

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

*Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) tahun 2012 mendefinisikan penyakit ginjal kronik (PGK) adalah suatu kelainan struktur dan atau fungsi ginjal yang terjadi selama  $\geq 3$  bulan dan mempunyai implikasi terhadap kesehatan. Implikasi terhadap kesehatan ini dijelaskan KDIGO sebagai suatu penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG) di bawah 60 mL/menit/1,73 m<sup>2</sup> dan atau adanya penanda-penanda kerusakan struktur ginjal selama minimal tiga bulan. Penyakit ginjal kronik terdiri atas stadium 1 hingga 5, dimana penyakit ginjal tahap akhir (PGTA) merupakan PGK stadium 5 dengan LFG <15mL/min/1,73m<sup>2</sup> yang sudah atau belum menjalani terapi pengganti ginjal.<sup>1</sup>

Penyakit ginjal kronik termasuk 10 besar penyakit penyebab kematian di seluruh dunia. Prevalensi PGK semakin meningkat setiap tahunnya, dimana jumlah pasien PGK stadium 1 hingga 5 mencapai 843,6 juta orang di seluruh dunia pada tahun 2017. Data Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2018 menunjukkan jumlah pasien PGK di Indonesia adalah 713.783 orang dan di Sumatera Barat adalah sebanyak 13.834 orang. Data dari Perhimpunan Nefrologi Indonesia (PERNEFRI) tahun 2018 didapatkan jumlah pasien yang menjalani hemodialisis di Indonesia sebanyak 132.142 orang dan meningkat dua kali lipat dibandingkan tahun sebelumnya.<sup>2-4</sup>

Anemia adalah komplikasi yang paling sering terjadi pada pasien PGTA. Berdasarkan *Indonesian Renal Registry* (IRR) tahun 2018, 78% pasien yang menjalani hemodialisis di Indonesia mengalami anemia. Anemia pada PGTA

menyebabkan peningkatan angka morbiditas, mortalitas, serta angka perawatan di rumah sakit. Selain itu, anemia juga menyebabkan penurunan kualitas hidup, menurunkan kapasitas hemodinamik sistemik dan fungsi jantung, serta meningkatkan kejadian hipertrofi ventrikel kiri jantung. Beberapa penelitian membuktikan adanya hubungan erat antara anemia dengan meningkatnya progresivitas penurunan fungsi ginjal.<sup>5,6</sup>

Anemia jarang terjadi pada tahap awal perkembangan PGK, namun semakin meningkat seiring dengan memburuknya fungsi ginjal dan mencapai puncaknya pada PGTA. Berdasarkan PERNEFRI 2011, dikatakan anemia pada penyakit ginjal kronik jika hemoglobin (Hb)  $\leq 14$  gr/dl untuk pria dan Hb  $\leq 12$  gr/dl untuk wanita. Target kadar Hb pada pasien PGK adalah 10-12 g/dL sebagai acuan dalam terapi eritropoietin (Epo).<sup>7</sup>

Patofisiologi terjadinya anemia pada PGTA beragam dan kompleks. Penurunan relatif kadar Epo merupakan penyebab utama terjadinya anemia pada PGTA. Eritropoietin adalah suatu hormon yang dihasilkan oleh sel fibroblas interstitial peritubular pada ginjal yang memberi sinyal pada sel eritroid progenitor di sumsum tulang, melalui ikatan pada *erythropoietin receptor* (EpoR) untuk memproduksi sel darah merah. Pada PGTA kadar Epo semakin menurun seiring dengan semakin menurunnya massa ginjal. Faktor-faktor lain yang berperan dalam terjadinya anemia pada PGTA antara lain defisiensi besi, pemendekan umur eritrosit, infeksi dan inflamasi.<sup>8</sup>

Pasien PGTA yang menjalani hemodialisis seringkali berada dalam kondisi inflamasi yang disebabkan oleh berbagai faktor yang mendasarinya. Inflamasi menyebabkan supresi pada sel eritroid progenitor sehingga, menyebabkan terjadinya

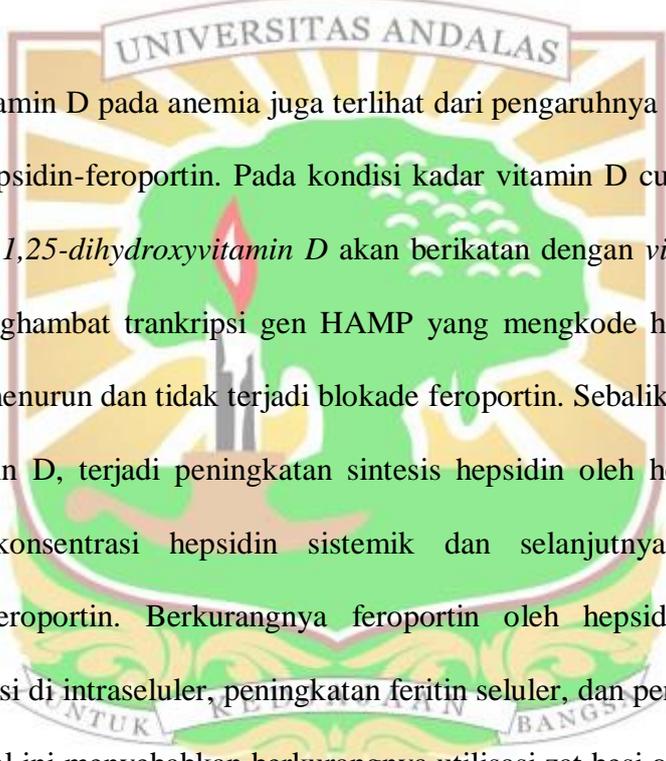
anemia. Selain itu, sitokin-sitokin pro-inflamasi dapat secara langsung merusak sel eritroid progenitor dan menghambat biosintesis heme melalui pembentukan radikal bebas dan induksi proses apoptosis.<sup>9</sup>

Inflamasi pada pasien PGTA yang menjalani hemodialisis disebabkan oleh *dialyzer*, dialisat, usia pasien, akses vaskular, stres oksidatif akibat toksin uremik, infeksi, dan komorbid pasien. Pada pasien yang menjalani hemodialisis memiliki kadar sitokin pro-inflamasi yang lebih tinggi seperti *tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) dan *interleukin-6* (IL-6). Selain itu, kadar *reactive oxygen species* (ROS) intraseluler juga meningkat akibat toksin uremik.<sup>8,10</sup>

Penelitian Hirayama *et al* (2022) mengenai efek hemodialisis dengan membran polisulfon dengan fluks tinggi didapatkan produksi ROS meningkat setelah satu sesi hemodialisis. Toksin uremik menghasilkan stres oksidatif dan stres karbonil yang bersifat pro-inflamasi. Tingginya inflamasi pada PGTA menyebabkan peningkatan produksi hepsidin, yaitu suatu hormon yang berperan penting dalam mengatur kadar zat besi dalam tubuh dan berperan dalam terjadinya anemia pada PGTA.<sup>11</sup>

Hepsidin bekerja dengan menginduksi internalisasi dan degradasi ferroportin, yaitu suatu eksporter zat besi trans-membran yang berfungsi mengatur jalan keluar-masuknya zat besi. Tingginya kadar hepsidin menyebabkan ferroportin di duodenum, limpa dan hepatosit berkurang, sehingga pertukaran zat besi menjadi terhambat. Berkurangnya ferroportin menyebabkan penyerapan zat besi di duodenum berkurang dan cadangan besi dalam makrofag di limpa dan hepatosit tidak dapat digunakan. Sehingga, kadar zat besi dalam serum berkurang, mengganggu eritropoiesis dan menyebabkan anemia.<sup>8</sup>

Tingginya inflamasi yang terjadi pada PGTA yang diikuti peningkatan hepsidin menyebabkan anemia pada PGTA menjadi sulit ditangani. Kondisi ini diperberat dengan rendahnya *intake* antioksidan pada pasien PGTA. Pasien PGTA cenderung melakukan restriksi konsumsi buah dan sayur dikarenakan ketakutan akan meningkatnya kadar kalium darah. Hal ini mengakibatkan rendahnya asupan vitamin ke dalam tubuh. Salah satu vitamin penting yang sering mengalami defisiensi adalah vitamin D. Vitamin D selain berperan dalam metabolisme kalsium juga memiliki efek anti-inflamasi.<sup>12,13</sup>



Peran vitamin D pada anemia juga terlihat dari pengaruhnya terhadap hepsidin melalui aksis hepsidin-feroportin. Pada kondisi kadar vitamin D cukup, bentuk aktif vitamin D yaitu *1,25-dihydroxyvitamin D* akan berikatan dengan *vitamin D receptor* (VDR) dan menghambat transkripsi gen HAMP yang mengkode hepsidin, sehingga kadar hepsidin menurun dan tidak terjadi blokade feroportin. Sebaliknya, pada kondisi defisiensi vitamin D, terjadi peningkatan sintesis hepsidin oleh hepatosit sehingga meningkatkan konsentrasi hepsidin sistemik dan selanjutnya hepsidin akan mendegradasi feroportin. Berkurangnya feroportin oleh hepsidin menyebabkan akumulasi zat besi di intraseluler, peningkatan feritin seluler, dan penurunan kadar zat besi sistemik. Hal ini menyebabkan berkurangnya utilisasi zat besi oleh sel progenitor eritroid dan menyebabkan anemia.<sup>14</sup>

Defisiensi *25-Hydroxyvitamin D* merupakan faktor yang berpengaruh terhadap anemia renal. *25-Hydroxyvitamin D* merupakan vitamin yang larut dalam lemak yang terdapat secara alami di beberapa makanan, ditambahkan ke makanan, dan tersedia sebagai suplemen makanan. *25-Hydroxyvitamin D* juga diproduksi secara endogen

ketika radiasi ultraviolet (UV) dari sinar matahari mengenai kulit dan memicu sintesis *25-Hydroxyvitamin D*.<sup>13,14</sup>

Penelitian Zughaier *et al.* (2014) menyatakan bahwa kadar hepsidin berkorelasi negatif dengan status *25-Hydroxyvitamin D* pada pasien PGK. Pemberian suplementasi *25-Hydroxyvitamin D* menurunkan kadar hepsidin dan dapat memperbaiki anemia pada pasien PGTA. Pada penelitian Bacheeta *et al.* (2014) menunjukkan bahwa pemberian *25-Hydroxyvitamin D* menurunkan ekspresi mRNA untuk gen HAMP yang mengkode hepsidin pada manusia. Pada penelitian oleh Vanessa *et al.* (2019) justru menunjukkan bahwa defisiensi *25-Hydroxyvitamin D* tidak berhubungan dengan kadar hepsidin.<sup>9,10</sup>

Prevalensi defisiensi *25-Hydroxyvitamin D* pada pasien PGK cukup tinggi mencapai 80% dari semua pasien dengan PGK stadium 3 atau lebih. Defisiensi *25-Hydroxyvitamin D* merupakan salah satu faktor yang berkontribusi terhadap peningkatan kadar hepsidin pada pasien PGTA. Peran *25-Hydroxyvitamin D* telah diketahui dalam mempengaruhi eritropoiesis dengan menurunkan sintesis hepsidin. Kondisi anemia juga ditemukan berhubungan dengan defisiensi *25-Hydroxyvitamin D*.<sup>13</sup>

Penelitian mengenai pemeriksaan kadar *25-Hydroxyvitamin D*, interleukin-6 dan hepsidin serum pada pasien PGTA yang menjalani hemodialisis dengan anemia belum pernah dilakukan di Indonesia. Berdasarkan latar belakang di atas, penulis tertarik untuk melakukan penelitian tentang uji korelasi, “Korelasi antara Kadar *25-Hydroxyvitamin D*, Interleukin-6 dan Hepsidin Serum pada Pasien Penyakit Ginjal Tahap Akhir yang Menjalani Hemodialisis dengan Anemia”.

## 1.2. Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat korelasi antara kadar *25-hydroxivitamin D* dengan kadar hepsidin serum pada pasien PGTA yang menjalani hemodialisis dengan anemia?
2. Apakah terdapat korelasi antara kadar interleukin-6 dengan kadar hepsidin serum pada pasien PGTA yang menjalani hemodialisis dengan anemia?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

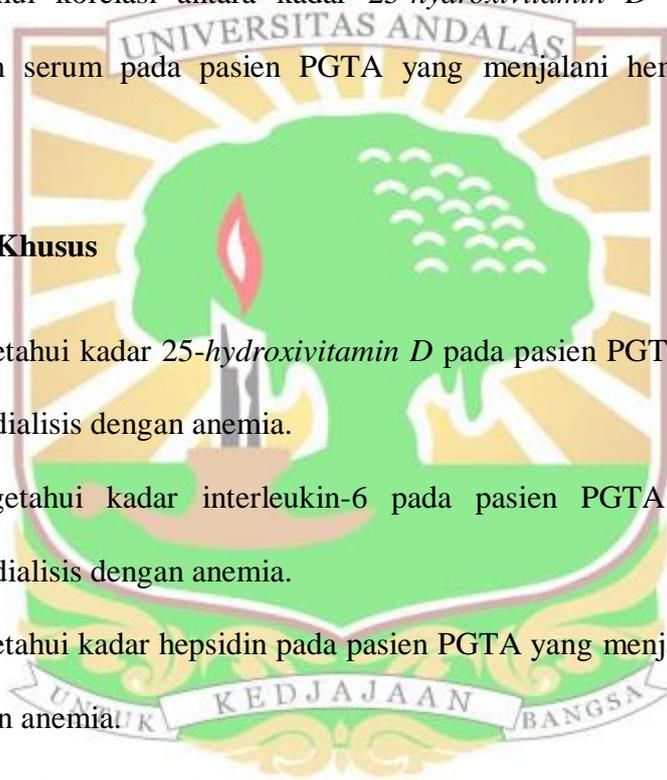
#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui korelasi antara kadar *25-hydroxivitamin D* dan interleukin-6 dengan hepsidin serum pada pasien PGTA yang menjalani hemodialisis dengan anemia.

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui kadar *25-hydroxivitamin D* pada pasien PGTA yang menjalani hemodialisis dengan anemia.
2. Mengetahui kadar interleukin-6 pada pasien PGTA yang menjalani hemodialisis dengan anemia.
3. Mengetahui kadar hepsidin pada pasien PGTA yang menjalani hemodialisis dengan anemia.
4. Mengetahui korelasi antara kadar *25-hydroxivitamin D* dengan kadar hepsidin serum pada pasien PGTA yang menjalani hemodialisis dengan anemia.
5. Mengetahui korelasi antara kadar interleukin-6 dengan kadar hepsidin serum pada pasien PGTA yang menjalani hemodialisis dengan anemia.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**



1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan data dalam pengembangan ilmu pengetahuan mengenai korelasi antara kadar 25-*hydroxivitamin D* dan interleukin-6 dengan hepsidin serum pada pasien PGTA yang menjalani hemodialisis dengan anemia.
2. Hasil penelitian ini dapat menjadi dasar untuk dilakukan pemeriksaan 25-*Hydroxyvitamin D* dan hepsidin serum pada pasien PGTA yang menjalani hemodialisis sehingga anemia pada PGTA dapat ditatalaksana dengan lebih baik.
3. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar penelitian pemberian vitamin D pada pasien PGTA yang menjalani hemodialisis dengan anemia.

