MANFAAT PEMBERIAN VITAMIN B KOMBINASI UNTUK MENURUNKAN KADAR HOMOSISTEIN PADA GAGAL GINJAL KRONIK

Rosa De Lima Renita Sanyasi¹, Rizaldy Taslim Pinzon², Esdras Adi Pramudita³

¹ Rumah Sakit Panti Rapih, Yogyakarta, Indonesia

² Departemen Neurologi, FK Universitas Kristen Duta Wacana/RS Bethesda, Yogyakarta, Indonesia

³ Departemen Neurologi, FK Universitas Kristen Duta Wacana/RS Panti Rapih, Yogyakarta, Indonesia

Diterima 15 Desember 2019

Disetujui 13 Mei 2020

Publikasi 31 Mei 2020

Korespondensi: osasanyasi@gmail.com

Cara merujuk artikel ini: Sanyasi (et al). 2020. Manfaat Pemberian Vitamin B Kombinasi untuk Menurunkan Kadar Homosistein pada Gagal Ginjal Kronik. Callosum Neurology Journal 3(2): 63-70. DOI: <https://doi.org/10.29342/cnj.v3i2.98>

ABSTRAK

Latar Belakang: Gagal ginjal kronik (GGK) disertai hiperhomosisteinemia yang meningkatkan risiko stroke.

Tujuan: Mengetahui proporsi hiperhomosisteinemia, kemanjuran, dan keamanan vitamin B kombinasi (vBK) intravena (iv) menurunkan kadar homosistein pasien GGK.

Metode: Pasien GGK hemodialisis rutin 2 kali/minggu dan diberi vitamin B kombinasi intravena (100mg vitamin B1, 100mg vitamin B6, dan 5000mcg vitamin B12). Setelah terapi dihentikan 1 minggu, kadar homosistein diperiksa 3 kali: saat awal, 2 minggu, dan 4 minggu.

Hasil: 122 subyek, didominasi pria, rerata usia 51,7 tahun. Meskipun 86.1% subyek mengonsumsi asam folat,

hiperhomosisteinemia masih tinggi (89,3%). Penurunan kadar homosistein tampak setelah 4 minggu penggunaan vBK iv (rata-rata 23.43±8.39µmol/L kunjungan pertama; 12.24±4.41µmol/L kunjungan ketiga, p:0.0008). Terdapat 2 kejadian tidak diharapkan (KTD), namun tidak berkorelasi dengan terapi.

Simpulan: Hiperhomosisteinemia sering terjadi pada pasien GGK hemodialisis rutin. vBK iv aman dan efektif menurunkan kadar homosistein.

Kata Kunci: gagal ginjal kronik, hiperhomosisteinemia, stroke

ABSTRACT

Background: Chronic kidney disease (CKD) often have hyperhomocysteinemia which increases the risk of stroke.

Purpose: To identify hyperhomocysteinemia proportion, benefit, and safety of intravenous (iv) vitamin B combination (vBC) in CKD patients.

Method: CKD patients on routine hemodialysis twice a week were given iv vBC (100mg vitamin B1, 100mg vitamin B6, and 5000mcg vitamin B12). After 1 week discontinuation, the homocysteine level was assessed 3 times: at the baseline, 2 weeks, and 4 weeks after.

Result: 122 subjects primarily male, mean age 51.7 years. Prevalence of hyperhomocysteinemia was high (89.3%) in

spite of high folic acid consumption (86.1%).

Reduction of homocysteine level was seen after 4 weeks administration of iv vBC (mean level 23.43±8.39µmol/L at the first visit to 12.24±4.41µmol/L at the third visit, p:0.0008). 2 adverse events (AE) were unrelated to iv vBC.

Conclusion: Hyperhomocysteinemia is common among CKD patients with routine hemodialysis. Administration of iv vBC was effective and safe to reduce homocysteine level.

Keywords: chronic kidney disease, hyperhomocysteinemia, stroke

Latar Belakang

Gagal ginjal kronik (GGK) merupakan salah satu masalah kesehatan utama di Asia Tenggara¹, termasuk Indonesia.² Seiring bertambahnya populasi lansia,³ pasien dengan diabetes melitus, dan hipertensi, prevalensi GGK juga ikut meningkat.^{4,5} Di Indonesia, prevalensi penyakit GGK pada tahun 2018 berdasarkan diagnosis dokter pada penduduk usia > 15 tahun adalah 3.8 %. Angka ini meningkat jika dibandingkan dengan tahun 2013 yaitu sebesar 2.0 %.³ Morbiditas dan mortalitas penyakit kardiovaskular pada pasien GGK masih tinggi.^{6,7} Banyak pasien GGK yang meninggal akibat penyakit kardiovaskular dan bukan karena penyakit GGK itu sendiri.⁸

Homosistein adalah asam amino sulfur yang merupakan prekursor langsung dari sintesis l-metionin.⁹ Metabolisme homosistein dipengaruhi oleh beberapa vitamin, meliputi asam folat, vitamin B6, dan vitamin B12. Oleh karena itu, defisiensi vitamin tersebut dapat memicu hiperhomosisteinemia.^{10,11} Pasien GGK dengan hemodialisis rutin sering mengalami defisiensi berbagai vitamin, termasuk vitamin B.¹² Oleh karena itu, hiperhomosisteinemia sering dijumpai pada pasien GGK.¹³ Peningkatan kadar homosistein tersebut berkorelasi dengan kejadian stroke¹⁴ dan penyakit kardiovaskular lain pada pasien GGK.¹⁵ Sebuah studi prospektif oleh Debrececi, dkk. (2014) menyimpulkan penurunan kadar homosistein sebesar 3 µmol/L dapat menurunkan risiko infark miokardium sebesar 15% dan stroke sebesar 24%.¹⁶

Penelitian tentang prevalensi hiperhomosisteinemia sangat jarang dilakukan di Indonesia. Penelitian mengenai manfaat dan tingkat keamanan pemberian vitamin B kombinasi iv pada pasien GGK di Indonesia juga masih terbatas. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi terbaru tentang prevalensi hiperhomosisteinemia, manfaat, serta keamanan vBK iv pada pasien GGK di Indonesia.

Tujuan utama dari penelitian ini adalah untuk mengetahui prevalensi hiperhomosisteinemia pada pasien GGK yang menjalani hemodialisis rutin. Penelitian ini juga mengkaji manfaat dan keamanan vBK iv dalam menurunkan kadar homosistein pada pasien GGK yang menjalani hemodialisis rutin.

Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional yang dilaksanakan di Rumah Sakit Bethesda dan

Rumah Sakit Panti Rapih, Yogyakarta. Subjek dari penelitian ini adalah pasien GGK yang menjalani hemodialisis rutin dengan frekuensi 2 kali per minggu. GGK didefinisikan sebagai disfungsi struktural dan fungsional dan/atau penurunan filtrasi glomerulus sebesar <60 mL/menit/1,73m² yang berlangsung selama setidaknya 3 bulan.¹⁷

Dalam penelitian ini, urutan hemodialisis dalam 1 minggu akan disebut sebagai "hemodialisis pertama" dan "hemodialisis kedua". Jumlah subjek minimal yang dibutuhkan dalam penelitian ini adalah 120 orang. Kriteria inklusi dari subjek adalah: i) pasien yang terdiagnosis GGK, ii) menjalani hemodialisis rutin 2 kali per minggu dengan interval antar hemodialisis 3 sampai 4 hari, iii) memperoleh suplementasi vBK iv rutin setiap kali hemodialisis, iv) usia > 18 tahun. Seluruh subjek telah memperoleh suplementasi vBK secara rutin. Suplementasi tersebut diberikan oleh dokter spesialis penyakit dalam konsultan ginjal hipertensi berdasarkan penilaian klinis pada tiap-tiap pasien. Peneliti tidak memberikan suplementasi tambahan pada subjek penelitian. Subjek yang telah mendapat suplementasi vBK secara rutin akan dilakukan washout, yaitu tidak mendapatkan suplementasi vBK, selama 1 minggu untuk mendapatkan kadar homosistein awal. Kriteria eksklusi subjek adalah: i) pasien yang tidak ingin dilibatkan dalam penelitian, ii) pasien yang baru saja berpartisipasi dalam penelitian klinis lain dalam 1 bulan terakhir sebelum penelitian ini dilaksanakan, iii) memiliki hipersensitivitas terhadap vBK atau komponennya, iv) tidak berkompetensi dalam memberikan persetujuan dan menjawab kuesioner, serta v) pasien hamil atau berencana hamil. Selama penelitian ini berlangsung, subjek diminta untuk tidak mengonsumsi vBK oral. Setiap subjek yang terlibat dalam penelitian harus menanda tangani lembar persetujuan.

Setiap subjek dalam penelitian ini mendapat suplementasi dengan vBK yang diberikan secara iv setiap setelah sesi hemodialisis selesai. vBK yang digunakan oleh subjek mengandung 100mg vitamin B1, 100mg vitamin B6, dan 5000mcg vitamin B12. Masing-masing subjek akan diamati selama 4 minggu. Darah pasien akan diambil sebanyak 3 kali, yaitu: i) pada saat kunjungan I atau saat rekrutmen yaitu sebelum hemodialisis pertama, ii) pada kunjungan II yaitu setelah hemodialisis kedua, 2 minggu setelah kunjungan I, iii) pada kunjungan III, yaitu setelah hemodialisis kedua, 2 minggu setelah kunjungan II. Darah akan

diambil oleh perawat dari ruang hemodialisis untuk kemudian dilakukan pengukuran kadar homosistein dalam darah. Masing-masing pengambilan darah adalah sebanyak 5mL kemudian disimpan dalam sebuah tabung spesimen yang mengandung clot activator. Pasien dikatakan mengalami peningkatan kadar homosistein atau biasa disebut sebagai hiperhomosisteinemia apabila memiliki kadar homosistein lebih dari 15,39 μ mol/L.

Analisis univariat dilakukan untuk mengetahui karakteristik dasar subjek yang meliputi: usia, jenis kelamin, status marital, riwayat pekerjaan, komorbiditas, dan pengobatan penyerta. Hasil dari analisis tersebut dinyatakan dalam persentase. Status marital dibedakan menjadi menikah dan lajang. Subjek yang belum menikah, bercerai, duda, atau janda masuk dalam kategori lajang. Latar belakang pendidikan dibedakan menjadi tingkat rendah, sedang, tinggi. Subjek yang tidak bersekolah atau memiliki latar belakang pendidikan sekolah dasar masuk dalam kriteria latar belakang pendidikan rendah. Subjek yang memiliki latar belakang pendidikan sekolah menengah pertama, sekolah menengah atas, dan sekolah menengah kejuruan masuk dalam kriteria latar belakang pendidikan menengah. Subjek yang memiliki latar belakang pendidikan D3, S1, S2, S3 masuk dalam kriteria latar belakang pendidikan tinggi. Riwayat pekerjaan dibedakan menjadi 2 yaitu bekerja dan tidak bekerja. Subjek yang tidak memiliki pekerjaan tetap, ibu rumah tangga, dan sudah pensiun masuk dalam kriteria tidak bekerja. Penurunan kadar homosistein dianalisis dengan menggunakan uji t berpasangan atau tes Wilcoxon. Pemilihan antara kedua analisis tersebut berdasarkan hasil tes dari Kolmogorov Smirnov. Perubahan kadar homosistein didefinisikan sebagai delta (Δ) homosistein. Delta homosistein I-II merupakan perubahan kadar homosistein dari kunjungan I ke kunjungan II. Delta homosistein I-III merupakan perubahan kadar homosistein dari kunjungan I ke kunjungan III. Tingkat signifikansi dinyatakan pada nilai $p < 0.05$.

Keamanan pemberian vBK iv dipantau dengan ketat dalam penelitian ini. Setiap kejadian tidak diinginkan (KTD), seperti reaksi alergi (gatal, ruam merah, atau sesak napas), pada penelitian ini akan dilaporkan kepada peneliti utama, dicatat dalam lembar pemantauan KTD, dan dilakukan penanganan berdasarkan derajat keparahan KTD. Pencatatan KTD meliputi: i) tanggal terjadinya KTD,

ii) jenis KTD, iii) derajat keparahan KTD, iv) korelasi dengan pemberian vBK iv, v) tindakan yang diambil untuk menangani KTD. Penelitian ini telah mendapat keterangan kelayakan etik dari Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana dengan nomor 614/C.16/FK/2018. Seluruh data yang diperoleh dalam penelitian ini akan dijaga kerahasiannya dan hanya digunakan untuk kepentingan penelitian ini.

Hasil Penelitian

Pada awal penelitian, diperoleh 122 subjek yang sesuai dengan kriteria inklusi. Karakteristik subjek tersebut dapat dilihat pada tabel 1. Pada akhir penelitian, tersisa 117 subjek. Dua orang subjek loss to follow up, 1 subjek mengalami penurunan kondisi pada periode penelitian, 1 subjek dieksklusikan karena sampel darah mengalami lisis, dan 1 subjek meninggal dunia saat periode penelitian karena komplikasi metabolik.

Prevalensi hiperhomosisteinemia pada pasien GSK adalah sangat tinggi. Tampak pada Gambar 1, persentase subjek dengan hiperhomosisteinemia mencapai 89,3% dengan kadar homosistein rata-rata 23,43 μ mol/L pada kunjungan pertama. Setelah pasien menggunakan vBK iv dua kali per minggu selama 4 minggu, persentase hiperhomosisteinemia menurun drastis menjadi 20,5% dengan rata-rata kadar homosistein 12,24 μ mol/L (Tabel 2).

Penurunan kadar homosistein disebut sebagai Δ homosistein. Tabel 3 menunjukkan Δ homosistein pada kunjungan I ke kunjungan II dan kunjungan I ke kunjungan III. Penurunan kadar homosistein tersebut adalah signifikan secara statistik.

Selama 4 minggu penelitian, terdapat 2 KTD yang muncul (Tabel 4). Subjek pertama memiliki riwayat sesak napas berulang sebelum penelitian ini dilakukan. Pada periode penelitian sesak napas tersebut kembali muncul dan memberat. Dari pemeriksaan oleh dokter penanggung jawab pelayanan (DPJP), pasien dinyatakan mengalami edema paru. Frekuensi hemodialisis subjek ditingkatkan menjadi 3 kali per minggu. Oleh karena itu, subjek ini dikeluarkan dari penelitian. Subjek kedua juga mengalami edema paru serta hipoglikemia dan hipertensi emergensi. Kedua subjek tersebut memerlukan rawat inap. Berdasarkan pemeriksaan lebih lanjut, kedua KTD tersebut tidak berkorelasi dengan pemberian vBK iv. KTD yang terjadi pada kedua subjek adalah komplikasi dari penyakit kronis yang dialami.

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian

Karakteristik		Jumlah	Persentase
Jenis Kelamin	Laki-laki	78	63,9
	Perempuan	44	36,1
Usia rata-rata		51.7 ± 12.6 tahun	
	>70 tahun	25	20,5
	61-70 tahun	25	20,5
Kelompok usia	51-60 tahun	38	31,3
	40-50 tahun	31	25,4
	<40 tahun	3	2,5
Status marital	Menikah	101	82,8
	Lajang	21	17,2
	Rendah	12	9,8
Latar belakang pendidikan	Sedang	53	43,3
	Tinggi	57	46,7
Riwayat pekerjaan	Bekerja	96	78,7
	Tidak bekerja	26	21,3
Komorbiditas	Hipertensi	105	86,1
	Diabetes Melitus	41	33,6
	Stroke	9	7,4
	Penyakit kardiovaskular	32	26,2
	Penyakit ginjal kongenital	2	1,6
	Batu saluran kencing	9	7,4
	Infeksi saluran kencing	5	4,1
	Anemia	106	86,9
	Dislipidemia	4	3,3
	Asam folat	105	86,1
	Kalsium karbonat	84	68,9
	Obat anti hipertensi	100	82
Pengobatan penyerta	Obat anti diabetes	27	22,1
	Obat anti platelet	11	9,0
	Obat anti dislipidemia	7	5,7
	Agen hematopoietik	101	82,8

Gambar 1. Perbandingan Persentase Hiperhomosisteinemia Pada Setiap Kunjungan

Tabel 2. Kadar homosistein pada tiap kunjungan

Kunjungan	Rata-rata ($\mu\text{mol/L}$)	Kadar Terendah ($\mu\text{mol/L}$)	Kadar Tertinggi ($\mu\text{mol/L}$)
Kunjungan I	23,43 $\pm$ 8,4	6,43	47,01
Kunjungan II	12,01 $\pm$ 3,8	3,94	21,83
Kunjungan III	12,24 $\pm$ 4,4	2,83	25,22

Tabel 3. Penurunan kadar homosistein

Δ homosistein	Rata-rata	p	IK 95%
Δ homosistein I-II	11,52 $\pm$ 6,9	<0,0001	10,269-12,768
Δ homosistein I-III	11,23 $\pm$ 6,9	<0,0001	9,959-12,494

Keterangan: Δ homosistein I-II: penurunan kadar homosistein pada kunjungan I ke kunjungan II, Δ homosistein I-III: penurunan kadar homosistein pada kunjungan I ke kunjungan III, IK: interval kepercayaan

Tabel 4. Kejadian tidak diinginkan

Kunjungan	Jumlah KTD (%)	Deskripsi KTD	Korelasi dengan vBK
Kunjungan I	Tidak ada KTD	Tidak ada KTD	Tidak ada KTD
Kunjungan II	2 (1,6)	1. Edema paru 2. Edema paru, hipoglikemia, hipertensi emergensi	Tidak ada hubungan
Kunjungan III	Tidak ada KTD	Tidak ada KTD	Tidak ada KTD

KTD: kejadian tidak diinginkan

Pembahasan

Terdapat 122 subjek yang dilibatkan dalam penelitian ini. Subjek didominasi oleh pria dan berusia >60 tahun. Anemia (86,9%) dan hipertensi (86,1%) merupakan komorbiditas tersering. Hiperhomosisteinemia sering dijumpai pada pasien GSK dengan hemodialisis.¹⁸⁻²⁰ Prevalensi hiperhomosisteinemia pada penelitian ini adalah tinggi yaitu sebesar 89,3%. Hasil penelitian ini sesuai dengan berbagai penelitian terdahulu. Penelitian oleh Ciancolo, dkk. (2017) menyatakan prevalensi hiperhomosisteinemia pada pasien GSK mencapai 85%.²¹ Long dan Nie (2016) menyatakan pasien yang mengalami penyakit ginjal stadium akhir memiliki kadar homosistein 3 sampai 5 kali lebih tinggi dari nilai normal.²⁰ Penelitian potong lintang oleh Chen, dkk. (2017) menyatakan hiperhomosisteinemia sering muncul pada pasien GSK stadium 2 sampai 5.¹⁹ Defisiensi vitamin, termasuk vitamin B1, B6, B9, dan B12, sering dijumpai pada pasien GSK.^{22,23} Vitamin-vitamin tersebut memiliki peran dalam metabolisme homosistein. Oleh karena itu, defisiensi vitamin tersebut dapat memicu peningkatan kadar homosistein.^{20,24} Pemberian

suplemen vitamin B, khususnya vitamin B6, B12, dan asam folat, diharapkan dapat menurunkan kadar homosistein.^{14,19,21} Asam folat merupakan salah satu komponen penting yang berperan dalam metabolisme homosistein.^{21,22} Penelitian ini menunjukkan meskipun sebagian besar subjek rutin mengonsumsi asam folat (86,1%), prevalensi hiperhomosisteinemia masih sangat tinggi. Oleh karena itu, suplementasi vBK rutin diharapkan dapat membantu menurunkan kadar homosistein. Homosistein merupakan prekursor langsung dari sintesis l-metionin dimana proses ini memerlukan vitamin B.²⁵ Penelitian pada 60 pasien gagal ginjal yang memperoleh terapi asam folat, vitamin B6, dan vitamin B12 selama 3 bulan menunjukkan penurunan rata-rata kadar homosistein, yaitu dari 31,14 $\mu\text{mol/L}$ menjadi 27,43 $\mu\text{mol/L}$.²⁶ Uji acak terkontrol oleh Tayebi, dkk. (2016) menunjukkan pemberian 100 $\mu\text{g/mL}$ vitamin B12 iv dua kali per minggu selama 8 minggu menurunkan kadar homosistein secara signifikan ($p:0,006$).²⁷ Penelitian ini menunjukkan hasil yang serupa. Penggunaan vBK iv dengan komposisi 100mg vitamin B1, 100mg vitamin B6, dan 5000mcg vitamin B12 efektif dalam menurunkan kadar

homosistein setelah 4 minggu. Prevalensi hiperhomosisteinemia menurun drastis dari 89,3% menjadi 20,5% setelah menggunakan dua kali per minggu selama 4 minggu. Kadar homosistein rata-rata menurun dari 23,43 μ mol/L pada kunjungan I menjadi 12,24 μ mol/L pada kunjungan III. Penurunan ini bermakna secara statistik ($p < 0,0001$).

Mortalitas pada pasien GSK sering kali muncul bukan disebabkan oleh penyakit GSK itu sendiri, melainkan oleh komplikasi akibat penyakit GSK. Penyakit kardioserebrovaskular, termasuk stroke, merupakan salah satu penyebab kematian tersering pada pasien GSK.²⁸ Kadar homosistein yang tinggi merupakan salah satu faktor yang berperan dalam patofisiologi stroke, terutama stroke iskemik, pada pasien GSK.²⁹ Hiperhomosisteinemia memicu stres oksidatif dan berperan sebagai antagonis efek vasodilator dari nitrit oksida, sehingga pada akhirnya memicu disfungsi endotel. Akibat dari stres oksidatif tersebut, sel endotel memproduksi berbagai sitokin yang berperan dalam reaksi inflamasi.^{21,30} Selain itu, hiperhomosisteinemia mengaktifkan metaloproteinase dan menginduksi sintesis kolagen yang menyebabkan penurunan elastisitas pembuluh darah.³¹ Homosistein juga memicu proliferasi sel otot polos yang pada akhirnya berinteraksi dengan platelet, faktor-faktor pembekuan, dan lipid yang berperan dalam aterosklerosis.²¹ Hiperhomosisteinemia juga sering disertai dengan kondisi hiperkoagulabilitas, gangguan fibrinolisis yang memicu abnormalitas struktur jendalan fibrin dan resisten terhadap lisis. Pada akhirnya, memicu pembentukan trombus.³²

VBK iv aman digunakan pada pasien GSK yang menjalani hemodialisis rutin. KTD yang muncul dalam penelitian ini tidak memiliki korelasi dengan pemberian vitamin B kombinasi iv. KTD tersebut merupakan komplikasi dari penyakit kronis yang dialami subjek.

Sejauh pengetahuan peneliti, belum ada penelitian yang terfokus pada pemberian vBK iv pada pasien GSK dan pengaruhnya terhadap kadar homosistein. Penelitian sebelumnya banyak membahas manfaat pemberian vitamin B6, B12, dan asam folat pada pasien GSK dengan hemodialisis rutin tetapi tidak membahas manfaat vitamin B1. Kelemahan dari penelitian ini adalah jumlah subjek yang kecil dan durasi penelitian yang singkat. Diharapkan penelitian dengan topik serupa dapat melakukan pemantauan prospektif jangka panjang untuk mengetahui manfaat pemberian vBK iv terhadap kadar homosistein dan terhadap risiko penyakit kardioserebrovaskular pada populasi di Indonesia. Sejauh pengetahuan peneliti, belum ada penelitian di Indonesia yang mengamati manfaat pemberian vBK oral untuk menurunkan kadar homosistein. Hal ini dapat menjadi isu yang sangat menarik untuk diteliti lebih lanjut.

Simpulan

Mayoritas pasien GSK memiliki kadar homosistein yang tinggi. VBK iv terbukti efektif dan aman dalam menurunkan kadar homosistein pada pasien GSK.

Konflik Kepentingan

Tidak ada konflik kepentingan.

Daftar Rujukan

1. Prasad N, Jha V. Hemodialysis in Asia. *Kidney Dis.* 2015;1:165-177.
2. Kementerian Kesehatan Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar 2018. Jakarta: Balitbangkes; 2018. p. 59-61.
3. Tonelli M, Riella M. Chronic kidney disease and the aging population. *Indian J Nephrol.* 2014;24(2):71-74.
4. Miwardja L, Delima D, Massie RGA, Karyana M, Nugroho P, Yunir E. Prevalence of kidney dysfunction in diabetes mellitus and associated risk factors among productive age Indonesian. *J Diabetes Metab Disord.* 2018;17(1):53-61.
5. Trihono PP, Rhodia L, Karyanti MR. Kidney Disease Profiles Among Adolescents In Indonesia. *Acta Med Indones - Indones J Intern Med.* 2018;50 (4):283-290.
6. Kobayashi S. Cardiovascular Events in Hemodialysis Patients: Challenging against Vascular Calcification. *Ann Vasc Dis.* 2017;10(1):1-7.
7. Mavrakanas TA, Charytan DM. Cardiovascular complications in chronic dialysis patients. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2016;25(6):536-544.
8. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, dkk. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(7):e0158765.

9. Moretti R, Caruso P. The Controversial Role of Homocysteine in Neurology: From Labs to Clinical Practice. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(231):1-22
10. Curro M, Gugliandolo A, Gangemi C, Risitano R, Ientile R, Caccamo D. Toxic effects of mildly elevated homocysteine concentrations in neuronal-like cells. *Neurochem Res.* 2014;39:1485–95.
11. Mangge H, Becker K, Fuchs D, Gostner JM. Antioxidants, inflammation and cardiovascular disease. *World J Cardiol.* 2014;6(6):462–77.
12. Mahajan SK, Aundhakar SC. A study of the prevalence of serum vitamin B12 and folic acid deficiency in Western Maharashtra. *J Family Med Prim Care.* 2015;4:64-8.
13. Arnold R, Issar T, Krishnan AV, Pussell BA. Neurological complications in chronic kidney disease. *Journal of the Royal Society of Medicine Cardiovascular Disease.* 2016;5:1–13.
14. Markisic M, Pavlovic AM, Pavlovic DM. The impact of homocysteine, vitamin B12, and vitamin D levels on functional outcome after first-ever ischaemic stroke. *Biomed Res Int.* 2017;DOI:2017/5489057.
15. Di Lullo L, House A, Gorini A, Santoboni A, Russo D, Ronco C. Chronic kidney disease and cardiovascular complications. *Heart Fail Rev.* 2014;doi:10.1007/s10741-014-9460-9.
16. Debreceeni B, Debreceeni L. The role of homocysteine-lowering b-vitamins in the primary prevention of cardiovascular disease. *Cardiovascular Therapeutics.* 2014;32:130–8.
17. Webster AC, [Nagler EV](#), [Morton RL](#), [Masson P](#). Chronic Kidney Disease. *Lancet.* 2017;25;389(10075):1238-1252.
18. Xie D, Yuan Y, Guo J, Yang S, Xu X, Wang Q, dkk. Hyperhomocysteinemia predicts renal function decline: a prospective study in hypertensive adults. *Scientific Reports |* 5:16268 | DOI: 10.1038/srep16268
19. Chen CH, Yeh EL, Chen CC, Huang SC, Huang YC. Vitamin B-6, Independent of Homocysteine, Is a Significant Factor in Relation to Inflammatory Responses for Chronic Kidney Disease and Hemodialysis Patients. *BioMed Research International* 2017;doi:10.1155/2017/7367831.
20. Long Y, Nie J. Homocysteine in Renal Injury. *Kidney Dis (Basel).* 2016;2(2):80–87.
21. Ciancolo G, De Pascalis A, Di Lullo L, Ronco C, Zannini C, La Manna G. Folic acid and homocysteine in chronic kidney disease and cardiovascular disease progression: which comes first? *Cardiorenal Med.* 2017;7:255–66.
22. Capelli I, Ciancolo G, Gasperoni L, Zappulo F, Tondolo F, Cappuccilli M, dkk. Folic Acid and Vitamin B12 Administration in CKD, Why Not? [Nutrients.](#) 2019 Feb; 11(2): 383.
23. Kosmadakis G, Correia EDC, Carceles O, Somda F, Aguilera D. Vitamins in dialysis: who, when and how much? *Renal Failure,* 36:4, 638-650.
24. Curro M, Gugliandolo A, Gangemi C, Risitano R, Ientile R, Caccamo D. Toxic effects of mildly elevated homocysteine concentrations in neuronal-like cells. *Neurochem Res.* 2014;39:1485–95.
25. Manolescu BN, Oprea E, Farcasanu IC, Berteanu M, Cercasov C. Homocysteine and vitamin therapy in stroke prevention and treatment: a review. *ABP* 2010;57(4):467-477.
26. Ghanbari Y, Munshi MUA, Nagaraju K. Effect of Folic Acid, Pyridoxine and Cyanocobalamin in reducing the elevated level of homocysteine in advance chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Int. Res. J. Pharm.* 2016;7(5):24-28.
27. Tayebi A, Biniaz V, Savari S, Ebadi A, Sjerme MS, Einollahi B, dkk. Effect of Vitamin B₁₂ supplementation on serum homocysteine in patients undergoing hemodialysis: A randomized controlled trial. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2016;27(2):256-262.
28. Collins AJ, Foley RN, Chavers B, et al: US Renal Data System 2013 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 2014;63(suppl).
29. Cheng Y, Kong FZ, Dong XF, Xu QR, Gui QG, Feng HX, dkk. Influence of renal function on the association between homocysteine level and risk of ischemic stroke. [Am J Transl Res.](#) 2017; 9(10): 4553–4563.
30. Pushpakumar S, Kundu S, Sen U. Endothelial Dysfunction: The Link Between Homocysteine and Hydrogen Sulfide. [Curr Med Chem.](#) 2014; 21(32): 3662–3672.
31. Huo Y, Wu X, Ding J, Geng Y, Qiao W, Ge A, dkk. Vascular Remodeling, Oxidative Stress, and Disrupted PPAR γ Expression in Rats of Long-Term Hyperhomocysteinemia with Metabolic Disturbance. *PPAR Research* 2018;doi:10.1155/2018/6738703.

32. Debrececi B, Debrececi L. The role of homocysteine-lowering b-vitamins in the primary prevention of cardiovascular disease. *Cardiovascular Therapeutics*. 2014;32: 130–8.
33. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. 2013 Riset Kesehatan Dasar, Riskesdas 2013. Jakarta: Bakti Husada