

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Acute kidney injury (AKI) adalah penurunan fungsi ginjal yang terjadi mendadak, dalam beberapa jam sampai beberapa minggu, diikuti oleh kegagalan ginjal untuk mengekskresi sisa metabolisme nitrogen dengan atau tanpa disertai terjadinya gangguan keseimbangan cairan dan elektrolit. Manifestasi AKI dapat bervariasi, mulai dari yang ringan tanpa gejala, hingga yang sangat berat disertai dengan kegagalan multi-organ. ^(1,2)

Acute kidney injury dalam kehamilan secara signifikan dapat meningkatkan mortalitas dan morbiditas fetomaternal. Rao S *et al* (2018) melaporkan mortalitas maternal AKI dalam kehamilan sebesar 0,13 – 0,23 per 10.000 persalinan, dan mortalitas perinatal meningkat 3,4 kali pada kehamilan dengan AKI. Sedangkan di negara berkembang seperti China dan India, mortalitas AKI dalam kehamilan dilaporkan lebih tinggi yaitu sebesar 4% dan 5%. ⁽³⁾

Insiden AKI dalam kehamilan di negara maju adalah 1 – 2,8%, sedangkan di negara berkembang 4 – 26%. Di Amerika Serikat, Callaghan *et al* (2012) melaporkan bahwa angka kejadian AKI dalam kehamilan meningkat dari 2,3/10.000 persalinan menjadi 4,5/10.000 persalinan selama periode 10 tahun (1998 – 2008). ⁽⁴⁾ Yang (2016) melaporkan di Negara Asia seperti India, insiden AKI dalam kehamilan berkisar antara 10 – 12%, sedangkan insiden di Indonesia,

Thailand, Pakistan dan Nepal masih cukup tinggi yaitu berkisar antara 25 – 30% dari seluruh kasus AKI. ⁽⁵⁾

Secara global, penyebab utama AKI dalam kehamilan adalah preeklampsia / eklampsia. ⁽⁶⁾ Liu *et al* (2015) melaporkan 43% penyebab AKI dalam kehamilan adalah preeklampsia / eklampsia. ⁽⁷⁾ Yang (2016) melaporkan ada dua puncak kejadian AKI selama kehamilan. Pertama pada kehamilan antara 8 – 16 minggu, banyak disebabkan oleh aborsi septik, nefrotoksik karena obat aborsi dan *hiperemesis gravidarum*. Sedangkan puncak kedua pada trimester ketiga dan post-partum (80% kasus), banyak disebabkan oleh preeklampsia / eklampsia, solusio plasenta, perdarahan post-partum, *disseminated intravascular coagulation* (DIC), dan sepsis puerperalis. ⁽⁵⁾ Prakash *et al* (2018) juga melaporkan preeklampsia / eklampsia sebagai penyebab terbanyak AKI dalam kehamilan (46,9%). ⁽⁸⁾

Preeklampsia merupakan suatu penyakit hipertensi pada kehamilan yang biasanya terjadi setelah kehamilan 20 minggu. Secara klasik, preeklampsia didefinisikan sebagai suatu *onset* / serangan baru hipertensi yang disertai proteinuria setelah 20 minggu gestasi pada wanita yang sebelumnya memiliki tekanan darah normal. ⁽⁹⁾

Preeklampsia terjadi pada 5 – 10% dari seluruh kehamilan. ⁽¹⁰⁾ *World Health Organization* (WHO) memperkirakan insiden preeklampsia di negara berkembang mencapai tujuh kali lebih tinggi dibandingkan negara maju. ⁽¹¹⁾ Di Amerika Serikat, Hutcheon *et al* (2011) menyatakan bahwa insiden preeklampsia adalah 3% dan terjadi peningkatan insiden dari 2,4% tahun 1988 menjadi 2,9% tahun 2004. ⁽¹⁰⁾ India, Prakash *et al* (2010) melaporkan dari 1.805 wanita hamil,

sebanyak 106 pasien (5,9%) terdiagnosis preeklampsia. ⁽¹²⁾ Shiozaki *et al* (2011) melaporkan bahwa wanita di Jepang mengalami preeklampsia hampir 3,5% pada primipara dan 2% pada multipara. ⁽¹³⁾

Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2010, insiden preeklampsia di Indonesia bervariasi sekitar 2 – 8%. ⁽¹⁴⁾ Di RSUP Dr. M Djamil Padang menurut Pratama D (2016), selama tahun 2011 kejadian preeklampsia adalah 8,3%. Angka tersebut terus meningkat setiap tahun, yaitu tahun 2012 sebanyak 11,4% menjadi 12% tahun 2013. ⁽¹⁵⁾

Peningkatan angka kejadian preeklampsia / eklampsia tentu juga dapat menyebabkan peningkatan angka morbiditas dan mortalitas pada maternal. Berdasarkan profil kesehatan Indonesia (2014), angka kematian ibu akibat preeklampsia terus meningkat dari tahun 2010 hingga tahun 2013, yaitu 21,5%, 24,7%, 26,9% dan 27,1%. ⁽¹⁶⁾

Dikaitkan dengan AKI, Huang *et al* (2017) melakukan penelitian terhadap empat kelompok sampel dan didapatkan bahwa komplikasi AKI pada pasien preeklampsia / eklampsia kelompok trimester I adalah 0%, kelompok trimester II 37%, kelompok trimester III 82% dan kelompok nifas 20%. ⁽¹⁷⁾

Prakash *et al* (2010) melaporkan bahwa jumlah pasien AKI karena preeklampsia / eklampsia pada trimester ketiga kehamilan adalah sebesar 35,3%. Sebanyak 5,9% pasien mengalami dialisis independen dan 1,2% mengalami dialisis dependen. Sedangkan sebanyak 20% pasien berakhir dengan kematian. ⁽¹⁸⁾

Hildebrand (2017) melaporkan insiden AKI yang menjalani dialisis adalah 1/10.000 kehamilan, 3,9% diantaranya menjalani dialisis dependen dan 4,3% berakhir dengan kematian. ⁽¹⁹⁾

Komplikasi ginjal karena preeklampsia / eklampsia cukup mengkhawatirkan karena efek jangka panjang yang ditimbulkan. Penelitian meta-analisis yang dilakukan oleh McDonald *et al* (2010) menyatakan bahwa wanita dengan riwayat preeklampsia tujuh tahun yang lalu memiliki risiko mikroalbuminuria lebih tinggi (31%) dibandingkan dengan wanita hamil tanpa komplikasi (7%).⁽²⁰⁾ Shahbazian *et al* (2011) menemukan bahwa wanita dengan riwayat preeklampsia lima tahun yang lalu mengalami mikroalbuminuria sebanyak 20%.⁽²¹⁾ Spaan *et al* (2015) menemukan sebanyak 0,3% pasien mengalami *chronic kidney disease* (CKD), 3,2% mengalami makroalbuminuria dan 13% mengalami mikroalbuminuria setelah 6 – 18 bulan post-partum.⁽²²⁾ Sedangkan van Balen *et al* (2017) melaporkan dari 775 wanita primipara dengan riwayat preeklampsia, 1,4 % diantaranya berisiko tinggi mengalami perburukan fungsi ginjal setelah 4 bulan partus.⁽²³⁾

Hingga saat ini, patogenesis terjadinya preeklampsia masih belum jelas. Penelitian akhir-akhir ini menyatakan bahwa terjadinya preeklampsia disebabkan adanya ketidakseimbangan antara protein pro-angiogenik dengan anti-angiogenik.⁽²⁴⁾ Pada awal terjadinya preeklampsia, terjadi kegagalan invasi trofoblas yang mengakibatkan terjadinya penurunan perfusi plasenta sehingga terjadi iskemia plasenta. Respon plasenta terhadap iskemia tersebut dimanifestasikan dengan produksi faktor anti-angiogenik yang berlebihan yaitu *soluble fms-like tyrosine kinase-1* (sFlt-1), melalui mekanisme transkripsi *hypoxia inducible factor* (HIF)-1, sehingga terjadi disfungsi endotel sistemik, termasuk endotel glomerulus ginjal. Aggarwal *et al* (2012), menyatakan bahwa terjadinya hipertensi dan

proteinuria pada preeklampsia memiliki korelasi yang signifikan dengan faktor anti-angiogenik tersebut. ⁽²⁵⁾

Soluble fms-like tyrosine kinase-1 merupakan suatu protein anti-angiogenik dengan berat molekul 100 kDa dan disekresikan oleh sinsitiotrofoblas plasenta. Pada kehamilan normal sFlt-1 ini diproduksi dalam jumlah yang sedikit, namun pada keadaan hipoksia / iskemia plasenta akan terbentuk *syncytial knots* yang dapat mengekskresi sFlt-1 dalam jumlah yang lebih banyak sehingga kerjanya sebagai anti-angiogenik juga semakin meningkat. *Soluble fms-like tyrosine kinase-1* berkerja menghambat interaksi antara reseptor endotel plasenta dengan protein pro-angiogenik *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan *placental growth factor* (PlGF). ^(26,27) *Vascular endothelial growth factor* merupakan protein yang banyak diekspresikan oleh sel tipe penetrasi seperti ginjal, hepar dan pleksus koroideus. Di ginjal, VEGF berfungsi menstabilkan sel endotel pembuluh darah ginjal dan menjaga barrier filtrasi glomerulus, sehingga pada keadaan kadar sFlt-1 serum meningkat maka fungsi VEGF terganggu dan terjadi endoteliosis glomerulus yang berakibat pada gangguan fungsi ginjal. ^(26,28)

Maynard *et al* (2003) melakukan penelitian terhadap hewan coba, mendapatkan bahwa sFlt-1 dapat menghambat aktivitas VEGF dan PlGF dalam merelaksasi arteriol glomerulus pada tikus hamil, sehingga terjadi hipertensi, proteinuria, dan endoteliosis glomerulus. ⁽²⁹⁾ Jiang *et al* (2015) juga membuktikan hal tersebut dengan menginjeksikan sFlt-1 terhadap tikus hamil. Setelah 18 hari gestasi terjadi peningkatan tekanan darah, proteinuria, dan perubahan histologis berupa pembengkakan mitokondria sel trofoblas plasenta dan penebalan membrana basalis sel endotel glomerulus. ⁽³⁰⁾

Levine *et al* (2004) melakukan penelitian pada wanita hamil dan mendapatkan bahwa kadar sFlt-1 secara signifikan lebih tinggi pada wanita hamil dengan preeklampsia dibandingkan dengan hamil normal. Kadar sFlt-1 secara signifikan meningkat pada minggu ke-5 s/d minggu ke-6 sebelum hipertensi dan proteinuria terdeteksi. ⁽³¹⁾ Yoshimatsu *et al* (2006) melaporkan pada kehamilan normal 28 – 30 minggu terjadi peningkatan sFlt-1 namun masih dalam rentang normal, sehingga dapat mengakibatkan endoteliosis glomerulus namun tidak endoteliosis sistemik. ⁽³²⁾ Ramma W *et al* (2012) melaporkan rerata konsentrasi sFlt-1 pada preeklampsia adalah 15,2 – 30,5 ng/ml, lebih tinggi dibandingkan pada wanita hamil normal 1,1 – 1,8 ng/ml. ⁽³³⁾ Kaleta *et al* (2016) menemukan bahwa sFlt-1 memiliki korelasi negatif yang signifikan dengan *glomerular filtration rate* (GFR) pasien preeklampsia hingga 12 bulan post-partum. ⁽³⁴⁾

Berdasarkan studi *cross sectional* yang dilakukan di RSUP Dr. M. Djamil Padang oleh Saputro dkk (2016), terdapat peningkatan kadar rasio sFlt-1 dan PIGF pada kehamilan dengan preeklampsia berat dibandingkan dengan kehamilan normal. ⁽³⁵⁾ Pratama D (2016) melaporkan adanya korelasi yang positif antara kadar sFlt-1 serum dengan tekanan darah pada pasien preeklampsia berat. ⁽¹⁵⁾ Sedangkan Rahmi dkk (2016) melaporkan bahwa terdapat perbedaan yang sangat signifikan antara kadar sFlt-1 serum pada pasien preeklampsia berat / eklampsia kelompok *early onset* 3,73 – 5,65 ng/ml, *late onset* 1,82 – 2,96 ng/ml, dan kehamilan normal 0,06 – 1,65 ng/ml. ⁽³⁶⁾

Sebagai akibat dari peningkatan sFlt-1 serum, maka akan terjadi endoteliosis glomerulus, yaitu penebalan dan pengerasan dinding glomerulus yang

mengakibatkan penyempitan kapiler glomerulus, disertai dengan berkurangnya aliran darah yang berujung pada pembengkakan sel-sel podosit dan sel-sel mesangial. Hal ini mengakibatkan terjadinya gangguan pada barier filtrasi glomerulus, yang terdiri dari sel endotel, lapisan membrana basalis dan sel podosit, sehingga terjadi AKI. ⁽³⁷⁾

Soluble fms-like tyrosine kinase-1 saat ini sedang dikembangkan sebagai biomarker diagnosis preeklampsia, sebagai pembeda dengan penyebab lain AKI dalam kehamilan, serta sebagai target terapi. ⁽³⁾ Jung *et al* (2012) meneliti brefeldin A (BFA) sebagai anti-sFlt-1, yang dapat menurunkan kadar sFlt-1 secara bermakna. ⁽²⁷⁾ Sedangkan Sulistyowati dkk (2016) meneliti pemberian rekombinan VEGF 121 untuk memperbaiki endoteliosis glomerulus. ⁽³⁸⁾ Berdasarkan latar belakang tersebut, maka penulis berkeinginan untuk meneliti korelasi kadar sFlt-1 dengan kreatinin serum pada pasien *acute kidney injury* karena preeklampsia.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara kadar sFlt-1 serum dengan kreatinin serum pada pasien *acute kidney injury* karena preeklampsia?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan antara kadar sFlt-1 serum dengan kreatinin serum pada pasien *acute kidney injury* karena preeklampsia.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui rerata kadar sFlt-1 serum pada pasien *acute kidney injury* karena preeklampsia,
2. Mengetahui rerata kadar kreatinin serum pada pasien *acute kidney injury* karena preeklampsia,
3. Mengetahui korelasi kadar sFlt-1 serum dengan kreatinin serum pada pasien *acute kidney injury* karena preeklampsia.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan dalam pengembangan ilmu pengetahuan tentang peran sFlt-1 serum pada *acute kidney injury* karena preeklampsia.
2. Penelitian ini dapat menjadi dasar bahwa sFlt-1 dapat digunakan untuk menentukan penyebab AKI karena preeklampsia.
3. Penelitian ini diharapkan dapat membuka peluang untuk meneliti anti-sFlt-1 sebagai terapi pada pasien AKI karena preeklampsia.

