

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit ginjal kronik (PGK) merupakan masalah kesehatan pada anak yang serius dengan prevalensi dan mortalitas yang semakin meningkat dari tahun ke tahun. (Pardede and Chunnaedy, 2016; Indah Lestari *et al.*, 2020) Pada sebagian pasien dengan PGK sering diikuti kejadian anemia dikenal dengan anemia renal. Terjadinya anemia pada PGK merupakan proses multifaktorial yang dikarenakan defisiensi eritropoeitin, pemendekan masa hidup eritrosit dan gangguan homeostasis besi akibat inflamasi. Ferritin merupakan cadangan besi yang pada keadaan inflamasi terjadi peningkatan sehingga dapat menginduksi pelepasan hepsidin, peningkatan kadar hepsidin pada PGK menyebabkan penyerapan besi diusus berkurang dan menghambat pelepasan besi di makrofag sehingga cadangan besi meningkat dan besi disirkulasi menurun yang mengakibatkan kebutuhan besi untuk eritropoesis menjadi tidak adekuat. Pada PGK terjadi defisiensi vitamin D dan peningkatan serum hepsidin. Hepsidin sebagai regulator utama homeostasis besi tubuh. Melihat bahwa anemia sangat terkait dengan defisiensi vitamin D dan peningkatan kadar serum hepsidin, namun bagaimana pengaruh pemberian suplementasi vitamin D3 terhadap kadar serum hepsidin dan besi pada anak PGK belum banyak di jelaskan.

Insidensi PGK meningkat setiap tahun dan menjadi masalah kesehatan utama pada seluruh dunia. Di antara pasien anak PGK dengan anemia (hemoglobin <12 g/dL), didapatkan 36-58% di Amerika Serikat dan Jerman. Telah dilakukan pengukuran hemoglobin berulang dan didapatkan indeks besi sebesar 40-61% yang diukur dalam waktu 3 bulan dari pengukuran indeks hemoglobin. Anemia lebih sering terjadi di Amerika Serikat dan Brasil daripada di Prancis dan Jerman di seluruh tahap PGK. Kadar ferritin yang lebih tinggi dan saturasi besi yang lebih rendah (TSAT) diamati dengan kadar hemoglobin yang lebih rendah dan ferritin yang lebih tinggi dengan PGK yang lebih lanjut. Proporsi pasien anemia dengan ferritin <100 ng/mL atau TSAT <20% berkisar antara 42% di Brasil hingga 53% di

Prancis dan Jerman dan dari pasien ini lebih dari 40% di Brasil, Jerman dan Amerika Serikat dibandingkan dengan 27% di Perancis, diobati dengan besi oral atau intravena dalam waktu 3 bulan setelah pengukuran hemoglobin. (Wong *et al.*, 2021) Di Indonesia sendiri, belum ada data nasional tentang kejadian gangguan hemostasis besi pada anak dengan PGK. Bahkan, pada data Riskesdas tahun 2018, data prevalensi PGK dimana 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) 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 berat vitamin D sebagai tingkat serum 25 (OH) D < 5 ng/mL, defisiensi 5 – 15 ng/nl dan insufisiensi 16 – 30 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. (Kumar *et al.*, 2016)

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 resiko kardiovaskular dan kelainan mineral tulang meningkat, utamanya pada periode 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 tulang mineral, anemia, peradangan, infeksi, tekanan darah tinggi, dan proteinuria. (Kumar *et al.*, 2016; Indah Lestari *et al.*, 2020) Gangguan homeostasis besi sangat lazim di PGK dan merupakan mekanisme utama yang mendasari anemia PGK. Hepsidin 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 hepsidin juga meningkatkan penyerapan besi dalam sel-sel dari sistem retikuloendotelial, sehingga membatasi ketersediaan zat besi untuk sintesis erythropoiesis 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. Ferritin merupakan reaktan fase akut, yang harus diinterpretasikan pada keadaan inflamasi. Saat ini digunakan *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guideline* mengenai peran ferritin dan saturasi transferrin dalam menentukan pilihan dalam tata laksana anemia renal, maupun anemia defisiensi besi pada PGK. Meskipun telah disetujui bahwa pasien dengan defisiensi besi absolut yang ditunjukkan oleh saturasi transferrin rendah dan serum ferritin rendah diterapi zat besi. Namun, hanya sedikit informasi tentang bagaimana tata laksana pasien saat kadar ferritin meningkat. Oleh karena itu, perlu suatu parameter baru untuk menilai status besi pasien PGK yaitu hepsidin serum untuk membantu menentukan pasien mana yang akan mendapat manfaat dari terapi zat besi. (Wong *et al.*, 2021) Parameter pengukuran kadar ferritin serum dengan ferritin lebih dari 100 yang disertai peningkatan kadar hepsidin serum dapat dikatakan bahwa keadaan ini terjadi gangguan homeostasis besi sedangkan pengukuran kadar hepsidin serum kurang dari 100 disertai penurunan kadar hepsidin serum menunjukkan tidak terjadinya gangguan homeostasis besi. Oleh karena itu, hal ini **Penting** dilakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh pemberian suplementasi vitamin D3 terhadap kadar hepsidin serum dan besi pada anak PGK.

Pada beberapa penelitian konsentrasi serum hepsidin ditemukan meningkat pada PGK, dan memainkan peran penting dalam pengembangan anemia pada PGK dengan mengurangi bioavailability besi untuk eritopoiesis. (Smith *et al.*, 2017; Panwar *et al.*, 2018). Suplemen vitamin D3 juga telah dikaitkan dengan penurunan

dosis-*Stimulating Agent Erythropoiesis (ESA)* yang diperlukan untuk mempertahankan hemoglobin, menunjukkan bahwa vitamin D berperan dalam erythropoiesis. (Altemose *et al.*, 2018) Melihat bahwa vitamin D dan Hepsidin berperan dalam eritropoiesis terkait dengan anemia pada PGK maka **perlu** dilakukan penelitian tentang pengaruh pemberian suplementasi vitamin D3 terhadap kadar hepsidin serum dan besi pada anak PGK. Sampai saat ini penelitian mengenai pengaruh pemberian suplementasi vitamin D3 terhadap kadar serum Hepsidin dan besi pada anak PGK belum masif dilakukan di Indonesia dan saat ini **belum pernah** ada penelitian serupa khususnya di Sulawesi Selatan, sehingga penelitian ini diharapkan dapat menambah khazanah ilmu pengetahuan, digunakan sebagai referensi dan dasar dilakukannya penelitian-penelitian lanjutan dan sebagai pertimbangan perlunya suplementasi vitamin D3 khususnya pada anak PGK.

1.2 Rumusan Masalah

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

Bagaimana pengaruh pemberian suplementasi vitamin D3 terhadap kadar serum hepsidin dan besi pada anak PGK?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis pengaruh pemberian suplementasi vitamin D3 terhadap kadar serum hepsidin dan besi pada anak PGK.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengukur kadar serum vitamin D, hepsidin, dan besi pada anak PGK dengan GFR kurang dari 90 mL/min/1,73 m² sebelum suplementasi vitamin D3.
2. Mengukur kadar serum vitamin D, hepsidin, dan besi pada anak PGK dengan GFR lebih dari sama dengan 90 mL/min/1,73 m² sebelum suplementasi vitamin D3.
3. Mengukur kadar serum vitamin D, hepsidin, dan besi pada anak PGK dengan GFR kurang dari 90 mL/min/1,73 m² setelah suplementasi vitamin D3.

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

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 serum besi setelah pemberian suplementasi vitamin D3 lebih tinggi 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 lebih dari $90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ lebih rendah dibandingkan pada anak PGK dengan GFR kurang dari sama dengan $90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$.

5. Kadar serum besi setelah pemberian suplementasi vitamin D3 pada anak PGK dengan GFR lebih dari sama dengan $90 \text{ mL/min/1,73m}^2$ lebih tinggi dibandingkan pada anak PGK dengan GFR kurang dari $90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$.
6. Kadar vitamin D setelah pemberian suplementasi vitamin D3 pada anak PGK dengan GFR lebih dari sama dengan $90 \text{ mL/min/1,73m}^2$ lebih tinggi dibandingkan pada anak PGK dengan GFR kurang dari $90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Perkembangan Ilmu Pengetahuan/ Teori

- a. Memberikan informasi ilmiah tentang pengaruh pemberian vitamin D3 terhadap kadar serum hepsidin dan besi anak PGK.
- b. Data penelitian ini dapat menjadi dasar penelitian lebih lanjut untuk menilai pengaruh suplementasi vitamin D3 dalam menilai kadar serum hepsidin dan kadar besi pada anak dengan PGK.

1.5.2 Manfaat Bagi Pelayanan Kesehatan

- a. Memberikan informasi dan membantu klinisi dalam tatalaksana pasien untuk mengurangi dan mencegah risiko dan komplikasi penyakit yang bisa terjadi pada anak 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.

1.5.3 Manfaat Untuk Penelitian Selanjutnya

Hasil penelitian ini dapat menjadi pertimbangan perlunya suplementasi vitamin D khususnya pada anak yang anemia dengan PGK.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Penyakit Ginjal Kronik

2.1.1 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 atau tanpa penurunan GFR (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 pengelompokkan yang berbeda dengan populasi pediatri (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).

2.1.2 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 PGK sering kali asimtomatik, 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 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).

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).

2.1.3 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 dikarakteristikkan dengan progresi yang lambat hingga ke 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/dioplastik ginjal, glomerulosklerosis fokal segmental primer (sindrom nefrotik), sindrom uremik hemolitik, glomerulonefritis kompleks imun/glomerulonefritis kronik, nefropati yang diwariskan seperti penyakit polistik 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).

Tabel 2.1 Frekuensi kelompok diagnostik berbeda pada anak PGK dan ESRD

	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%	
		Ciliopathies	5.3%	
		Nephrolithiasis, nephrocalcinosis	1.6%	

2.1.4 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 dengan atau tanpa penurunan GFR dan/atau adanya petanda kerusakan ginjal. Petanda kerusakan ginjal termasuk beberapa hal berikut, yakni proteinuria (dipstik urin $\geq 2+$ atau rasio protein urin : kreatinin 5 kali di atas 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)

Beberapa pertimbangan dalam mendiagnosis anak dengan PGK. Definisi yang telah disebutkan di atas terkait dengan kriteria diagnosis dari PGK oleh KDIGO tidak dapat diaplikasikan pada anak dengan usia di bawah 2 tahun, sehingga perlu dilakukan penyesuaian nilai GFR berdasarkan usia. Fungsi ginjal yang matang akan diperoleh oleh seorang anak pada usia 2 tahun. Pada infant di bawah atau sama dengan 3 bulan, durasi PGK di atas 3 bulan tidak dapat digunakan. (Van Biljon and Meyers, 2015; Becherucci *et al.*, 2016)

a. Kategori GFR dan proteinuria

Perhitungan GFR merupakan penanda fungsional 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: $[40 \times \text{tinggi (cm)}] / \text{kreatinin serum (mikromol/L)}$ (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 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 banyak keluar di urin. Selain itu juga dipengaruhi oleh proses patologi yang mendasari dan derajat dari PGK. Proteinuria akan semakin berkembang pada pasien PGK dan menjadi penanda 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 asimtomatik dan 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 secara tidak sengaja. (Van Biljon and Meyers, 2015; Nayak and Khare, 2017)

Penelusuran riwayat medis pada pasien dimulai dari riwayat antenatal, 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)

Pemeriksaan *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 pemeriksaan *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 awal 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 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 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 gagal 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 proteinuria 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. Pemeriksaan *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)

2.1.5 Tatalaksana PGK terkait dengan kondisi komorbid

a. Anemia

Anemia merupakan kondisi komorbid yang paling umum pada anak 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 anak 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 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 anak 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 harus dilakukan pelacakan 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 dapat menurunkan dosis ESA pada pasien anak dengan PGK. Hepsidin merupakan protein fase akut yang dihasilkan oleh hati, yang ditemukan meningkat pada pasien anak dengan PGK. Tingginya kadar hepsidin menghambat penyerapan zat besi dari saluran cerna dan menghambat pelepasan zat besi melalui proses inhibisi pada ferroportin. Namun, serum hepsidin didapatkan menurun pada pasien yang menjalani hemodialisa atau terapi ESA. Pengobatan yang menurunkan kadar hepsidin dengan perbaikan anemia sebagai efeknya belum pernah dilaporkan hingga saat ini. (Pirojsakul, Mathews and Seikaly, 2015; Ganz and Nemeth, 2016)

Penyimpanan zat besi di dalam tubuh dengan harapan saturasi transferin dapat mencapai 20-30% merupakan hal yang perlu dicapai. Tatalaksana keadaan ini yakni dengan 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 pemberian zat besi secara parenteral dapat dipilih. Saat ini formulasi zat besi (*Ferric citrate* dan *Sucroferric Oxyhydroxide*) memiliki tujuan ganda, yakni untuk meningkatkan 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 *skrining* dislipidemia 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 multifaktorial. Aksis hormon pertumbuhan-pituitari harus dipertahankan. Penyebab utama 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. Anak dengan 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 pemeriksaan radiologi konvensional pada panggul dan pergelangan tangan untuk mengetahui usia 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 alkaline 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(OH)₂D) dikombinasikan dengan hiperfosfatemia menginduksi pergantian tulang dan mineralisasi yang abnormal. Tatalaksana keadaan ini 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 di bawah batas normal dan ini ditemukan pada kebanyakan pasien dengan PGK. Pasien dengan proteinuria masif 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 setelah diterapi, 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 di dalam 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 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 alfa-kalsidol 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 korelasi terkait dengan gangguan pemusatan perhatian dan kontrol inhibisi. Pada anak dengan PGK juga ditemukan lebih cenderung untuk mengalami depresi. (Kaspar, Bholah and Bunchman, 2016)

2.2 Vitamin D

2.2.1 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 di kulit manusia dan dikonsumsi dari asupan diet melalui makanan berbasah 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 hidroksilasi 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. 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 di kulit. *7-dehidrokolesterol* (provitamin D₃) akan diubah menjadi previtamin D₃ (prekalsiferol) setelah terpapar dengan sinar ultraviolet B (UVB). Berikutnya, prekalsiferol akan mengalami termal isomerisasi di epidermis. 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 1,25 dihidroksivitamin D (kalsitriol). Paruh waktu hidup kalsidiol di dalam 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 1 α -hidroksilase akan mengubah kalsidiol menjadi kalsitriol. Proses ini terjadi di dalam mitokondria dari sel tubulus konvolusi proksimal, dan dengan ketat diregulasi oleh kadar kalsium dan fosfat di dalam darah, melalui hormon paratiroid dan FGF-23. Vitamin D kemudian disimpan di dalam sel lemak, akan tetapi simpanan ini tidak dapat digunakan ketika dibutuhkan. (Whyte and Fine, 2008; Chang and Lee, 2019)

2.2.2 Fisiologi vitamin D

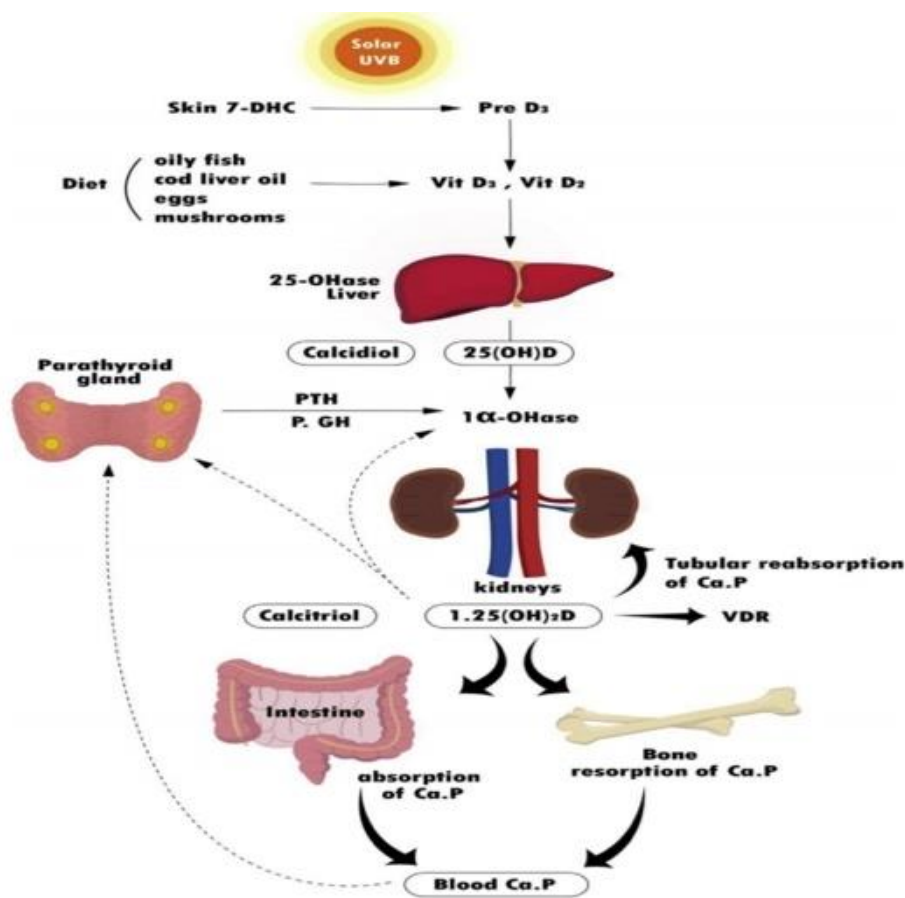
Kalsitriol berperan dalam regulasi kadar kalsium dan fosfat dalam plasma, dengan bekerja pada saluran cerna, ekskresi ginjal dan mobilisasi kalsium dari tulang. Saat kadar kalsium di dalam darah rendah, hormon paratiroid (PTH) distimulasi dan terjadi aktivasi sintesis kalsitriol. PTH dan kalsitriol menstimulasi reabsorpsi kalsium pada ginjal dan memobilisasi dari tulang (resorpsi tulang). Sedangkan jika kadar kalsium di dalam darah meningkat, maka kadar PTH di dalam

darah menurun dan diikuti dengan penurunan sintesis kalsitriol dan resorpsi tulang. Apabila kadar kalsium di dalam 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 specific receptor*), kalsitriol mensupresi ekspresi gen paratiroid dan proliferasi sel paratiroid. Organ target pertama, ialah usus. Kalsitriol akan menstimulasi penyerapan kalsium di usus, bergantung pada keberadaannya pada asupan makanan, kelarutan di usus 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, transport intraselular yang dimediasi oleh kalbindin, dan transport aktif kalsium ke sirkulasi darah. (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 transport 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 mengaktivasi 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)



Gambar 2.1 Pembentukan, fotobiosintesis dan aktivasi vitamin D

Vitamin D merupakan vitamin yang larut di dalam 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 *1 α -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 *1 α -hidroksilase* juga bekerja di luar 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 *1 α -hidroksilase* di ginjal untuk membuat lebih banyak 1,25-dihidroksivitamin D. Peningkatan 1,25-dihidroksivitamin D akan meningkatkan transpor kalsium di dalam saluran cerna, tulang dan ginjal serta selanjutnya meregulasi aktivitas osteoblas dan osteoklas. (Chang and Lee, 2019).

2.2.3 Suplementasi Vitamin D

Pemeriksaan kadar 25-hidroksi vitamin D (25(OH)D₃) dilakukan untuk mengetahui status vitamin D pada pasien yang berisiko defisiensi vitamin D. Pemeriksaan 1,25 dihidroksi vitamin D₃ (1,25(OH)₂D₃) dengan tujuan tertentu dan dilakukan hanya untuk memantau gangguan vitamin D dan fosfor yang diturunkan. (IDAI, 2018)

a. Asupan harian vitamin D :

- 1) Anak dan dewasa usia 50 tahun : 400 IU
- 2) Pada paparan sinar matahari yang rendah, baik anak-anak dan dewasa memerlukan 800 - 1000 IU vitamin D setiap harinya

b. Dosis vitamin D pada pasien dengan risiko defisiensi vitamin D:

- 1) Bayi usia 0-1 tahun diberikan 400 IU/hari
- 2) Anak berusia lebih dari 1 tahun diberikan vitamin D 600 IU/hari untuk mengoptimalkan kesehatan tulang dan fungsi otot, sedangkan untuk

menaikkan kadar 25(OH)D menjadi 30 ng/ml diperlukan vitamin D 1000 IU/hari.

- 3) Pada anak dengan obesitas, sindroma malabsorpsi, atau pada anak dengan pengobatan yang mengganggu metabolisme vitamin D seperti antikonvulsan, glukokortikoid, anti-jamur (ketokonazol), pengobatan HIV maka pemberian dosis vitamin D dinaikkan dua sampai tiga kali lebih tinggi sesuai usianya.

c. Pada defisiensi vitamin D diperlukan pemberian vitamin D dosis tinggi yaitu:

- 1) Usia 0-1 tahun diberikan vitamin D 2000 IU/hari atau 50.000 IU/ minggu selama 6 minggu, untuk mencapai kadar 25(OH)D₃ diatas 30 ng/ml selanjutnya diberikan dengan dosis 400-1000 IU/hari.
- 2) Usia 1-18 tahun diberikan vitamin D 4000 IU/hari atau 50.000 IU/ minggu selama 6 minggu, untuk mencapai kadar 25(OH)D₃ di atas 30 ng/ml selanjutnya diberikan dengan dosis 600-1000 IU/hari.
- 3) Bila kadar 25(OH)D₃ dalam waktu 3 bulan tidak mencapai diatas 30 ng/ml maka pemberian vitamin D diulang mulai dari dosis awal kembali, Jika setelah pemberian 2 kali siklus terapi vitamin D kadar 25(OH)D₃ tetap kurang dari 30 ng/ml perlu dipikirkan adanya malabsorpsi lemak.
- 4) Untuk pencegahan dan pengobatan defisiensi vitamin D digunakan vitamin D₂ atau vitamin D₃.
- 5) Pemberian suplementasi vitamin D diberikan untuk mencegah defisiensi vitamin D, tetapi tidak direkomendasikan pemberian suplementasi vitamin D dengan dosis diluar kebutuhan sehari - hari.

Namun demikian, temuan dalam banyak laporan tentang peningkatan dan meluasnya defisiensi vitamin D menunjukkan bahwa asupan yang disarankan mungkin tidak memadai dan perlu ditingkatkan hingga setidaknya 800 IU/hari vitamin D. Lebih khusus lagi, beberapa peneliti menyarankan asupan 400 - 1000 IU/hari vitamin D untuk anak-anak dengan paparan sinar matahari yang tidak memadai, tanpa suplemen makanan yang diperkaya, atau dengan kulit gelap, dari 1 tahun sampai 18 tahun kehidupan untuk mencegah kekurangan dan hindari

pengobatan agresif defisiensi ini dengan 1000-2000 IU/hari (atau 200.000 IU setiap 3 bulan) dianggap aman. (IDAI, 2018)(Brustad *et al.*, 2022)

d. **Rekomendasi suplementasi vitamin D pada anak dengan PGK**

Tabel 2.4 Rekomendasi Suplementasi Vitamin D pada Anak dengan PGK
(Pinapala A, Yap HK, 2022)(Brustad *et al.*, 2022)

Serum 25(OH)D3 (ng/ml)	Definisi	Dosis Vitamin D
<5	Defisiensi Berat Vitamin D	- 8.000 IU/oral per hari selama 4 minggu kemudian dilanjutkan 4.000 IU/oral per hari selama 2 bulan ATAU - 50.000 IU/oral per minggu selama 4 minggu kemudian dilanjutkan 50.000 IU/oral per 2 minggu selama 2 bulan
5-15	Defisiensi Vitamin D	- 4.000 IU/oral per hari selama 12 minggu ATAU - 50.000 IU/oral per minggu selama 12 minggu
16-30	Insufisiensi	- 2.000 IU/oral per hari selama 12 minggu ATAU - 50.000 IU/oral per bulan selama 12 minggu

e. **Hipervitaminosis vitamin D**

Jumlah 25-hidroksivitamin D dalam sirkulasi yang menginduksi toksisitas harus lebih tinggi dari 100-150 ng/ml, yang sesuai dengan asupan vitamin D harian pada orang dewasa jauh lebih dari 10.000 IU/hari selama beberapa bulan. Batas dosis harian vitamin D pada masa bayi untuk mengecualikan toksisitas masih belum ditentukan. (Brustad *et al.*, 2022)

Gejala klinis efek toksik vitamin D adalah hiperkalsemia dan hiperkalsiuria, dan konsekuensinya meliputi anoreksia, mual/muntah,

kelemahan, kelelahan, kelesuan, poliuria/polidipsia, nokturia, dan kalsifikasi ekstraskeletal. Seperti disebutkan di atas, gambaran klinis ini berkembang setelah pemberian 2000-3000 IU/hari vitamin D untuk jangka waktu lama pada bayi dan anak-anak di Inggris Raya pada tahun 1950-an; dan dalam subset ini, toksisitas muncul bahkan dengan dosis vitamin D yang jauh lebih rendah, mengungkapkan risiko suplementasi vitamin D sembarangan dalam susu dan makanan lain. (IDAI, 2018; Brustad *et al.*, 2022)

Di sisi lain, perlu dicatat bahwa di masa lalu pada pertengahan 1950 hingga 1964, asupan vitamin D yang direkomendasikan untuk bayi di Finlandia adalah 4000-5000 IU/hari, kemudian dikurangi menjadi 2000 IU dan akhirnya menjadi 1000 IU/hari, baik hiperkalsemia infantil idiopatik maupun masalah kesehatan lainnya yang pernah dijelaskan bahkan dengan dosis yang lebih tinggi. Kemungkinan bahwa dosis toksik vitamin D dipengaruhi oleh karakteristik atau sensitivitas individu dan juga bahwa tidak ada indikasi definitif yang dapat diperoleh dari studi dan laporan yang terjadi dalam periode sebelum kemungkinan pemberian kadar serum 25-hidroksivitamin D dan menghubungkannya dengan tingkat parameter metabolisme kalsium lainnya. Untuk alasan ini, ketika asupan tinggi vitamin D diresepkan, selain mendeteksi konsentrasi serum 25-hidroksivitamin D, pemantauan ekskresi kalsium urin juga merupakan cara yang dapat diandalkan untuk menetapkan jumlah vitamin D yang paling aman diberikan kepada anak. (IDAI, 2018; Brustad *et al.*, 2022)

Mekanisme yang menimbulkan toksisitas vitamin D masih belum jelas. Telah ditekankan bagaimana tingkat 1,25 dihidroksivitamin D dapat berada dalam kisaran normal juga dengan adanya tingkat tinggi 25-hidroksivitamin D dan hiperkalsemia. Penjelasan selanjutnya adalah bahwa konsentrasi tinggi 25-hidroksivitamin D dan metabolit vitamin D lainnya menggantikan 1,25-hidroksivitamin D bebas dari protein pengikat vitamin D, memungkinkan aksi intraseluler pada transkripsi gen dan memicu efek biokimianya. (IDAI, 2018; Brustad *et al.*, 2022)

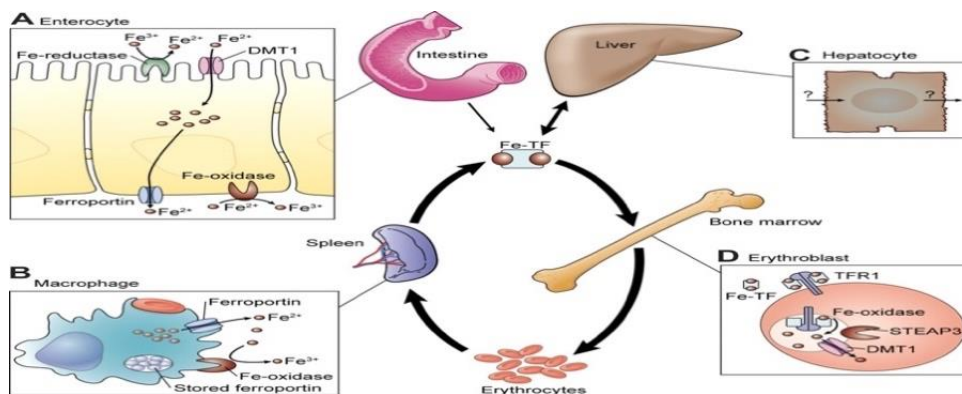
2.3 Metabolisme Besi

Besi merupakan trace element yang sangat dibutuhkan oleh tubuh untuk pembentukan hemoglobin, mioglobin dan berbagai enzim. Metabolisme besi terutama ditujukan untuk pembentukan hemoglobin.

Besi terdapat dalam berbagai jaringan dalam tubuh yang terdiri dari :

- a. Senyawa fungsional, yaitu besi yang membentuk senyawa yang berfungsi dalam tubuh
- b. Besi cadangan, senyawa besi yang dipersiapkan bila masukan besi berkurang
- c. Besi transport, yaitu besi yang berikatan dengan protein tertentu dalam fungsinya untuk mengangkut besi dari satu kompartemen ke kompartemen lainnya.

Pertukaran besi dalam tubuh merupakan lingkaran yang tertutup yang diatur oleh besarnya besi yang diabsorpsi usus, sedangkan kehilangan besi fisiologik bersifat menetap. Besi yang diabsorpsi usus setiap hari berkisar antara 1-2 mg, ekskresi besi terjadi dalam jumlah yang sama melalui eksfoliasi usus. Besi dalam tubuh tidak pernah terdapat dalam bentuk logam bebas, tetapi selalu berikatan dengan protein tertentu. Besi yang terdapat dalam makanan hampir seluruhnya berada dalam bentuk Fe^{3+} atau sebagai non-heme. Pengambilan besi feri dimediasi oleh feri reductase (*Duodenal Cytochrome B-Dcytb*) yang mereduksi feri (Fe^{3+}) menjadi fero (Fe^{2+}) dan transport melalui membrane mukosa enterosit difasilitasi oleh protein *divalent metal transporter-1* (DMT1) terdapat pada bagian apeks sel-sel epitel intestine. Dalam enterosit, besi fero dapat disimpan sebagai ferritin untuk dibawa ke membrane basolateral untuk ditranspor keluar oleh ferroportin. Besi fero (Fe^{2+}) akan mengalami oksidasi menjadi (Fe^{3+}) yang difasilitasi oleh hephaestin. Besi feri kemudian terikat pada transferrin untuk didistribusikan ke seluruh jaringan tubuh melalui sirkulasi darah. Daur ulang besi dari eritrosit matur dilakukan oleh makrofag. Berawal dari saat fagositosis dan lisis eritrosit dan diikuti oleh ekstraksi besi dari hemoglobin oleh heme oksigenase. Sel sel lain mengambil besi dengan menggunakan reseptor transferrin dan selanjutnya terjadi endositosis transferrin diferi. (Wong *et al.*, 2021)



Gambar 2.2 Mekanisme Absorpsi Fe melalui Eritrosit

Keterangan gambar 2.2: (A) menggambarkan mekanisme absorpsi Fe melalui enterosit. Besi heme (Fe^{2+}) segera diabsorpsi masuk ke enterosit melalui DMT 1 (divalent metal transporter-1) yang terdapat pada apeks enterosit. Besi non-heme (Fe^{3+}) direduksi oleh enzim ferrireduktase menjadi Fe^{2+} agar dapat melalui DMT1. Fe^{2+} keluar dari enterosit menuju plasma melalui gerbang khusus Fe^{2+} yang disebut ferroportin yang terdapat pada basal enterosit. Fe^{2+} kemudian dioksidasi menjadi Fe^{3+} dan diikat oleh transferrin menjadi kompleks ferri-transferrin (Fe-TF). (B) Eritrosit difagosit oleh makrofag terutama di lien. Fe dari eritrosit dapat kembali ke plasma melalui ferroportin pada membran sel makrofag. Fe^{2+} yang keluar melalui ferroportin kemudian dioksidasi oleh enzim ferro-oksidase pada permukaan sel makrofag menjadi Fe^{3+} yang akan diikat oleh transferrin. (C) Fe-TF sebagian kecil ke hepar namun mekanisme impor maupun ekspor Fe dalam hepatosit belum dimengerti dengan baik. (D) Sebagian besar Fe-TF dibawa ke sumsum tulang untuk pembuatan eritrosit. Dua molekul Fe-TF diikat oleh TFR1 (transferrin receptor 1) yang terdapat pada permukaan eritrosit kemudian mengalami internalisasi dalam endosom. Dalam endosom Fe^{3+} akan terlepas dari transferrin dan direduksi oleh STEAP3 (suatu ferrireduktase) menjadi Fe^{2+} yang akan keluar dari endosom melalui

Metabolisme besi pada makrofag diawali dengan fagositosis eritrosit dan pemecahannya di fagosom, kemudian dikeluarkan melalui ferroportin dengan bantuan seruloplasmin ferooksidase (yang berperan homolog seperti *hepaestin* di eritrosit). Pada siklus besi dalam tubuh terjadi peredaran jumlah besi tubuh yang sangat efisien, dimana hasil absorpsi besi di usus bergabung dengan besi yang dimobilisasi dari makrofag sumsum tulang untuk keperluan eritropoeisis. Selanjutnya, hasil suatu eritropoeisis yang inefektif dan besi pada eritrosit yang telah mengalami penuaan akan dikembalikan lagi pada makrofag dengan jumlah

yang sama dengan eritropoeisis tersebut. Sehingga hasil akhir mekanisme ini adalah keseimbangan jumlah besi tubuh.(Wong *et al.*, 2021)

Besi plasma atau besi yang beredar dalam sirkulasi darah terutama terikat oleh *transferrin* sebagai protein pengangkut besi. Secara normal 25-45% *transferrin* terikat dengan besi yang diukur sebagai indeks saturasi *transferrin*. Total besi yang terikat *transferrin* ialah 3-4 mg atau hanya sekitar 0,1% dari total besi tubuh. Sebanyak 65% besi diangkut *transferrin* ke prekursor eritrosit di sumsum tulang yang memiliki banyak reseptor *transferrin*. Sebanyak 4% digunakan untuk sintesis mioglobin di otot, 1% untuk sintesis enzim pernafasan seperti sitokrom C dan katalase. Sisanya sebanyak 30% disimpan dalam bentuk *ferritin* dan hemosiderin. Besi Fe^{3+} yang disimpan dalam *ferritin* bisa dilepaskan kembali bila ternyata tubuh membutuhkannya. Kadar besi normal adalah 60 – 150 $\mu\text{g/L}$. (Wong *et al.*, 2021)

2.4 Hepsidin

2.4.1 Struktur dan Metabolisme Hepsidin

Bentuk hepsidin 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 (hepsidin-24,-23,-22 dan -20). Bentuk isoform ini biasanya muncul pada suatu penyakit dengan level hepsidin-25 yang meningkat, termasuk PGK dan sepsis. Hepsidin 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)

Hepsidin secara cepat diekskresikan oleh ginjal dan direabsorpsi pada tubulus proksimal oleh proses endositosis dengan media megalin. Namun, kadar hepsidin pada urin secara umum berkorelasi dengan kadar hepsidin pada serum, kecuali pada penyakit ginjal. Meskipun begitu pengukuran kadar hepsidin 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)

Hepsidin 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. Hepsidin dapat diekstraksi secara langsung dari urin manusia dan ultrafiltrasi plasma. Gen peptida antimikrobia dari hepsidin [*Hepsidin 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 hepsidin dimediasi oleh purin konvertase prohomon hepatik. Hepsidin diproduksi sebagai protein prekursor yang mengalami dua proses pemotongan dan secara cepat disekresi ke dalam sel. Bentuk bioaktif dari hepsidin memiliki 4 ikatan disulfida, Hepsidin-22 dan hepsidin-20, memiliki 2 peptida yang lebih pendek pada bagian terminus, dan ditemukan kurang aktif. Hepsidin 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 hepsidin 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 hepsidin. 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 hepsidin yang bersirkulasi. (Saneela *et al.*, 2019; Santos-Silva *et al.*, 2019)

2.4.2 Fisiologi Hepsidin

Hepsidin berperan dalam menurunkan penyerapan dari zat besi sehingga induksi dari hepsidin terjadi sebagai respon dari inflamasi dan penyimpanan dari zat besi. Regulasi dari hepsidin berfokus pada reseptor *Bone Morphogenetic*

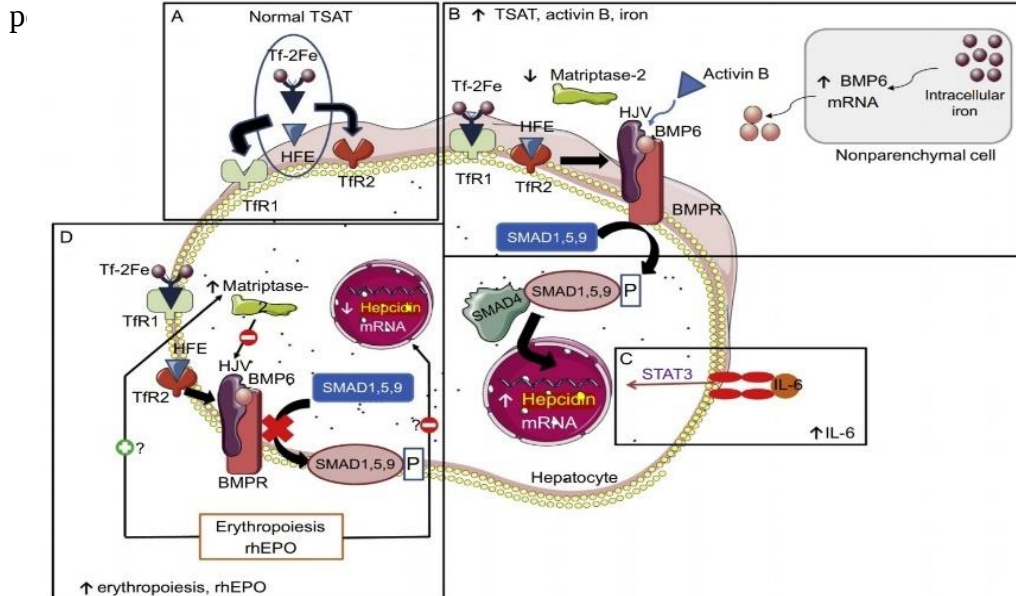
Protein (BMP), jalur pensinyalan dan protein tambahan dari sel endotelial sinusoidal hepar, yakni BMP-6, yang berfungsi sebagai pengatur utama dari hepsidin. Dua reseptor transferrin, yakni TfR1 dan TfR2, yang berfungsi merasakan kadar zat besi dalam plasma lalu membawa informasi tersebut pada kompleks 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)*, kemudian meningkatkan produksi dari HAMP untuk mensintesis hepsidin. Sel sensor zat besi pada hepatosit memproduksi hepsidin selama pengaturan zat besi terjadi. Efek inhibisi dari hepsidin terhadap regulasi dari zat besi terlihat pada beberapa tempat, termasuk makrofag, epitel saluran cerna, plasenta, dan banyak tempat lainnya. Saat kadar zat besi meningkat, hepsidin 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 hepsidin. (Saneela *et al.*, 2019; Santos-Silva *et al.*, 2019)

Sel *kupfer* di hepar melepaskan interleukin 6 (IL-6) yang menginduksi pelepasan sitokin dan meningkatkan aktivitas hepsidin selama inflamasi atau infeksi. Proses ini menunjukkan adanya korelasi antara reaktan fase akut dan, ferritin dan hepsidin. Saat pelepasan zat besi ditekan, hal ini membuat kadar ferritin dan saturasi transferin menurun (TSAT). Sekresi hepsidin pada urin sangat meningkat oleh peningkatan jumlah zat besi. Pasien dengan anemia disertai dengan inflamasi, terjadi infeksi kronik yang meningkatkan eksresi dari hepsidin 100 kali lipat, yang diperiksa dari hepsidin urin. (Saneela *et al.*, 2019; Santos-Silva *et al.*, 2019)

Anemia memiliki efek yang besar dalam menekan hepsidin. Penyebab utama penekanan produksi hepsidin 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 hepsidin rendah di

dalam tubuh. Adanya suplai tambahan zat besi meningkatkan konsentrasi hemoglobin. Penurunan secara signifikan dari hepsidin serum terjadi pada saat



Gambar 2.3 Peran utama hepsidin 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 mengaktifkan penarikan HJV, sebuah ko-reseptor untuk BMP-6. Pengikatan antara HJV dan BMP-6 menginduksi terjadinya fosforilasi dari SMAD1, SMAD5 dan SMAD9, mengaktifkan penarikan dari SMAD4, membentuk suatu kompleks yang akan mentranslokasi protein kedalam nukleus dan mengaktifkan transkripsi dari gen hepsidin. Aktivin B juga dapat menginduksi sintesis dari hepsidin melalui jalur SMAD1/5/9 secara independen dari jalur IL-6. Zat besi pada sel intraselular hepar menginduksi sintesis BMP-6. (C) IL-6 memodulasi sintesis hepsidin melalui aktivasi signal transduser dan aktivator transkripsi 3 (STAT 3). (D) *Eritopoiesis* dan rhEPO menghambat sintesis hepsidin dan juga mempengaruhi matrilysin-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)

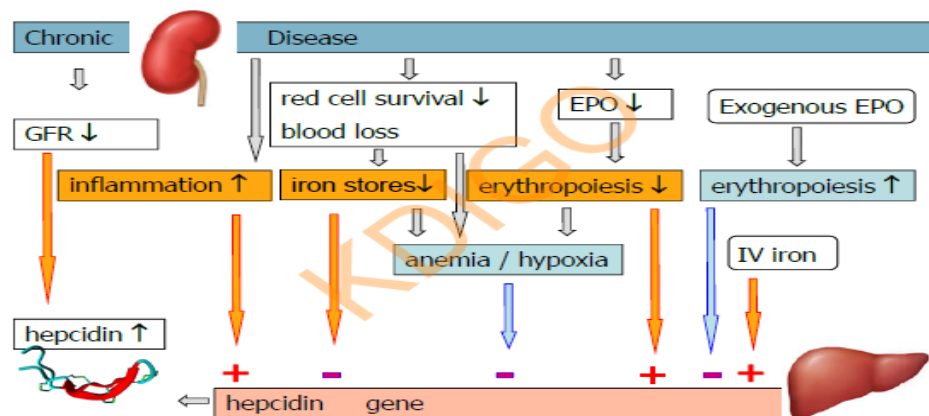
2.5 Hubungan antara kadar hepsidin dan PGK

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 dikarakteristikan 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 hepsidin. Kadar hepsidin pada PGK meningkat sebagai akibat dari proses inflamasi yang berlangsung kronik. (Yeşilbaş *et al.*, 2019)

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

Sintesis hepsidin 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 hepsidin pada pasien Gagal Ginjal Kronik . *Tomosugi et al* mengamati peningkatan kadar hepsidin-25 kira kira dua sampai tiga kali lipat lebih tinggi pada pasien hemodialisis dibandingkan dengan kontrol. Filtrasi glomerulus memiliki pengaruh terbatas pada kadar hepsidin. (Larson Ds,2013; Ganz T & Antunes SA, 2016).

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



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. CKD menyebabkan GFR menurun akan meningkatkan kadar hepcidin dalam darah. CKD merupakan inflamasi kronik yang akan meningkatkan sitokin pro inflamasi seperti IL-6 yang menstimulasi ekspresi gen produksi hepcidin. CKD 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 eritropoesis yang dapat menyebabkan anemia/hipoksia, ini tidak menstimulasi ekspresi hepcidin, namun eritropoesis yang menurun dapat juga meningkatkan produksi hepcidin. Pemberian ESA eksogen akan meningkatkan eritropoesis dan akan memberi respon negatif terhadap produksi hepcidin. ESA (*Erythropoietin stimulating agents*). EPO *Erythropoietin*. GFR *Glomerular filtration rate*.

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)

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

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

Hepsidin 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 hepatik, dan pelepasan besi yang tersimpan dari hepatosit. Setelah hepsidin 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 hepsidin dapat menurunkan level besi plasma (hypoferremia). Hal ini diperparah dengan adanya penurunan *clearance* hepsidin pada ginjal yang mengalami kelainan yang terlihat

pada korelasi antara hepsidin dan GFR. Ketika pasien diterapi dengan hemodialisa atau dialisa peritoneal, maka stimulasi inflamasi tambahan akan mengambil peran dalam proses ini, termasuk di dalamnya infeksi intermiten yang terjadi dan paparan darah oleh material asing seperti kateter dan membran dialisis yang kemudian semakin meningkatkan level hepsidin. (Ganz and Nemeth, 2016)

2.7 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, zat besi dapat menyebabkan stres oksidatif yang berat dan kerusakan pada jaringan. Zat besi didaur ulang di dalam tubuh dari sel darah merah yang tua dan telah difagositosis oleh makrofag retikuloendotelial, yang selanjutnya digunakan untuk hematopoiesis jika diperlukan atau dapat disimpan. (Gaftor-Gvili, Schechter and Rozen-Zvi, 2019)

Regulasi dari metabolisme zat besi utamanya dimediasi oleh hepsidin. Hepsidin akan mencegah transpor zat besi dengan cara berikatan dengan ferroportin yang berada di basal membran enterosit, sel retikuloendotelial, dan hepatosit. Pengikatan hepsidin 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 hepsidin dikontrol oleh beberapa stimulus, termasuk simpanan zat besi, hipoksia, inflamasi, dan eritropoiesis. (Gaftor-Gvili, Schechter and Rozen-Zvi, 2019)

Metabolisme besi menjadi terganggu pada pasien PGK oleh berbagai mekanisme. Defisiensi besi yang terjadi merupakan konsekuensi dari penurunan absorpsi besi yang disebabkan oleh konsentrasi hepsidin yang tinggi. Konsentrasi hepsidin yang meningkat disebabkan oleh proses inflamasi yang terjadi pada berbagai patogenesis PGK, yang dapat terlihat melalui korelasi antara konsentrasi hepsidin serum dengan *C-reactive Protein* (CRP). Diperparah dengan penurunan *clearance* hepsidin oleh ginjal yang mengalami kelainan, sebagaimana terlihat dalam

korelasi antara hepsidin 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 di PGK dan merupakan mekanisme utama yang mendasari anemia PGK. Hepsidin 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 hepsidin juga meningkatkan penyerapan besi dalam sel-sel dari sistem retikuloendotelial, sehingga membatasi ketersediaan zat besi untuk sintesis *erythropoiesis* dan hemoglobin. Konsentrasi hepsidin serum ditemukan meningkat pada PGK dan memainkan peran penting dalam pengembangan anemia pada PGK dengan mengurangi *bioavailability* besi untuk *erythropoiesis*. (Panwar *et al.*, 2018)

2.8 Hubungan antara kadar vitamin D (25-hidroksivitamin D), Serum Hepsidin dan PGK

Hepsidin merupakan protein fase akut yang diproduksi oleh hepar dan merupakan regulator negatif terhadap penggunaan zat besi. Hepsidin juga memegang peranan penting dalam ketersediaan zat besi untuk proses *erythropoiesis*. Peningkatan kadar hepsidin pada pasien PGK berefek pada defisiensi zat besi fungsional, anemia renal dan resistensi ESA. Hepsidin dihambat oleh adanya anemia dan keadaan hipoksia, namun distimulasi pada keadaan inflamasi. Sitokin inflamasi yang berperan penting pada keadaan ini adalah IL-6. Rendahnya *clearance* hepsidin dan adanya inflamasi kronik pada PGK, semakin meningkatkan kadar hepsidin pada pasien PGK. (Zughaier *et al.*, 2014; Salem, 2015)

Pada pasien PGK, defisiensi vitamin D dan meningkatnya hormon paratiroid serta fosfat, memiliki kontribusi dalam proses inflamasi kronik dan meningkatnya

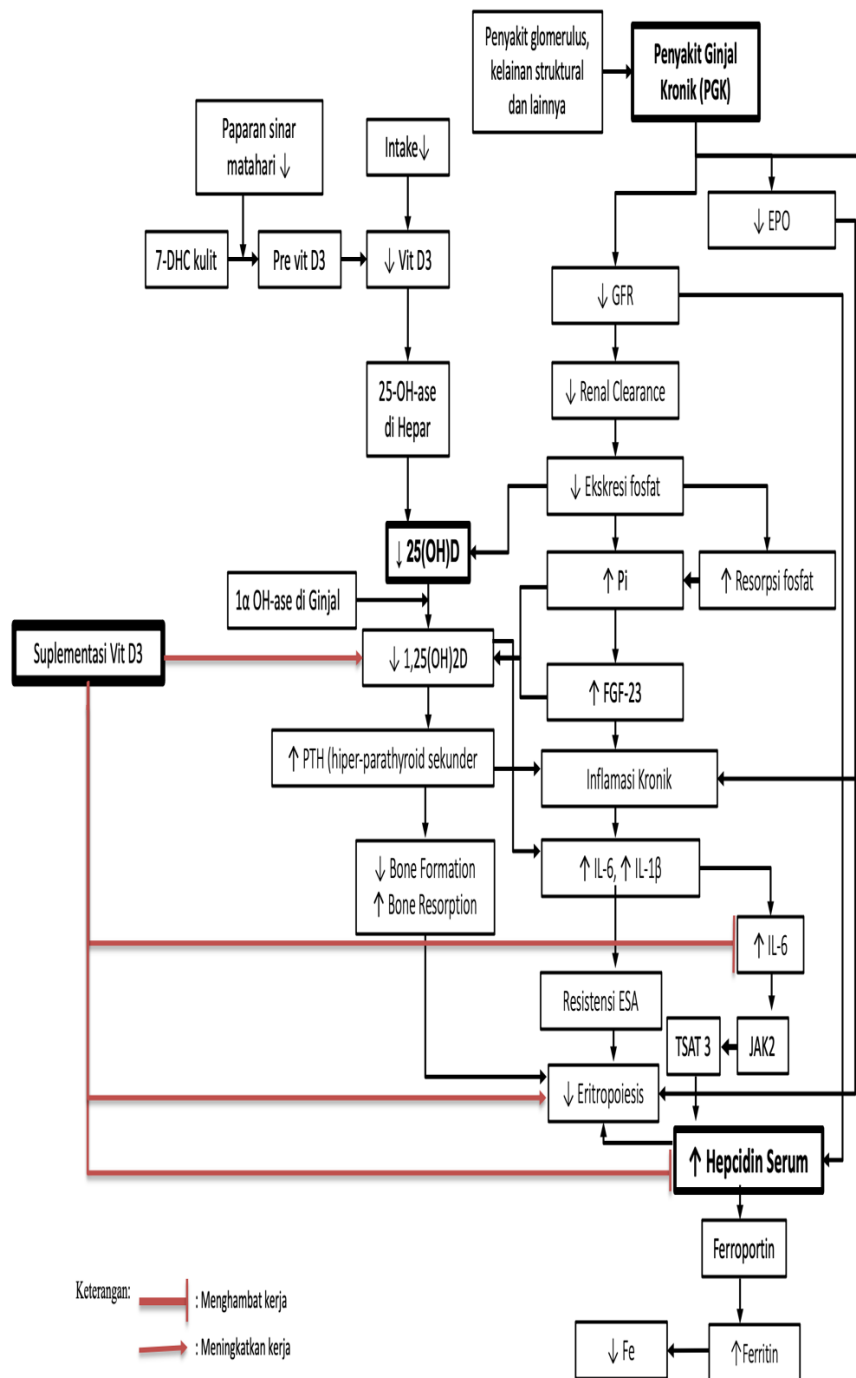
hepsidin, yang pada akhirnya menyebabkan anemia oleh resistensi ESA oleh karena penurunan produksi sel darah merah pada sumsum tulang. FGF-23 merupakan hormon regulator dari fosfat, yang disekresi oleh osteosit dan osteoblas. FGF-23 meningkat secara sekunder pada PGK oleh karena terjadi peningkatan terhadap fosfat, dan menginduksi peningkatan PTH dengan cara menurunkan sintesis 1,25-dihidroksivitamin D. Hormon ini juga mengurangi penyerapan fosfat di ginjal pada tubulus proksimal dan menghambat penyerapan fosfat di usus dengan cara mengurangi sintesis 1,25-dihidroksivitamin D. (Zughaier *et al.*, 2014; 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-dihidroksi vitamin D, namun juga kapasitas dalam mempertahankan kadar 25-hidroksi vitamin D dalam serum menurun. Sebagai tambahan, penurunan GFR secara progresif, ekspresi dari protein megalin pada ginjal juga menurun, sehingga pengambilan 25-hidroksi vitamin D untuk diubah menjadi bentuk aktif menjadi berkurang. (Zughaier *et al.*, 2014; 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 proliferasi pada sel progenitor eritroid. Sehingga dengan pemberian vitamin D, maka terjadi penurunan pelepasan sitokin pro hepsidin IL-6 dan IL-1 β .

Pada pasien PGK, defisiensi vitamin D menstimulasi sel imun di dalam sumsum tulang untuk memproduksi sitokin dan mengganggu *erythropoiesis*. Aktivasi imun juga terjadi pada sistem retikuloendotelial akan meningkatkan sintesis hepsidin dan selanjutnya menyebabkan defisiensi zat besi fungsional. Sehingga defisiensi vitamin D pada pasien PGK secara tidak langsung meningkatkan kadar hepsidin serum pada anak dengan PGK. (Zughaier *et al.*, 2014; Salem, 2015)

2.9 Kerangka Teori Penelitian



Gambar 2.7 Kerangka teori penelitian