

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar Belakang**

Penyakit ginjal kronis (PGK) masih menjadi masalah kesehatan global. Jumlah pasien PGK di dunia hingga tahun 2017 mencapai 800 juta jiwa dan terus meningkat setiap tahunnya.<sup>1</sup> Berdasarkan laju filtrasi glomerulus (LFG), klasifikasi stadium anak dengan PGK secara umum dibagi atas stadium awal yang terdiri dari stadium 1, 2, dan 3, dan stadium lanjut yang terdiri dari stadium 4, dan 5.<sup>2,3</sup> Secara keseluruhan, prevalensi anak dengan PGK di seluruh dunia berkisar antara 18,5-58,3 per juta anak, dimana sekitar 70% akan berkembang menjadi penyakit ginjal tahap akhir pada usia 20 tahun hingga menjadi dewasa.<sup>4</sup> Selain prevalensi yang tinggi, angka harapan hidup pasien anak PGK yang menjalani hemodialisis berkurang 42 hingga 53 tahun jika dibandingkan dengan anak normal. Bahkan dengan transplantasi ginjal, angka harapan hidup juga tetap berkurang 15 hingga 20 tahun dibandingkan anak normal.<sup>5</sup>

Penyebab kematian terbanyak pada anak PGK adalah akibat penyakit kardiovaskular, termasuk kejadian serebrovaskular, kardiomiopati, aritmia, dan henti jantung yang tidak diketahui penyebabnya. Laporan tahunan *US Renal Data System* 2015 menyebutkan angka kematian karena penyakit kardiovaskular pada anak dan remaja usia < 21 tahun yang menderita PGK stadium akhir adalah 20 per 1.000 pasien per tahun, dengan angka tertinggi pada anak yang menjalani hemodialisis.<sup>5</sup> Penyakit kardiovaskular pada anak PGK sering kali tidak bermanifestasi secara klinis selama masa kanak-kanak dibandingkan pada masa dewasa. Meskipun dianggap bersifat subklinis, perubahan struktur serta fungsi jantung dan pembuluh darah terjadi pada tahap awal PGK dan berkembang seiring dengan semakin dekatnya stadium lanjut.<sup>6</sup>

*American Heart Association* dan *National Institute of Health Expert Panel* telah menempatkan anak dengan PGK sebagai risiko tinggi dalam stratifikasi perkembangan penyakit kardiovaskular, dan menekankan pentingnya pencegahan dini penyakit kardiovaskular lebih lanjut.<sup>7</sup> Anak dengan PGK memiliki risiko

tinggi mengalami penyakit kardiovaskular akibat faktor hipertensi, dislipidemia, dan gangguan subklinis kardiovaskular seperti hipertrofi ventrikel kiri, disfungsi ventrikel kiri, aterosklerosis, kekakuan vaskular, dan disfungsi endotel. Salah satu pertanda yang paling dini dari penyakit kardiovaskular dan berhubungan dengan perkembangan menjadi gagal jantung di kemudian hari pada anak dengan PGK adalah disfungsi diastolik ventrikel kiri.<sup>8</sup>

Disfungsi diastolik adalah kelainan struktural atau fungsional yang mengakibatkan peningkatan tekanan pengisian ventrikel lebih dari normal. Keadaan ini akan mendahului terjadinya disfungsi sistolik sehingga dianggap sebagai penanda dini dari penyakit kardiovaskular yang dapat berkembang menjadi gagal jantung dan berujung pada luaran yang buruk. Penilaian fungsi diastolik pada anak berbeda dibandingkan dewasa karena pada anak hingga saat ini belum ada algoritma diagnosis disfungsi diastolik secara ekokardiografi konvensional seperti yang tervalidasi seperti rasio gelombang E/A transmitral (*early to atrial left ventricular filling*), *tissue Doppler* rasio gelombang  $e'/a'$  (*early to late mitral annular peak velocity*), dan rasio  $E/e' > 8$  sebagai penanda peningkatan tekanan pengisian ventrikel kiri pada dewasa.<sup>9,10</sup> Hubungan yang dinamik antara pengisian ventrikel kiri dengan atrium kiri dapat digunakan sebagai penanda yang sensitif dari disfungsi diastolik.<sup>11</sup>

Pada saat ini, paramater ekokardiografi menggunakan *speckle tracking* dalam mengevaluasi *left atrium* (LA) *strain* diketahui lebih superior dibandingkan paramater ekokardiografi konvensional dalam menilai kerusakan dini fungsi diastolik jantung. Atrium kiri berperan sangat penting dalam mempertahankan fungsi pengisian ventrikel kiri seperti sebagai reservoir vena pulmonalis saat sistolik ventrikel kiri, sebagai *conduit* aliran darah menuju ventrikel kiri saat awal diastolik, dan sebagai tambahan kontraktilitas saat akhir diastolik yang kesemua fungsi ini dapat dideteksi dengan ekokardiografi *speckle tracking strain*.<sup>12</sup> Perubahan dari *strain* atrium kiri reservoir (LASr) mendahului dari perubahan volume atrium kiri, sehingga sangat baik digunakan dalam mendeteksi dini disfungsi diastolik subklinis.<sup>13</sup> Penelitian multisenter dari LASr dalam menilai peningkatan tekanan pengisian ventrikel kiri secara definitif invasif, memiliki akurasi sebesar 75% dan lebih superior dibandingkan metode konvensional.

Mengombinasikan LASr dengan parameter konvensional lebih meningkatkan lagi akurasinya menjadi 82%.<sup>14</sup> Penelitian terbaru juga menghubungkan antara *strain atrium kiri (LA)* dengan paramater ekokardiografi konvensional berupa *LA stiffness index (LASI)* melalui rasio E/e' terhadap strain LA reservoir dan *LA filling index (LAFI)* melalui rasio gelombang mitral E terhadap strain LA reservoir menunjukkan disfungsi diastolik yang lebih superior dibandingkan dengan metode konvensional disfungsi diastolik.<sup>15,16</sup>

Penelitian dari Penachio dkk, terdapat penurunan LA strain reservoir dan peningkatan LASI dan LAFI yang bermakna signifikan antara anak PGK dengan kelompok kontrol anak sehat. Hal ini menunjukkan terjadinya disfungsi diastolik subklinis sudah terjadi pada anak PGK. Namun pada penelitian tersebut tidak diketahui bagaimana perbedaan disfungsi diastolik berdasarkan stadium PGK.<sup>17</sup> Padahal menurut Doyon dkk, semakin turun fungsi ginjal anak PGK maka semakin berat disfungsi diastolik ventrikel kiri.<sup>18</sup> Hal ini dapat terjadi karena baik anak dengan PGK dan penyakit kardiovaskular sering memiliki faktor risiko yang sama dan saling berhubungan seperti hipertensi, dislipidemia, obesitas, diet yang tidak tidak seimbang, keseharian yang inaktif, dan gangguan metabolisme glukosa. Faktor lain yang berperan penting adalah penurunan fungsi ginjal dapat meningkatkan *disregulasi bone-mineral homeostasis*. Disregulasi ini mengakibatkan perubahan fungsi kalsium, fosfor, dan hormon paratiroid yang dapat menyebabkan *remodelling* dari kardiovaskular melalui peningkatan *fibroblast growth factor-23 (FGF-23)*. *Remodelling* kardiovaskular akibat PGK inilah yang akan berujung pada terjadinya kardiomiopati dan kerusakan kardiovaskular lebih lanjut.<sup>6</sup> Penanda dini dari remodelling kardiovaskular seperti disfungsi diastolik inilah yang dapat dideteksi dari pemeriksaan ekokardiografi *speckle tracking* melalui *LA strain*. Penelitian lain juga mengungkap bahwa pasien anak PGK stadium lanjut yang sudah menjalani hemodialisis dan transplantasi ginjal, memiliki gangguan fungsi diastolik yang signifikan seiring dengan keparahan fungsi ginjalnya.<sup>19,20</sup>

*Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology* telah merekomendasikan untuk dilakukan pemeriksaan disfungsi diastolik pada pasien PGK dewasa, namun pemeriksaan ini masih belum

menjadi standar pemeriksaan bagi anak dengan PGK. Selain itu, belum banyak studi pada anak PGK untuk mengevaluasi disfungsi diastolik sebagai penanda dini gangguan kardiovaskular melalui pemeriksaan *speckle tracking LA strain* terhadap perbedaan stadium PGK. Padahal risiko beban kardiovaskular akibat anak dengan PGK ini semakin dini diketahui dan dievaluasi maka akan semakin baik prognosis kedepannya untuk pencegahan kerusakan kardiovaskular lebih lanjut.<sup>18,20</sup> Berdasarkan pemaparan latar belakang diatas, penulis merasakan pentingnya melakukan penelitian tentang hubungan stadium penyakit ginjal kronis anak dengan parameter fungsi diastolik secara ekokardiografi *speckle tracking*.

## 1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan stadium penyakit ginjal kronis anak dengan parameter fungsi diastolik secara ekokardiografi *speckle tracking*?

## 1.3 Hipotesis Penelitian

Terdapat hubungan stadium penyakit ginjal kronis anak dengan parameter fungsi diastolik secara ekokardiografi *speckle tracking*.

## 1.4 Tujuan Penelitian

### 1.4.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan stadium penyakit ginjal kronis anak dengan parameter fungsi diastolik secara ekokardiografi *speckle tracking*.

### 1.4.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik anak penderita penyakit ginjal kronis.
2. Mengetahui nilai parameter fungsi diastolik secara ekokardiografi *speckle tracking* antara pasien anak PGK stadium awal dengan anak PGK stadium lanjut.
3. Mengetahui perbedaan nilai parameter fungsi diastolik secara ekokardiografi *speckle tracking* antara pasien anak PGK stadium awal dengan anak PGK stadium lanjut.

## **1.5 Manfaat Penelitian**

### **1.5.1 Akademik**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi bagi ilmu pengetahuan mengenai informasi ilmiah dan data dasar penelitian terkait nilai parameter fungsi diastolik secara ekokardiografi *speckle tracking* antara pasien anak PGK stadium awal dengan anak PGK stadium lanjut.

### **1.5.2 Klinisi**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan klinisi untuk mengevaluasi gangguan kardiovaskular lebih dini melalui parameter fungsi diastolik secara ekokardiografi *speckle tracking* antara pasien anak PGK stadium awal dengan anak PGK stadium lanjut. Hasil penelitian ini juga dapat dipergunakan sebagai acuan membuat kebijakan atau panduan praktik klinis penyakit ginjal kronis pada anak.

### **1.5.3 Masyarakat**

Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai acuan untuk mengupayakan tindakan pencegahan dan penanggulangan risiko lebih dini penyakit kardiovaskular melalui pemeriksaan yang dapat diaplikasikan dengan aman dan tidak invasif pada anak PGK.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Penyakit Ginjal Kronis Anak

##### 2.1.1 Definisi dan Klasifikasi

Penyakit ginjal kronis (PGK) anak berdasarkan kriteria dari *National Kidney Foundation / Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (NKF / KDOQI) didefinisikan berdasarkan adanya penanda kerusakan ginjal atau laju filtrasi glomerulus. Apabila terdapat salah satu dari kriteria berikut selama  $\geq 3$  bulan :<sup>21</sup>

1. Kerusakan ginjal yang didefinisikan sebagai abnormalitas struktur atau fungsi ginjal (urinalisis, pencitraan ginjal, atau histologi ginjal) dengan atau tanpa penurunan LFG.
2. Penurunan laju filtrasi glomerulus  $\leq 60 \text{ ml/min}/1.73 \text{ m}^2$  dengan atau tanpa kerusakan ginjal.

Pada populasi anak kriteria ini dipakai untuk anak mulai umur 2 tahun. Nilai LFG normatif akan meningkat secara non linier selama 2 tahun pertama kehidupan, sehingga secara umum LFG pada usia  $<2$  tahun lebih rendah dibandingkan diatasnya walaupun setelah dikoreksi dengan luas permukaan tubuh. Hal ini dikarenakan fungsi ginjal dewasa yang matang baru tercapai pada usia 2 tahun. Anak yang lahir dengan kelainan struktur ginjal mayor, bisa disebut PGK sebelum menunggu waktu 3 bulan.<sup>22</sup>

Klasifikasi stadium PGK dan nilai LFG normal dapat dilihat pada tabel 2.1 dan 2.2:

**Tabel 2.1 Klasifikasi stadium PGK<sup>23</sup>**

<b>Stadium</b>	<b>LFG (ml/menit/1,73 m<sup>2</sup>)</b>	<b>Deskripsi</b>
1	$\geq 90$	Penurunan ginjal dengan LFG normal atau meningkat
2	60-89	Kerusakan ginjal dengan penurunan LFG ringan
3	30-59	Penuruanan LFG sedang
4	15-29	Penuruanan LFG berat
5	$< 15$ atau dialisis	Gagal ginjal