

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sindrom nefrotik (SN) merupakan penyakit glomerular yang ditandai oleh proteinuria masif, hipoalbuminemia (<30 g/L), hiperlipidemia, dan edema. Sindrom nefrotik idiopatik merupakan bentuk sindrom nefrotik pediatrik yang paling banyak ditemukan (Nurtyas, 2018; Hassan *et al.*, 2019; Tapia and Bashir, 2023). Defisiensi vitamin D berkaitan dengan kejadian sindrom nefrotik. Hubungan antara vitamin D dengan sindrom nefrotik pediatrik terjadi secara dua arah: (1) defisiensi vitamin D dapat menyebabkan kerusakan podosit, dan (2) sindrom nefrotik dapat mengakibatkan defisiensi vitamin D (Li, 2010; Nakayama *et al.*, 2014). Studi terkini juga menemukan adanya kaitan vitamin D terhadap keberhasilan respon terapi melalui pengaruh terhadap proses imunologis, serta kaitan dengan resistensi pada pasien dengan sindrom nefrotik. (Bennett *et al.*, 2016) (Hackl *et al.*, 2021)

Prevalensi sindrom nefrotik mencapai 12-16 kasus per 100.000 anak dengan sebagian besar kasus ditemukan pada usia 2-5 tahun. Di Indonesia, terdapat 6 kasus setiap 100.000 anak di bawah usia 14 tahun per tahun pada anak-anak (Nurtyas, 2018). Adapun laporan prevalensi defisiensi vitamin D secara umum ataupun pada sindrom nefrotik di Indonesia masih terbatas. Studi oleh *The South East Asian Nutrition Surveys* (SEANUTS) menunjukkan responden dari Indonesia dengan kadar normal vitamin D mencapai 5,6%, sedangkan dari Malaysia, Thailand, Vietnam masing-masing 16,3%, 19,2% dan 22,4%. Sebuah studi di Indonesia pada anak sehat berusia 7-12 tahun menemukan prevalensi insufisiensi vitamin D sebesar 37,5% dan defisiensi vitamin D sebesar 1,7% (Pulungan *et al.*, 2021). Studi lain yang meneliti tentang defisiensi vitamin D pada sindrom nefrotik anak menemukan 9 dari 15 subjek penelitian memiliki kadar vitamin D yang rendah. Hal ini sejalan dengan studi di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo yang menemukan 22 dari 26 pasien sindrom nefrotik anak memiliki kadar vitamin D yang rendah (10 insufisiensi dan 12 defisiensi) (Nurtyas, 2018). Penelitian tentang vitamin D di Indonesia tergolong masih terbatas, terutama penelitian yang dikaitkan dengan biomarker sindrom nefrotik.

Patogenesis sindrom nefrotik didasari proses imunologis, yang ditandai ketidakseimbangan imunoregulator. Sel T helper 17 (Th17) dilaporkan meningkatkan inflamasi. Selain sitokin-sitokin ini, sitokin lain yang berhubungan dengan monosit/makrofag adalah IL-6, IL-8, IL-10, interferon gamma (IFN- γ), dan IL-18. Ekspresi IL-6 dalam urin dan jaringan ginjal berkorelasi dengan proteinuria pada tikus *minimal change nephrotic syndrome (MCNS)*. Selain itu, kadar IL-8 serum lebih tinggi pada fase nefrotik awal dibandingkan pada fase remisi pada anak-anak dengan SSNS, dan konsentrasi IL-8 urin berkorelasi dengan proteinuria pada anak-anak dengan SN. Namun, sebaliknya, *Daniel dkk*, melaporkan bahwa kadar IL-8 serum menurun pada kasus SSNS dibandingkan dengan kontrol sehat. IL-10 terutama diproduksi oleh monosit, yang memiliki kapasitas untuk mengurangi pelepasan sitokin pro inflamasi, seperti IFN- γ , IL-2, dan TNF- α . Dalam penelitian oleh Matsumoto, pelepasan IL-10 lebih rendah dalam supernatan PBMC dari pasien dengan MCNS dibandingkan dari kontrol. (Kim SH *et al.*, 2016)

Sel T-helper, sel T sitotoksik, sel natural killer (NK) , dan makrofag mengeluarkan IFN- γ , yang terbukti meningkatkan diferensiasi Th1, yang akhirnya mengarah pada imunitas seluler dan secara bersamaan menghambat diferensiasi Th2. Konsentrasi IFN- γ tidak meningkat dalam kasus relaps anak-anak dengan SSNS. Serum IFN- γ secara signifikan lebih rendah dalam fase aktif NS dibandingkan dengan fase remisi. (Kim SH *et al.*, 2016)

Interferon gamma (IFN- γ) memegang peranan krusial sebagai sitokin pro inflamasi utama dari sel T helper 1 (Th1) yang mengatur imunitas seluler, namun juga terlibat dalam patomekanisme SN melalui ketidakseimbangan profil sitokin. Data klinis menunjukkan bahwa kadar serum IFN- γ ditemukan lebih rendah secara signifikan pada fase aktif SN dibandingkan dengan fase remisi, yang mengindikasikan adanya gangguan serius pada regulasi imun adaptif dan keseimbangan Th1/Th2. Secara molekular, vitamin D memiliki potensi terapeutik sebagai imunomodulator melalui ikatannya dengan Vitamin D Receptor (VDR), yang secara teoritis mampu menghambat transkripsi gen IFN- γ pada limfosit Th1 melalui pembentukan kompleks heterodimer dengan RXR. Dengan demikian, pemahaman mendalam mengenai modulasi IFN- γ oleh vitamin D menjadi landasan ilmiah yang kuat untuk mengevaluasi strategi restorasi keseimbangan imunologis pada populasi anak dengan SN.

Vitamin D berkaitan dengan patofisiologi Sindrom Nefrotik, sehingga **penting** untuk dilakukan studi terkait vitamin D pada sindrom nefrotik. Subandiyah, Ghofar dan Fitri (2019) pada studinya menemukan pemberian suplementasi vitamin D dan kortikosteroid sebagai terapi kombinasi meningkatkan Treg dan vitamin D yang mempengaruhi respon terapi. Jumlah remisi lebih tinggi pada kelompok yang mendapatkan terapi kombinasi kortikosteroid dan vitamin D3. Melihat adanya kaitan antara vitamin D3 dengan IFN- γ pada sindrom nefrotik maka **perlu** untuk dilakukan studi hubungan vitamin D3 terhadap IFN- γ pada sindrom nefrotik. Sampai saat ini **belum pernah** dilakukan studi tentang kadar vitamin 25 (OH) D terhadap kadar IFN- γ pada pasien dengan sindrom nefrotik, 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 sindrom nefrotik.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang di atas, maka dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut: Bagaimana pengaruh pemberian vitamin D terhadap kadar interferon gamma pada anak sindrom nefrotik?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis pengaruh perbedaan dosis suplementasi vitamin D3 terhadap kadar interferon gamma pada anak sindrom nefrotik.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengukur kadar serum vitamin 25 (OH) D dan interferon gamma pada anak sindrom nefrotik sebelum suplementasi vitamin D3 400 IU.
2. Mengukur kadar serum vitamin 25 (OH) D dan interferon gamma pada anak sindrom nefrotik sebelum suplementasi vitamin D3 1000 IU.
3. Mengukur kadar serum vitamin 25 (OH) D dan interferon gamma pada anak sindrom nefrotik setelah suplementasi vitamin D3 400 IU.
4. Mengukur kadar serum vitamin 25 (OH) D dan interferon gamma pada anak sindrom nefrotik setelah suplementasi vitamin D3 1000 IU.
5. Membandingkan kadar serum vitamin 25 (OH) D dan interferon gamma pada

- anak sindrom nefrotik sebelum dan setelah suplementasi vitamin D3 400 IU.
6. Membandingkan kadar serum vitamin 25 (OH) D dan interferon gamma pada anak sindrom nefrotik sebelum dan setelah suplementasi vitamin D3 1000 IU.
 7. Membandingkan kadar serum vitamin 25 (OH) D dan interferon gamma pada anak sindrom nefrotik sebelum suplementasi vitamin D3 400 IU dan 1000 IU.
 8. Membandingkan kadar serum vitamin 25 (OH) D dan interferon gamma pada anak sindrom nefrotik setelah suplementasi vitamin D3 400 IU dan 1000 IU.

1.4 Hipotesis Penelitian

1. Kadar interferon gamma sebelum pemberian suplementasi vitamin D3 400 IU dan 1000 IU lebih tinggi dibandingkan setelah pemberian suplementasi vitamin D3 400 IU dan 1000 IU pada anak dengan sindrom nefrotik
2. Kadar vitamin 25 (OH) D setelah pemberian suplementasi vitamin D3 400 IU dan 1000 IU berada dalam *range* normal pada anak dengan sindrom nefrotik.
3. Kadar vitamin 25 (OH) D sebelum suplementasi vitamin D3 400 IU dan 1000 IU lebih rendah dibandingkan setelah suplementasi vitamin D3 dosis 400 IU dan 1000 IU, sedangkan kadar interferon gamma sebelum pemberian suplementasi vitamin D3 dosis 400 IU dan 1000 IU lebih tinggi dibandingkan setelah pemberian suplementasi vitamin D3 pada anak dengan sindrom nefrotik.
4. Kadar serum vitamin 25 (OH) D pada anak sindrom nefrotik setelah suplementasi vitamin D3 dosis 400 IU lebih rendah dibandingkan pada anak dengan sindrom nefrotik setelah suplementasi vitamin D3 dosis 1000 IU.
5. Kadar interferon gamma pada anak sindrom nefrotik setelah suplementasi vitamin D3 dosis 400 IU lebih rendah dibandingkan pada anak dengan sindrom nefrotik setelah suplementasi vitamin D3 dosis 1000 IU.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Perkembangan Ilmu Pengetahuan/ Teori

Memberikan informasi ilmiah tentang pengaruh pemberian vitamin D3 terhadap kadar Interferon gamma pada anak sindrom nefrotik.

1.5.2 Manfaat Bagi Pelayanan Kesehatan

Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai referensi dan dasar diberikannya terapi vitamin D3 terhadap pasien anak dengan sindrom nefrotik.

1.5.3 Manfaat Untuk Penelitian Selanjutnya

1. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai referensi dan dasar dilakukannya penelitian-penelitian lanjutan vitamin D3 khususnya pada anak dengan sindrom nefrotik, misalnya terkait luaran atau prognostik.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sindrom Nefrotik

2.1.1 Definisi

Sindrom nefrotik (SN) merupakan penyakit glomerular yang ditandai oleh proteinuria masif (lebih dari 40 mg/m² per jam), sehingga mengakibatkan hipoalbuminemia (<30 g/L), hiperlipidemia, dan edema. Proteinuria masif ditentukan berdasar atas ekskresi protein dalam urine melebihi 40 mg/m² LPT (luas permukaan tubuh)/jam. Kepustakaan lain menyatakan bahwa proteinuria masif dapat juga dinyatakan dengan ekskresi protein urine melebihi 50 mg/kgBB/24 jam atau rasio protein: kreatinin urine melebihi 2,5. Hilangnya makromolekul seperti albumin melalui urine mencerminkan gangguan fungsi barier filtrasi glomerulus yang bersifat sangat selektif (Nurtyas, 2018; Hassan *et al.*, 2019; Tapia and Bashir, 2023).

Berdasar atas penyebabnya sindrom nefrotik dibagi menjadi primer dan sekunder. Sindrom nefrotik primer yang juga dikenal sebagai sindrom nefrotik idiopatik dihubungkan dengan penyakit glomerulus intrinsik pada ginjal dan tidak terkait dengan penyebab di luar ginjal atau sistemik. Sebagian besar sindrom nefrotik pada anak tergolong ke dalam sindrom nefrotik idiopatik. Sebaliknya, sindrom nefrotik sekunder diakibatkan oleh penyebab yang berada di luar ginjal. Penyebab sindrom nefrotik sekunder yang paling sering adalah (1) penyakit autoimun dan vaskulitis seperti purpura Henoch-Schönlein dan lupus eritematosus sistemik, serta vaskulitis lain yang dihubungkan dengan antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA); (2) penyakit infeksi seperti sifilis kongenital, malaria, Human Immunodeficiency Virus (HIV), serta hepatitis B dan C; (3) keganasan; (4) paparan lingkungan dan obat-obatan seperti heroin dan merkuri serta (5) penyakit penyakit sistemik seperti diabetes melitus. Sindrom nefrotik idiopatik merupakan bentuk sindrom nefrotik anak yang paling banyak ditemukan (Nurtyas, 2018; Hassan *et al.*, 2019; Tapia and Bashir, 2023).

2.1.2 Epidemiologi

Sindrom nefrotik merupakan penyakit glomerular paling umum pada usia anak. Prevalensi sindrom nefrotik mencapai 12-16 kasus per 100.000 anak dengan sebagian besar kasus ditemukan pada usia 2-5 tahun. Di Indonesia, terdapat 6 kasus setiap 100.000 anak di bawah usia 14 tahun per tahun pada anak-anak yang didominasi oleh laki-laki (rasio laki-laki: perempuan = 2:1). Penyebab sindrom nefrotik paling umum pada anak-anak adalah glomerulonefritis *minimal-change* (*minimal change disease*; MCD). Pada orang dewasa ras kulit putih, sindrom nefrotik paling sering disebabkan oleh nefropati membranosa, sedangkan pada populasi keturunan Afrika, penyebab paling umum sindrom nefrotik adalah glomerulosklerosis fokal segmental (Nurtyas, 2018; Tapia and Bashir, 2023).

2.1.3 Etiologi

Etiologi sindrom nefrotik dibagi 3 yaitu kongenital, primer/idiopatik, dan sekunder mengikuti penyakit sistemik antara lain lupus eritematosus sistemik (LES), purpura Henoch Schonlein, dan lain lain. Sindrom nefrotik idiopatik pada anak, sebagian besar (80-90%) mempunyai gambaran patologi anatomi berupa kelainan minimal (SNKM). Gambaran patologi anatomi lainnya adalah glomerulosklerosis fokal segmental (GSFS) 7-8%, mesangial proliferatif difus (MPD) 1,9 – 2,3%, glomerulonefritis membranoproliferatif (GNMP) 6,2%, dan nefropati membranosa (GNM) 1,3%. Pada pengobatan kortikosteroid inisial, sebagian besar SNKM (94%) mengalami remisi total (responsif), sedangkan pada GSFS 80-85% tidak responsif (resisten steroid) (Trihono *et al.*, 2018).

Penyebab utama umum dari sindrom nefrotik adalah penyakit intrinsik ginjal, seperti nefropati membranosa, nefropati dengan perubahan minimal, dan glomerulosklerosis fokal. Penyebab sekunder meliputi penyakit sistemik, misalnya gangguan imunitas seperti lupus eritematosus, vaskulitis antibodi, penyakit Berger, nefritis post-infeksi akut glomerulus, antibodi neutrofil antineutrofil (ANCA), sindrom Goodpasture, glomerulonefritis ekstra membran atau membranoproliferatif, mikroangiopati trombotik, antibodi allo dari terapi penggantian enzim, atau toksisitas dari obat anti inflamasi nonsteroid (OAINS) atau garam emas, serta diabetes mellitus, dan amiloidosis. Infeksi virus imunodefisiensi manusia (HIV), virus hepatitis B, hepatitis C, *cytomegalovirus*, *parvovirus* B1,

preeklampsia, toksoplasmosis, dan paraproteinemia juga dapat menyebabkan sindrom nefrotik. Glomerulosklerosis fokal kongenital atau diturunkan dapat terjadi karena mutasi genetik pada protein podosit, seperti podosin, nefrin, atau protein saluran kation 6. Episode penyakit menular terutama infeksi saluran pernapasan bagian atas dapat menjadi faktor pemicu pada hampir 50% kasus, diikuti dengan reaksi alergi pada sepertiga kasus, dan gigitan serangga atau vaksinasi pada kasus-kasus yang lebih jarang (Tapia and Bashir, 2023).

2.1.4 Patogenesis sindrom nefrotik

Barier filtrasi glomerulus yang berfungsi sebagai penyaring molekul berdasar atas ukuran dan muatannya terdiri atas 3 lapisan yang terpisah, yaitu fenestra endotelium, membran basalis glomerulus (MBG), dan lapisan foot prosesus podosit. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa podosit merupakan sel penting yang berperan dalam mekanisme terjadinya proteinuria dan kerusakan glomerulus. Jejas pada podosit terlihat pada berbagai penyakit glomerulus manusia maupun hewan coba, termasuk sindrom nefrotik kongenital, SNKM, GSFS, glomerulopati membranosa, diabetes melitus, dan nefritis lupus (Rachmadi *et al*, 2017)

Berbagai bukti menunjukkan bahwa kerusakan utama yang terjadi pada sindrom nefrotik terjadi di tingkat podosit (sel epitel viseral glomerulus). Sindrom nefrotik pada anak merupakan kelainan yang disebabkan oleh gangguan fungsi sel T. Walaupun mekanisme peningkatan permeabilitas glomerular oleh sel T belum dapat dijelaskan secara pasti, tetapi sitokin yang dilepaskan oleh sel T dianggap sebagai salah satu faktor utama yang meningkatkan permeabilitas glomerulus (Rachmadi *et al.*, 2017)

1) Proteinuria

Pada kondisi normal, kapiler glomerulus dilapisi oleh endotelium berfenestra, yang berada di membran basal glomerulus, ditutupi oleh epitel glomerulus, atau podosit, yang meliputi kapiler dengan perpanjangan seluler kapiler yang disebut *pedicel*. Tonjolan ini saling berikatan dengan *pedicel* sel-sel khusus yang disebut slit diafragma, yang bersama-sama membentuk filter glomerulus. Umumnya, protein-protein yang lebih besar (lebih dari 69 kD) dieksklusi dari filtrasi. Sebanyak 85% protein plasma adalah albumin. Secara fisiologis, albumin plasma yang hilang melalui penghalang filtrasi glomerulus kurang dari 0,1%. Selain

karena molekul albumin yang besar sehingga tidak dapat melewati epitel glomerulus, podosit yang bermuatan negatif menolak albumin yang juga bermuatan negatif, sehingga albumin tidak dapat diekskresikan melalui urin. Pada sindrom nefrotik, terjadi kerusakan pada membran basal glomerulus, permukaan endotel, atau podosit secara masif, sehingga terjadi kehilangan muatan negatif glomerulus dan terjadi proteinuria (albuminuria) (Tapia and Bashir, 2023).

2) Edema

Berdasar atas teori underfill, edema pada penderita SN terjadi karena penurunan tekanan onkotik plasma sebagai akibat dari kadar albumin serum yang rendah yang menyebabkan ekstrasvasi cairan plasma ke dalam rongga interstisial. Keadaan ini menyebabkan volume plasma menjadi rendah, Selanjutnya, penurunan volume plasma tersebut akan merangsang aksis renin-angiotensin-aldosteron dan hormon antidiuretik sehingga terjadi retensi natrium dan air oleh tubulus ginjal yang memperberat edema. Meskipun teori ini terlihat logis, namun hasil penelitian klinis dan eksperimental tidak sepenuhnya mendukung teori tersebut. (Tapia and Bashir, 2023) (Rachmadi *et al*, 2017)

Teori yang terbaru mengenai edema adalah proteinuria masif pada penderita sindrom nefrotik menyebabkan inflamasi tubulointerstisial dan pelepasan vasokonstriktor lokal, serta penghambatan vasodilatasi. Keadaan ini mengakibatkan penurunan kecepatan filtrasi glomerulus serta retensi natrium dan air. Berdasarkan atas teori-teori tersebut dapat disimpulkan bahwa penyebab pasti terjadi edema pada penderita sindrom nefrotik masih belum jelas. Meskipun demikian, berbagai faktor ini mungkin berperan dalam proses terjadi edema pada penderita sindrom nefrotik, yaitu penurunan tekanan onkotik, peningkatan aktivitas aldosteron dan vasopresin, hormon natriuretik atrial yang berkurang, pelepasan berbagai sitokin dan faktor-faktor fisik di dalam vasa rekti.

2.1.5 Diagnosis sindrom nefrotik

1) Klinis

Tanda pertama dari sindrom nefrotik pada anak adalah edema. Edema umumnya pertama kali tampak pada wajah, lalu ke seluruh tubuh. Tanda patognomonik lain dapat berupa urin berbuih (tanda proteinuria). Hipertensi dan hematuria dapat terjadi, tetapi lebih sering terjadi pada sindrom nefritik. Temuan

lain bergantung pada etiologi dan komorbiditas. Pada pasien dengan penurunan fungsi ginjal, dapat ditemukan hipertensi, anemia, penurunan volume urin, atau seluruhnya (Tapia and Bashir, 2023).

2) Pemeriksaan penunjang

Pemeriksaan penunjang yang paling umum dilakukan adalah pemeriksaan darah dan ditemukan adanya hipoalbuminemia. Hipoalbuminemia diperlukan untuk menegakkan diagnosis sindrom nefrotik. Pada penderita SN ditemukan kadar kolesterol total, *low-density lipoprotein* (LDL), dan *very-low density lipoprotein* (VLDL) meningkat, sedangkan kadar *high-density lipoprotein* (HDL) normal. Pada tahap awal SNKM dan GSFS kadar ureum dan kreatinin plasma berada dalam batas normal, kemudian meningkat pada beberapa kasus karena hipovolemia dan perfusi ke ginjal yang menurun. Kadar elektrolit di dalam plasma umumnya normal, meskipun kadang-kadang ditemukan hiponatremia. Pemeriksaan serologi untuk menemukan penyebab sekunder dari sindrom nefrotik bersifat kontroversial karena memiliki sensitivitas yang rendah, tetapi dapat dilakukan apabila terdapat indikasi klinis yang kuat. Tes serologi antara lain HbA1c, antibodi antinuklear, hepatitis B dan C, elektroforesis protein urin atau serum, *cryoglobulins*, *rheumatoid factor*, tes serologi sifilis (*rapid plasma reagin*), tes HIV, kadar komplemen (CH50, C3, C4), dan *phospholipase A receptor* (PLAR) (Tapia and Bashir, 2023) (Rachmadi *et al*, 2017)

Pada pemeriksaan urine didapatkan hasil protein *dipstick* +3 atau +4 dan/atau urin >3 gram/24 jam merupakan tanda proteinuria nefrotik. Proteinuria yang disertai lipiduria memperkuat diagnosis sindrom nefrotik. Hematuria mikroskopis ditemukan sebanyak 23% pada anak SNSS. Hematuria makroskopis jarang ditemukan pada anak SNSS dan lebih sering didapatkan pada penyakit glomerulonefritis dan sering tampak sebagai cast granular atau seluler. Albumin ditemukan dalam jumlah yang besar di dalam urine, biasanya lebih dari 50 mg/kgBB/hari (40 mg/m²/jam), bahkan kadang-kadang lebih dari jumlah tersebut (mencapai 20-30 g/hari). (Tapia and Bashir, 2023) (Rachmadi *et al*, 2017)

Pemeriksaan USG ginjal juga dapat dilakukan untuk melihat derajat kerusakan ginjal. Peningkatan ekogenitas renal merupakan tanda terjadinya fibrosis intrarenal. Biopsi renal diindikasikan pada kondisi berikut: sindrom nefrotik

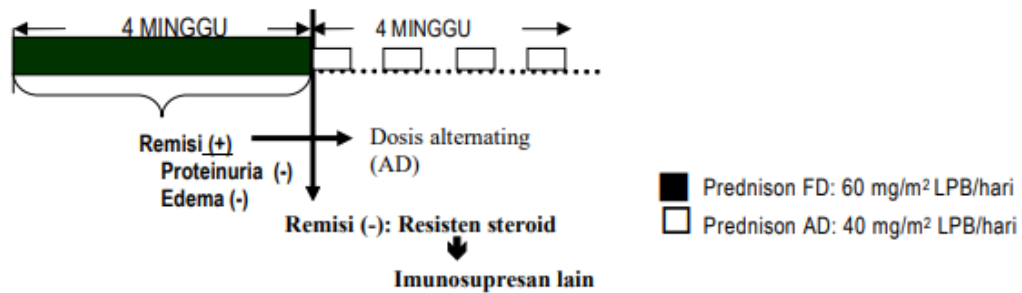
kongenital, anak >8 tahun saat onset, resistensi steroid, relaps berulang atau dependen steroid, atau adanya manifestasi nefritik yang signifikan (Tapia and Bashir, 2023).

2.1.6 Tatalaksana Sindrom Nefrotik Anak

Pada SN pertama kali, sebaiknya dirawat di rumah sakit dengan tujuan untuk mempercepat pemeriksaan dan evaluasi pengaturan diet, penanggulangan edema, memulai pengobatan steroid, dan edukasi orangtua.

Pemberian diet tinggi protein tidak diperlukan bahkan sekarang dianggap kontra indikasi karena akan menambah beban glomerulus untuk mengeluarkan sisa metabolisme protein (hiperfiltrasi) dan menyebabkan terjadinya sklerosis glomerulus. Jadi cukup diberikan diet protein normal sesuai dengan RDA (*recommended daily allowances*) yaitu 2 g/kgBB/hari. Restriksi cairan dianjurkan selama ada edema berat. Di beberapa negara, pasien SN dengan edema dan asites diberikan antibiotik profilaksis dengan penisilin oral 125-250 mg, 2 kali sehari, sampai edema berkurang. Di Indonesia tidak dianjurkan pemberian antibiotik profilaksis, tetapi perlu dipantau secara berkala, dan bila ditemukan tanda-tanda infeksi, segera diberikan antibiotik. Biasanya diberikan antibiotik jenis amoksisilin, eritromisin, atau sefalekssin. (Trihono *et al.*, 2018).

Kortikosteroid merupakan pengobatan SN idiopatik pilihan pertama, kecuali bila ada kontraindikasi dapat diberikan prednison atau prednisolon. Pengobatan inisial Sesuai dengan anjuran ISKDC (*International Study on Kidney Diseases in Children*) dimulai dengan pemberian prednison dosis penuh (*full dose*) 60 mg/m² LPB/hari atau 2 mg/kgBB/hari (maksimal 60 mg/hari), untuk menginduksi remisi. Dosis prednison dihitung sesuai dengan berat badan ideal (berat badan terhadap tinggi badan). Prednison dosis penuh inisial diberikan selama 4 minggu. Setelah pemberian steroid 2 minggu pertama, remisi telah terjadi pada 80% kasus, dan remisi mencapai 94% setelah pengobatan steroid 4 minggu. Bila terjadi remisi pada 4 minggu pertama, maka pemberian steroid dilanjutkan dengan 4 minggu kedua dengan dosis 40 mg/m² LPB (2/3 dosis awal) secara *alternating* (selang sehari), 1 kali sehari setelah makan pagi. Bila setelah 4 minggu pengobatan steroid dosis penuh, tidak terjadi remisi, pasien dinyatakan sebagai resisten steroid (Trihono *et al.*, 2018).

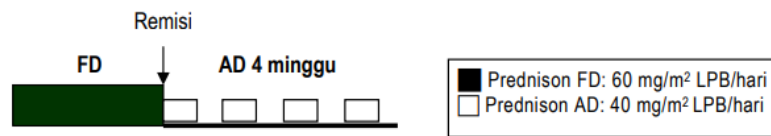


Gambar 1. Terapi Inisial Sindrom Nefrotik (Trihono et al., 2018)

Respons penyakit terhadap terapi steroid dalam diklasifikasikan menjadi:

Respons, didefinisikan sebagai tercapainya remisi dalam 4 minggu setelah inisiasi kortikosteroid. **Remisi** didefinisikan dengan proteinuria negatif atau *trace* (proteinuria < 4 mg/m² LPB/jam) 3 hari berturut-turut dalam 1 minggu. **Relaps** apabila proteinuria $\geq 2+$ (proteinuria >40 mg/m² LPB/jam) 3 hari berturut-turut dalam 1 minggu. **Relaps jarang** didefinisikan dengan relaps kurang dari 2 kali dalam 6 bulan pertama setelah respons awal atau kurang dari 4 kali per tahun pengamatan. **Relaps sering** (*frequent relaps*) apabila relaps ≥ 2 kali dalam 6 bulan pertama. setelah respons awal atau ≥ 4 kali dalam periode 1 tahun. **Dependen steroid** jika relaps 2 kali berurutan pada saat dosis steroid diturunkan (*alternating*) atau dalam 14 hari setelah pengobatan dihentikan. **Resisten steroid** didefinisikan apabila tidak terjadi remisi pada pengobatan prednison dosis penuh (*full dose*) 2 mg/kgbb/hari selama 4 minggu, sedangkan **sensitif steroid** bila remisi terjadi pada pemberian prednison dosis penuh selama 4 minggu (Trihono et al., 2018).

Pada pasien SN relaps, diberikan prednison dosis penuh sampai remisi (maksimal 4 minggu) dilanjutkan dengan dosis *alternating* selama 4 minggu. Pada pasien SN remisi yang mengalami proteinuria kembali di atas +2 tetapi tanpa edema, sebelum pemberian prednison, dicari lebih dahulu pemicunya, biasanya infeksi saluran nafas atas. Bila terdapat infeksi diberikan antibiotik 5-7 hari, dan bila kemudian proteinuria menghilang tidak perlu diberikan pengobatan relaps. Bila sejak awal ditemukan proteinuria $\geq +2$ disertai edema, maka diagnosis relaps dapat ditegakkan, dan prednison mulai diberikan (Trihono et al., 2018).



Keterangan:

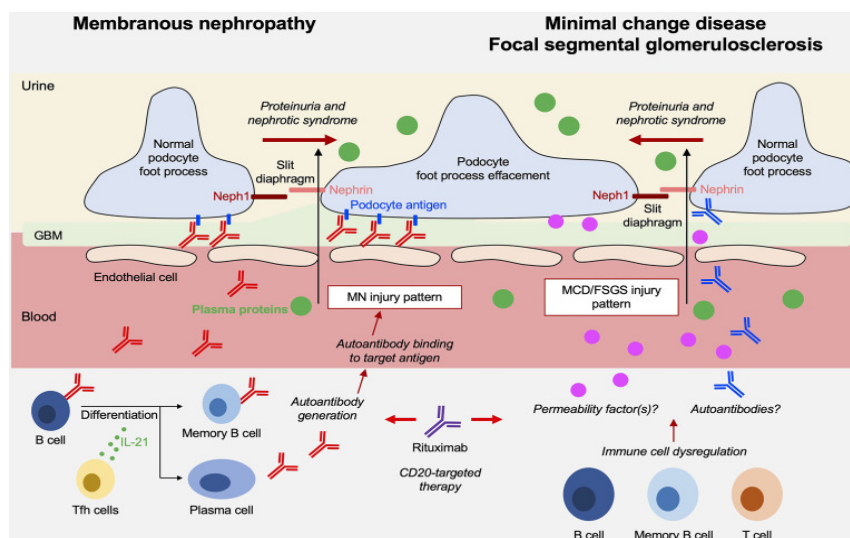
- Pengobatan SN relaps: prednison dosis penuh (FD) setiap hari sampai remisi (maksimal 4 minggu) kemudian dilanjutkan dengan prednison *intermittent* atau *alternating* (AD) 40 mg/m² LPB/hari selama 4 minggu.

Gambar 2. Terapi Kortikosteroid pada SN Relaps (Trihono et al., 2018)

Pada SN relaps sering atau dependen steroid, ada 4 pilihan terapi, yaitu steroid jangka panjang, levamisol, sitostatika, dan opsi terakhir berupa siklosporin dan mikofenolat mofetil (Trihono *et al.*, 2018).

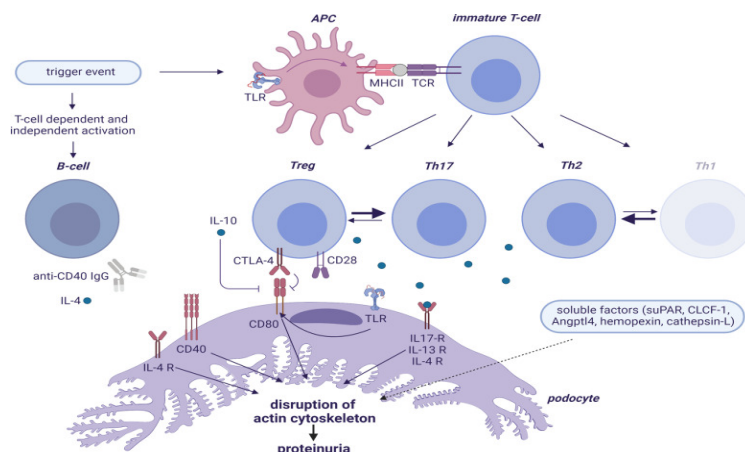
2.2 Disregulasi Sistem Imun Pada Sindrom Nefrotik

Sindrom nefrotik idiopatik biasanya muncul pada anak-anak yang sehat, timbulnya penyakit dan kekambuhan sering dikaitkan dengan infeksi interkuren dan pemicu imunologis lainnya. Disregulasi sel T mengakibatkan terlepasnya mediator sirkulasi yang menyerang podosit. Akibatnya, terjadi kerusakan podosit berupa *foot-process effacement* dan *lipoid nephrosis*, mengakibatkan peningkatan permeabilitas kapiler glomerulus dan terjadi proteinuria (Duan *et al.*, 2023; Hackl *et al.*, 2021; Kim *et al.*, 2016; May & Ford, 2023; Nurtyas *et al.*, 2018; Qin *et al.*, 2022).



Gambar 3. Disregulasi imun pada sindrom nefrotik (Qin et al., 2022)

Shalhoub *et al.* pada studinya menemukan bahwa sindrom nefrotik diakibatkan disregulasi sel T sistemik yang mengakibatkan produksi mediator sitokin pada sirkulasi, yang memodifikasi struktur podosit, yang menyebabkan gangguan pada *foot process*. Proses imunologis ini dikaitkan dengan perbandingan Treg/Th17, beberapa temuan menunjukkan bahwa rasio subset Th2/Th1 jauh lebih penting dalam patomekanisme sindrom nefrotik daripada jumlah absolutnya. Analisis RNA dari sampel ginjal tikus untuk menilai infiltrat sel T menemukan profil ekspresi transkrip sitokin yang mendorong keterlibatan sel Th2, sedangkan sel Th1 mengalami penurunan regulasi sitokin. Ketidakseimbangan antara sel T CD4⁺ dan CD8⁺ tampaknya juga berperan dalam patomekanisme, dimana sebagian besar pasien ditemukan menunjukkan penurunan sel T CD4⁺ yang beredar dan prevalensi sel T CD8⁺ yang lebih tinggi selama fase aktif penyakit (Hackl *et al.*, 2021) (Motavalli *et al.*, 2021).



Gambar 4. Disregulasi sel T pada sindrom nefrotik (Hackl *et al.*, 2021)

Sindrom nefrotik selain dimediasi oleh sel T, studi terkini menemukan peran potensial sel B dalam patogenesisnya. Sebuah laporan kasus menggambarkan seorang pasien SN dependen steroid, menunjukkan keterlibatan sel B dalam patogenesis SN. Selain itu, pasien SN sensitif steroid dilaporkan memiliki kadar sel B yang lebih tinggi saat onset penyakit dan selama relaps, yang hanya menjadi normal saat pasien mengalami remisi. Studi pada hewan juga didapatkan adanya peningkatan monosit-makrofag dan ekspresi faktor terkait (faktor nekrosis tumor- α [TNF- α], IL-12) pada ginjal yang mengalami infiltrasi dibandingkan dengan hewan sehat (Hackl *et al.*, 2021).

Keterlibatan imunologis memiliki pengaruh terhadap resistensi steroid pada pasien SN. Satu studi menemukan hubungan yang signifikan antara peningkatan kadar haemopexin, haptoglobin, IL-6 dengan resistensi steroid pada pasien dengan fokal segmental glomerulosklerosis (FSGS) dan nefropati perubahan minimal (SNKM). Pola histopatologi penyakit glomerulus merupakan prediktor terbaik resistensi steroid dan memberikan kemungkinan resistensi steroid sebesar 51,5% pada pasien dengan FSGS dan 22,7% pada pasien dengan SNKM (Roca *et al.*, 2021)

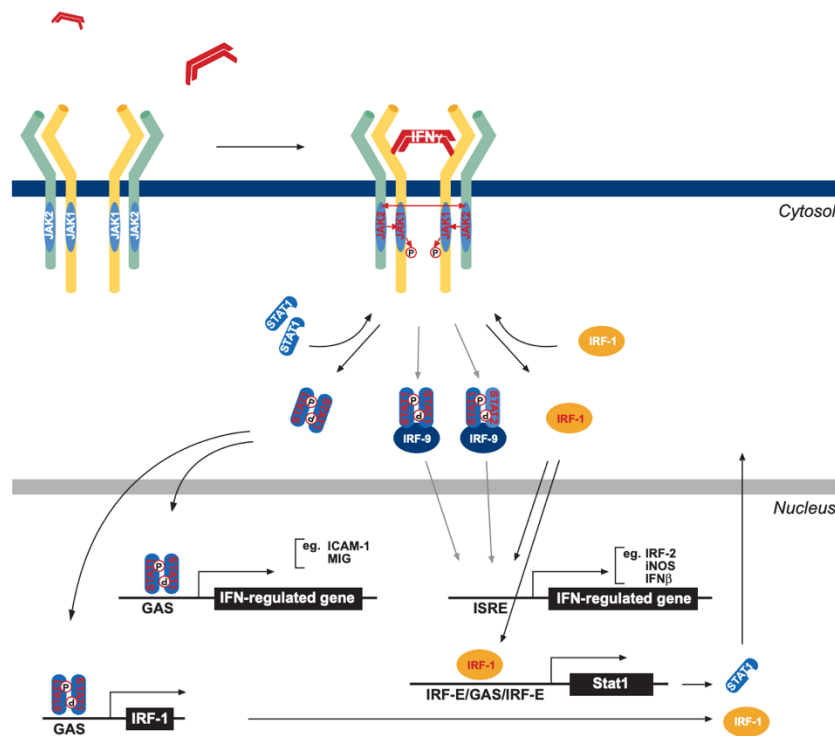
2.3 Peran Interferon Gamma Pada Sindrom Nefrotik

Interferon gamma (IFN- γ) merupakan sitokin yang dapat berperan dalam patogenesis sindrom nefrotik (SN) dan juga sebagai efek samping terapi. IFN awalnya ditemukan sebagai agen yang mengganggu replikasi virus. IFN diklasifikasikan berdasarkan jenis sel yang mengeluarkannya, tetapi sekarang diklasifikasikan menjadi tipe I dan tipe II menurut spesifisitas reseptor dan homologi sekuens. IFN tipe I terdiri dari beberapa sub tipe IFN- γ (14–20, tergantung pada spesies), IFN yang semuanya terkait secara struktural dan mengikat reseptor heterodimerik umum (IFNAR, terdiri dari rantai IFNAR1 dan IFNAR2). Meskipun IFN tipe I disekresikan dalam kadar rendah oleh hampir semua jenis sel, sel hematopoietik adalah produsen utama IFN-1 dan IFN-2, sedangkan fibroblas adalah sumber seluler utama IFN- γ . IFN- γ juga diproduksi oleh makrofag di bawah rangsangan yang tepat. Infeksi virus merupakan stimulus klasik untuk ekspresi IFN- γ . (Schroder K *et al.*, 2013)

IFN- γ merupakan satu-satunya IFN tipe II. Secara struktural, IFN tidak terkait dengan IFN tipe I, melainkan mengikat reseptor yang berbeda, dan dikodekan oleh lokus kromosom yang terpisah. Awalnya, diyakini bahwa limfosit sel T helper tipe 1 (Th1) CD4, limfosit sitotoksik CD8, dan sel NK secara eksklusif memproduksi IFN- γ . Namun, kini terdapat bukti bahwa sel lain, seperti sel B, sel NKT, dan sel penyaji antigen profesional (APC) mensekresikan IFN- γ . Produksi IFN- γ oleh APC profesional [monosit/makrofag, sel dendritik (DC)] yang bekerja secara lokal dan penting dalam aktivasi sel. Sekresi IFN- γ oleh sel NK dan APC penting dalam pertahanan awal host terhadap infeksi, sedangkan limfosit T menjadi sumber utama IFN dalam respons imun adaptif. Produksi IFN- γ dikendalikan oleh

sitokin yang disekresikan oleh APC, terutama interleukin IL-12 dan IL-18. Sitokin ini berfungsi sebagai jembatan untuk menghubungkan infeksi dengan produksi IFN- γ dalam respons imun bawaan. (Schroder K *et al.*, 2013)

Pengenalan makrofag terhadap banyak patogen menginduksi sekresi IL-12 dan kemokin. Misalnya, protein inflamasi makrofag-1 (MIP1) kemokin ini menarik sel NK ke lokasi peradangan, dan IL-12 mendorong sintesis IFN- γ pada sel-sel ini. Pada makrofag, sel NK, dan sel T, kombinasi stimulasi IL-12 dan IL-18 selanjutnya meningkatkan produksi IFN- γ . Pengatur negatif produksi IFN- γ meliputi IL-4, IL10, transforming growth factor-, dan glukokortikoid. Mengingat kompleksitas regulasi IFN- γ , tidak mengherankan bahwa galur tikus inbred bervariasi dalam kemampuannya untuk mengeluarkan sitokin ini; misalnya, limfosit T tikus C57BL/6 dan C3H mengeluarkan jumlah IFN- yang jauh lebih tinggi dibandingkan dengan limfosit T tikus BALB/c dan B10.D2. Peningkatan produksi IFN- γ pada strain ini dikaitkan dengan peningkatan resistensi terhadap bakteri dan virus. (Schroder K *et al.*, 2013)



Gambar 5. Paradigma saat ini untuk transduksi sinyal IFN- γ . (Hackl et al., 2021)

IFN- γ terutama memberi sinyal melalui jalur Jak-Stat, jalur yang digunakan oleh lebih dari 50 sitokin, faktor pertumbuhan, dan hormon untuk memengaruhi

regulasi gen. Pensinyalan Jak-Stat melibatkan perekrutan reseptor berurutan dan aktivasi anggota keluarga kinase Janus (Jaks: Jaks 1–3 dan Tyk2) dan Stats (Stats 1–6, termasuk Stat5a dan Stat5b) untuk mengendalikan transkripsi gen target melalui elemen respons tertentu. Karena mekanisme pensinyalan ini merupakan hal yang berulang di antara reseptor sitokin, pensinyalan Jak-Stat yang diinduksi IFN- γ telah muncul sebagai paradigma global untuk transduksi sinyal reseptor sitokin kelas II. Subunit IFNGR1 dan IFNGR2 dari reseptor IFN- γ diperkirakan tidak berasosiasi kuat satu sama lain tanpa adanya ligan, tetapi teknik baru yang memungkinkan studi interaksi rantai reseptor dalam sel utuh telah menunjukkan bahwa kompleks reseptor dirakit sebelum pengikatan ligan. Setelah pengikatan ligan, domain intraseluler rantai reseptor terbuka untuk memungkinkan asosiasi komponen pensinyalan hilir. IFN- γ yang aktif secara biologis adalah homodimer nonkovalen yang dibentuk oleh asosiasi diri dua polipeptida matang dalam orientasi antiparalel dan dengan demikian mengikat IFNGR1 dalam stoikiometri pengikatan 2:2. (Schroder K *et al.*, 2013)

Pengikatan ligan menginduksi autofosforilasi dan aktivasi Jak2, yang memungkinkan transfosforilasi Jak1 oleh Jak2. Jak1 yang teraktivasi memfosforilasi tirosin yang penting secara fungsional pada residu 440 dari setiap rantai IFNGR1 untuk membentuk dua situs *docking* yang berdekatan untuk domain SH2 dari Stat1 laten. Pasangan Stat1 yang direkrut oleh reseptor difosforilasi di dekat terminal C pada Y701, mungkin oleh Jak2. Fosforilasi menginduksi disosiasi homodimer Stat1 (juga dikenal sebagai faktor aktivasi -IFN) dari reseptor. Empat tirosin penting (yang terkandung dalam Jak1, Jak2, IFNGR1, dan Stat1) difosforilasi dalam waktu 1 menit setelah pengobatan IFN- γ . Homodimer Stat1 yang terdisosiasi memasuki nukleus dan mengikat elemen promotor untuk memulai atau menekan transkripsi gen yang diatur oleh IFN. Homodimer Stat1 mengikat DNA pada elemen GAS dari urutan konsensus TTCN(2-4)GAA. Fungsi utama Stat1 dalam memediasi transduksi sinyal IFN- ditunjukkan oleh fenotipe tikus Stat1^{-/-}, yang sebagian besar meniru fenotipe tikus IFNGR1^{-/-} selama stimulasi IFN- γ . Gelombang pertama transkripsi yang diinduksi IFN terjadi dalam waktu 15–30 menit setelah pengobatan IFN- γ . Banyak gen yang diinduksi dan merupakan faktor transkripsi (misalnya, IRF-1), yang diaktifkan oleh IFN- γ dan mampu mendorong

regulasi gelombang transkripsi berikutnya. Transkripsi banyak gen responsif IFN- γ dikendalikan oleh elemen GAS atau ISRE. (Schroder K *et al.*, 2013)

2.4 Vitamin D

2.4.1 Struktur dan metabolisme vitamin D

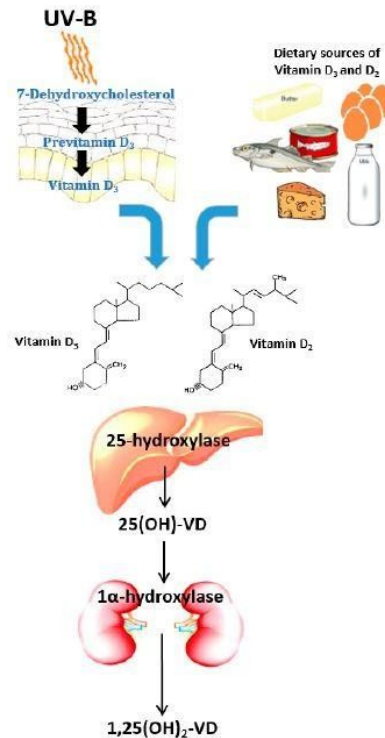
Vitamin D memiliki 2 bentuk yaitu vitamin D2 (ergocalciferol) dan vitamin D3 (cholecalciferol). Vitamin D2 bersumber dari bahan nabati (tumbuh-tumbuhan), sedangkan vitamin D3 bersumber dari bahan hewani seperti ikan, kuning telur, dan sebagainya. Selain bersumber dari bahan hewani, vitamin D, bisa diproduksi oleh tubuh sendiri melalui paparan sinar ultraviolet B (UVB) yang memiliki panjang gelombang 290-320 nm, yang berasal dari sinar matahari dan 7-dehydrocholesterol di kulit. Paparan sinar matahari yang berlebihan tidak akan menyebabkan produksi vitamin D3 juga berlebihan. Hal ini disebabkan karena vitamin D3 yang terbentuk dengan cepat akan diubah menjadi tachysterol dan lumisterol yang tidak aktif. Mekanisme inilah yang mencegah intoksikasi vitamin D akibat paparan sinar matahari berlebihan (Sjarif, D. *et al.*, 2014)

Vitamin D yang diproduksi di kulit (vitamin D3) maupun vitamin D yang berasal dari makanan atau suplementasi (vitamin D2 dan D3) berikatan dengan vitamin D binding protein (DBP) dan dibawa ke hepar untuk dihidroksilasi menjadi 25-hydroxyvitamin-D (25(OH) - D, lalu beredar dalam sirkulasi darah. Masa paruh 25(OH)-D yang disebut juga *calcidiol* cukup panjang yaitu 2-3 minggu sehingga sering digunakan sebagai indikator status vitamin D dalam tubuh. Di ginjal, 25 (OH)-D dihidroksilasi oleh enzim 1- α -hydroxylase menjadi 1,25-dihydroxyvitamin-D 1,25(OH) -D₃, yang merupakan bentuk aktif vitamin D yang disebut juga *calcitriol*. Bentuk aktif vitamin D ini bekerja pada intestinal meningkatkan penyerapan kalsium, pada tulang meningkatkan proses mobilisasi tulang, dan pada kelenjar paratiroid menekan produksi hormon paratiroid (Sjarif, D. *et al.*, 2014)

Vitamin D sesungguhnya adalah suatu hormon yang strukturnya menyerupai hormon steroid lainnya. Sepanjang paparan sinar matahari adekuat, maka tubuh tidak akan kekurangan vitamin D meskipun asupan makanan/suplementasi vitamin D tidak memadai. Produksi vitamin D distimulasi oleh hormon paratiroid dan kadar serum kalsium atau fosfor. Apabila kadar serum

kalsium atau fosfor rendah, maka produksi hormon paratiroid akan meningkat. Peningkatan hormon paratiroid akan menstimulasi konversi 25 (OH)-D menjadi 1,25 (OH)₂-D di ginjal dan meningkatkan resorpsi kalsium tulang. Peningkatan kadar 1,25(OH)₂-D akan meningkatkan penyerapan kalsium intestinal, meningkatkan reabsorpsi kalsium di ginjal dan meningkatkan mobilisasi kalsium tulang. Apabila kadar serum kalsium menjadi normal, maka keseimbangan antara hormon paratiroid dan 1,25(OH)₂-D menjadi normal kembali. Mekanisme keseimbangan ini yang menjaga kadar serum kalsium dan fosfor tetap normal dan tulang tetap dalam keadaan sehat (Sjarif, D. *et al.*, 2014)

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 (Gil, Plaza-Diaz and Mesa, 2018; Chang and Lee, 2019).



Gambar 6. Metabolisme vitamin D (Ahmed et al., 2020)

Adapun pencegahan defisiensi vitamin D mencakup:

1. Skrining defisiensi vitamin D dilakukan pada individu yang berisiko terjadinya defisiensi vitamin D
2. Pemeriksaan kadar 25-hidroksi vitamin D (25(OH)D₃) dilakukan untuk mengetahui status vitamin D pada pasien yang berisiko defisiensi vitamin D.
3. Pemeriksaan 1,25 dihidroksi vitamin D₃ (1,25(OH)₂ D₃) dengan tujuan tertentu dan dilakukan hanya untuk memantau gangguan vitamin D dan fosfor yang diturunkan.
4. Asupan harian vitamin D :
 - Anak dan dewasa usia 50 tahun : 400 IU
 - Usia 51 hingga 70 tahun memerlukan vitamin D : 600 IU
 - Usia lebih dari 71 tahun : 800 IU
 - Pada paparan sinar matahari yang rendah, baik anak-anak dan dewasa memerlukan 800 - 1000 IU vitamin D setiap harinya.

(Yati et al, 2018)

Tabel 1. Klasifikasi Defisiensi Vitamin D (Yap et al, 2024)

Klasifikasi	Kadar Vitamin D Serum	Dosis Vitamin D
Defisiensi Berat	<5	8000 IU/hari selama 4 minggu, selanjutnya 4000 IU/hari selama 2 bulan atau 50.000 IU/minggu selama 4 minggu, selanjutnya 50.000 IU/2 minggu selama 2 bulan
Defisiensi ringan	5-15	4000 IU/hari selama 12 minggu, atau 50.000 IU/minggu selama 12 minggu
Insufisiensi	16-30	2000 IU/hari selama 12 minggu, atau 50.000 IU/minggu selama 12 minggu

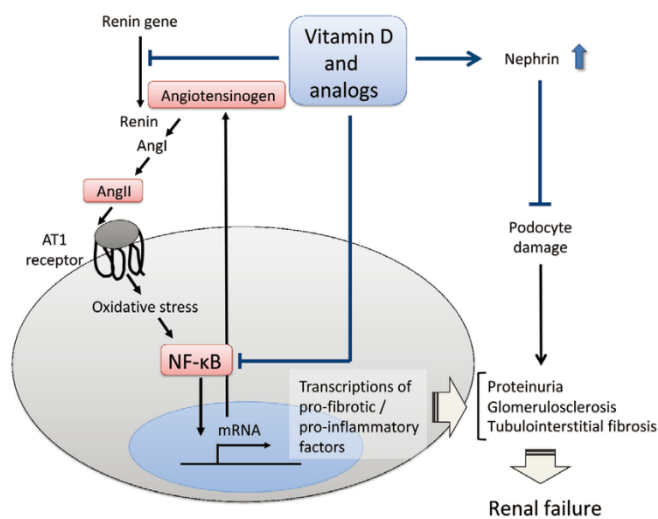
2.4.2 Vitamin D pada Sindrom Nefrotik

Hubungan antara vitamin D dengan sindrom nefrotik terjadi secara dua arah: (1) defisiensi vitamin D dapat menyebabkan kerusakan podosit, dan (2) sindrom nefrotik dapat mengakibatkan defisiensi vitamin D. Vitamin D dan analognya meningkatkan nefrin yang bersifat sebagai agen protektif terhadap podosit. Selain itu, vitamin D juga menghambat renin dan NF- κ B, sehingga menurunkan transkripsi faktor pro-inflamasi. Oleh sebab itu, defisiensi vitamin D akan mengakibatkan inflamasi ginjal dan kerusakan podosit (Li, 2010; Nakayama *et al.*, 2014).

Proteinuria pada sindrom nefrotik berkaitan dengan risiko kekurangan vitamin D aktif dan metabolitnya. Sebagian besar defisiensi vitamin D tersebut disebabkan oleh kehilangan protein pengikat vitamin D (VDBP) melalui urin dan peningkatan eksresi vitamin D (25(OH)D dan 1,25(OH) $_2$ D $_3$) pada urin. Sebagian besar vitamin D berada dalam bentuk terikat protein, dimana 85-90% terikat VDBP, 10-15% terikat albumin, dan hanya <1% dalam bentuk bebas, sehingga proteinuria sangat berdampak pada penurunan kadar vitamin D serum. Ginjal mengompensasi kehilangan ini dengan meningkatkan reabsorpsi melalui tubulus proksimal, tetapi jumlah vitamin D yang hilang melalui urin melebihi kapasitas reabsorpsi tubulus. Beberapa studi juga menunjukkan bahwa vitamin D mampu mengatur aktivitas imun. Oleh sebab itu, kadar vitamin D yang rendah menyebabkan hiperaktivitas sel dendritik, sel T (terutama Th2 dan Th17), sel B, supresi Treg, dan peningkatan sitokin proinflamatori yang mampu memicu dan memperparah sindrom nefrotik (Li, 2010; Metin *et al.*, 2022; Nurtyas *et al.*, 2018; Salah *et al.*, 2023; Selewski *et al.*, 2016; Yang *et al.*, 2021).

Yang *et al* (2021) melakukan studi terhadap kadar vitamin D serum pada pasien dengan sindrom nefrotik dan membuktikan bahwa pasien sindrom nefrotik memiliki kadar vitamin D 25-OH dan 1,25 OH yang secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan normal. Lebih lanjut, pasien sindrom nefrotik yang mengalami perbaikan penyakit, kadar 25(OH)D dan 1,25(OH)D serum meningkat secara signifikan. Sebaliknya, pasien yang tidak mengalami remisi total tetap memiliki kadar 25(OH)D serum yang rendah.

Ginjal berperan penting dalam metabolisme vitamin D. Di tubulus proksimal enzim 1α hidroksilase (CYP27B1) mengubah 25-hidroksivitamin D menjadi metabolit aktif 1,25-hidroksivitamin D. 25-hidroksivitamin D (25VD) diserap di sel tubulus proksimal melalui jalur yang bergantung pada megalin. Namun penyerapannya sangat terganggu pada sindrom nefrotik (Filipov, Zlatkov and Dimitrov, 2017). Defisiensi vitamin D pada sindrom nefrotik juga dapat diperparah oleh faktor iatrogenik, yakni pemberian glukokortikoid. Glukokortikoid merupakan terapi umum pasien dengan sindrom nefrotik, tetapi glukokortikoid dapat menurunkan vitamin D. Proses inaktivasi ini terjadi dengan meningkatkan transkripsi *VDR-mediated 24-hydroxylase* melalui pengikatan antara *CCAAT-enhancer-binding proteins* (C/EBP β) dan reseptor glukokortikoid. Semakin tinggi dosis dan semakin panjang durasi terapi steroid, semakin rendah vitamin D dan semakin tinggi derajat kehilangan densitas tulang. Anak dengan sindrom nefrotik secara signifikan berisiko mengalami osteoporosis (penurunan densitas tulang) (Efird *et al.*, 2022; Septarini *et al.*, 2012).



Gambar 7. Vitamin D dan podosit (Nakayama *et al.*, 2014)

Suplementasi vitamin D dapat menurunkan kemungkinan defisiensi 25(OH)D, mencegah pengeroposan tulang dan meningkatkan tingkat remisi sindrom nefrotik. Polimorfisme gen reseptor vitamin D (VDR) pada sindrom nefrotik idiopatik, yang menunjukkan bahwa polimorfisme gen VDR dapat digunakan sebagai prediktor respons terhadap steroid pada anak-anak dengan sindrom nefrotik idiopatik (Yang *et al.*, 2018). Stimulasi VDR oleh vitamin D aktif membangkitkan toleransi imun dan meningkatkan ekspresi molekul anti-proliferatif/pro-apoptosis, dan sel imun merangsang peningkatan regulasi transkripsi VDR. Aktivasi VDR menstimulasi sel imun dengan efek intrakrin, autokrin, dan/atau parakrin dan menstimulasi berbagai komponen jalur imunitas bawaan dan adaptif (Gembillo *et al.*, 2021).

2.5 Efek Vitamin D Terhadap IFN- γ

Vitamin D adalah hormon steroid dengan tindakan pleiotropik pada sebagian besar jaringan dan sel tubuh. Vitamin D berperan penting dalam mengatur kadar kalsium, fosfor, dan mineralisasi tulang dalam tubuh. Baru-baru ini, vitamin D juga dikaitkan dengan kanker, penyakit kardiovaskular, penyakit autoimun, dan infeksi. Vitamin D disintesis di kulit atau diperoleh dari makanan dan tersedia dalam dua bentuk; vitamin D2 dan vitamin D3. Vitamin D3 disintesis di kulit, setelah terpapar sinar matahari, dari 7-dehidrokolesterol. Vitamin D juga diperoleh dari sumber makanan yang menyediakan dua bentuk vitamin D: vitamin D3 (juga dikenal sebagai kolekalsiferol) dan vitamin D2 (juga dikenal sebagai ergokalsiferol). Vitamin D3 terutama terdapat dalam makanan yang berasal dari hewan, seperti minyak ikan, salmon, kerang, dan kuning telur, sedangkan vitamin D2 terdapat dalam beberapa sayuran hijau dan jamur. (Ragab D *et al.*, 2016)

Respons imun, baik bawaan maupun adaptif, dimodulasi oleh vitamin D. Kekurangan vitamin D telah dikaitkan dengan peningkatan kerentanan terhadap infeksi dan autoimunitas. Sel T dianggap sebagai salah satu target utama untuk efek imunomodulatori vitamin D. Paparan sel T terhadap vitamin D mengakibatkan perubahan dari status pro-inflamasi menjadi status yang jauh lebih tolerogenik. Pada produksi sitokin IFN- γ dan IL-10. Pada penelitian pada PBMC dari 30 partisipan dengan PHA, baik dengan maupun tanpa vitamin D3 (10.000 pmol/L), kemudian konsentrasi sitokin diukur dalam supernatan. Ditemukan bahwa produksi

sitokin pro-inflamasi, IFN- γ , menurun secara signifikan dengan adanya vitamin D dibandingkan dengan tanpa vitamin D dan produksi sitokin anti-inflamasi, IL-10, meningkat secara signifikan dengan adanya vitamin D dibandingkan dengan tanpa vitamin D. Temuan serupa telah dilaporkan oleh *Rigby dkk*, yang menyatakan bahwa, dalam kultur PBMC, kalsitriol menghambat produksi IFN- γ dengan cara yang bergantung pada konsentrasi, di mana penekanan setengah maksimal produksi IFN- γ diamati pada konsentrasi kalsitriol 1000 pM dan penekanan maksimal diamati pada kalsitriol 10.000 pM. Namun, penilaian hanya menggunakan kultur hanya dalam tiga sampel. (Ragab D *et al.*, 2016)

Boonstra dkk, menggunakan pewarnaan sitokin intraseluler untuk menilai efek vitamin D pada kultur sel T CD4⁺. Dilaporkan bahwa frekuensi sel penghasil IL-10 meningkat secara dramatis sedangkan frekuensi sel penghasil IFN- γ berkurang ketika dikultur dengan vitamin D. Faktor transkripsi telah ditemukan untuk mengatur ekspresi sitokin. Faktor transkripsi T-bet menginduksi ekspresi IFN- γ dan faktor transkripsi GATA-3 menginduksi ekspresi IL-10. *Boonstra dkk*, juga menilai ekspresi faktor transkripsi ini dalam sel T CD4⁺ yang diperkaya setelah kultur dengan vitamin D dan melaporkan peningkatan tingkat ekspresi GATA-3 dan tidak adanya ekspresi T-bet dibandingkan dengan sel yang tumbuh tanpa vitamin D. (Ragab D *et al.*, 2016)