

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Penyakit Ginjal Kronik ( PGK ) menurut *The Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) didefinisikan sebagai kelainan struktur atau fungsi ginjal yang berlangsung dalam waktu lebih dari 3 bulan. Kelainan struktur atau fungsi ginjal dapat terjadi jika terdapat satu atau lebih kriteria berikut, yaitu albuminuria lebih dari 30 mg/24 jam, kelainan sedimentasi urin, kelainan elektrolit, kelainan yang ditemukan dari pemeriksaan histologi, kelainan struktur ginjal berdasarkan pemeriksaan pencitraan, riwayat transplantasi ginjal dan penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG)  $<60 \text{ ml/menit/1,73m}^2$ .<sup>1</sup>

Penyakit ginjal kronik merupakan masalah kesehatan masyarakat global dengan prevalensi yang terus meningkat, baik pada tahap awal kerusakan ginjal hingga berakhir dengan gagal ginjal, prognosis yang buruk dan biaya yang tinggi. Prevalensi PGK meningkat seiring meningkatnya jumlah penduduk usia lanjut dan kejadian penyakit diabetes melitus dan hipertensi. Sekitar 1 dari 10 populasi global mengalami PGK pada stadium tertentu. Menurut studi dari Hill *et al* tahun 2016 dari studi meta analisis didapatkan prevalensi global dari PGK adalah 13,4%. Menurut data studi *Global Burden of Disease* tahun 2010, PGK merupakan penyebab kematian peringkat ke 27 pada tahun 1990 dan meningkat menjadi urutan ke 18 pada tahun 2010. Sedangkan di Indonesia, perawatan penyakit ginjal merupakan ranking kedua pembiayaan terbesar dari BPJS Kesehatan setelah penyakit jantung.<sup>2,3</sup>

Prevalensi berdasar stadium PGK menurut studi Nathan *et al* tahun 2016, stadium 1 sebanyak 3,5%, stadium 2 sebanyak 3,9%, stadium 3 sebanyak 7,6%, stadium 4 sebanyak 0,4% dan stadium 5 sebanyak 0,1%. Prevalensi PGK global cukup tinggi dengan perkiraan prevalensi mayoritas merupakan stadium 3.<sup>3,4</sup>

Data dari *Indonesian Renal Registry* (IRR) melaporkan peningkatan insiden PGK hingga dua kali lipat dibandingkan tahun sebelumnya, tercatat jumlah pasien baru PGK di Indonesia pada tahun 2018 mencapai 66.433 pasien. Etiologi PGK terbanyak yakni hipertensi pada urutan pertama (36%), diabetes mellitus pada urutan kedua (28%), diikuti penyebab lain yaitu glomerulopati primer (10%), pielonefritis (3%), dan nefropati obstruksi (3%). Insiden pasien PGK di Sumatera Barat dilaporkan sebanyak 0,2% dari seluruh pasien PGK di Indonesia yang menjalani pengobatan dialisis peritoneal dan hemodialisis (HD) ataupun transplantasi ginjal.<sup>5</sup>

Laporan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Departemen Kesehatan Republik Indonesia, menunjukkan prevalensi PGK dengan usia  $\geq 15$  tahun di Indonesia mengalami peningkatan dari 2,0 per mil pada tahun 2013 menjadi 3,8 per mil pada tahun 2018. Prevalensi PGK berdasarkan diagnosis dokter pada penduduk umur  $\geq 15$  tahun di Indonesia sebesar 0,36%, dengan provinsi terbanyak Kalimantan Utara sebesar 0,64%, sementara di Sumatera Barat 0,4%. Proporsi penderita yang pernah atau sedang menjalani hemodialisis pada penduduk berumur  $\geq 15$  tahun yang terdiagnosis PGK di Indonesia tahun 2018 sebanyak 19,3%, diantaranya terbanyak di DKI Jakarta (38,71%), dan di Sumatera Barat sendiri 15%.<sup>6</sup>

Pasien dengan PGK menunjukkan peningkatan risiko kardiovaskular yang bermanifestasi sebagai penyakit arteri koroner, gagal jantung, aritmia dan *sudden cardiac death*. Prevalensi dari kejadian kardiovaskular secara signifikan lebih tinggi pada PGK tahap lanjutan ( PGK tahap 4-5 ) dibandingkan stadium awal PGK ( PGK stadium 1-3 ), dan pasien dengan PGK memiliki peningkatan risiko kardiovaskular yang lebih besar dibandingkan pasien tanpa PGK. Pada populasi risiko tinggi, kematian akibat kardiovaskular merupakan penyebab kematian yang lebih tinggi dibanding kematian akibat penyakit ginjal tahap akhir. Penyakit Ginjal Kronik menyebabkan keadaan inflamasi sistemik dan kronik yang menyebabkan proses *remodelling* vaskular dan miokardial yang menyebabkan lesi aterosklerotik, kalsifikasi vaskular, dan penuaan vaskular.<sup>7,8,9</sup>

Angka PKV pada pasien PGK tahap 4 dan 5 mencapai 50%, dan angka mortalitas kardiovaskular mencapai 40-50% dari seluruh penyebab kematian pada pasien PGK tahap 4 dan 5, serta pada penyakit ginjal tahap akhir, dibandingkan mortalitas kardiovaskular pada populasi dengan fungsi ginjal normal yang hanya sekitar 26%. Prevalensi dari PKV pada populasi tanpa PGK didapatkan pria 13,9% sedangkan pada wanita 9,3%, dibandingkan dengan prevalensi PKV pada populasi dengan PGK tahap 1-5 yang belum menjalani hemodialisa dimana didapatkan pada pria mencapai 17,9% dan wanita 20,4%. Angka ini meningkat hingga 40% pada pasien yang menjalani hemodialisa. Pada sebuah studi terbaru dengan peserta sebanyak 7 juta orang dilaporkan adanya peningkatan risiko dari kejadian kardiovaskular dan mortalitas hingga 20-30% untuk setiap penurunan 30% LFG.<sup>10</sup>

Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada pasien PGK. Hal ini dikarenakan PGK sendiri merupakan faktor risiko independen dari PKV, dan berhubungan dengan peningkatan prevalensi dari faktor risiko tradisional dan non tradisional dari PKV. Faktor risiko tradisional antara lain usia, hipertensi, diabetes melitus, obesitas, hiperurisemia, dislipidemia, merokok, riwayat keluarga dan jenis kelamin. Sedangkan faktor risiko non tradisional antara lain albuminuria, anemia, kelainan tulang dan mineral, malnutrisi, metabolit toksik, disfungsi endotel, inflamasi dan stress oksidatif. Faktor risiko non tradisional tersebut memiliki peran penting dalam proses disfungsi kardiak pada pasien dengan PGK.<sup>11,12,13</sup>

Perubahan patologis endotel merupakan hal yang berkontribusi dalam berkembangnya komplikasi kardiovaskular pada pasien PGK. Komplikasi ini tidak dapat sepenuhnya dijelaskan oleh adanya faktor risiko tradisional seperti hipertensi, hiperlipidemia dan diabetes mellitus. Faktor risiko non tradisional sendiri berhubungan dengan berkurangnya fungsi ginjal yang memberikan sudut pandang baru untuk mekanisme meningkatnya risiko kejadian kardiovaskular pada PGK. Dibandingkan faktor risiko non tradisional lainnya, faktor gangguan terhadap struktur dan fungsi dari endotel kurang mendapatkan perhatian. Disfungsi endotel pada pasien PGK berhubungan dengan ketebalan arteri, kelainan struktur dan fungsi dari ventrikel kiri, dan meningkatnya mortalitas terkait kardiovaskular pada PGK.<sup>14,15</sup>

Gangguan vasodilatasi akibat disfungsi endotel merupakan awal dari proses aterosklerosis yang dapat mulai ditemukan sejak stadium awal dari PGK, dan prevalensinya meningkat seiring dengan meningkatnya stadium penyakit pada

PGK. Perburukan dari disfungsi endotel yang seiring peningkatan stadium PGK ini berbanding lurus dengan meningkatnya mortalitas akibat kardiovaskular. Risiko ini meningkat hingga 40% pada LFG antara 45- 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, dan meningkat hingga 340% pada LFG < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Berkurangnya bioavailabilitas nitrit oksida ( NO ), sebuah molekul yang berkaitan dengan vasorelaksan, anti inflamasi, dan anti trombotik, merupakan penyebab utama disfungsi endotel pada PGK. Peran dasar dari NO pada disfungsi endotel dan *remodelling* arteri antara lain melalui mekanisme inhibisi agregasi platelet dan monosit, supresi dari hiperplasia dan hipertrofi sel otot polos.<sup>16,17,18</sup>

Nitrit Oksida ( NO ) merupakan molekul anorganik yang secara alami diproduksi oleh berbagai sel dalam tubuh. Nitrit Oksida ( NO ) dibentuk oleh sel endotel melalui konversi arginin-L menjadi sitrulin-L oleh enzim eNOS, dimana molekul ini tidak hanya merupakan vasodilator kuat, tetapi juga merupakan agen anti trombotik, sehingga hilangnya kemampuan endotel dalam mensintesis dan melepaskan NO akan memicu terjadinya aterosclerosis.<sup>18,20</sup>

Gangguan fungsi endotel juga didapatkan pada pasien dengan oklusi arteri perifer, penyakit arteri koroner, atau gagal jantung. Disfungsi endotel juga berhubungan dengan stress oksidatif, yang merupakan bentuk lain dari berkembangnya aterosclerosis.<sup>16,21</sup>

Terdapat 2 metode untuk menilai fungsi endotel, baik invasif maupun non invasif. Pada prinsipnya dari kedua metode adalah bahwa arteri yang sehat akan memiliki respon terhadap hiperemia reaktif melalui peningkatan *shear stress (Flow mediated vasodilation)*, atau sebagai respon terhadap vasodilator bergantung endotel seperti asetilkolin, bradikinin, atau serotonin, melalui

pelepasan zat vasoaktif turunan endotel seperti contohnya NO. Pemeriksaan invasif disfungsi endotel antara lain : *coronary epicardial function*, *coronary microvascular function*, dan *venous plethysmography*, sedangkan pemeriksaan non invasif antara lain : *Flow mediated vasodilation* arteri brakialis, dan *Finger plethysmography*. Saat ini teknik yang paling banyak digunakan adalah *Flow mediated dilation* arteri brakialis, namun membutuhkan teknik yang baik dan pengalaman dalam mengerjakannya.<sup>22,23,24</sup>

*Flow Mediated Vasodilation* ( FMD ) arteri brakialis telah menjadi Teknik yang paling banyak digunakan saat ini untuk mengevaluasi fungsi endotel. Teknik ini menilai kemampuan arteri besar untuk dilatasi sebagai respon hiperemia reaktif setelah oklusi suprasistolik sementara ( 5 menit ) dari arteri brakialis menggunakan manset pengukur tekanan darah. Hiperemia reaktif menyebabkan peningkatan dari *shear stress* endotel pada bagian arteri diatas oklusi, yang menstimulasi pengeluaran NO. Hasil dari pemeriksaan ini dapat dijadikan pertimbangan bioavailabilitas NO pada beberapa keadaan, termasuk PGK dimana biomarker ini erat kaitannya dengan tahapan PGK. Teknik FMD arteri brakialis ini dapat merefleksikan fungsi endotel arteri koroner.<sup>22,25</sup> Menurut Daniel *et al* 2011 dalam jurnalnya yang merangkum 5 studi besar yang melibatkan 2.000 subyek penelitian, FMD memiliki nilai prediktif terhadap kejadian kardiovaskular atau bagi yang berisiko tinggi terhadap terjadinya kejadian kardiovaskular<sup>25</sup>. Sedangkan pada sebuah studi meta-analisis menyebutkan bahwa setiap peningkatan 1% FMD maka menurunkan risiko kejadian kardiovaskular di masa yang akan datang sebesar 13%.<sup>26</sup>

Marker oksidatif stress, inflamasi, molekul adhesi sel leukosit endotel, kadar NO, inhibitor eNOS ( seperti ADMA ), dan marker spesifik endotel lainnya dipertimbangkan sebagai marker disfungsi endotel. Contoh biomarker inflamasi yaitu C-reaktif protein ( CRP ), interleukin, *Tumor necrosis factor alpha* ( TNF  $\alpha$  ), MCP-1 dan ligan CD 40. Contoh dari biomarker spesifik endotel dari kerusakan endotel antara lain sel molekul adhesi, *vascular adhesion molecule 1* ( VCAM-1 ), *intracellular adhesion molecule 1* ( ICAM-1 ), endothelial selektin. Diantarasemua biomarker disfungsi endotel, ADMA adalah marker yang paling diterima saat ini karena bersifat sebagai inhibitor poten dari eNOS, dibandingkan biomarker lainnya yang bersifat sebagai penanda molekul adhesi.<sup>22</sup>

*Asymmetrical Dimethylarginine* ( ADMA ) adalah inhibitor endogen eNOS yang dapat berkontribusi terhadap disfungsi endotel dan berkembangnya aterosclerosis pada pasien PGK. *Asymmetric dimethylarginine* ( ADMA ) diekskresikan terutama melalui ginjal, setelah diubah menjadi sitrulin dengan bantuan enzim *diethyl-diamino-hydrolase* ( DDAH ). Enzim ini ada disetiap sel endotel dan sangat sensitif terhadap stress oksidatif. Pada PGK terdapat keadaan stress oksidatif yang dapat menyebabkan tingginya kadar ADMA akibat laju pembentukan oksidan yang tinggi. *Asymmetric dimethylarginine* ( ADMA ) dapat secara independen memprediksi komplikasi kardiovaskular dan mortalitas pada pasien PGK. Oleh sebab itu, menilai kadar ADMA dapat menentukan risiko kardiovaskular pada pasien PGK dan memberi tatalaksana komplikasi aterosklerotik lebih awal. Beberapa penelitian mengatakan bahwa pada pasien PGK ringan hingga sedang memiliki kadar ADMA yang berbanding terbalik dengan laju filtrasi glomerulus ( LFG ) dan merupakan prediktor kuat dari

progresifitas PGK.<sup>21,25</sup> Pasien PGK dengan kadar ADMA yang tinggi memiliki risiko mortalitas 2,06 kali lipat lebih besar. Setiap kenaikan 0,2 umol/L kadar ADMA berhubungan dengan peningkatan mortalitas sebesar 21% pada pasien PGK.<sup>27</sup> ,dan pada sebuah meta analisis dari 19 studi ditemukan bahwa setiap peningkatan kadar ADMA sebesar 0,1 umol/L dapat meningkatkan risiko PKV sebesar 5%.<sup>47</sup>

Banyak penelitian telah menghubungkan PKV dengan PGK. Disfungsi endotel merupakan salah satu patogenesis awal dari aterosklerosis pada PGK yang menyebabkan terjadinya PKV. Telah banyak penelitian yang menghubungkan kadar ADMA serum sebagai biomarker disfungsi endotel dan nilai FMD arteri brakialis sebagai pendeteksi disfungsi endotel non invasif, namun masih sedikit yang menghubungkan kadar ADMA dan nilai FMD dengan berbagai tahap dari PGK. Seiring dengan progresifitas PGK, prognosis terjadinya PKV semakin meningkat sehingga dibutuhkan penanganan terhadap risiko kardiovaskular yang lebih baik pada pasien PGK tahap lanjut.

Berdasarkan uraian diatas, maka dilakukan penelitian tentang korelasi antara laju filtrasi glomerulus dengan kadar *Asymmetric Dimethylarginine* dan nilai *Flow Mediated Dilation* arteri brakialis pada penyakit ginjal kronik.

## 1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat korelasi antara Laju Filtrasi Glomerulus dengan kadar *Asymmetric Dimethylarginine* dan nilai *Flow Mediated Dilation* arteri Brakialis pada penyakit ginjal kronik

### 1.3. Tujuan Penelitian

#### 1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui korelasi antara Laju Filtrasi Glomerulus dengan kadar *Asymmetric Dimethylarginine* dan nilai *Flow Mediated Dilation* arteri brakialis pada penyakit ginjal kronik.

#### 1.3.2. Tujuan khusus

1. Mengetahui korelasi antara Laju Filtrasi Glomerulus dengan kadar *Asymmetric Dimethylarginine* serum pada pasien penyakit ginjal kronik.
2. Mengetahui korelasi antara Laju Filtrasi Glomerulus dengan nilai *Flow Mediated Dilation* arteri brakialis pada pasien penyakit ginjal kronik.

#### 1.4. Manfaat Penelitian

1. Dengan adanya penelitian ini, diharapkan dapat memberikan sumbangan dalam pengembangan ilmu pengetahuan mengenai kadar *Asymmetric Dimethylarginine* dan nilai *Flow Mediated Dilation* arteri brakialis pada Penyakit ginjal kronik
2. Diharapkan penelitian ini memberi gambaran data dasar kadar *Asymmetric Dimethylarginine* serum dan nilai *Flow Mediated Dilation* pada penyakit ginjal kronik.
3. Diharapkan melalui penelitian ini, pemeriksaan kadar *Asymmetric Dimethylarginine* dan nilai *Flow Mediated Dilation* arteri brakialis menjadi bagian dari pemeriksaan pasien penyakit ginjal kronik.



