

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Penyakit ginjal kronik (PGK) adalah kerusakan ginjal lebih dari 3 bulan, yang didefinisikan sebagai abnormalitas struktur atau fungsi ginjal dengan atau tanpa penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG), yang bermanifestasi sebagai satu atau lebih gejala: abnormalitas komposisi urine, abnormalitas pemeriksaan pencitraan dan abnormalitas biopsi ginjal. Atau LFG < 60 mL/menit/1,73 m² selama lebih 3 bulan dengan atau tanpa gejala kerusakan ginjal. PGK merupakan masalah kesehatan utama diseluruh dunia (Girillo L et al. 2023). PGK dibagi atas 5 derajat, manifestasi klinis derajat 1 dan 2 umumnya belum dirasakan oleh pasien, namun, dapat dilihat kelainan pada abnormalitas sedimen urine, proteinuria, hematuria, hipertensi, dan poliuria (gangguan tubuler). Gejala klinis mulai nyata terlihat pada PGK derajat 3 (LFG < 60 ml/menit/1.73 m²) seperti gangguan pertumbuhan (*moderate growth*), gangguan metabolik (hiperkalemia, hiperfosfatemia, asidosis, hiperuremia), osteodistrofi, sindrom uremik (nafsu makan menurun, muntah, gatal, anemia, kejang dan gangguan kesadaran) (Schreuder M et al. 2017). Berbagai komplikasi dapat terjadi pada anak dengan PGK. Anemia merupakan komplikasi PGK yang sering terjadi dan berhubungan dengan kualitas hidup pasien anak, menyebabkan peningkatan angka kesakitan dan kematian serta mempercepat perkembangan PGK tahap akhir (Cases A et al. 2018). Penyebab anemia pada PGK multifaktorial. Selain defisiensi hormon eritropoietin (EPO), gangguan homeostasis besi menyebabkan proses eritropoiesis

tidak adekuat. Faktor lain yang menjadi penyebab anemia pada PGK ialah umur eritrosit yang memendek, terdapat inhibitor eritropoiesis (*uremia-induced inhibition of erthropoiesis*), defisiensi asam folat, malnutrisi, osteodistrofi ginjal, hiperparatiroidisme, reaksi inflamasi akut maupun kronik yang menghambat sekresi hormon eritropoetin, toksisitas aluminium, dan perdarahan (Eknoyan G et al. 2012). Angka kejadian anemia ditemukan sebesar 25% pada PGK dengan klirens kreatinin > 50 mL/menit, dan meningkat menjadi 44% pada kelompok PGK dengan klirens 35-49 mL/menit, 51% pada PGK dengan klirens antara 25-34 mL/menit, dan 87% pada pasien dengan klirens < 25 mL/menit (Whyte DA et al. 2008). Sedangkan, menurut data *the North Pediatric Renal Trial and Collaborative Study* (NAPRTCS) secara konsisten memperlihatkan kejadian anemia bertambah sejalan dengan peningkatan derajat PGK, dengan prevalensi PGK III 73%, PGK IV 87%, dan PGK V 93% (Atkinson MA et al. 2010 & Staples A et al. 2009). Prevalensi anemia pada anak dengan PGK di RSUD. Dr. Soetomo, Surabaya sejak januari 2010 – februari 2014 yaitu PGK derajat I sebanyak 5%, derajat II 3,3%, derajat III 5%, derajat IV 25% dan derajat V 61,7% (Saraswati PD et al. 2014).

Berbagai penelitian pada orang dewasa dan anak dengan dialisis menunjukkan bahwa keadaan umum pasien akan menurun bila kadar hemoglobin (Hb) ≤ 10 g/dL, dan kesintasan (*survival rate*) pasien menurun bila kadar hematokrit kurang dari 30-33% (Furth SL et al. 2011). Target Hb yang direkomendasikan adalah 12 g/dL atau hematokrit 36% pada laki-laki dan Hb 11 g/dL atau hematorkrit 33% pada perempuan dan anak pra-pubertal (Wong CS et al. 2016) . *The American National Kidney Foundation Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiative* (K/DOQI) memberikan

rekomendasi untuk memulai evaluasi anemia pada PGK bila LFG < 60 ml/menit/1,73 m². Evaluasi anemia renal meliputi pemeriksaan darah tepi untuk melihat indeks sel darah merah, retikulosit, profil besi (ferritin dan kadar transferrin), serta pemeriksaan darah samar tinja (Eknoyan G et al. 2009). Anemia dapat terjadi pada stadium awal PGK, dan derajat anemia makin memburuk sejalan dengan progresivitas penyakit (Harambat J et al. 2012).

Saturasi transferrin menunjukkan status besi bersirkulasi yang dapat dengan cepat digunakan untuk eritropoesis, sedangkan serum ferritin berfungsi sebagai ukuran pengganti kadar besi tubuh (D'Angelo G et al. 2013). Namun, ferritin dan saturasi transferin memiliki keterbatasan dalam memperkirakan cadangan zat besi tubuh atau memprediksi pasien mana yang akan berespon terhadap terapi besi dengan baik. Ferritin juga merupakan reaktan fase akut. Oleh karena itu, harus diinterpretasikan secara hati-hati 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 dan untuk membantu menentukan pasien mana yang akan mendapat manfaat dari terapi zat besi (Malyszko et al. 2007).

Hepcidin merupakan regulator utama homeostasis besi tubuh. Hepcidin tinggi berperan penting terhadap gangguan homeostasis besi dan selanjutnya akan terjadi anemia pada PGK (Ganz T et al. 2016). Kadar hepcidin tinggi pada PGK anemia disebabkan oleh produksi EPO yang rendah, inflamasi, besi sistemik meningkat, dan penurunan LFG. Pada penyakit ginjal tahap lanjut metabolisme besi menjadi sangat terganggu melalui banyak mekanisme. Peningkatan zat besi sistemik menstimulasi produksi ligan *bone morphogenetic protein 6* (BMP6), yang mengikat reseptor BMP Tipe I (ALK2 / ALK3) dan II (ACTRIIA), dan *co-receptor* HJV untuk merangsang fosforilasi SMAD1/5/8 molekul signal intraselular. Fosforilasi SMAD1/5/8 berikatan dengan SMAD4 dan bertranslasi nukleus untuk mengaktifkan transkripsi hepcidin. Inflamasi juga menstimulasi produksi hepcidin, sebagian melalui transmisi janus kinase (JAK) / *signal transducer and activator of transcription* (STAT) *pathway* dimana inflamasi meningkatkan interaksi Interleukin-6 (IL-6) dengan reseptor Interleukin-6 (IL-6R) dan dengan demikian merangsang Fosforilasi JAK dan STAT3. Fosforilasi-STAT3 homodimers bertranslasi nukleus dan mengikat *hepcidin promoter* untuk merangsang ekspresi hepcidin (Andrew M et al, 2008; Kemna EH et al, 2008, & Ganz T et al, 2016). Hepcidin diekskresi melalui ginjal dan proses proteolisisnya dilakukan oleh furin terhadap prohormon dari hepcidin, penurunan LFG akan meningkatkan kadar hepcidin dalam darah (Andrew M et al, 2008).

Studi Kari JA et al. 2012, menunjukan angka kejadian insufisiensi/defisiensi vitamin D lebih tinggi pada anak PGK, dengan persentasi: insufisiensi vitamin D 36 (45%), defisiensi vitamin D 24 (30%), defisiensi vitamin D berat 10 (12.5%). Studi Aras J. & Pradipta L 2021 di RSUP.Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, terdapat 40 anak

PGK yang masuk dalam kriteria inklusi, ditemukan defisiensi vitamin D 28 (70.0%), insufisiensi 5 (12.5%), dan sufisiensi 7 (17.5%). Pada PGK, peningkatan hepsidin dan defisiensi vitamin D berhubungan dengan anemia. Pemberian vitamin D pada durasi waktu tertentu dapat menurunkan kadar hepsidin. Studi Ueda & Takasawa. 2018 menyatakan anemia sangat berhubungan dengan defisiensi vitamin D dan peningkatan kadar serum hepsidin. Hepsidin adalah mediator kunci dari anemia penyakit ginjal kronik. Terdapat bukti bahwa vitamin D mengatur produksi hepsidin. Suplementasi vitamin D dan koreksi defisiensi vitamin D telah dikaitkan dengan peningkatan hemoglobin dan penurunan dosis eritropoietin (Rianthavorn P et al. 2013). Studi Bacchetta J et al. 2014 menunjukkan vitamin D mengatur sintesis hepsidin melalui penghambatan transkripsi langsung ekspresi hepsidin. Sebagian besar efek vitamin D dimediasi oleh *vitamin D receptor* (RVD), yang mampu mengatur sejumlah besar gen target sehingga banyak mempengaruhi jalur seluler. VDR diekspresikan di hampir setiap sel manusia dan memodulasi transkripsi sekitar 3% gen manusia (Medeiros J.F.P et al. 2020). Namun, bagaimana pengaruh pemberian vitamin D₃ terhadap ekspresi mRNA gen reseptor vitamin D, kadar serum hepsidin, besi, dan ferritin pada anak dengan PGK belum banyak dijelaskan. Pengaruh pemberian vitamin D₃ terhadap ekspresi mRNA gen reseptor vitamin D, kadar serum hepsidin, besi dan ferritin pada anak dengan PGK belum banyak diteliti di Indonesia. Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh suplementasi vitamin D₃ dalam tata laksana anemia penyakit ginjal kronik dan mengeksplorasi peran vitamin D₃ dalam homeostasis besi.

1.2 Rumusan masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, maka dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut:

Bagaimana pengaruh pemberian vitamin D₃ terhadap ekspresi mRNA gen reseptor vitamin D, kadar serum hepsidin, besi, dan ferritin pada anak dengan PGK?

1.3 Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui pengaruh pemberian vitamin D₃ terhadap ekspresi mRNA gen reseptor vitamin D, kadar serum hepsidin, besi, dan ferritin pada anak dengan PGK.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Menentukan ekspresi mRNA gen reseptor vitamin D dan mengukur kadar serum hepsidin, besi, dan ferritin pada anak PGK kelompok I dengan LFG ≥ 90 ml/menit/1.73 m² sebelum pemberian vitamin D₃.
2. Menentukan ekspresi mRNA gen reseptor vitamin D dan mengukur kadar serum hepsidin, besi, dan ferritin pada anak PGK kelompok I dengan LFG ≥ 90 ml/menit/1.73 m² setelah pemberian vitamin D₃.
3. Menentukan ekspresi mRNA gen reseptor vitamin D dan mengukur kadar serum hepsidin, besi, dan ferritin pada anak PGK kelompok II dengan LFG < 90 ml/menit/1.73 m² sebelum pemberian vitamin D₃.

4. Menentukan ekspresi mRNA gen reseptor vitamin D dan mengukur kadar serum hepsidin, besi, dan ferritin pada anak PGK kelompok II dengan LFG < 90 ml/menit/1.73 m² setelah pemberian vitamin D₃.
5. Menganalisis perbedaan kadar vitamin D, ekspresi mRNA gen reseptor vitamin D, kadar serum hepsidin, besi, dan ferritin pada anak PGK kelompok I dengan LFG ≥ 90 ml/menit/1.73 m² dan kelompok II dengan LFG < 90 ml/menit/1.73 m² sebelum dan setelah pemberian vitamin D₃.

1.4 Manfaat penelitian

1.4.1 Manfaat untuk perkembangan ilmu pengetahuan/teori

1. Menambah informasi ilmiah tentang pengaruh pemberian vitamin D₃ terhadap ekspresi mRNA gen reseptor vitamin D, kadar serum hepsidin, besi, dan ferritin pada anak dengan PGK.
2. Data dasar untuk penelitian selanjutnya bagi pengembangan ilmu pengetahuan, misalnya penelitian tentang pengaruh suplementasi vitamin D₃ terhadap ekspresi mRNA promotor gen hepsidin *antimicrobial peptide* (HAMP) dan kadar serum vitamin D, hepsidin, besi, ferritin, interleukin-6 pada anak dengan PGK.
3. Data dasar untuk penelitian selanjutnya untuk menentukan dosis vitamin D₃ yang tepat, berapa lama durasi pemberian terhadap perubahan yang bermakna terhadap kadar serum hepsidin, hemoglobin, besi, ferritin, interleukin-6 pada anak dengan PGK.

1.4.2 Manfaat untuk pelayanan kesehatan

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat membantu klinisi dalam memahami mekanisme molekuler pengaruh pemberian vitamin D₃ terhadap ekspresi mRNA gen reseptor vitamin D, kadar serum hepsidin, besi dan ferritin pada anak dengan PGK.
2. Vitamin D dapat digunakan sebagai obat anti hepsidin untuk menurunkan kadar hepsidin pada gangguan homeostasis besi anak dengan PGK.
3. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar penentuan terapi anemia pada anak dengan penyakit ginjal kronik.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Penyakit ginjal kronik

2.1.1 Definisi

Batasan yang dipakai untuk menyatakan PGK berdasarkan atas kriteria dari *National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcome Quality Initiative* (NKF/KDOQI) (Hogg RJ et al. 2003 & KDIGO 2012). Kriteria berdasarkan pada terdapat penanda kerusakan ginjal dan fungsi ginjal/laju filtrasi glomerulus (LFG). Seorang anak dikatakan menderita PGK bila terdapat salah satu dari kriteria dibawah ini:

1. Kerusakan ginjal > 3 bulan, yang didefinisikan sebagai abnormalitas struktur atau fungsi ginjal dengan atau tanpa penurunan LFG, yang bermanifestasi sebagai satu atau lebih gejala:
 - a. Abnormalitas komposisi urin.
 - b. Abnormalitas pemeriksaan pencitraan.
 - c. Abnormalitas biopsi ginjal.
2. LFG < 60 mL/menit/1,73 m² selama > 3 bulan dengan atau tanpa gejala kerusakan ginjal lain yang telah disebutkan (Eckardt KU et al. 2009 & Levey AS et al. 2010).

2.1.2 Prevalensi

Data tentang epidemiologi PGK pada anak sering terkendala karena banyak kasus yang *underdiagnosed* dan *underreported* (PERNEFRI. 2015). Prevalensi PGK pada anak dilaporkan kira-kira 18,5 – 58,3 per satu juta anak.

Penelitian di India melaporkan terdapat 5,3% anak dengan PGK di rumah sakit rujukan (Mistry K. 2017). Data dari Italia menyebutkan insidens rerata 12,1 kasus per tahun pada populasi berdasarkan umur (rentang usia 8,8 – 13,9 tahun) (Harambat J et al. 2012). Di RSCM Jakarta dilaporkan 21 dari 252 anak yang menderita penyakit ginjal antara tahun 1986-1988 adalah pasien PGK (Sekarwana N dkk. 2011). Saraswati PD et al. 2014 melaporkan prevalensi PGK di RSUD. Dr. Soetomo sejak Januari 2010 sampai Februari 2014 berjumlah 82 anak, 73,2% diantaranya menderita anemia, sedangkan berdasarkan jenis kelamin anak laki-laki 76,7% dan perempuan 23,3% dengan rerata umur 10,7 tahun. Data di seluruh dunia tahun 2008 menyebutkan insidens anak yang menjalani terapi pengganti ginjal antara umur 0 -19 tahun berjumlah 9 per 1 juta, dengan rerata umur 4 – 9 tahun (Harambat J et al. 2012). Berdasarkan data 8th *Indonesian Renal Registry* 2015 Perkumpulan Nefrologi Indonesia (PERNEFRI) pasien baru yang menjalani hemodialisis (HD) umur 1 – 14 tahun 0,63% dan umur 15 – 24 tahun 2,31% (Pernefri, 2015). Studi Kari JA et al. 2012, menunjukkan angka kejadian insufisiensi/defisiensi vitamin D lebih tinggi pada anak PGK, dengan persentasi: insufisiensi vitamin D 36 (45%), defisiensi vitamin D 24 (30%), defisiensi vitamin D berat 10 (12.5%). Studi Pradipta L & Aras J. 2021 di RSUP. Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, terdapat 40 anak PGK yang masuk dalam kriteria inklusi, ditemukan defisiensi vitamin D 28 (70.0%), insufisiensi 5 (12.5%), dan sufisiensi 7 (17.5%).

2.1.3 Klasifikasi

Klasifikasi PGK menjadi beberapa stadium untuk tujuan pencegahan, identifikasi awal kerusakan ginjal dan tata laksana, serta untuk pencegahan komplikasi (Hogg RJ et al. 2003).

Tabel 2.1 Klasifikasi penyakit ginjal kronik berdasarkan pedoman *the National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcome Quality Initiative* (NKF-K/DOQI).

Derajat	LFG (mL/menit/1,73m ²)	Keterangan
1	>90	Normal atau tinggi
2	60-89	Penurunan LFG ringan
3a	45-59	Penurunan LFG ringan-sedang
3b	30-44	Penurunan LFG sedang-berat
4	15-29	Penurunan LFG berat
5	<15(atau dialisis)	Gagal ginjal

Sumber: Hogg RJ, Furth S, Lemkey KV, Portman R, Schwartz GJ, Coresh J et al (2003) *National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescent: evaluation, classification, and stratification. Pediatrics.* 111(Pt1):1416-21.

2.1.4 Etiologi

Penyebab PGK pada anak secara umum dibagi atas 2, yaitu glomerular dan non-glomerular. Penyebab glomerular seperti focal segmental glomerulosklerosis (FSGS), Hemolitik uremik sindrom (HUS), Nefropati IgA, penyakit sistemik seperti sistemik lupus eritematosus (SLE), dan beberapa penyakit glomerular lain. Penelitian terakhir menunjukkan bahwa 75% penyebab PGK pada anak adalah penyebab non-glomerular, dan 65% dari penyebab ini adalah uropati obstruktif, terutama katup uretra

posterior, ginjal aplasia, hypoplasia dan displasia, reflux nefropati. Penyebab non-glomerular yang lain seperti ginjal polikistik, sistinosis, hiperoxaluria, tumor Wilms. (Schreuder M et al. 2017)

Penyebab PGK pada anak dibawah 5 tahun paling sering adalah kelainan kongenital misalnya displasia atau hipoplasia ginjal dan uropati obsruktif. sedangkan pada usia diatas 5 tahun sering disebabkan oleh penyakit ginjal hereditier (penyakit ginjal polikistik) dan penyakit didapat (glomerulonefritis kronik) (Whyte DA et al. 2008 & Gheissari A et al. 2012).

2.1.5 Faktor risiko

Kondisi yang meningkatkan risiko terjadinya PGK (Mistri K, 2017 & Staples A et al. 2010):

1. Bayi prematur.
2. Berat badan lahir rendah
3. Riwayat keluarga dengan penyakit ginjal genetik
4. Anak dengan riwayat gangguan ginjal akut (GgGA)
5. Kelainan bawaan ginjal dan saluran kemih
6. *Vesicoureteral reflux*, terutama derajat berat dan yang berhubungan dengan ISK berulang dan parut ginjal.
7. Riwayat nefritis akut
8. Riwayat sindrom nefrotik
9. Riwayat hemolitik uremik sindrom
10. Riwayat menderita Henoch Schoenlein Purpura

11. Hipertensi
12. Diabetes
13. Obesitas
14. Penyakit sistemik dan autoimun yang berdampak pada ginjal seperti lupus eritematosus sistemik
15. *Sickle cell trait* atau *sickle cell disease*
16. Spina bifida dan *neurogenic bladder*

2.1.6 Patogenesis

Patogenesis dari penurunan fungsi ginjal progresif melibatkan banyak faktor yang berperan, diantaranya jejas karena hiperfiltrasi, proteinuria persisten, hipertensi sistemik atau hipertensi intrarenal, deposisi kalsium-fosfor, dan hiperlipidemia. Jejas karena hiperfiltrasi yang paling sering disebabkan oleh mekanisme kerusakan glomerular, tidak tergantung dari penyebab awal kerusakan ginjal. Nefron yang rusak akan mengakibatkan nefron normal lainnya menjadi hipertrofi secara struktural dan secara fungsional mempunyai keaktifan yang berlebihan, ditandai dengan peningkatan aliran darah glomerular (Eknoyan G et al. 2013).

Secara umum terdapat tiga mekanisme patogenesis terjadinya PGK yaitu glomerulosklerosis, parut tubulointerstisial, dan sklerosis vaskuler (Sekarwana N dkk. 2011).

1. Glomerulosklerosis

Proses sklerosis glomeruli yang progresif dipengaruhi oleh sel intra-glomerular dan sel ekstra-glomerular. Kerusakan sel intra-glomerular dapat terjadi pada sel

glomerulus intrinsik (endotel, sel mesangium, sel epitel), sel ekstrinsik (trombosit, limfosit, monosit/makrofag).

2. Parut tubulointerstisial

Derajat keparahan tubulointertisial fibrosis lebih berkorelasi dengan fungsi ginjal dibandingkan dengan glomerulosklerosis. Proses ini termasuk inflamasi, proliferasi fibroblast interstisial dan deposisi *extracellular matrix* (ECM) yang berlebih. Sel tubular yang mengalami kerusakan akan berperan sebagai *antigen presenting cell* yang mengekspresikan *adhesion molecules cell* dan melepaskan mediator inflamasi seperti sitokin, kemokin, dan *growth factor*, serta meningkatkan produksi ECM dan menginvasi ruang periglomerular dan peritubular. Resolusi deposisi ECM tergantung pada dua jalur yaitu aktivasi matriks metalloproteinase dan aktivasi enzim proteolitik plasmin oleh aktivator plasminogen. Parut ginjal terjadi akibat gangguan kedua jalur kolagenolitik tersebut, sehingga terjadi gangguan keseimbangan produksi ECM dan pemecahan ECM yang mengakibatkan fibrosis yang *irreversible*.

3. Sklerosis vaskuler

Mekanisme pada sklerosis vaskular lebih mengarah pada kerusakan kapiler peritubuler yang menimbulkan iskemia interstisial dan fibrosis, misalnya pada hipertensi, diabetes dan glomerulonefritis kronis. Iskemia renal berhubungan langsung dengan hipoksia tubulus interstisial yang akan menstimulus renal fibrosis sehingga akan menyebabkan sel tubulus dan fibroblas untuk

memproduksi ECM dan mengurangi aktivitas kolagenolitik. Kerusakan kapiler peritubular akan menyebabkan penurunan pada *proangiogenic vascular endothelial growth factor* (VEGF). Delesi mikrovaskuler terjadi karena ginjal yang mengalami parut akan mengekspresikan trombospondin yang bersifat antiangiogenik.

2.1.7 Manifestasi klinis

Gejala klinis yang timbul pada PGK merupakan manifestasi dari: (Becherucci F et al. 2016)

1. Kegagalan tubuh dalam mempertahankan keseimbangan cairan dan elektrolit.
2. Penumpukan metabolik toksik yang disebut toksin uremik.
3. Kurangnya hormon ginjal seperti eritropoetin dan bentuk aktif vitamin D
4. Abnormalitas respon *end organ* terhadap hormon endogen (hormon pertumbuhan).

Pasien PGK menunjukkan keluhan non-spesifik seperti sakit kepala, lelah, letargi, kurang nafsu makan, muntah, polidipsi, poliuria, dan gangguan pertumbuhan. Pada pemeriksaan fisik ditemukan anak tampak pucat, lemah, dan hipertensi. Keadaan ini dapat berlangsung bertahun-tahun. Namun dengan pemeriksaan yang teliti dan cermat akan ditemukan keadaan-keadaan seperti berikut (Sekarwana N dkk. 2011) :

1. Gangguan keseimbangan elektrolit dan cairan: hiperkalemia/hipokalemia, hipernatremia/hiponatremia, dehidrasi.
2. Gangguan keseimbangan asam basa: asidosis metabolik.

3. Gangguan metabolisme karbohidrat (hiperglikemia), dan lemak (hiperlipidemia).
4. Gangguan metabolisme kalsium dan fosfat: hiperparatiroidisme sekunder, osteodistropia ginjal, rickets/osteomalasia, kalsifikasi jaringan lunak.
5. Gangguan metabolisme hormon: anemia normokrom normositer, hipertensi.
6. Gangguan perdarahan.
7. Gangguan fungsi kardiovaskuler: perikarditis, toleransi miokard terhadap latihan rendah.
8. Gangguan jantung: kardiomiopati uremik, hipertropi ventrikel kiri dan penebalan septum interventrikular.
9. Gangguan neurologi/neuropati perifer, ensefalopati hipertensi dan retardasi mental.
10. Gangguan perkembangan seksual: keterlambatan pubertas.

Gejala klinis pada pasien berdasarkan LFG dan derajat PGK secara singkat dapat dilihat pada Tabel 2.2

Tabel 2.2 Manifestasi klinis berdasarkan LFG dan derajat PGK

Derajat PGK	LFG (ml/menit/1,73 m ²)	Gejala	
1	>90	Abnormalitas sedimen, proteinuria,	↓
2	60 - 90	hematuria Hipertensi Poliuria (gangguan tubuler)	
3	30 - 60	<i>Moderate growth</i>	
4	15 - 30	Gangguan metabolik (hiperkalemia, hiperfosfatemia, asidosis, hyperureamia) Osteodistrofi Anemia/fatigue Sindrom uremik (nafsu makan menurun, muntah, gatal)	
5	< 15 atau dialisis	Sama diatas, indikasi RRT (<i>Renal Replacement Therapy</i>)	

Sumber: Schreuder M, de Jong H, RadboudUMC protocols. *Renal insufficiency in children, chronic and follow up. RadboudUMC protocols*, 2017.

2.1.8 Tata laksana

2.1.8.1 Pengobatan konservatif

Pada umumnya pengobatan konservatif masih mungkin dilakukan bila klirens protein $> 10 \text{ ml/menit/1,73 m}^2$. Tujuannya adalah memanfaatkan faal ginjal yang masih ada, menghilangkan berbagai faktor pemberat dan memperlambat progresivitas gagal ginjal (Sekarwana N dkk, 2011).

Diet

Pada prinsipnya diet yang diberikan pada pasien PGK adalah:

- Mencukupi semua nutrien esensial yang adekuat termasuk vitamin.
- Mencukupi kalori yang adekuat dalam bentuk karbohidrat dan lemak.
- Mencukupi protein berkualitas tinggi untuk mempertahankan keseimbangan nitrogen positif dan mendorong kecepatan pertumbuhan.
- Mengurangi terjadinya akumulasi nitrogen sampai seminimal mungkin untuk menghindari akibat uremia, misalnya kelainan hematologi, dan neurologi serta mencegah terjadinya osteodistrofi.
- Mengurangi beban asam yang harus diekskresikan oleh ginjal.
- Menghindari masukan elektrolit yang berlebihan.

Secara klinis pembatasan masukan protein dimulai bila LFG 15-20 ml/menit/1,73 m². 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 diberikan sesuai dengan umur dan tingkat penurunan LFG. Retriksi protein dilakukan bila kadar ureum darah $> 30 \text{ mmol/L}$ 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). Bila restriksi protein terlalu ketat akan mengakibatkan terjadinya malnutrisi, sehingga jumlah protein yang harus diberikan paling sedikit 4% dari jumlah total kalori atau 1 g/kgBB/hari. Maksud pembatasan protein adalah mencegah katabolisme protein endogen, mengurangi akumulasi sisa nitrogen, serta membatasi toksisitas sistemik. (Sekarwana N dkk, 2011)

Natrium

Pada pasien PGK akibat kelainan anatomi ginjal biasanya terjadi pengeluaran natrium yang banyak sehingga terjadi hiponatremia dan dehidrasi berat. Pada keadaan ini pasien membutuhkan suplai natrium dalam makanan. Sebaliknya pada pasien yang disertai hipertensi, edema, atau gagal jantung kongestif, harus dilakukan restriksi natrium dan diberikan diuretik seperti furosemide (1-4 mg/kg/hari). Umumnya diet rendah garam pada pasien PGK tanpa hipertensi dan atau edema adalah 2 gram/hari (80 mEq/kgBB/hari). Bila disertai edema, dikurangi menjadi 1 mEq/kgBB/hari dan bila ditemukan oliguria atau anuria harus diperketat lagi menjadi 0,2 mEq/kgBB/hari. Perlu dicatat 1 gram garam dapur sebanding dengan 400 mg natrium atau 17 mEq natrium. (Sekarwana N dkk, 2011)

Asidosis

Pasien PGK sering mengalami asidosis kronik yang menyebabkan kerusakan tulang dan gagal tumbuh. NaHCO_3 dapat digunakan dengan aman dosis 1-5

mEq/kg/hari disesuaikan dengan beratnya asidosis. Untuk mempertahankan pertumbuhan anak secara adekuat maka kadar bikarbonat plasma harus dipertahankan antara 23-25 mEq/L. Bila asidosis berat ($\text{HCO}_3^- < 8$ mEq/L) koreksi dengan dosis $0,3 \times \text{kgBB} \times (12 - \text{HCO}_3^- \text{ serum})$ mEq/L intravena. Tablet NaHCO_3 325 mg = 4 mEq HCO_3^- . (Sekarwana N dkk, 2011 & Becherucci F et al. 2016)

Hipertensi

Langkah pertama untuk mengendalikan hipertensi adalah tindakan non-farmakologi, yaitu diet rendah garam, menurunkan berat badan, dan berolah raga. Bila dengan cara ini tidak berhasil baru memulai tindakan farmakologi. Tindakan farmakologi dapat langsung diberikan bila hipertensi disertai gejala kerusakan target organ atau peningkatan tekanan darah sangat cepat. Obat-obatan yang sering dipakai adalah:

- Diuretik
- Beta-bloker adrenergik.
- Agonis adrenergik alfa.
- Vasodilator perifer
- *Calcium channel blocker*
- *Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor* dan *angiotensin receptor blocker* (ARB)

Tindakan farmakologi dimulai dengan pemberian diuretik, bila tidak berhasil atau hipertensi makin berat dapat diberikan *beta blocker adrenergic* (propranolol atau etanolol) dan atau vasodilator perifer (hidralazin). Bila gabungan obat-obat tersebut

masih tidak memberikan hasil, dapat diberikan *calcium channel blocker* atau *ACE inhibitor*. Pada hipertensi krisis akut dapat diberikan nifedipin sublingual dosis 0,25-0,5 mg/kgBB atau nicardipin kontinyu atau labetolol. Furosemid diberikan dengan dosis 1-5 mg/kgBB/intravena diulang tiap 6-12 jam kecepatan maksimal 4 mg/ml/menit atau dapat diberikan klonidin drip dengan dosis 0,002 mg/kgBB/8 jam + 100 ml dekstrosa 5%, tetesan awal 12 tetes mikrodrips/menit, bila tekanan darah belum turun tetesan dinaikkan 6 tetes mikrodrips/menit tiap 30 menit (maksimal 36 tetes mikrodrips/menit). Bila 30 menit setelah tetesan maksimal tekanan darah belum turun, ditambah kaptroril dengan dosis 0,3 mg/kgBB/kali, diberikan 2-3 kali sehari (maksimal 2 mg/kgBB/kali). Pemberian kaptopril harus hati-hati pada pasien kelainan ginjal bilateral atau stenosis arteri renalis bilateral karena dapat mempercepat kerusakan ginjal (Mistri K, 2017 & Sekarwana N dkk. 2011).

Anemia

Anemia adalah suatu keadaan yang ditandai dengan volume sel darah merah atau kadar hemoglobin (Hb) yang lebih rendah dibandingkan dengan angka kisaran normalnya sesuai usia dan jenis kelamin, dapat dilihat pada Tabel 2.3 dan Tabel 2.4 (KDIGO, 2012 & Atkinson MA et al. 2017). Pengobatan anemia dilakukan sesuai penyebabnya. Bila ditemukan defisiensi besi diberikan besi oral dengan dosis 2-3 mg besi elemental/kgbb/kali, diberikan 3 kali sehari selama 3 bulan. Bila terjadi defisiensi asam folat, diberikan asam folat dengan dosis 1-5 mg/hari selama 3-4 minggu, pasien yang menjalani dialisis secara teratur diberi asam folat oral 1 mg/hari. Terapi anemia renal dengan *recombinan human erythropoetin* (rhuEPO) dengan dosis antara 50-150

iu/kgBB/kali subkutan diberikan 3 kali seminggu. Pemberian rhuEPO dapat mengurangi atau menghindarkan kebutuhan transfusi darah pada PGK. Bila ditemukan pasien anemia yang disertai gejala mengancam jiwa perlu diberikan transfusi PRC 10-20 ml/kgBB. Biasanya transfusi PRC diberikan bila kadar Hb < 6 mg/dL. Kalau ditemukan hipersplenisme dan usaha untuk menaikkan Hb tidak berhasil, harus dilakukan splenektomi (Sekarwana N, 2011; Mistri K, 2017 & Ghobrial EE et al. 2013).

Tabel 2.3 Kadar hemoglobin berdasarkan umur

Umur (tahun)	Hemoglobin (g/dL)
0,5 – 5	< 11
5 – 12	< 11,5
12 – 15	< 12,0
Laki-laki > 15	< 13,0
Perempuan > 15	< 12,0

Sumber: *Kidney disease improving global outcomes (KDIGO) anemia working group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. Kidney Int Suppl. 2012;2:279-335*

Tabel. 2.4 Kadar hemoglobin anak pada persentil-5 umur 1-19 tahun berdasarkan umur dan jenis kelamin

Umur (tahun)	Hemoglobin (g/dL)	
	Laki-laki	Perempuan
1-2	10,7	10,8
3-5	11,2	11,1
6-8	11,5	11,5
9-11	12,0	11,9
12-14	12,4	11,7
15-19	13,5	11,5

Sumber: Atkinson MA. *Anemia in chronic kidney disease. In: Clinical pediatric nephrology. third edition. Edited by: Kher KK, Schnafer HW, Greenbaum LA. CRC Press . 2017.p.627-38.*

Gangguan jantung

Terjadinya gagal jantung kongestif biasanya akibat kelebihan cairan dan atau hipertensi berat. Pengobatan langsung ditujukan untuk menurunkan tekanan darah dengan nifedipin sublingual dan mengeluarkan cairan dengan diuretik seperti furosemide baik secara oral maupun intravena. Bila terjadi perikarditis pada uremia yang berat, merupakan indikasi untuk dilakukan dialisis dan dalam keadaan akut mungkin perlu tindakan perikardiosintesis. Adanya cairan perikardium yang persisten atau terjadi rekurensi mungkin membutuhkan pemberian steroid non-adsorber (triamsinolon) setelah tindakan perikardiosintesis (Sekarwana N, 2011 dan Mistri K, 2017).

Gangguan pertumbuhan

Gangguan pertumbuhan dapat dihambat dengan mencegah terjadinya asidosis, osteodistrofi ginjal dan asupan gizi yang cukup. Akhir-akhir ini dicoba memberikan *human recombinant growth factor* dosis 0,33 mg/kg atau 30 iu/m² per minggu, memberikan hasil yang efektif untuk memperbaiki pertumbuhan anak.

2.1.8.2 Pengobatan pengganti ginjal

Prinsip pengobatan pengganti ginjal adalah melakukan dialisis (dialisis peritoneal maupun hemodialisis) dan cangkok ginjal (Geary D et al. 2008).

Dialisis

Indikasi dialisis pada bayi, anak, dan remaja sangat bervariasi dan tergantung dari status klinis pasien. Tindakan dialisis baik peritoneal maupun hemodialisis harus

dilakukan sebelum LFG <10 mL/menit/1,73 m² (Koshy SM et al. 2008). Direkomendasikan oleh *National Kidney Foundation-Dialysis Outcome Quality Initiative* (NKF-DOQI) bahwa dialisis sebaiknya dimulai ketika *creatinine clearance residual* turun ke nilai 9-14 mL/menit/1,73 m² atau urea Kt/V ginjal dibawah 2,0. Pada GFR ≤ 8 mL/menit/1,73 m² sangat di rekomendasikan untuk dialisis.

Indikasi absolut untuk tindakan awal dialisis kronik pada anak dengan gagal ginjal:

1. Hipertensi tidak terkontrol, hipertensi ensefalopati.
2. Gagal jantung kongestif: kardiomiopati.
3. Perikarditis tamponade.
4. Neuropati perifer: parastesia, disfungsi motorik.
5. Osteodistrofi ginjal: kalsifikasi, deformitas tulang.
6. Depresi sumsum tulang: anemia berat, leukopenia.

Transplantasi ginjal

Transplantasi ginjal merupakan pilihan ideal untuk pengobatan gagal ginjal tahap akhir. Indikasi transplantasi ginjal adalah pasien gagal ginjal tahap akhir dengan gagal tumbuh atau mengalami kemunduran klinis setelah mendapatkan pengobatan yang optimal. Pemeriksaan imunologi yang penting untuk keberhasilan transplantasi adalah golongan darah ABO dan antigen HLA. Transplantasi dapat berasal dari cadaver (jenazah) atau donor hidup keluarga. Transplantasi merupakan pengobatan yang paling optimal untuk bayi, anak dan remaja karena merupakan usaha yang paling baik yang dapat dilakukan untuk mengembalikan anak ke kehidupan normal. Dialisis hanya

merupakan usaha untuk memelihara dan mempertahankan keadaan pasien sampai saat pasien akan dilakukan transplantasi (Rodig NM et al. 2016).

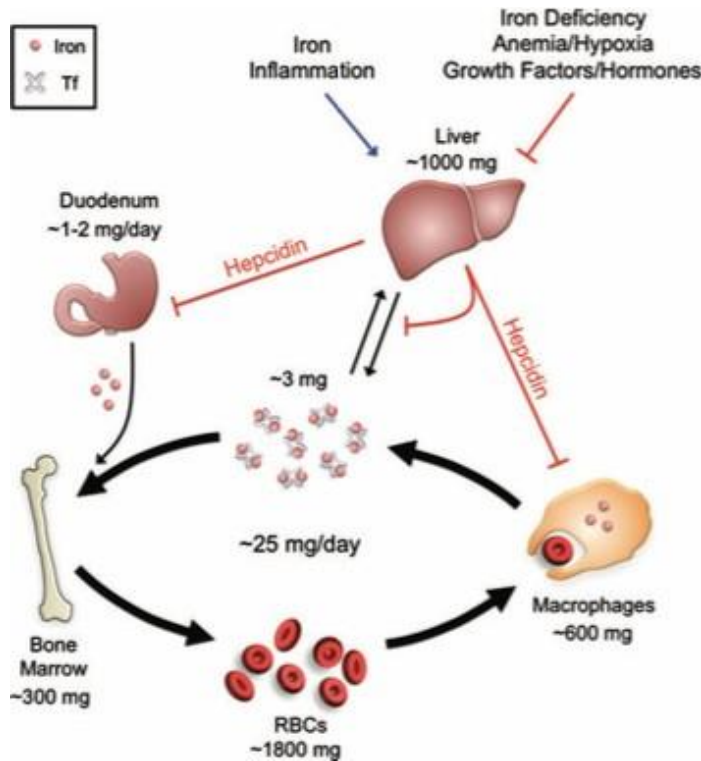
2.1.9 Prognosis

Setelah transplantasi *5 years survival rate* adalah 96%. Kematian terjadi akibat komplikasi penyakit primer, dialisis dan transplantasi (Sekarwana N, 2011).

2.2 Homeostasis besi

Besi diserap oleh duodenum kemudian masuk ke sirkulasi melalui eksportir besi ferroportin (FPN) yang akan disimpan oleh transferrin (Tf). Sebagian besar zat besi dimanfaatkan oleh sel darah merah untuk sintesis hemoglobin, zat besi dibutuhkan sekitar 25 mg per hari. Kebutuhan harian untuk penyerapan zat besi hanya 1-2 mg per hari karena daur ulang yang efisien zat besi dari sel darah merah. Pendaaurulan besi dilakukan terutama oleh makrofag retikulo-endotelial yang memfagosit sel darah merah yang telah tua dan kemudian membawa besi melalui FPN kembali ke sirkulasi dalam ikatan dengan Tf. Kelebihan zat besi juga disimpan dalam hepatosit. Hepsidin mengatur keseimbangan besi sistemik dengan menginduksi degradasi FPN untuk menghambat penyerapan zat besi dari duodenum dan pelepasan besi dari makrofag dan simpanan besi di hepatosit. Produksi hepsidin di hati dirangsang oleh zat besi dan inflamasi untuk membatasi ketersediaan zat besi, sementara produksi hepsidin dihambat oleh defisiensi besi, anemia dan hipoksia untuk meningkatkan ketersediaan zat besi (Gambar 2.1). Beberapa faktor pertumbuhan dan hormon steroid baru-baru ini telah terbukti dapat menekan ekspresi hepsidin dalam hati, termasuk *Epidermal*

Growth Factor (EGF), *Hepatocyte Growth Factor* (HGF), testosteron, dan estrogen (Bullough KZ et al. 2014).

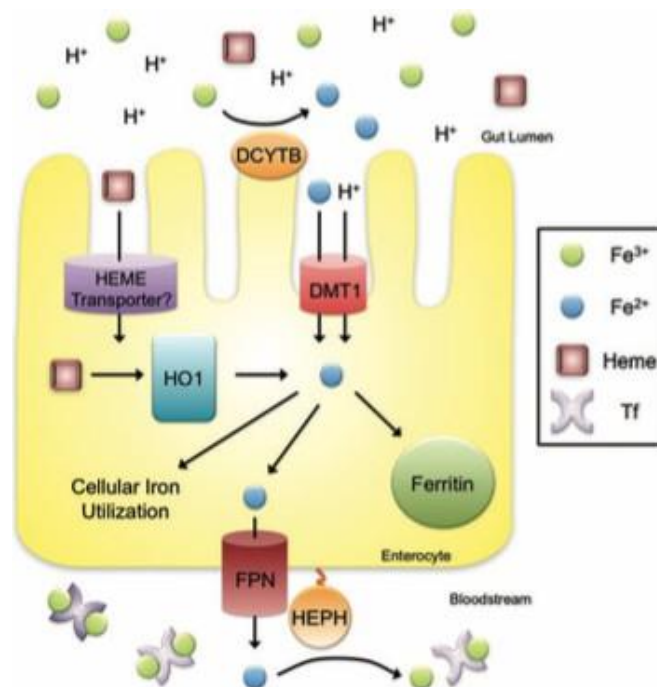


Gambar 2.1 Regulasi Besi Sistemik

Sumber: Bullough KZ, Babitt JL. *The iron cycle in chronic kidney disease (CKD): from genetics and experimental models to CKD patients. Nephrol Dial Transplant.* 2014;29: 263-273. Kebutuhan zat besi ± 25 mg/hari, penyerapan zat besi di duodenum 1-2 mg/hari. Penyimpanan zat besi terutama di sel darah merah 1800 mg, hati 1000 mg, makrofag 600 mg, sumsum tulang 300 mg dan transferrin 3 mg. Hepsidin diproduksi di hati, hepsidin meningkat karena kadar zat besi yang meningkat dan proses inflamasi. Sedangkan, yang menghambat adalah anemia defisiensi besi, hipoksia, faktor perumbuhan dan hormon. Bila Kadar hepsidin meningkat maka pintu ferroportin akan terkunci sehingga terjadi penurunan absorpsi besi di duodenum, penurunan release besi di makrofag dan hati.

Penyerapan zat besi terjadi melalui perubahan Ferric (Fe^{3+}) menjadi Ferrous (Fe^{2+}) oleh ferri-reduktase seperti *Duodenal Cytochrome B* (DCYTB). Ferrous kemudian diangkut melintasi membran apikal dari enterosit duodenum oleh transporter *Divalent Metal Transporter 1* (DMT1). Heme juga merupakan sumber penting dari diet

besi, meskipun mekanisme untuk *uptake* heme belum jelas. *Heme Oxygenase 1* (HO1) dianggap memfasilitasi degradasi heme menjadi besi, biliverdin dan karbon monoksida. Besi sitoplasma dapat disimpan oleh kompleks ferritin, dimanfaatkan oleh berbagai enzim molekuler atau diangkut ke dalam aliran darah oleh FPN. *Multicopper ferroxidase hephaestin* (HEPH) bekerja bersama dengan FPN untuk memfasilitasi pengangkutan besi berpasangan dengan oksidasi Fe^{2+} menjadi Fe^{3+} dan disimpan oleh Tf (Gambar 2.2).



Gambar 2.2 *Uptake* Besi di Enterosit

Sumber: Bullough KZ, Babitt JL. *The iron cycle in chronic kidney disease (CKD): from genetics and experimental models to CKD patients. Nephrol Dial Transplant.* 2014;29: 263-273. Penyerapan zat besi dimulai dari perubahan Ferric (Fe^{3+}) menjadi Ferrous (Fe^{2+}) oleh enzim ferri-reduktase DCYTB. Ferrous kemudian diangkut melintasi membran apikal dari enterosit duodenum oleh transporter DMT1, *uptake* HEME menjadi besi difasilitasi oleh HO1. Besi disimpan dalam bentuk ferritin dan penggunaan besi seluler, dan diangkut ke aliran darah oleh FPN, HEPH memfasilitasi pengangkutan besi berpasangan dengan oksidasi Fe^{2+} menjadi Fe^{3+} dan disimpan oleh Tf. DCYTB *duodenal cytochrome B*, DMT1 *divalent metal transporter 1*, HO1 *heme oxygenase 1*, FPN *ferroportin*, HEPH *multicopper ferroxidase hephaestin*, Tf *transferrin*.

2.3 Ferritin

Ferritin mengikat besi sebagai kompleks besi di dalam *protein-shell*, dimana besi mengalir masuk dan keluar berfungsi sebagai tempat penyimpanan besi dan feroksidase. Ferritin memiliki 2 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 deplesi 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 tersimpan 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/menit/1.73 m² memiliki jumlah ferritin < 100 ng/mL atau saturasi transferrin (TSAT) $< 20\%$. Menurut beberapa penelitian dikatakan bahwa penurunan TSAT $< 20\%$ lebih sensitif dibandingkan ferritin < 100 ng/mL pada defisiensi besi pasien PGK. Hal ini dikarenakan kadar ferritin rendah < 100 ng/mL lebih spesifik pada defisiensi besi, sementara

peningkatan ferritin bisa didapatkan pada pasien dengan defisiensi besi akibat inflamasi, malnutrisi, infeksi atau keganasan. (Ueda et al. 2018., Wong et al. 2021).

2.4 Hepsidin

Hepsidin, dikenal pula dengan nama LEAP1 (*Liver-Expressed Antimicrobial Peptide-1*), merupakan hormon yang diproduksi oleh hepar yang mengatur homeostasis besi. Selain itu, hepsidin juga merupakan mata rantai yang penting antara *host defense* dan metabolisme besi (Ganz T et al. 2016).

Pada tahun 2000, hepsidin pertama kali diisolasi dari darah oleh Krause dkk. dan pada tahun 2001 diisolasi dari urine oleh Park dkk. Hepsidin disekresi ke sirkulasi dan mengatur penyediaan zat besi melalui kerjanya pada ferroportin, yaitu dengan terikat pada ferroportin di permukaan sel yang akan memicu fosforilasi tirosin, internalisasi ferroportin, baik yang ada pada permukaan enterosit maupun yang terletak pada permukaan makrofag dan hepatosit, dan kemudian ferroportin akan didegradasi. Hal ini dapat menyebabkan terhentinya penyediaan zat besi sehingga terjadi penurunan kadar besi serum (Ganz T et al. 2016 & El-Shafie AM et al. 2015).

Hepsidin disintesis di hati dalam bentuk hormon polipeptida yang terdiri dari 83 asam amino dan dikonversi ke peptida-peptida matur yang terdiri dari 20 atau 25 asam amino, namun yang memiliki aktivitas biologik adalah 25-AA hepsidin (Bullough KZ et al. 2014). Selain disintesis di hati, hepsidin juga dapat disintesis oleh sel lemak, kardiomyosit, netrofil, dan makrofag yang telah tersensitasi oleh bakteri, namun dalam kadar yang sangat rendah (Ganz T, 2006; Andrews M, 2008; & Kemna EH et al. 2008). Hepsidin mempunyai berat molekul (BM) yang kecil dan karena ukuran yang kecil ini,

maka hepsidin dapat lolos pada filtrasi glomerulus sehingga dapat ditemukan dalam urine (Andrews M, 2008).

Secara struktural, 25-AA hepsidin merupakan peptida berbentuk jepit rambut dengan 8 sistein yang membentuk 4 ikatan disulfida dalam konfigurasi yang menyerupai tangga. Struktur ini mirip dengan sebagian besar peptida antimikroba dan secara in-vitro hepsidin memiliki aktivitas antimikroba yang ringan (Deicher R et al. 2004).

Hepsidin diekskresi melalui ginjal dan proses proteolisisnya dilakukan oleh furin terhadap prohormon dari hepsidin (Andrews M, 2008). Kadar hepsidin serine protease yang terutama terekspresi di hati. Gen ini mengkode penghambatan hepsidin sehingga kelainan pada gen ini akan menyebabkan kadar hepsidin meningkat. Peningkatan produksi hepsidin juga dipengaruhi oleh pemberian lipopolisakarida, inflamasi, kadar besi yang tinggi, dan penurunan aktivitas eritropoesis (Andrews M, 2008 & Kemna EH et al. 2008).

Kadar hepsidin yang rendah terdapat pada beberapa kelainan genetik yang menyebabkan penyakit hemokromatosis herediter, diantaranya adalah pada mutasi gen HFE (Hemochromatosis Iron Protein), TfR2 (Transferrin Receptor-2), HAMP (Hepsidin Anti-Microbial Peptide) yang bersifat autosomal resesif, dan mutasi pada gen ferroportin yang bersifat autosomal dominan. Penurunan produksi hepsidin dipengaruhi oleh kondisi hipoksia, kadar zat besi yang rendah, aktivitas eritropoesis yang meningkat, dan peningkatan kadar eritropoetin (Andrew M, 2008 & Kemna EH et al. 2008). Sedangkan tirosin mempengaruhi interaksi ikatan *Iron Regulatory*

Protein/Iron Responsive Elements (IRP/IRE) sehingga memicu pembentukan ferritin (Ganz T et al. 2016).

Hingga saat ini terdapat empat jalur yang diketahui mempengaruhi produksi hepsidin hati (Gambar 2.3), yaitu (Kemna EH et al. 2008 & Babitt JL et al. 2010):

1. Regulasi yang dipicu oleh aktivitas eritropoiesis.

Eritropoesis dikendalikan oleh produksi eritropoetin oleh ginjal. Hipoksia dapat menginduksi peningkatan produksi eritropoetin (Kemna et al. 2008). Ekspresi hepsidin tampaknya sangat sensitif terhadap aktivitas *erythroid bone marrow*. Eritropoetin meningkatkan jumlah prekursor *erythroid*. Hal ini menyebabkan meningkatnya *up-take* besi sehingga saturasi besi menurun. Saturasi transferrin yang rendah ini akan menyebabkan down-regulasi hepsidin melalui mekanisme regulasi yang berkaitan dengan cadangan besi (Deicher R et al. 2004). Penderita PGK yang mendapat terapi eritropoetin rumatan seringkali memperlihatkan kondisi defisiensi besi fungsional, yaitu saturasi transferrin rendah, namun kadar ferritin serumnya normal atau tinggi (Deicher R et al. 2004). Down-regulasi hepsidin lainnya melalui kondisi hipoksia yaitu melalui HIF1 α yang bertindak sebagai reseptor saat terikat dengan promotor hepsidin (Andrew M, 2008). Kondisi defisiensi besi dan hipoksia dapat menstabilkan HIF1 α yang akan meningkatkan kadar furin dan Soluble Hemojuvelin (SHJV) yang akan mengganggu signal *Bone Morphogenetic Protein* (BMP) secara kompetitif. Hal ini menyebabkan terganggunya transkripsi hepsidin (Andrew M, 2008).

2. Regulasi yang berkaitan dengan cadangan besi.

Peningkatan saturasi transferrin akan meningkatkan kompleks ikatan TF-TfR1 dan meningkatkan kadar TfR2. TfR2 ini akan berikatan dengan HFE (suatu protein hemokromatosis) membentuk kompleks TfR2/HFE yang akan memberi signal untuk peningkatan pelepasan hepsidin. Hepsidin yang diproduksi akan mengunci ferroportin sehingga terjadi penurunan regulasi besi dari tempat penyimpanan ke plasma. Sebaliknya, bila saturasi transferrin menurun maka TfR1 akan berikatan dengan HFE. Ikatan ini akan menyebabkan transkripsi hepsidin menurun (Kemna EH et al. 2008).

Sintesis hepsidin pada tikus mengalami peningkatan dalam waktu satu hari setelah pemberian diet tinggi besi atau loading besi secara kronik dan konsentrasi hepsidin urine pada manusia juga sangat meningkat dalam waktu kurang dari sehari setelah diet besi (Ganz T et al. 2016).

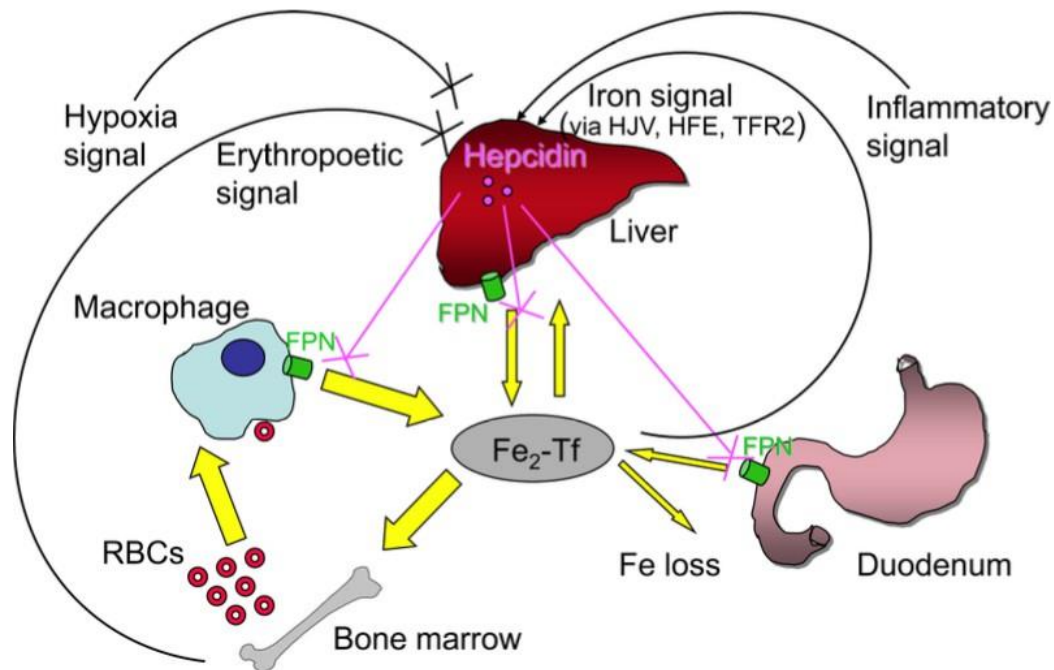
3. Regulasi yang berkaitan dengan inflamasi.

Pada inflamasi terjadi pelepasan lipopolisakarida (LPS) dan IL-6. Keduanya menginduksi hepatosit untuk memproduksi hepsidin. Induksi hepsidin oleh IL-6 dimediasi oleh STAT3 *binding-site* (Andrews M, 2006). STAT3 akan menginduksi pembentukan hepsidin. Pada percobaan yang dilakukan pada manusia, terdapat peningkatan ekskresi hepsidin di urine sebesar 7,5 kali hanya pada waktu beberapa jam setelah pemberian infus IL-6. Fenomena ini diikuti dengan penurunan kadar besi serum sebesar 30% dan penurunan saturasi transferrin. Demikian juga pada tikus normal yang diberi induksi inflamasi berupa penyuntikan terpentin, sementara respon ini tidak terjadi pada tikus yang menderita penyakit-penyakit defisiensi hepsidin maupun yang defisiensi IL-6. Namun demikian, data

terbaru dari percobaan terhadap tikus menunjukkan bahwa sitokin lain, seperti IL-1, TGF- β , serta BMP 2,4, dan 9 juga meregulasi sintesis hepsidin (Ganz et al. 2016).

4. Suatu jalur *signal mandatory*

Transkripsi hepsidin juga bergantung pada keberadaan *Mother Agents Decapentaphlegic Homologue* (SMAD4), hemojuvelin, dan BMP. SMAD4 adalah protein esensial yang hanya ada dalam hepatosit yang berperan mengaktivasi SMAD. Dan SMAD merupakan singal antara untuk pembentukan hepsidin. Pengikatan SMAD4 terhadap promoter hepsidin menyebabkan meningkatnya hepsidin. Terikatnya SMAD4 pada promoter hepsidin merupan respon terhadap singal dari jalur BMP. Hemojuvelin (hemojuvelin membrane) adalah suatu protein yang diproduksi di hati dan bertindak sebagai co-receptor BMP untuk menstimulasi transkripsi hepsidin melalui jalur SMAD4. Mutasi pada gen yang mengkode hemojuvelin ini dapat terlihat pada penderita juvenile hemokromatosis (Kemna et al. 2008).



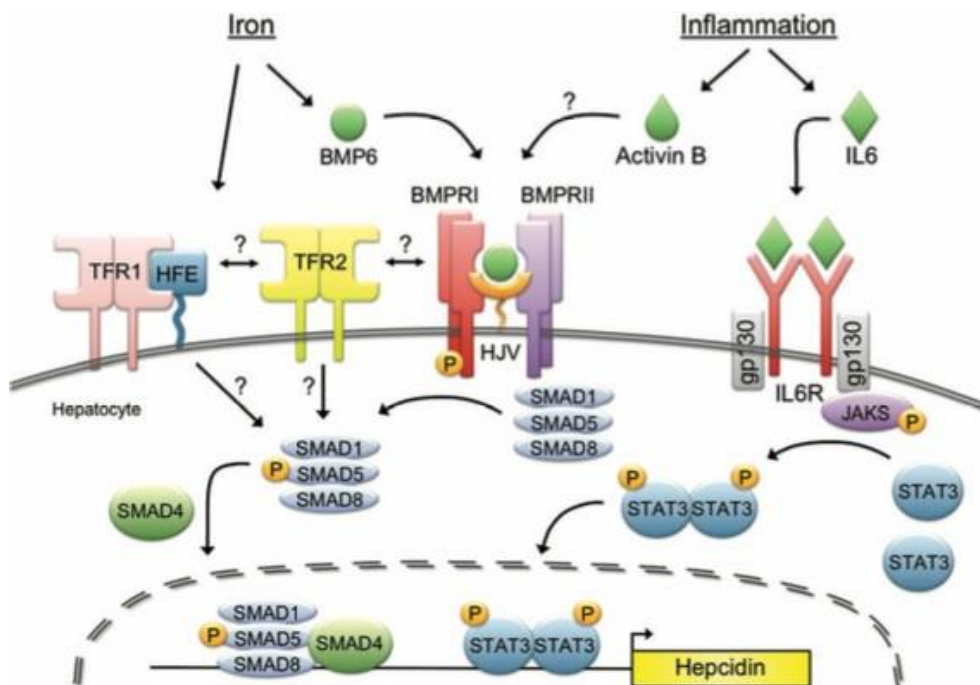
Gambar 2.3 Hepcidin sebagai pusat regulasi hemostasis besi sistemik.

Sumber: Babitt JL, Lin HY. *Molecular mechanism of hepcidin regulation: Implication for the anemia of CKD*. Am J Kidney Dis 2010 April;55(4):726-741.doi:1053/j.ajkd.2009.12.0.30. Produksi hepcidin melalui signal inflamasi dan signal besi melalui HJV, HFE, TFR2, hepcidin yang meningkat akan mengunci FPN di duodenum, hati, dan makrofage sehingga absorpsi dan *release* besi akan berkurang. Sedangkan signal hipoksia dan eritropoesis akan menurunkan kadar hepcidin sehingga merangsang bone morrew membentuk sel darah merah. FPN *ferroportin*, RBCs *red blood cells*, Fe₂-Tf *bounding ferrous-transferrin*, HJV *hemojuvelin*, HFE *hemochromatosis iron protein*, TFR2 *transferrin receptor-2*

Setelah diekskresi ke dalam sirkulasi oleh hepatosit, hepcidin kemudian dikeluarkan oleh tubuh melalui urine. Percobaan pada tikus, onset kerjanya dalam menurunkan kadar besi serum adalah 4 jam dapat bertahan melebihi 48 jam (Kemna et al. 2008). Percobaan lain pada tikus bahkan memperlihatkan bahwa penyuntikan hepcidin dapat menurunkan kadar besi sebesar 75% dalam waktu 1 jam setelah penyuntikan (Ganz et al. 2016).

2.4.1 Mekanisme molekuler regulasi hepsidin

Bone morphogenetic proteins (BMPs) adalah suatu kelompok faktor-faktor pertumbuhan yang mengaktifkan signal transduksi oleh interaksi antara reseptor-reseptor spesifik. MBPs menggunakan mekanisme deteksi besi intraseluler dan ekstraseluler untuk mengubah ekspresi hepsidin. BMPs meningkatkan hepsidin *in vivo* dan *in vitro*. BMP6 adalah regulator endogen primer dari hepsidin. Hemojuvelin (HJV) adalah suatu *co-receptor* BMP spesifik untuk regulasi besi. Proses pengaturan hepsidin terhadap respons besi terjadi di membran hepatosit hati. Ketika BMP6 berikatan dengan *co-receptor* HJV, sistem transkripsi SMAD (SMAD1/5/8) teraktivasi. Aktivasi ikatan kompleks SMAD secara langsung berespons terhadap elemen BMP pada promotor hepsidin, selanjutnya akan terjadi induksi transkripsi hepsidin (Gambar 2.4) (D'Angelo G, 2013, Antunes SA et al. 2016 & Babitt JL et al. 2010).



Gambar 2.4 Mekanisme molekuler regulasi hepsidin oleh besi dan inflamasi.

Sumber: Bullough KZ, Babitt JL. *The iron cycle in chronic kidney disease (CKD): from genetics and experimental models to CKD patients. Nephrol Dial Transplant.* 2014;29: 263-273. Peningkatan besi sistemik menstimulasi produksi BMP6, ikatan BMP6 dengan reseptor BMP tipe 1 (ALK2/ALK3), tipe-2 (ACTRIIA) dan co-reseptor HJV akan menstimulasi fosforilasi signal molekul intraseluler SMAD1/SMAD5/SMAD8 di dalam hepatosit. SMAD1/SMAD5/SMAD8 yang telah terfosforilasi akan berikatan dengan SMAD4 dan bertranslokasi ke nukleus untuk mengaktifkan transkripsi hepsidin. Mekanisme regulasi ekspresi hepsidin oleh TFR1, HFE dan TFR2 belum diketahui dengan pasti, mungkin melalui interaksi BMP-SMAD *signaling pathway*. Inflamasi juga menstimulasi produksi hepsidin sebagian melalui jalur signal JAKS-STAT *pathway*, dimana inflamasi meningkatkan ikatan IL6-reseptor IL6 yang menstimulasi fosforilasi JAKS dan STAT3. STAT3 homodimer terfosforilasi bertranslokasi ke nukleus dan berikatan dengan promotor hepsidin untuk stimulasi ekspresi hepsidin. Inflamasi juga menginduksi Activin B untuk berikatan dengan reseptor BMP yang selanjutnya akan menstimulasi fosforilasi SMAD1/SMAD5/SMAD8, kemudian berikatan dengan SMAD4 dan STAT3 untuk mengaktifkan transkripsi hepsidin. BMP6 *Bone morphogenetic protein 6*, BMPRI *Bone morphogenetic protein receptor 1*, BMPRII *Bone morphogenetic protein receptor II*, IL6 *Interleukin 6*, IL6R *Interleukin 6 receptor*, JAKS *Janus kinase*, HJV *homojuvelin*, TFR1 *Transferrin receptor 1*, TRF2 *Transferrin receptor 2*, HFE *Hemochromatosis iron protein*, SMAD1/5/8 *Mother agents decapentaphlegic homologue 1/5/8*, SMAD4 *Mother agents decapentaphlegic homologue 4*, STAT3 *Signal transducer and activator of transcription 3*.

2.4.2 Hepsidin dan eritropoesis

Peningkatan aktivitas eritropoesis secara bermakna menurunkan kadar hepsidin. Pemberian eritropoietin (EPO) dalam 24 jam secara signifikan dapat menurunkan kadar hepsidin pada manusia (Ashby DR et al. 2010). Pada kondisi eritropoesis tidak efektif, maka 2 protein akan dihasilkan oleh eritroblas, yaitu *growth differentiation factor 15* (GDF 15) dan *twisted gastrulation 1* (TWSG1), yang akan bertanggungjawab terhadap penekanan produksi hepsidin. EPO secara tidak langsung mempengaruhi homeostasis besi. Aktivasi EPO terjadi pada keadaan hipoksia akut sehingga terjadi ekspansi eritropoesis, dimana membutuhkan besi yang cukup untuk hemoglobinisasi sel darah merah. Produksi dan hemoglobinisasi dari eritroid akan tetap berlangsung bila hepsidin pada keadaan down-regulasi (Gambar 2.5) (D'Angelo G, 2013).

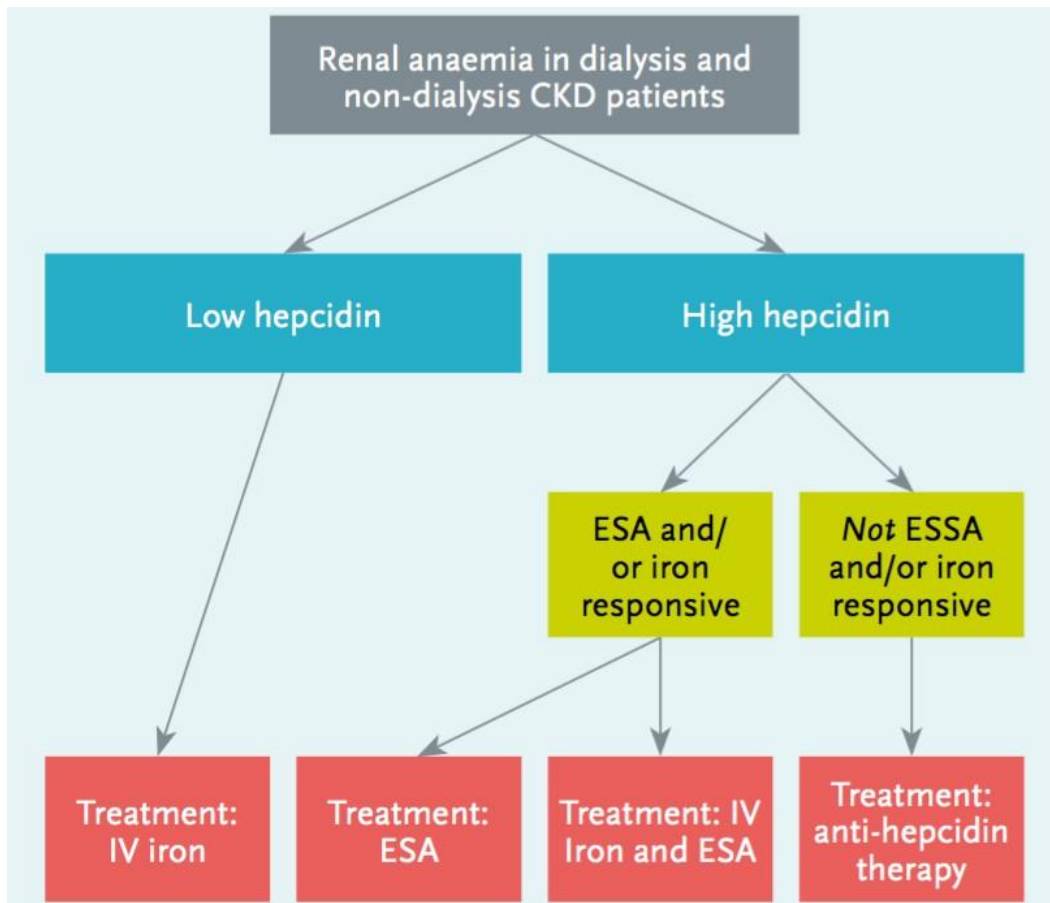
hepsidin tidak berlangsung lama, karena akan terjadi down-regulasi karena kadar besi yang rendah, namun selanjutnya akan meningkat melalui jalur stimulasi IL-6. Besi serum dan persentasi transferrin menginduksi signal produksi hepsidin. Pada keadaan inflamasi, hepsidin dapat juga diproduksi oleh sel myeloid melalui jalur aktivasi *Toll-like receptor-4* (TRL4), yaitu suatu reseptor yang berlokasi pada membran netrofil dan makrofag (Peyssonnaud C et al. 2006).

2.4.4 Hepsidin dan anemia

Proses fisiologi hepsidin akan menjelaskan 5 mekanisme patogenesis terjadinya anemia:

2.4.4.1 Anemia defisiensi besi

Pada anemia defisiensi besi murni, serum dan kadar hepsidin urine menurun secara signifikan dan bahkan tidak terdeteksi oleh beberapa metode yang saat ini digunakan. Bahkan dengan tidak adanya anemia, hepsidin nampaknya menjadi indikator sensitif defisiensi besi (D'Angelo G. 2013). Selain itu, dibandingkan dengan hematokrit atau hemoglobin, penurunan hepsidin adalah petanda dini defisiensi besi bersamaan dengan saturasi transferin dan penurunan ferritin (Gambar 2.6). Karena hepsidin dalam urine juga dapat diukur, maka sampel dapat dikumpulkan dengan mudah pada bayi dan anak (Ramsay AJ et al. 2009; Melis MA et al. 2008 & Finberg KE et al. 2008).



Gambar 2.6 Algoritma tata laksana anemia pada PGK berdasarkan kadar hepcidin
 Sumber: Van der Weerd NC, Grootman MPC, Nube MJ, ter Wee PM, Swinkels DW, Gaillard CAJM. *Hepcidin in chronic kidney disease: not anemia management tool, but promising as a cardiovascular biomarker. The Netherland Journal of Medicine*. 2015; Vol 74. No.3. Algoritma tata laksana anemia pada PGK berdasarkan kadar hepcidin. Bila kadar hepcidin rendah pada pasien anemia renal dengan PGK dialisis dan non-dialisis terapi dengan besi intravena. Bila kadar hepcidin tinggi terapi tahap pertama adalah berasumsi respon terhadap terapi ESA dan/atau zat besi, diberikan ESA atau bersamaan zat besi dan ESA. Jika tidak memberikan respon dengan ESA dan atau zat besi maka dilanjutkan dengan terapi anti-hepcidin. ESA *Erythropoetin stimulating agents*

2.4.4.2 Anemia defisiensi besi refrakter

Anemia defisiensi besi refrakter adalah anemia mikrositik hipokromik yang ditransmisikan secara genetik. Hal ini dipengaruhi oleh peningkatan produksi hepcidin karena mutasi gen suppressor matriptase-2 (TMPRSS6). Ekstra-seluler BMP2, BMP4,

dan BMP6 mengikat co-membrane receptor m-HJV serta reseptor BMP (BMPR). Kondisi ini memicu fosforilasi SMAD1, SMAD5, dan SMAD8 serta pembentukan kompleks heteromer dengan SMAD4 sebagai mediator utama. Setelah translokasi nuklear, kompleks SMAD heteromer merangsang transkripsi gen HAMP, yang bertanggung jawab untuk produksi hepsidin. Transkripsi hepsidin diatur oleh soluble HJV (s-HJV), yang bertindak sebagai antagonis jalur BMP, berkompetisi dengan m-HJV untuk ligan BMP. Saat matriptase-2 bermutasi, produksi hepsidin meningkat, mengakibatkan kronik inhibisi absorpsi besi dan akibatnya terjadi anemia (D'Angelo G. 2013; Ramsay AJ et al, 2009; Melis MA et al, 2008 & Finberg KE et al, 2008).

2.4.4.3 Anemia dengan besi *overload*

Pada talasemia- β dan anemia diseritropoetik kongenital, anemia ditandai dengan besi *overload*. Pasien yang tidak menerima transfusi, kadar hepsidin serum dan urine sangat menurun. Peningkatan aktivitas eritropoietik dan kurangnya penyesuaian hepsidin karena *overload* besi menekan signal untuk produksi hepsidin itu sendiri. Pada *ineffective erythropoiesis syndromes*, penekanan produksi hepsidin diatur oleh GDF15 dan TWSG I (Weinstein DA et al, 2002; Tanno T et al, 2007 & Tanno T et al, 2009). Kadar Hepsidin jauh lebih tinggi pada pasien transfusi kronik daripada pasien non-transfusi karena besi *overload* dan eritropoiesis tidak efektif (Kearney SI et al. 2007; Nemeth E et al. 2006 & Origa R et al. 2007). Pada pasien talasemia non-transfusi, besi disimpan di hepatosit daripada di makrofag, sama pada pasien talasemia yang ditransfusi. Konsekuensi distribusi besi yang berbeda ini adalah feritin serum jauh lebih rendah pada pasien yang tidak ditransfusi dan tidak adekuat

mencerminkan penyimpanan zat besi di hati.

2.4.4.4 Anemia penyakit kronik/inflamasi

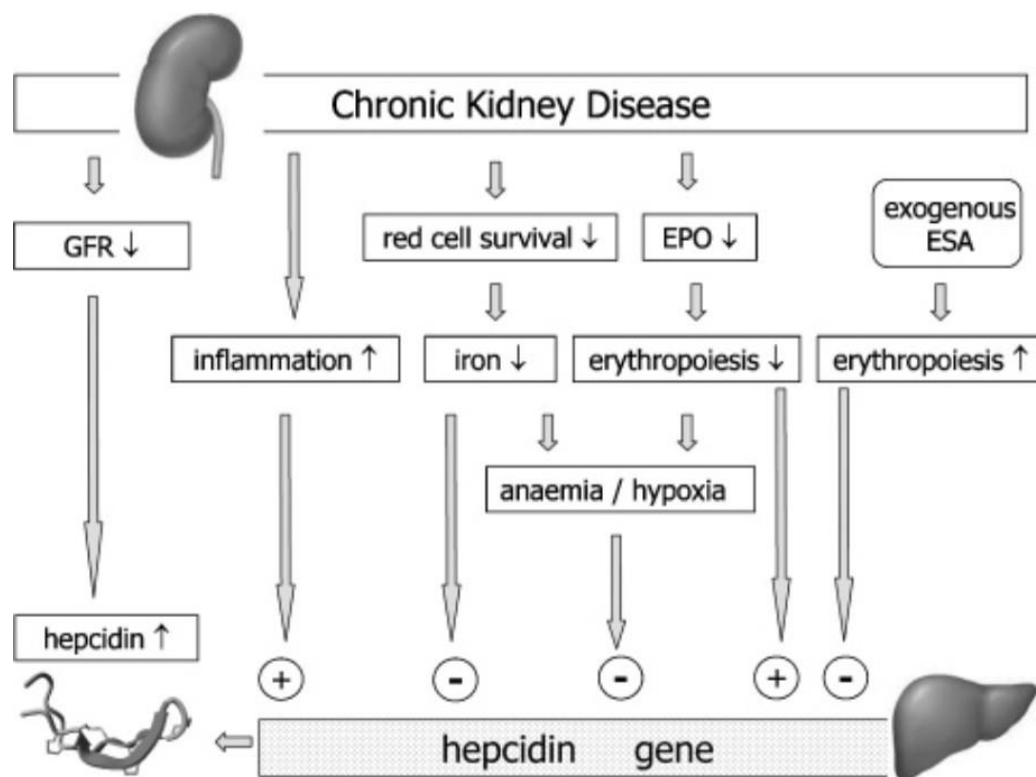
Pasien dengan infeksi, inflamasi kronik, dan kanker terjadi "anemia penyakit kronik/inflamasi". Hepsidin meningkat dalam kondisi inflamasi, seperti: penyakit rematik (Nemeth E et al. 2003 & D'Angelo G, 2013), *inflammatory bowel disease* (Semrin G et al. 2006), infeksi kronik (Nemeth E et al. 2003), mieloma multipel (Sharma S et al. 2008), dan kondisi-kondisi kritis.

Obesitas juga dianggap sebagai keadaan inflamasi kronik yang bisa menyebabkan hiposideremia (Tussing-Humphreys LM et al. 2009). Pada anemia dan hipoferemia, peningkatan kadar hepsidin membantu membedakan anemia penyakit kronik/inflamasi dan anemia defisiensi besi. Pada keadaan *mixed* anemia dapat terjadi pada penyakit inflamasi kronik yang melibatkan perdarahan dan / atau malnutrisi. Dengan kondisi ini, hipoferemia dapat menghambat peningkatan hepsidin yang dimediasi oleh inflamasi. Defisiensi besi absolut dari penyerapan non-intestinal oleh hepsidin dapat terjadi saat inflamasi selama bertahun-tahun (Tussing-Humphreys LM et al. 2009).

2.4.4.5 Anemia pada penyakit ginjal kronik

Penyebab utama anemia pada PGK adalah berkurangnya eritropoietin. Faktor minor yang juga berkontribusi terhadap terjadinya anemia adalah umur eritrosit yang memendek disebabkan oleh hemolisis, perdarahan, dan peningkatan stres oksidatif. Lebih dari 90% pasien berespon baik pada pemberian eritropoietin (eritropoietin alfa,

beta, darbepoetin-alfa dan Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta) (Bullough KZ et al. 2014). Fungsi ekskresi ginjal berperan penting pada klirens hepsidin. Gangguan fungsi ginjal menyebabkan klirens hepsidin akan menurun dan konsekuensi terhadap penyimpanan hepsidin dengan perkembangan anemia hiposideremik (Gambar 2.7). Sejalan dengan progresivitas PGK, kadar hepsidin meningkat terlepas dari keadaan inflamasi. Pada penyakit kronik, produksi hepsidin yang tinggi menghambat pelepasan besi dari makrofag dan absorpsi besi di usus. Interaksi antara hepsidin dan ferroportin menentukan transportasi besi plasma. Kadar hepsidin diatur oleh besi, aktivitas eritropoeisis, dan inflamasi (Nemeth E, 2010 & D'Angelo G, 2013).



Gambar 2.7 Regulasi hepsidin 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* (2008)23:2450-2453. CKD menyebabkan GFR menurun akan meningkatkan kadar hepsidin dalam darah. CKD merupakan inflamasi kronik yang akan meningkatkan sitokin pro inflamasi seperti IL-6 yang menstimulasi ekspresi gen produksi hepsidin.

CKD akan menurunkan masa hidup sel darah merah, selanjutnya akan menurunkan kadar besi tubuh dan anemia, hal ini memberi respon negatif terhadap ekspresi gen hepsidin. EPO yang rendah akan menurunkan eritropoesis yang dapat menyebabkan anemia/hipoksia, ini tidak menstimulasi ekspresi hepsidin, namun eritropoesis yang menurun dapat juga meningkatkan produksi hepsidin. Pemberian ESA eksogen akan meningkatkan eritropoesis dan akan memberi respon negatif terhadap produksi hepsidin. ESA *Erythropoietin stimulating agents*, EPO *Erythropoietin*, GFR *Glomerular filtration rate*.

2.5 Hepsidin pada penyakit ginjal kronik

Pada penyakit ginjal tahap lanjut metabolisme besi menjadi sangat terganggu melalui banyak mekanisme. Dilaporkan bahwa defisiensi besi sudah ditemukan pada pasien non-dialisis yang disertai penyakit ginjal kronik (Ganz T, Nemeth W., 2016).

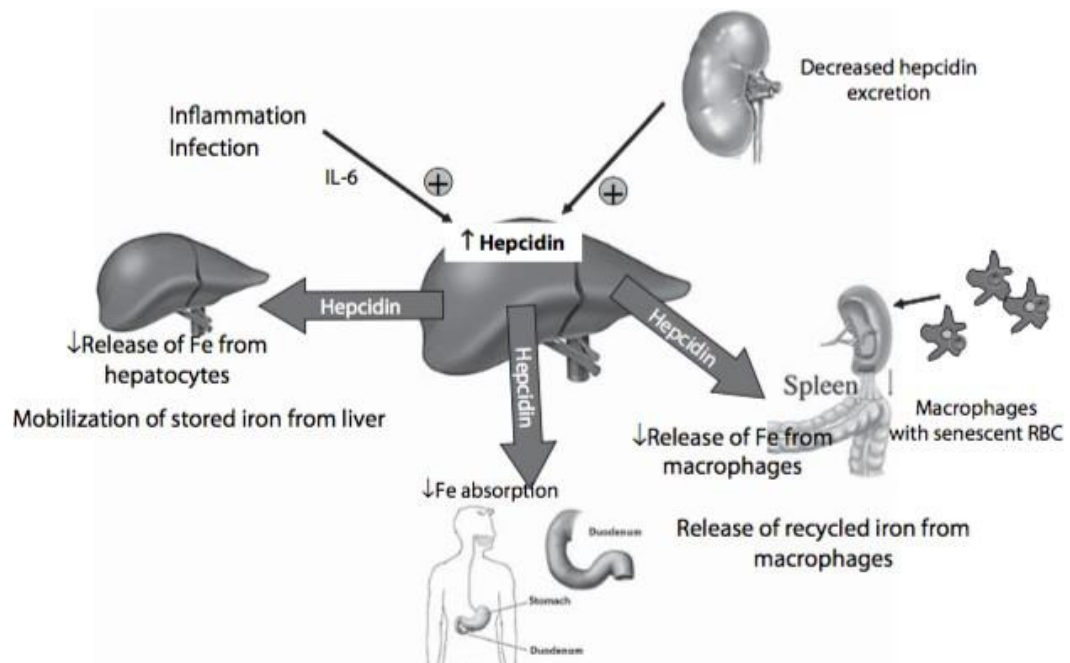
Defisiensi besi mungkin merupakan konsekuensi dari penurunan penyerapan besi yang disebabkan oleh kadar hepsidin tinggi, serta peningkatan kehilangan besi, umumnya berasal dari perdarahan gastrointestinal. Konsentrasi hepsidin yang tinggi disebabkan oleh inflamasi yang terlibat dalam patogenesis banyak pada penyakit ginjal, seperti yang ditunjukkan oleh korelasi konsentrasi serum hepsidin dengan CRP, dan sebagian oleh penurunan klirens hepsidin oleh penyakit ginjal. Seperti terlihat pada korelasi terbalik hepsidin dengan estimasi laju filtrasi glomerulus. Saat pasien menjalani hemodialisis atau dialisis peritoneal, stimulus inflamasi tambahan mulai berperan, termasuk infeksi berulang dan pemaparan darah terhadap bahan asing, seperti kateter dan membran dialisis, meningkatkan kadar hepsidin (Ganz T et al. 2016 & Malyszko J et al. 2007).

Tabel 2.5 Jenis anemia berdasarkan kadar hepsidin dan parameter besi.

Jenis Anemia	Kadar Hepsidin	Saturasi Transferrin	Ferritin	Soluble Transferrin Receptor
Anemia Defisiensi Besi	Rendah	Rendah	Rendah	Meningkat
Anemia Defisiensi Besi Refrakter	Tinggi	Rendah	Rendah	Bervariasi
	Rendah (tidak ditransfusi)	Tinggi	Tinggi	Bervariasi
Anemia dengan Besi <i>Overload</i>	Tinggi	Rendah	Normal atau tinggi	Normal
Anemia Penyakit Kronik/Inflamasi	Normal	Rendah	Normal atau tinggi	Normal atau tinggi
<i>Mixed anemia</i>	Tinggi	Bervariasi	Bervariasi	Bervariasi
Anemia pada Penyakit Ginjal Kronik Resistensi Eritropoietin	Tinggi	Bervariasi	Bervariasi	Bervariasi

Sumber: D'Angelo G. Role of hepsidin in the pathophysiology and diagnosis of anemia. *Blood Res.* 2013;3:48:10-5.

Selama hemodialisis, konsentrasi hepsidin plasma menurun, menunjukkan bahwa peptida diklirens melalui membran dialisis, namun sintesis hepsidin meningkat menyebabkan *rebound* konsentrasi hepsidin dalam waktu satu jam setelah selesainya dialisis. Hemodialisis juga menyebabkan peningkatan kehilangan darah dari sisa darah yang dibuang di dializer, perdarahan sebagai efek antikoagulan, dan pengambilan darah berulang, sangat meningkatkan kebutuhan zat besi (Bullough KZ et al. 2014).



Gambar 2.8 Peran hepsidin dan mekanisme anemia pada PGK.

Sumber: Malyszko J, Mysliwiec M. *Hepcidin in anemia and inflammation in chronic kidney disease. Kidney Blood Press Res.* 2007;30:15-30. Inflamasi dan infeksi akan meningkatkan sitokin IL-6 akan meningkatkan produksi hepsidin di hati, begitupula penurunan ekskresi hepsidin akan meningkatkan kadar hepsidin. Hepsidin meningkat akan menurunkan *release* besi di hepatosit, menurunkan absorpsi besi di duodenum dan menurunkan *release* simpanan besi di makrofag.

Hepsidin berperan penting dalam menentukan jenis anemia pada anak, anemia penyakit ginjal kronik memperlihatkan kadar hepsidin tinggi, TSAT, ferritin dan *soluble transferrin receptor* bervariasi, sedangkan pada anemia defisiensi besi terlihat kadar hepsidin, TSAT dan ferritin rendah dan *soluble transferrin receptor* yang meningkat (tabel 2.5). Selain hepsidin penting dalam diagnosis berbagai jenis anemia dan kemampuan membedakan *iron-restricted erythropoiesis* yaitu jenis anemia yang terjadi karena adanya satu atau lebih *iron deficiency syndrome*: defisiensi besi absolut, defisiensi besi fungsional, dan/atau gangguan penyimpanan besi (*iron*

sequestration). Hepsidin dapat digunakan oleh para klinisi dalam tata laksana anemia (tabel 2.6)

Tabel 2.6 Potensial peran hepsidin dalam diagnosis dan tata laksana anemia

Status anemia	Hepcidin	TSAT	Ferritin	Terapi Besi	Terapi Hepsidin
Anemia defisiensi besi absolut	Rendah	Rendah	Rendah	PO atau IV (jika dapat diterima dgn baik atau diabsorpsi)	Tidak perlu
Anemia defisiensi fungsional (Terapi EPO, PGK)	Tinggi	Rendah	Bervariasi	IV	Antagonis (jika hepsidin tidak rendah)
Gangguan penyimpanan besi (<i>iron sequestration</i> , anemia karena inflamasi)	Tinggi	Rendah	Normal-tinggi	IV	Antagonis
<i>Mixed anemia</i> (AI/IDA atau AI/anemia defisiensi fungsional)	Bervariasi	Rendah	Rendah-normal	IV*	Antagonis (jika hepsidin tidak rendah)
Anemia dengan besi <i>overload</i> (<i>ineffective erythropoiesis</i>)	Rendah	Tinggi	Tinggi	<i>Iron chelation therapy</i>	Agonis
Anemia dengan besi <i>overload</i> diterapi dengan transfusi	Normal-tinggi	Tinggi	Tinggi	<i>Iron chelation therapy</i>	Agonis

Sumber: Goodnough LT. 2011

PO per oral, IV *intravenous*, TSAT *transferrin saturation*, EPO eritropoietin, PGK penyakit ginjal kronik, AI *anemia of inflammation*, IDA *iron deficiency anemia*.

**Mixed anemia is a diagnosis of exclusion without a therapeutic trial of iron*

2.6 Vitamin D

2.6.1 Struktur dan metabolisme vitamin D

Dua struktur kimia utama vitamin D adalah kolekalsiferol (vitamin D3) dan ergokalsiferol (vitamin D2). Ada beberapa cara eksogen untuk memperoleh vitamin D, termasuk sumber makanan, seperti *fish oil* (vitamin D3), jamur (vitamin D2), atau makanan yang diperkaya (vitamin D2 dan vitamin D3). Namun, asumsi diet vitamin D hanya menyediakan sebagian kecil dari total asupan harian manusia. Sumber utama vitamin D adalah produksi di lapisan kulit, melalui paparan sinar ultraviolet B matahari, terutama pada rentang spektral 290–320 nm. Ini adalah contoh proses fotokimia, yang tidak memerlukan keterlibatan enzimatik apa pun, dan mengarah pada konversi 7-dehidrokolesterol menjadi pre-vitamin D. Setelah itu, pre-vitamin D mengalami isomerisasi menjadi vitamin D, melalui proses non-katalitik termosensitif. Namun, vitamin D secara biologis tidak aktif, karena memerlukan langkah hidroksilasi lebih lanjut untuk berubah menjadi bentuk aktifnya, yang mampu mengaktifkan reseptor vitamin D (VDR). Oleh karena itu, vitamin D diangkut ke hati, dibawa dalam aliran darah oleh *vitamin D-binding protein* (VDBP), dimana ia dihidroksilasi menjadi vitamin D 25-hidroksilasi (25(OH)D). Enzim yang bertanggung jawab adalah CYP2R1, terletak di retikulum endoplasma hati, yang dapat melakukan 25-hidroksilasi baik vitamin D2 atau vitamin D3. Menariknya, CYP27A1 menampilkan aktivitas enzimatik serupa, namun didistribusikan ke seluruh tubuh, dan tidak mampu menghasilkan 25-

hidroksilasi vitamin D₂. Enzim lain yang melakukan aksi 25-hidroksilase, terutama dalam produksi vitamin D ekstrahepatik, adalah CYP3A4, CYP2J3, dan CYP2J2. Bagaimanapun, CYP2R1 tidak diragukan lagi adalah pemain utama. Pengukuran kadar 25 (OH) D dalam sirkulasi dianggap sebagai penanda terbaik untuk menilai status vitamin D.

Bentuk vitamin D yang aktif secara hormonal berasal dari hidroksilasi tambahan atom karbon C₁, di tubulus proksimal ginjal, yang menghasilkan produksi vitamin D 1,25-hidroksilasi (1,25(OH)D). CYP27B1 bertanggung jawab atas langkah metabolisme ini; meskipun ekspresi utamanya predominan di ginjal, ekspresi ini juga ditemukan di tempat lain, termasuk plasenta, monosit, dan makrofag. Menariknya, produksi 1,25(OH)D di luar ginjal tidak bergantung pada kerja hormon paratiroid (PTH); dengan demikian, ketersediaan serum dan kecukupan 25(OH)D adalah faktor pembatas untuk sintesis kalsitriol ekstrarenal.

Fibroblast growth factor 23 (FGF23) juga merupakan pengatur homeostasis vitamin D yang signifikan. Memang benar, 1,25(OH)D meningkatkan produksi FGF23 di tulang, yang sebaliknya menekan ekspresi CYP27B1, dan meningkatkan produksi 24,25(OH) di ginjal. Akibatnya, efek akhir FGF23 adalah mengurangi sekresi 1,25(OH)D, yang selanjutnya menyebabkan penurunan FGF23 juga.

2.6.2 Fisiologi Vitamin D

Kalsitriol berpartisipasi dalam regulasi kadar kalsium dan fosfat dalam plasma, dengan bekerja pada saluran cerna, ekskresi ginjal dan mobilisasi kalsium dari tulang. Saat kadar kalsium 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 spesific 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 mengaktifasi kalsitriol dan dengan mediasi VDR terjadi diferensiasi osteoklas. Aktivasi ini menginduksi mobilisasi kalsium dari tulang dengan menstimulasi sekresi reseptor aktivator *nuclear factor kappa-B*, yang akan bertanggung jawab dalam pembentukan osteoklas dan resorpsi tulang. (Gil, Plaza-Diaz and Mesa, 2018; Chang and Lee, 2019).

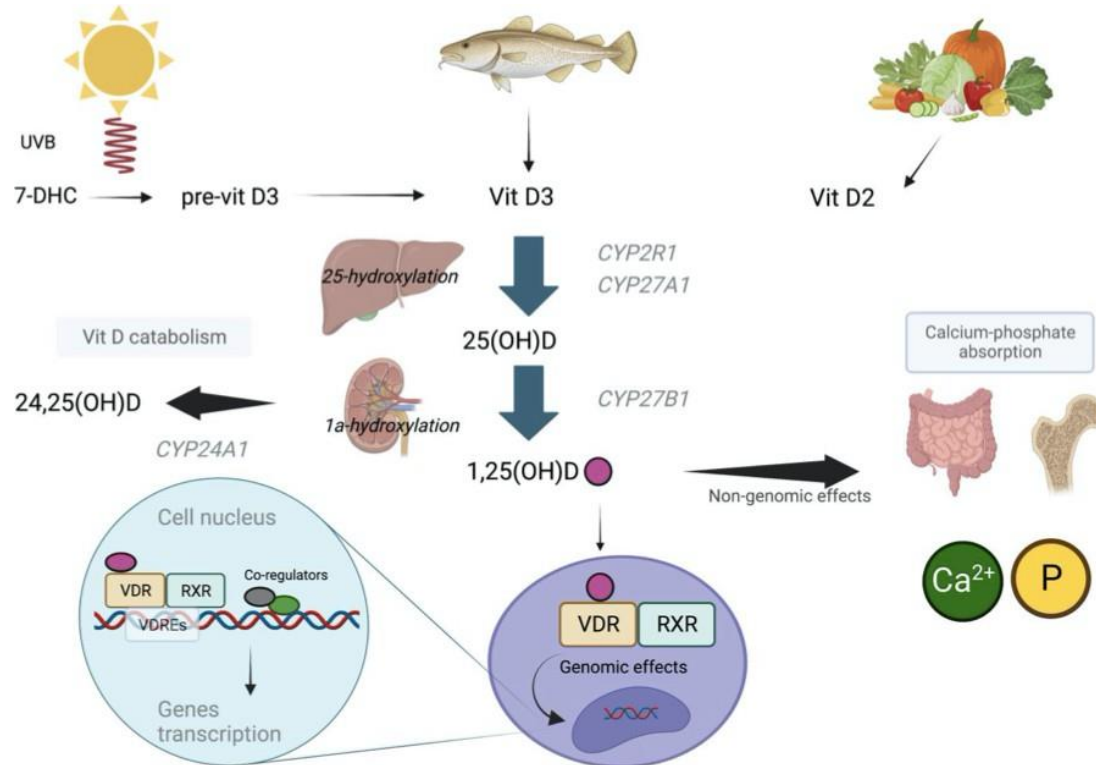
Pada saat yang sama, vitamin D menghambat mineralisasi melalui peningkatan kadar pirofosfat dan osteopontin. Kalsitriol menginduksi pembentukan tulang dan pertumbuhan dengan cara mengaktifkan diferensiasi dari kondrosit, dan meningkatkan kadar kalsium dan fosfat. Sehingga defisiensi vitamin D akan mengakibatkan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

2.6.3 Efek genomik dan non-genomik vitamin D

Efek vitamin D dibagi atas efek genomik dan non-genomik. Efek non-genomik yang paling penting adalah peningkatan penyerapan kalsium dan fosfat dari usus halus. Efek ini merupakan mode efektor PTH reabsorpsi kalsium, yang juga terjadi melalui induksi sintesis calbindin, suatu protein yang mengikat ion kalsium dan mengangkutnya dari lumen ke sitoplasma sel usus. Menariknya, 1,25(OH)D mampu memfasilitasi penyerapan kalsium secara pasif, dengan meningkatkan permeabilitas *tight junction* antar sel. Selain itu, vitamin D juga dapat meningkatkan reabsorpsi fosfat

di tubulus ginjal. Kalsium dan fosfor sangat penting untuk pembentukan *hydroxyapatite formation* dan, dengan meningkatkan asupannya, vitamin D bekerja secara tidak langsung pada tulang (Voltan G.2023 & Calberg C. 2022).

Aspek genomik sangat terkait dengan reseptor vitamin D, karena memainkan peran kunci. VDR adalah anggota superfamili reseptor hormon inti, yang mungkin dianggap sebagai faktor transkripsi yang diinduksi ligan. VDR diekspresikan di kulit, kelenjar paratiroid, adiposit, usus halus, usus besar, dan jaringan lain. Setelah berikatan dengan 1,25(OH)D, VDR membentuk heterodimer dengan reseptor asam retinoid (RXR) yang bertranslokasi ke inti sel, bergabung dengan elemen respons vitamin D (VDRE). Kompleks VDR/RXR dianggap sebagai unit transkripsi aktif utama dalam mengatur transkripsi gen target vitamin D. Selain itu, VDRE bergantung secara khusus pada jenis sel, berbeda dari sel ke sel. Ini mungkin salah satu mekanisme spesifisitas kerja vitamin D. Kompleks 1,25(OH)D/VDR dapat secara langsung berinteraksi dengan *cAMP-response element-binding protein* (CREB), sehingga menghambat pengikatannya ke *cAMP-response element* (CRE). Kegiatan ini tampaknya tidak memerlukan adanya heterodimerisasi VDR yang diligasi dengan RXR (Voltan G. 2023 dan Calrberg C. 2022). Langkah utama metabolisme vitamin D, serta efek genomik dan non-genomiknya, digambarkan pada Gambar 2.9.

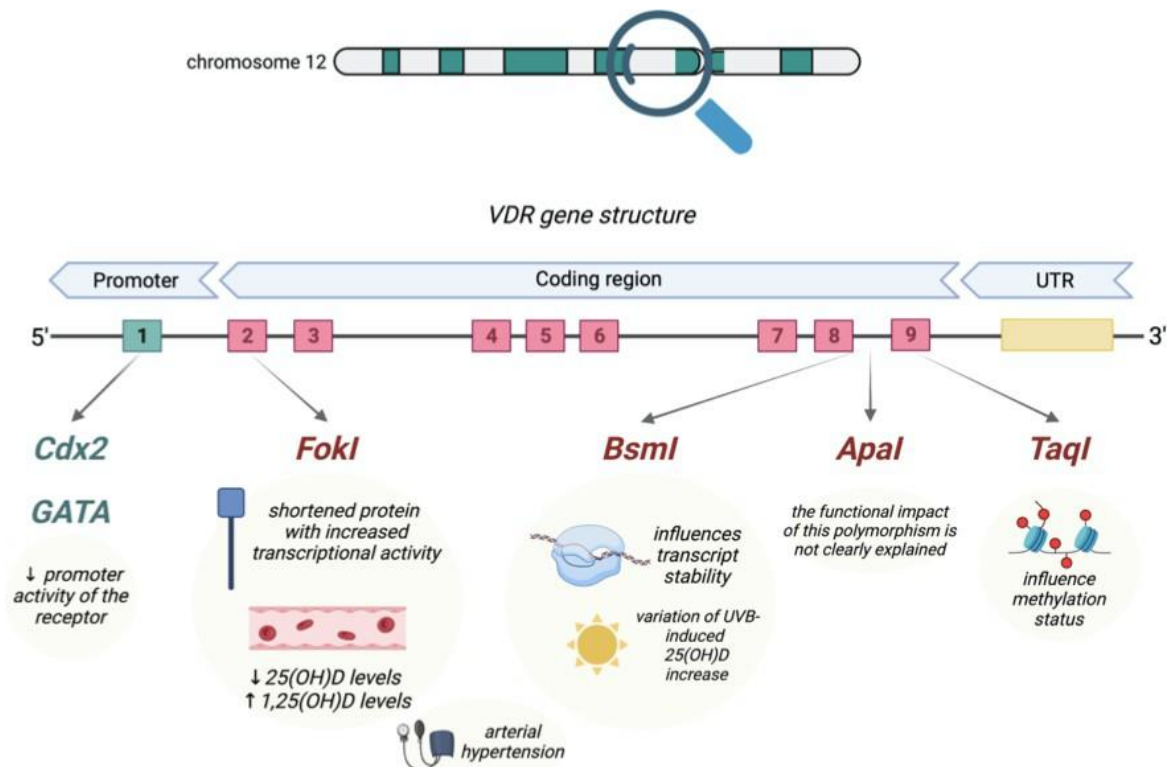


Gambar 2.9. Jalur metabolisme mengenai produksi, aktivasi, dan efek vitamin D. Jumlah vitamin D tertinggi diproduksi di kulit melalui konversi 7-DHC menjadi vitamin D3. Vitamin D2 sebagian besar bersumber dari makanan. Vitamin D2 dan vitamin D3 selanjutnya terhidroksilasi pada karbon 24 dan 1.25 (OH)D memberikan efek genomik dengan mengikat VDR dan RXR, dan translokasi ke nukleus, dimana ia berinteraksi dengan VDRE. Efek non-genomik terutama terlibat homeostasis kalsium-fosfat. 7-DHC: 7dehydrocolesterol, vitamin D3: vitamin D3, vitamin D2: vitamin D2, 25(OH)D: 25 hydroxylated vitamin D, 1,25(OH)D: 1,25 hydroxylated vitamin D, VDR: vitamin D receptor, RXR: retinoic acid receptor, VDRE: vitamin D response element

2.6.4 Vitamin D receptor (VDR)

Gen VDR mengkode reseptor vitamin D, terletak pada kromosom 12, dan mengandung enam daerah promotor, dan delapan ekson 2 hingga 9. *DNA-binding domain* (ekson 2–4) berinteraksi dengan VDRE pada gen target, sedangkan *ligan-*

binding domain (ekson 6–9) mengikat 1,25(OH)D (McCullough ML. et al. 2009). Beberapa penelitian telah mengidentifikasi ratusan polimorfisme pada gen reseptor vitamin D, namun implikasi fungsionalnya masih belum diketahui. Bagian polimorfik yang paling berkarakter pada gen VDR dikenali oleh enzim restriksi endonuklease TaqI, BsmI, ApaI, dan FokI, yang kemudian diberi nama (Carlberg C. 2022).



Gambar 2.10 Polimorfisme utama yang mengkarakterisasi reseptor vitamin D. Masing-masing digambarkan di bawah ekson yang sesuai (ditunjukkan dengan angka progresif dari 1 hingga 9) yang dicocokkan melalui panah hitam, dan dengan implikasi klinis yang diketahui. VDR: reseptor vitamin D, 25(OH)D: vitamin D 25-hidroksilasi, 1,25(OH)D: vitamin D 1,25-hidroksilasi.

2.6.5 Transpor dan mekanisme kerja vitamin D Receptor (VDR)

Fraksi kecil vitamin D bersirkulasi dalam serum sebagai steroid bebas dan memasuki sel dengan cara difusi. Vitamin D yang tersisa dalam darah ditransportasi dengan protein yang berkaitan dengan vitamin D (DVP), yang dapat berikatan dengan

berbagai jenis vitamin D meskipun dengan afinitas yang berbeda beda. Ketika DBP memiliki afinitas yang kuat terhadap 25(OH)D, sebaliknya justru lemah terhadap 1.25(OH)₂D. Afinitas yang lemah ini Bersama-sama dengan afinitas kuat terhadap VDR dalam nukleus, membentuk kompleks reseptor asam retinoate (RXR) dan mempromosikan transkripsi gen pada beberapa target gen dengan berikatan pada elemen respon vitamin D (VDREs).

Vitamin D dapat meregulasi transkripsi gen melalui mekanisme yang tidak berhubungan dengan VDREs. Vitamin D dapat memasuki sel dengan berikatan pada VDR yang berada di membrane sel (VDRm) menyebabkan efek non-genomik. Jarak efek non-genomik berhubungan dengan tipe sel dan status maturasi termasuk modulasi faktor pertumbuhan dan sitokin melalui jalur sinyal sitosolik serta efeknya terhadap aktivitas target faktor transkripsi di nukleus. Pada akhirnya, vitamin D meregulasi sintesisnya dengan mekanisme *negative feedback*.

Vitamin D berperan besar dalam banyak proses patofisiologi karena VDR diekspresikan dalam jaringan dan sel terdekat ke seluruh organisme. Jaringan dengan VDR tertinggi adalah usus, ginjal, kelenjar paratiroid dan tulang, seluruhnya dihubungkan dengan homeostasis kalsium. Sel sel imun juga mengekspresikan VDR dan mampu memetabolisme 25-(OH)D yang berada di sirkulasi menjadi bentuk aktif 1.25 (OH)₂D, yang mengindikasikan peran regulasi vitamin D, baik terhadap sistem imun *innate* dan adaptif. Selain itu efek vitamin D juga terlihat pada respon imun yang berikatan dengan VDR, serta muncul pula pada banyak sel seperti keratinosit, sel epitel bronkial/gastrointestinal, desidua dan sel trofoblas (Dimitrov et al, 2021).

2.6.6 mRNA VDR

Messenger-RNA adalah RNA yang merupakan hasil transkripsi DNA dan menjadi perantara pembawa urutan protein dalam proses translasi. mRNA kemudian berinteraksi dengan perangkat pensintesis protein dalam sel untuk memproduksi polipeptida. Tugas mRNA adalah pembawa pesan kode dari DNA ke rRNA untuk selanjutnya diterjemahkan (ditranslasi) menjadi urutan protein. Bentuknya berupa rantai basa tunggal lurus dengan kerangka fosfat dan gula ribose. Molekul ini dihasilkan dari proses transkripsi di dalam inti sel oleh enzim RNA-polimerase. Ekspresi gen VDR merupakan respon terhadap 1,25-hydroxyvitamin D₃ (1,25D) dengan menurunkan aktivitas proliferasi sel.

1,25(OH)₂D₃ dimediasi oleh interaksi dengan reseptor nukleus spesifik (VDR) sesuai target sel. Melalui pola transkripsi atau aktivitas *post-transcriptional*, kompleks 1,25(OH)₂D₃-VDR dapat memodulasi efek vitamin D. VDR memiliki superfamily reseptor steroid, seperti halnya hormon tiroid dan reseptor vitamin A dan didistribusikan pada hampir semua jaringan. Efek positif dari ligan kalsitriol terdapat pada produksi seluler VDR dan aktivitas VDR.

2.7 Hubungan antara vitamin D dan PGK

Terdapat beberapa mekanisme terkait yang menyebabkan kadar 1,25-dihidroksivitamin D menurun pada PGK. Penurunan dari massa ginjal akan membatasi kuantitas dan aktivitas dari 1 α -hidroksilase yang diproduksi, sehingga mengurangi metabolit aktif dari vitamin D. Pengurangan GFR dapat mengurangi substrat yang akan dikatalisis oleh 1 α -hidroksilase, sehingga pada akhirnya membatasi ginjal dalam

memproduksi 1,25-dihidroksivitamin D. GFR yang menurun akan membuat 25-hidroksivitamin D yang juga ikut dalam filtrasi glomerulus dengan cara berikatan dengan VDBP, akan dibawa menuju tubulus proksimal dimediasi reseptor megalin, terbatas untuk dikatalisis oleh 1 α -hidroksilase, karena penurunan GFR membuat penurunan substrat kepada 1 α -hidroksilase.(Al-Badr and Martin, 2008; Whyte and Fine, 2008; Chang and Lee, 2019)

Penelitian terkini telah menunjukkan bahwa penyakit ginjal berhubungan dengan tingginya insidensi insufisiensi atau defisiensi dari vitamin D. Kadar 25-hidroksivitamin D <30 ng/ml menunjukkan nilai dibawah batas normal pada kebanyakan pasien PGK. Pasien dengan proteinuria yang berat memiliki nilai yang lebih rendah. Hiperparatiroidisme sekunder yang terjadi selama perjalanan penyakit PGK berhubungan dengan kadar 25-hidroksivitamin D yang <30 ng/ml. Terdapat hubungan positif antara kadar 25-hidroksivitamin D dan 1,25-dihidroksivitamin D. Saat kadar 25-hidroksivitamin D meningkat oleh karena terapi, maka akan terjadi peningkatan dari 1,25-dihidroksivitamin D. Mekanisme ini belum terlalu jelas, apakah adanya kontribusi dari 1 α -hidroksilase ginjal atau 1 α -hidroksilase dari luar ginjal. (Al-Badr and Martin, 2008; Whyte and Fine, 2008; Chang and Lee, 2019)

Tidak terdapat konsensus absolut terhadap definisi defisiensi vitamin D. Berdasarkan pendapat para ahli, kadar 25-hidroksivitamin D harus sama dengan atau lebih dari 75 nmol/L (30 ng/ml). Insufisiensi vitamin D didefinisikan sebagai kadar 25-hidroksivitamin D antar 20-29 ng/ml, sedangkan defisiensi vitamin D apabila kadar 25-hidroksivitamin D kurang dari 20 ng/ml. Sehingga pada pasien PGK dengan adanya hiperparatiroidisme, sangat disarankan untuk dilakukan pengukuran kadar 25-

hidroksivitamin D, dan jika ditemukan kadarnya <30 ng/ml, maka perlu dilakukan pemberian terapi awal untuk mengoreksi abnormalitas.(Shroff *et al.*, 2017; Gois *et al.*, 2018)

2.8 Hubungan antara vitamin D, 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 eritropoiesis. 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 pembersihan kadar hepsidin dan adanya inflamasi kronik pada PGK, semakin meningkatkan kadar hepsidin pada pasien PGK.(Zughaier *et al.*, 2014a; Salem, 2015)

Pada pasien PGK, defisiensi vitamin D dan meningkatnya hormon paratiroid serta fosfat, memiliki kontribusi dalam proses inflamasi kronik dan meningkatnya 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 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.*, 2014a; Salem, 2015)

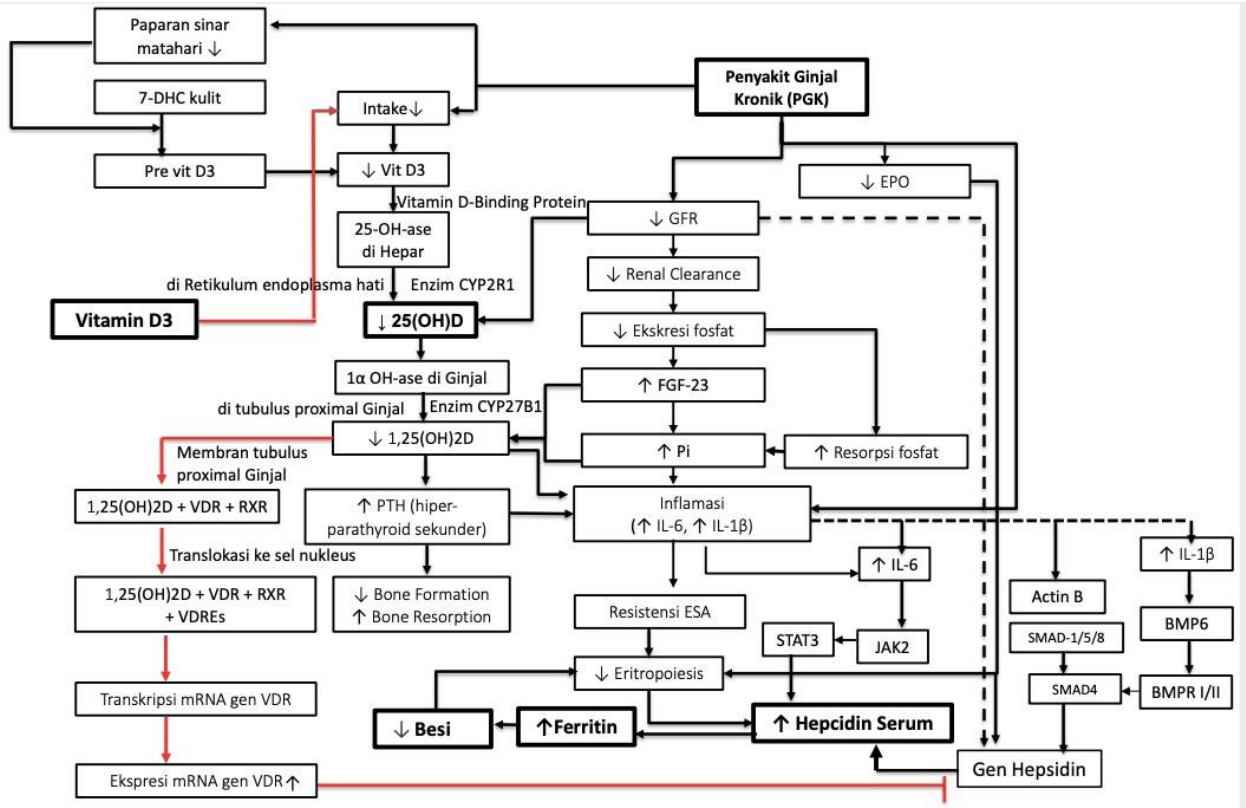
Hidroksilasi yang kedua dalam pembentukan vitamin D bentuk aktif terletak pada ginjal. Pada ginjal terdapat enzim 1 α -hidroksilase yang akan membentuk 25-hidroksivitamin D, yakni bentuk vitamin D utama yang bersirkulasi, menjadi 1,25-dihidroksivitamin D, yakni hormon bentuk aktif, yang akan bekerja secara langsung pada metabolisme mineral dan tulang. Pada penyakit PGK, abnormalitas tidak hanya terjadi oleh karena ginjal kehilangan fungsi dalam memproduksi 1,25-dihidroksivitamin D, namun juga kapasitas dalam mempertahankan kadar 25-hidroksivitamin D dalam serum menurun. Sebagai tambahan, penurunan LFG secara progresif, ekspresi dari protein megalin pada ginjal juga menurun, sehingga pengambilan 25-hidroksivitamin D untuk diubah menjadi bentuk aktif menjadi berkurang. (Zughaier *et al.*, 2014a; Salem, 2015; Rebholz *et al.*, 2016)

Penelitian terkini menunjukkan terdapat hubungan antara defisiensi vitamin D dengan kadar hemoglobin yang rendah, serta resistensi ESA sebagai sebuah patofisiologikal baru yang menjadi ko-faktor terhadap anemia renal. Banyak penelitian yang menunjukkan pemberian vitamin D pada pasien PGK memberikan perbaikan terhadap anemia dan pengurangan resistensi ESA. Perbaikan resistensi ESA dengan pemberian vitamin D terjadi oleh karena adanya stimulasi langsung terhadap kalsitriol pada sel progenitor eritroid. Sel imun mengekspresikan VDR yang berperan dalam memodulasi imunitas bawaan dan adaptif. Aktivasi VDR ini menghambat ekspresi sitokin inflamasi pada stromal dan sel aksesori, serta meningkatkan pelepasan dari IL-

10, yang memiliki aktivitas anti inflamasi dan memiliki efek proliferaatif pada sel progenitor eritroid.(Zughaier *et al.*, 2014; Salem, 2015; Rebholz *et al.*, 2016)

Sehingga dengan pemberian vitamin D, maka terjadi penurunan pelepasan sitokin pro hepsidin IL-6 dan IL-1B. Pada pasien PGK, defisiensi vitamin D menstimulasi sel imun di dalam sum-sum tulang untuk memproduksi sitokin dan mengganggu eritropoiesis. Aktivasi imun juga terjadi pada sistem retikuloendotelial, yang kemudian meningkatkan sintesis hepsidin dan selanjutnya menyebabkan defisiensi zat besi fungsional. Sehingga defisiensi vitamin D pada pasien PGK, yakni berkurangnya 25-hidroksivitamin D yang bersirkulasi di dalam serum, akan secara tidak langsung meningkatkan kadar hepsidin serum pada anak dengan PGK.(Zughaier *et al.*, 2014a; Salem, 2015)

2.9 Kerangka Teori

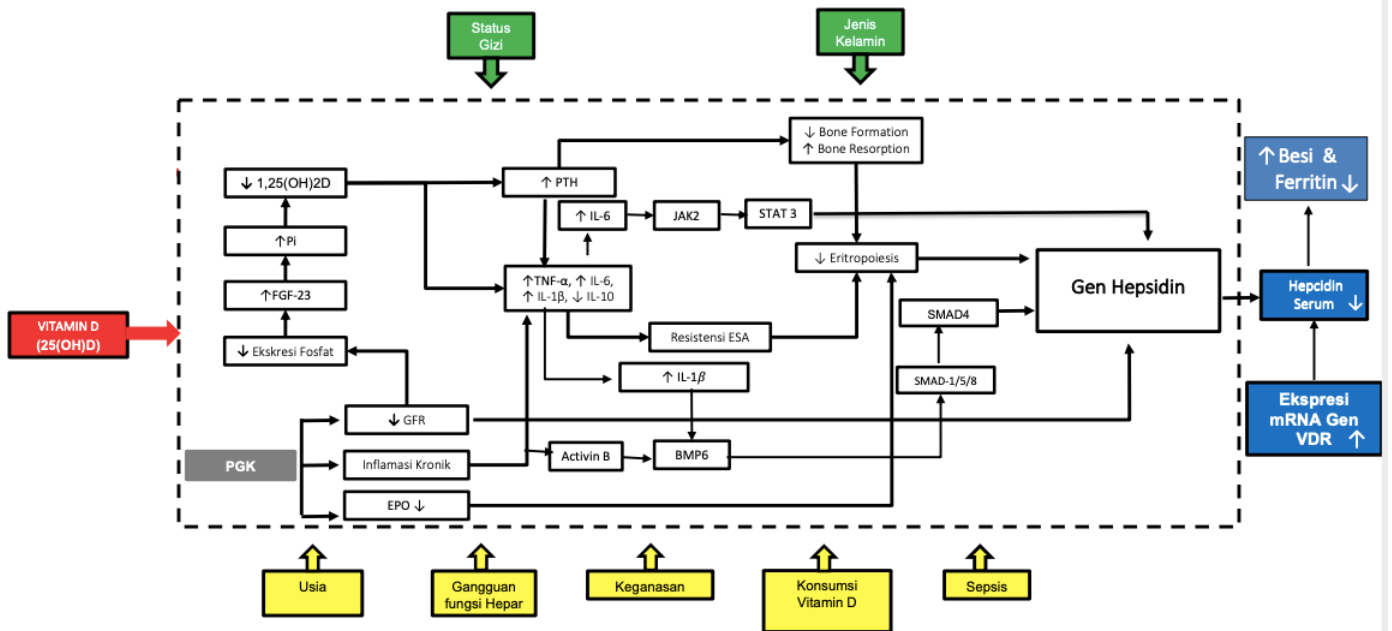


Gambar 2.11 Kerangka teori

BAB 3

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1. Kerangka konsep



Keterangan:

- | | |
|--|---|
| = Variabel bebas | → = Hubungan variabel bebas |
| = Variabel tergantung | → = Hubungan variabel tergantung |
| = Variabel antara | → = Hubungan variabel antara |
| = Variabel kendali | → = Hubungan variabel kendali |
| = Variabel random | → = Hubungan variabel random |

3.2. Hipotesis penelitian

1. Ekspresi mRNA gen reseptor vitamin D menurun, kadar serum hepsidin meningkat, kadar serum besi menurun, dan ferritin meningkat pada anak PGK dengan LFG ≥ 90 ml/menit/1.73 m² sebelum pemberian vitamin D3.

2. Ekspresi mRNA gen reseptor vitamin D meningkat, kadar serum hepsidin menurun, kadar serum besi meningkat, dan ferritin menurun pada anak PGK dengan $LFG \geq 90 \text{ ml/menit/1.73 m}^2$ setelah pemberian vitamin D3.
3. Ekspresi mRNA gen reseptor vitamin D menurun, kadar serum hepsidin meningkat, kadar serum besi menurun, dan ferritin meningkat pada anak PGK dengan $LFG < 90 \text{ ml/menit/1.73 m}^2$ sebelum pemberian vitamin D3.
4. Ekspresi mRNA gen reseptor vitamin D meningkat, kadar serum hepsidin menurun, kadar serum besi meningkat, dan ferritin menurun pada anak PGK dengan $LFG < 90 \text{ ml/menit/1.73 m}^2$ setelah pemberian vitamin D3.
5. Terdapat perbedaan kadar vitamin D, ekspresi mRNA gen reseptor vitamin D, kadar serum hepsidin, kadar serum besi, dan ferritin pada anak PGK dengan $LFG \geq 90 \text{ ml/menit/1.73 m}^2$ dan $LFG < 90 \text{ ml/menit/1.73 m}^2$ sebelum dan setelah pemberian vitamin D3, yaitu peningkatan kadar vitamin D dan ekspresi mRNA gen reseptor vitamin D, penurunan kadar serum hepsidin, peningkatan kadar besi, dan penurunan kadar ferritin pada anak dengan PGK.