

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit ginjal kronik (PGK) menurut *The Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) tahun 2012 merupakan kelainan struktur atau fungsi ginjal yang berlangsung dalam waktu ≥ 3 bulan. Kelainan struktur atau fungsi ginjal ini ditandai dengan salah satu atau lebih kriteria berikut, yaitu terdeteksinya albuminuria > 30 mg/ 24 jam, kelainan sedimen urin, kelainan yang ditemukan dari pemeriksaan histologi, kelainan struktural yang terdeteksi melalui *imaging*, riwayat transplantasi ginjal dan penurunan estimasi laju filtrasi glomerulus (LFG) < 60 ml/menit/1,73m³. Penyakit ginjal kronik diklasifikasikan menjadi lima stadium, berdasarkan LFG yaitu stadium 1-5 di mana stadium 3 dibagi menjadi 3a dan 3b. Klasifikasi ini penting pada pasien PGK untuk pertimbangan dalam penatalaksanaan pasien, mengetahui tingkat progresivitas serta komplikasi yang akan muncul pada pasien. ⁽¹⁾

Penyakit ginjal kronis menjadi masalah kesehatan secara global yang mempengaruhi jutaan penduduk di seluruh dunia karena prevalensinya yang terus meningkat setiap tahun. Penyakit ini diperkirakan mengenai sekitar 8% sampai 16 % populasi di dunia. ⁽²⁾ Berdasarkan data dari *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHNES) 2011–2014, prevalensi penderita PGK dewasa di Amerika serikat mencapai 30 juta orang atau 15 % dari penduduknya. ⁽³⁾ Menurut

Hill *et al* (2017) dari hasil penelitiannya menyatakan prevalensi global PGK stadium 1 sampai 5 sebesar 13,4%. Mayoritas pasien adalah stadium 3-5 yaitu sekitar 10,6%.⁽⁴⁾

Di Indonesia belum ada data yang lengkap mengenai penyakit ginjal kronik. Data dari PERNEFRI dalam Program *Indonesian Renal Registry* (IRR) melaporkan jumlah pasien PGK tahun 2011 tercatat 22.304 dan tahun 2012 meningkat menjadi 28.782 pasien.⁽⁵⁾ Data hasil Riskesdas tahun 2013 melaporkan prevalensi PGK usia ≥ 15 tahun sebesar 2 ‰ (499.800 orang), dimana prevalensi terendah 1 ‰ dan tertinggi 4 ‰.⁽⁶⁾

Peningkatan insiden PGK juga seiring dengan peningkatan mortalitas PGK. Menurut hasil penelitian *The Global Burden of Disease* tahun 2010 terjadi peningkatan angka mortalitas PGK, dimana pada tahun 1990 PGK merupakan penyebab kematian ke-27 (15,7 per 100.000 penduduk) dan tahun 2010 menjadi peringkat ke-18 (16,3 per 100.000 penduduk).⁽⁴⁾

Pada pasien PGK terjadi berbagai komplikasi seiring dengan semakin menurunnya LFG. Komplikasi PGK yang sering dijumpai adalah gangguan keseimbangan elektrolit dan keseimbangan asam basa yaitu asidosis metabolik. Selain itu komplikasi pada PGK adalah anemia, penyakit kardiovaskuler, gangguan nutrisi, gangguan tulang dan metabolisme mineral.⁽⁷⁾

Asidosis metabolik pada PGK ditandai dengan turunnya kadar bikarbonat (HCO_3^-) dan meningkatnya ion H^+ sehingga terjadi penurunan pH darah. Pada kondisi normal pH dipertahankan 7,35-7,45 dan nilai HCO_3^- 22-24 mEq/L. Mekanisme terjadinya asidosis metabolik pada PGK yaitu jumlah nefron yang

berkurang, menurunkan kemampuan tubulus ginjal dalam mereabsorpsi HCO_3^- dan ekskresi ion H^+ yang mengakibatkan berkurangnya HCO_3^- dan retensi H^+ dalam cairan ekstraseluler, sehingga pH darah menurun. Asidosis metabolik pada PGK akan berlangsung terus, karena penurunan HCO_3^- akibat fungsi ginjal yang menurun, hingga mempercepat progresivitas PGK menuju stadium terminal. ⁽⁸⁾⁽⁹⁾

Moranne *et al* (2009), dalam penelitiannya menyatakan bahwa berdasarkan survei NHNES, diperkirakan sekitar 30-50% pasien PGK stadium 4 dan 5. ⁽¹⁰⁾ Ortega *et al* (2012) menyatakan prevalensi dari asidosis metabolik pada pasien PGK dengan konsentrasi HCO_3^- kurang dari 22 mEq/L, sekitar 2,3-13%, pada stadium 3 dan 19-37% pada stadium 4-5. ⁽¹¹⁾

Shah SN *et al* (2009) dalam penelitiannya melakukan pemeriksaan lebih dari 5.000 pasien, yang diikuti selama rata-rata 3,4 tahun, menyatakan pada pasien dengan HCO_3^- kurang dari 22 mEq /L terjadi penurunan LFG > 50% dari nilai awal atau mencapai LFG 15 mL/menit/1,7m². Penelitian ini menyimpulkan pada konsentrasi HCO_3^- kurang dari 22 mEq/L berhubungan dengan peningkatan progresivitas PGK. ⁽¹²⁾ Penurunan nilai HCO_3^- juga berhubungan dengan peningkatan mortalitas pada pasien PGK. Kovesdy CP *et al* (2009) dalam penelitiannya melibatkan 1.240 pasien laki-laki dengan PGK didapatkan kesimpulan bahwa mortalitas pada pasien dengan HCO_3^- kurang dari 22 mEq/L mempunyai risiko mortalitas lebih tinggi sebesar 43%. ⁽¹³⁾

Kondisi asidosis metabolik pada pasien PGK tidak hanya sebagai komplikasi PGK, tapi juga berkontribusi dalam meningkatkan progresivitas PGK. Sehingga dengan mengetahui asidosis metabolik pada PGK, bisa segera

memberikan penatalaksanaan asidosis metabolik pada pasien PGK untuk menghambat progresivitasnya menuju penyakit ginjal stadium akhir. Pada beberapa penelitian pemberian preparat alkali seperti natrium bikarbonat terbukti memperlambat progresivitas PGK. De Brito *et al* (2009) dalam penelitiannya pada pasien PGK dengan asidosis metabolik yang dilakukan pemberian suplemen alkali menunjukkan hasil yang bermakna untuk memperlambat progresivitas PGK menuju penyakit ginjal tahap akhir.⁽¹⁴⁾ Dubey *et al* (2018) melaporkan pemberian suplemen alkali meningkatkan kadar bikarbonat antara 24-26 mEq/L dan berhubungan dengan perbaikan ginjal dan *lean body mass* dibanding kontrol dengan $p=0,001$.⁽¹⁵⁾

Peningkatan progresivitas PGK karena asidosis metabolik disebabkan oleh beberapa mekanisme berikut yaitu peningkatan kadar Endotelin (ET-1), aldosteron, angiotensin II, peningkatan aktivasi komplemen yang diinduksi oleh kadar amoniak yang tinggi dan peningkatan sitokin dan kemokin proinflamasi. Keempat mekanisme tersebut mempunyai cara kerja dan sasaran yang berbeda dalam mempercepat progresivitas PGK. Namun pada kondisi asidosis metabolik ET-1 lebih berperan dalam mempercepat progresivitas PGK. Peningkatan ET-1 mempengaruhi semua sel ginjal yaitu sel vaskuler ginjal, glomerulus, membran basal glomerulus, podosit dan tubulus ginjal.^{(16) (17) (18)}

Endotelin merupakan peptida yang tersusun dari 21 asam amino. Endotelin (ET) terdiri dari tiga isoformnya yaitu ET-1, ET-2, dan ET-3. Masing-masing ET mempunyai berat molekul yang berbeda. Endotelin pertama kali ditemukan oleh Yanagisawa *et al* tahun 1988, yang di isolasi dari sel endotel aorta babi, yang dikenal dengan ET-1. Endotelin-1 merupakan isoform ET yang dominan terdapat

pada ginjal manusia. Endotelin-1 mempunyai berat molekul 2492 daltons. Biosintesis E-1 di mulai dari proses transkripsi ET-1 mRNA, selanjutnya terbentuk preproendotelin-1, berubah menjadi big ET-1 yang dipotong oleh furin dan PC7 *convertase*. Dengan *Endothelin Converting Enzyme* (ECE) big ET-1 di ubah menjadi ET-1 matur. ⁽¹⁹⁾

Endotelin-1 ditemukan hampir di seluruh sel dan jaringan tubuh. Sintesis endotelin-1 terutama di sel endotel pembuluh darah. Selain sel endotel pembuluh darah, jaringan tubuh juga ada yang mensintesis endotelin-1 yaitu paru, jantung, hati, sel otak, dan ginjal. Uniknya pada ginjal endotelin-1 ditemukan hampir di semua tipe sel ginjal yaitu sel endotel glomerulus, membrana basalis gromerulus, podosit dan tubulus. Kitamura *et al* (1997) dalam penelitiannya menggunakan hewan coba babi, menemukan bahwa hampir semua sel pada ginjal mensintesis ET-1 dan kadar ET-1 paling tinggi pada medula ginjal dibanding jaringan tubuh yang lain. Dan pada ginjal terdapat reseptor ET-1 yang lebih banyak, terutama di pembuluh darah dan medula ginjal. ^{(20) (21)} Ginjal sangat sensitif terhadap efek ET-1, dimana respon ginjal terhadap ET-1 10 kali lipat dibanding organ lain. Sehingga ET-1 sangat mempengaruhi pengaturan sistim ginjal secara fisiologis dan perannya yang sangat signifikan pada kondisi patologis. Peningkatan ET-1 pada kerusakan ginjal akan mempercepat progresivitas PGK menuju stadium lanjut. ^{(19) (22)}

Kadar endotelin-1 dalam darah pada kondisi normal sangat rendah yaitu 1-2 pg/ml. Peningkatan ET-1 di pengaruhi oleh beberapa kondisi patologis yang menyebabkan munculnya sitokin pro-inflamasi (TNF-a, IL-1b), hipoksia, *reactive*

oxygen species, sitokin profibrotik (TGF- β , *platelet-derived growth factor*), hiperglikemia, asidosis dan trombin. ⁽¹⁹⁾ ⁽²³⁾

Endotelin endogen ginjal berperan penting dalam pengaturan ekskresi cairan dan natrium pada ginjal normal. Endotelin lebih banyak disintesis pada sel endotel dan sel tubulus ginjal terutama oleh *inner medullary collecting duct* (IMCD). Distribusi reseptor ETA dan ETB seiring dengan sintesis endotelin. Peningkatan ET-1 menyebabkan distribusi reseptor ETA dan ETB juga berubah. Peningkatan ET-1 akan meningkatkan reseptor ETA, yang mengakibatkan kerusakan pada berbagai sel ginjal. Pada sel endotel glomerulus peningkatan ET-1 menyebabkan vasokonstriksi, hipertropi vaskuler, kerusakan endotelium. Pada podosit terjadi proteinuria, kerusakan sitoskeleton dan penipisan kaki podosit. Pada mesangial terjadi proliferasi sel mesangial, akumulasi matriks, dan glomerulosklerosis, sedangkan pada tubulus terjadi fibrosis intersisial. Sehingga peningkatan endotelin-1 ini mempunyai peran dalam mempercepat progresivitas PGK. ⁽²⁴⁾ ⁽¹⁹⁾ ⁽²⁵⁾

Pada PGK peningkatan ET-1 diinduksi oleh asidosis metabolik. Penelitian oleh Wesson *et al* (1998), yang dilakukan secara *in vivo*, pada kultur sel endotel glomerulus ginjal manusia, dimana penelitian ini membandingkan kadar endotelin-1 pada media kontrol, asam dan alkali. Dari hasil penelitian ini didapatkan peningkatan ET-1 pada media asam dari pada media kontrol dengan $p < 0,004$. ⁽²⁶⁾ Penelitian oleh Wesson *et al* (2010) pada hewan coba yang dilakukan nefrektomi pada 2/3 ginjalnya, menyatakan bahwa penurunan masa ginjal pada hewan coba ini, menyebabkan terjadi retensi asam dan menginduksi produksi

endotelin-1 dan aldosteron. Pada penelitian ini terlihat bahwa kondisi asidosis menstimulasi peningkatan ET-1. ⁽²⁷⁾

Saat ini sudah mulai diteliti penghambat aktivitas endotelin-1 untuk memperlambat kerusakan lebih lanjut pada ginjal. Mathieson (2012) penelitian pada tikus wistar yang sudah tua secara spontan sudah terjadi glomerulosklerosis dan proteinuria, terlihat adanya kerusakan podosit. Kerusakan ini dapat dikurangi dengan pengobatan menggunakan ETA antagonis. ⁽²⁸⁾ Pallini *et al* (2012) dalam penelitiannya menyatakan bahwa antagonis reseptor ET-1 meningkatkan *urinary net acid excretion*, ammoniagenesis ginjal dan kadar bikarbonat serum pada sukarelawan sehat. ⁽²⁹⁾

Berdasarkan latar belakang diatas maka dilakukan penelitian untuk mengetahui korelasi antara pH dengan kadar endotelin-1 serum pada pasien penyakit ginjal kronis.

1.2 Rumusan masalah

Apakah terdapat hubungan antara pH darah dengan kadar endotelin-1 serum pada pasien penyakit ginjal kronik?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum :

Mengetahui hubungan antara pH darah dengan kadar endotelin-1 serum pada pasien penyakit ginjal kronik

1.3.2 Tujuan Khusus :

- a. Mengetahui pH darah pada pasien PGK
- b. Mengetahui kadar endotelin-1 serum pada pasien PGK
- c. Mengetahui korelasi antara pH darah dengan kadar endotelin-1 serum pada pasien PGK

1.4 Manfaat Penelitian

- 1.4.1 Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dan sumbangan data tentang peranan pH darah terhadap kadar endotelin-1 serum pada penyakit ginjal kronik
- 1.4.2 Penelitian ini diharapkan dapat menjadi pertimbangan dalam penatalaksanaan asidosis metabolik lebih awal untuk memperlambat progresivitas PGK.
- 1.4.3 Penelitian ini diharapkan dapat membuka peluang penelitian selanjutnya tentang pemanfaatan antagonis endotelin-1 sebagai terapi tambahan untuk memperlambat progresivitas penyakit ginjal kronik.

