

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Aktivasi koagulasi merupakan bagian dari proses hemostasis tubuh dalam hal mempertahankan keutuhan sistem sirkulasi darah setelah terjadinya kerusakan vaskular. Penyakit ginjal kronik (PGK) menjadi masalah global didunia dengan tingginya morbiditas serta mortalitas pasien yang terkait dengan gangguan hemostasis luas yang dapat terjadi pada pasien.¹

Manifestasi gangguan hemostasis pada PGK dapat berupa dua kondisi yang berlawanan yaitu kecenderungan terjadinya diatesis hemoragik (perdarahan) disatu sisi dan peningkatan risiko terjadinya trombosis disisi yang lain.² Meskipun demikian, trombosis telah lama diketahui mempunyai peranan penting terjadinya komplikasi kardiovaskular yang merupakan penyebab utama kematian pada pasien PGK.^{1,2}

Pada PGK dapat terjadi trombosis di dalam arteri yang sering berkaitan dengan aterosklerosis dan bisa bermanifestasi sebagai komplikasi penyakit kardiovaskular seperti penyakit jantung koroner (PJK), infark miokard akut, aritmia, gagal jantung, penyakit serebrovaskular dan penyakit vaskular perifer. Selain itu, pada PGK bisa pula terjadi trombosis vena dalam dengan atau tanpa emboli paru dan trombosis yang berkaitan dengan akses vaskular hemodialisis seperti trombosis kateter vena sentral.³

Pasien-pasien dengan PGK mempunyai risiko tinggi terjadinya trombosis.⁴ Kecenderungan protrombotik pada PGK tersebut sudah dimulai bahkan pada tahap

awal PGK. Wright *et al* (2002) menunjukkan kejadian infark miokard akut sebagai penyebab kematian pada PGK sudah dijumpai pada PGK ringan (Laju Filtrasi Glomerulus/ LFG 50 -75 ml/menit/m²) sebanyak 6%, PGK sedang 14% (LFG 35-50 ml/menit/m²), PGK berat 21% (LFG <35 ml/menit/m²) dan PGK dialisa 30%.⁵ Yahalom G *et al* (2013) dalam penelitiannya mendapatkan pasien dengan penurunan LFG ringan (30-60 ml/menit) juga telah mempunyai peningkatan risiko terjadinya penyumbatan pada arteri koroner.⁶

Sementara itu, Wattanakit K *et al* (2008) dalam studi *Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology* (LITE) mendapatkan peningkatan risiko tromboemboli vena 1,28 kali pada pasien dengan penurunan fungsi ginjal ringan (LFG 60-90 ml/menit/1,73m²) dan 2,09 kali pada pasien PGK stadium 3 atau 4 (LFG antara 15-60 ml/menit/1,73m²).⁷ Ocak G *et al* (2013) dalam penelitiannya mendapatkan pasien dengan penurunan fungsi ginjal sedang (LFG 30-60 ml/menit/1,73m²) mempunyai 2,5 kali risiko trombosis vena, sementara pasien dengan penurunan fungsi ginjal yang berat (LFG <30 ml/menit/1,73m²) mempunyai 5,5 kali lipat peningkatan risiko trombosis vena.⁸

Insiden emboli paru juga ditemukan meningkat pada pasien PGK non dialisa dan PGK dialisa (204 dan 527 kasus per 100.000 pasien setiap tahun) dibandingkan dengan orang-orang dengan fungsi ginjal yang normal (66 kasus per 100.000 pasien) (Kumar *et al*, 2012).⁹ Namun Parikh *et al* (2012) dalam penelitiannya mendapatkan pasien-pasien dengan penurunan LFG yang berat (LFG <30 ml/menit/1,73m²) selain memiliki peningkatan risiko terjadinya trombosis vena juga mengalami komplikasi perdarahan.¹⁰

Trombosis merupakan proses pembentukan massa abnormal didalam dinding pembuluh darah, yang berasal dari komponen-komponen darah. Massa abnormal tersebut dinamakan trombus, dan apabila trombus terlepas dari pembuluh darah disebut emboli. Patofisiologi terjadinya trombosis dipengaruhi tiga faktor yaitu kelainan dinding pembuluh darah, perubahan aliran darah dan perubahan daya beku darah (hiperkoagulasi).¹¹

Peningkatan risiko trombosis pada pasien PGK berkaitan dengan adanya perubahan pada jalur koagulasi yang ditandai dengan adanya peningkatan aktivitas koagulasi.³ Berbagai mediator hemostasis protrombotik yang dapat meningkat pada PGK diantaranya yaitu fibrinogen, *soluble thrombomodulin*, *soluble Tissue factor*, *thrombin antithrombin complex*, *von willebrand factor*, faktor VIII dan *c-reactive protein*.¹²

Thrombin Antithrombin complex (TAT *complex*) merupakan petanda sensitif pembentukan trombin intravaskular yang mengindikasikan aktivasi koagulasi sehingga dapat menjadi marker atau petanda kejadian trombosis.¹³ Kehadiran TAT *complex* menunjukkan pembentukan trombin dan konsumsi antitrombin yang sedang berlangsung.¹⁴

Sagripani *et al* (1993) mendapatkan adanya peningkatan TAT *complex*, fibrinopeptida A, d-Dimer, vWF, *tumor necrosis factor* (TNF) alfa dan *beta-thromboglobulin* pada pasien PGK predialisa dan hemodialisa (HD).¹⁵ Rabelink *et al* (1994) mendapatkan adanya peningkatan fibrinogen plasma, d-Dimer, TAT *complex*, faktor VII, dan penurunan protein C pada pasien gagal ginjal tahap akhir.¹⁶ Malyszko *et al* (2001) mendapatkan nilai *thrombomodulin* (TM), *von willebrand factor* (vWF), F1+2 dan TAT *complex* yang signifikan lebih tinggi

pada kelompok HD dan dialisa peritoneal.¹⁷ Milburn *et al* (2013) mendapatkan adanya peningkatan TAT *complex*, d-dimer, vWF, p-selektin dan hsCRP pada pasien HD.¹³

Gangguan hemostasis pada PGK berkaitan erat dengan penurunan fungsi ginjal yang progresif kearah penyakit ginjal tahap akhir.³ Ginjal kehilangan kemampuannya untuk mengeluarkan senyawa berpotensi beracun dari darah ke dalam urin sehingga menyebabkan terjadinya akumulasi racun didalam tubuh yang disebut racun (toksin) uremik.¹⁸

European Uremic Toxin (EUTox) Work Group pada tahun 2003 mengidentifikasi lebih dari 90 komponen toksin uremik pada pasien PGK. Berdasarkan berat molekul, kemampuan mengikat protein dan kemampuan dibuang dari dialisa, EUTox membagi tiga kelompok produk retensi uremik yaitu *small water-soluble molecules*, *middles molecules* dan *protein bound-compounds*.¹⁸

Indoxyl sulfate merupakan salah satu toksin uremik dari kelompok toksin *protein bound-compounds*. *Indoxyl sulfate* berasal dari asam amino *tryptophan* yang ada dalam diet protein seperti ayam, daging, kalkun, ikan, kacang-kacangan. *Tryptophan* selanjutnya dimetabolisme menjadi indol oleh enzim *tryptophanase* yang dihasilkan oleh bakteri intestinal. Indol kemudian diserap masuk ke sirkulasi dan selanjutnya dimetabolisme di hati menjadi *Indoxyl sulfate*. *Indoxyl sulfate* normalnya dieksresikan ke urin terutama melalui sekresi aktif dari sel renal tubular proksimal sehingga pada pasien PGK dengan gangguan fungsi ginjal akan menyebabkan terjadinya akumulasi toksin tersebut di darah.¹⁹

Indoxyl sulfate dapat menjadi penanda penurunan fungsi ginjal dan juga berperan secara aktif dalam perkembangan penyakit ginjal. Wu IW *et al* (2010) dalam penelitiannya mendapatkan serum IS mempunyai hubungan dengan progresifitas penyakit ginjal.²⁰ Selain itu, Kikuchi *et al* (2010) mendapatkan bahwa *Indoxyl sulfate* merupakan serum metabolit prinsipal pertama yang membedakan PGK dengan normal berdasarkan dari pemeriksaan sejumlah toksin uremik yang berakumulasi pada PGK.²¹

Indoxyl sulfate banyak menarik perhatian dalam dekade terakhir karena berkaitan dengan komplikasi akibat peningkatan aktivitas koagulasi yang terjadi selama perkembangan PGK. *Indoxyl sulfate* juga mempunyai afinitas tinggi berikatan dengan albumin sehingga kurang efektif dibuang melalui terapi pengganti ginjal seperti hemodialisa.²²

Adanya akumulasi toksin uremik golongan indol tersebut didalam darah pasien uremia juga berperan terhadap terjadinya peningkatan risiko trombosis. Penelitian menunjukkan *Indoxyl sulfate* dapat meningkatkan trombosis dengan cara menginduksi ekspresi TF baik pada sel endotelial maupun pada sel otot polos pembuluh darah (Chitalia dan Gondouin B, 2013)^{23,24} Gao C *et al* (2015) juga menemukan *Indoxyl sulfate* dapat mengaktivasi *phosphatidylserine* yang ada pada bagian dalam membran sel sehingga mengeksternalisasi permukaan sel serta sekaligus melepaskan mikropartikel. Permukaan sel dan mikropartikel yang terpapar dengan *phosphatidylserine* tersebut pada akhirnya akan berikatan dengan faktor Xa dan protrombinase kompleks dan selanjutnya akan mempercepat terbentuknya trombus.²⁵

Barreto *et al* (2009) mendapatkan kadar IS meningkat secara signifikan dengan peningkatan stadium PGK serta berkorelasi dengan laju filtrasi glomerulus pasien predialisa. Serum IS juga mempunyai hubungan langsung dengan kalsifikasi aorta dan kekakuan vaskular. Hal ini menunjukkan bahwa IS bisa berperan penting terhadap penyakit vaskular dan tingginya angka kematian akibat komplikasi vaskular pada pasien PGK.²⁶ Lin CJ *et al* (2011) dalam penelitiannya mendapatkan kadar IS dan *p-cresyl sulfate* (pCS) meningkat secara bertahap dengan menurunnya fungsi ginjal dan kadarnya mencapai puncak pada PGK dialisa. Selain itu juga didapatkan korelasi signifikan IS dan pCS dengan nilai kreatinin serum.²⁷

Peranan *Indoxyl sulfate* terhadap komplikasi vaskular diantaranya yaitu menghambat produksi *Nitric Oxide* (NO) dan viabilitas sel dengan menginduksi radikal bebas melalui *NADP oxidase 4* (NOX4) pada sel endotel vaskular sehingga menyebabkan disfungsi endotel pada PGK.²⁸ Selain itu, *Indoxyl sulfate* menginduksi radikal bebas pada sel otot polos vaskular sehingga berperan dalam terjadinya aterosklerosis dan selanjutnya dapat memperberat komplikasi trombosis pada PGK.¹⁹

Permasalahan hemostasis yang kompleks pada PGK dengan kecenderungan terjadinya kondisi protrombotik yang ditandai dengan adanya peningkatan aktivitas koagulasi serta adanya peranan toksin uremik terhadap hemostasis dan komplikasi pada PGK maka berdasarkan hal tersebut diatas penelitian ini dilakukan untuk melihat aktivitas koagulasi trombin yang dinilai dari TAT *complex* dan korelasinya dengan toksin uremik IS yang ada pasien PGK.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimanakah aktivitas koagulasi trombin pada pasien penyakit ginjal kronik dan korelasinya dengan toksin uremik *Indoxyl sulfate*.

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan Umum :

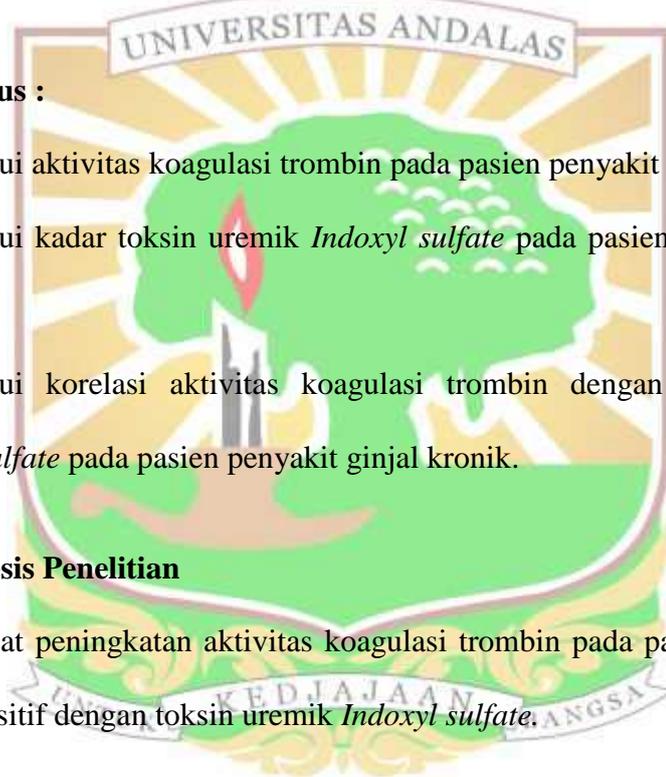
Untuk mengetahui aktivitas koagulasi trombin dan korelasinya dengan toksin uremik *Indoxyl sulfate* pada pasien penyakit ginjal kronik.

Tujuan Khusus :

1. Mengetahui aktivitas koagulasi trombin pada pasien penyakit ginjal kronik.
2. Mengetahui kadar toksin uremik *Indoxyl sulfate* pada pasien penyakit ginjal kronik.
3. Mengetahui korelasi aktivitas koagulasi trombin dengan toksin uremik *Indoxyl sulfate* pada pasien penyakit ginjal kronik.

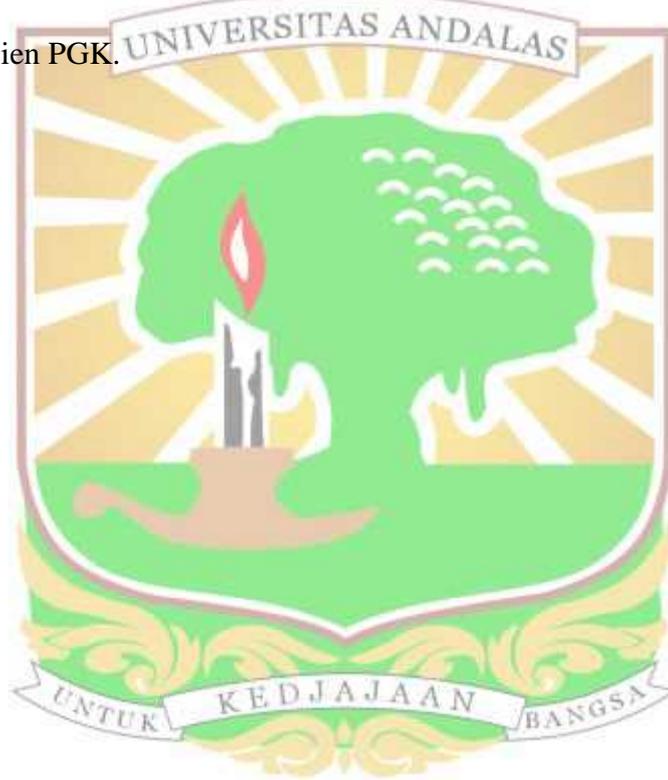
1.4 Hipotesis Penelitian

Terdapat peningkatan aktivitas koagulasi trombin pada pasien PGK yang berkorelasi positif dengan toksin uremik *Indoxyl sulfate*.

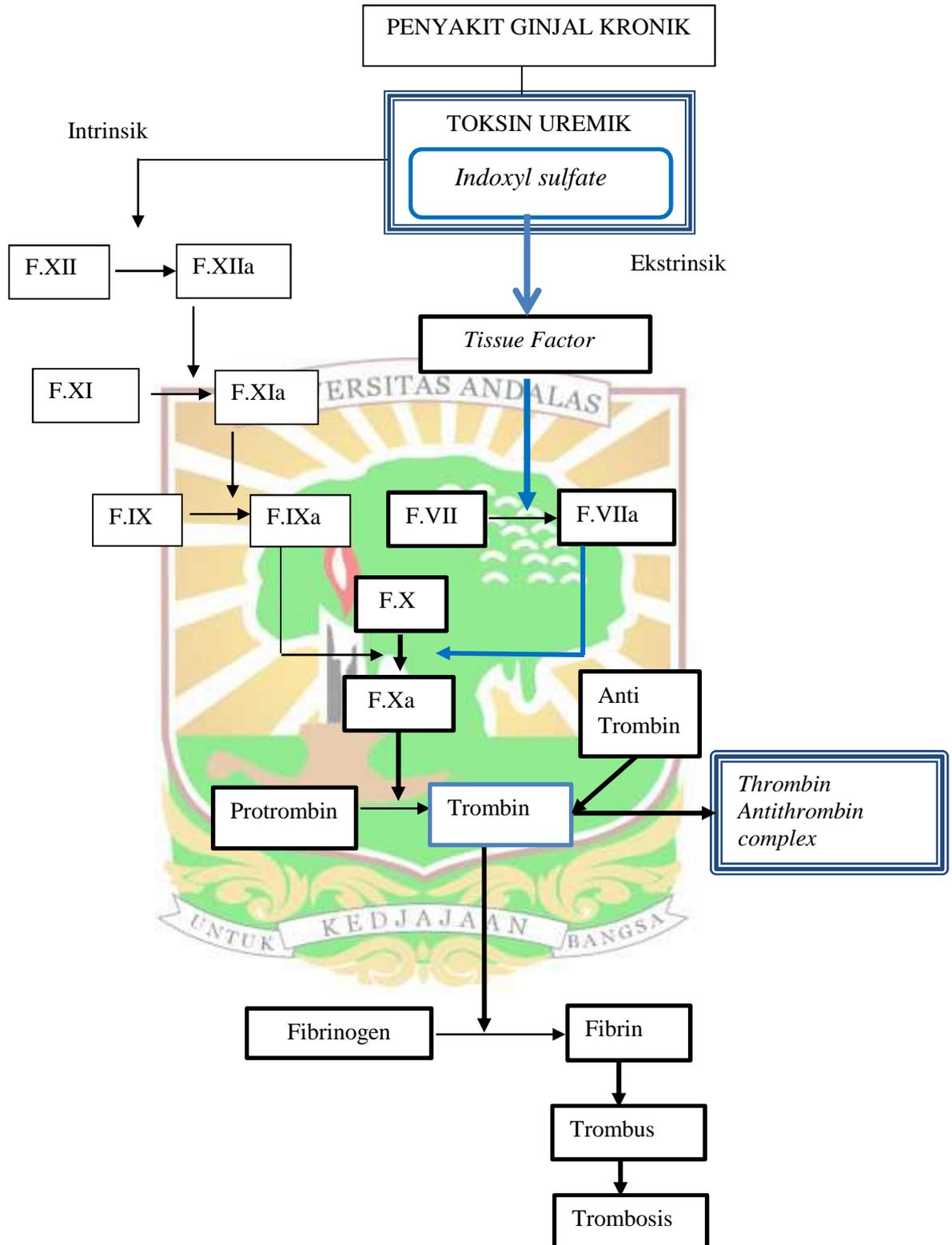


1.5 Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan dalam pengembangan ilmu pengetahuan mengenai aktivitas koagulasi trombin pada pasien PGK dan hubungannya dengan toksin uremik *Indoxyl sulfate*.
2. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan untuk pemeriksaan aktivitas koagulasi trombin dan *Indoxyl sulfate* pada pasien PGK.



Kerangka Konseptual



Gambar 1.1 Kerangka Konseptual

Keterangan :

Pada penderita penyakit ginjal kronik terjadi akumulasi toksin uremik *Indoxyl sulfate* yang akan menyebabkan *injury* jaringan dengan mengaktivasi berbagai sel pada tubuh seperti sel endotel, sel otot polos vaskular, monosit untuk mengekspresikan *Tissue Factor* yang selanjutnya berperan dalam kaskade koagulasi. *Tissue factor* memulai koagulasi dari jalur ekstrinsik dengan mengaktivasi faktor VII dan seterusnya hingga membentuk trombin dan fibrin, sedangkan sel endotel dan kolagen pada matriks sub endotel memicu akumulasi dan aktivasi trombosit ke tempat terjadinya *injury*.

Indoxyl sulfate juga mengaktivasi *phosphatidylserine* yang terdapat pada bagian membran sel sehingga sel akan terpapar dan melepaskan mikropartikel-mikropartikel *Tissue Factor*. Mikropartikel dan *phosphatidylserine* tersebut juga berperan dalam meningkatkan aktivitas prokoagulan dengan cara berikatan dengan faktor Xa dan kompleks protrombinase sehingga memicu aktivitas koagulasi dan akhirnya meningkatkan fibrin. Selanjutnya terjadi peningkatan terbentuknya trombus dan berperan dalam terjadinya trombosis.

Salah satu antikoagulan tubuh yang dihasilkan secara alamiah yaitu Antitrombin (AT) yang disintesa di hati. Antitrombin akan menghambat trombin dengan membentuk kompleks yang disebut *Trombin Antithrombin complex* (TAT *complex*). Kompleks TAT ini dihasilkan selama inaktivasi trombin oleh antitrombin. Peningkatan kadar TAT *complex* merupakan petanda yang dipercaya dari *peningkatan* pembentukan trombin sehingga TAT *complex* dapat dipakai sebagai salah satu petanda aktivasi faktor koagulasi.