

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sindrom Nefrotik (selanjutnya disingkat SN) masih menjadi polemik global, termasuk dalam aspek prognosis dan tantangan terapi. Determinan utama prognosis SN meliputi karakteristik histopatologi dan respon terhadap pengobatan kortikosteroid (Maji, 2022). Meskipun umumnya SN dengan gambaran histopatologi *Minimal Change Nephrotic Syndrome* (MCNS) memiliki prognosis yang baik setelah pengobatan dengan kortikosteroid atau agen sitotoksik, namun SN dengan gambaran lesi glomerulosklerosis segmental fokal berisiko tinggi untuk mengalami *Acute Kidney Injury* (AKI) dan membutuhkan terapi pengganti ginjal berupa dialisis maupun transplantasi ginjal (Menon, 2019), serta berisiko mengalami komplikasi lainnya (Tapia, 2025), yang dapat terjadi sebagai bagian dari penyakit itu sendiri atau sebagai akibat dari pengobatan. Di sisi lain, meskipun anak-anak dengan SN menunjukkan respon yang baik dengan terapi steroid, namun sekitar 40%-60% anak dengan Sindrom Nefrotik Sensitif Steroid (SNSS) menjadi Sindrom Nefrotik Relaps Sering (SNRS) atau Sindrom Nefrotik Dependen Steroid (SNDS), berlanjut menjadi penyakit ginjal kronis, yang memerlukan pengobatan steroid dan/atau imunosupresan lain yang berulang atau berkepanjangan untuk mempertahankan periode remisi yang lebih lama. Selain itu, sekitar 10% hingga 20% anak dengan SN berlanjut menjadi Sindrom Nefrotik Resisten Steroid (SNRS) karena gagal mencapai remisi dengan steroid dosis tinggi (Esezobur, 2020). Oleh karena itu, terapi SN yang tepat untuk mencapai prognosis terbaik masih menjadi tantangan hingga saat ini (Pasini, et al., 2021).

Insidensi SN memiliki estimasi yang bervariasi dari 1,15 hingga 16,9 kasus per 100.000 anak per tahun di seluruh dunia, tergantung negara

asal dan ras (Chanchlani R, 2016). Di Indonesia, diperkirakan 6 kasus per 100.000 anak pada anak usia di bawah 14 tahun dengan perbandingan anak laki-laki dan perempuan sebesar 2:1. Di Makassar, Sulawesi Selatan, sebuah studi retrospektif melaporkan jumlah pasien anak dengan SN di RSUP Wahidin Sudirohusodo, Makassar, sebanyak 188 anak dari Januari 2011 hingga Desember 2017 (Albar H, 2019).

Dalam beberapa dekade terakhir, sejumlah peneliti telah mengajukan berbagai hipotesis mengenai etiopatogenesis SN, utamanya mekanisme molekuler yang mendasari (Campbell, 2022), yang umumnya bersifat primer atau idiopatik (Vallepu, et al., 2019), diperkirakan melibatkan disregulasi sistem imun, faktor sirkulasi sistemik, dan kelainan hereditas pada struktur podosit dan sawar filtrasi glomerulus (Noone, Iijima, & Parekh, 2018). Berbagai sitokin telah diteliti perannya dalam menyebabkan SN, termasuk IL-4, namun masih memberikan hasil yang bertentangan antara satu sama lain. Peran IL-4 dalam SN ditunjukkan oleh kemampuannya untuk menginduksi *membrane ruffling* pada podosit dan *foot process retraction* pada fragmen ginjal secara *in vitro*, serta ekspresi berlebihan IL-4 dapat menyebabkan proteinuria (Lee, et al., 2021). Selain itu, SN dengan gambaran MCNS menunjukkan peningkatan produksi dan ekspresi reseptor IL-4 pada podosit. Interleukin 4 juga ditemukan dapat menyebabkan retraksi podosit yang berat, pelepasan podosit, dan merusak dinding kapiler glomerulus sehingga mengonfirmasi kemampuan IL-4 untuk secara langsung menyebabkan kerusakan podosit di korteks ginjal secara *ex vivo* (Kim, et al., 2017). Namun, peran IL-4 dalam kerusakan podosit secara *in vivo* masih belum dapat dipahami. Pada studi lain, ditemukan ekspresi IL-4 yang lebih rendah pada kelompok SN. Namun hal ini mungkin disebabkan oleh pemberian obat glukokortikoid dan sitostatik (Deckert & Vonny, 2015).

Temuan lain pada SN yang memiliki implikasi klinis yaitu kadar vitamin D 25-OH dan 1,25-OH pada pasien SN jauh lebih rendah

dibandingkan populasi umum yang sehat, sehingga pemberian vitamin D memiliki manfaat yang signifikan dengan preparasi yang tersedia berupa ergokalsiferol atau vitamin D2 dan kolekalsiferol atau vitamin D3. Sebuah meta analisis menunjukkan bahwa vitamin D3 menyebabkan peningkatan 25(OH)D yang lebih besar dibandingkan vitamin D2 (Heuvel, Lips, Schoonmade, Lanham-New, & Schoor, 2024). Di sisi lain, studi lain telah meneliti efek vitamin D3 terhadap kadar serum IL-4. Meskipun demikian, studi mengenai kadar serum IL-4 pada penyakit ginjal anak, khususnya SN masih sangat terbatas. Sebuah studi menunjukkan ekspresi IL-4 relatif menurun secara signifikan pada kelompok asma yang diobati dengan vitamin D dibandingkan dengan kelompok asma tanpa pengobatan apapun (Rouhi, Naseri, Tahmasebi, Tebyanian, & Moghaddam, 2020). Sebaliknya, studi lain yang menunjukkan peran vitamin D pada penyakit ginjal menunjukkan peningkatan kadar Th-2 dengan memfasilitasi sel dendritik/*Antigen Presenting Cell* (APC) untuk memproduksi sitokin (IL-4, IL-5, IL-10) yang membantu diferensiasi sel T menjadi Th-2 pada penyakit ginjal kronik. Namun, data mengenai peran vitamin D3 terhadap IL-4 pada SN belum didefinisikan dengan jelas, sehingga penelitian ini **penting** dilakukan untuk membantu mengklarifikasi kadar serum IL-4 pada SN dan efek vitamin D3 terhadap kadar Serum IL-4.

Hubungan yang erat antara vitamin D3, serum IL-4, dan SN memiliki aplikasi klinis yang penting, karena dapat memandu pemberian vitamin D3 untuk memperbaiki luaran dan prognosis SN pada anak. Oleh karena itu, penelitian ini **perlu** dilakukan untuk mendefinisikan pengaruh pemberian vitamin D3 terhadap kadar serum IL-4 pada SN. Hingga saat ini, penelitian terkait pengaruh pemberian vitamin D3 terhadap kadar serum IL-4 masih sangat terbatas, terutama di Indonesia, khususnya di Makassar **belum** ada penelitian yang terkait hal ini, sehingga diharapkan penelitian ini dapat menambah khazanah ilmu pengetahuan dan digunakan sebagai

referensi dilakukannya penelitian lebih lanjut mengenai pemberian vitamin D3 pada anak dengan SN.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang di atas, maka dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut : Bagaimana pengaruh pemberian vitamin D3 terhadap kadar serum IL-4 pada anak dengan SN?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis pengaruh pemberian vitamin D3 terhadap kadar serum IL-4 pada anak dengan SN.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengukur kadar serum IL-4 dan vitamin D pada anak dengan SN sebelum suplementasi vitamin D3 dosis 400 IU dan 1000 IU
2. Mengukur kadar serum IL-4 dan vitamin D pada anak dengan SN setelah suplementasi vitamin D3 dosis 400 IU dan 1000 IU
3. Membandingkan kadar serum IL-4 dan vitamin D pada anak SN sebelum dan setelah suplementasi vitamin D3 dosis 400 IU dan 1000 IU
4. Membandingkan kadar serum vitamin D pada anak SN setelah suplementasi vitamin D3 dosis 400 IU dan 1000 IU
5. Membandingkan kadar serum IL-4 pada anak SN setelah suplementasi vitamin D3 dosis 400 IU dan 1000 IU

1.4 Hipotesis Penelitian

1. Kadar serum IL-4 sebelum pemberian suplementasi vitamin D3 400 IU dan 1000 IU pada anak dengan SN lebih tinggi dibandingkan dengan kadar normal, sedangkan kadar vitamin D sebelum pemberian

suplementasi vitamin D3 dosis 400 IU dan 1000 IU pada anak dengan SN lebih rendah dibandingkan dengan kadar normal

2. Kadar serum IL-4 dan vitamin D setelah pemberian suplementasi vitamin D3 dosis 400 IU dan 1000 IU berada dalam range normal pada anak dengan SN.
3. Kadar serum IL-4 sebelum suplementasi vitamin D3 dosis 400 IU dan 1000 IU lebih tinggi dibandingkan setelah suplementasi vitamin D3 dosis 400 IU dan 1000 IU, sedangkan kadar serum vitamin D sebelum suplementasi vitamin D3 dosis 400 IU dan 1000 IU lebih rendah dibandingkan sebelum suplementasi vitamin D3 dosis 400 IU dan 1000 IU pada anak dengan SN
4. Kadar serum vitamin D pada anak SN setelah suplementasi vitamin D3 dosis 1000 IU lebih tinggi dibandingkan pada anak SN dengan suplementasi vitamin D3 dosis 400 IU
5. Kadar serum IL-4 pada anak SN setelah suplementasi vitamin D3 dosis 1000 IU lebih rendah dibandingkan pada anak SN dengan suplementasi vitamin D3 dosis 400 IU

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Perkembangan Ilmu Pengetahuan/ Teori

- 1 Memberikan informasi ilmiah tentang efek pemberian vitamin D3 terhadap kadar serum IL-4 pada anak dengan SN.
- 2 Data penelitian ini dapat menjadi dasar penelitian lebih lanjut untuk menilai pengaruh pemberian vitamin D3 dan hubungannya dengan kadar serum IL-4 pada anak dengan SN.

1.5.2. Manfaat Bagi Pelayanan Kesehatan

1. Memberikan informasi dan membantu klinisi dalam tatalaksana pasien untuk mengurangi dan mencegah risiko dan komplikasi

penyakit yang bisa terjadi pada anak dengan SN terutama yang berhubungan dengan defisiensi vitamin D.

2. Dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas yang berhubungan dengan perburukan keadaan pasien dengan SN terutama berkaitan dengan defisiensi vitamin D

1.5.3. Manfaat untuk Penelitian Selanjutnya

Hasil penelitian ini dapat menjadi pertimbangan perlunya pemberian vitamin D3 pada anak dengan SN.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sindrom Nefrotik

2.1.1 Definisi

Sindrom Nefrotik (SN) merupakan kumpulan manifestasi klinis dari penyakit glomerulus berupa proteinuria *nephrotic-range* (uPCR pagi sewaktu atau 24 jam ≥ 2 g/g atau 200 mg/mmol atau dipstik $\geq 3+$) dan hipoalbuminemia (serum albumin < 30 g/L) atau edema jika pemeriksaan albumin serum tidak tersedia (KDIGO, 2024).

2.1.2 Epidemiologi

Sindrom Nefrotik (SN) merupakan penyakit glomerular paling tersering pada usia anak. Secara global, prevalensi SN mencapai 12-16 kasus per 100.000 anak dengan sebagian besar kasus ditemukan pada usia 2-5 tahun. Di Indonesia, terdapat 6 kasus dalam 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) (Nurtyas *et al.*, 2018; Tapia & Bashir, 2023). Di Makassar, Sulawesi Selatan, belum ada data epidemiologi yang secara spesifik mengenai insidensi SN pada anak. Namun, sebuah studi retrospektif melaporkan jumlah pasien anak dengan SN di RSUP Wahidin Sudirohusodo, Makassar sebanyak 188 anak dari Januari 2011 hingga Desember 2017 (Albar H, 2019).

2.1.3 Etiopatogenesis

Etiologi SN dibagi 3 yaitu kongenital, primer/idiopatik, dan sekunder akibat penyakit sistemik, antara lain *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE), purpura Henoch Schonlein, dan lain lain. Patogenesis SN pada anak sebagian besar tidak diketahui oleh karena itu, didefinisikan sebagai Sindrom Nefrotik Idiopatik (SNI) dalam kasus tanpa etiopatogenesis yang

pasti (Vincenti, Angeletti, & Ghiggeri, 2023), namun diperkirakan melibatkan disregulasi sistem imun, faktor sirkulasi sistemik, dan kelainan herediter pada struktur podosit dan sawar filtrasi glomerulus (Noone, Iijima, & Parekh, 2018).

2.1.3.1 Disregulasi Sistem Imun

Dalam beberapa dekade terakhir, berbagai hipotesis mengenai mekanisme molekuler yang mendasari SNI telah diajukan dan beberapa bukti kuat menunjukkan peran penting sistem imun dalam patogenesis SNI non-genetik. Sindrom Nefrotik Idiopatik secara tradisional dianggap sebagai kelainan yang dimediasi sel T yang dipicu oleh faktor sirkulasi, yang menyebabkan kerusakan pada sawar filtrasi glomerulus dan selanjutnya menyebabkan proteinuria. Selain itu, ketidakseimbangan antara Th17/Treg dan Th2/Th1 juga berperan dalam patomekanisme SNI. Menariknya, sel B juga menjadi perhatian, karena rituximab, antibodi anti-CD20 menunjukkan respon terapeutik yang baik dalam pengobatan SNI. Temuan terbaru juga menunjukkan bahwa podosit dapat bertindak sebagai sel penyaji antigen yang distimulasi oleh inflamasi dan berperan langsung dalam mengaktifkan jalur seluler yang menyebabkan proteinuria (Hackl, 2021).

2.1.3.1.1 Sel T

Sindrom Nefrotik Idiopatik dipostulatkan sebagai kelainan yang diperantarai oleh sel T sejak tahun 1974, ketika Shalhoub mengajukan hipotesis bahwa MCD merupakan kelainan sistemik akibat disfungsi sel T yang menyebabkan peningkatan kadar faktor permeabilitas dalam plasma yang berasal dari limfosit. Hipotesis Shalhoub didasarkan pada beberapa pengamatan klinis meliputi kurangnya bukti respon antibodi humoral (tidak adanya kompleks imun dalam glomerulus), remisi yang disebabkan oleh campak, yang menekan imunitas yang diperantarai sel, respon terapeutik terhadap steroid dan siklofosfamid, yang juga menekan respon yang diperantarai sel, dan insidensi sindrom ini pada penyakit Hodgkin yang

berasal dari sel T. Selain itu, kerentanan pasien yang tidak diobati terhadap infeksi pneumokokus mungkin memiliki kepentingan patogen primer atau sekunder. Selain itu, sebuah bukti eksperimental pertama untuk peran patofisiologis limfosit dalam SNI dengan menunjukkan bahwa injeksi intradermal dari supernatan kultur limfosit yang distimulasi *concanavalin A* dari pasien dengan MCD mengakibatkan pelepasan limfokin terlarut yang meningkatkan permeabilitas kapiler kulit marmut (Cheong, 2023).

Studi eksperimental Koyama, et al menunjukkan bahwa supernatan dari hibridoma sel T dari pasien dengan MCD dapat menyebabkan proteinuria pada tikus. Selain itu, penelitian lainnya menunjukkan bahwa transfer faktor permeabilitas glomerulus transplanta dapat menginduksi SN transien pada janin. Studi-studi tersebut telah mendorong penelitian untuk mengidentifikasi faktor permeabilitas yang bersirkulasi, dengan fokus pada produk sel T. Beberapa molekul kandidat telah diidentifikasi, termasuk sitokin Th1 (TNF- α , IL-2, dan IL-18), sitokin Th2 (IL-4 dan IL-13), dan sitokin terkait Th 17 (Th17) (IL-17, IL-1 β , IL-6, dan IL-23) (Noone, Iijima, & Parekh, 2018).

Di sisi lain, beberapa penelitian telah melaporkan perubahan jumlah atau fenotipe subset sel T pada pasien SNI yaitu ketidakseimbangan antara limfosit T-helper (CD4+) dan T-sitotoksik (CD8+), dengan dominasi sel CD8+, ketidakseimbangan Th1 dan Th2, dengan dominasi respon Th2, dan predominasi sel Th17, dengan sel T-regulator (Treg) yang mengalami penurunan regulasi. *Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked (IPEX)* adalah penyakit langka yang disebabkan oleh mutasi genetik pada FOXP3, yang mengkode faktor transkripsi yang bertanggung jawab atas pembentukan dan pematangan Treg. Perkembangan MCD pada pasien dengan sindrom IPEX mendukung peran disfungsi Treg dalam patogenesis SNI. Namun, meskipun ada penelitian ekstensif ini, beberapa temuan tidak konsisten di semua penelitian, dan

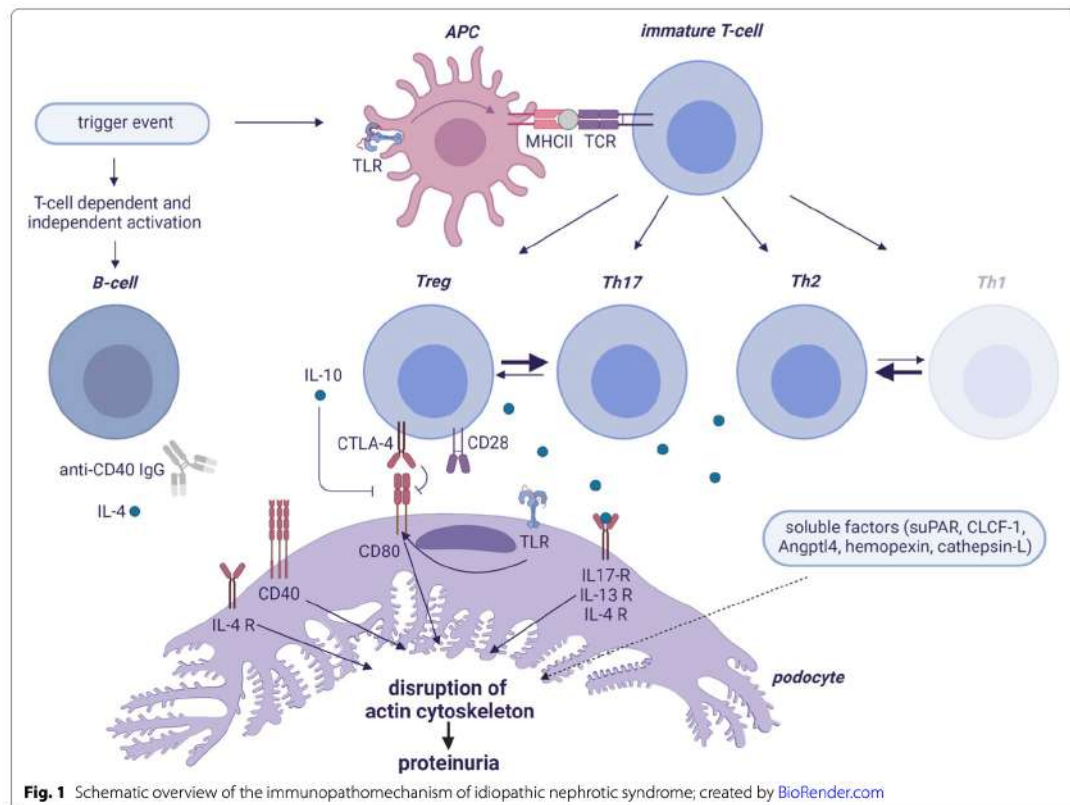
masih belum ada bukti bahwa populasi atau produk sel T patogenik tertentu merupakan mediator utama SNI (Hackl, 2021).

2.1.3.1.2 Pola Respon Imun pada Sindrom Nefrotik

Klasifikasi limfosit T-helper dan pola respon sitokin

Shalhoub et al berhipotesis bahwa SNI merupakan manifestasi ginjal dari disregulasi sel T sistemik yang mengakibatkan produksi mediator yang bersirkulasi, yang memodifikasi struktur podosit, menyebabkan *foot-process effacement* dan mengakibatkan nefrosis lipoid (gambar 1). Bukti ini didukung oleh pengamatan klinis tentang kekambuhan penyakit segera setelah transplantasi dan transmisi faktor permeabilitas yang menyebabkan proteinuria sementara pada neonatus. Studi lanjutan menunjukkan bahwa injeksi supernatan dari hibridoma sel T dari pasien dengan MCD atau serum dari pasien dengan SNI pasca transplantasi dapat menginduksi proteinuria pada tikus, memperkuat hubungan antara limfosit T yang terganggu dan perkembangan SNI (Hackl, 2021).

Jenis sel penting lainnya, sel Th17 juga berasal dari sel progenitor CD4⁺ naif, seperti halnya sel Treg. Kedua subkelompok ini memiliki efek antagonis: rasio Th17/Treg yang tinggi mempertahankan inflamasi, sementara rasio yang rendah menyebabkan penekanan inflamasi. Di antara T_H17, subset Th2 secara tradisional diindikasikan sebagai pemain utama dalam patogenesis SNI, karena MCD sering dikaitkan dengan atopik dan alergi, yang pada gilirannya disebabkan oleh respon imunologi Th2 (Hackl, 2021).



Gambar 1. Gambaran skematik imunopatogenesis pada SNI yang melibatkan disregulasi sel T (Treg, Th-17, Th-2, dan Th-1), sel B, dan soluble factors (suPAR, CLF-1, dll) yang menyebabkan kerusakan pada sitoskeleton podosit sehingga terjadi proteinuria (Hackl, 2021).

Pola respon Th-1 versus Th-2 pada SNI

Beberapa jenis glomerulonefritis pada manusia, termasuk glomerulonefritis bulan sabit dan glomerulonefritis membranoproliferatif, memiliki pola respon imun Th1 yang dominan, sementara yang lain, seperti nefropati membranosa, nefropati IgA, dan MCNS, menunjukkan respon Th2 yang dominan. Beberapa penelitian telah mempertimbangkan bahwa SNI menunjukkan ketidakseimbangan antara respon Th1/Th2, dengan kecenderungan dominan ke arah respon Th2 (Hackl, 2021).

Studi pada tikus Buffalo/Mna yang mengalami MCD secara spontan dan FSGS, ditandai oleh polarisasi Th2 dan menunjukkan peningkatan dominan pada kadar IL-4 dan IL-13, sebelum timbulnya SN.

Peran subset Th2 juga didukung oleh pengamatan profil sitokin spesifik pada pasien dengan MCD. Selain itu, tikus Buffalo/Mna, galur hewan dengan SN spontan, menunjukkan perubahan awal pada keseimbangan antara Th1 dan Th2 dengan dominasi Th2 (IL-10 dan IL-13) dan penghambatan Th1 (IL-2 dan IFN-Gamma) sebelum timbulnya proteinuria. Limfosit TCD4+ dan TCD8+ anak-anak dengan SNI menunjukkan ekspresi mRNA yang tinggi untuk IL-13. Tikus yang ditransfeksi dengan IL-13 mengalami SN dengan ekspresi reseptor IL-4 dan IL-13 yang berlebihan di glomerulus. Kadar IL-13 dalam serum berkorelasi dengan ekspresi glomerulus B7-1 (CD80) pada hewan-hewan ini. CD80 adalah molekul kostimulator yang umumnya terdapat pada permukaan limfosit B dan sel penyaji antigen yang dikaitkan dengan penurunan apoptosis dan induksi proliferasi sel TCD4+. Kerentanan terhadap cedera ginjal akibat doksorubisin mungkin terkait dengan respon T-helper, karena tikus C57BL/6, yang memiliki respon Th1 yang dominan, resisten terhadap nefropati yang disebabkan oleh doksorubisin, sedangkan tikus BALB/c, dengan respon Th2 yang mendominasi, rentan terhadap penyakit ini. Konsentrasi IL-4 dan eotaxin/CCL11 yang tinggi, mediator yang berhubungan dengan respon Th2, terdeteksi pada jaringan ginjal hewan dengan SN yang diinduksi oleh *doxorubicin* (Hackl, 2021).

Di sisi lain, beberapa penelitian menunjukkan dominasi respon Th2 pada SNI. Sebagai contoh, Lama et al mendeteksi tingginya kadar IL-2 pada anak-anak dengan SNI sensitif steroid. Menurut Araya et al, tidak ada bukti kuat untuk menentukan dominasi respon Th2 pada SNI. Tidak adanya standarisasi dalam pemilihan pasien dengan SNI dan berbagai teknik yang digunakan untuk mengukur kadar sitokin dapat menjelaskan hasil yang berbeda (Hackl, 2021).

2.1.3.2 Faktor Sirkulasi Sistemik

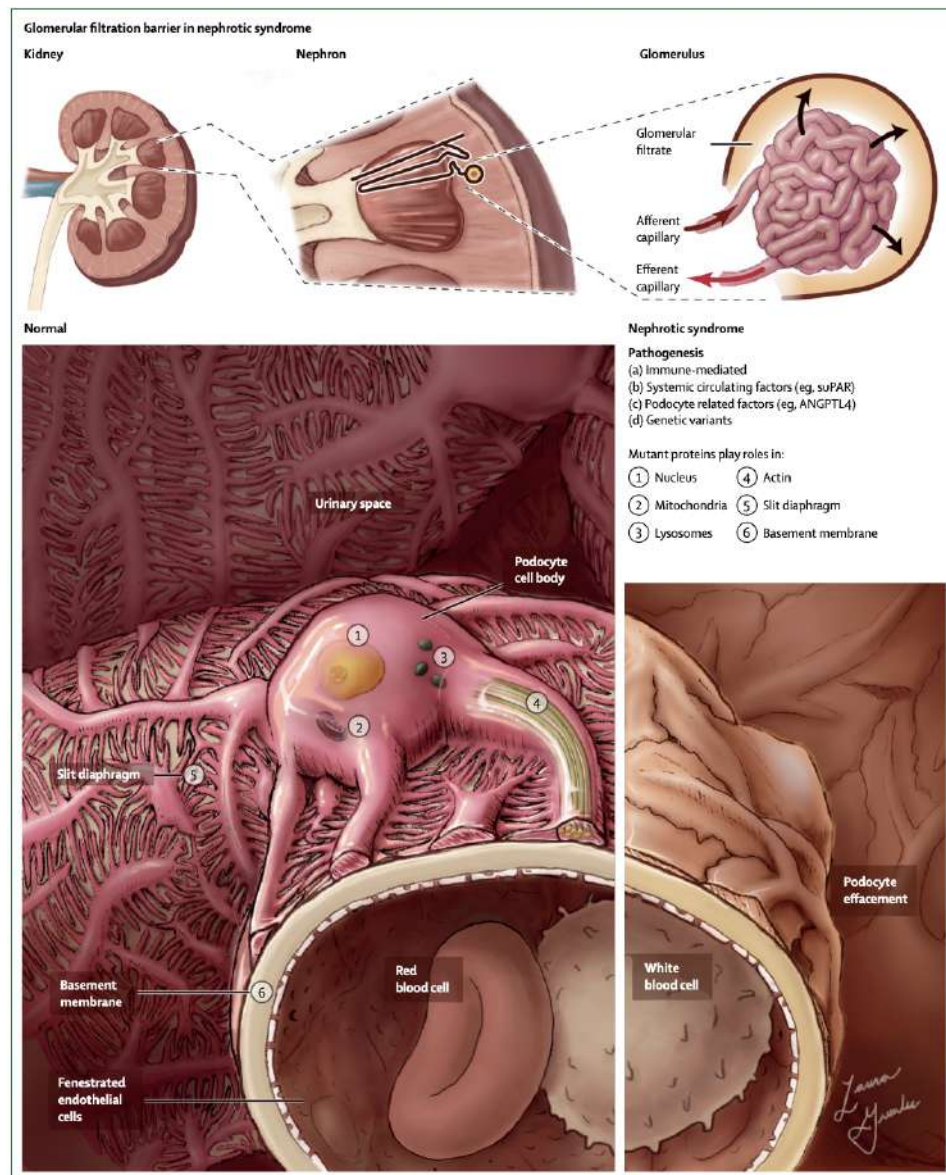
Faktor permeabilitas glomerulus dalam sirkulasi dihipotesiskan sebagai penyebab SN, meskipun masih sulit untuk mendefinisikan faktor yang paling berperan penting. Mayoritas penelitian mendukung peran faktor sirkulasi pada SNRS atau FSGS (gambar 2). Beberapa penelitian menunjukkan bukti adanya faktor permeabilitas glomerulus yang berasal dari darah. Misalnya, serum dari pasien FSGS dalam penelitian praklinis dan *ex-vivo* mampu menyebabkan proteinuria atau peningkatan permeabilitas glomerulus terhadap albumin. Selain itu, transmisi FSGS dari ibu mengkonfirmasi peran faktor sirkulasi. Ada sejumlah faktor yang diusulkan termasuk heparanase, *hemopexin*, *angiopoietin-like 4* (ANGPTL4), sitokin seperti kardirotrofin dan yang terbaru *Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor* (suPAR). Faktor-faktor ini dapat mempengaruhi permeabilitas glomerulus, mungkin melalui efek pada sel endotel atau podosit. Selain itu, suPAR mempengaruhi aktin sitoskeleton podosit melalui interaksi dengan reseptor $\alpha\beta3$ -integrin pada permukaan podosit. Peningkatan konsentrasi suPAR awalnya dijelaskan dalam FSGS. Namun, suPAR sebagai faktor sirkulasi telah dibantah karena konsentrasinya bervariasi menurut fungsi ginjal, tidak ada spesifisitas untuk FSGS, dan temuannya tidak mudah direproduksi. Dua bentuk ANGPTL4 yang berbeda, yaitu glikoprotein dan reaktan fase akut yang diekspresikan dalam jaringan adiposa, jantung, dan otot rangka, meningkat pada SN. *Hyposialylated form* yang disekresikan dari podosit dapat menyebabkan proteinuria, melalui efek pada membran dasar glomerulus atau sel endotel, dan dengan mempengaruhi muatan sawar filtrasi glomerulus, yang menghalangi albumin melintasi sawar. Sebaliknya, *hyposialylated form* dilepaskan ke dalam sirkulasi dari jaringan lain dan dapat mengurangi proteinuria dengan mengikat integrin $\alpha\beta5$ pada endotelium glomerulus (Hackl, 2021).

2.1.3.3 Kelainan Hereditas pada Podosit dan Sawar Filtrasi Glomerulus

Podosit adalah sel epitel terpolarisasi dengan *foot processus* yang saling bertautan dengan sambungan *cell-to-cell* yang unik, dikenal sebagai diafragma celah. Bersama dengan membran dasar glomerulus dan endotelium glomerulus berpenetrasi, podosit membentuk struktur tiga lapis, yang diistilahkan sebagai sawar filtrasi glomerulus. Podosit dan sawar filtrasi memungkinkan ultrafiltrat, yang hampir seluruhnya tanpa protein, untuk masuk ke ruang Bowman dan berlanjut ke tubulus proksimal. Arsitektur podosit dipertahankan oleh sitoskeleton aktin yang luas yang memungkinkan sawar filtrasi glomerulus untuk menahan tekanan hidrostatis kapiler yang substansial. Hilangnya struktur podosit normal, prosesus kaki, atau diafragma celah yang membentang di antara interdigitasi ini dapat menyebabkan lolosnya albumin dalam ultrafiltrat. Podosit adalah sel yang berdiferensiasi secara terminal dengan regenerasi minimal sehingga rentan terhadap cedera (Noone, Iijima, & Parekh, 2018).

Complete effacement pada podosit dengan hilangnya arsitektur normal menyebabkan proteinuria masif, yang menjadi ciri khas sindrom nefrotik (gambar 2). Patogenesis yang menyebabkan *effacement* podosit tidak jelas pada SNI, begitu pula mekanisme spesifik pemulihan struktur dan fungsi podosit dengan pengobatan steroid. Faktor sistemik, yang dimediasi imun atau yang bersirkulasi, dapat berkontribusi terhadap *effacement* podosit, tetapi belum ada hipotesis seragam yang mendukung hal ini. Bukti pendukung dari bentuk sindrom nefrotik yang langka atau familial menggarisbawahi pentingnya varian genetik yang menyebabkan kelainan podosit tertentu. Bentuk SN kongenital dan resisten steroid dikaitkan dengan mutasi pada gen yang mengkode komponen diafragma celah, sitoskeleton aktin podosit, protein mitokondria podosit, protein lisosomal, faktor transkripsi nuklear, dan membran dasar glomerulus (gambar 2). Pemeliharaan struktur dan fungsi podosit bergantung pada

interaksi molekuler antara jaringan protein yang mengikat podosit ke membran dasar glomerulus dan mempertahankan strukturnya yang unik, dan juga interaksi dengan endotelium glomerulus yang berpenetrasi. Dengan demikian, cedera apapun pada podosit memiliki implikasi untuk seluruh sawar filtrasi glomerulus (Noone, Iijima, & Parekh, 2018).



Gambar 2. Sawar filtrasi glomerulus dan patogenesis sindrom nefrotik idiopatik. Sawar filtrasi glomerulus terdiri dari endotel, membrana basalis, dan podosit. Pada SNI, terjadi penipisan dan kerusakan pada podosit yang disebabkan oleh disregulasi imun, faktor-faktor dalam sirkulasi sistemik, faktor terkait podosit, dan varian genetik. Penipisan dan kerusakan pada podosit menyebabkan gangguan filtrasi sehingga terjadi proteinuria pada SNI (Noone, Iijima, & Parekh, 2018).

2.1.4 Diagnosis Sindrom Nefrotik

2.1.4.1 Klinis

Gambaran klinis awal yang dijumpai pada pasien SN adalah edema palpebra atau pretibia. Bila lebih berat akan disertai asites, efusi pleura, dan edema genitalia. Kadang-kadang disertai oliguria dan gejala infeksi, nafsu makan berkurang, dan diare. Bila disertai sakit perut, hati-hati terhadap kemungkinan terjadinya peritonitis atau hipovolemia. Dalam laporan ISKDC (*International Study for Kidney Diseases in Children*), pada MCNS ditemukan 22% dengan hematuria mikroskopik, 15-20% disertai hipertensi, dan 32% dengan peningkatan kadar kreatinin dan ureum darah yang bersifat sementara (Trihono, 2012).

2.1.4.2 Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan penunjang yang umum dilakukan antara lain :

1. Urinalisis, biakan urin hanya dilakukan bila didapatkan gejala klinis yang mengarah kepada infeksi saluran kemih.
2. Protein urin kuantitatif, dapat menggunakan urin 24 jam atau rasio protein/kreatinin pada urin pertama pagi hari
3. Pemeriksaan darah
 - Darah tepi lengkap (hemoglobin, leukosit, hitung jenis leukosit, trombosit, hematokrit, LED)
 - Albumin dan kolesterol serum
 - Ureum, kreatinin serta klirens kreatinin dengan cara klasik atau dengan rumus Schwartz
 - Kadar komplemen C3; bila dicurigai lupus eritematosus sistemik pemeriksaan ditambah dengan komplemen C4, ANA (*Anti Nuclear Antibody*), dan anti ds-DNA (Trihono, 2012).

2.1.5 Terapi

2.1.5.1 Tatalaksana Umum

Menurut konsensus tatalaksana SNI pada anak, anak dengan manifestasi klinis SN pertama kali dianjurkan agar dirawat di rumah sakit untuk mempercepat pemeriksaan dan evaluasi pengaturan diet, tatalaksana edema, memulai pengobatan steroid, dan edukasi orang tua. Perawatan di rumah sakit pada SN relaps hanya dilakukan bila terdapat edema anasarka yang berat atau disertai komplikasi muntah, infeksi berat, gagal ginjal, atau syok. Tirah baring tidak perlu dipaksakan dan aktivitas fisik disesuaikan dengan kemampuan pasien. Sebelum pengobatan steroid dimulai, dilakukan pemeriksaan pengukuran berat badan dan tinggi badan, pengukuran tekanan darah, pemeriksaan fisis untuk mencari tanda atau gejala penyakit sistemik, seperti lupus eritematosus sistemik, purpura Henoch Schonlein, mencari fokus infeksi di gigi-geligi, telinga, ataupun kecacingan, dan uji Mantoux.

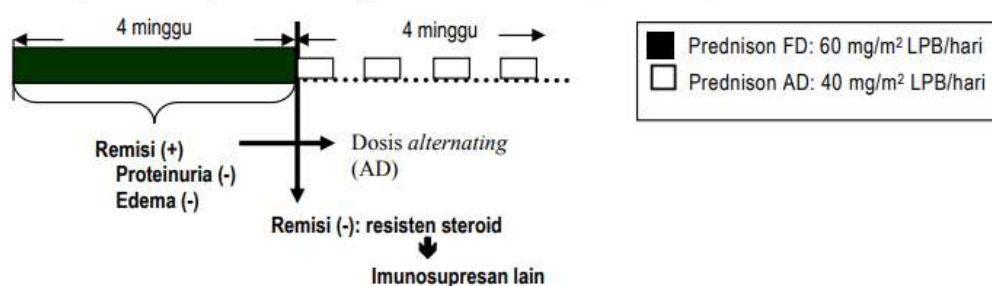
Pemberian diet tinggi protein dikontraindikasikan pada pasien SNI karena akan menambah beban glomerulus untuk mengeluarkan residu metabolisme protein (hiperfiltrasi) dan mengakibatkan sclerosis glomerulus. Namun, sebaliknya jika diberikan diet rendah protein akan mengakibatkan gangguan pertumbuhan pada anak. Oleh karena itu, pada pasien-pasien ini dianjurkan untuk diberikan diet protein sesuai dengan RDA (*Recommended Daily Allowances*) yaitu 1,5-2 g/kgbb/hari. Diet rendah garam (1-2 g/hari) hanya dibutuhkan selama anak menderita edema (Trihono, 2012).

Restriksi cairan dianjurkan selama ada edema berat. Biasanya diberikan *loop diuretic* seperti furosemid 1-3 mg/kgbb/hari, bila perlu dikombinasikan dengan spironolakton (antagonis aldosteron, diuretik hemat kalium) 2-4 mg/kgbb/hari. Sebelum pemberian diuretik, perlu disingkirkan kemungkinan hipovolemia. Pada pemakaian diuretik lebih dari 1-2 minggu perlu dilakukan pemantauan elektrolit kalium dan natrium darah (Trihono, 2012).

2.1.5.2 Terapi Kortikosteroid

2.1.5.1.1 Terapi Inisial

Terapi inisial pada anak SNI tanpa kontraindikasi steroid sesuai dengan anjuran ISKDC adalah diberikan prednison 60 mg/m² LPT/hari atau 2 mg/kgbb/hari (maksimal 80 mg/ hari) dalam dosis terbagi, untuk menginduksi remisi. Dosis prednison dihitung sesuai dengan berat badan ideal (berat badan terhadap tinggi badan). Prednison dosis penuh (*full dose*) inisial diberikan selama 4 minggu. Bila terjadi remisi dalam 4 minggu pertama, dilanjutkan dengan 4 minggu kedua dengan dosis 40 mg/m² LPT (2/3 dosis awal) atau 1,5 mg/kgbb/hari, 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 (Gambar 3) (Trihono, 2012).

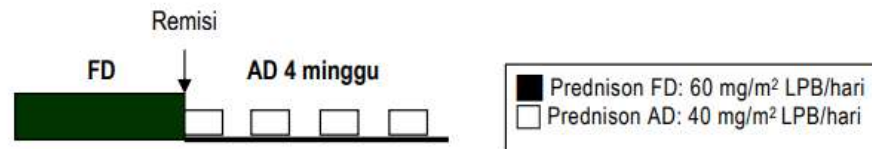


Gambar 3. Terapi Inisial Kortikosteroid pada SNI. Pada 4 minggu pertama pasien diberikan prednison dosis inisial 60 mg/m² LPB/hari. Jika tercapai remisi, terapi SNI dilanjutkan dengan dosis alternating 40 mg/m² LPB/hari selama 4 minggu. Jika tidak tercapai remisi pada 4 minggu pertama terapi, pasien dikategorikan sebagai SNRS dan diberikan imunosupresan lain (Trihono, 2012).

2.1.5.1.2 Pengobatan SN Relaps

Pada pasien SN relapse, 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, 2012).



Gambar 4. *Terapi Kortikosteroid pada SN Relaps. Pasien diberikan prednison dosis penuh 60 mg/m² LPB/hari sampai remisi tercapai (maksimal 4 minggu) kemudian dilanjutkan dengan prednison intermitten atau alternating 40 mg/m² LPB/hari selama 4 minggu (Trihono, 2012).*

2.1.5.2 Terapi SN Relaps Sering atau Dependen Steroid

Pada SN relaps sering atau dependen steroid, ada 4 pilihan terapi, yaitu steroid jangka panjang, levamisole, sitostatika, dan opsi terakhir berupa siklosporin dan mikofenolat mofetil (Trihono, 2012).

2.1.5.3 Terapi Non-Imunosupresif

Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACEI) dan *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB) telah banyak digunakan untuk mengurangi proteinuria. Cara kerja kedua obat ini dalam menurunkan ekskresi protein di urin melalui penurunan tekanan hidrostatis dan mengubah permeabilitas glomerulus. ACEI juga mempunyai efek renoprotektor melalui penurunan sintesis TGF- β 1 dan PAI-1, keduanya merupakan sitokin penting yang berperan dalam terjadinya glomerulosklerosis (Trihono, 2012).

2.1.5.4 Tatalaksana Komplikasi

2.1.5.4.1 Infeksi

Pasien SN sangat rentan terhadap infeksi, bila terdapat infeksi perlu segera diobati dengan pemberian antibiotik. Infeksi yang terutama adalah selulitis dan peritonitis primer. Bila terjadi peritonitis primer (biasanya disebabkan oleh kuman Gram negatif dan *Streptococcus pneumoniae*)

perlu diberikan pengobatan penisilin parenteral dikombinasi dengan sefalosporin generasi ketiga yaitu sefotaksim atau seftriakson selama 10-14 hari. Infeksi lain yang sering ditemukan pada anak dengan SN adalah pneumonia dan infeksi saluran napas atas karena virus (Trihono, 2012).

2.1.5.4.2 Trombosis

Suatu studi prospektif mendapatkan 15% pasien SN relaps menunjukkan bukti defek ventilasi-perfusi pada pemeriksaan skintigrafi yang berarti terdapat trombosis pembuluh vaskular paru yang asimtomatik. Bila diagnosis trombosis telah ditegakkan dengan pemeriksaan fisis dan radiologis, diberikan heparin secara subkutan, dilanjutkan dengan warfarin selama 6 bulan atau lebih. Pencegahan tromboemboli dengan pemberian aspirin dosis rendah, saat ini tidak dianjurkan (Trihono, 2012).

2.1.5.4.3 Hiperlipidemia

Pada SN resisten steroid, dianjurkan untuk mempertahankan berat badan normal untuk tinggi badannya dan diet rendah lemak jenuh. Dapat dipertimbangan pemberian obat penurun lipid seperti inhibitor HMgCoA reduktase (statin) (Trihono, 2012).

2.1.5.4.4 Hipokalsemia

Pada SN dapat terjadi hipokalsemia karena penggunaan steroid jangka panjang yang menimbulkan osteoporosis dan osteopenia, serta kebocoran metabolit vitamin D. Oleh karena itu pada pasien SN yang mendapat terapi steroid jangka lama (lebih dari 3 bulan) dianjurkan pemberian suplementasi kalsium 250-500 mg/hari dan vitamin D (125-250 IU) (Trihono, 2012).

2.1.5.4.5 Hipovolemia

Pemberian diuretik yang berlebihan atau dalam keadaan SN relaps dapat terjadi hipovolemia dengan gejala hipotensi, takikardia,

ekstremitas dingin, dan sering disertai sakit perut. Pasien harus segera diberi infus NaCl fisiologis dengan cepat sebanyak 15-20 mL/kgbb dalam 20-30 menit, dan disusul dengan albumin 1 g/kgbb atau plasma 20 mL/kgbb (tetesan lambat 10 tetes per menit). Bila hipovolemia telah teratasi dan pasien tetap oliguria, diberikan furosemid 1-2 mg/kgbb intravena (Trihono, 2012).

2.1.5.4.6 Hipertensi

Hipertensi dapat ditemukan pada awitan penyakit atau dalam perjalanan penyakit SN akibat toksisitas steroid. Pengobatan hipertensi diawali dengan inhibitor ACE (*Angiotensin Converting Enzyme*), ARB (*Angiotensin Receptor Blocker*), *Calcium Channel Blockers*, atau antagonis β adrenergik, sampai tekanan darah di bawah persentil 90 (Trihono, 2012).

2.1.5.4.7 Efek Samping Steroid

Pemberian steroid jangka lama akan menimbulkan efek samping yang signifikan, karenanya hal tersebut harus dijelaskan kepada pasien dan orang tuanya. Efek samping tersebut meliputi peningkatan nafsu makan, gangguan pertumbuhan, perubahan perilaku, peningkatan risiko infeksi, retensi air dan garam, hipertensi, dan demineralisasi tulang. Pada semua pasien SN harus dilakukan pemantauan terhadap gejala-gejala *cushingoid*, pengukuran tekanan darah, pengukuran berat badan dan tinggi badan setiap 6 bulan sekali, dan evaluasi timbulnya katarak setiap tahun sekali (Trihono, 2012).

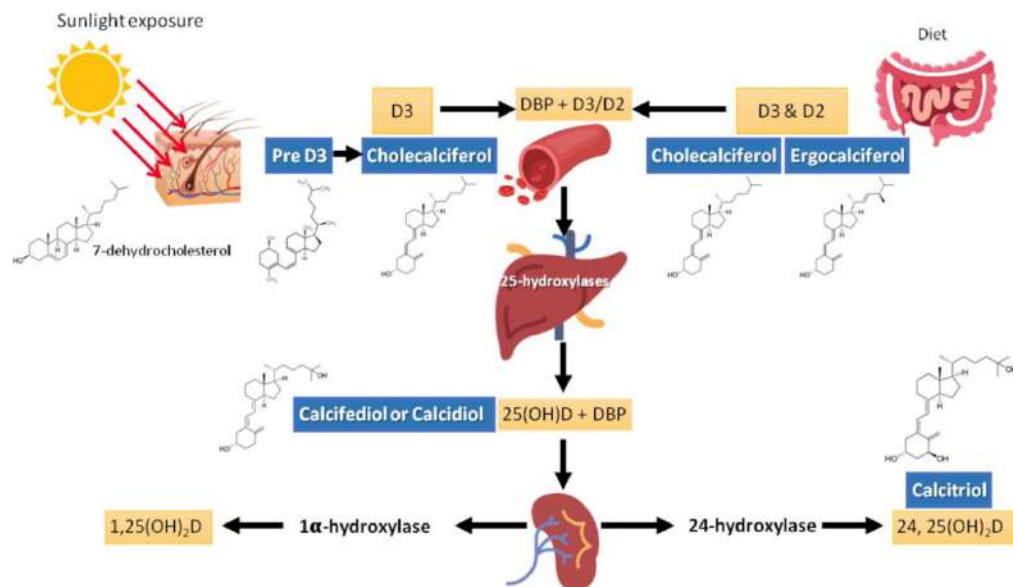
2.2. Vitamin D

2.2.1. Struktur dan Metabolisme Vitamin D

Vitamin D merupakan hormon yang unik sebab vitamin D dapat diproduksi di kulit dari paparan sinar matahari. Vitamin D terdapat dalam dua bentuk yaitu vitamin D2 (ergokalsiferol) dan vitamin D3 (kolekalsiferol). Vitamin D2 diperoleh dari radiasi sinar ultraviolet pada ragi sterol ergosterol

dan ditemukan secara alamiah pada paparan sinar matahari. Vitamin D₃ disintesis pada kulit dan ditemukan pada minyak ikan seperti ikan salmon, ikan makarel, dan ikan herring. Vitamin D yang berasal dari makanan hanya menyumbang 20% dari seluruh vitamin D yang diperlukan oleh tubuh. Namun pada daerah yang mendapat sedikit paparan sinar matahari, asupan vitamin D dari makanan sangat bermanfaat (Suryawan, Yati, & Batubara, 2018).

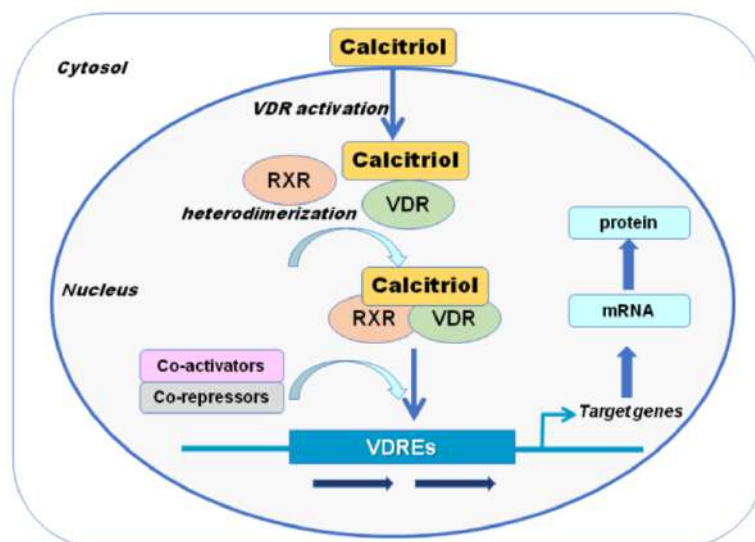
Previtamin D₃ disintesis di kulit dari 7-dehidrokolesterol (provitamin D) selama paparan sinar ultraviolet dari sinar matahari (panjang gelombang 290–320 nm). Previtamin D₃ tidak stabil secara termal dan berisomerisasi menjadi vitamin D₃ (kolekalsiferol) setelah penataan ulang struktur triena molekul (Gambar 5). Paparan radiasi UV, yang berjumlah 25% dari *Minimal Erythema Dose* (MED) pada sekitar seperempat permukaan kulit (wajah, tangan, dan lengan) akan menghasilkan setara dengan 1000 IU vitamin D. Lima belas menit paparan sinar matahari pada tengah hari di seluruh tubuh selama musim panas (sekitar 1 MED) setara dengan 10.000 IU (250 µg) kolekalsiferol, paparan sinar matahari pada lengan, tangan, dan wajah dengan dosis yang mewakili sepertiga atau seperenam dari MED menghasilkan setara dengan asupan kolekalsiferol 200 hingga 600 IU. Namun, beberapa faktor dapat mempengaruhi efisiensi sintesis ini, misalnya usia, warna kulit (kandungan melanin), musim, cuaca, garis lintang, ketinggian, waktu, pakaian, luas permukaan tubuh yang terpapar, kebiasaan liburan, penggunaan tabir surya, dan jenis kulit (misalnya penuaan menurunkan kapasitas untuk mensintesis vitamin D di kulit) (Dominguez, Farruggia, Veronese, & Barbagallo, 2021).



Gambar 5. Sintesis vitamin D3 (cholecalciferol, D3). Di kulit, 7-DHC dikonversi menjadi kolekalsiferol dengan bantuan paparan matahari. Kolekalsiferol dan ergokalsiferol dapat diperoleh tubuh dari asupan makanan. Melalui reaksi hidroksilasi di hepar dan ginjal, senyawa ini kemudian dikonversi menjadi bentuk metabolit aktif, yaitu 1,25(OH)₂D (kalsitriol) dalam sirkulasi (Dominguez, Farruggia, Veronese, & Barbagallo, 2021)

Istilah vitamin D bersifat generik, karena merujuk pada sekelompok senyawa yang larut dalam lemak dengan rantai utama cincin kolesterol; 25(OH)D (kalsifediol atau kalsidiol) memiliki waktu paruh dua hingga tiga minggu dan merupakan senyawa utama yang bersirkulasi, sementara 1,25(OH)₂D (kalsitriol) memiliki waktu paruh hanya empat hingga delapan jam dan merupakan senyawa aktif, yang berinteraksi dengan reseptor vitamin D/hormon D (VDR) untuk menjalankan fungsi fisiologisnya, dan mengatur kadarnya sendiri melalui mekanisme umpan balik negatif. Tumbuhan dan hewan menghasilkan vitamin D hampir sejak kehidupan dimulai di bumi. Kapasitas untuk memetabolisme dan mengangkut vitamin D ke bentuk yang lebih aktif berevolusi, karena struktur hewan dan tumbuhan menjadi lebih kompleks, dan sel-sel dalam organisme ini mengembangkan fungsi yang lebih terspesialisasi. Pada hewan tingkat tinggi, reseptor vitamin D (VDR) ditemukan di hampir setiap sel, dan kemampuan sel untuk menghasilkan 1,25(OH)₂D juga tersebar luas. VDR adalah anggota dari keluarga besar protein yang mencakup reseptor untuk

hormon steroid, hormon tiroid, keluarga metabolit vitamin A (retinoid), dan berbagai metabolit kolesterol, asam empedu, isoprenoid, asam lemak, dan eikosanoid. VDR pertama kali dijelaskan pada tahun 1969 sebagai protein pengikat untuk metabolit vitamin D yang saat itu tidak diketahui, yang kemudian diidentifikasi sebagai 1,25(OH)₂D. VDR kemudian dikloning dan diurutkan pada tahun 1987. Model eksperimental dengan VDR menunjukkan fenotipe lengkap dari defisiensi vitamin D yang berat, yang menunjukkan bahwa VDR adalah mediator utama kerja vitamin D. VDR secara luas, meskipun tidak universal, didistribusikan ke seluruh jaringan tubuh manusia; 1,25(OH)₂D memulai atau menekan transkripsi gen dengan mengikat VDR, yang memicu heterodimerisasi VDR dengan reseptor retinoid X. Heterodimer kemudian ditranslokasi ke nukleus, tempat kompleks tersebut mengikat elemen respon vitamin D dan mengubah transkripsi gen (Gambar 6) (Dominguez, Farruggia, Veronese, & Barbagallo, 2021).



Gambar 6. Aksi reseptor vitamin D (VDR) pada sel target. Kalsitriol intraseluler [1,25(OH)₂D] mengikat VDR sehingga menyebabkan dimerisasi dengan reseptor retinoid X (RXR). Kompleks VDR–RXR yang terikat ligan mengikat elemen respon vitamin D (VDRE) yang secara struktural berbeda di beberapa daerah respon vitamin D yang luas, dan ini menyebabkan modifikasi dalam perekrutan ko-aktivator atau ko-repressor, yang mengarah pada regulasi transkripsi positif atau negatif dari ekspresi gen. (Dominguez, Farruggia, Veronese, & Barbagallo, 2021).

Setelah vitamin D (2 dan 3) mencapai sirkulasi, vitamin D terikat lemah pada VDBP untuk diangkut dan disimpan dalam jaringan adiposa. Vitamin D kemudian dimetabolisme menjadi 25(OH)D, terutama di hati, berkat kerja berbagai hidroksilase, termasuk sitokrom P450 (CYP)2R1 dan CYP27A1, tetapi hal ini dapat terjadi di berbagai jaringan dalam modalitas autokrin/parakrin. Laju konversi menjadi 25(OH)D mungkin lebih lambat pada orang yang mengonsumsi vitamin D dosis tinggi. Selanjutnya, terjadi hidroksilasi di tubulus ginjal untuk menghasilkan molekul aktif (1,25(OH)2D. Setidaknya dua protein, kubilin dan megalin, memfasilitasi masuknya kompleks VDBP-25(OH)D melalui reseptor seluler tubulus ginjal.

Reduksi protein ini menyebabkan hilangnya 25(OH)D melalui urin sehingga bisa terjadi defisiensi vitamin D. Sel tubulus ginjal mengandung 2 hidroksilase yang merupakan bagian dari sistem sitokrom P450: 1-alfa-hidroksilase (CYP27B1) dan 24-alfa-hidroksilase (CYP24A1), yang, dengan menghidroksilasi 25(OH)D, menghasilkan bentuk aktif vitamin D (1,25(OH)2D-kalsitriol) atau metabolit tidak aktif 24,25(OH)2D. Berbagai tahapan metabolisme vitamin D, seperti pengikatan vitamin D3, D2, dan 25(OH)D ke protein transpornya (VDBP) serta enzim hidroksilasi hati dan ginjal untuk menghasilkan 25(OH)D dan 1,25(OH)2D, bergantung pada magnesium sebagai kofaktor. Oleh karena itu, jika terjadi defisit magnesium, transpor dan aktivasi vitamin D akan terhambat (Dominguez, Farruggia, Veronese, & Barbagallo, 2021).

2.2.2 Sediaan Vitamin D2 dan Vitamin D3

Vitamin D tersedia dalam 2 bentuk berbeda, yaitu ergo-kalsiferol atau vitamin D2 dan kolekalsiferol atau vitamin D3. Bentuk yang berasal dari tumbuhan yang terjadi secara alami, vitamin D2, diproduksi pada awal tahun 1920-an melalui paparan sinar ultraviolet pada makanan, seperti ragi dan jamur. Vitamin D3 disintesis di kulit manusia dari 7-dehidrokolesterol dan juga terdapat dalam makanan hewani, seperti kuning telur dan ikan berminyak. Baik vitamin D3 maupun vitamin D2 disintesis secara komersial

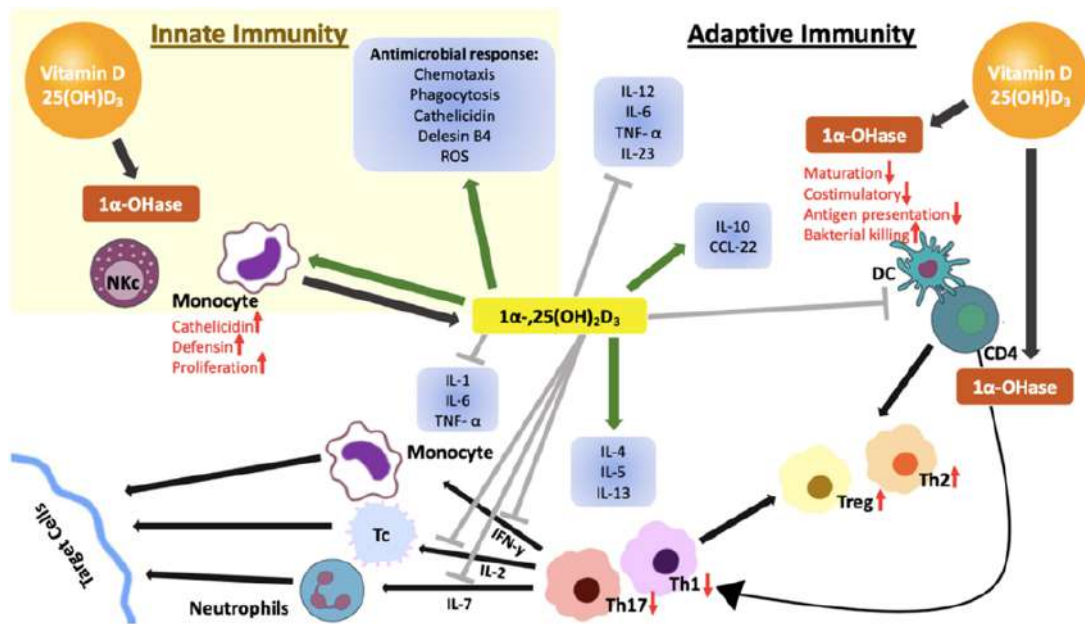
dan ditemukan dalam suplemen makanan atau makanan yang difortifikasi. Dua meta-analisis menunjukkan bahwa vitamin D3 lebih efektif dalam meningkatkan konsentrasi serum 25(OH)D daripada vitamin D2. Sebuah meta analisis menunjukkan bahwa vitamin D3 menyebabkan peningkatan serum 25(OH)D yang lebih besar daripada vitamin D2, meskipun terbatas pada studi dosis harian, tetapi vitamin D2 dan vitamin D3 memiliki dampak positif yang sama pada bentuk hidroksilasi 25(OH)D yang sesuai (Heuvel, Lips, Schoonmade, Lanham-New, & Schoor, 2024). Selain itu, vitamin D3 lebih dipilih karena waktu paruhnya yang lebih lama (Huque, Yap, Teo S, & Qader, 2024).

2.2.3 Peran Vitamin D pada Sistem Imun

Reseptor vitamin D (VDR) bersama dengan enzim metabolisme diekspresikan oleh berbagai sel imun: limfosit, monosit, makrofag, dan sel dendritik (DC). Reseptor ini merespon imunitas bawaan dan adaptif dengan memberikan imunomodulasi monosit, makrofag, sel dendritik (DC), dan limfosit T dan B. 1,25(OH)₂D bertindak sebagai agen strategis dalam pengaturan homeostasis sistem imun. Meskipun vitamin D menekan aktivasi sistem imun adaptif, vitamin D mengaktifkan sistem imun bawaan, terutama monosit dan makrofag. Vitamin D, modulator sistem imun, menghambat proliferasi sel dan merangsang diferensiasi sel. Jadi, meskipun mendukung fungsi antimikroba dalam sistem imun, vitamin D mengurangi aktivitas inflamasi dan kapasitas untuk memulai respon imun adaptif. Dampak utama vitamin D terkait regulasi fungsi imun dikenal sebagai keberadaan VDR dalam sel inflamasi aktif serta kemampuan bentuk aktif vitamin D untuk menghambat proliferasi sel T. Vitamin D meningkatkan kadar sitokin antiinflamasi (IL-4, IL-5, IL-10, TGF- β) melalui stimulasi sel Th2 pada sistem inflamasi dan dengan menghambat sel Th1 dan Th17 serta produksi sitokin proinflamasi (IL-2, IL-3, IFN- γ , TNF- α). Selain itu, 1,25(OH)₂D memiliki efek penghambatan pada maturasi sel dendritik dengan mencegah perbedaan prekursor sel B menjadi sel plasma.

Sel T CD4 dapat berubah menjadi sel T regulator (Treg) dan sel T supresor serta sel Th1 dan Th2. Vitamin D aktif meningkatkan konversi sel T CD4 menjadi sel Treg (Sanlier & Guney-Coskun, 2022).

Vitamin D diperlukan untuk fungsi monosit. Peran vitamin D selama regulasi sistem imun dijelaskan sebagai berikut : VDR ditemukan di hampir semua sel sistem imun, termasuk sel penyaji antigen seperti sel T CD4+ dan CD8+ yang aktif, sel B, neutrofil, monosit, makrofag, dan DC. Sejumlah sel sistem imun, seperti monosit, makrofag, DC, dan limfosit B dan T, memiliki kapasitas untuk mengekspresikan CYP27B1 dan translasi 25(OH)D menjadi 1,25(OH)2D. Vitamin D sangat penting untuk produksi AMP secara lokal melalui kompleks 1,25(OH)2D/VDR melawan infeksi. Keterkaitan monosit dan vitamin D ditunjukkan oleh enzim CYP27B1. Monosit berperan dalam reaksi imun melalui fagositosis benda asing bersamaan dengan penggunaan *Toll-Like Receptor* (TLR) serta reseptor pengenalan pola yang berkaitan dengan beberapa kelas lain dengan tujuan mengenali keberadaan benda asing. Berbagai studi telah membuktikan bahwa terjadi peningkatan aktivitas CYP27B1 ketika proses ini terjadi. Situasi itu sendiri menunjukkan peningkatan 1,25(OH)2D, yang diproduksi secara lokal, yang mengikat VDR endogen dan memantau ekspresi gen dalam monosit. Imunitas bawaan yang digerakkan oleh VDR dimediasi oleh CYP27B1 melalui stimulasi reseptor pengenalan patogen TLR1/2 (PRR) dan aktivasi lipopolisakarida ligan TLR-4 (LPS). Patogen diidentifikasi oleh PAMPs yang mengikat PRR ini. Vitamin D berpartisipasi dalam diferensiasi monosit menjadi makrofag serta imunitas alami dengan meningkatkan kapasitas fagositosis makrofag. Proses ini berperan sebagai respon imun alami dengan melawan patogen dengan penghambatan TLR2 dan TLR4 Treg (Sanlier & Guney-Coskun, 2022).



Gambar 7. Efek 1,25(OH)2D pada imunitas bawaan dan adaptif (Sanlier & Guney-Coskun, 2022).

2.2.4 Defisiensi Vitamin D

Secara umum, defisiensi vitamin D ditemukan di Australia, Timur Tengah, India, Afrika, dan Amerika Selatan. Di Amerika Serikat, adat lebih dari 50% remaja hispanik dan 48% wanita kulit putih sebelum remaja memiliki kadar 25(OH)D3 dibawah 20 ng/ml. Perempuan Afrika-Amerika usia 15-49 tahun 42% di Amerika Serikat mempunyai kadar 25(OH)D3 di bawah 15 ng/ml. Penyebab utama dari defisiensi vitamin D karena tidak adekuatnya paparan sinar matahari. Terpapar sinar matahari pada daerah wajah, tangan, dan lengan selama 20-30 menit 3 kali dalam seminggu dapat membantu memenuhi kebutuhan vitamin D. Produksi vitamin D maksimal saat tengah hari, sedangkan pada jam 08.00-09.00 dan jam 16.00-17.00 dalam jumlah yang lebih kecil. Penduduk dengan pelindung kulit dan kulit hitam terjadi penurunan produksi vitamin D. Penggunaan pelindung kulit SPF 8% dapat menurunkan produksi vitamin D sampai dengan 97%. Sebuah studi *cross-sectional* Pulungan (2011), pada 91 anak sekolah dasar menunjukkan tingginya insiden hipovitaminosis vitamin D, dengan 75,8%

anak mengalami insufisiensi ataupun defisiensi vitamin D. Defisiensi vitamin D pada masa anak-anak dapat menyebabkan keterlambatan pertumbuhan dan deformitas tulang, rickets, dan meningkatkan risiko fraktur. Sedangkan pada usia dewasa, defisiensi vitamin D menyebabkan osteopenia dan osteoporosis, osteomalasia, dan kelemahan otot. Vitamin D2 maupun vitamin D3 digunakan untuk fortifikasi dan suplementasi vitamin D (Suryawan, Yati, & Batubara, 2018). Kriteria diagnosis untuk defisiensi dan insufisiensi vitamin D sebagai berikut : (Huque, Yap, Teo S, & Qader, 2024)

- Kadar 25-hidroksi vitamin D (25(OH)D3) normal: 31 – 100 ng/ml
- Kadar 25-hidroksi vitamin D (25(OH)D3) insufisiensi: 16 – 30 ng/ml
- Kadar 25-hidroksi vitamin D (25(OH)D3) defisiensi: 5-15 ng/ml
- Kadar 25-hidroksi vitamin D (25(OH)D3) defisiensi berat: < 5 ng/ml

Asumsi harian vitamin D untuk anak dan dewasa usia hingga usia 50 tahun adalah 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 (Suryawan, Yati, & Batubara, 2018).

Pada anak dengan obesitas, sindroma malabsorpsi, atau pada anak dengan pengobatan yang mengganggu metabolisme vitamin D seperti antikonvulsan, glukokortikoid, anti-jamur (ketoconazole), pengobatan HIV maka pemberian dosis vitamin D dinaikkan dua sampai tiga kali lebih tinggi sesuai usianya (Suryawan, Yati, & Batubara, 2018). Pada defisiensi vitamin D diperlukan pemberian vitamin D dosis tinggi yaitu:

- Usia 0-1 tahun diberikan vitamin D 2000 IU/hari atau 50.000 IU/ minggu selama 6 minggu, untuk mencapai kadar 25(OH)D3 diatas 30 ng/ml selanjutnya diberikan dengan dosis 400-1000 IU/hari.
- Usia 1-18 tahun diberikan vitamin D 4000 IU/hari atau 50.000 IU/ minggu selama 6 minggu, untuk mencapai kadar 25(OH)D3 di atas 30 ng/ml selanjutnya diberikan dengan dosis 600-1000 IU/hari.

- Usia 19 tahun keatas diberikan vitamin D 10.000 IU/hari atau 50.000 IU/minggu selama 8 minggu, untuk mencapai kadar 25(OH)D3 diatas 30 ng/ml selanjutnya dengan dosis 1500-2000 IU/hari.

Bila kadar 25(OH)D3 dalam waktu 3 bulan tidak mencapai di atas 30 ng/ml maka pemberian vitamin D diulang mulai dari dosis awal kembali, Jika setelah pemberian 2 kali siklus terapi vitamin D kadar 25(OH)D3 tetap kurang dari 30 ng/ml perlu dipikirkan adanya malabsorpsi lemak. Untuk pencegahan dan pengobatan defisiensi vitamin D digunakan vitamin D2 atau vitamin D3 (Suryawan, Yati, & Batubara, 2018).

2.3 Defisiensi Vitamin D pada Sindrom Nefrotik

Sebuah studi potong lintang menemukan bahwa anak-anak dengan SN sering mengalami defisiensi vitamin D bahkan setelah proteinuria mengalami remisi dengan rata-rata kadar vitamin D 20,35 ng/ml. Dari studi tersebut, tidak ditemukan perbedaan kadar vitamin D yang bermakna pada kelompok umur dan jenis kelamin. Kadar vitamin D lebih rendah pada pasien dengan jumlah relaps yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien dengan jumlah relaps yang lebih sedikit. Pasien yang relaps sering memiliki kadar rata-rata Vitamin D yang lebih rendah (13,87 ng/ml) dibandingkan dengan pasien yang relaps jarang (23,25 ng/ml) dan episode pertama sindrom nefrotik (26,74 ng/ml). Hal ini bisa terjadi akibat adanya paparan kortikosteroid berulang pada pasien sindrom nefrotik relaps sering. Awalnya, kelainan ini dianggap bersifat sementara dan teratasi dengan remisi, tetapi data terkini menunjukkan bahwa defisiensi 25(OH)D tetap ada meskipun mencapai remisi (Shivanand Illalu, R, & Fattepur, 2019). Metabolisme vitamin D yang abnormal pada SNI bersifat multifaktorial, dengan kontribusi dari hilangnya protein pengikat vitamin D dan 25(OH)D dalam urin. Hilangnya protein pengikat vitamin D dalam urin mungkin diakibatkan oleh proteinuria, yang melebihi reabsorpsi tubulus proksimal melalui jalur megalin dan kubilin (Yang, et al., 2021).

Sebuah studi multisenter terbesar pada anak-anak dengan SN di Amerika Utara mengevaluasi defisiensi 25(OH)D dan studi pertama yang secara prospektif memantau kadar 25(OH)D sejak diagnosis pada populasi pasien ini. Pada studi tersebut, ditemukan bahwa terjadi defisiensi 25(OH)D yang bersifat universal pada saat diagnosis dan defisiensi 25(OH)D berlanjut pada saat *follow up* pada sejumlah besar pasien. Peneliti juga menemukan bahwa anak-anak yang menerima suplementasi vitamin D pada saat *follow up* cenderung tidak memiliki kadar 25(OH)D yang rendah selama kunjungan tersebut. Dalam sampel nasional ini, semua anak dengan SNI mengalami defisiensi 25(OH)D pada saat diagnosis dan mayoritas terus mengalami defisiensi pada usia 2–4 bulan. Lebih jauh lagi, suplemen vitamin D menurunkan kemungkinan defisiensi 25(OH)D, yang menunjukkan perlunya studi intervensional di masa mendatang yang membahas suplementasi vitamin D pada SNI untuk mengevaluasi dosis vitamin D yang optimal dan dampak jangka panjang pada anak-anak ini (Selewski, et al., 2016). Penyebab terjadinya defisiensi vitamin D pada SN antara lain sebagai berikut:

- Pada kondisi SN, globulin pengikat vitamin D (protein pembawa), yang memiliki berat molekul lebih rendah dibandingkan albumin, mengikat hingga 98% dari 25(OH)D, namun pasien dengan SN aktif mengekskresi vitamin D binding protein (VDBP) tersebut bersama dengan albumin dalam urin (Bouillon, Schuit, Antonio, & Rastinejad, 2020).
- Glukokortikoid dapat menonaktifkan vitamin D dengan meningkatkan regulasi transkripsi 24-hidroksilase yang dimediasi reseptor vitamin D (VDR) melalui hubungan kerja sama dengan CCAAT-enhancer-binding protein (C/EBP β) dan GR. Konsentrasi serum 25-hidroksivitamin D₃ (25(OH)D₃) yang suboptimal pada kisaran $<0,5$ ng/mL dikaitkan dengan penggunaan glukokortikoid seperti deksametason, metilprednisolon, dan prednison (Bouillon, Schuit, Antonio, & Rastinejad, 2020).

2.4 Kadar Interleukin 4 Serum pada Sindrom Nefrotik

Sel T helper (Th) CD4 merupakan pemain kunci selama respon imun adaptif. Hampir tiga puluh tahun yang lalu, pertama kali dikenali oleh Mossman dan Coffman bahwa terdapat beberapa subkelompok sel Th, yaitu sel Th1 dan sel Th2, yang terlibat secara kritis dalam berbagai jenis respons imun. Dengan ditemukannya garis keturunan sel efektor T CD4 utama ketiga, sel Th17 yang menghasilkan IL-17 dan subkelompok sel T regulator (iTreg atau pTreg) yang dapat dibedakan dari sel T CD4 naif di luar timus, baik secara *in vitro* maupun *in vivo*, anggota keluarga sel T CD4 telah berkembang. Sel Th2 merupakan limfosit krusial selama respons imun adaptif terhadap infeksi parasit ekstraseluler seperti cacing. Sel Th2 juga bertanggung jawab atas perkembangan beberapa penyakit inflamasi seperti asma dan alergi. Dengan mengeluarkan IL-4, sel Th2 memerintahkan sel B untuk memproduksi IgG1 dan IgE 10, dengan memproduksi IL-4 dan IL-13, sel Th2 menginduksi makrofag yang diaktifkan secara alternatif. Sel Th2 juga merekrut eosinofil melalui produksi IL-5 dan secara langsung bekerja pada sel epitel dan sel otot polos melalui produksi IL-13. Oleh karena itu, IL-4, IL-5, dan IL-13 merupakan sitokin efektor utama yang diproduksi oleh sel Th2 selama respon imun tipe 2 (Zhu, 2015).

Sebuah studi mengenai Th1 dan Th2 menunjukkan implikasi substansial sitokin Th1 dalam patogenesis dan perkembangan FSGS, sementara pada MCD, sitokin Th2 tampaknya memiliki peran penting dalam episode sindrom nefrotik berulang. Tingkat keparahan gangguan ginjal pada presentasi pasien FSGS berkorelasi dengan derajat sklerosis global dan perubahan tubulointerstitial dan ekskresi urin IL-12, INF- γ , IL-4, IL-5 dan IL-13, dengan IL-4 dan derajat sklerosis global menjadi signifikan dalam analisis regresi berganda. Pada akhir tindak lanjut, meskipun beberapa faktor tampaknya berkorelasi dengan derajat fungsi ginjal, hanya tingkat keparahan sklerosis global dan kadar IL-2 dan GM-CSF urin yang merupakan parameter independen yang penting secara signifikan untuk

respon terhadap pengobatan dan hasil fungsi ginjal. Analisis regresi ganda menunjukkan bahwa satu-satunya parameter independen untuk lesi histologis utama, sklerosis global dan atrofi tubular, adalah ekskresi urin IL-12. Menariknya, meskipun IL-4, suatu sitokin Th2, memainkan peran utama dalam fase awal penyakit, sitokin Th1, IL-12, IL-2, dan GM-CSF merupakan faktor utama yang terkait dengan histologi dan hasil penyakit (Stangou, et al., 2017).

Sebuah uji klinis menunjukkan bahwa pada SNI dengan gambaran MCNS, terjadi peningkatan produksi IL-4, IL-8, dan GRO- γ . Reseptor IL-4 dan IL-13 juga ditemukan pada podosit dan peningkatan ekspresi kedua reseptor ditemukan pada MCNS. Suatu studi uji coba menggunakan pemindai mikroskop elektron menemukan bahwa IL-4 menyebabkan retraksi podosit yang berat, pelepasan podosit, dan merusak dinding kapiler glomerulus sehingga mengonfirmasi kemampuan IL-4 untuk secara langsung menyebabkan kerusakan podosit di korteks ginjal secara *ex vivo* (Kim, et al., 2017). Namun, peran IL-4 dalam kerusakan podosit secara *in vivo* masih belum dapat dipahami (Deckert & Vonny, 2015). Pada studi lain, ditemukan ekspresi IL-4 yang lebih rendah pada kelompok SN. Namun hal ini mungkin disebabkan oleh pemberian obat glukokortikoid dan sitostatik (Deckert & Vonny, 2015).

Sebuah studi melaporkan bahwa anak-anak dengan SN yang memiliki kadar IgE serum awal yang lebih tinggi, memiliki tingkat kekambuhan yang lebih tinggi, durasi terapi steroid yang lebih lama sebelum remisi, dan kadar serum IL-4 dan IL-5 yang lebih tinggi. Sindrom nefrotik ditandai dengan adanya barier filtrasi glomerulus yang tidak berfungsi, yang patofisiologinya sangat kompleks. Sel T, terutama Th2 dan Th17, memainkan peran penting. Peningkatan regulasi sitokin tertentu (IL-4, IL-5, IL-9, dan IL-13) sebelumnya terbukti mendorong perkembangan SN (Veissi, Smeets, Heuvel, Schreuder, & Jansen, 2020).

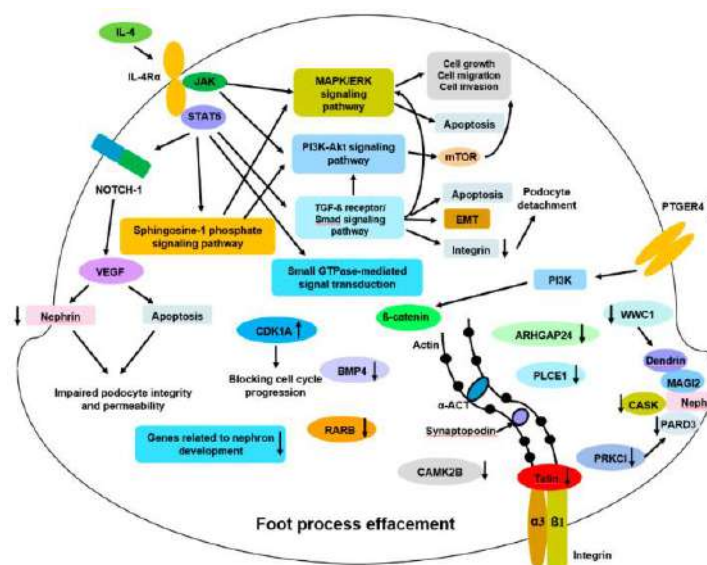
2.4.1 Induksi *Membrane Ruffling* pada Podosit dan *Foot Process Retraction* pada Fragmen Ginjal oleh Interleukin 4

Sel B mengeluarkan beragam sitokin setelah aktivasi, termasuk IFN- γ , TNF- α , IL-4, dan IL-13. Sebaliknya, podosit mengekspresikan reseptor sitokin, termasuk reseptor untuk IFN- γ , TNF- α , IL-4, dan IL-13. Oleh karena itu, sebuah studi menguji masing-masing sitokin untuk mengetahui kemampuannya dalam menginduksi *foot process effacement* secara *in vitro*. Peneliti tersebut mengusulkan bahwa aktivasi GTPase kecil Rac adalah korelasi biologis sel untuk *foot process effacement* secara *in vitro*. Rac adalah anggota keluarga Rho dari protein G kecil, yang juga mencakup Cdc42 dan Rho. Aktivasi Rac merangsang pembentukan struktur sitoskeleton aktin yang terkait dengan migrasi sel dan *membrane ruffling*. Aktivasi Rac pada podosit secara akut menginduksi *foot process effacement* kaki dan proteinuria pada tikus. Sitokin ditambahkan ke podosit tikus yang dikultur, dan pencitraan sel hidup dengan kontras interferensi diferensial dari sel-sel individual dalam cawan kultur terpisah digunakan untuk mengevaluasi respon. Pengacak membran digunakan sebagai pengganti aktivasi Rac, dan analisis kimograf digunakan untuk mengukur pengacak membran sebelum dan setelah penambahan sitokin. Interleukin 4 dan pada kadar yang lebih rendah, IL-13 menginduksi pengacak membran, sementara TNF- α dan IFN- γ tidak memiliki efek pada pengacak membran. Interleukin 4 menstimulasi tingkat pengacak yang sama seperti EGF, aktivator Rac yang diketahui. Penambahan antibodi IL-4 penetralisir membatalkan pengacak membran yang diinduksi IL-4 yang menunjukkan bahwa efeknya spesifik terhadap IL-4. Dengan menggunakan mikroskop elektron pemindaian, peneliti menemukan bahwa IL-4 menyebabkan retraksi prosesus kaki yang berat, pelepasan podosit, dan kerusakan dinding kapiler glomerulus. Data ini mengonfirmasi kemampuan IL-4 untuk secara langsung menyebabkan kerusakan podosit di korteks ginjal *eks vivo* (Kim, et al., 2017).

2.4.2 Ekspresi berlebihan IL-4 Menyebabkan Proteinuria

Ekspresi gen IL-4 menyebabkan proteinuria yang nyata dengan tingkat keparahan yang berkorelasi langsung dengan kadar Serum IL-4. Sebaliknya, tidak ditemukan proteinuria saat vektor target kontrol diberikan. Pemindai elektron mikroskopi yang dilakukan pada ginjal 3 hari setelah pemberian plasmid menunjukkan kerusakan dan *effacement* pada podosit. Sebagai perbandingan, prosesus kaki podosit pada tikus kontrol ditemukan normal. Data ini menunjukkan bahwa kadar Serum IL-4 yang tinggi melalui ekspresi berlebihannya secara langsung menyebabkan kelainan pada prosesus kaki podosit dan proteinuria secara *in vivo* (Kim, et al., 2017).

Interleukin 4 dapat memberikan efek patogen pada transkriptom podosit manusia dan beberapa gen mungkin terlibat dalam patogenesisnya. Gambar 8 merangkum usulan mekanisme cedera podosit yang diinduksi IL-4 yang melibatkan gen dan jalur yang terlibat dalam analisis *Gene Ontology* (Lee, et al., 2021).

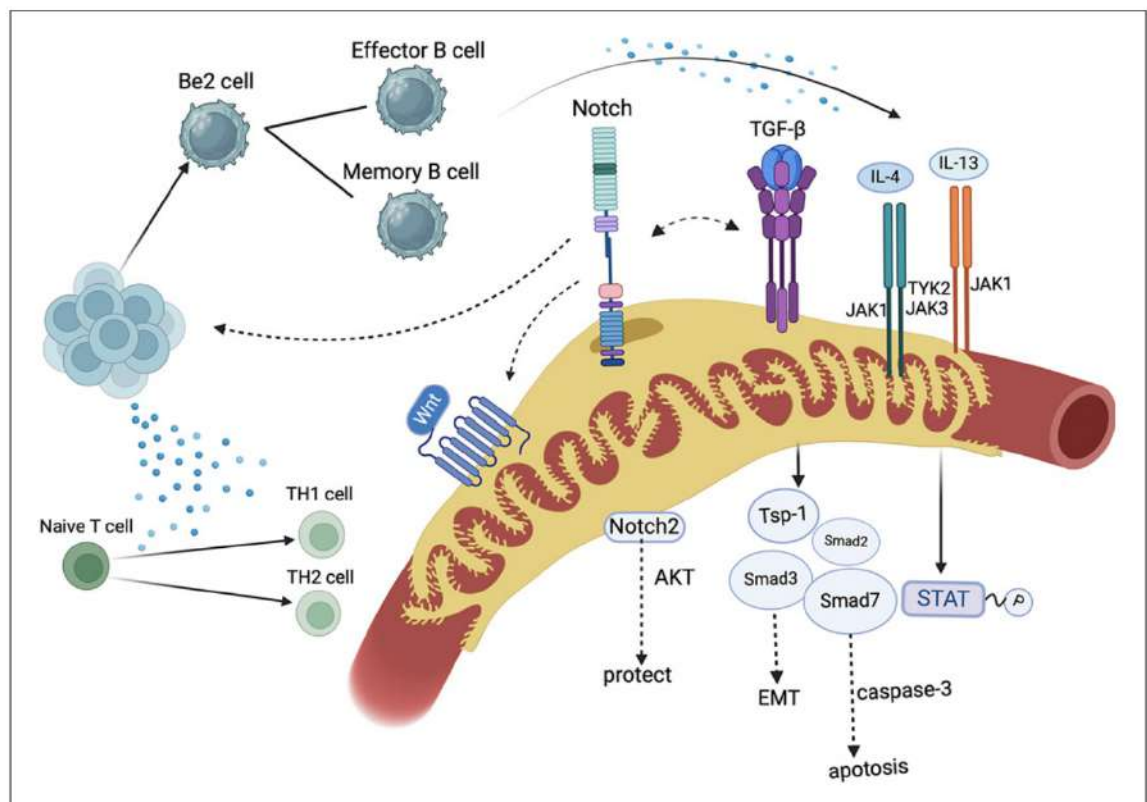


Gambar 8. Usulan mekanisme cedera podosit yang diinduksi IL-4. Ikatan IL-4 pada reseptornya (IL-4R α) yang berada pada permukaan podosit mengakibatkan aktivasi berbagai kaskade persinyalan, antara lain menyebabkan penurunan kadar integrin dan terjadi apoptosis sel podosit. Kaskade tersebut mengaktifkan proses yang kompleks yang mengakibatkan terjadinya penipisan podosit (Lee, et al., 2021).

Peningkatan aktivitas IL-4 telah dilaporkan berkorelasi dengan aktivitas SN. Youssef et al meneliti profil sitokin pada 52 anak dengan SNSS dan menemukan bahwa kadar Serum IL-4, bersama dengan IgE, IL-13, dan faktor nekrosis tumor TNF- α meningkat secara signifikan selama fase proteinuria aktif dibandingkan dengan fase remisi. Prasad et al mempelajari fenotipe sel T dan profil sitokinnya masing-masing pada anak-anak SN dan menemukan bahwa kadar sitokin supresor, seperti IL-10 dan TGF- β , menurun pada limfosit darah tepi yang terstimulasi saat SN mengalami relaps dan kadarnya meningkat selama remisi. Sebaliknya, ekspresi sitokin stimulasi, seperti IL-4 dan IFN- γ , meningkat saat relaps dan menurun saat remisi. Terjadinya peningkatan kadar serum IL-4 dan IL-5 pada 32 anak dengan SN, kemudian menurun ke kadar normal setelah terapi steroid, menunjukkan peran patogenik sitokin-sitokin tersebut dalam perkembangan SN (Lee, et al., 2021).

Ekspresi mRNA IL-4 dan IL-13 meningkat pada pasien SN, namun sumbernya masih belum diketahui. Meskipun sel T mampu memproduksi IL-4 secara independen, sebuah studi terbaru menunjukkan bahwa sel B juga memiliki kemampuan untuk memproduksi sitokin. Hal ini tidak hanya merangsang diferensiasi sel T tetapi juga menyebabkan aktivasi lokal sel B dan produksi sitokin, yang secara langsung menyebabkan proteinuria pada tikus. Percobaan *in vitro* menunjukkan bahwa sel B dapat berdiferensiasi menjadi subset efektor yang berbeda, sehingga menghasilkan sitokin terkait Th1 dan Th2. Satu subset sel B efektor tertentu dapat memodulasi diferensiasi sel T CD4⁺ naif menjadi sel Th1 dan Th2 dengan mengeluarkan faktor polarisasi seperti IL-4. Setelah distimulasi oleh sel Th efektor dan antigen, sel B juga dapat memproduksi sitokin imunomodulator spesifik, termasuk IL-2, IFN- γ , IL-12, dan IL-4. Setelah aktivasi oleh sel Th2 terpolarisasi, sel B berubah menjadi sel Be2, yang selanjutnya disuntikkan ke tikus, yang mengakibatkan proteinuria dalam waktu 24 jam. Selain itu, proteinuria tidak diinduksi ketika digunakan

sel B yang defisiensi IL-4. Interleukin-4 dan IL-13 mengaktifkan tirosin kinase JAK1 dan JAK3 melalui pengikatan IL-4R α dan IL-13R α pada permukaan sel endotel viseral glomerulus, yang kemudian menyebabkan aktivasi faktor transkripsi STAT6 yang menyebabkan transduksi sinyal (gambar 9) (Zhua, Zhanga, Gaoa, & Mao, 2024).



Gambar 9. Sitokin yang diproduksi oleh Sel B dan jalur pensinyalan pada permukaan sel endotel glomerulus. Baik sel B maupun sel T dapat memproduksi IL-4, yang kemudian berikatan dengan reseptornya pada permukaan podosit. Ikatan antara IL-4 dan reseptornya menyebabkan aktivasi faktor transkripsi STAT6 yang menyebabkan transduksi sinyal, yang bermuara pada apoptosis dan penipisan struktur podosit (Zhua, Zhanga, Gaoa, & Mao, 2024)

2.5 Pengaruh Vitamin D terhadap Kadar Interleukin 4 Serum pada Sindrom Nefrotik

Vitamin D terlibat dalam regulasi imunitas *innate* dan modulasi sistem kekebalan adaptif melalui efek langsung pada aktivasi sel T dan pada fenotipe dan fungsi *Antigen Presenting Cell* (APC), khususnya sel

dendritik. Sifat imunomodulator vitamin D yang dilaporkan termasuk berkurangnya pembentukan sel proinflamasi CD4⁺ T helper 1 (Th1) dan peningkatan kadar subset anti-inflamasi Th2. Bukti terkini menunjukkan bahwa status vitamin D mungkin berperan dalam mengatur proses inflamasi yang berkontribusi terhadap perkembangan penyakit kronis. Baru-baru ini, peran non-kalsiotropik dari vitamin D, terutama sifat anti-inflamasi dan imunomodulatornya, telah diperhatikan secara drastis. Penelitian pada hewan telah menunjukkan efek menguntungkan dari vitamin D dan senyawanya pada berbagai gangguan imun. Selain itu, penelitian terkini telah menjelaskan beberapa mekanisme yang mendasarinya, mengusulkan fungsi terapeutik potensial dari vitamin D, analognya, dan metabolitnya untuk gangguan imun pada manusia (Athanasios, Mavragani, & Koutsilieris, 2022). Terkait sindrom nefrotik, beberapa studi menunjukkan bahwa defisiensi vitamin D umum terjadi pada pasien dengan sindrom nefrotik, dan suplementasi vitamin D dapat meningkatkan kadar 25(OH)D dalam darah (Selewski, et al., 2016).

Efek vitamin D3 terhadap kadar IL-4 telah diteliti dalam beberapa studi. Namun demikian, efek imunomodulator vitamin D3 masih memberikan hasil yang bertentangan. Sebuah studi yang mengeksplorasi interaksi antara vitamin D3 dengan IL-4 dan IL-12 dalam pengaturan ekspresi sitokin pada limfosit T manusia menemukan bahwa penambahan IL-12 merangsang produksi sitokin pro-inflamasi, sedangkan IL-4 meningkatkan produksi sitokin tipe Th2. Selain itu vitamin D3 menunjukkan kemampuan untuk mengurangi ekspresi IL-4 dan meningkatkan produksi sitokin Th1, IFN- γ . Studi tersebut menunjukkan bahwa vitamin D3 dapat mengubah keseimbangan antara respon imun Th1 dan Th2, dengan mengurangi efek IL-4 dan mendorong produksi sitokin Th1. Metode yang digunakan dalam penelitian tersebut adalah dengan mengisolasi limfosit T manusia dan kemudian dipaparkan pada IL-12 dan IL-4 dengan dan tanpa tambahan vitamin D3. Ekspresi sitokin yang dihasilkan diukur

menggunakan teknik seperti ELISA dan RT-PCR (Bishop, Ismailova, Dimeloe, Hewison, & White, 2020).

Sebuah meta analisis yang mengumpulkan data dari berbagai studi yang menyelidiki hubungan antara kadar vitamin D dan respon inflamasi yang dimediasi oleh sel-sel imun. Kriteria inklusi mencakup studi yang melibatkan pengukuran kadar vitamin D serta analisis pengaruhnya terhadap sitokin dan sel imun. Kadar vitamin D yang memadai dapat mempengaruhi produksi IL-4 oleh sel T. Suplementasi vitamin D dapat mengurangi kadar IL-4 dalam konteks tertentu, membantu mengatur respon imun dan mengurangi inflamasi. Dengan menurunkan kadar IL-4, vitamin D berpotensi mengalihkan keseimbangan respon imun dari tipe Th2 menjadi lebih seimbang, yang dapat mengurangi risiko penyakit alergi dan autoimun. Meta analisis tersebut menekankan bahwa vitamin D tidak hanya berfungsi dalam meningkatkan respon imun, tetapi juga dalam mengontrol produksi sitokin inflamasi, termasuk IL-4, sehingga berkontribusi pada pengaturan status inflamasi secara keseluruhan. Namun demikian, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memverifikasi mekanisme ini dan implikasinya dalam pengobatan penyakit terkait inflamasi (Calton, Keane, Newsholme, & Soares, 2015).

Studi lain menggunakan kultur sel untuk menganalisis peran vitamin D3 dalam mempengaruhi komunikasi antar sel. Interaksi parakrin diukur dengan menilai produksi sitokin, sementara kontak antar sel dievaluasi dengan menggunakan analisis *co-culture*. Penelitian ini menunjukkan bahwa vitamin D3 dapat mengurangi produksi IL-4 oleh limfosit T CD4+. Hal ini mencerminkan efek vitamin D3 dalam mengubah profil sitokin yang dihasilkan selama interaksi sel. Dengan kemampuannya dalam mengurangi kadar IL-4, maka vitamin D3 berkontribusi pada pengaturan respon imun yang lebih seimbang, dengan mendorong produksi sitokin anti-inflamasi dan mengurangi aktivasi sel T yang berlebihan. Penurunan IL-4 juga menunjukkan bahwa vitamin D3 dapat membantu

mengalihkan keseimbangan dari respon Th2 yang proinflamasi menuju respon Th1 yang lebih seimbang. Penurunan kadar IL-4 oleh vitamin D3 menunjukkan potensi vitamin D3 dalam modulasi respon imun, mendukung pemahaman bahwa vitamin D3 dapat membantu dalam mengelola kondisi yang melibatkan ketidakseimbangan sitokin, seperti pada penyakit autoimun dan alergi (Behm, et al., 2024).

Sebuah studi menunjukkan bahwa efek vitamin D3 pada sistem imun sering kali bersifat inhibisi dan diperankan oleh pengikatan VDR ke elemen respon vitamin D. Studi ini menunjukkan bahwa vitamin D3 menghambat tidak hanya diferensiasi Th1 tetapi juga Th2 selama polarisasi *in vitro* sel T CD4⁺ naif. Inhibisi ini bergantung pada keberadaan hormon selama tahap awal diferensiasi Th dan tampaknya dimediasi melalui mekanisme represi transkripsi oleh VDR dari sitokin Th1 dan Th2, yaitu IFN- γ dan IL-4. Studi ini mengamati bahwa vitamin D3 mampu menginhibisi produksi IL-4, tetapi hanya dalam kultur yang terpolarisasi ke arah kondisi Th2. Dengan demikian, 1,25(OH)₂D₃ tampaknya menghambat tidak hanya IFN- γ tetapi juga produksi IL-4 selama diferensiasi *in vitro* sel T CD4⁺ naif menuju subset Th1 dan Th2 (Behm, et al., 2024).

Dari studi-studi yang telah dipaparkan di atas, studi mengenai efek vitamin D3 terhadap kadar IL-4 pada penyakit ginjal masih terbatas, khususnya pada SN. Sebuah studi yang menunjukkan peran vitamin D pada penyakit ginjal menunjukkan peningkatan kadar Th-2 dengan memfasilitasi APC untuk memproduksi sitokin (IL-4, IL-5, IL-10) yang membantu diferensiasi sel T menjadi Th-2 pada penyakit ginjal kronik. Studi lain menunjukkan ekspresi IL-4 relatif menurun secara signifikan pada kelompok asma yang diobati dengan vitamin D dibandingkan dengan kelompok asma tanpa pengobatan apapun (Rouhi, Naseri, Tahmasebi, Tebyanian, & Moghaddam, 2020). Dalam konteks penyakit inflamasi lainnya, pemberian vitamin D3 dikaitkan dengan penurunan kadar IL-4 yang dihasilkan oleh limfosit T dalam lingkungan inflamasi. Hasil ini menunjukkan

bahwa vitamin D3 dapat mengurangi respon Th2 yang dipicu oleh IL-4. Studi ini menyimpulkan bahwa efek vitamin D3 terhadap kadar IL-4 sangat tergantung pada konteks inflamasi. Dalam lingkungan yang lebih pro-inflamasi, vitamin D3 lebih efektif dalam menekan produksi IL-4, yang berkontribusi pada pengaturan respon imun. Penurunan IL-4 berkontribusi pada peningkatan ekspresi sitokin anti-inflamasi lainnya dan membantu mengalihkan keseimbangan respon imun menuju profil yang lebih seimbang, mengurangi potensi inflamasi yang berlebihan (Behm, et al., 2023). Studi lain dengan hasil yang bertentangan, yaitu dalam aspek penyakit inflamasi usus, menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D3 meningkatkan produksi IL-4 dan IL-10, sementara menurunkan IL-12, IFN- γ , dan TNF- α (Mohammed, Mirshafiey, Vahedi, Hemmasi, & Moussavi, 2016).

Ada beberapa bukti lain yang mendukung peran potensial vitamin D dalam meningkatkan keseimbangan sitokin anti-inflamasi. Studi tersebut termasuk percobaan *in vivo* dan *in vitro* dengan hasil yang menunjukkan bahwa vitamin D terbukti meningkatkan produksi sitokin anti-inflamasi (TGF β -1 dan IL-4) dan menurunkan produksi sitokin proinflamasi (IL-6, [IFN- γ , IL-2, TNF- α) (Azizieh, Alyahya, & Raghupathy, 2016). Namun, data mengenai peran vitamin D3 terhadap IL-4 pada SN belum didefinisikan dengan jelas, sehingga penelitian ini diharapkan dapat membantu mengklarifikasi kadar IL-4 serum dan efek vitamin D3 terhadap kadar Serum IL-4 pada anak dengan SN (Mohammed, Mirshafiey, Vahedi, Hemmasi, & Moussavi, 2016).