

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Menurut *The Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) tahun 2012, penyakit ginjal kronik (PGK) 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 laju filtrasi glomerulus (LFG) < 60 ml/menit/1,73m³.¹

Penyakit ginjal kronik merupakan masalah kesehatan yang sangat serius dimana prevalensi PGK telah meningkat dalam beberapa tahun terakhir, baik di negara maju maupun negara berkembang. Perkembangan PGK dikaitkan dengan morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Beberapa faktor terkait dengan etiologi dan perkembangan PGK seperti obesitas, hipertensi dan diabetes mellitus. Penyakit ginjal kronik dan tingkat keparahannya terutama ditentukan oleh penurunan laju filtrasi glomerulus dan peningkatan ekskresi albumin urin. Pada penurunan fungsi ginjal mencapai tahap tertentu, perkembangan PGK menuju penyakit ginjal tahap akhir atau *end stage renal disease* (ESRD) tidak dapat dihindarkan lagi. Perkembangan PGK menjadi penyakit ginjal stadium akhir tetap menjadi masalah klinis utama. Hal tersebut mengisyaratkan pentingnya melakukan upaya pencegahan terjadinya PGK atau setidaknya menghambat progresifitas penyakit tersebut.²

Penyakit ginjal kronik mempengaruhi lebih dari 10% populasi di banyak negara di seluruh dunia. Pada tahun 2010, di seluruh dunia diperkirakan 284 individu per juta populasi yang harus menjalani hemodialisis.³ Di Amerika Serikat terdapat 15% orang dewasa atau sekitar 37 juta orang diperkirakan menderita PGK. PGK merupakan penyakit dengan beban biaya kesehatan masyarakat yang tinggi. Pada pasien PGK yang tidak dilakukan hemodialisis menghabiskan 18,2% dari total pengeluaran kesehatan yaitu sekitar \$ 45,5 juta.⁴

Data di beberapa bagian nefrologi di Indonesia, diperkirakan insiden PGK berkisar 100-150 kasus per 1 juta penduduk dan prevalensi mencapai 400 kasus per 1 juta penduduk. Data dari Perhimpunan Nefrologi Indonesia (PERNEFRI) dalam Program *Indonesian Renal Registry (IRR)* melaporkan jumlah pasien PGK tahun 2017 tercatat 30.831 pasien baru PGK yang menjalani hemodialisis. Dari data yang dikumpulkan oleh *Indonesian Renal Registry (IRR)* tahun 2017 ini proporsi etiologi atau penyakit dasar dari pasien PGK yaitu hipertensi menempati urutan pertama yaitu 36%, diabetes mellitus sebagai etiologi kedua yaitu 29%, diikuti penyebab lain yaitu glomerulopati primer 12%, pielonefritis 7%, dan nefropati obstruksi 4%.⁵

Data dari hasil Riskesdas tahun 2013, sebanyak 2 per 1000 penduduk atau 499.800 penduduk Indonesia menderita PGK. Prevalensi PGK pada laki-laki 0,3% lebih tinggi dibandingkan dengan perempuan 0,2%. Berdasarkan karakteristik umur prevalensi tertinggi pada kategori usia diatas 75 tahun 0,6%, dimana mulai terjadi peningkatan kejadian PGK pada usia 35 tahun ke atas.⁶ Penyebab kematian terbanyak pada pasien hemodialisis adalah akibat komplikasi kardiovaskuler sebanyak 41%.⁵

Penyakit ginjal kronik ditandai oleh perkembangan glomerulosklerosis progresif, fibrosis interstitial dan atrofi tubular yang terjadi bersamaan dengan penurunan *Glomerular Filtration Rate* (GFR). Beberapa faktor terkait dengan proses perkembangan PGK seperti obesitas, hipertensi dan diabetes mellitus. Di luar faktor-faktor tersebut, terdapat bukti peran inflamasi pada PGK. Beberapa sitokin dan kemokin memiliki peran penting pada tahap awal PGK, yang juga berkaitan dengan komplikasi dari PGK. Inflamasi meningkatkan risiko kardiovaskular yang akan meningkatkan angka mortalitas pasien PGK. Inflamasi terkait dengan peningkatan efek stress oksidatif, resistensi insulin dan disfungsi endotel yang dianggap sebagai faktor risiko kardiovaskular pada PGK. Potensi beberapa sitokin dan kemokin sebagai biomarker dari perkembangan PGK, seperti *transforming growth factor beta* (TGF- β), *monocyte chemotactic protein-1* (MCP-1), dan *interleukin-8* (IL-8).⁷

Terdapat keterlibatan *reactive oxygen species* (ROS) dalam patofisiologi PGK dan terjadinya komplikasi kardiovaskular, yang merupakan penyebab kematian yang paling sering pada pasien ginjal PGK. Stres oksidatif melalui inflamasi yang berat, pada pasien PGK dianggap sebagai penyebab proses aterosklerotik. *Malondialdehyde* (MDA) yang merupakan senyawa peroksidasi lipid merupakan biomarker pada gangguan oksidatif yang dapat digunakan sebagai penanda stres oksidatif. MDA terdiri dari *free malondialdehyde* (fMDA) dan *bound malondialdehyde* (bMDA). *Free malondialdehyde* (fMDA) adalah penanda dari kerusakan yang baru terjadi, sementara bMDA yang diekskresikan oleh ginjal, merupakan penanda cedera yang lebih lama terjadi. Kadar MDA serum yang tinggi ditemukan pada pasien dengan PGK.⁸

Pada pasien dengan PGK karena beberapa penyebab yang berbeda, ROS memainkan peran penting dalam jalur profibrotik, termasuk stimulasi sitokin seperti endothelin-1 (ET-1), TNF α , Ang II, TGF- β dan *vaskular endothelial growth factor* (VEGF) yang meningkat secara signifikan dibandingkan dengan kontrol. Peningkatan ekskresi sitokin seperti TGF- β dan TNF α juga memiliki hubungan secara langsung dengan gangguan dalam proses filtrasi glomerulus yang melibatkan unit filtrasi glomerulus yaitu sel endotel, GMB serta podosit. Terdapat proses kerusakan podosit yang diperantarai langsung oleh mediator sitokin tersebut dapat meningkatkan terjadinya albuminuria.⁹

Inflamasi sebagai salah satu proses yang berperan dalam perkembangan PGK dapat menyebabkan terjadinya peningkatan endothelin-1 (ET-1) melalui *endothelin reseptor type A* (ETA) yang bekerja sebagai vasokonstriktor, untuk proliferasi sel dan bekerja dalam akumulasi matriks. Berbagai mekanisme sebenarnya bertanggung jawab terhadap meningkatnya produksi dari ET-1 pada PGK. Sintesis ET-1 oleh ginjal dipicu oleh sitokin, *growthfactor*, kemokin, faktor vasoaktif, hormon dan *reactive oxygen species* (ROS), Ang II, kolesterol, hiperglikemia. Peningkatan endothelin-1 mempengaruhi semua sel ginjal yaitu sel vaskuler ginjal, glomerulus, membran basal glomerulus, podosit dan tubulus ginjal. Terdapat peningkatan dari ET-1 pada podosit menyebabkan cedera podosit yang mengakibatkan peningkatan proteinuria yang progresif.¹⁰

Endothelin-1 (ET-1) melalui aktivasi ETA meningkatkan cedera sel ginjal, inflamasi, dan fibrosis yang akhirnya mengarah pada proteinuria, sehingga tidak mengherankan bahwa *endothelin receptor antagonist* (ERA) telah terbukti memiliki efek renoprotektif. Oleh karena beberapa kemajuan, termasuk sintesis ERA dengan peningkatan aktivitas farmakologis, maka penggunaan ERA dosis rendah merupakan terapi yang menjanjikan di masa depan pada pasien PGK.¹¹

Endothelin adalah keluarga peptida yang pertama kali diisolasi oleh Yanagisawa pada tahun 1988 yang di isolasi dari sel endotel aorta babi, yang dikenal dengan endothelin-1 (ET-1). Endothelin (ET) merupakan peptida yang tersusun dari 21 asam amino. Endothelin dapat menyebabkan vasokonstriksi, meningkatkan inflamasi dan fibrosis, dan hipertrofi sel¹¹. Tiga isopeptida yang berbeda, ET-1, ET-2, dan ET-3, diketahui masing-masing dengan gen dan distribusi jaringan yang berbeda. Dari ketiga peptida, ET-1 adalah isoform endothelin utama dan paling banyak berada dalam ginjal manusia.¹²

Endothelin-1 ditemukan hampir di seluruh sel dan jaringan tubuh. Sintesis endothelin-1 terutama di sel endotel pembuluh darah. Jaringan tubuh yang mensintesis endothelin-1 seperti paru, jantung, hati, sel otak, dan ginjal, namun pada ginjal sintesis ET-1 lebih banyak di banding jaringan lain. Endothelin-1 terdapat hampir di seluruh sel ginjal yaitu sel endotel glomerulus, membrana basalis glomerulus, podosit dan tubulus.^{13,14}

Endothelin-1 merupakan isoform endothelin yang dominan yang banyak terdapat pada ginjal. Kadar endothelin-1 dalam darah pada kondisi normal sangat rendah yaitu 0,3-1,1 pg/ml. Endothelin-1 mempunyai berat molekul 2492 daltons. Biosintesis endothelin-1 dimulai dari proses transkripsi mRNA endothelin-1, selanjutnya terbentuk preproendothelin-1, yang berubah menjadi *big* ET-1 yang dipotong oleh furin dan *proprotein convertase 7* (PC7). Dengan *Endothelin Converting Enzyme* (ECE) *big* ET-1 di ubah menjadi ET-1 matur.¹³ Terdapat dua reseptor ET yaitu *endothelin-A* (ETA) dan *endothelin-B* (ETB). ETA mengikat ET-1 dan ET-2 dengan afinitas yang lebih besar daripada ET-3, sedangkan ETB mengikat ketiga isoform dengan afinitas yang sama.¹²

Reseptor ETA dalam pembuluh darah terletak pada sel otot polos pembuluh darah. Secara umum dalam kondisi sehat, pengikatan dengan ETA meningkatkan vasokonstriksi, proliferasi sel, dan akumulasi matriks. Aktivasi ETB bersifat vasodilatasi, antiproliferatif, dan antifibrotik. ETB sebagian besar terdapat pada endotel pembuluh darah. Sistem ET bekerja seimbang dengan sistem *nitrit oxide* (NO). ET-1 dan NO keduanya merupakan mediator vasoaktif yang diperantarai oleh endotelium, dengan pengaruh yang berlawanan pada tonus pembuluh darah.¹³ Secara umum perbandingan reseptor ETA dengan ETB adalah 1:2. ET-1 sangat mempengaruhi pengaturan sistem ginjal secara fisiologis dan memiliki peran yang sangat signifikan pada kondisi patologis. Pada ginjal normal ET-1 berperan dalam pengaturan ekskresi natrium dan cairan, serta pengaturan aliran darah ginjal serta tonus dari pembuluh darah.¹⁴

Endothelin -1 memainkan peran penting dalam proses terjadinya proteinuria, fibrosis, dan perkembangan PGK. Pada endotel glomerulus peningkatan ET-1 menyebabkan vasokonstriksi, hipertropi vaskular, dan kerusakan endotelium. Produksi ET-1 ginjal meningkat dalam kondisi yang terkait dengan perkembangan PGK, seperti diabetes, obesitas, aktivasi sistem kekebalan tubuh, dislipidemia, pembentukan ROS, dan defisiensi NO.¹⁴ Pada podosit, aktifitas ET-1 dapat mengakibatkan terjadinya proteinuria, kerusakan aktin sitoskeleton dan pelepasan kaki podosit, pada mesangium terjadi proliferasi mesangium, akumulasi matriks ekstra selular, dan glomerulosklerosis dan pada tubulus terjadi fibrosis intersisial. Sehingga peningkatan endothelin-1 ini mempunyai peran dalam mempercepat progresivitas PGK.¹⁵

Albuminuria adalah risiko independen yang sangat penting sebagai faktor prediktor perkembangan penyakit ginjal kronik yang akan meningkatkan morbiditas dan mortalitas akibat komplikasi kardiovaskular dengan adanya disfungsi endotel vaskular dan melalui proses inflamasi. Albuminuria merupakan indikator fungsi ginjal yang memburuk yang terjadi akibat defek *barrier* filtrasi di ginjal, terutama yang mempengaruhi podosit. Penurunan kejadian albuminuria merupakan tujuan penting dalam pengobatan PGK.¹⁶

Hemmelgarn dkk (2010) dalam sebuah penelitian kohort pada lebih dari 1,5 juta sampel dari populasi umum menunjukkan bahwa peningkatan albuminuria dikaitkan dengan penurunan estimasi LFG dan perkembangan ke penyakit ginjal stadium akhir 1 per 1.000 orang setiap tahun pada pasien dengan albuminuria.¹⁷ Pasien dengan albuminuria memiliki lebih dari dua kali risiko penyakit arteri koroner

yang berat, dan albuminuria juga dikaitkan dengan peningkatan penebalan intima pada arteri karotis. Liu dkk (2003) dalam sebuah penelitian pada subkelompok pasien dengan diabetes mellitus dari Amerika Serikat menyatakan bahwa prevalensi disfungsi diastolik sebanyak 26% pada kelompok mikroalbuminuria dan 31% pada kelompok dengan makroalbuminuria.¹⁸

Total protein urin dapat dinilai menggunakan penilaian semikuantitatif yaitu melalui urine dipstick, tes asam sulfosalisilat serta melalui penilaian kuantitatif yaitu melalui pemeriksaan urin 24 jam dan penghitungan *Urine albumin creatinine ratio* (UACR). UACR dihitung dengan membagi konsentrasi albumin urin dengan konsentrasi kreatinin urin dan penghitungan UACR dapat mewakili ekskresi albumin urin 24 jam. Pemeriksaan urin semi kuantitatif memberikan hasil positif bila ekskresi protein urin sudah sangat besar. *Urine albumin creatinine ratio* (UACR) adalah penilaian yang berguna untuk albuminuria dan digunakan sebagai pengganti pengumpulan urin 24 jam secara kuantitatif pada ekskresi albumin dan memiliki sensitivitas 97% dan spesifisitas 94%.¹⁹

Salah satu aktivitas ET-1 dalam patofisiologi PGK yang perlu disebutkan secara khusus adalah keterlibatan podosit yang berdampak pada perubahan struktur dan fungsi podosit. Podosit adalah sel dalam glomerulus yang membentuk komponen penting dari *barrier* filtrasi glomerulus yang berkontribusi terhadap selektivitas ukuran dan mempertahankan permukaan filtrasi yang besar. ET-1 dapat meningkatkan cedera podosit sehingga memperburuk terjadinya kebocoran albumin urin, kehilangan dan perubahan mikrovaskular glomerular. Cedera podosit

merupakan ciri khas penyakit ginjal dengan proteinuria dan mendahului perkembangan glomerulosklerosis.²⁰

Menurut Raijl dkk (2016) cedera podosit dikaitkan dengan banyak kondisi penyakit lain seperti glomerulosklerosis segmental fokal dan nefropati membran. Dengan penyebab utama yang mungkin berbeda, kerusakan aktin sitoskeleton podosit yang menyebabkan hilangnya integritas fungsional *barrier* filtrasi glomerulus dan pelepasan podosit adalah gambaran umum dari penyakit ini.²¹

Podosit mensintesis ET-1 dan bekerja pada reseptor ETA. Dalam podosit pada manusia dan hewan percobaan, ETA terutama berkaitan dalam mediasi cedera seluler. Efek ET-1 secara *in vitro* mengganggu sitoskeleton aktin podosit, sedangkan pengobatan dengan *Endothelin Reseptor Antagonist* (ERA) mencegah kerusakan pada sitoskeleton aktin podosit. Hal yang menarik pada paparan podosit terhadap protein *in vitro* menginduksi sintesis ET-1 dan mengurangi selektivitas glomerular. Kemudian ET-1 meningkatkan permeabilitas glomerulus melalui mekanisme yang dimediasi ETA.^{22,23}

Penelitian oleh Nagase dkk (2006) pada tikus percobaan menunjukkan bahwa cedera podosit mendasari terjadinya perkembangan glomerulosklerosis.²⁴ Garsen dkk (2016) menunjukkan bahwa sinyal ET-1 melalui peningkatan heparanase dalam podosit menyebabkan gangguan glikokaliks glomerulus yang menyebabkan terjadi proteinuria dan kerusakan ginjal.²⁵ Reseptor ETA bertanggung jawab pada keadaan ini karena pengobatan atrasentan melalui penurunan ekspresi heparanase menginduksi peningkatan ketebalan glikokaliks dan menyebabkan pengurangan albuminuria.²⁶

Penelitian oleh Zeravica dkk (2016) yang dilakukan pada pasien diabetes mellitus memperlihatkan bahwa kadar endothelin-1 secara independen dan signifikan terkait dengan albuminuria ($\beta = 0,01$, $p = 0,009$), proteinuria ($\beta = 0,02$, $p < 0,001$) dan LFG ($\beta = -0,01$, $p = 0,0006$). Nilai plasma ET-1 lebih tinggi pada pasien dengan makroalbuminuria daripada pasien dengan mikroalbuminuria dan normoalbuminuria, dan nilai plasma ET-1 yang lebih tinggi pada kelompok dengan mikroalbuminuria dibandingkan pasien dengan normoalbuminuria.²⁷ Menurut Zanatta dkk (2008) dalam penelitian tersebut menemukan korelasi positif antara kadar plasma ET-1 dengan ekskresi albumin urin yang signifikan ($r=0,634$, $p=0.027$). Peningkatan ini menunjukkan terdapat disfungsi endotel yang akan meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular.²⁸ Berdasarkan latar belakang diatas maka kami tertarik untuk melakukan penelitian untuk mengetahui korelasi antara kadar endothelin-1 serum dengan rasio albumin kreatinin urin pada pasien penyakit ginjal kronik.

1.2 Rumusan masalah

Apakah terdapat korelasi antara kadar endothelin-1 serum dengan rasio albumin kreatinin urin pada pasien penyakit ginjal kronik.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum :

Mengetahui korelasi kadar endothelin-1 serum dengan rasio albumin kreatinin urin pada pasien penyakit ginjal kronik.

1.3.2 Tujuan Khusus :

- a. Mengetahui kadar endothelin-1 serum pada pasien PGK.
- b. Mengetahui nilai rasio albumin kreatinin urin pada pasien PGK.
- c. Mengetahui derajat korelasi endothelin-1 serum dengan rasio albumin kreatinin urin pada pasien PGK.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Sebagai sumbangan dalam pengembangan ilmu pengetahuan mengenai korelasi kadar endothelin-1 serum dengan rasio albumin kreatinin urin pada pasien penyakit ginjal kronik.

1.4.2 Penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar untuk menganjurkan pemeriksaan endothelin-1 serum pada pasien penyakit ginjal kronik

1.4.3 Penelitian ini diharapkan dapat membuka penelitian selanjutnya tentang endothelin-1 dan peluang pemanfaatan antagonis endothelin-1 sebagai terapi tambahan untuk memperlambat progresivitas penyakit ginjal kronik.