

Artikel asli

PENGARUH VITAMIN C TERHADAP KADAR SERUM FERITIN PADA PASIEN GAGAL GINJAL KRONIK DENGAN HEMODILISIS REGULER

Cilik Wiryani, Ketut Suwitra
Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Unud/RSUP Sanglah
Email: cilikwiryani@gmail.com

ABSTRACT

Hyperferitinemia in chronic kidney disease patients with regular hemodialysis may caused by repeated transfusion, excessive iron supplementations, and also inflammation. Increasing of serum feritin level doesn't depend on iron reserve capacity. Hemodialysis patients with no supplementations may lead to several antioxidant components deficiency. Qualitative and quantitative of vitamin C deficiency may also occur, thus administration 1 – 1.5 gram/week or 300 mg of vitamin C parenterally every dialysis session was recommended in order to compensate subclinical deficiency.

This study determine whether administration of vitamin C (500 mg, in NaCl 0.9%, every session of hemodialysis in 8 weeks) can decrease serum feritin level in chronic kidney disease patients with regular hemodialysis. Randomized clinical trial, single-blind of 38 chronic kidney disease patients with regular hemodialysis was recruited based on inclusion and exclusion criteria. Randomization in group with treatment was done with permuted block randomization. Mean of serum feritin before and after treatment in every group was compared and analysed with Man-Whitney U test. Significance level (α) was with p less than 0.05 ($p < 0.05$).

The result of median and mean for decreasing of serum feritin in group with treatment of 500 mg, vitamin C is 0.00 (-227.00 – 218.00) and 77.85 ± 383.25 , respectively. While the result of median and mean for decreasing of serum feritin control group is 32.00 (-14.00 – 108.00) and 65.85 ± 209.6 , respectively. On the analysis indicates median of serum feritin in group with treatment of vitamin C had less 32 points depends with control group ($p = 0.84$). Thus, there was no significant difference ($p > 0.05$) between two groups. From Anova analysis for gender, there was significant effect in decreasing of serum feritin level ($p < 0.05$).

There was no decreasing of serum feritin level after administration of 500 mg, vitamin C in chronic kidney disease patients with regular hemodialysis, and sex had significant effect in alteration of serum feritin level.

Keywords: chronic kidney disease, reguler haemodialysis, hyperferitinemia, vitamin C

PENDAHULUAN

Gagal ginjal kronik (GGK) atau penyakit ginjal tahap akhir (*end stage renal disease*) adalah suatu keadaan klinis yang ditandai oleh penurunan fungsi ginjal yang irreversibel, pada suatu derajat yang memerlukan terapi pengganti ginjal yang tetap berupa

dialisis atau transplantasi ginjal.¹ Gagal ginjal kronis tahun 2005 diperkirakan mengenai 2 juta orang, dan tahun 2010 diperkirakan meningkat 2,5 juta orang.² Mortalitas rata-rata pertahun masih 20% pada GGK dialisis reguler dan lebih dari setengah kematian berhubungan dengan penyakit kardiovaskuler.³

Setelah diperkenalkan agen stimulasi eritropoiesis (ESA)/*recombinant human erythropoietin* (rHuEPO) yang pertama dua dekade lalu terjadi revolusi manajemen anemia berhubungan dengan GGK.⁴ Pedoman terbaru merekomendasikan rHuEPO apabila didapatkan penurunan kadar hemoglobin < 11 g/dl dengan menyingkirkan penyebab lain anemia.⁵ Belakangan ini terjadi rHuEPO resisten yang didefinisikan pasien gagal mencapai target hemoglobin walaupun dengan pemakaian dosis ESA lebih tinggi dari dosis biasa atau terus menerus memerlukan dosis lebih tinggi untuk memelihara target hemoglobin. Hampir 10% populasi GGK memenuhi kriteria rHuEPO resisten. Penyebab terpenting adalah defisiensi besi absolut atau fungsional, disamping perdarahan samar, infeksi, hiperparathyroid dan dialisis yang tidak adekuat.⁶

Defisiensi besi absolut jika kadar feritin < 100 µg/l ditandai dengan tidak adanya atau rendahnya besi pada pengecatan khusus sumsum tulang. Kondisi ini harus dibedakan dari defisiensi besi fungsional yaitu keadaan defisiensi besi relatif akibat besi cadangan pada sistem retikuloendotelial terkunci dan tidak dilepas ke transferin sehingga saturasi transferin rendah walaupun kadar feritin normal atau tinggi. Ini terjadi pada keadaan inflamasi dengan kadar feritin > 100 µg/l.⁷ Sebagian besar pasien hemodialisis di USA memiliki kadar feritin > 500 µg/l. Laporan terbanyak kadar feritin pada pasien dialisis dengan kelebihan besi berkisar 3000 – 10.000 µg/l atau bahkan lebih.⁴

Pada studi pendahuluan yang dilakukan pada 20 sampel pasien hemodialisis reguler di Unit Hemodialisis RSUP Sanglah didapatkan 75% pasien dengan kadar feritin lebih dari 500 µg/l, dengan rata-rata kadar feritin 1271 µg/l ± 965,9.⁸ Hiperferitinemia paradoksikal dengan respon terhadap ESA dan derajat anemia yang semakin berat.^{4,9} Juga dilaporkan hubungan antara morbiditas dialisis termasuk risiko untuk infeksi dan kelebihan besi digambarkan oleh tingginya kadar serum feritin. Morbiditas terkait hiperferitinemia mungkin tidak berkaitan dengan faktor besi. Penurunan kemampuan membunuh bakteri intraseluler terjadi pada

pasien hemodialisis dengan kadar serum feritin > 650 µg/l. Hiperferitinemia berkaitan dengan peningkatan risiko infeksi dan kematian masih merupakan epifenomena.⁴ Peningkatan kadar feritin merupakan prediktor kuat untuk rawat rumah sakit dan risiko kematian 2,7 kali. Kelebihan besi seluler yang ditandai kadar feritin tinggi berhubungan dengan berbagai efek merugikan termasuk hemosiderosis, kelainan hati dan jantung, serta komplikasi kardiovaskuler dan infeksi.¹⁰

Hiperferitinemia pada pasien dialisis terkait dengan tranfusi multipel, *over treatment* dengan besi parenteral dan inflamasi, jika dapat disingkirkan kelainan hati atau keganasan. Feritin merupakan reaktan fase akut positif sehingga kadarnya meningkat pada keadaan inflamasi. Cukup besar kemungkinan tingginya kadar feritin terjadi akibat inflamasi tidak tergantung cadangan besi tubuh.¹¹

Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) pada tahun 1997, 2001, 2006 menyatakan serum feritin dan saturasi transferin merupakan alat utama untuk menilai manajemen besi pada pasien dengan GGK. Besi kelebihan menurut K/DOQI terjadi pada kadar feritin > 800.⁷ Suplementasi besi intravena pada kondisi hiperferitinemia tidak dapat memperbaiki anemia, bahkan meningkatkan deposisi hemosiderin pada limpa, usus, dan sumsum tulang. Konsekuensinya diperlukan ajuvan terapi untuk mengatasi defisiensi besi fungsional dengan kelebihan besi.¹² Vitamin C merupakan salah satu ajuvan terapi yang dipakai meningkatkan optimalisasi terapi rHuEPO.⁷

Vitamin C mempunyai efek antiinflamasi karena menghambat aktivasi *nuclear factor kB* (NF-kB) yang merupakan pengatur utama ekspresi gen inflamasi. Vitamin C terlibat dalam berbagai fase transport besi, baik tingkat seluler maupun molekuler.¹³ Eritropoiesis defisiensi besi fungsional dikatakan memegang peranan penting pada anemia hiporesponsif rHuEPO pada pasien hemodialisis dengan hiperferitinemia. Targ DC, *et al.*¹³ pada penelitiannya tahun 1999 mendapat penurunan feritin yang dramatik 816 ± 435 vs 587 ± 323 ng/ml pada pasien yang diberikan 300 mg vitamin C 3 kali perminggu selama 8 minggu.

Pasien hemodialisis yang tidak disuplementasi terjadi defisiensi berbagai komponen antioksidan, termasuk kadar serum vitamin C yang rendah. Defisiensi vitamin C merupakan komplikasi dialisis terkait dengan pembatasan makanan sumber vitamin C untuk mencegah hiperkalemia maupun kehilangan beberapa gram vitamin C saat dialisis.¹⁴⁻¹⁵ Vitamin C melalui efeknya sebagai anti inflamasi dan keterlibatannya dalam berbagai fase metabolisme besi diharapkan dapat menurunkan kadar serum feritin pada penderita GJK hemodialisis reguler dengan hiperferitinemia.

BAHAN DAN CARA

Penelitian ini merupakan penelitian uji klinis buta tunggal (*single blind clinical trial*) untuk menilai kadar serum feritin pada kelompok perlakuan sebelum dan sesudah pemberian vitamin C 500 mg intravena 2 kali seminggu setelah HD, dibandingkan dengan plasebo (NaCl 0,9%) selama 8 minggu. Sampel penelitian ini adalah pasien gagal ginjal kronis di RSUP Sanglah yang menjalani HD rutin di Unit Hemodialisis Divisi Ginjal dan Hipertensi Bagian Ilmu Penyakit Dalam, RSUP Sanglah Denpasar yang dipilih secara konsekutif.

Kriteria inklusi

1. Pasien GJK yang menjalani hemodialisis teratur 2 kali seminggu paling sedikit selama 3 bulan di Unit Hemodialisis, Rumah Sakit Sanglah Denpasar.
2. Pasien GJK berusia 18 – 70 tahun.
3. Penderita GJK dengan kadar serum feritin > 500 ng/ml.

Kriteria eksklusi

1. Penderita dengan penyakit infeksi akut, infeksi kronis, sepsis.
2. Penderita dengan hipertiroid.
3. Penderita dengan penyakit keganasan.
4. Penderita dengan penyakit hati.
5. Penderita dengan kontrasepsi oral.
6. Penderita dengan terapi *chelator agent*.
7. Penderita dengan terapi eritropoetin.
8. Penderita dengan perdarahan.
9. Penderita dengan riwayat pemakaian preparat

vitamin C baik oral maupun intravena dalam 2 minggu (14 hari) terakhir sebelum penelitian dilakukan.

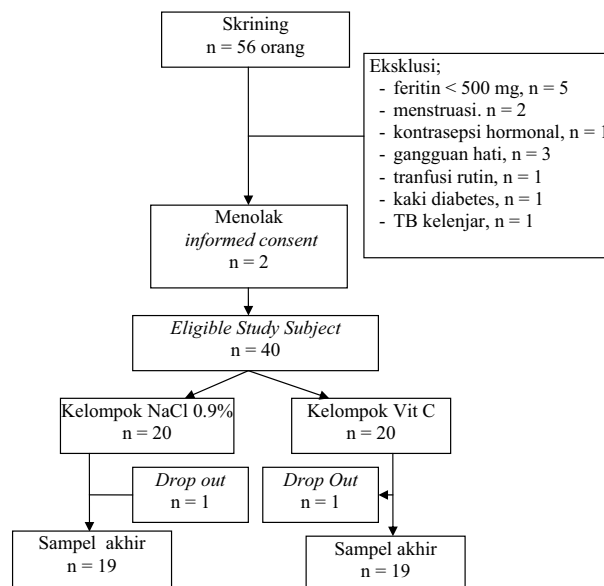
Jumlah sampel adalah 17 orang, *drop out* sebesar 10% maka jumlah sampel setiap kelompok adalah 19 orang dan jumlah sampel seluruhnya adalah 38 orang

Analisis data dilakukan dengan menghitung kadar feritin dilaporkan dengan *mean ± SD*. Dihitung rata-rata selisih kadar feritin pada awal dan akhir perlakuan dari masing-masing kelompok, kemudian dibandingkan dan dianalisa dengan uji t independen. Dilakukan penyesuaian terhadap umur, jenis kelamin, dengan menggunakan analisa multivariat (ANCOVA) jika data berdistribusi normal atau varian homogen. Tingkat kemaknaan (α) yang diterima pada p (probabilitas) kurang dari 0,05 ($p < 0,05$).

HASIL PENELITIAN

Profil subyek penelitian

Profil subyek penelitian secara ringkas terlihat dalam skema berikut:



Gambar 1. Skema profil subyek penelitian

Karakteristik penderita

Dari 38 orang subyek penelitian, terbagi menjadi 2 kelompok. Kelompok I (vitamin C 500 mg, 2 kali seminggu) sebanyak 19 orang dan kelompok II (NaCl 0,9%) sebanyak 19 orang.

Tabel 1 Karakteristik subyek penelitian

Karakteristik	Kelompok I N = 9	Kelompok II N = 19
Umur (tahun)	46,95 ± 10,35	43,89 ± 10,00
Jenis Kelamin		
Laki-laki	14 (73,7%)	13 (68,4%)
Wanita	5 (26,3%)	6 (31,6%)
Lama HD (bulan)	29,74 ± 16,59	30,16 ± 14,96
Berat badan		
Pra HD	60,236 ± 9,97	59,632 ± 10,41
POst HD	57,826 ± 9,56	56 ± 6,96
Tek darah sistolik (mmHg)		
Pra HD	141,02 ± 21,83	153,68 ± 17,07
Post HD	131,63 ± 35,58	150,00 ± 17,32
Tek darah diastolik (mmHg)		
Pra HD	81,58 ± 8,98	85,26 ± 5,13
Post HD	83,16 ± 5,82	86,32 ± 4,96
BUN (mg/dl)	69,83 ± 19,68	79,60 ± 28,39
SC (mg/dl)	11,84 ± 3,13	13,01 ± 3,40
IMT (kg/m ²)	21,22 ± 2,53	21,46 ± 2,61
AST (u/ml)	24,10 ± 24,82	22,63 ± 10,51
ALT (u/ml)	18,53 ± 10,76	21,21 ± 10,23
Hemoglobin (mg/dl)	7,60 ± 1,18	7,79 ± 0,85
SI (ng/dl)	86,89 ± 42,64	109,6 ± 9,78
Saturasi transferin (%)	33,42 ± 16,14	34,71 ± 5,13

BUN: *blood urea nitrogen*, HD: hemodilaisis, IMT: indeks massa tubuh, SC: *serum creatinine*, SI: *serum iron*

Kadar feritin sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok I dan kelompok II

Data kadar feritin sebelum dan sesudah perlakuan terlebih dahulu dilakukan uji normalitas

dengan uji *Shapiro-Wilk*. Berdasarkan hasil analisis didapatkan bahwa nilai p kurang dari 0,05 ($p < 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa sebaran data kadar feritin baik sebelum maupun sesudah perlakuan tidak normal. Selanjutnya dilakukan transformasi data kadar feritin dengan fungsi logaritma. Dilakukan uji normalitas kembali terhadap hasil transformasi data kadar feritin dengan uji *Shapiro-Wilk*, ternyata didapatkan nilai $p < 0,05$. Berdasarkan hasil uji normalitas maka digunakan uji *Mann-Whitney* untuk menganalisis beda median antara kelompok I dan kelompok II. Pada kelompok I didapatkan bahwa median penurunan kadar feritin adalah 0,00 (-227,00 – 218,00) dan rerata penurunan kadar feritin 77,85 ± 383,25, sedangkan pada kelompok II median penurunan kadar feritin adalah 32,00 (-14,00 – 108,00) dengan rerata penurunan kadar feritin sebesar 65,85 ± 209,6. Hasil analisis menunjukkan bahwa median selisih kadar feritin kelompok I lebih kecil 32 dibandingkan kelompok II dengan nilai $p = 0,84$. Karena nilai $p > 0,05$, maka hasil ini menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna antara kelompok I dengan ke lompok II. Hasil selengkapnya disajikan pada Tabel 2 berikut.

Tabel 2. Beda median kadar feritin antara kelompok I dan kelompok II

Variable	Median kadar feritin Kelompok I	Median kadar feritin Kelompok II	Interkuartil range	p
Feritin sebelum perlakuan	1397	1734	734 – 2000	0,53
Feritin sesudah perlakuan	1262	1726	891 – 1962	0,60
Selisih	0	32	-277 – 218	0,84

Pengaruh beberapa variabel terhadap kadar feritin

Dengan analisis ANCOVA dilakukan penyesuaian peranan faktor-faktor umur, jenis kelamin terhadap kadar feritin. Faktor umur tidak berpengaruh terhadap penurunan kadar feritin ($p > 0,05$), sedangkan jenis kelamin berpengaruh secara bermakna terhadap

penurunan kadar feritin ($p < 0,05$). Pemberian vitamin C 500 mg dan NaCl 0,9% selama 8 minggu tidak berpengaruh secara bermakna terhadap penurunan kadar feritin ($r = 0,016$ dan $p = 0,900$). Hasil selengkapnya disajikan pada Tabel 3 berikut.

Tabel 3. Pengaruh beberapa variabel terhadap penurunan kadar feritin

Variabel	F	P
Umur	0,658	0,423
Jenis kelamin	6,043	0,019
Kelompok I dan II	0,016	0,900

PEMBAHASAN

Kelebihan besi/hiperferitinemia berperan penting dalam berbagai efek patologis yang merugikan termasuk hemosiderosis, disfungsi hati, jantung, serta meningkatkan morbiditas akibat infeksi. Juga merupakan penyebab respon yang rendah terhadap rHuEPO akibat mobilisasi besi yang inadekuat dan utilisasi besi yang tidak efektif, melalui mekanisme yang menyerupai defisiensi besi fungsional.¹²

Penelitian ini mendapatkan median kadar feritin untuk kelompok vitamin C 1397 ng/ml dan 1734 ng/ml pada kelompok NaCl 0,9% (IQ; 734 – 2000). Hasil kadar feritin pada kelompok ini lebih tinggi dari penelitian Tarng dkk, tahun 1999 dan 1998 yaitu 911 ± 557 ug/l,¹² 578 ± 38 kelompok besi intra vena dan 773 ± 132 ug/l kelompok kontrol (vitamin C intravena). Penelitian lain yang dilakukan Tarng, *et al.*¹³ tahun 2004, mendapatkan kadar feritin lebih rendah 364 (18 sd 2457).

Tarng, *et al.*¹³ dalam penelitiannya tahun 1999, dengan pemberian vitamin C 300 mg tiga kali seminggu pada setiap hemodialisis sebagai ajuvan terapi rHuEPO, terjadi respon yang dramatik terhadap vitamin C intravena ditandai dengan peningkatan signifikan pada kadar hemoglobin dan indeks retikulosit bersamaan dengan penurunan dosis rHuEPO 24% setelah 8 minggu. Hasil tersebut paralel dengan peningkatan besi serum, saturasi transferin dan penurunan *erytrosis*

zinc prothoporphyrin (E-ZPP) dan serum feritin. Besi serum 68 ± 37 vs 124 ± 64 $\mu\text{g/dl}$, saturasi transferin 27 ± 10 vs $48 \pm 19\%$. E-ZPP 123 ± 44 vs 70 ± 13 , serum feritin 816 ± 435 vs 587 ± 323 $\mu\text{g/l}$, $p < 0,05$.¹²

Sejalan penelitian Shahrbanoo, dkk.¹⁸ tahun 2008 dengan metode *single blind clinical trial* terhadap 36 pasien hemodialisis diberikan terapi standar dibandingkan terapi standar ditambah vitamin C intravena 300 mg tiga kali perminggu, didapatkan penurunan signifikan kadar serum feritin kelompok vitamin C dibandingkan kontrol ($832 \mu\text{g/l} \pm 252$ menjadi $672 \mu\text{g/l} \pm 343,1$ vs $787 \mu\text{g/l} \pm 268$ menjadi $793 \mu\text{g/l} \pm 285$, $p < 0,05$). Pada penelitian ini tidak didapatkan perubahan kadar serum feritin yang bermakna. Pada kelompok vitamin C 500 mg didapatkan median penurunan kadar feritin adalah 0,00 (-227,00 – 218,00) dan rerata penurunan kadar feritin $77,85 \pm 383,25$ $\mu\text{g/l}$, sedangkan pada kelompok NaCl 0,9% median penurunan kadar feritin adalah 32,00 (-14,00 – 108,00) dengan rerata penurunan kadar feritin sebesar $65,85 \pm 209,6$ $\mu\text{g/l}$. Hasil analisis menunjukkan bahwa median selisih kadar feritin kelompok vitamin C lebih kecil 32 dibandingkan kelompok NaCl 0,9% dengan nilai $p = 0,84$, menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna antara kelompok vitamin C 500 mg dua kali perminggu dengan kelompok NaCl 0,9%.

Penelitian yang dilakukan Tarng selama 8 minggu dan Shahrbanoo selama 3 bulan, dengan dosis vitamin C 300mg sesaat sesudah hemodialisis 3 kali seminggu sebagai ajuvan terapi rHuEPO. Sedangkan pada penelitian ini dosis total vitamin C perminggu lebih tinggi yaitu 1000mg, dilakukan modifikasi pembagian dosis menjadi 2 kali perminggu 500mg pada subyek tanpa terapi rHuEPO. Kemungkinan akibat vitamin C dipakai tunggal tanpa rHuEPO, serta kecukupan dialisis yang berbeda akibat perbedaan durasi hemodialisis total menyebabkan hasil yang didapatkan tidak signifikan. Mengingat pemberian rHuEPO secara langsung juga dapat menurunkan kadar serum feritin. Peningkatan eritropoeisis terjadi sebanyak 4 kali lipat selama pengobatan rHuEPO, walaupun terjadi peningkatan 8 kali penyerapan besi di saluran cerna, kadar serum feritin dan saturasi transferin menurun 50%.¹⁹

Pada penelitian ini dilakukan penyesuaian terhadap faktor-faktor yang berpengaruh terhadap kadar perubahan serum feritin yaitu umur dan jenis kelamin. Didapatkan jenis kelamin berpengaruh bermakna terhadap penurunan kadar feritin pada ($p < 0,05$), sejalan dengan terdapatnya perbedaan kadar feritin berdasarkan kelompok umur dan jenis kelamin dimana kadar feritin meningkat sesuai penambahan umur dan lebih rendah pada wanita.

Penyebab meningkatnya risiko inflamasi derajat rendah yang persisten pada pasien GGK yang menjalani HD sangat kompleks dan bervariasi baik yang berhubungan dengan dialisis maupun yang tidak berhubungan dengan dialysis yang dapat menstimulasi respon inflamasi melalui aktivasi produksi interleukin-1 (IL-1), IL-6, TNF- α , and interferon- γ (IFN- γ) oleh makrofag. Kombinasi antara gangguan respon imun dengan stimulasi imun persisten berperan penting dalam proses inflamasi derajat rendah dan perubahan keseimbangan sitokin pada pasien GGK yang menjalani HD.²⁰

Dalam penelitian ini ada beberapa variabel luar yang dapat mempengaruhi inflamasi dan juga kadar feritin sebagai akut reaktan fase akut positif. Di antaranya adalah kondisi uremia dan asidosis, membran biokompatibilitas, dialisat dan akses vaskuler untuk dialisis (*AV-shunt*). Variabel-variabel tersebut sulit untuk diukur seberapa besar pengaruhnya terhadap inflamasi yang terjadi pada pasien sehingga sulit untuk dikendalikan. Mengingat demikian kompleksnya mekanisme inflamasi yang terjadi pada pasien GGK yang menjalani HD maka kemungkinan penyebab hasil penelitian ini tidak bermakna adalah karena kesulitan peneliti untuk mengendalikan faktor-faktor tersebut.

Feritin merupakan cadangan besi jaringan dan tidak berperan dalam transportasi besi antara tempat cadangan dengan sistem retikuloendotelial. Keterbatasan feritin serum dalam menentukan status besi adalah feritin merupakan reaktan fase akut dan kadarnya berbeda tergantung jenis kelamin.⁷

Feritin masuk ke dalam sirkulasi diperkirakan melalui *leakage* feritin jaringan yang kadarnya tergantung keseimbangan antara *leakage* yang secara langsung berhubungan dengan metabolisme besi intraseluler, faktor lain seperti inflamasi dan klirensnya melalui hati atau organ RES yang lain. Walaupun menurut berbagai studi feritin serum mengandung sejumlah signifikan besi yang bervariasi tergantung status inflamasi dan injuri jaringan, laporan terbanyak menyatakan serum feritin mengandung hanya sedikit besi, bahkan tidak mengandung besi. Hal ini merupakan kontradiksi terhadap anggapan umum kadar feritin tinggi mencerminkan kelebihan besi dalam darah. Kondisi inflamasi pada pasien dengan GGK dapat mempengaruhi klirens dan atau sintesis feritin, dan meningkatkan kadar feritin serum yang tidak berhubungan dengan metabolisme besi. Selama respon fase akut, sitokin proinflamasi IL-1 dan TNF- α meningkatkan sintesis feritin sub unit L dan H melalui peningkatan translasi *preformed* mRNA feritin. Secara imunologis serum feritin menyerupai feritin subunit L, dan mungkin mengandung subunit glikosilasi.^{4,21}

Dalam penelitian ini dilakukan pemeriksaan kadar serum feritin total, akibat keterbatasan sarana laboratorium belum dapat dilakukan pemeriksaan spesifik untuk membedakan subunit feritin H atau sub unit feritin L. Hal ini mengakibatkan sulit diukur pengaruh vitamin C terhadap perubahan kadar feritin apakah melalui peranannya dalam berbagai tahap metabolisme besi atau melalui pengaruhnya sebagai anti inflamasi melalui perubahan reaktan fase akut, termasuk feritin.

Penelitian yang dilakukan Giancaspro, dkk.²² tahun 2000, dengan metode *cross-over trial* dengan vitamin C 500 mg 3 kali seminggu selama 3 bulan, pada 27 pasien dengan feritin > 300 mcg/l, saturasi transferin $< 20\%$, dan hemoglobin < 11 g/dl. Didapatkan pada kelompok I didapatkan penurunan signifikan kadar feritin 572 ± 40 mjd 398 ± 55 mcg/l ($p < 0,01$ dan $p < 0,001$).

Hasil yang kontradiktif didapatkan pada penelitian Gastaldello, *et al*¹⁷, pada 5 pasien hemodialisis dengan kelebihan besi dan resisten eritropoietin dengan vitamin C 500 mg 1 – 3 kali seminggu, setelah 2 – 4 minggu didapatkan hematokrit dan hemoglobin meningkat masing-masing $26,5 \pm 0,7$ g/dl menjadi $32,7 \pm 0,4$ g/dl, dan $8,8 \pm 0,3$ menjadi $10,8 \pm 0,2$ g/dl. Saturasi transferin meningkat $27\% \pm 7$ menjadi $54\% \pm 12\%$ ($p < 0,05$) dan feritin kadarnya tidak berubah.²³ Demikian juga studi yang dilakukan Tarng DC, *et al*.¹³ pada tahun 1998, studi komparatif paralel membandingkan efek pemberian besi intravena dengan vitamin C 300 mg IV terhadap 50 subjek anemia hiporesponsif rHuEPO. Didapatkan pada kelompok vitamin C intravena terjadi penurunan feritin 605 ± 76 menjadi 472 ± 91 ($p < 0,05$) dibandingkan kelompok kontrol dari 738 ± 61 mcg/l menjadi 731 ± 127 mcg/l setelah 8 minggu, tetapi secara statistik penurunan tersebut tidak signifikan.

Selama hemodialisis terjadi penurunan signifikan kadar vitamin C plasma. Pada pasien yang tidak disuplementasi dengan vitamin C ($40 \pm 4\%$), dan kehilangan berlanjut melalui dialisis mengakibatkan penurunan progresif kadar askorbat plasma.²⁴ Deicher, *et al*.²⁵ meneliti 138 orang pasien GGK yang menjalani HD dan mendapatkan 66,7% diantaranya dengan kadar total vitamin C plasma < 60 μ mol/l.

Fumeron, *et al*.¹⁴ tahun 2005 mengatakan bukan hanya terjadi defisiensi vitamin C secara kuantitatif tetapi juga terjadi secara kualitatif. Ditunjukkan pula tidak hanya konsentrasi total vitamin C, tetapi juga bentuk reduksi/bentuk aktif (askorbat) menurun melalui mekanisme yang belum sepenuhnya jelas.

Dewasa ini direkomendasikan 60 mg vitamin C perhari secara oral pada pasien GGK, atau 1 – 1,5 gram vitamin C secara oral perminggu atau 300 mg secara parenteral setiap sesi hemodilisis untuk mengkompensasi kondisi defisiensi subklinis.²⁵ Penelitian ini seharusnya mengukur terlebih dahulu kadar vitamin C total plasma sehingga diketahui pasien apakah betul-betul dalam keadaan defisiensi atau defisiensi subklinis vitamin C sehingga dapat dipakai

dasar penentuan dosis vitamin C yang diperlukan untuk memelihara kadar plasma askorbat yang memadai secara tepat. Akibat keterbatasan fasilitas pada penelitian ini tidak dilakukan pemeriksaan kadar vitamin C total plasma sehingga tidak diketahui status vitamin C plasma penderita sesungguhnya dan mungkin ini juga merupakan salah satu faktor yang mengakibatkan hasil penelitian ini tidak bermakna.

KESIMPULAN

Pemberian vitamin C 500 mg intravena selama 8 minggu tidak dapat menurunkan kadar serum feritin pada pasien GGK yang menjalani HD. Jenis kelamin berpengaruh bermakna terhadap perubahan kadar serum feritin. Disarankan untuk perlu dilakukan penelitian dengan waktu lebih panjang dan metode yang dapat menghilangkan pengaruh variasi jenis kelamin dan umur terhadap perubahan kadar serum feritin. Dan dilakukan pengukuran kadar total vitamin C plasma sebelum perlakuan sehingga dapat ditentukan dosis vitamin C yang tepat.

Perlu penelitian lebih lanjut yang dapat mengendalikan faktor-faktor yang menyebabkan inflamasi persisten derajat rendah seperti membran biokompatibilitas, *AV-shunt*, sindrom uremi, asidosis, sehingga dapat dilihat efek vitamin C terutama terhadap inflamasi pada pasien GGK yang menjalani HD.

DAFTAR RUJUKAN

1. Nolan CR. Strategies for improving long-term survival in patients with ESRD. *Journal American Society of Nephrology* 2005;16: S120-7.
2. Vanholder R, Massy Z. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1048-56.
3. Alan S, Go Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351: 1296-305.

4. Kalantar K. The fascinating but deceptive ferritin: to measure it or not to measure it in chronic kidney disease? *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;45:S9-S18.
5. Horl WH. Optimal treatment of renal anaemia (OPTA): improving the efficacy and efficiency of renal anaemia therapy in Hemodialysis patients receiving intravenous epoetin. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:25-32.
6. Locatelli F. Nutritional-inflammation status and resistance to erythropoietin therapy in Hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:991-8.
7. Wish JB. Assessing iron status: beyond serum ferritin and transferrin saturation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;47:S4-8.
8. Suwitra K. Unpublished. Penyakit ginjal kronik. Denpasar: Divisi Ginjal dan Hipertensi, Bag/SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Unud RSUP Sanglah Denpasar; 2008.
9. Kalantar K, Regidor DL. Time-dependent associations between iron and mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3070-80.
10. Tarnag DC. Erythropoietin and iron: the role of ascorbic acid. *Nephrol Dial Transplant* 2005;5:35-9.
11. Zadeh K, Don BR, Humpreys MH. Serum ferritin is a marker of morbidity and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001;37:564-72.
12. Tarnag DC. Intravenous ascorbic acid as adjuvant therapy for recombinant erythropoietin in hemodialysis patients with hyperferritinemia. *Kidney International* 1999;55:2477-86.
13. Tarnag DC, Hung SC. Effect of intravenous ascorbic acid medication on serum level of soluble transferrin receptor in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2486-93.
14. Fumeron C, Nguyen-Khoa T, Saltiel C, Kebede M, Buisson C, B Dru T, Lacour B. Effects of oral vitamin C supplementation on oxidative stress and inflammation status in Hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2005;20:1874-9.
15. Handelman GJ. Vitamin C deficiency in dialysis patients: are we perceiving the tip of an iceberg? *Nephrol Dial Transplant* 2006;22:328-31.
16. Madiono B, Moeslichan S, Sastroasmoro, Budiman L Purwanto SH. Perkiraan besar sampel. Dalam: Sudigdo S, Sofyan I, editor. *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis*. Jakarta: Binarupa Aksara 2005.p.200-1.
17. Tarnag DC, Huang TP. A parallel, comparative study of intravenous iron versus intravenous ascorbic acid for erythropoietin hyporesponsive anaemia in hemodialysis patients with iron overload. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2867-72.
18. Shahrbanoo K, Taziki O. Effect of intravenous ascorbic acid in hemodialysis patients with anemia and hyperferritinemia. *Saudi Journal Of Kidney Disease and Transplantation* 2008;19:933-6.
19. Goodnough LT. Erythropoietin, iron, and erythropoiesis. *Blood* 2000;93:823.
20. Yilmaz MY. The causes of the inflammation and possible therapeutic options in dialysis patients. *Gülhane Týp Dergisi* 2007;49:271-6.
21. Torti FM, Torti SV. Regulation of ferritin genes and protein. *Blood* 2007;99:10
22. Giansparco, Nuzziello M. Intravenous ascorbic acid in hemodialysis patients with functional iron deficiency: a clinical trial. *J Nephrol* 2000;13:444-9.
23. Gastadello K, Vaeerstraeeten. Resistance to erythropoietin in iron overloaded hemodialysis patients can overcome by ascorbic acid administration. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:44-7.
24. Sullivan JF. Ascorbic acid depletion in patients undergoing chronic hemodialysis. *Journal of Clinical Nutrition* 1998;23:1339-46.
25. Deicherl R, Ziai F, Habicht A. Vitamin C plasma level and response to erythropoietin in patients on maintenance Hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2319-24.