

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, Ueda and Okuda, 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. Rasio Th17:Tregulator (Treg) yang tinggi akan mempertahankan inflamasi, sedangkan rasio yang rendah akan menurunkan inflamasi. Induksi interleukin (IL)-17 yang dilepaskan oleh sel Th17 merupakan sitokin pro inflamasi yang meningkat pada pasien anak dengan sindrom nefrotik dan berkorelasi dengan tingkat keparahan penyakit, yang selanjutnya akan berikatan dengan IL-17R pada podosit dan menyebabkan kerusakan podosit, peningkatan permeabilitas glomerulus dan proteinuria (Nurtyas, 2018; Hackl *et al.*, 2021). Wang *et al.* (2013), pada studinya menjelaskan bahwa penghambatan produksi dan sinyal kaskade IL-17 berkaitan dengan perbaikan ataupun pencegahan sindrom nefrotik anak, terutama dikaitkan dengan Rasio Th17:Treg. 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. Defisiensi vitamin D dapat menyebabkan kerusakan podosit. Vitamin D dan analognya meningkatkan nefrin yang bersifat sebagai agen protektif terhadap podosit. Selain itu, vitamin D juga menghambat renin dan NF-kB, sehingga menurunkan transkripsi faktor pro-inflamasi. Oleh sebab itu, defisiensi vitamin D akan mengakibatkan inflamasi ginjal dan kerusakan podosit (Li, 2010; Nakayama, Ueda and Okuda, 2014). Vitamin D dapat bekerja secara langsung pada sel T atau secara tidak langsung pada sel dendritik untuk memodulasi fungsi sel T dengan menekan Sel Th17 yang dilaporkan memiliki peran penting dalam menyebabkan inflamasi lokal. Sel Th17 menghasilkan molekul proinflamasi, Interleukin 17 yang bekerja pada sel-sel jaringan untuk memicu peradangan. (Chang, Chung and Dong, 2010) (Umar, Sastry and Chouchane, 2018). Vitamin D berkaitan dengan patofisiologi Sindrom Nefrotik, sehingga **penting** untuk dilakukan studi terkait vitamin D pada Sindrom Nefrotik. Studi oleh Nurtyas (2018) menemukan pasien yang mendapatkan terapi standar dan Suplementasi vitamin D memiliki kadar Treg yang meningkat dibandingkan dengan kelompok yang tidak diberikan suplementasi Vitamin D.

Hal ini memberikan gambaran Vitamin D memiliki kaitan dengan patogenesis Sindrom Nefrotik. Sampai saat ini, belum ada studi yang secara spesifik merekomendasikan dosis suplementasi vitamin D tertentu pada pasien sindrom nefrotik. Sebuah studi menemukan Interleukin 17 memiliki kaitan penting dengan patogenesis sindrom nefrotik dengan menurunkan ekspresi podocalyxin dan menginduksi apoptosis podosit. Melihat adanya kaitan antara vitamin D3 dengan interleukin 17 pada sindrom nefrotik maka **perlu** untuk dilakukan studi hubungan vitamin D3 terhadap interleukin 17 pada sindrom nefrotik. Sampai saat ini **belum pernah** dilakukan studi tentang dosis suplementasi vitamin D terhadap kadar interleukin 17 pada pasien dengan sindrom nefrotik, sehingga penelitian ini diharapkan dapat menambah ilmu pengetahuan dan dapat digunakan sebagai referensi dilakukannya penelitian-penelitian lanjutan dan sebagai pertimbangan terutama dikaitkan dosis suplementasi vitamin D yang tepat 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 Interleukin 17 pada anak sindrom nefrotik?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis pengaruh perbedaan dosis suplementasi vitamin D terhadap kadar Interleukin 17 pada anak sindrom nefrotik.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengukur kadar serum vitamin D dan Interleukin 17 pada anak sindrom nefrotik sebelum suplementasi vitamin D3 400 IU dan 1000 IU.
2. Mengukur kadar serum vitamin D dan Interleukin 17 pada anak sindrom nefrotik setelah suplementasi vitamin D3 400 IU dan 1000 IU.
3. Membandingkan perubahan kadar serum vitamin D dan Interleukin 17 pada anak sindrom nefrotik sebelum dan setelah suplementasi vitamin D3 400 IU.
4. Membandingkan perubahan kadar serum vitamin D dan Interleukin 17 pada

- anak sindrom nefrotik sebelum dan setelah suplementasi vitamin D3 1000 IU.
5. Membandingkan kadar serum vitamin D pada anak sindrom nefrotik setelah suplementasi vitamin D3 400 IU dan 1000 IU.
 6. Membandingkan kadar Interleukin 17 pada anak sindrom nefrotik setelah suplementasi vitamin D3 400 IU dan 1000 IU.

1.4 Hipotesis Penelitian

1. Kadar Interleukin 17 sebelum pemberian suplementasi Vitamin D3 400 IU dan 1000 IU pada anak dengan Sindrom Nefrotik lebih tinggi dibandingkan dengan kadar normal, sedangkan kadar Vitamin D sebelum pemberian suplementasi Vitamin D3 400 IU dan 1000 IU pada anak dengan Sindrom Nefrotik lebih rendah dibandingkan dengan kadar normal.
2. Kadar vitamin D dan Interleukin 17 setelah pemberian suplementasi vitamin D3 400 IU dan 1000 IU berada dalam *range* normal pada anak dengan sindrom nefrotik.
3. Kadar Vitamin D sebelum suplementasi Vitamin D3 400 IU lebih rendah dibandingkan setelah suplementasi Vitamin D3 dosis 400 IU, sedangkan kadar Interleukin 17 sebelum pemberian suplementasi vitamin D3 dosis 400 IU lebih tinggi dibandingkan setelah pemberian suplementasi vitamin D3.
4. Kadar Vitamin D sebelum suplementasi Vitamin D3 1000 IU lebih rendah dibandingkan setelah suplementasi Vitamin D3 dosis 1000 IU, sedangkan kadar Interleukin 17 sebelum pemberian suplementasi vitamin D3 dosis 1000 IU lebih tinggi dibandingkan setelah pemberian suplementasi vitamin D3.
5. Kadar serum Vitamin 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.
6. Kadar Interleukin 17 pada anak Sindrom Nefrotik setelah suplementasi Vitamin D3 dosis 400 IU lebih tinggi 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 pengetahuan tentang pengaruh perbedaan dosis suplementasi vitamin D3 terhadap kadar Interleukin 17 pada anak Sindrom Nefrotik.

1.5.2 Manfaat Bagi Pelayanan Kesehatan

Memberikan informasi dan membantu klinisi dalam pemberian suplementasi vitamin D sebagai tatalaksana pasien anak dengan sindrom nefrotik untuk luaran yang lebih baik.

1.5.3 Manfaat Untuk Penelitian Selanjutnya

Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai referensi dan dasar dilakukannya penelitian-penelitian lanjutan vitamin D terkait *outcome*, prognosis atau rekurensi anak dengan sindrom nefrotik, terutama dikaitkan dengan dosis dan durasi suplementasi vitamin D yang lebih tepat.

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 (S) 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 proliferasi difus (MPD) 1,9 – 2,3%, glomerulonefritis membranoproliferasi (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 membranoproliferasi, mikroangiopati trombotik, antibodi allo dari terapi penggantian enzim, atau toksisitas dari obat antiinflamasi 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 tonjolan kaki. Tonjolan ini saling berikatan dengan persendian sel-sel khusus yang disebut diafragma celah, 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, kehilangan albumin plasma melalui penghalang filtrasi glomerulus secara fisiologis kurang dari 0,1%. Selain molekul albumin yang besar sehingga tidak dapat melewati epitel gomerulus, podosit yang bermuatan negatif

menolak albumin yang juga bermuatan negatif, sehingga albumin tidak dapat diekskresikan melalui urin. Pada sindroma 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, hasil penelitian klinis dan eksperimental tidak sepenuhnya mendukung teori tersebut. (Tapia and Bashir, 2023) (Rachmadi *et al*, 2017)

Teori yang lebih baru mengenai terjadi edema adalah proteinuria masif pada penderita sindrom nefrotik menyebabkan inflamasi tubulointerstisial dan pelepasan vasokonstriktor lokal, serta juga penghambatan vasodilasi. Keadaan ini mengakibatkan penurunan kecepatan filtrasi glomerulus serta retensi natrium dan air. Berdasar 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 yang ditemukan adanya hipoalbuminemia. Hipoalbuminemia diperlukan untuk menegakkan diagnosis sindrom nefrotik. Pada penderita SN kadar [gG menurun, kadar antitrombin III di dalam darah penderita SN juga menurun. 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

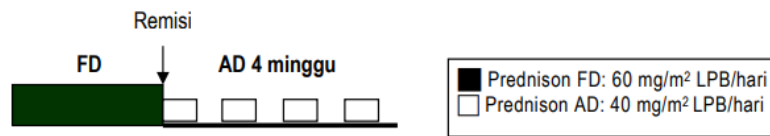
nefrotik kongenital, anak >8 tahun saat onset, resistensi steroid, relaps berulang atau dependen steroid, atau adanya manifestasi nefritik yang signifikan (Tapia and Bashir, 2023).

2.1.6 Tatalaksana Sindrom Nefrotik Anak

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

Pemberian diit 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 diit 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*) pengobatan inisial SN 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).



Keterangan:

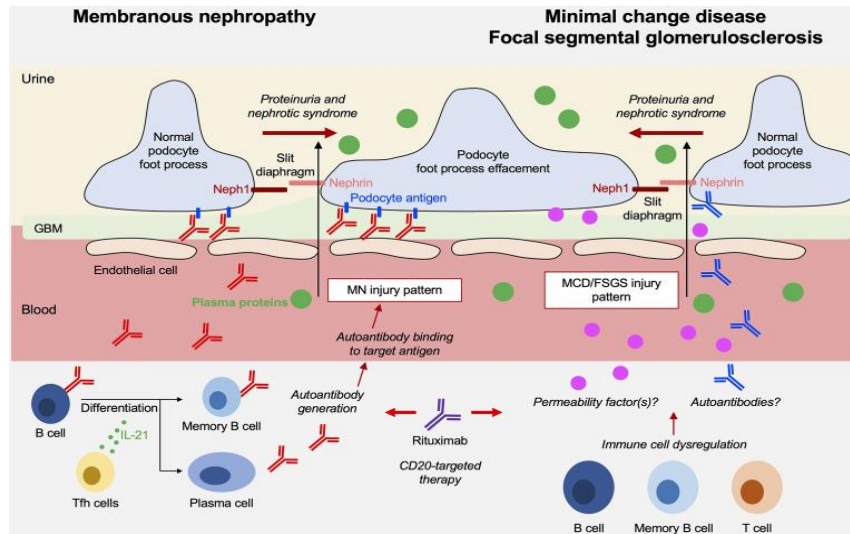
- Pengobatan SN relaps: prednison dosis penuh (FD) setiap hari sampai remisi (maksimal 4 minggu) kemudian dilanjutkan dengan prednison *intermittent* atau *alternating* (AD) 40 mg/m² LPB/hari selama 4 minggu.

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).

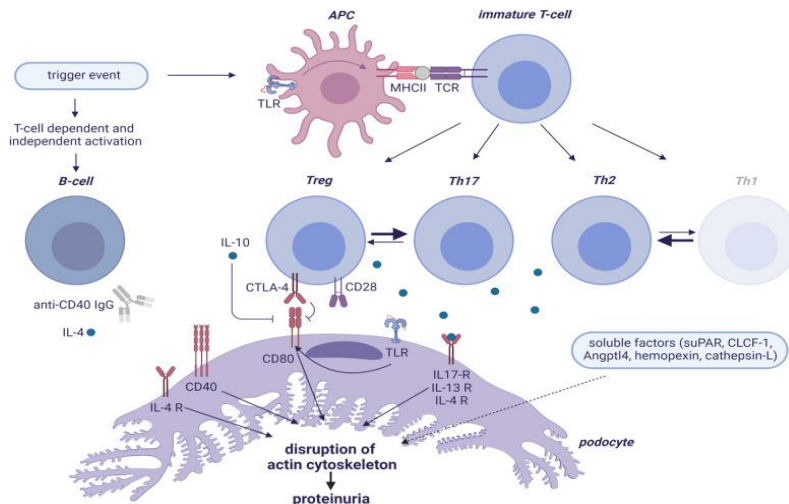
2.2 Disregulasi Sistem Imun Pada Sindrom Nefrotik

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 ubungan 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 Interleukin 17 Pada Sindrom Nefrotik

Interleukin 17 pertama kali ditemukan sebagai sitokin yang disekresikan

oleh subkelompok sel T CD4⁺ yang dikenal sebagai Th17. Interleukin 17 memiliki fungsi penting dalam respons imun terhadap infeksi tertentu, terutama jamur dan bakteri (seperti *Candida albicans*, *Citrobacter rodentium*, dan *Klebsiella pneumoniae*). Selain itu, IL-17 telah dikaitkan dengan sejumlah kondisi penyakit autoimun dan penyakit lainnya (Kadim and Hassan, 2024)

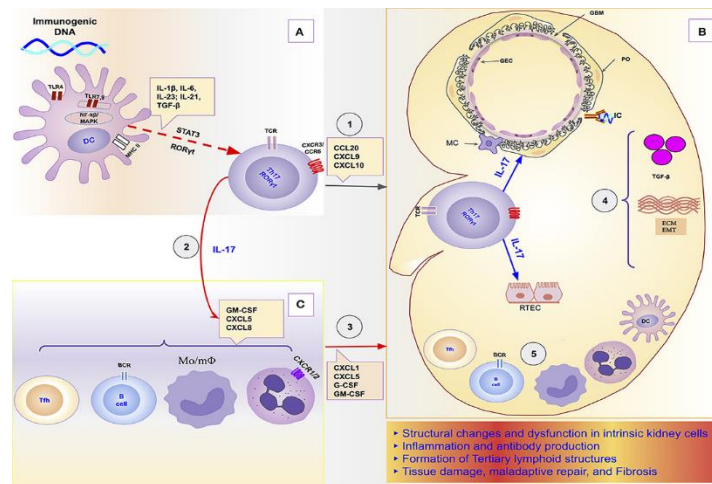
Interleukin-17 (IL-17) adalah sitokin pro-inflamasi yang memainkan peran penting dalam patogenesis sindrom nefrotik primer (PNS). Studi menunjukkan bahwa ekspresi IL-17 meningkat signifikan pada jaringan ginjal pasien PNS, terutama pada jenis fokal segmental glomerulosklerosis (FSGS), dibandingkan dengan nefropati perubahan minimal (SNKM). Ekspresi IL-17 yang lebih tinggi berkorelasi dengan tingkat keparahan penyakit, yang ditandai dengan kerusakan podosit, proteinuria, dan pelepasan podosit ke dalam urin (podosituria). Podocalyxin (PCX), protein penanda spesifik podosit, ditemukan berkurang secara signifikan pada jaringan ginjal pasien dengan ekspresi IL-17 yang tinggi, menunjukkan bahwa sitokin ini berkontribusi terhadap kerusakan glomerulus (Kovalik *et al.*, 2024) (Zhai *et al.*, 2020)

Mekanisme utama IL-17 dalam menyebabkan kerusakan podosit melibatkan aktivasi jalur apoptosis Fas/Fas ligand (FasL)/caspase-8/caspase-3 melalui mediasi faktor transkripsi NF- κ B. Aktivasi jalur ini meningkatkan kematian podosit dan mengurangi ekspresi protein penting seperti nephrin dan synaptopodin, yang diperlukan untuk fungsi normal podosit. Selain itu, IL-17 memicu peningkatan sekresi sitokin inflamasi, seperti IL-1 β dan TNF- α , yang memperburuk lingkungan inflamasi di glomerulus. Dalam studi *in vitro*, penghambatan jalur NF- κ B dengan helenalin mampu mengurangi apoptosis podosit dan menekan efek pro-apoptotik IL-17, menggarisbawahi peran sentral NF- κ B dalam kerusakan podosit yang dimediasi oleh IL-17 (Kovalik *et al.*, 2024) (Zhai *et al.*, 2020)

Selain kerusakan langsung pada podosit, IL-17 juga memperburuk disfungsi glomerular melalui peningkatan permeabilitas penghalang filtrasi ginjal, yang menjadi penyebab utama proteinuria pada sindrom nefrotik. Peningkatan sekresi sitokin inflamasi yang diinduksi IL-17 menyebabkan hilangnya keseimbangan inflamasi, yang memengaruhi struktur dan fungsi sel-sel ginjal.

Fenomena ini terutama terlihat pada pasien dengan FSGS, di mana IL-17 memainkan peran yang lebih signifikan dibandingkan dengan tipe sindrom nefrotik lainnya, seperti SNKM. Hal ini menunjukkan peran IL-17 sebagai pendorong utama kerusakan ginjal progresif (Kovalik *et al.*, 2024) (Zhai *et al.*, 2020).

Secara klinis, IL-17 menawarkan target terapeutik potensial untuk mengurangi kerusakan podosit pada pasien sindrom nefrotik. Pendekatan yang berfokus pada penekanan ekspresi IL-17 atau penggunaan antibodi netralisasi dapat melindungi podosit dari kerusakan lebih lanjut, mengurangi proteinuria, dan meningkatkan prognosis pasien. Terapi ini sangat relevan untuk pasien dengan FSGS yang resisten terhadap steroid, di mana pengendalian peradangan dan kerusakan podosit menjadi tantangan utama. Dengan memahami mekanisme kerja IL-17 secara mendalam, terapi yang lebih efektif dan spesifik dapat dikembangkan untuk meningkatkan kualitas hidup pasien dengan sindrom nefrotik (Kovalik *et al.*, 2024) (Zhai *et al.*, 2020).



Gambar 5. Kerusakan ginjal akibat Interleukin 17 (Paquissi & Abensur, 2021)

A) Aktivasi Th17 oleh sitokin IL-1beta, IL-6, IL-23, IL-21, dan TGF-beta yang mengaktifkan faktor transkripsi RORγt dan STAT3. B) Kerusakan struktur dan fungsi ginjal. C) Peran leukosit lain. (1) Th17 mengekspresikan reseptor CXCR dan terjadi pengikatan antara CCL29, CXCL9, dan CXCL10 dengan reseptor, pengikatan ini mengakibatkan kerusakan jaringan dan fibrosis. (2) Th17 melepaskan IL-17 yang mengaktifkan sel B, monosit/makrofag, dan neutrofil (3) pelepasan kemokin dan sitokin yang menyerang antigen podosit ginjal (4) terjadi peningkatan TGF-beta dan kerusakan integritas matriks ekstraseluler (5) rekrutmen leukosit pada ginjal dan mengakibatkan kerusakan ginjal lanjutan serta pembentukan struktur limfoid tersier

Sel T helper 17 (Th17) adalah bagian dari sel T yang menghasilkan sitokin termasuk IL-17, GM-CSF dan IFN γ dan terlibat dalam respon inflamasi imun dan jaringan sehingga bermanfaat dalam mengendalikan bakteri ekstraseluler dan patogen jamur. Pada sindrom nefrotik, terdapat peningkatan rasio Th17:Treg serta peningkatan rasio Th2:Th1. Th17 akan menginduksi pelepasan IL-17 yang selanjutnya akan berikatan dengan IL-17R pada podosit. Pengikatan ini menyebabkan disrupsi aktin podosit, sehingga terjadi kerusakan morfologi podosit. Th17 juga menurunkan ekspresi *podocalyxin* (substansi pada podosit yang bermuatan negatif) serta menginduksi apoptosis podosit. Mekanisme Th17 dalam menginduksi apoptosis podosit belum diketahui secara pasti, tetapi diduga melalui jalur Fas karena podosit mengekspresikan reseptor Fas dan ligan L pada permukaan sitoplasmanya. Wang *et al* (2013) menemukan bahwa Th17 meningkatkan ekspresi gen dan protein Fas serta merangsang produksi protein pro apoptosis, seperti *capcase* 8 dan *capcase* 13 (Hackl *et al.*, 2021; Paquissi & Abensur, 2021; Wang *et al.*, 2013).

Pengikatan IL-17 pada reseptornya juga mendorong rekrutmen neutrofil pada sel intrinsik ginjal, berujung pada kerusakan glomerulus yang lebih berat. Th17 melalui IL-17 juga menyebabkan supresi Treg dan Th1, berujung pada rasio Th17:Treg dan Th2:Th1 yang lebih tinggi. Selain Treg, Th1, dan podosit, Th17/IL-17 juga mengakibatkan disfungsi sel B dan sel mieloid, memperburuk sindrom nefrotik (Ferretti *et al.*, 2019) (Hackl *et al.*, 2021; Paquissi & Abensur, 2021).

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

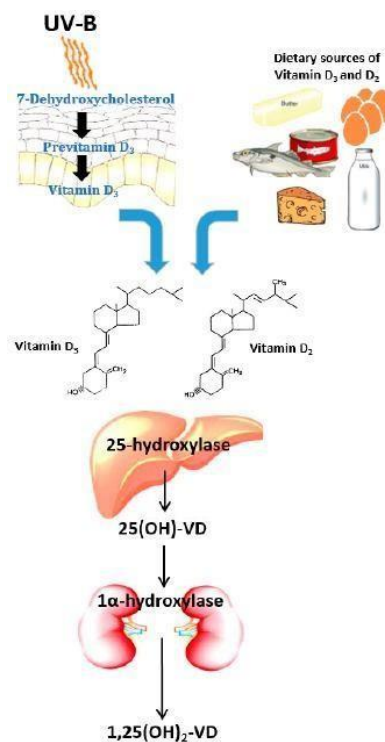
menyebabkan produksi vitamin D3 juga berlebihan. Hal ini disebabkan karena vitamin D3 yang terbentuk dengan cepat akan diubah menjadi tachysterol dan lumisterol yang tidak aktif. Mekanisme inilah yang mencegah intoksikasi vitamin D akibat paparan sinar matahari berlebihan (Sjarif, D. *et al.*, 2014)

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) -DI, 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),-D di ginjal dan meningkatkan resorpsi kalsium tulang. Peningkatan kadar 1,25(OH),-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)-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-kB, 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).

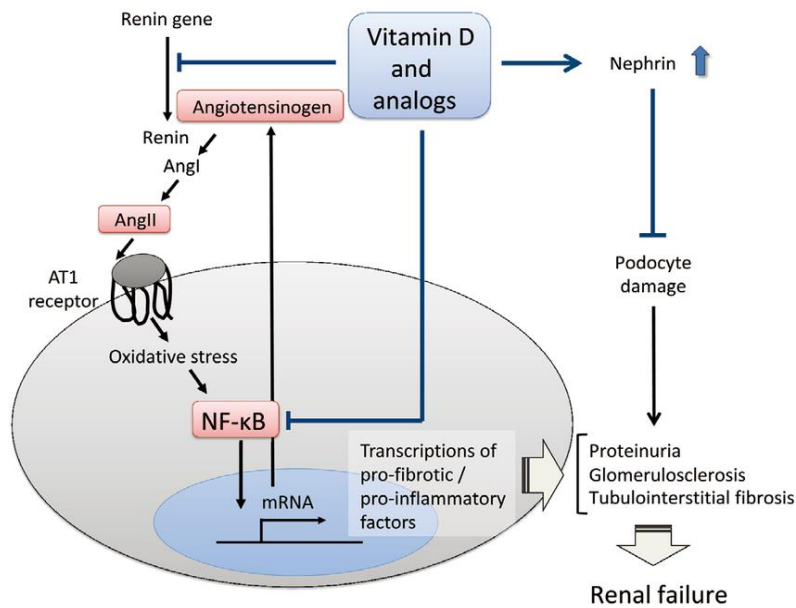
Proteinuria pada sindrom nefrotik berkaitan dengan risiko kekurangan vitamin D aktif dan metabolitnya. Sebagian besar defisiensi vitamin D tersebut disebabkan oleh kehilangan protein pengikat vitamin D (VDBP) melalui urin dan

peningkatan ekskresi vitamin D (25(OH)D dan 1,25(OH)2D3) 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 menginaktivasi 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 Interleukin 17

Vitamin D berpengaruh terhadap sistem imun, baik bawaan maupun adaptif. Pada sistem imun adaptif Vitamin D mempengaruhi Limfosit T. Limfosit T adalah target vitamin D karena ekspresi VDR, yang menginduksi autokrin

kalsitriol setelah aktivasi. Selain itu, VDR terlibat dalam pengembangan dua jenis sel, *Natural killer T* dan sel T CD8 α , yang menghambat proses autoimun yang tidak terkontrol (Gembillo *et al.*, 2021). Jumlah sel Th17 meningkat, sedangkan jumlah sel Treg menurun pada anak-anak dengan sindrom nefrotik, dan ekspresi interleukin-17 di jaringan ginjal meningkat, yang mengindikasikan terjadinya kelainan Th17 dan Treg (Zhang *et al.*, 2014)

Limfosit (sel) T terdiri atas beberapa subset, antara lain sel T regulatori (sel Treg), sel T *Natural Killer* (NKT), T sitotoksik (sel T CD8+), sel T *helper* (sel T CD4+). Vitamin D meningkatkan kinerja sel Treg dengan cara merangsang sekresi IL-10, salah satu interleukin yang mengaktifkan Treg. Bentuk aktif vitamin D yang diproduksi secara sistemik atau lokal, 1,25-dihidroksivitamin D 3 (1,25D3) dapat memberikan efeknya pada beberapa sel kekebalan, termasuk makrofag, sel dendritik, dan sel T dan B. Vitamin D dapat bekerja secara langsung pada sel T atau secara tidak langsung pada sel dendritik untuk memodulasi fungsi sel T. Sel Th17 dilaporkan memiliki peran penting dalam menyebabkan peradangan lokal. Sel Th17 menghasilkan molekul proinflamasi, Interleukin 17 yang bekerja pada sel-sel jaringan untuk memicu peradangan. (Chang, Chung and Dong, 2010) (Umar, Sastry and Chouchane, 2018).

Vitamin D telah dikenal sebagai imunomodulator dan memiliki efek pleiotropik seperti induksi diferensiasi TReg, penghambatan sel efektor Th1 dan Th17, induksi sel dendritik yang belum matang dan tolerogenik, penghambatan pengaruh pembentukan sel B memori dan diferensiasi sel plasma. Vitamin D berkorelasi positif dengan TReg. Selain itu, kadar sitokin Th17 seperti IL-17 dan IL-23 meningkat pada pasien nefrotik dan kondisi ini berhubungan dengan kerusakan glomerulus, proteinuria, dan hipoalbuminemia. Selain itu, ketidakseimbangan populasi Th17/TReg yang mewakili kondisi proinflamasi terjadi pada pasien dengan sindrom nefrotik kelainan minimal (Subandiyah, Khanifa and Kardani, 2018)