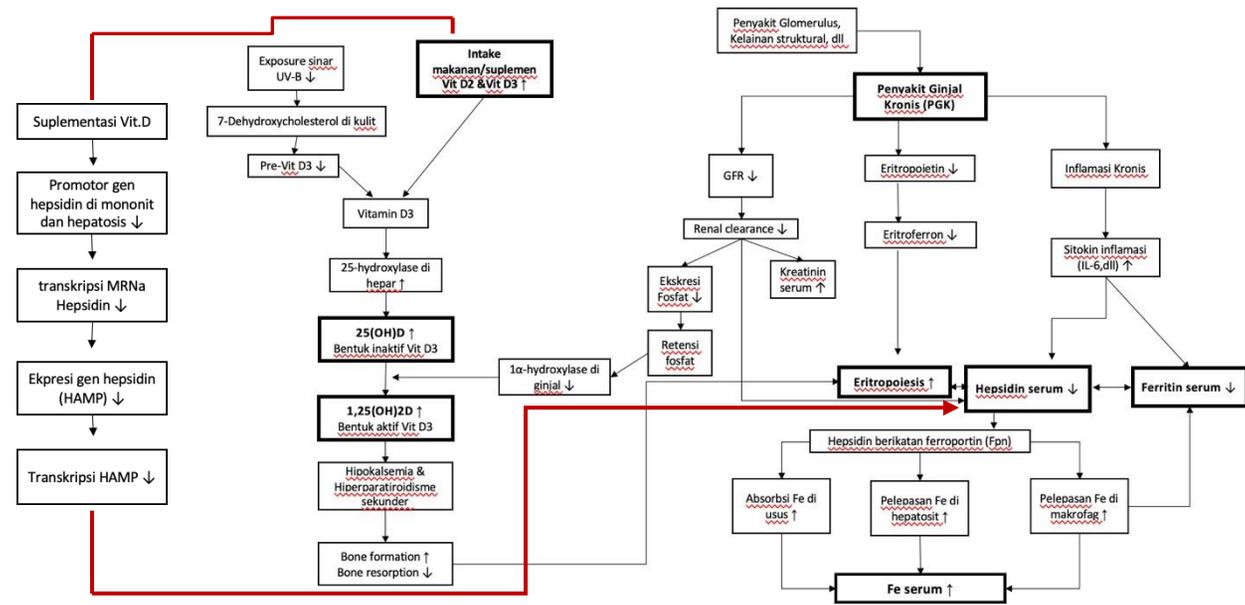
2.8 Hubungan antara Vitamin D, Feritin dan Hepsidin pada PGK

Hepsidin merupakan protein pengatur besi disintesis, terutama di hati, sebagai prepropeptida asam amino 84 (pre-prohepcidin), dengan ekspresi yang lebih rendah terdeteksi oleh ginjal, jantung, dan otak. Hepsidin adalah pengatur utama homeostasis besi, dengan tingkat rendah telah diidentifikasi pada pasien dengan defisiensi besi absolut dan tingkat tinggi di antara pasien dengan anemia yang terkait dengan penyakit kronis. Anemia pada penyakit kronis ditandai dengan hiperferritinemia, dengan cadangan besi retikuloendotelial yang memadai, dan mempengaruhi pasien dengan berbagai macam penyakit, termasuk infeksi, keganasan, dan kondisi peradangan, seperti penyakit ginjal kronik (PGK). Pasien dengan kondisi inflamasi kronik sering datang dengan gangguan metabolisme besi, mengakibatkan perubahan kadar hepcidin. Identifikasi penyebab yang mendasari peningkatan kadar hepcidin pada PGK, serta reversibilitas penyebab ini, sangat penting untuk pengembangan terapi anti-hepcidin yang efektif. (USTUNER et al., 2021)

Selama beberapa tahun terakhir, defisiensi vitamin D, yang sangat lazim pada pasien dengan PGK, telah muncul sebagai faktor penyebab perkembangan kelebihan hepcidin pada CKD, dengan hepcidin dan vitamin D ditargetkan sebagai pengobatan potensial untuk anemia pada CKD. Vitamin D diketahui mempengaruhi erythropoiesis dengan mempromosikan sintesis hepcidin dan dengan efek langsung pada sel progenitor eritroid. Anemia ditemukan terkait dengan kekurangan vitamin

D dan setelah dosis oral vitamin D₂, 34% penurunan konsentrasi serum hepsidin dilaporkan. Diduga bahwa defisiensi vitamin D dengan peningkatan kadar hepsidin menurunkan sumber besi sistemik. Sampai saat ini, khasiat vitamin D untuk pengobatan anemia CKD masih harus dibuktikan. Oleh karena itu, tujuan penelitian ini adalah untuk menyelidiki pengaruh pemberian vitamin D terhadap kadar hepsidin, ferritin pada pasien PGK. (USTUNER et al., 2021)

2.9 Kerangka Teori Penelitian



Gambar 2.6 Kerangka teori penelitian

Keterangan gambar :

→ : Meningkatkan kerja

→ : Menghambat kerja