

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit Ginjal Kronik (PGK) merupakan masalah kesehatan global yang mempengaruhi jutaan individu di seluruh dunia karena prevalensi yang terus meningkat. Penyakit ini diperkirakan mempengaruhi 8% sampai 16% populasi diseluruh dunia. Prevalensi dan insidensi PGK meningkat setiap tahun tidak hanya pada negara maju tetapi juga negara berkembang.¹

Hill *et al* (2017) menyatakan prevalensi PGK secara global adalah sekitar 11-13% dengan mayoritas pada PGK stadium 3. Data di Amerika Serikat menurut *Unites State Renal Data System* (USRDS) 2013 melaporkan prevalensi penyakit ginjal kronis sebesar 14% dengan peningkatan prevalensi pada stadium 3 dan 4 dari 4,5% menjadi 6% serta peningkatan kasus baru sebesar 117.162 kasus/tahun.^{2,3}

Di Indonesia belum ada data yang lengkap mengenai penyakit ginjal kronik. Data Prodjosudjadi (2009) melaporkan prevalensi penyakit ginjal kronis yang menjalani hemodialisa di Indonesia terus bertambah tahun 2002-2006 menjadi 23,4%. Studi Tsumakoto (2009) menyebutkan prevalensi penyakit ginjal kronis stadium 3-5 di Indonesia sebesar 5,2%.^{4,5}

Penyakit ginjal kronik merupakan suatu kondisi progresif yang menyebabkan morbiditas dan mortalitas tinggi. Penyakit kardiovaskuler merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada pasien penyakit ginjal kronik yang dapat terjadi dari

stadium awal diantaranya gagal jantung, penyakit jantung iskemia, dan penyakit arteri perifer.⁶

Risiko penyakit kardiovaskuler dapat diprediksi dari Laju Filtrasi Glomerulus (LFG). Penelitian Lainscak (2009) menyebutkan setiap penurunan 10mL/min/1.73 m² laju filtrasi glomerulus menyebabkan risiko penyakit kardiovaskuler 5% dan mortalitas 6%. Studi *Chronic Renal Insuficiency Cohort* di Amerika Serikat menyatakan prevalensi penyakit kardiovaskuler pada PGK sebesar 33,4% dan mortalitas PGK diperkirakan lebih dari 20% pertahun dan lebih dari setengahnya disebabkan oleh penyakit kardiovaskuler. Pasien PGK dan Penyakit Arteri Perifer (PAP) memiliki mortalitas yang lebih tinggi dibandingkan pasien dengan salah satu penyakit saja. Liew (2008) melaporkan angka mortalitas pasien PAP dan PGK adalah 45% dibandingkan pasien yang hanya PAP atau PGK saja yaitu 26-28%.^{7,8}

Risiko penyakit kardiovaskuler pada pasien penyakit ginjal kronis berkaitan dengan faktor risiko tradisional dan non tradisional. Faktor risiko tradisional meliputi hipertensi, dislipidemia, merokok dan diabetes melitus. Faktor risiko non tradisional merupakan faktor yang berhubungan langsung dengan PGK dan tidak ditemui pada populasi umum yang dikenal sebagai *uremia specific risk factor*. Faktor risiko non tradisional meliputi stres oksidatif, inflamasi, disfungsi endotel, anemia, albuminuria, hiperhomosisteinemia, malnutrisi, hiperparatiroid, dan gangguan kalsium fosfat.⁶

Penyakit arteri perifer dan penyakit ginjal kronis merupakan manifestasi klinis aterosklerosis yang memiliki faktor risiko tradisional serta faktor risiko non tradisional yang sama. Diantara faktor risiko non tradisional disebutkan stres oksidatif, disfungsi

endotel, dan inflamasi merupakan triad yang berintegrasi menyebabkan progresifitas aterosklerosis, yang menghubungkan penyakit kardiovaskuler dan PGK.⁹

Stres oksidatif adalah keadaan ketidakseimbangan pembentukan oksidan yang berlebihan dan berkurangnya antioksidan sebagai mekanisme pertahanan. Stres oksidatif menyebabkan kerusakan sel dan jaringan kemudian terjadi disfungsi endotel. Stres oksidatif berperan dalam progresifitas PGK baik secara langsung melalui kerusakan glomerular dan iskemia ginjal atau secara tidak langsung berhubungan dengan inflamasi, hipertensi, dan disfungsi endotel. Stres oksidatif yang meningkat juga meningkatkan inflamasi dan memulai siklus lingkaran setan dengan mekanisme aktivasi *Nuclear transcription Factor* kB (NF-kB), yang berkontribusi dengan aktivasi dan rekrutmen sel imun.⁹

Inflamasi berhubungan dengan stres oksidatif karena meningkatkan kerusakan ginjal melalui kerusakan jaringan seperti meningkatkan apoptosis, nekrosis fibrosis yang merupakan patogenesis perogresivitas PGK.. Penyakit ginjal kronis merupakan keadaan *chronic low-grade inflammation* yang ditandai dengan meningkatnya kadar sitokin proinflamasi seperti Interleukin 1b (IL-1b), Interleukin 6 (IL-6), *Tumor Necrotizing Factor* α (TNF α) atau perubahan kadar *acute-phase protein* yang dapat menyebabkan aterosklerosis. *Chronic low-grade inflammation* merupakan fenomena yang sudah dapat terlihat pada pasien PGK stadium 2-4. Inflamasi kronik pada PGK menonjol karena mempengaruhi 40%-50% terhadap penyakit kardiovaskuler.¹⁰

Studi Barreto (2010) menyatakan kadar IL-6 meningkat secara signifikan seiring stadium penyakit ginjal kronis dan secara independen dapat memprediksi mortalitas kardiovaskuler pada stadium penyakit ginjal kronis yang berbeda serta dikatakan memiliki

kekuatan prediksi mortalitas kardiovaskuler yang lebih baik bila dibandingkan dengan penanda inflamasi lain seperti *C-Reactive Protein* (CRP) dan TNF α pada pasien penyakit ginjal kronis stadium 2-5. Interleukin 6 merupakan marker yang lebih baik dibanding CRP dalam terjadinya penyakit kardiovaskuler.¹¹

Panichi (2012) menyimpulkan IL-6 merupakan penanda inflamasi yang mempengaruhi perkembangan penyakit kardiovaskuler karena merupakan hulu kaskade inflamasi yang akan meningkatkan sintesis *acute-phase reactants* dan memiliki efek toksin IL-6 pada jantung dan pembuluh darah yang lebih kuat dibanding CRP.¹²

Inflamasi memicu terjadinya anemia. Anemia pada PGK disebabkan oleh eritropoetin (EPO) yang rendah. Mekanisme pasti belumlah jelas tetapi diduga supresi eritropoiesis sumsum tulang oleh sitokin inflamasi dan induksi apoptosis dari sel progenitor eritroid. Eritropoetin merupakan regulator penting proliferasi dan diferensiasi *Endothelial Progenitor Cell* (EPC) dan berkaitan dengan jumlah EPC pada perifer. Eritropoetin merupakan molekul utama dalam perbaikan vaskuler dewasa. Keadaan inflamasi kronik pada PGK juga berhubungan dengan hiporesponsif dari eritropoetin dan terjadinya anemia.¹³

Disfungsi endotel merupakan tanda awal terjadinya aterosklerosis dan ditemukan sejak stadium awal penyakit ginjal kronis yaitu stadium 1. Paparan faktor risiko yang terus menerus seperti inflamasi dan stres oksidatif secara kronis pada PGK mengubah homeostatis normal endotelium, meningkatkan adesi endotel terhadap leukosit atau platelet, meningkatkan permeabilitas, induksi prokoagulan dan pembentukan sitokin, molekul vasoaktif, dan faktor pertumbuhan.¹⁴

Patofisiologi terjadinya penyakit kardiovaskuler adalah disfungsi endotel vaskuler dan diduga merupakan langkah awal progresifitas kerusakan vaskuler dan aterosklerosis yang menghubungkan penyakit kardiovaskuler dan penyakit ginjal. Beratnya disfungsi endotel merupakan nilai prognostik terjadinya komplikasi kardiovaskuler sehingga melakukan koreksi pada disfungsi endotel berkaitan dengan berkurangnya komplikasi kardiovaskuler. ¹⁵

Diantara penanda yang diketahui memiliki hubungan terhadap disfungsi endotel pada PGK adalah *Endothelial Progenitor Cell*. *Endothelial Progenitor Cell* merupakan stem sel yang berperan penting dalam pembentukan pembuluh darah dan remodeling sel endotel yang rusak. Mekanisme perbaikan endotel dilakukan oleh EPC yang berasal dari sumsum tulang. Sel ini pertama kali diisolasi oleh Asahara tahun 1997. Penelitian tersebut mengatakan CD34 yang beredar memberikan kontribusi angiogenesis dimana CD34 yang beredar di darah perifer berkumpul di jaringan yang rusak untuk menstimulasi endotel, meningkatkan angiogenesis dan berkontribusi pada perbaikan vaskuler dan regenerasi. Sel EPC akan berdiferensiasi menjadi sel endotel matang dan bergabung ke dalam endotel yang rusak untuk menggantikan endotel rusak membentuk pembuluh darah baru. ¹⁶

Penanda EPC spesifik sampai saat ini masih diperdebatkan. Identifikasi EPC dibedakan berdasarkan identifikasi terhadap penanda CD34, *Vascular Endothelial Growth Factor 2* (VEGF2) dan CD133. Antigen CD34 merupakan penanda yang paling sering digunakan untuk mengidentifikasi progenitor hematopoetik, sedangkan VEGFR2 pada EPC menandakan kemampuannya untuk berdiferensiasi menjadi endotel serta CD133 merupakan penanda khas EPC yang imatur. ¹⁶

Jumlah EPC yang normal merupakan penanda kesehatan endotel dan potensi regenerasi endotel. Jumlah EPC ditemukan menurun pada pasien penyakit ginjal kronis. Pasien penyakit ginjal kronis menunjukkan jumlah EPC lebih sedikit dibandingkan kontrol sehat. Krenning (2009) menyatakan bahwa pasien PGK memiliki jumlah CD34 EPC yang beredar dalam jumlah berkurang.¹⁷

Uremia pada PGK mempengaruhi jumlah dan fungsi EPC. Goligorsky (2010) menyatakan EPC pada pasien penyakit ginjal kronis dialisis menurun 30-50% dibanding kontrol sehat dikarenakan terdapat malfungsi EPC seperti gangguan adesi, berkurangnya perkembangan endotel, dan fungsi antitrombogenik. Gangguan ini telah diamati sejak PGK stadium 1 dan menjadi lebih sering ketika PGK menjadi progresif.¹⁸

Penelitian *de Groot* (2004) mengatakan terdapat pengurangan yang bermakna jumlah EPC pada pasien penyakit ginjal kronis dibanding pasien sehat. Uremia menyebabkan gangguan diferensiasi dan mobilisasi EPC dari sumsum tulang sedangkan pemberian eritropoetin pada pasien ginjal kronis meningkatkan diferensiasi EPC dan mobilisasi EPC secara *in vitro* dan *in vivo*. Penelitian Jourde Chiche (2009) menunjukkan CD34 CD133 EPC memiliki korelasi negatif dengan kadar toksin uremia. Toksin uremia merusak sel progenitor pada tahap awal diferensiasi. Tetapi efek negatif ini akan diimbangi oleh efek positif dari pemberian eritropoetin. Pasien dengan pemberian eritropoetin mencegah induksi apoptosis dari toksin uremia dan meningkatkan jumlah CD34 dan CD133.^{19,20}

Endothelial Progenitor Cell merupakan penanda biologis pada penyakit arteri perifer. Penelitian Biterli (2016) menyimpulkan EPC memiliki fungsi yang penting dalam terjadinya disfungsi endotel dan mempengaruhi derajat aterosklerotik pada PAP. *Ankle*

Brachial Index yang rendah merupakan prediktor jumlah EPC yang beredar. Penelitian ini menyatakan *Endothelial Progenitor Cell* sebagai penanda biologis PAP yang dapat diandalkan dimana ABI yang rendah berkorelasi dengan jumlah EPC yang rendah.²¹

Tes yang dilakukan untuk mendiagnosis PAP adalah *ankle-brachial index* (ABI). *Ankle-brachial index* merupakan alat diagnostik penyakit arteri perifer dan penanda aterosklerosis non invasif, murah dan efisien. Pengukurannya merupakan rasio dari tekanan darah sistolik tertinggi dari 2 arteri pada tungkai (baik arteri dorsalis pedis atau arteri tibia) dan 2 tekanan darah sistolik pada anggota gerak atas.²²

Pengukuran ABI dapat dilakukan secara palpasi atau dengan bantuan alat. Pemeriksaan secara doppler belum sepenuhnya tersedia sehingga mengukur ABI secara palpasi merupakan metode alternatif pada praktik sehari-hari. Penelitian Borreros (2012) menyebutkan pemeriksaan ABI secara palpasi memiliki sensitivitas 90,4%, spesifisitas 86,1% dalam mendeteksi PAP, sehingga ABI secara palpasi merupakan cara pengukuran yang mudah. Kelemahannya adalah subjektifitas dan tergantung pada kemampuan dan indra peraba pemeriksa.²²

Penelitian Chen (2012) pada pasien PGK stadium 3-5 belum dialisis mendapatkan ABI yang rendah merupakan prediktor kejadian kardiovaskuler yang kuat dan penurunan fungsi ginjal yang cepat. Pasien dengan ABI <0,9 memiliki 2,72 kali risiko penurunan fungsi ginjal dan 3,3 kali risiko kejadian kardiovaskuler dibanding pasien PGK dengan ABI \geq 0,9.²³

Penyakit ginjal kronis mempercepat aterosklerosis dan PAP merupakan manifestasi klinis proses aterosklerosis. Wang (2012) menyarankan bahwa pemeriksaan rutin ABI

dapat merupakan alat yang baik untuk memprediksi mortalitas kardiovaskuler pada pasien penyakit ginjal kronis.²⁴

Berdasarkan uraian diatas, maka penulis tertarik melakukan penelitian untuk mengetahui perbedaan kadar IL-6 dan jumlah CD34 EPC berdasarkan ABI pada pasien PGK.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan kadar IL-6 dan jumlah CD34 EPC berdasarkan ABI pada pasien penyakit ginjal kronis ?

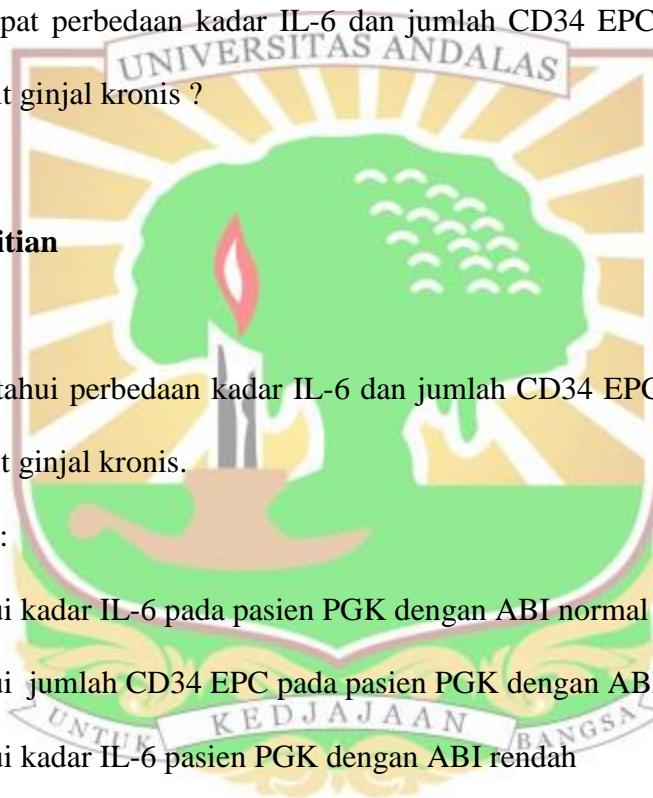
1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan kadar IL-6 dan jumlah CD34 EPC berdasarkan ABI pada pasien penyakit ginjal kronis.

Tujuan khusus:

1. Mengetahui kadar IL-6 pada pasien PGK dengan ABI normal
2. Mengetahui jumlah CD34 EPC pada pasien PGK dengan ABI normal
3. Mengetahui kadar IL-6 pasien PGK dengan ABI rendah
4. Mengetahui jumlah nilai CD34 EPC pasien PGK dengan ABI rendah
5. Mengetahui perbedaan kadar IL-6 pada PGK kelompok ABI normal dan kelompok ABI rendah
6. Mengetahui perbedaan jumlah CD34 EPC pada PGK kelompok ABI normal dan kelompok ABI rendah



1.4 Manfaat Penelitian

1. Hasil penelitian diharapkan menjadi sumbangan dalam pengembangan ilmu pengetahuan mengenai kadar IL-6 dan jumlah CD34 EPC pada pasien PGK.
2. Hasil penelitian mengenai ABI diharapkan dapat digunakan sebagai gambaran kejadian penyakit kardiovaskuler pada PGK oleh klinisi.

