



DEFISIENSI VITAMIN D DAN PENYAKIT ARTERI PERIFER PADA PASIEN PENYAKIT GINJAL KRONIK STADIUM AKHIR

Asep Novi Taufiq Firdaus¹, Ari Yulistianingsih²

¹Program Studi Ilmu Keperawatan, Universitas Muhammadiyah Cirebon

²Program Studi Gizi, Universitas Muhammadiyah Cirebon

asepnovitaufiq@umc.ac.id, ari_yulistianingsih@umc.ac.id

Abstrak

Pasien penyakit gagal ginjal kronik cenderung mengalami defisiensi vitamin D akibat hilangnya protein dan zat gizi mikro selama dialisis. Vitamin D berperan dalam peningkatan produksi *angiotension converting enzyme-2* sehingga mengurangi kelebihan angiotensin II yang memiliki efek merugikan pada sistem kardiovaskular. Kekurangan vitamin D dan kerusakan fungsi ginjal pada pasien gagal ginjal kronik menyebabkan ketidakmampuan ginjal dalam mengaktivasi vitamin D sehingga mengakibatkan permasalahan pada sistem kardiovaskular salah satunya adalah penyakit arteri perifer (PAP). Riset ini bertujuan untuk menganalisis hubungan defisiensi vitamin D dengan PAP pada pasien gagal ginjal kronik stadium akhir. Riset ini menggunakan metode penelitian *cross-sectional* yang dilaksanakan pada 24 subjek pasien gagal ginjal kronik stadium akhir di RSUD Arjawinangun Kabupaten Cirebon dengan melakukan pemeriksaan kadar serum vitamin D dan pengukuran skor *ankle brachial index* (ABI) untuk menilai adanya PAP. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pasien hemodialisis yang mengalami defisiensi vitamin D memiliki skor ABI rendah sebanyak 40%, sedangkan pasien yang mengalami insufisiensi vitamin D memiliki skor ABI rendah sebanyak 53,3%. Hasil penelitian menunjukkan, bahwa tidak ada hubungan antara defisiensi vitamin D dengan PAP pada pasien gagal ginjal kronik stadium akhir ($p=0,228$).

Kata Kunci: *defisiensi vitamin d, penyakit arteri perifer (PAP), penyakit ginjal kronik stadium akhir*

Abstract

Patients with chronic kidney disease tend to experience vitamin D deficiency due to loss of protein and micronutrients during dialysis. Vitamin D plays a role in increasing the production of angiotension converting enzyme-2 thereby reducing excess angiotensin II which has detrimental effects on the cardiovascular system. Vitamin D deficiency and damage to kidney function in patients with chronic kidney failure cause the kidneys to be unable to activate vitamin D, resulting in problems in the cardiovascular system, one of which is peripheral arterial disease (PAP). This research aims to analyze the relationship between vitamin D deficiency and PAP in patients with end-stage renal disease. This research used a cross-sectional research method carried out on 24 subjects with end-stage renal disease at Arjawinangun Hospital, Cirebon Regency by examining serum vitamin D levels and measuring ankle brachial index (ABI) scores to assess the presence of PAP. The results of the study showed that hemodialysis patients who experienced vitamin D deficiency had a low ABI score of 40%, while patients who experienced vitamin D insufficiency had a low ABI score of 53.3%. The results of the study showed that there was no relationship between vitamin D deficiency and PAP in patients with end-stage renal disease ($p=0.228$).

Keywords: *vitamin d deficiency, peripheral artery disease, end-stage renal disease*

@Jurnal Ners Prodi Sarjana Keperawatan & Profesi Ners FIK UP 2024

✉Corresponding author :

Address : Watubelah Sumber, Cirebon, 45611, Indonesia

Email : asepnovitaufiq@umc.ac.id

Phone : 081317484400

PENDAHULUAN

Gagal ginjal kronik atau *End Stage Renal Disease* (ESRD) merupakan gangguan fungsi ginjal yang progresif dan *irreversible* dimana kemampuan tubuh gagal untuk mempertahankan metabolisme dan keseimbangan cairan dan elektrolit. Gagal ginjal kronik membutuhkan penggunaan terapi pengganti (dialisis atau transplantasi ginjal) dalam kondisi yang mengancam jiwa (Gusev *et al.*, 2021). Prevalensi gagal ginjal kronik mencapai 11-13% di dunia (Faria and de Pinho, 2021) sedangkan di Indonesia prevalensi gagal ginjal kronik meningkat dari tahun 2013 sebanyak 2% dan tahun 2018 sebanyak 3,8% (Kemenkes RI, 2018).

Vitamin D merupakan vitamin larut lemak yang diproduksi secara endogen di dalam kulit tergantung paparan sinar matahari. Sebanyak 90% individu memproduksi vitamin D melalui mekanisme ini, tetapi 10% yang lainnya diperoleh dari asupan makanan dan suplemen (Göring, 2018). Pada pasien gagal ginjal kronik, proses pengaktifan vitamin D mengalami gangguan (Negrea, 2019) sehingga cenderung mengalami defisiensi vitamin D (Quarles, 2012) (Jean, Souberbielle and Chazot, 2017). Pasien gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisis mempunyai penurunan asupan vitamin D dan penurunan sintesis kulit karena peningkatan pigmen melanin sehingga berdampak pada defisiensi vitamin D (Krassilnikova, 2014) (Restrepo Valencia CA, 2016). Kekurangan vitamin D pada pasien gagal ginjal kronik dikaitkan dengan proteinuria, depresi (Jhee *et al.*, 2017) (GÖKALP, AYDIN ÇİL and YAYLA, 2021), progresivitas penyakit (Aggarwal *et al.*, 2015) dan faktor risiko penyakit kardiovaskular (Satirapoj *et al.*, 2013) (Martínez-López *et al.*, 2018).

Uji eksperimental pada hewan coba melaporkan bahwa vitamin D memiliki pengaruh kardiovaskular, seperti inhibisi proliferasi kardiomyosit, stimulasi proliferasi sel otot pembuluh darah, stimulasi ekspresi *vascular endothelial growth factor* (VEGF), inhibisi sistem renin-angiotension-aldosteron (RAAS), dan sekresi peptida natriuretik (Hiemstra *et al.*, 2019). Baik pada hewan maupun manusia ditemukan bahwa aktivasi vitamin D akan secara langsung menghambat pembentukan angiotensin I dan angiotensin II di ginjal, jantung, dan arteri renalis (Latic and Erben, 2020). Selain itu, kekurangan vitamin D dapat menurunkan produksi *angiotensin converting enzyme-2*, sehingga akan menyebabkan peningkatan angiotensin II yang memiliki efek merugikan pada sistem kardiovaskular (Latic and Erben, 2020) (McMullan *et al.*, 2016).

PAP merupakan salah satu penyebab kematian karena penyakit kardiovaskular terbanyak dengan peningkatan prevalensi

sebanyak 82,1% pada tahun 2015. Pada penyakit ini terjadi penyempitan arteri yang disebabkan oleh lesi aterosklerosis pada ekstremitas tubuh bagian bawah. Plak aterosklerosis mengurangi aliran darah yang mengakibatkan penurunan oksigenasi menyebabkan nyeri saat berjalan, nyeri iskemik saat istirahat, gangren dan amputasi pada stadium lanjut. PAP biasanya ditemui pada pasien gagal ginjal kronik karena rentan mengalami aterosklerosis (Johansen *et al.*, 2021) (Arinze *et al.*, 2019). Selain itu, pasien gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisis berisiko 10-12 kali menderita PAP (Hishida, Menez and Matsushita, 2020) (Bourrier *et al.*, 2020).

Studi meta-analisis pernah dilaporkan oleh Iannuzzo (Iannuzzo *et al.*, 2018) dengan hasil terdapat penurunan kadar vitamin D pada pasien PAP. Studi analisis yang sama juga pernah dilaporkan oleh Yuan (Yuan *et al.*, 2019) pada pasien diabetes mellitus tipe 2 dengan hasil penurunan kadar vitamin D serum berhubungan dengan peningkatan risiko PAP. Keunggulan studi ini menggunakan statistik nomogram untuk mengkaji risiko penyakit arteri perifer pada pasien diabetes mellitus tipe 2 yang bisa digunakan oleh paramedis untuk menginformasikan bagaimana risiko perkembangan PAP pada pasien. Namun, keterbatasan pada studi ini adalah menggunakan rancangan *cross-sectional* sehingga tidak dapat mengendalikan variabel perancu, hanya dilakukan pada pasien di rumah sakit tertentu, dan jumlah sampel yang digunakan sedikit.

Namun, hasil yang berbeda dilaporkan oleh Wang (Wang *et al.*, 2020) bahwa defisiensi vitamin D tidak berhubungan dengan PAP melainkan kadar HbA1c berhubungan dengan kejadian PAP pada pasien lansia yang mengalami diabetes mellitus tipe 2. Kelebihan studi ini adalah adanya pemeriksaan HbA1c yang dapat menggambarkan tren pada pasien diabetes mellitus tipe 2. Keterbatasan studi ini adalah hanya dilakukan pada pasien China sehingga tidak dapat menggambarkan populasi secara umum. Selain itu, studi ini juga tidak melakukan pengambilan data penggunaan obat-obatan yang mungkin berpengaruh terhadap hasil penelitian. Kemudian satu tahun berikutnya dikembangkan oleh Ozgur (Özgür, 2021) pada pasien gagal ginjal stadium 2-4 dengan hasil terdapat penurunan kadar vitamin D serum dan peningkatan prevalensi PAP dan albuminuria. Kelebihan studi tersebut mengidentifikasi pengaruh skor ABI, penanda PAP asimtomatik, dan kadar vitamin D terhadap mortalitas. Keterbatasan pada studi yaitu hanya dilakukan pada sampel yang sedikit dan terbatas pada pasien gagal ginjal sehingga tidak dapat menggambarkan populasi secara umum.

Studi pada pasien diabetes mellitus tipe 2 yang dilaporkan oleh Singh (Prem Singh *et al.*, 2022) dengan hasil bahwa sebagian pasien PAP mempunyai kategori defisiensi vitamin D dan kadar HbA1c yang tinggi. Selain itu, pemberian

suplemen vitamin D3 secara oral dan dosis tinggi tidak mempengaruhi perubahan parameter inflamasi. Kelebihan studi ini merupakan studi eksperimental, sedangkan keterbatasannya menggunakan jumlah sampel terlalu kecil dan hanya dilakukan pada pasien yang dirawat pada satu rumah sakit. Selanjutnya studi pada pasien gagal ginjal yang tidak menjalani hemodialisis dilaporkan oleh Lee (Lee *et al.*, 2022) dengan hasil bahwa penurunan kadar vitamin D serum merupakan penanda kekakuan arteri perifer pada pasien lansia yang mengalami gagal ginjal stadium 3-5. Kelebihan studi ini dilakukan pemeriksaan penanda inflamasi, sedangkan keterbatasannya hanya dilakukan pada pasien yang tidak menjalani hemodialisa sehingga tidak diteliti faktor penarikan protein pada saat dialisa dan asupan makan.

Penelitian yang kami lakukan sebelumnya menemukan bahwa aktivitas latihan fisik dapat memberikan pengaruh pada adekuasi dialisa, hal ini disebabkan karena latihan fisik yang teratur dapat memperlancar peredaran darah sehingga proses dialisa dapat maksimal (Novi Taufiq Firdaus, Waluyo and Jumaiyah, 2022). Kelebihan penelitian kami adalah studi pertama yang menganalisis latihan fisik secara teratur pasien hemodialisa pada saat jeda waktu pelaksanaan hemodialisa. Namun demikian masih terdapat kekurangan yaitu masih terbatas pada pasien hemodialisa yang sudah dilakukan operasi pemasangan AV shunt sehingga pada pasien yang memiliki akses femoral atau *catheter double lumen* (CDL) teranalisis. Selain itu, variabel perancu gangguan kardiovaskular seperti aterosklerosis dan penyakit arteri perifer (PAP) belum dianalisis. Kebaruan penelitian yang akan dilaksanakan adalah masih terbatasnya penelitian mengenai kadar vitamin D dengan PAP pada pasien gagal ginjal kronik sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut.

Diagnosis status vitamin D pada pasien gagal ginjal kronik menjadi hal yang penting dilakukan untuk mengembangkan upaya preventif dalam mengurangi angka PAP. Pemantauan asupan vitamin D pada pasien gagal ginjal kronik perlu dilakukan untuk mengetahui kecukupan asupan vitamin D. Penelitian mengenai dampak defisiensi vitamin D terhadap gangguan jantung sudah banyak dilakukan. Namun, penelitian mengenai dampak defisiensi vitamin D terhadap sistem peredaran darah tepi masih terbatas. Oleh karena itu, perlu dilakukan kajian lebih lanjut mengenai kadar vitamin D serum dengan PAP pada pasien gagal ginjal kronik melalui pendekatan *cross-sectional*.

METODE

Riset ini merupakan studi analitik kuantitatif menggunakan metode *cross-sectional* yang dilaksanakan di Ruang Hemodialisa RSUD

Arjawinangun Kabupaten Cirebon pada 24 subjek pasien gagal ginjal yang melakukan hemodialisa rutin di RSUD Arjawinangun. Tahapan penelitian terdiri dari tahapan persiapan dan pelaksanaan penelitian. Tahapan persiapan meliputi pengajuan *Ethical Clearance* di Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUD Gunung Jati Cirebon, pengajuan izin penelitian di Kesbangpol dan RSUD Arjawinangun. Selanjutnya, persiapan instrumen penelitian meliputi pencetakan formulir *inform consent* atau Persetujuan Setelah Penjelasan (PSP).

Pelaksanaan penelitian dimulai dengan mempersiapkan alat skrining awal dengan melakukan kalibrasi pada *spygmanometer* dan *ultrasound dopler*. Setelah persiapan alat, selanjutnya melakukan sosialisasi penelitian pada responden. Responden yang bersedia selanjutnya menandatangani formulir *inform consent* atau PSP. Skrining awal responden dilakukan melalui pengukuran penyakit arteri perifer melalui prosedur *Ankle Brachial Index* (ABI) dengan cara mengukur tekanan sistolik pada kaki (arteri dorsalis pedis atau arteri tibialis posterior) dibandingkan dengan tekanan sistolik pada arteri brachialis. Pasien dikategorikan normal apabila skor ABI 0,9-1,3; rendah <0,9; dan tinggi >1,3 (Alves-Cabrato *et al.*, 2020). Skrining lanjutan dilakukan dengan mengukur kadar vitamin D 25-OH melalui pengambilan sampel darah vena menggunakan metode ELISA (*Enzyme linked immunosorbent assay*). Pasien dikategorikan sebagai defisiensi apabila kadar vitamin D dalam darah sebesar <20 ng/ml, insufisiensi 20-30 ng/ml, dan optimal > 30 ng/ml (Stoffers, Weber and Levine, 2022).

Pengolahan data dilakukan melalui analisis univariat dan bivariat. Analisis univariat bertujuan untuk menjelaskan atau mendeskripsikan karakteristik subyek meliputi kategori vitamin D dan kategori penyakit arteri perifer (PAP) selama penelitian yang disajikan dalam bentuk distribusi frekuensi dan persentase dari tiap variabel. Analisis bivariat bertujuan untuk mengetahui hubungan atau korelasi masing-masing variabel. Analisis data menggunakan uji normalitas terlebih dahulu untuk menemukan uji statistik yang akan digunakan yaitu parametrik atau non-parametrik. Setelah itu untuk menentukan uji hubungan antara defisiensi vitamin D dengan kejadian PAP maka menggunakan uji *fisher-exact*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil skrining menunjukkan bahwa subjek berjenis kelamin laki-laki sebanyak 14 (58,3%) dan berjenis kelamin perempuan sebanyak 10 (41,7%). Subjek yang memiliki kategori defisiensi vitamin D sebanyak 9 (37,5%) subjek, kategori insufisiensi sebanyak 11 (45,8%) subjek, dan kategori optimal sebanyak 4 (16,7%) subjek. Selain itu, melalui pemeriksaan skor ABI diketahui sebanyak 15 (62,5%) subjek memiliki

skor ABI rendah, 9 (37,5%) subjek memiliki skor ABI normal, dan tidak ada subjek yang memiliki skor ABI tinggi (Tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik Subjek

Karakteristik	n	%
Jenis kelamin		
Laki-laki	14	58,3
Perempuan	10	41,7
Vitamin D (25-OH)		
Defisiensi (<20ng/ml)	9	37,5%
Insufisiensi (20-30 ng/ml)	11	45,8%
Optimal (>30 ng/ml)	4	16,7%
Skor ABI		
Rendah (<0,9)	15	62,5%
Normal (0,9-1,3)	9	37,5%
Tinggi (>1,3)	0	0%

Tabel 2 menunjukkan, bahwa subjek yang mengalami defisiensi vitamin D memiliki skor ABI normal sebanyak 3 (33,3%) subjek sedangkan yang memiliki skor ABI rendah sebanyak 6 (40%) subjek. Subjek yang mengalami insufisiensi vitamin D memiliki skor ABI normal sebanyak 3 (33,3%) sedangkan yang memiliki skor ABI rendah sebanyak 8 (53,3%). Subjek dengan kadar vitamin D optimal memiliki skor ABI normal sebanyak 3 (33,3%) sedangkan yang memiliki skor ABI rendah sebanyak 1 (6,7%).

Tabel 2. Hubungan Kadar Vitamin D dengan PAP

Vitamin D	Skor ABI			p
	Normal	Rendah	Tinggi	
Defisiensi	3 (33,3%)	6 (40%)	0	0,228
Insufisiensi	3 (33,3%)	8 (53,3%)	0	
Optimal	3 (33,3%)	1 (6,7%)	0	
Total	9	15	0	

Berdasarkan uji *Chi-square* menunjukkan, bahwa tidak ada hubungan antara kadar vitamin D dengan skor ABI (p=0,228).

Karakteristik Subjek Penelitian

Tabel 1 menunjukkan karakteristik subjek penelitian berdasarkan jenis kelamin, kadar vitamin D (25-OH), dan skor ABI. Presentase subjek penelitian yang menjalani hemodialisis lebih banyak berjenis kelamin laki-laki sebesar 58,3%. Hal ini sesuai dengan temuan bahwa angka kejadian pasien hemodialisis lebih tinggi terjadi pada laki-laki dibanding perempuan (Harris and Zhang, 2020). Penurunan fungsi ginjal pada laki-laki sebagian diakibatkan oleh dampak hormon testosteron (Hewitson *et al.*, 2016).

Eksresi faktor pertumbuhan epidermis (EGFR) pada laki-laki lebih tinggi dibandingkan perempuan sehingga hal ini menjadi faktor penyebab bahwa laki-laki memiliki kecenderungan lebih tinggi dalam perkembangan penyakit ginjal kronik (Zhang *et al.*, 2019).

Selain itu, studi lain menyebutkan bahwa hormon estrogen pada perempuan bertindak sebagai faktor protektif dalam perkembangan penyakit ginjal kronik melalui penghambatan dalam pembentukan senyawa *reactive oxygen species* (Feng *et al.*, 2014).

Subjek dalam penelitian ini mengalami defisiensi dan insufisiensi vitamin D sebanyak 37,5% dan 45,8%. Studi yang dilakukan sebelumnya mengindikasikan bahwa defisiensi dan insufisiensi vitamin D terjadi pada pasien hemodialisis sebanyak 88,9% dan 6,7% (Bansal *et al.*, 2012). Hal ini sesuai dengan beberapa studi bahwa insufisiensi vitamin D secara umum ditemukan pada pasien hemodialisis (Jean, Souberbielle and Chazot, 2017).

Sebanyak 62,5% subjek memiliki skor ABI yang rendah. Hal ini sejalan dengan studi sebelumnya bahwa pasien hemodialisis memiliki penurunan skor ABI (Jabbari *et al.*, 2012). Pasien gagal ginjal kronik memiliki risiko yang tinggi terhadap penyakit arteri perifer sehingga penurunan skor ABI pada umumnya digunakan untuk mendiagnosis PAP. Selain itu, penurunan skor ABI berhubungan dengan peningkatan risiko angka mortalitas (Chen *et al.*, 2017).

Hubungan Defisiensi Vitamin D dengan Penyakit Arteri Perifer (PAP)

Pada penelitian *cross-sectional* ini menunjukkan hasil bahwa sebanyak 24 subjek hemodialisis sebagian besar memiliki kategori insufisiensi vitamin D yang mengindikasikan bahwa insufisiensi vitamin D sering ditemukan pada pasien gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisis. Sebagian besar penelitian menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara defisiensi vitamin D dengan PAP (Umehara *et al.*, 2017) (De Metrio *et al.*, 2015). Namun, berdasarkan penelitian yang dilakukan menunjukkan bahwa tidak ada hubungan antara defisiensi vitamin D dengan PAP (p=0,228). Hal ini sesuai dengan temuan penelitian yang menunjukkan bahwa tidak adanya hubungan yang signifikan antara PAP dengan defisiensi vitamin D (Veronese *et al.*, 2015) (Rapson *et al.*, 2017). Perbedaan ras menjadi sebab hasil dari penelitian tersebut berbeda (Reis *et al.*, 2008).

Defisiensi vitamin D merupakan suatu kondisi klinis yang seringkali tidak dikenali dan tidak diobati yang berhubungan dengan osteopenia, osteoporosis dan peningkatan fraktur tulang (Holick *et al.*, 2011). Selain dampaknya terhadap kesehatan tulang, bukti ilmiah menunjukkan adanya hubungan antara defisiensi vitamin D dengan penyakit kardiovaskuler (Lupoli *et al.*, 2017). Selain itu, berdasarkan studi penelitian yang dilakukan menunjukkan bahwa sebagian besar pasien hemodialisis tidak patuh dalam mengkonsumsi diet gizi seimbang terutama zat gizi mikro dan cairan (Mardiyah and Zulkifli, 2022).

Defisiensi atau insufisiensi vitamin D seringkali terjadi pada pasien gagal ginjal kronik. Penyakit arteri perifer (PAP) merupakan istilah umum untuk penyempitan atau penyumbatan pembuluh darah aterosklerotik dengan manifestasi klaudikasio pada kaki dan nyeri saat istirahat, ulserasi dan gangren yang terjadi secara diam-diam bahkan menyebabkan amputasi pada kasus yang parah. PAP memiliki risiko yang tinggi terhadap penyakit kardiovaskuler dan stroke dihubungkan dengan peningkatan angka morbiditas dan mortalitas yang terdiri dari faktor seperti peradangan kronis, hipoalbuminemia dan keadaan prokalsifikasi (Garimella and Hirsch, 2014).

Mekanisme kerja yang mendasari peningkatan prevalensi PAP akibat defisiensi vitamin D belum diketahui dengan jelas. Pada penelitian in vivo, vitamin D dalam bentuk aktif kalsitriol menghambat aktivasi sel endotel dan ekspresi molekul adesi TNF- α yang berperan penting dalam pembentukan aterosklerosis (Equils *et al.*, 2006). Selain itu, vitamin D mengatur sistem renin-angiotensin-aldosteron yang dapat menstimulasi pembentukan kolagen, hipertrofi vaskuler, peningkatan stres oksidatif yang menyebabkan pembentukan aterosklerosis (Alvim *et al.*, 2017). Adapun keterbatasan dalam penelitian ini adalah tidak meneliti lama waktu atau tingkat keparahan defisiensi vitamin D dan lama menjalani hemodialisis yang mungkin dapat mempengaruhi hasil penelitian.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan, bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara defisiensi vitamin D dengan PAP ($p=0,228$).

DAFTAR PUSTAKA

- Aggarwal, H. K. *et al.* (2015) 'The prevalence of vitamin D deficiency in pre-dialysis patients with chronic kidney disease', *Medical Studies*, 2, pp. 75–81. doi: 10.5114/ms.2015.52904.
- Alves-Cabrato, L. *et al.* (2020) 'Levels of ankle-brachial index and the risk of diabetes mellitus complications', *BMJ Open Diabetes Research and Care*, 8(1), pp. 8–10. doi: 10.1136/bmjdr-2019-000977.
- Alvim, R. de O. *et al.* (2017) 'Arterial Stiffness: Pathophysiological and Genetic Aspects', *International Journal of Cardiovascular Sciences*, 30(5), pp. 433–441. doi: 10.5935/2359-4802.20170053.
- Arinze, N. V. *et al.* (2019) 'Unique aspects of peripheral artery disease in patients with chronic kidney disease', *Vascular Medicine (United Kingdom)*, 24(3), pp. 251–260. doi: 10.1177/1358863X18824654.
- Bansal, B. *et al.* (2012) 'Vitamin D deficiency in hemodialysis patients', *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 16(2), p. 270. doi: 10.4103/2230-8210.93749.
- Bourrier, M. *et al.* (2020) 'Peripheral Artery Disease: Its Adverse Consequences With and Without CKD', *American Journal of Kidney Diseases*, 75(5), pp. 705–712. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.08.028.
- Chen, H. yan *et al.* (2017) 'Abnormal ankle-brachial index and risk of cardiovascular or all-cause mortality in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis', *Journal of Nephrology*, 30(4), pp. 493–501. doi: 10.1007/s40620-017-0376-z.
- Equils, O. *et al.* (2006) '1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits lipopolysaccharide-induced immune activation in human endothelial cells', *Clinical and Experimental Immunology*, 143(1), pp. 58–64. doi: 10.1111/j.1365-2249.2005.02961.x.
- Faria, M. and de Pinho, M. N. (2021) 'Challenges of reducing protein-bound uremic toxin levels in chronic kidney disease and end stage renal disease', *Translational Research*, 229, pp. 115–134. doi: 10.1016/j.trsl.2020.09.001.
- Feng, J. Y. *et al.* (2014) 'Serum estradiol levels predict survival and acute kidney injury in patients with septic shock- a prospective study', *PLoS ONE*, 9(6), pp. 1–10. doi: 10.1371/journal.pone.0097967.
- Garimella, P. S. and Hirsch, A. T. (2014) 'Peripheral artery disease and chronic kidney disease: Clinical synergy to improve outcomes', *Advances in Chronic Kidney Disease*, 21(6), pp. 460–471. doi: 10.1053/j.ackd.2014.07.005.
- GÖKALP, K., AYDIN ÇİL, M. and YAYLA, A. (2021) 'Vitamin D and Psychological Status in Dialysis Patient', *Middle Black Sea Journal of Health Science*, 7(December), pp. 328–333. doi: 10.19127/mbsjohs.969964.
- Göring, H. (2018) 'Vitamin D in Nature: A Product of Synthesis and/or Degradation of Cell Membrane Components', *Biochemistry (Moscow)*, 83(11), pp. 1350–1357. doi: 10.1134/S0006297918110056.
- Gusev, E. *et al.* (2021) 'The pathogenesis of end-stage renal disease from the standpoint of the theory of general pathological processes of inflammation', *International Journal of Molecular Sciences*, 22(21). doi: 10.3390/ijms222111453.
- Harris, R. C. and Zhang, M.-Z. (2020) 'The role of gender disparities in kidney injury', *Annals of Translational Medicine*, 8(7), pp. 514–514. doi: 10.21037/atm.2020.01.23.
- Hewitson, T. D. *et al.* (2016) 'Estrogens do not protect, but androgens exacerbate, collagen accumulation in the female mouse kidney after ureteric obstruction', *Life Sciences*, 158, pp. 130–136. doi: 10.1016/j.lfs.2016.05.011.

- 10.1016/j.lfs.2016.06.022.
- Hiemstra, T. F. *et al.* (2019) 'Vitamin D and Atherosclerotic Cardiovascular Disease', *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 104(9), pp. 4033–4050. doi: 10.1210/jc.2019-00194.
- Hishida, M., Menez, S. and Matsushita, K. (2020) 'Peripheral Artery Disease in CKD: Anatomically Peripheral But Clinically Central', *American Journal of Kidney Diseases*, 75(5), pp. 687–689. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.10.006.
- Holick, M. F. *et al.* (2011) 'Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline', *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(7), pp. 1911–1930. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
- Iannuzzo, G. *et al.* (2018) 'Association of Vitamin D Deficiency with Peripheral Arterial Disease: A Meta-Analysis of Literature Studies', *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 103(6), pp. 2107–2115. doi: 10.1210/jc.2018-00136.
- Jabbari, M. *et al.* (2012) 'Prevalence of peripheral arterial disease in hemodialysis patients', *Iranian Journal of Kidney Diseases*, 6(6), pp. 441–445. doi: 10.21608/amj.2021.196433.
- Jean, G., Souberbielle, J. C. and Chazot, C. (2017) 'Vitamin D in chronic kidney disease and dialysis patients', *Nutrients*, 9(4), pp. 1–15. doi: 10.3390/nu9040328.
- Jhee, J. H. *et al.* (2017) 'Vitamin D deficiency is significantly associated with depression in patients with chronic kidney disease', *PLoS ONE*, 12(2), pp. 1–13. doi: 10.1371/journal.pone.0171009.
- Johansen, K. L. *et al.* (2021) 'Central and peripheral arterial diseases in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference', *Kidney International*, 100(1), pp. 35–48. doi: 10.1016/j.kint.2021.04.029.
- Kemenkes RI (2018) 'Hasil Riset Kesehatan Dasar Tahun 2018', *Kemendagri Kesehatan RI*, 53(9), pp. 1689–1699.
- Krassilnikova, M. (2014) 'Low Dietary Intake of Vitamin D and Vitamin D Deficiency in Hemodialysis Patients', *Journal of Nephrology & Therapeutics*, 04(03), pp. 3–7. doi: 10.4172/2161-0959.1000166.
- Latic, N. and Erben, R. G. (2020) 'Vitamin D and cardiovascular disease, with emphasis on hypertension, atherosclerosis, and heart failure', *International Journal of Molecular Sciences*, 21(18), pp. 1–15. doi: 10.3390/ijms21186483.
- Lee, C. J. *et al.* (2022) 'Correlation between Serum 25-Hydroxyvitamin D Level and Peripheral Arterial Stiffness in Chronic Kidney Disease Stage 3–5 Patients', *Nutrients*, 14(12). doi: 10.3390/nu14122429.
- Lupoli, R. *et al.* (2017) 'Impact of Vitamin D deficiency on subclinical carotid atherosclerosis: A pooled analysis of cohort studies', *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 102(7), pp. 2146–2153. doi: 10.1210/jc.2017-00342.
- Mardiyah, A. and Zulkifli (2022) 'Kepatuhan Pasien Yang Menjalani Hemodialisis Dalam Diet Konsumsi Mineral Dan Air', *Jurnal Ners*, 6(2), pp. 33–36. Available at: <http://journal.universitaspahlawan.ac.id/index.php/ners>.
- Martínez-López, D. *et al.* (2018) 'Prognostic implications of vitamin D deficiency in chronic kidney disease', *Journal of Clinical Nephrology*, 3(2), pp. 148–153. doi: 10.29328/journal.jcn.1001040.
- McMullan, C. J. *et al.* (2016) 'The effect of Vitamin D on renin-angiotensin system activation and blood pressure: A randomized control trial', *Journal of Hypertension*, 35(4), pp. 822–829. doi: 10.1097/HJH.0000000000001220.
- De Metrio, M. *et al.* (2015) 'Vitamin D plasma levels and in-hospital and 1-year outcomes in acute coronary syndromes', *Medicine (United States)*, 94(19), pp. 1–8. doi: 10.1097/MD.0000000000000857.
- Negrea, L. (2019) 'Active Vitamin D in Chronic Kidney Disease: Getting Right Back Where We Started from?', *Kidney Diseases*, 5(2), pp. 59–68. doi: 10.1159/000495138.
- Novi Taufiq Firdaus, A., Waluyo, A. and Jumaiyah, W. (2022) 'Stretching Exercise Between the Time of Dialysis for Fatigue Scores of Chronic Kidney Failure Patient At the General Hospital of Ciamis District', 7(1), pp. 32–40.
- Özgür, Y. (2021) 'Relationship between vitamin d deficiency, albuminuria, peripheral artery disease and 5-year mortality in chronic kidney disease', *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*, 31(6), pp. 644–650. doi: 10.29271/jcpsp.2021.06.644.
- Prem Singh *et al.* (2022) 'Vitamin D status in peripheral vascular diseases: A longitudinal prospective study', *Asian Journal of Medical Sciences*, 13(7), pp. 113–118. doi: 10.3126/ajms.v13i7.43387.
- Quarles, L. D. (2012) 'Role of FGF23 in vitamin D and phosphate metabolism: Implications in chronic kidney disease', *Experimental Cell Research*, 318(9), pp. 1040–1048. doi: 10.1016/j.yexcr.2012.02.027.
- Rapson, I. R. *et al.* (2017) 'Serum 25-hydroxyvitamin D is associated with incident peripheral artery disease among white and black adults in the ARIC study

- cohort', *Atherosclerosis*, 257, pp. 123–129. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.01.016.
- Reis, J. P. *et al.* (2008) 'Differences in vitamin D status as a possible contributor to the racial disparity in peripheral arterial disease', *American Journal of Clinical Nutrition*, 88(6), pp. 1469–1477. doi: 10.3945/ajcn.2008.26447.
- Restrepo Valencia CA, A. A. J. (2016) 'Vitamin D (25(OH)D) in patients with chronic kidney disease stages 2-5', *Colombia medica (Cali, Colombia)*, 47(3), pp. 160–6. doi: 10.25100/cm.v50i1.4444.
- Satirapoj, B. *et al.* (2013) 'Vitamin D insufficiency and deficiency with stages of chronic kidney disease in an Asian population', *BMC Nephrology*, 14(1). doi: 10.1186/1471-2369-14-206.
- Stoffers, A. J., Weber, D. R. and Levine, M. A. (2022) 'An Update on Vitamin D Deficiency in the twenty-first century: nature and nurture', *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 29(1), pp. 36–43. doi: 10.1097/MED.0000000000000691.
- Umehara, K. *et al.* (2017) 'Association between serum vitamin D and All-Cause and Cause-Specific death in a general Japanese population — the hisayama study —', *Circulation Journal*, 81(9), pp. 1315–1321. doi: 10.1253/circj.CJ-16-0954.
- Veronese, N. *et al.* (2015) 'Serum 25-hydroxyvitamin D and the incidence of peripheral artery disease in the elderly: The Pro.V.A study', *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 22(7), pp. 726–734. doi: 10.5551/jat.28134.
- Wang, Y. *et al.* (2020) 'Vitamin D deficiency may not be an independent risk factor for peripheral arterial disease in middle-aged and elderly patients with type 2 diabetes in China', *Disease Markers*, 2020. doi: 10.1155/2020/8854717.
- Yuan, J. *et al.* (2019) 'Vitamin D deficiency is associated with risk of developing peripheral arterial disease in type 2 diabetic patients', *BMC Cardiovascular Disorders*, 19(1), pp. 1–7. doi: 10.1186/s12872-019-1125-0.
- Zhang, M. Z. *et al.* (2019) 'The role of the EGF receptor in sex differences in kidney injury', *Journal of the American Society of Nephrology*, 30(9), pp. 1659–1673. doi: 10.1681/ASN.2018121244.