

# Hubungan antara Kadar Serum Kortisol Pagi Hari dan 25-OH Vitamin D pada Anak dengan Sindrom Nefrotik

Adrian Umboh, Valentine Umboh, Ronald Rompies

Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi/RSUP Prof. Dr. R.D. Kandou, Manado

**Latar belakang.** Sindrom nefrotik (SN) adalah penyakit ginjal kronis yang paling sering terjadi pada anak yang diobati dengan kortikosteroid dosis tinggi dan dapat menyebabkan insufisiensi adrenal sekunder, mengakibatkan penurunan kadar kortisol. Proteinuria pada SN secara tidak langsung dapat menyebabkan defisiensi vitamin D yang merupakan faktor risiko terjadinya berbagai penyakit, seperti riketsia, kanker, dan infeksi.

**Tujuan.** Untuk mengetahui hubungan kadar serum kortisol pagi hari dengan kadar 25-OH vitamin D pada anak sindrom nefrotik.

**Metode.** Metode penelitian ini adalah analitik observasional dengan pendekatan potong-lintang pada 30 anak berusia 1-18 tahun dengan sindrom nefrotik yang berobat di Poliklinik Anak RSUD Prof. Dr. R.D. Kandou, Manado.

**Hasil.** Kadar kortisol serum pagi hari pada anak dengan SN ditemukan terendah pada SN resisten steroid, dan tertinggi pada SN sensitif steroid. Subjek dengan insufisiensi vitamin D paling banyak ditemui pada kategori SN resisten steroid. Ditemukan hubungan bermakna yang kuat antara kadar kortisol pagi hari dengan kadar vitamin D, dimana kadar kortisol <3 mg/l memiliki risiko 3,5 kali lebih besar mengalami insufisiensi atau defisiensi vitamin D dibandingkan kadar kortisol yang lebih tinggi.

**Kesimpulan.** Penelitian ini menemukan hubungan bermakna yang kuat antara kadar kortisol pagi hari dengan kadar vitamin D pada anak dengan sindrom nefrotik. **Sari Pediatri** 2022;24(4):217-21

**Kata kunci:** sindrom nefrotik, kortisol, vitamin D

## Association of Morning Serum Cortisol Levels and 25-OH Vitamin D in Children with Nephrotic Syndrome

Adrian Umboh,<sup>1</sup> Valentine Umboh,<sup>1</sup> Ronald Rompies<sup>1</sup>

**Background.** Nephrotic syndrome (NS) is the most common chronic kidney disease in children, treated with high doses of corticosteroids which could lead to secondary adrenal insufficiency, resulting in decreased cortisol levels. Proteinuria in NS can indirectly lead to vitamin D deficiency, a risk factor for various diseases, such as rickets, cancer, and infections.

**Objective.** To determine association of morning serum cortisol levels with 25-OH vitamin D levels in children with nephrotic syndrome.

**Methods.** This study used observational analytics with a cross-sectional approach on 30 children between 1-18 years old with nephrotic syndrome treated at Pediatric Polyclinic of RSUD Prof. Dr. R.D. Kandou, Manado.

**Result.** Morning serum cortisol levels in children with nephrotic syndrome were found to be lowest in steroid-resistant NS, and highest in steroid-sensitive NS. Subjects with vitamin D insufficiency were mostly found in steroid resistant SN group. A strong significant association was found between morning cortisol levels and vitamin D levels, where cortisol levels <3 mg/l had 3.5 times greater risk of vitamin D insufficiency or deficiency than higher cortisol levels.

**Conclusion.** This study found a strong significant association between morning cortisol levels and vitamin D levels in children with nephrotic syndrome. **Sari Pediatri** 2022;24(4):217-21

**Keywords:** nephrotic syndrome, cortisol, vitamin D

---

**Alamat korespondensi:** Adrian Umboh. Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Sam Ratulangi/RSUP Prof. Dr. R.D. Kandou, Bahu, Kec. Malalayang, Kota Manado, Sulawesi Utara, Manado. Email: [umbohadrian@yahoo.com](mailto:umbohadrian@yahoo.com).

Sindrom nefrotik (SN) adalah penyakit ginjal yang terjadi akibat peningkatan permeabilitas dari glomerular filtration barrier dan ditandai oleh proteinuria, hipoalbuminemia, edema, dan hiperkolesteremia. Insidensi sindrom nefrotik pada anak diperkirakan sekitar 2-7 per 100.000 anak per tahun.<sup>1,2</sup> Insiden SN lebih tinggi di negara berkembang daripada di negara maju. Di Indonesia dilaporkan 6 per 100.000 per tahun pada anak berusia kurang dari 14 tahun. Perbandingan anak laki-laki dan perempuan 2:1.<sup>3</sup>

Anak-anak dengan SN diterapi dengan steroid sebagai pengobatan lini pertama saat terdiagnosis dan setiap mengalami relaps. Penggunaan steroid dalam jangka panjang berkaitan dengan dengan perubahan perilaku termasuk depresi, kecemasan, agresi, dan/atau gangguan tidur.<sup>4</sup> Selain itu, penggunaan steroid jangka panjang juga diketahui mengakibatkan terjadinya efek samping berupa insufisiensi adrenal sekunder. Beberapa penelitian telah melaporkan terjadinya insufisiensi adrenal pada anak dengan sindrom nefrotik, dengan angka kejadian berkisar antara 35-40%.<sup>5,6</sup>

Tingkat sekresi fisiologis steroid endogen adalah 6 mg/m<sup>2</sup>/hari sehingga dosis steroid eksogen harus melebihi tingkat sekresi ini (8-10 mg/m<sup>2</sup>/hari) karena kadar steroid akan berkurang oleh asam lambung dan metabolisme di hati. Supresi aksis hipotalamus-hipofisis tergantung pada durasi terapi, dosis kumulatif, dan potensi kortikosteroid yang digunakan. Insufisiensi adrenal sentral yang mencakup insufisiensi adrenal sekunder dan tersier terjadi karena gangguan produksi atau gangguan kerja ACTH dan dapat terjadi pada anak yang mendapat kortikosteroid dosis tinggi dan durasi yang lama. Semua jenis adrenal insufisiensi akan menyebabkan kadar kortisol yang rendah.<sup>4</sup>

Manifestasi klinis dari SN yang utama adalah proteinuria. Proteinuria akan menyebabkan manifestasi klinis lainnya, seperti edema, hipoalbuminemia, dan hiperkolesterolemia. Kondisi hipoalbuminemia menyebabkan hipokalsemia karena kalsium serum berikatan dengan protein (terutama albumin).<sup>3</sup> Proteinuria yang hilang termasuk vitamin D *binding* protein (VDBP) yang menyebabkan terjadinya defisiensi vitamin D.<sup>7</sup>

Defisiensi vitamin D pada anak dan remaja merupakan masalah kesehatan yang penting baik di negara maju maupun negara berkembang. Telah diketahui bahwa defisiensi vitamin D merupakan suatu faktor risiko terjadinya berbagai keadaan, seperti riketsia, berbagai kanker, penyakit autoimun, penyakit

sistem kardiovaskular, dan penyakit infeksi.<sup>8</sup> Angka kejadian defisiensi 25-hidroksi vitamin D (25(OH)D) pada anak dan dewasa di seluruh dunia mencapai 30%-80%.<sup>9,10</sup> Di Indonesia, dari 276 sampel anak usia 1-12,9 tahun didapatkan 45,1% insufisiensi, 49,3% inadkuat dan hanya 5,6% dengan kadar vitamin D adekuat, tidak ditemukan perbedaan bermakna antara sampel di desa dan kota.<sup>11</sup> Penelitian potong lintang yang dilakukan di Jakarta menunjukkan bahwa kejadian insufisiensi 25(OH)D pada anak usia 7-12 tahun adalah 75,8%.<sup>12</sup>

Hingga saat ini, penelitian mengenai hubungan antara kadar kortisol serum pagi hari dengan 25-OH vitamin D pada anak dengan sindrom nefrotik sejauh pengetahuan peneliti belum pernah dilakukan sebelumnya. Berdasarkan paparan data di atas peneliti ingin mengetahui hubungan kadar kortisol serum pagi hari dengan kadar 25-OH vitamin D pada anak dengan SN.

## Metode

Metode penelitian ini adalah observasional analitik dengan pendekatan potong lintang pada kasus SN pada anak. Penelitian ini dilakukan di poliklinik anak subdivisi nefrologi RSUP Prof. Dr. R.D. Kandou, Manado pada Maret 2022 – Oktober 2022. Pemeriksaan laboratorium dilakukan di Laboratorium Prodia Manado.

Populasi penelitian adalah anak usia 1 tahun hingga usia <18 tahun yang datang ke Poliklinik Anak RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou, Manado dengan diagnosis SN. Kriteria inklusi adalah anak berusia 1-18 tahun, memenuhi kriteria diagnosis SN, dan orang tua menandatangani persetujuan untuk ikut serta dalam penelitian. Pengambilan sampel menggunakan teknik *consecutive sampling*.

Analisis deskriptif digunakan untuk karakterisasi data. Analisis bivariat yang digunakan adalah analisis regresi linear dan logistik. Nilai signifikansi yang digunakan adalah  $p < 0,05$ .

## Hasil

Dari 33 anak berusia 1-18 tahun yang memenuhi kriteria penelitian, 3 anak disingkirkan karena menolak dilakukan pemeriksaan laboratorium sehingga

didapatkan 30 anak yang memenuhi kriteria untuk dijadikan sampel penelitian. Sampel penelitian terdiri dari 21 anak laki-laki (70%) dan 9 anak perempuan (30%). Karakteristik subjek penelitian tertera pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian

	n	%	Rerata	SB	Median
Jenis kelamin					
Laki-laki	21	70			
Perempuan	9	30			
Usia (tahun)			12,1	4,4	
Onset (tahun)			11,1	4,1	
Diagnosis SN					
Remisi	2	6,7			
Relaps	9	20,0			
Resisten steroid	12	40,0			
Sensitif steroid	7	2,3			
Kortisol (mcg/dL)			4,5	2,72	3,9
Supresi adrenal	9	30			

Rerata usia sampel adalah 12,1 tahun ( $\pm 4,4$  tahun). Sebanyak 40% merupakan SN resisten steroid, 20% SN relaps, 6,7% SN remisi, dan 2,3% SN sensitif steroid. Rerata kadar kortisol pagi hari adalah 4,5 mcg/dL ( $\pm 2,72$  mcg/dL). Sebanyak 30% subjek mengalami supresi adrenal.

Berdasarkan hasil pemeriksaan kadar kortisol serum pagi hari (Tabel 2), didapatkan kadar kortisol serum terendah pada pasien SN resisten steroid sebesar 0,8 mcg/dL, dengan kadar tertinggi pada pasien SN sensitif steroid sebesar 12,3 mcg/dL. Rerata kadar kortisol serum pagi hari sebesar 4,5 mcg/dL, dengan SB 2,72 mcg/dL dan median 3,9 mcg/dL. Didapatkan pula 9 dari 39 anak (30%) dengan hasil di bawah 3 mcg/dL yang merupakan indikasi terjadinya supresi kelenjar adrenal. Dari 9 anak ini, 5 di antaranya merupakan SN resisten steroid, 2 anak SN relaps, dan 1 anak SN sensitif steroid.

Berdasarkan klasifikasi gangguan kadar vitamin D, pada kelompok SN sensitif steroid, 85,7% memiliki kadar vitamin normal dan 14,4% mengalami

insufisiensi vitamin D. Pada SN remisi, 100% subjek memiliki kadar vitamin D normal. Pada SN relaps, 87,5% memiliki kadar vitamin D normal dan 12,5% memiliki insufisiensi vitamin D. Pada SN resisten steroid, sebanyak 50% memiliki kadar vitamin D normal, 33,3% insufisiensi vitamin D, dan 16,7% mengalami defisiensi vitamin D. Secara keseluruhan subjek dengan SN, 73,3% memiliki kadar vitamin D normal, 16,7% mengalami insufisiensi vitamin D, dan 6,7% mengalami defisiensi vitamin D (Tabel 3).

Tabel 2. Distribusi karakteristik kadar kortisol serum pagi hari

Diagnosis SN	Kadar kortisol serum (mcg/dL)				
	Rerata	SB	Median	Min	Maks
Sensitif steroid (n=7)	6,73	3,53	6,25	2,8	12,3
Remisi (n=2)	3,3	-	-	3,3	3,3
Relaps (n=9)	4,53	2,52	5,2	1,0	7,4
Dependen steroid (n=0)	-	-	-	-	-
Resisten steroid (n=12)	3,26	1,59	2,9	0,8	6,0
Total (n=24)	4,5	2,72	3,9	0,8	12,3

Tabel 3. Kadar vitamin D berdasarkan jenis SN

SN	Defisiensi <sup>a</sup>	Insufisiensi <sup>b</sup>	Normal <sup>c</sup>
Sensitif steroid (n=7)	-	1 (14,4%)	6 (85,7%)
Remisi (n=2)	-	-	2 (100%)
Relaps (n=9)	-	1 (12,5%)	8 (87,5%)
Dependen steroid (n=0)	-	-	-
Resisten steroid (n=12)	2 (16,7%)	4 (33,3%)	6 (50%)
Total (n=24)	2 (6,7%)	6 (20%)	22 (73,3%)

<sup>a</sup> Defisiensi, jika kadar vitamin D <20 ng/ml.

<sup>b</sup> Insufisiensi, jika kadar vitamin D 21-29 ng/ml.

<sup>c</sup> Kadar vitamin D normal : 30-100 ng/ml.

Kadar kortisol pagi hari diklasifikasikan menjadi

Tabel 4. Hubungan kadar kortisol serum dengan kadar vitamin D

Kortisol		Kadar vitamin D (%)		Total	p	OR (95% CI)
		Insufisiensi dan defisiensi	Normal			
Supresi adrenal (<3 mcg/dL)	Supresi adrenal (<3 mcg/dL)	7 (23,3)	2 (6,7)	9 (30)	0,015	3,5 (1,3-8,4)
	Non-supresi adrenal (>3 mcg/dL)	1 (3,3)	21 (70)	21 (70)		
Total	Total	8 (26,7)	22 (73,3)	30 (100)		

kategori supresi adrenal (<3 mg/l) atau tanpa supresi adrenal (>3 mg/l) dan kadar vitamin D diklasifikasikan menjadi kelompok normal serta kelompok insufisiensi dan defisiensi. Hasil analisis dengan Uji Fisher Exact dan korelasi Gamma menyatakan terdapat hubungan bermakna yang kuat antara kadar kortisol dengan kadar vitamin D ( $p = 0,015$ ). Hubungan kedua variabel ini memiliki OR = 3,5 (CI 95%: 1,3 – 8,4) (Tabel 4).

## Pembahasan

Sindrom nefrotik merupakan penyakit ginjal dengan prevalensi terbanyak pada anak yang ditandai dengan gejala proteinuria masif, edema, hipoalbuminemia dan dapat disertai hiperkolesterolemia. Sebagian besar SN pada anak diakibatkan oleh idiopatik dan lebih sering terjadi pada anak laki-laki dibandingkan anak perempuan dengan perbandingan 2:1.<sup>1-3</sup> Sindrom nefrotik dapat terjadi pada semua usia, tetapi paling banyak terjadi pada anak usia 1,5 hingga 6 tahun. Insidensi SN di Asia adalah 9 sampai 16 kasus per 100.000 anak dan di Indonesia dilaporkan 6 kasus per 100.000 anak yang berusia 14 tahun.<sup>3,9</sup>

Pada penelitian ini didapatkan 30 anak dengan SN terdiri dari 21 anak laki-laki (70%) dan 9 anak perempuan (30%), dengan rasio 2,3:1, dengan usia onset 7-15 tahun. Distribusi jenis kelamin pasien SN secara keseluruhan memperlihatkan jumlah pasien SN pada anak laki-laki lebih banyak dibandingkan dengan perempuan. Temuan ini serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh Safaei dkk<sup>13</sup> pada 44 anak- dengan SN idiopatik, dan terlihat dari data demografis bahwa 29 anak (65,9%) berjenis kelamin laki-laki dan 15 anak (34,1%) berjenis kelamin perempuan.

Usia onset pasien SN pada penelitian ini berkisar antara 7-15 tahun., Temuan ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Albar dkk<sup>7</sup> yang dilakukan di Makassar pada 142 kasus SN pada anak, dengan onset termuda berusia 1 tahun dan tertua berusia 17 tahun.

Dalam penelitian ini didapatkan adanya penurunan kadar kortisol serum pagi hari pada anak SN, dengan nilai rerata 4,5 mcg/dL, dan median 3,9 mcg/dL. Kadar kortisol serum terendah didapatkan pada penderita SN resisten steroid sebesar 0,8 mcg/dL, dengan kadar tertinggi pada penderita SN sensitif steroid sebesar 12,3 mcg/dL. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Barra dkk<sup>14</sup> melaporkan kadar kortisol

serum pagi hari pada anak dan remaja sehat, setelah disesuaikan dengan usia dan jenis kelamin, didapatkan rentang antara 2,97–23,4 mcg/dL.

Pada subjek penelitian didapatkan sebagian besar (73,3%) memiliki kadar vitamin D normal. Subjek dengan kadar vitamin D yang termasuk dalam insufisiensi (21-29 ng/ml) paling banyak ditemui pada kategori SN resisten steroid. Selain itu, subjek dengan kadar vitamin D yang termasuk dalam defisiensi (<20 ng/ml) hanya ditemui pada kelompok SN resisten steroid dan tidak ditemui pada SN sensitif steroid dan SN relaps. Temuan ini serupa dengan penelitian oleh Yousefichaijan dkk<sup>15</sup> yang menyebutkan bahwa sebanyak 79% pasien anak dengan SN resisten steroid mengalami defisiensi vitamin D, sedangkan pada SN sensitif steroid hanya ditemukan sebesar 17%.

Pada analisis korelasi ditemui bahwa terdapat hubungan bermakna yang kuat antara kadar kortisol pagi hari dengan kadar vitamin D, dimana kadar kortisol <3 mg/l berisiko 3,5 kali lebih besar mengalami insufisiensi atau defisiensi vitamin D dibandingkan kadar kortisol yang lebih tinggi. Kadar kortisol <3 mg/l atau termasuk dalam supresi kelenjar adrenal lebih banyak ditemui pada SN resisten steroid, yang diketahui mengonsumsi prednison dengan durasi lebih lama dibandingkan SN jenis lain.

Hubungan antara kadar kortisol pagi hari dengan vitamin D pada sindrom nefrotik belum banyak diteliti. Penelitian oleh Alejandro dkk<sup>16</sup> menyebutkan bahwa kortikosteroid memiliki efek meningkatkan reseptor vitamin D (vitamin-D receptor [VDR]) sehingga memiliki peran dalam meregulasi metabolisme vitamin D. Kadar kortisol yang rendah dapat menyebabkan kurangnya reseptor vitamin D sehingga menurunkan kadar vitamin D dalam darah.

## Kesimpulan

Hasil penelitian ini memberikan gambaran hubungan antara kadar kortisol serum pagi hari dengan kadar vitamin D pada anak SN. Kadar kortisol serum pagi hari pada anak SN didapatkan nilai rerata 4,5 mcg/dL, dengan kadar terendah pada SN resisten steroid, dan tertinggi pada SN sensitif steroid. Sebagian besar kasus SN (73,3%) memiliki kadar vitamin D normal. Subjek dengan insufisiensi kadar vitamin D (21-29 ng/ml) paling banyak ditemui pada kategori SN resisten steroid.

Hubungan bermakna yang kuat ditemukan antara kadar kortisol pagi hari dengan kadar vitamin D. Kadar kortisol <3 mg/L berisiko 3,5 kali lebih besar mengalami kekurangan atau defisiensi vitamin D dibandingkan kadar kortisol yang lebih tinggi. Oleh karena itu, peneliti menyarankan pemeriksaan kortisol serum pagi hari pada anak SN yang sudah mendapatkan terapi prednison jangka panjang (>4 minggu), pemeriksaan vitamin D terutama pada SN resisten steroid, dan suplementasi vitamin D sebagai tatalaksana rutin pada kasus SN resisten steroid.

## Daftar pustaka

1. El Bakkali L, Rodrigues Pereira R, Kuik DJ, Ket JCF, van Wijk JAE. Nephrotic syndrome in The Netherlands: a population-based cohort study and a review of the literature. *Pediatr Nephrol* 2011;26:1241-6.
2. McKinney PA, Feltbower RG, Brocklebank JT, Fitzpatrick MM. Time trends and ethnic patterns of childhood nephrotic syndrome in Yorkshire, UK. *Pediatr Nephrol* 2001;16:1040
3. Trihono PP, Alatas H, Tambunan T, Pardede SO. Konsensus tatalaksana sindrom nefrotik idiopatik pada anak. Edisi-2. Jakarta: Badan Penerbit IDAI;2012.h.1-22.
4. Khullar S, Banh T, Vasilevska-Ristovska J, dkk. Impact of steroids and steroid-sparing agents on quality of life in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2021;36:93-102.
5. Abu Bakar K, Khalil K, Lim YN, dkk. Adrenal Insufficiency in Children with Nephrotic Syndrome on Corticosteroid Treatment. *Front Pediatr* 2020;8:164.
6. Mantan M, Grover R, Kaushik S, Yadav S. Adrenocortical suppression in children with nephrotic syndrome treated with low-dose alternate day corticosteroids. *Indian J Nephrol* 2018;28:203-8.
7. Selewski DT, Chen A, Shatat IF, dkk. Vitamin D in incident nephrotic syndrome: a Midwest pediatric nephrology consortium study. *Pediatr Nephrol* 2016;31:465-472.
8. Sismanlar T, Aslan AT, Gulbahar O, Ozkan S. The effect of vitamin D on lower respiratory tract infections in children. *Turk Pediatri Ars* 2016;51:94-9.
9. Saintonge S, Bang H, Gerber LM. Implications of a new definition of vitamin D deficiency in a multiracial US adolescent population: The national health and nutrition examination survey III. *Pediatrics* 2009;123:797-803.
10. Lips P. Worldwide status of vitamin D nutrition. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;121:297-300.
11. Schaafsma A, Deurenberg P, Calame W, van den Heuvel EG, van Beusekom C, Hautvast J, dkk. Design of the South East Asian Nutrition Survey (SEANUTS): a four-country multistage cluster design study. *Br J Nutr* 2013;110:2-10.
12. Soesanti F, Pulungan A, Tridjaja B. Vitamin D profile in healthy children aged 7-12 years old in Indonesia. *Int J Pediatr Endocrinol* 2013;1:167-75.
13. Safaei AASL, Maleknejad S. Temuan klinis dan laboratorium dan respon terapeutik pada anak-anak dengan sindrom nefrotik. *India J Nephrol* 2010;20:68-71.
14. Barra CB, Silva IN, Rodrigues TMB, Santos JLS, Colosimo EA. Kadar kortisol basal serum pagi hari dipengaruhi oleh usia dan maturasi pubertas pada anak usia sekolah dan remaja. *Horm Res Paediatr* 2015;83:55.
15. Yousefichaijan P, Eghbali A, Khosrobeigi A, Taherahmadi H, Rafiei M. Status vitamin D pada anak dengan sindrom nefrotik. *J Kompr Ped* 2018;9:e12.
16. Alejandro A. Hidalgo, Donald L. Trumpc, dan Candace S. Johnsona. Regulasi Glukokortikoid Reseptor Vitamin D. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010 121:372-5.