

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit ginjal kronik (PGK) adalah gangguan ginjal yang ditandai dengan abnormalitas struktur dan atau fungsi ginjal selama lebih dari tiga bulan. Kondisi individu dengan durasi penyakit ginjal yang tidak jelas perlu dilakukan penilaian ulang untuk membedakan antara PGK atau gangguan ginjal akut. Penyakit ginjal kronik merupakan penyakit yang memiliki prevalensi tinggi dan menjadi beban bagi pelayanan kesehatan.¹

Prevalensi penyakit ginjal kronik dari data *Global Burden Disease* tahun 2017 terdapat 697,5 juta orang mengalami PGK di dunia atau sebesar 9,1% dari semua penyakit kronik yang menyebabkan beban finansial. Indonesia memiliki prevalensi sebesar 3,8% atau 713.783 individu mengalami PGK pada tahun 2018 berdasarkan data riset kesehatan dasar (Riskesdas). Prevalensi PGK diprediksi akan terus bertambah dengan peningkatan populasi lansia, meningkatnya prevalensi diabetes melitus, obesitas, hipertensi dan penyakit kardiovaskuler yang merupakan faktor risiko terjadinya PGK.^{2,3,4}

Faktor risiko yang paling banyak menyebabkan PGK adalah hipertensi dan diabetes melitus. Data *Indonesian Renal Registry* (IRR) tahun 2020 didapatkan penyakit yang paling banyak mendasari terjadinya PGK adalah penyakit ginjal hipertensi sebesar 42% dan nefropati diabetikum sebesar 22% serta penyebab lain seperti nefropati obstruksi, penyakit autoimun dan penyakit lain. Penyakit ginjal yang diakibatkan diabetes dan hipertensi juga terdapat faktor risiko lainnya pada pasien seperti dislipidemia, merokok dan usia. Risiko ini termasuk faktor risiko

umum atau tradisional terhadap timbulnya penyakit kardiovaskuler. Gangguan metabolisme mineral tulang, anemia, uremia dan stres oksidatif sering ditemukan pada pasien PGK menjadi faktor risiko non-tradisional kardiovaskuler. Penyakit ginjal kronik memiliki hubungan dengan semakin tingginya risiko timbulnya penyakit kardiovaskuler yang merupakan penyebab kematian terbanyak pada pasien PGK.^{5,6,7}

Fokus utama manajemen penyakit ginjal kronik adalah melakukan skrining dan deteksi sedini mungkin sehingga dapat melakukan intervensi sedari dini. Pengelolaan pasien PGK yang berbeda setiap stadiumnya membuat PGK dibagi menjadi PGK perjalanan awal (stadium 1–3) dan PGK perjalanan akhir (stadium 4–5). Perjalanan awal PGK ditandai dengan kerusakan yang jauh lebih sedikit dibandingkan perjalanan akhir PGK dan tidak terlalu berdampak pada kesehatan serta beban perekonomian. Pada PGK stadium 4 dan 5 fokus perawatan bergeser dari mencegah perkembangan penyakit ke pemilihan modalitas dialisis dan penanganan komplikasi penyakit.^{8,9}

Terdapat perbedaan biaya tatalaksana antara PGK stadium 1-3 dan 4-5, dengan biaya terbesar digunakan untuk kondisi penyakit ginjal tahap akhir sebesar empat kali lipat biaya tatalaksana konservatif dengan komponen biaya tertinggi yang dikeluarkan untuk hemodialisis mencapai 3,1 triliun per tahun. Penyakit ginjal kronik tidak hanya memiliki morbiditas dan mortalitas tinggi tetapi juga memengaruhi beban finansial pasien dan negara.^{9,10}

Diagnosis PGK ditegakkan apabila terdapat abnormalitas struktur dan atau fungsi ginjal selama lebih dari tiga bulan. Penilaian abnormalitas struktur dapat dilakukan melalui pemeriksaan radiologi dan biopsi ginjal. Penilaian fungsi ginjal

dilakukan melalui pemeriksaan laboratorium seperti kreatinin untuk mencari nilai laju filtrasi glomerulus (LFG) dalam menentukan tahap PGK, elektrolit darah yang berhubungan dengan gangguan tubulus ginjal, dan urinalisis untuk melihat sedimen urin serta albumin urin.¹¹

Kidney disease improving global outcome (KDIGO) menetapkan nilai LFG dan *albumin creatinine ratio* (ACR) sebagai pedoman dalam menentukan stadium pada penyakit ginjal kronik. Kreatinin yang digunakan sebagai biomarker LFG sendiri memiliki kelemahan karena dipengaruhi usia, jenis kelamin, dan massa otot sehingga biomarker ginjal yang digunakan untuk menentukan estimasi LFG berkembang yang awalnya hanya menggunakan kreatinin tetapi pada tahun 2011 telah diperkenalkan marker cystatin C yang dapat digunakan sebagai biomarker lainnya untuk menandakan fungsi filtrasi ginjal selain kreatinin.¹¹⁻¹⁴

Cystatin C pertama kali digunakan pada tahun 1961 dan diberi nama resmi pada tahun 1984. Cystatin C adalah protein dasar non-glikosilasi yang dikodekan oleh gen CST3 yang ditemukan hampir disemua sel tubuh yang memiliki inti. Cystatin C dihasilkan secara konstan, difiltrasi secara bebas, diserap kembali dan dikatabolisme di tubulus proksimal. Cystatin C kadarnya tidak dipengaruhi oleh massa otot dan diet serta dapat mendiagnosis disfungsi ginjal pada kerusakan awal ginjal dan memantau progresivitas fungsi ginjal.¹⁵

Keuntungan yang mungkin didapat dari cystatin C ialah dapat menggambarkan kerusakan glomerulus ringan salah satunya karena ukuran molekulnya yang lebih besar menyebabkan kadar cystatin C dalam darah mungkin meningkat lebih cepat dari pada kreatinin. Beberapa laporan juga menunjukkan bahwa cystatin C lebih baik dari pada kreatinin dalam memprediksi risiko penyakit

kardiovaskular. Penelitian Jeon *et al* (2011) pada penderita diabetes melitus tipe 2 membandingkan cystatin C pada pasien tanpa albuminuria, mikroalbuminuria dan makroalbuminuria didapatkan perbedaan signifikan kadar cystatin C. Peningkatan cystatin C berhubungan juga dengan peningkatan ACR dan penurunan LFG.^{15,16}

Selama 15 tahun terakhir telah diketahui bahwa cystatin C merupakan prediktor terhadap morbiditas dan mortalitas pada berbagai populasi terutama pasien dengan penyakit ginjal kronik dan risiko kardiovaskuler. Cystatin C dikaitkan dengan perkembangan penyakit ginjal dan kematian pada pasien diabetes dan PGK yang menjalani dialisis. Peningkatan nilai cystatin C juga berhubungan dengan perkembangan penyakit kardiovaskular. Cystatin C juga diketahui memiliki fungsi prognostik untuk hasil yang berhubungan dengan prosedur kardiovaskular dan penyakit kritis terkait *Cardiovascular disease (CVD)*.¹⁶

Penelitian Shlipak *et al* (2006) pada 4.637 individu untuk membandingkan kadar kreatinin dan cystatin C plasma sebagai prediktor penurunan fungsi ginjal serta kejadian kardiovaskular dan mortalitas. Penelitian mendapatkan bahwa kadar cystatin C yang meningkat berhubungan langsung dengan risiko kematian yang lebih tinggi dibanding kreatinin dan LFG serta cystatin C merupakan prediktor yang lebih kuat terhadap kejadian kardiovaskular dibandingkan kreatinin dan LFG.¹⁷

Shlipak *et al* (2006) juga menemukan hubungan yang kuat antara konsentrasi cystatin C dengan beberapa dampak buruk, termasuk kematian, kejadian gagal jantung, stroke, dan infark miokard. Di sisi lain, konsentrasi kreatinin serum menunjukkan hubungan yang lebih lemah dengan masing-masing hasil ini dan hanya dapat memperkirakan kematian kardiovaskular. Penggunaan LFG dengan cystatin juga memprediksi lebih baik kejadian komplikasi PGK yang

disebabkan penyakit non diabetes dibandingkan LFG dengan kreatinin.^{11,17,18}

Pemeriksaan kreatinin untuk menilai LFG masih menjadi standar di berbagai pusat kesehatan di dunia akan tetapi patofisiologi kerusakan ginjal tidak hanya terjadi glomeruloskelorosis tetapi terjadi juga kondisi interstisial fibrosis di tubulus. Saat ini, biomarker penanda fungsi tubulus masih belum banyak digunakan dalam praktik klinis dan perlunya pembuktian klinis lebih lanjut. Uromodulin merupakan salah satu biomarker yang disarankan untuk melihat fungsi tubulus serta jumlah nefron secara utuh dan massa ginjal yang lebih baik dari pada biomarker yang mencerminkan fungsi ginjal dengan mengukur filtrasi glomerulus. Pada pasien dengan kondisi tidak memilik ginjal, tidak ada uromodulin yang terdeteksi dalam darah.^{19,20,21}

Uromodulin secara molekular adalah glikoprotein terkait *glikosil fosfatidilinositol* (GPI) yang disintesis dan ekskresi oleh sel epitel lengkung henle asenden. Penurunan ekskresi uromodulin disebabkan oleh penurunan nefron fungsional pada kondisi kerusakan ginjal. Pemeriksaan uromodulin memiliki kelebihan dibandingkan kreatinin dan cystatin C dalam menilai fungsi ginjal. Baik uromodulin maupun Cystatin C lebih baik dibandingkan kreatinin untuk mendeteksi penurunan fungsi ginjal secara dini akan tetapi Cystatin C memiliki efek batas atas sekitar 5-6 mg/L, dan jika melebihi 4 mg/L, signifikansi klinis LFG dengan cystatin C adalah rendah. Konsentrasi uromodulin serum memiliki interval nilai yang lebar dan kadarnya menurun sesuai penurunan LFG baik dengan kreatinin maupun cystatin C. Selain itu, pengukuran uromodulin serum mungkin berguna dalam mendeteksi penurunan fungsi ginjal dini serta untuk evaluasi cadangan fungsional ginjal pada semua tahap PGK.²²

Penelitian Steubl *et al* (2016) pada 315 pasien PGK dari stadium 1-5 mendapatkan nilai rerata uromodulin yang semakin menurun sesuai dengan LFG pada stadium PGK. Selain itu uromodulin juga dapat membedakan antara subjek tanpa PGK dan pasien dari semua stadium PGK. Steubl (2016) juga melakukan pemeriksaan cystatin C disamping pemeriksaan uromodulin serum didapatkan kadar cystatin C yang makin meningkat sesuai dengan peningkatan stadium PGK serta keterkaitan yang paling kuat antara uromodulin dan cystatin C jika dibandingkan biomarker lain seperti kreatinin, ureum dan proteinuria.²⁰

Penelitian Lv *et al* (2018) pada penelitiannya mengelompokkan sampel berdasarkan nilai uromodulin didapatkan pada pasien dengan nilai uromodulin lebih rendah ditemukan tingginya faktor risiko PGK seperti merokok, diabetes, penyakit kardiovaskular, dan hipertensi. Fedak *et al* (2016) pada 170 pasien dengan PGK didapatkan perbedaan nilai uromodulin yang signifikan antar stadium PGK.^{23,24}

Biomarker tubulus ginjal ini diharapkan dapat memaksimalkan diagnosis, pengobatan dan pemantauan terapi serta pencegahan PGK. Pencarian biomarker baru fokus pada indikator fungsi ginjal yang terdapat kelebihan lain dibandingkan LFG dan pada penanda jenis cedera ginjal tertentu, yang dapat dinilai dalam serum dan atau urin. Penelitian terhadap biomarker spesifik akan memungkinkan identifikasi kerusakan ginjal serta dapat mencerminkan proses patofisiologi yang mendasari kerusakan ginjal. Oleh karena latar belakang di atas peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai perbedaan kadar uromodulin serum dan cystatin C pada penyakit ginjal kronik stadium 1-3 dan 4-5.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan kadar uromodulin dan cystatin C serum pada penyakit ginjal kronik stadium 1-3 dan 4-5.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan kadar uromodulin dan cystatin C serum pada penyakit ginjal kronik stadium 1-3 dan 4-5.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar uromodulin serum pada penyakit ginjal kronik stadium 1-3 dan 4-5.
2. Mengetahui kadar cystatin C serum pada penyakit ginjal kronik stadium 1-3 dan 4-5.
3. Mengetahui perbedaan kadar uromodulin serum pada penyakit ginjal kronik stadium 1-3 dan 4-5.
4. Mengetahui perbedaan kadar cystatin C serum pada penyakit ginjal kronik stadium 1-3 dan 4-5.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan dalam pengembangan ilmu pengetahuan tentang perbedaan kadar uromodulin dan cystatin C serum pada penyakit ginjal kronik stadium 1-3 dan 4-5.
2. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar untuk melakukan pemeriksaan penunjang kadar uromodulin dan cystatin C serum dalam menegakkan diagnosis, menilai progresivitas dan prognostik pasien PGK.
3. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan pelayanan yang lebih baik dalam deteksi dini PGK sehingga pelayanan terhadap pasien PGK dapat diterapi sejak awal.

