

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1. Latar Belakang

Tingkat kematian pada pasien penyakit ginjal kronis (PGK) cukup tinggi yakni sekitar 9%, yang hampir sepuluh sampai dua puluh kali lebih tinggi daripada populasi umum. Faktor risiko utama penyebab kematian pada pasien PGK adalah risiko infeksi dan risiko kardiovaskular seperti diabetes, hipertensi dan hiperlipidemia yang disertai gangguan fungsional sistem imunitas pada pasien PGK. Hal ini menyebabkan tingginya mortalitas. Dalam beberapa dekade terakhir telah banyak dilakukan percobaan yang membuktikan tingkat peradangan atau inflamasi berkepanjangan yang berkelanjutan pada pasien PGK mempengaruhi tingkat mortalitas. Proses inflamasi yang kontinu ini telah diterima sebagai salah satu kontributor utama kerusakan vaskuler yang meningkatkan risiko inflamasi pada pasien PGK.<sup>1</sup>

Pengertian Penyakit Ginjal Kronik menurut NKF-KDOQI (*The National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) tahun 2012 menyatakan bahwa PGK adalah kerusakan ginjal selama  $\geq 3$  bulan, bila dijumpai kelainan struktur atau fungsi ginjal dengan atau tanpa penurunan LFG (Laju Filtrasi Glomerulus) atau GFR (*Glomerulus Filtrate Rate*), dengan salah satu manifestasi kelainan patologi atau petanda kerusakan ginjal, termasuk kelainan komposisi darah atau urin, atau kelainan radiologi. PGK juga didefinisikan dengan LFG  $<60$  ml/menit/1,73 m<sup>2</sup>  $\geq 3$  bulan dengan atau tanpa kerusakan ginjal.<sup>2</sup>

Penyakit ginjal kronik semakin sering ditemukan pada abad 21 dan menjadi suatu penyakit kronik yang penting secara global. PGK ditetapkan berdasarkan kepada LFG dan atau kelainan patologis atau petanda kerusakan ginjal seperti *proteinuria* atau *hematuria* yang

berlangsung selama tiga bulan dan lebih. PGK dapat dikategorikan menjadi lima stadium berdasarkan derajatnya.<sup>3</sup>

Peningkatan insiden PGK menjadi suatu masalah utama baik di bidang kesehatan maupun ekonomi. PGK memiliki prevalensi global yang tinggi dengan estimasi prevalensi PGK global di seluruh dunia antara 11 % hingga 13% dengan mayoritas PGK stadium 3. Menurut data *Global Prevalence of Chronic Kidney Disease* tahun 2016 oleh Nathan R *et al* (2016) menyatakan prevalensi PGK berdasarkan stadiumnya adalah 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%.<sup>4</sup>

Berdasarkan data *Indonesian Renal Registry* (IRR) tahun 2017 di Indonesia, jumlah pasien PGK baru dari 30.831 orang pada tahun 2017 meningkat 6 kali lipat dari tahun 2007. Sementara itu 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>

Insiden pada pasien PGK yang akan memulai HD (PGK-HD), rata-rata memiliki angka mortalitas satu tahun sebesar 20% dan angka mortalitas lima tahun melebihi 60%. Infeksi akut meliputi infeksi bakteri, virus dan jamur berkontribusi terhadap tingginya angka rawatan serta mortalitas pasien PGK. Data-data yang ada menunjukkan bahwa angka mortalitas tahunan pada populasi PGK-HD meningkat hingga sepuluh kali lipat untuk infeksi pneumonia dan seratus kali lipat untuk sepsis dibandingkan populasi umum. PGK-HD adalah pasien dengan LFG < 15 ml/menit/1,73 m<sup>2</sup> yang menjalani terapi *renal replacement*.<sup>2,3,4</sup>

Studi *The Global Burden Disease* (2015) juga memperkirakan bahwa, pada tahun 2015, sebanyak 1,2 juta orang meninggal karena gagal ginjal, meningkat 32% sejak tahun 2005. Pada

2010 diperkirakan 2,3-7,7 juta orang dengan penyakit ginjal tahap akhir meninggal tanpa akses ke pusat HD. Selain itu, setiap tahun, sekitar 1,7 juta orang diperkirakan meninggal karena gagal ginjal. Secara keseluruhan diperkirakan 5-10 juta orang meninggal setiap tahun akibat penyakit ginjal.<sup>6</sup>

Peningkatan morbiditas dan mortalitas pada PGK, 20% diantaranya disebabkan oleh infeksi. Infeksi sebagai komplikasi dihubungkan dengan berubahnya sistem imun pada pasien PGK. Uremia dihubungkan dengan keadaan disfungsi sistem imun yang berkontribusi terhadap prevalensi tingginya infeksi pada pasien PGK. Infeksi merupakan penyebab kematian terbanyak kedua. Hal ini disebabkan oleh karena terganggunya respon imun akibat uremia.<sup>7</sup> Berdasarkan *American Journal of Kidney Disease* tahun 2010 infeksi paru merupakan sumber infeksi terbanyak pada pasien PGK-HD, diikuti dengan infeksi kateter sentral dan infeksi saluran kemih. Sementara itu Tzanakaki *et al* (2014) mendapatkan bahwa infeksi terbanyak pada pasien PGK-HD yaitu infeksi kateter sentral (40,4%), peritonitis pada pasien dialisis (19,1%), gastroenteritis (12,8%), infeksi saluran nafas (12,8%), infeksi saluran kencing (6,4%) dan infeksi lainnya (8,5%).<sup>8,9</sup>

Pasien dengan gagal ginjal rentan terhadap infeksi. Pada PGK-Non HD 60% pasien dengan gagal ginjal kronis memerlukan rawat inap dan 39% meninggal karena penyebab infeksi. Diasumsikan bahwa keadaan imunodefisiensi yang disebabkan oleh keadaan uremik meningkatkan risiko infeksi. PGK Non-HD adalah pasien PGK dengan LFG < 60 ml/menit/1,73 m<sup>2</sup> yang belum menjalani terapi hemodialisis.<sup>10</sup>

Dari sudut pandang imunologi, PGK digambarkan dengan adanya kelainan baik pada sistem imun *innate* dan *adaptive* yang menyebabkan disfungsi imun yang bersifat rumit dan masih belum sepenuhnya dimengerti. Marker-marker sistem imun yang teraktivasi secara kronik

berhubungan erat dengan beberapa komplikasi PGK dan merupakan prediktor yang kuat untuk mortalitas pada populasi PGK.<sup>8</sup>

Inflamasi merupakan respon tubuh terhadap adanya gangguan seperti infeksi, trauma dan hipersensitivitas. Respon inflamasi bersifat kompleks dan melibatkan berbagai macam mekanisme untuk melawan patogen dan memperbaiki jaringan. Dalam kondisi normal inflamasi adalah respon protektif dan fisiologis terhadap berbagai rangsangan berbahaya. Namun pada beberapa penyakit kronis seperti PGK, peradangan menjadi maladaptif, tidak terkendali dan persisten. Peradangan persisten sistemik merupakan kontributor utama fenotip uremik dan prediktor infeksi dengan risiko mortalitas, karena peradangan secara mekanis terkait dengan beberapa proses penuaan yang merupakan pendorong utama fenotip progerik di lingkungan uremik. Peradangan kemungkinan merupakan konsekuensi dari etiologi multifaktorial dan berinteraksi dengan sejumlah faktor yang muncul ketika racun uremik menumpuk. Selain intervensi yang bertujuan untuk mengurangi produksi molekul inflamasi di lingkungan uremik, strategi baru untuk meningkatkan penghapusan molekul menengah besar, seperti hemodialisis yang diperluas, dapat menjadi peluang untuk mengurangi beban alostatik inflamasi yang terkait dengan retensi racun uremik dengan berat molekul sedang.<sup>11</sup>

Meskipun berbagai penanda inflamasi telah diperkenalkan untuk mengukur peradangan sistemik, berbagai penanda komplementer masih diperlukan. Baru-baru ini, rasio jumlah neutrofil terhadap jumlah limfosit atau rasio netrofil limfosit (RNL) telah diperiksa sebagai ukuran baru sebagai penanda inflamasi sederhana pada populasi yang berbeda dan telah terbukti memiliki nilai prognostik dan prediktif terutama pada mereka yang mengalami inflamasi sistemik.<sup>12</sup>

Pasien PGK memiliki risiko lebih tinggi tertular infeksi daripada populasi umum.<sup>13</sup> Infeksi adalah penyebab kematian tertinggi kedua setelah penyakit kardiovaskular pada pasien PGK. Septikemia adalah salah satu jenis infeksi yang paling parah pada pasien PGK. Angka kematian pada pasien uremik dengan septikemia adalah antara 12% sampai 22%.<sup>14</sup> Mekanisme PGK menjadi predisposisi infeksi termasuk dipengaruhi *host defences*, usia lanjut, dan adanya kondisi komorbiditas seperti, prosedur dialisis invasif, gangguan kulit dan mukosa, malnutrisi, dan kerentanan terhadap penularan nosokomial.<sup>15</sup>

Ada beberapa penelitian tentang RNL dan kaitannya dengan penanda inflamasi pada pasien dengan PGK. Gulay *et al* (2012) dalam sebuah penelitian menyelidiki nilai RNL sebagai ukuran peradangan sistemik pada populasi PGK termasuk pasien PGK-HD, PGK-Non HD, dan pasien PGK dengan peritoneal dialisis (PD) yang dibandingkan dengan subyek sehat dan mengevaluasi hubungan potensial dengan biomarker inflamasi standar. Penelitian ini menunjukkan bahwa pasien PGK-HD dan PGK-Non HD memiliki RNL yang lebih tinggi serta kadar IL-6 dan *hs-CRP* lebih tinggi dibandingkan dengan subyek sehat, dan RNL memiliki korelasi positif dengan biomarker inflamasi seperti TNF alfa dan IL-6. Temuan ini memberikan informasi bahwa perhitungan sederhana RNL mungkin menjadi penanda pengganti untuk evaluasi peradangan pada pasien PGK di tingkat yang paling sederhana.<sup>16,17</sup>

Erdem *et al* tahun 2015 menyatakan RNL tinggi telah dibuktikan terkait dengan peningkatan mortalitas pada PGK-HD, PGK dengan *dialysis peritoneal*, sindrom koroner akut, kanker. RNL diperoleh dengan membagi jumlah neutrofil absolut ke jumlah limfosit absolut. Data penelitian Erdem *et al* (2015) menemukan RNL pasien gagal ginjal pada saat masuk rumah sakit adalah 8,6, dan menurun menjadi 2,9 setelah pemulihan.<sup>18</sup>

Selain itu penemuan *sitokin* inflamasi interleukin (IL)-17 yang dihasilkan CD4 T (Th17) sebagai garis sel T-*helper* merevisi pemahaman tentang cedera jaringan yang diperantarai oleh sel-T. Data terbaru dari penelitian pada manusia dan tikus menemukan Th17 mempromosikan peradangan dengan secara langsung menyebabkan cedera jaringan di sel tubular dan mesangial ginjal dan meningkatkan sekresi sitokin inflamasi dan kemokin yang menghasilkan peningkatan infiltrasi leukosit, khususnya neutrofil, ke jaringan yang terkena di mana IL-17 menginduksi peradangan dan cedera ginjal. Penelitian terbaru telah menyoroti pentingnya respon imun Th17 termasuk pada penyakit radang atau inflamasi di ginjal. Hal ini termasuk identifikasi dan karakterisasi sel T yang memproduksi IL-17 di ginjal nefritik tikus dan manusia.<sup>19</sup>

Wang *et al* tahun 2017 menyatakan konsentrasi serum IL-17 dan Angiotensin II pada kedua kelompok pasien PGK lebih tinggi dibandingkan pada kelompok subjek sehat.<sup>19</sup>

Kitching *et al* tahun 2011 menyatakan IL-17 menghasilkan sel-sel efektor Th17 langsung menginduksi peradangan ginjal dengan mengaktifkan neutrofil atau dengan berpartisipasi dalam cedera jaringan yang dimediasi oleh makrofag<sup>20</sup>.

Sedangkan McCharty *et al* tahun 2014 menyatakan IL-17 mempromosikan rekrutmen neutrofil ke saluran nafas setelah infeksi MAV-1(*M-Adenovirus Type 1*).<sup>21</sup>

Mekanisme molekular yang mendasari tingginya tingkat risiko infeksi pada pasien PGK penting untuk kita pahami sebagai bagian utama untuk merumuskan strategi dalam tata laksana komperhensif pasien PGK guna menentukan prognosis yang efektif, akurat, dan mudah dalam menanggulangi risiko infeksi pada pasien PGK.

Berdasarkan uraian diatas maka dilakukan penelitian tentang perubahan RNL dan kadar IL-17 didalam serum antara pasien PGK Pre-HD dengan pasien PGK Post-HD.

## 1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat pengaruh hemodialisis terhadap Rasio Netrofil Limfosit dan kadar Interleukin 17 pada pasien PGK Pre-HD dengan pasien PGK Post-HD?

## 1.3. Tujuan Penelitian

Tujuan umum: Mengetahui pengaruh hemodialisis terhadap Rasio Netrofil Limfosit dan kadar interleukin 17 antara pasien PGK Pre-HD dengan pasien PGK Post-HD.

Tujuan khusus:

1. Mengetahui Rasio Netrofil Limfosit pada pasien PGK Pre-HD
2. Mengetahui kadar serum Interleukin 17 pada pasien PGK Pre-HD
3. Mengetahui Rasio Netrofil Limfosit pada pasien PGK Post-HD
4. Mengetahui kadar serum Interleukin 17 pada pasien PGK Post-HD
5. Mengetahui pengaruh HD terhadap RNL antara pasien PGK Pre-HD dengan PGK Post-HD.
6. Mengetahui pengaruh HD terhadap kadar Interleukin 17 antara pasien PGK Pre-HD dengan PGK Post-HD.

## 1.4. Manfaat Penelitian

1. Hasil penelitian ini dapat dapat memberikan sumbangan dalam pengembangan ilmu pengetahuan tentang pengaruh hemodialisis terhadap Rasio Netrofil Limfosit dengan Interleukin 17 pada pasien PGK Pre-HD dan PGK Post-HD
2. Hasil penelitian ini dapat digunakan untuk penelitian lebih lanjut sebagai dasar teori progresivitas inflamasi dan risiko infeksi pada pasien PGK.