

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Penyakit Ginjal Kronik**

##### **2.1.1 Definisi**

Penyakit ginjal kronik (PGK) atau *chronic kidney disease* (CKD) didefinisikan sebagai abnormalitas pada struktur atau fungsi ginjal yang telah berlangsung lebih dari 3 bulan. Kerusakan fungsi ginjal ditandai dengan laju filtrasi glomerulus (LFG) yang kurang dari 60 ml/menit/1,73m<sup>2</sup>. Penanda lain dari kerusakan ginjal yang dapat ditemukan pada PGK adalah albuminuria  $\geq 30$  mg/24 jam, *albumin creatinine ratio* (ACR)  $\geq 3$  mg/mmol, abnormalitas sedimen urin, gangguan elektrolit akibat kerusakan tubulus ginjal, kerusakan ginjal yang dideteksi pada pemeriksaan histologi atau *imaging*, serta adanya riwayat transplantasi ginjal.<sup>20</sup>

##### **2.1.2 Epidemiologi**

Prevalensi PGK dilaporkan terus mengalami peningkatan di seluruh dunia. Penelitian yang telah menelaah prevalensi PGK secara global menemukan bahwa total individu yang mengalami PGK stadium 1-5 di seluruh dunia diperkirakan berjumlah 843,6 juta orang.<sup>22</sup> PGK lebih sering ditemukan pada individu lanjut usia, berjenis kelamin perempuan, ras minoritas, dan individu yang memiliki penyakit komorbid seperti diabetes melitus dan hipertensi. Saat ini PGK telah muncul sebagai salah satu penyebab kematian utama di seluruh dunia dan juga menjadi salah satu dari penyakit tidak menular yang menunjukkan peningkatan angka mortalitas dalam dua dekade terakhir.<sup>3</sup>

Studi meta-analisis yang melibatkan 100 penelitian dengan 6.908.440 pasien melaporkan bahwa prevalensi global PGK mencapai 13,4% untuk PGK stadium 1 – 5 dan 10,6% bagi PGK stadium 3 – 5. Prevalensi standar PGK berdasarkan jenis kelamin telah ditemukan sebanyak 8,6% dan 9,6% pada pria dan wanita di negara berpenghasilan tinggi. Sementara pada negara yang berpenghasilan rendah, prevalensinya mencapai 10,6% dan 12,5% masing-masing pada pria dan wanita. Dinilai dari stadium dan jenis kelamin pada individu yang berusia  $\geq 20$  tahun, prevalensi PGK stadium 3-5 ditemukan 4,7% pada pria dan 5,8% pada wanita.<sup>3,23</sup> Prevalensi PGK juga meningkat seiring dengan peningkatan prevalensi diabetes dan hipertensi. Di Amerika Serikat, prevalensi PGK pada penderita diabetes melitus ditemukan sebesar 24,5%

sedangkan pada prediabetes ditemukan sebesar 14,3%. Sementara itu pada penyakit hipertensi, sebanyak 35,8% pasien hipertensi mengalami PGK sementara pada prehipertensi ditemukan sebanyak 14,4%.<sup>24</sup>

Di Indonesia, prevalensi PGK telah mengalami peningkatan pada tahun 2013 hingga 2018 yang awalnya 2 per 1000 penduduk menjadi 3,8 per 1000 penduduk. Dilihat dari distribusi pada tiap provinsi, prevalensi terendah PGK ditemukan sebesar 1,8 per 1000 penduduk sementara prevalensi tertinggi ditemukan sebesar 6,4 per 1000 penduduk. Faktor risiko utama PGK di Indonesia disebabkan oleh hipertensi (34,1%), obesitas (21,8%), dan diabetes melitus (8,5%). Sebanyak 30,61% pasien PGK yang berusia 45-54 tahun telah menjalani hemodialisis dan hal ini ditakutkan akan mengalami peningkatan ke depannya.<sup>25</sup>

### 2.1.3 Faktor Risiko

Terdapat beberapa faktor sosiodemografi yang berperan dalam peningkatan risiko PGK yang meliputi usia, jenis kelamin, ras kulit hitam, edukasi yang rendah, tingkat pendapatan yang rendah, dan pola makan yang tidak diperhatikan.<sup>26</sup> Peningkatan kasus PGK juga linier dengan penyakit hipertensi, diabetes, obesitas, dan dislipidemia. Obesitas dikaitkan dengan PGK akibat kebiasaan makan yang buruk, gaya hidup sedentarian, dan aktivitas fisik rendah yang mengakibatkan kerusakan ginjal dan albuminuria. Selain itu gaya hidup yang buruk seperti konsumsi alkohol dan kebiasaan merokok juga dapat meningkatkan risiko PGK.<sup>27</sup> Kontribusi lainnya terhadap kejadian PGK juga berasal dari faktor genetik. Genetik yang menyebabkan terjadi PGK adalah alel yang mengode gen apolipoprotein L1 (APOL1). Individu yang memiliki alel APOL1 memiliki risiko 2 kali lipat lebih tinggi untuk terkena PGK dibandingkan individu yang tidak memiliki faktor genetik tersebut.<sup>27</sup> Selain alel APOL1, *sickle cell trait* juga diduga menjadi salah satu faktor risiko genetik pada PGK. Studi menyebutkan bahwa baik APOL1 dan *sickle cell trait* sering ditemukan pada individu di benua Afrika namun tidak pada individu di benua Eropa.<sup>28</sup>

### 2.1.4 Etiopatogenesis

Berdasarkan data pada *Indonesia Renal Registry* (IRR) tahun 2020, etiologi yang berkorelasi kuat terhadap terjadinya PGK tahap akhir yang menjalani hemodialisis yakni:<sup>29</sup>

- Penyakit ginjal hipertensi (35%)
- Nefropati diabetika (29%)

- Glomerulopati primer (8%)
- Penyebab tidak diketahui (16%)
- Nefropati obstruksi (3%)
- Pielonefritis kronik (2%)
- Nefropati asam urat, ginjal polikistik, dan nefropati masing-masing (1%)

Penyakit ginjal kronik terjadi pada awalnya tergantung penyakit yang mendasarinya, tetapi perkembangannya didapatkan proses yang kurang lebih sama. Kejadian pengurangan dari massa ginjal mengakibatkan terjadinya hipertrofi struktural dan fungsional pada nefron yang masih tersisa (*surviving nephrons*) sebagai upaya kompensasi. Hal ini diperantarai oleh molekul vasoaktif seperti sitokin dan faktor pertumbuhan (*growth factors*). Kemudian terjadinya hiperfiltrasi dan peningkatan tekanan kapiler dan aliran darah glomerulus. Proses ini berlangsung singkat sehingga akhirnya diikuti proses maladaptasi berupa terjadinya sklerosis pada nefron yang masih tersisa. Penurunan fungsi nefron yang progresif tidak dapat dihindari, walaupun penyakit dasar sudah terkontrol atau tidak aktif lagi.<sup>30,31</sup>

Aktivasi sistem RAA (*Renin Angiotensin Aldosterone*) ikut memberikan peranan terjadinya hiperinfiltrasi, sklerosis dan tentunya progresifitas tersebut. Aktivasi sistem RAA juga dipengaruhi faktor pertumbuhan seperti *transforming growth factor-β* (TGF-β). Faktor lain yang dianggap berperan adalah albuminuria, hipertensi, hiperglikemia, dan dislipidemia. Terdapat variabilitas interindividual untuk terjadinya fibrosis glomerulus maupun tubulointersisial.<sup>31,32</sup>

Pada PGK tahap awal, terjadi kehilangan cadangan ginjal (*renal reserve*) walaupun LFG basal normal atau malah meningkat. Kemudian secara perlahan terjadi penurunan yang progresif pada fungsi nefron, ditandai ureum dan kreatinin mengalami peningkatan. Pada saat penurunan fungsi ginjal mencapai 60%, pasien belum merasakan gejala atau asimtomatik walaupun sudah terjadi peningkatan ureum dan kreatinin. Sedangkan pada penurunan fungsi ginjal yang telah menjadi 30%, pasien mulai mengeluhkan nokturia, lemas, mual, selera makanan menurun, dan penurunan berat badan. Kemudian pada fungsi ginjal dibawah 30%, pasien mulai merasakan gejala anemia, peningkatan tekanan darah, gangguan metabolisme fosfor dan kalsium, pruritus, mual dan muntah. Pasien juga mengalami peningkatan kerentanan terjadinya infeksi terutama infeksi saluran kemih, terjadinya gangguan keseimbangan air dan elektrolit.<sup>32</sup>

### 2.1.5 Manifestasi Klinis

Penyakit ginjal kronik umumnya diidentifikasi melalui pemeriksaan kimia darah dan pemeriksaan urin sebagai temuan yang tidak disengaja. Pada beberapa kasus, pasien datang dengan keluhan hematuria, urin berbusa sebagai penanda albuminuria, nyeri panggul, nokturia, atau penurunan *urine output*. Pada PGK yang lebih lanjut, pasien dapat mengeluhkan kelelahan, mual, muntah, nafus makan yang menurun, pruritus, penurunan berat badan, perubahan status mental, edema perifer, hingga sesak. Gejala tambahan yang perlu dievaluasi lainnya adalah limfadenopati, ruam, hemoptisis, neuropati, gangguan penderangan, serta obstruksi saluran kemih.<sup>33</sup>

Pasien dengan PGK juga umumnya memiliki riwayat tertentu seperti paparan bahan nefrotoksin yaitu obat anti inflamasi non steroid, obat-obatan herbal yang mengandung *aristolochic acid*, antibiotik seperti gentamisin, atau kemoterapi dan zat kontras. Pasien dengan PGK umumnya juga diliputi dengan nefrolitiasis atau infeksi saluran kemih berulang serta penyakit penyerta seperti diabetes, hipertensi, penyakit autoimun, atau infeksi kronis. Faktor genetik dengan riwayat keluarga yang memiliki keluhan serupa juga salah satu manifestasi yang patut diwaspadai.<sup>33,34</sup>

### 2.1.6 Penegakkan Diagnosis

Pasien dengan PGK dapat bersifat asimtomatik atau menyebutkan keluhan sesuai dengan manifestasi klinis yang sering didapatkan. Secara umum, pasien PGK dapat mengalami gangguan keseimbangan cairan, tekanan darah yang meningkat, gangguan asam basa dan elektrolit, status gizi tidak normal, kelainan kulit, gangguan neuromuskular, gangguan hematologi, hingga gangguan sistem urinari. Pasien yang mengalami gangguan keseimbangan cairan akan menunjukkan edema perifer, efusi pleura, dan ascites berdasarkan pemeriksaan fisik. Melalui pemeriksaan fisik, pasien dapat dideteksi ada tidaknya kelainan pada kulit seperti kulit yang kering, kelemahan otot, ensefalopati, dan tanda-tanda anemia.<sup>35</sup>

Apabila pasien telah dicurigai memiliki risiko PGK, maka terdapat 2 pemeriksaan laboratorium yang wajib dilakukan yaitu pemeriksaan serum kreatinin untuk menilai LFG dan pemeriksaan ACR urin. Umumnya seluruh pasien baik yang memiliki risiko PGK atau tidak, yang menjalani pemeriksaan kreatinin akan langsung mengetahui LFG, sehingga banyak pasien PGK yang diketahui secara tidak sengaja memiliki fungsi ginjal yang buruk. Masing-masing LFG yang didapatkan kemudian akan diklasifikasikan sesuai dengan staging PGK. Selain pemeriksaan serum kreatinin,

pemeriksaan ACR urin juga patut dilakukan pada kasus PGK. Hasil penghitungan ACR urin akan menunjukkan ukuran kerusakan ginjal yang mana protein albumin telah diekskresikan. Apabila hasil ACR tidak normal dengan nilai lebih dari 3 mg/mmol maka perlu dilakukan pengujian ulang untuk memastikan hasil pemeriksaan. Berikut ini merupakan *grading* PGK yang didasarkan atas LFG pasien serta kategori albuminuria pada pasien PGK.<sup>20</sup>

**Tabel 2.1** Klasifikasi PGK<sup>20</sup>

Klasifikasi	LFG (ml/menit/1,73 m <sup>2</sup> )	Istilah
Grade 1	≥ 90	Normal atau high
Grade 2	60 – 89	Mildly decreased
Grade 3a	45 – 59	Mildly to moderately decreased
Grade 3b	30 – 44	Moderately to severely decreased
Grade 4	15 – 29	Severely decreased
Grade 5	< 15	Kidney failure

**Tabel 2.2** Kategori albuminuria pada pasien PGK<sup>20</sup>

Kategori	AER	ACR		Istilah
	(mg/24h)	(mg/mmol)	(mg/g)	
A1	< 30	< 3	< 30	Normal to mildly increased
A2	30 – 300	3 – 30	30 – 300	Moderately increased
A3	> 300	> 30	> 300	Severely increased

Pemeriksaan laboratorium lainnya untuk menilai PGK adalah *blood urea nitrogen* (BUN). Sebanyak 85% urea akan dieliminasi dari ginjal sementara sisanya akan dibawa ke saluran gastrointestinal. Apabila kadar BUN meningkat maka kondisi ini dikaitkan dengan klirens ginjal yang menurun. Pemeriksaan yang lebih *advance* adalah pemeriksaan protein Cystatin C. Kadar Cystatin C berbanding terbalik dengan LFG sehingga kadar Cystatin C yang tinggi mengindikasikan LFG yang rendah begitu pula sebaliknya. Pemeriksaan elektrolit seperti sodium, potassium, magnesium klorida, dan fosfat dapat diperiksa melalui urin, pengukuran osmolalitas urin dan elektrolit dapat mencerminkan fungsi tubulus ginjal. Apabila osmolalitas urin lebih dari 750 mOsmol/kgH<sub>2</sub>O maka fungsi tubulus ginjal dalam keadaan normal. Analisis urin juga patut dikerjakan untuk menilai karakteristik baik secara fisik, kimia, dan mikroskopik.<sup>36</sup> Pasien yang telah terdiagnosis PGK sebaiknya dilakukan evaluasi lebih lanjut. Pasien akan membutuhkan monitoring serial dari LFG dan ACR untuk menilai progresivitas

PGK. Pasien dapat dimonitoring setiap 6 bulan atau setiap tahun hingga LFG pasien mencapai stabil dalam periode 2 tahun.<sup>37</sup>

### 2.1.7 Penatalaksanaan

Penatalaksanaan pada PGK memiliki tiga tujuan utama yaitu menghambat progresivitas kerusakan fungsi ginjal, mengurangi risiko kardiovaskular, dan mengatasi komplikasi PGK. *Joint National Committee 8 (JNC-8)* merekomendasikan adanya kontrol tekanan darah pada pasien PGK yaitu sistolik yang kurang dari 140 mmHg dan tekanan darah diastolik di bawah 90 mmHg. Dalam pemilihan obat anti hipertensi, tingkat albuminuria harus dievaluasi. Pemberian *angiotensin converting enzyme inhibitor (ACE-i)* atau *angiotensin II receptor blocker (ARB)* direkomendasikan bagi individu pengidap diabetes yang memiliki ACR urin minimal 30 mg/24 jam atau setiap orang dewasa dengan ACR urin minimal 300 mg/24 jam. Kombinasi ACE-i dan ARB dihindari karena berkaitan dengan risiko hiperkalemia dan *injury* ginjal.<sup>38,39</sup> *Aldosterone receptor antagonist* dapat dipertimbangkan pada pasien yang mengalami albuminuria, gagal jantung dengan penurunan fraksi ejeksi, dan hipertensi resisten.<sup>40</sup>

Melakukan kontrol glikemik merupakan salah satu penanganan yang dapat menghambat progresivitas PGK. Rekomendasi kadar HbA1c pada pasien PGK adalah di bawah 7%. Penyesuaian dosis agen hipoglikemik oral sangat diperlukan. Obat-obatan yang dimetabolisme oleh hati dan sebagian besar diekskresikan di ginjal seperti metformin, *dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4)*, dan *sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors* memerlukan penyesuaian dosis terutama ketika LFG <30 mL/menit/1,73m<sup>2</sup>.<sup>39,41</sup>

Pasien PGK dianjurkan untuk diet rendah protein. *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)* merekomendasikan pasien yang mengalami PGK mengonsumsi protein <0,8 g/kg/hari pada PGK *grade 4* dan 5 serta <1,3 g/kg/hari pada kasus PGK yang lainnya.<sup>42</sup> Diet dengan meningkatkan konsumsi buah dan sayur serta menurunkan konsumsi daging, keju, dan telur dapat melindungi ginjal dari kerusakan. Selain itu, diet rendah sodium yaitu <2 g/hari direkomendasikan pada pasien PGK yang mengalami hipertensi, proteinuria, dan kelebihan cairan.<sup>26,42</sup>

Pasien PGK dapat mengalami komplikasi seperti abnormalitas kadar elektrolit, anemia, dan gangguan mineral dan tulang. Pada pasien PGK yang mengalami anemia, maka tatalaksana yang diberikan akan sesuai dengan tipe anemia yang dialami pasien. Pertimbangkan pemberian suplementasi besi pada pasien, namun apabila kadar Hb <10

g/dL maka dapat dipertimbangkan pemberian *erythropoietin-stimulating agent therapy*. Gangguan mineralisasi dan pembentukan tulang dapat dipertimbangkan pemberian *phosphate lowering therapy* dan suplementasi vitamin D. Pada individu yang mengalami hiperkalemia, maka dianjurkan untuk melakukan diet rendah kalium dan kontrol hiperglikemi. Sementara itu, pasien yang mengalami asidosis metabolik akibat PGK dianjurkan mengonsumsi suplementasi bikarbonat oral seperti sodium bikarbonat, *baking soda*, atau sodium *citrate* bila kadarnya <22 mmol/L. Di sisi lain, pasien PGK yang berisiko terhadap penyakit kardiovaskular, dapat dikontrol dengan pemberian statin dan kontrol profil lipid.<sup>42-44</sup>

### **2.1.8 Prognosis**

Penyakit ginjal kronik kini telah menjadi salah satu penyebab utama kematian di seluruh dunia. Meskipun angka kematian relatif menunjukkan penurunan untuk sebagian besar penyakit tidak menular, namun PGK merupakan salah satu kondisi yang menunjukkan adanya peningkatan mortalitas.<sup>45</sup> Prognosis pada pasien PGK dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti penyebab PGK, kategori PGK berdasarkan LFG, kategori albuminuria, serta kondisi komorbid yang menyertai. Saat ini KDIGO telah menerbitkan perkiraan risiko individu yang mengalami PGK untuk mendapatkan komplikasi di masa mendatang. Penilaian risiko komplikasi ini ditujukan untuk memutuskan pengobatan yang tepat serta menurunkan angka kejadian komplikasi dari pasien. Stratifikasi prognosis oleh KDIGO dibagi menjadi risiko rendah, *moderate*, *high*, dan *very high* berdasarkan LFG dan nilai albumin pasien. Penilaian prognosis PGK dijelaskan pada gambar 2.1.<sup>20</sup>

Prognosis of CKD by GFR and albuminuria categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories		
				Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min per 1.73 m <sup>2</sup> ) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60–89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44			
	G4	Severely decreased	15–29			
	G5	Kidney failure	<15			

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); yellow: moderately increased risk; orange: high risk; red, very high risk.

**Gambar 2.1** Penilaian risiko PGK berdasarkan KDIGO<sup>20</sup>

Semakin rendah kadar LFG, maka prognosis pasien akan semakin buruk karena semakin tinggi memiliki risiko penyakit kardiovaskular dan kematian.<sup>46</sup> Penentuan prognosis PGK tidak hanya mengidentifikasi individu risiko tinggi namun juga memberikan informasi agar tidak terjadi perburukan penyakit pada PGK stadium awal.<sup>28</sup>

## 2.2 Stress Oksidatif pada PGK

Progresivitas PGK pada stadium lanjut terbukti berhubungan secara signifikan dengan pembentukan radikal bebas dan prooksidan lainnya. Stress oksidatif terbentuk apabila terjadi ketidakseimbangan antara oksidan dan antioksidan. Beberapa studi menunjukkan bahwa penanda plasma stress oksidatif mengalami peningkatan pada pasien PGK. Berbagai macam proses seluler telah menjadi sumber stress oksidatif pada PGK. Adanya kombinasi antara stress oksidatif, inflamasi kronik, dan disfungsi endotel disebutkan menjadi trias yang menghubungkan PGK dengan komplikasi sistemik. Perkembangan stress oksidatif pada PGK dihubungkan dengan perkembangan penyakit baik dari segi penyebab atau komplikasi dari PGK.<sup>47</sup>

Penyebab terjadinya peningkatan stress oksidatif pada PGK adalah karena disfungsi mitokondria, retikulum endoplasma, lisosom, peroksisom, dan enzim dalam

sitoplasma serta dalam membran plasma dan peningkatan *reactive oxygen species* (ROS). Gangguan fungsi mitokondria juga diduga menjadi penyebab rendahnya metabolisme energi yang juga ditemukan pada banyak pasien PGK. Penelitian yang membandingkan pengobatan konservatif dengan hemodialisis pada PGK menemukan bahwa mitokondria mengalami disregulasi pada PGK dengan HD yang menyebabkan adanya peningkatan stress oksidatif. Di sisi lain, PGK sering dikaitkan dengan penyakit diabetes. Pada pasien *diabetic kidney disease* (DKD) terjadi produksi ROS yang berlebihan di mitokondria sehingga mitokondria mengalami disfungsi dan menyebabkan kerusakan sel.<sup>48,49</sup>

Penanda stres oksidatif terdiri dari *markers of oxidative stress* dan *antioxidants*. Markes stres oksidatif meliputi kelompok peroksidasi lipid, oksidasi protein, dan oksidasi asam nukleat. Sedangkan marker antioksidan terdiri dari kelompok enzimatis dan non enzimatis. Proses inflamasi yang terjadi pada PGK juga telah dikaitkan dengan peningkatan stress oksidatif meskipun hubungannya belum banyak dibuktikan. Namun, terdapat hubungan antara PGK dengan marker inflamasi seperti *C-reactive protein* sensitivitas tinggi, *interleukin* (IL)-6, fibrinogen, dan *tumor necrosis factor- $\alpha$* . Molekul-molekul tersebut dapat menginduksi stress oksidatif melalui beberapa jalur.<sup>48</sup> Neutrofil sel polimorfonuklear memiliki kemampuan menghasilkan myeloperoksidase (MPO) dan mengaktifkan sekresi ROS. Serum MPO tersebut didapatkan memiliki hubungan dengan marker inflamasi pada PGK.<sup>50</sup>

Peningkatan stress oksidatif dapat memperburuk inflamasi yang terjadi pada PGK sehingga biomolekul tertentu teroksidasi yang menyebabkan modifikasi struktur dan fungsional molekul tersebut. Sitokin inflamasi yang berkaitan dengan stress oksidatif akan menyebabkan kerusakan jaringan ginjal dengan menginduksi apoptosis, nekrosis, dan fibrosis.<sup>48</sup> Stress oksidatif juga berkontribusi terhadap disfungsi endotel yang dapat memperburuk aterosklerosis dan menyebabkan perkembangan penyakit kardiovaskular pada pasien PGK. Manifestasi lain yang berkaitan dengan stress oksidatif pada PGK ialah anemia, hipertensi, gangguan neurologis, dan fibrosis ginjal.<sup>51</sup>

Patogenesis stress oksidatif pada PGK sangat kompleks dan mencakup faktor-faktor lain seperti uremia, faktor terkait dialisis, dan inflamasi pada PGK. Berbagai studi telah menunjukkan adanya peningkatan anion superoksida yang lebih tinggi pada saat HD daripada kontrol sehat. Beberapa bukti menunjukkan bahwa aktivasi enzim antioksidan tubuh terganggu ketika fungsi ginjal turun dan sangat terganggu dengan adanya uremia. Biokompatibilitas pada sistem hemodialisis (yakni membrane dializer

dan jumlah jejas endotoksin dalam dialisis) berperan penting dalam produksi ROS dengan aktivasi neutrofil PMN.<sup>51</sup>

Kaitan progresivitas PGK dengan stress oksidatif mendorong beberapa studi penelitian yang membahas peran antioksidan pada PGK. Studi menyebutkan bahwa terdapat perubahan aktivitas antioksidan akibat disfungsi ginjal dan dialisis. Pemberian antioksidan seperti *alpha lipoic acid* memiliki efektivitas yang baik pada pasien PGK yang menjalani dialisis.<sup>52</sup> Peran antioksidan ialah menghambat atau mencegah *injury* pada sel yang disebabkan oleh radikal bebas, sehingga menurunkan efek dari ROS. Oleh sebab itu, ekspresi dan aktivitas antioksidan sebagai mekanisme protektif harus ditingkatkan.<sup>53</sup>

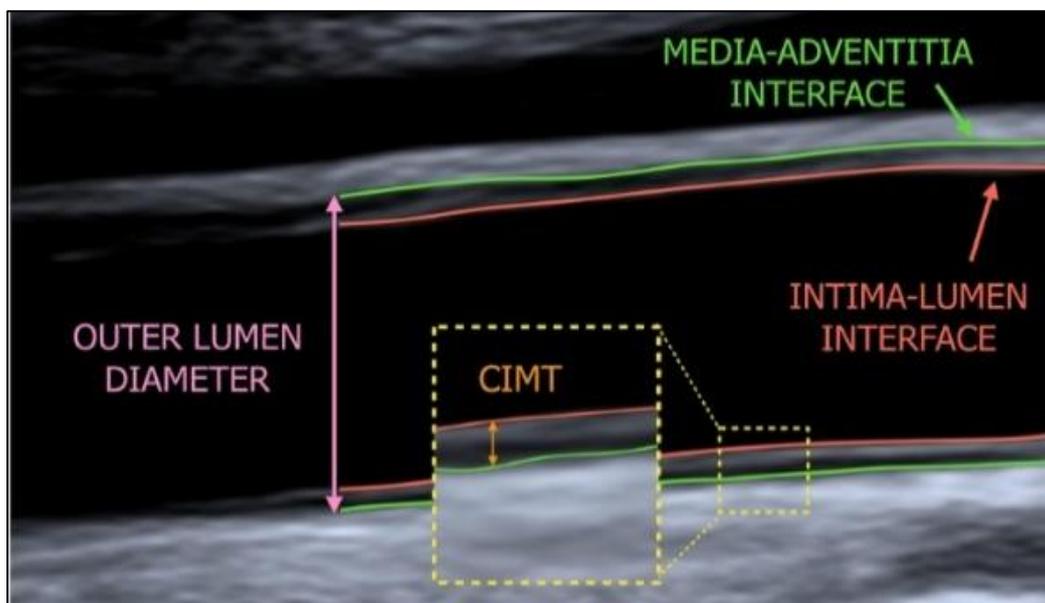
### 2.3 Ketebalan intima-media karotis

Pasien yang mengalami PGK memiliki risiko untuk perkembangan penyakit kardiovaskular di kemudian hari. Meningkatnya prevalensi penyakit kardiovaskular pada pasien PGK yang menjalani dialysis menunjukkan bahwa penyakit kardiovaskular dapat dimulai dari tahap awal PGK serta dapat terjadi pada setiap stadium PGK. Dengan begitu PGK dapat menjadi risiko untuk menyebabkan penyakit kardiovaskular.<sup>54</sup> Studi oleh Lawal dkk menemukan bahwa pada populasi PGK yang diteliti, sebanyak 8% mengalami stroke, 4% menderita *peripheral arterial disease*, 2% mengalami gagal jantung kongestif, dan 20% menderita aritmia.<sup>55</sup> Ketebalan intima-media arteri karotis atau *carotid intima media thickness* (CIMT) merupakan salah satu indikator non invasif yang andal dalam memprediksi risiko penyakit arteri koroner dan sering digunakan sebagai metode yang andal dan tidak menggunakan radiasi. Penebalan dari dinding arteri karotis merupakan salah satu tanda dari terjadinya arteriosklerosis. Oleh karena itu pengukuran ketebalan intima-media dapat membantu untuk memprediksi penyakit kardiovaskular. Studi menyebutkan bahwa setiap 0,1 mm peningkatan dari ketebalan intima-media karotis akan menyebabkan 11% peningkatan risiko infark miokard.<sup>56</sup>

Ketebalan dari intima-media kini dapat diukur melalui pemeriksaan *ultrasound*. Ketetapan nilai ketebalan intima media masih menjadi kontroversi. Berdasarkan studi oleh Lawal dkk, disebutkan bahwa intima-media arteri karotis mengalami penebalan apabila hasil pengukurannya melebihi 0,6-0,8 mm. Subjek akan diposisikan terlentang dengan posisi leher lurus dan kepala mengarah 45° dari sisi yang dipindai.<sup>55</sup> Ketebalan intima-media didefinisikan sebagai jarak antara tepi terdepan (*echogenic*) dari *luminal-*

*intimal interface* dan tepi terdepan dari *media-adventitia interface*. Parameter-parameter yang diukur pada arteri karotis meliputi: ketebalan intima media, plak aterosklerosis, rasio diameter lumen/area reduksi, dan analisis spectral dopler.

Penelitian Lawal dkk mendapatkan bahwa proporsi pasien PGK yang mengalami peningkatan ketebalan intima media secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol (84% vs 17%,  $p < 0,001$ ).<sup>55</sup> Sementara itu penelitian yang dilakukan oleh Roumeliotis dkk menemukan bahwa peningkatan ketebalan intima-media karotis didapatkan di seluruh stadium PGK dengan angka masing-masing yaitu 31,6% pada stage I, 44,4% pada stage 2, 65,6% pada stage 3, 33,3% pada stage 4, dan 47,9% pada stage 5.<sup>57</sup>



**Gambar 2.2** Pengukuran intima media arteri karotis dengan *ultrasound*<sup>58</sup>

Terdapat berbagai macam faktor yang dapat mempengaruhi ketebalan intima-media karotis. Roumeliotis dkk menemukan dari bermacam faktor perancu arteriosklerosis, faktor jenis kelamin ( $p=0,005$ ), indeks massa tubuh ( $p=0,003$ ), dan LFG ( $p=0,001$ ) merupakan faktor prediksi yang signifikan terhadap peningkatan ketebalan intima-media.<sup>57</sup> Studi *follow up* 4 tahun oleh Rizikalo dkk juga menemukan bahwa LFG merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi ketebalan intima-media karotis. Pasien PGK stadium 4 memiliki angka insiden yang tinggi terhadap timbulnya plak aterosklerosis sehingga LFG yang rendah akan disertai dengan penebalan intima media. Pasien dengan PGK stadium lanjut juga dikaitkan dengan populasi usia tua, dengan kadar kolesterol dan serum fosfat yang meningkat sehingga faktor tersebut juga

patut diwaspadai pada individu dengan intima-media yang menebal.<sup>59</sup> Di sisi lain, penelitian oleh Kuswardhani dkk yang meneliti mengenai faktor yang mempengaruhi ketebalan intima media pada pasien yang menjalani hemodialisis menemukan bahwa faktor usia ( $p < 0,001$ ), riwayat penyakit kardiovaskular ( $p = 0,026$ ), plasma albumin ( $p = 0,016$ ), serum fosfat ( $p = 0,015$ ), kalsium fosfat ( $p = 0,019$ ), dan hs-CRP ( $p = 0,030$ ) memiliki hubungan yang signifikan dengan ketebalan intima-media.<sup>60</sup>

## 2.4 Fungsi dan Geometri Ventrikel Kiri

Fungsi ventrikel kiri mengacu pada perubahan dinamis pada ventrikel selama kontraksi dan relaksasi. Sebuah studi menyebutkan bahwa fungsi dan geometri ventrikel kiri secara signifikan berkontribusi pada regulasi kontraktilitas dan fungsi pompa jantung.<sup>61</sup> Adanya perubahan konfigurasi ventrikel kiri selama siklus kontraksi dari akhir diastolik dan akhir sistolik merupakan faktor penting dalam optimalisasi fungsi pompa jantung. Individu dengan penyakit jantung akan menyebabkan perubahan yang signifikan pada geometri ventrikel kiri serta bagian-bagian lainnya, diikuti dengan *remodelling* pada miokardium.<sup>62</sup>

Fraksi ejeksi ventrikel kiri yang normal akan terjadi apabila individu memiliki geometri fungsi ventrikel kiri yang sesuai. Studi eksperimental menunjukkan bahwa fraksi ejeksi dari ruang jantung bergantung pada orientasi serat (*fibre*) jantung. Adanya pemendekan serat sebesar 15% akan menghasilkan fraksi ejeksi sebesar  $< 50\%$ . Oleh karena itu fraksi ejeksi ventrikel kiri membutuhkan orientasi serat miokardium yang tepat, yang mana kondisi ini bergantung pada geometri fungsi ventrikel kiri.<sup>63</sup>

Penelitian yang mengukur fungsi dan geometri ventrikel kiri oleh Xu dkk menyebutkan bahwa pengukuran secara kuantitatif pada *strain* longitudinal, radial, dan sirkumferensial dilakukan pada lapisan endokardial, tengah, dan epikardial dinding ventrikel kiri pada setiap segmennya.<sup>64</sup> Geometri ventrikel kiri ditentukan oleh *left ventricular hypertrophy* (LVH) dan *relative wall thickness* (RWT) yang dibagi menjadi kategori normal (tidak ada LVH dan RWT normal), *concentric remodelling* (tidak ada LVH dan peningkatan RWT), *eccentric LVH* (terdapat LVH dan RWT yang normal), serta *concentric LVH* (adanya LVH dan peningkatan RWT). Individu dikatakan mengalami LVH apabila LVMI  $> 115 \text{ g/m}^2$  pada pria dan  $> 95 \text{ g/m}^2$  pada perempuan. Sementara RWT dihitung melalui ketebalan dinding posterior dikalikan dua dan dibagi dengan diameter *LV end diastolic*. RWT dikatakan meningkat apabila nilainya  $> 0,42$ .<sup>65</sup>

Melalui pemeriksaan ekokardiografi, fungsi ventrikel kiri dapat diketahui melalui ejeksi fraksi dengan menilai volume dan waktu pengisian ventrikel, peningkatan massa ventrikel kiri, dan dilatasi ruang jantung yang progresif.<sup>66</sup> Secara klinis, kelainan pada disfungsi sistolik atau diastolik tidak dapat dibedakan. Namun, fungsi sistolik dapat diukur dengan fraksi ejeksi dengan melakukan kalkulasi ekokardiografi. Nilai normal fungsi sistolik adalah 55%-75%. Fraksi ejeksi memiliki peran penting dalam menentukan penurunan fungsi sistolik pada jantung. Di sisi lain, profil pasien yang mengalami disfungsi diastolik dapat dideteksi dengan pemeriksaan ekokardiografi dengan tiga kategori yaitu relaksasi abnormal (tipe 1), pseudonormal (tipe 2), dan restriktif (tipe 3). Disfungsi diastolik pada pasien dapat terjadi pada fungsi sistolik yang normal atau mengalami disfungsi.<sup>67</sup>

Studi lainnya menyebutkan bahwa tingkat keparahan PGK merupakan prediktor independent terhadap peningkatan tekanan pengisian ventrikel kiri dan bertanggung jawab atas gangguan fraksi ejeksi yang berimplikasi pada fungsi sistolik dan diastolik. Telah diestimasi bahwa sekitar 15% pasien yang memulai terapi dialisis mengalami disfungsi sistolik ventrikel kiri sedangkan disfungsi diastolik pada pasien yang menjalani dialisis didapatkan lebih tinggi. Apabila ini dibiarkan, maka disfungsi sistolik dan diastolik ini dapat menyebabkan gagal jantung kongestif.<sup>68</sup> Akurasi pengukuran fraksi ejeksi tentu sangat penting dalam menilai fungsi dan geometri ventrikel kiri karena merupakan salah satu faktor prognostik adanya gangguan jantung pada pasien.<sup>69</sup>

Penelitian oleh Lieb dkk mendapatkan bahwa tekanan darah tinggi dan *overweight* merupakan faktor modifikasi yang berhubungan dengan geometri yang abnormal. Sementara faktor yang tidak dapat dimodifikasi dan mempengaruhi geometri fungsi ventrikel kiri adalah usia yang lebih tua dan jenis kelamin laki-laki.<sup>70</sup> Studi lainnya menyebutkan bahwa massa lemak akan mempengaruhi geometri ventrikel kiri karena adanya perubahan pada preload dan afterload. Selain itu geometri ventrikel kiri juga akan dipengaruhi oleh faktor proinflamasi, lipotoksisitas, glukotoksisitas, dan resistensi leptin.<sup>71</sup> Terlepas dari faktor tersebut, fungsi dan geometri ventrikel kiri kini disebutkan sebagai faktor yang berkaitan dengan PGK. Penelitian oleh Suh dkk menyebutkan bahwa fungsi dan geometri ventrikel kiri dapat mempengaruhi *outcome* ginjal dan keseluruhan penyebab kematian pasien PGK pre-dialisis. Penentuan fungsi dan geometri LV melalui ekokardiografi dapat membantu identifikasi dini pada pasien yang memiliki risiko tinggi terhadap progresivitas PGK.<sup>65</sup>

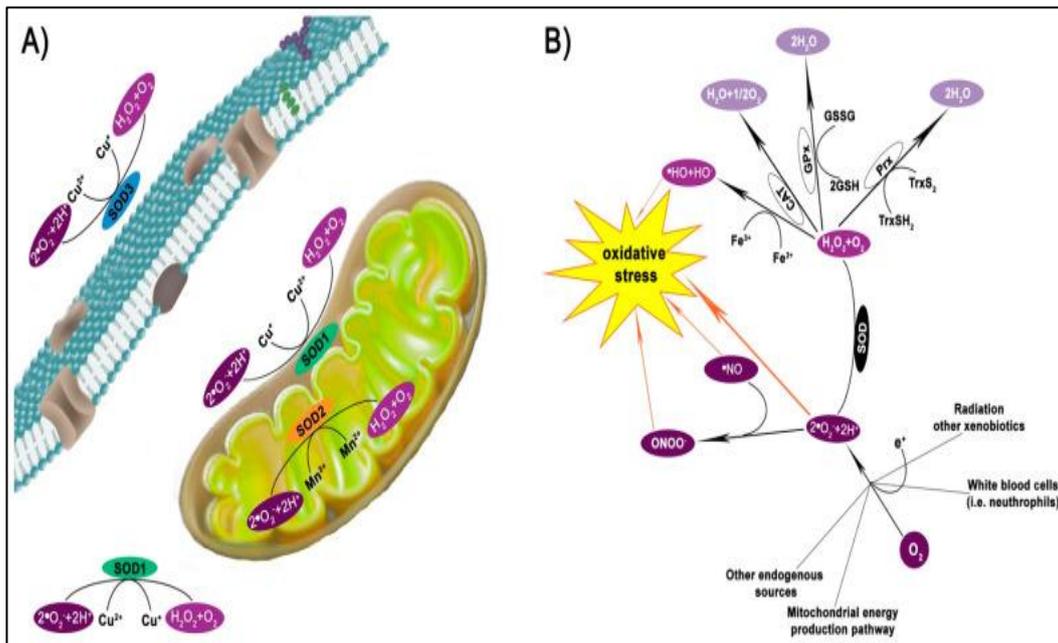
## 2.5 Superoxide Dismutase (SOD1)

*Reactive Oxygen Species* utama yang bertanggung jawab atas stres oksidatif adalah superoksid ( $O_2^-$ ), dengan sumber utama produksinya adalah *nikotinamida adenin dinucleotide fosfat* NADPH oksidase dalam fagosit dan sel endotel. Superoksid dihilangkan oleh *superoxide dismutase* melalui konversi hidrogen peroksida. *Superoxide dismutases* (SOD) adalah metalloenzim yang terlokalisasi di sitosol dan intermembran mitokondria (Cu, Zn-SOD atau SOD1), matriks mitokondria dan *inner membrane* (Mn-SOD atau SOD2), dan kompartemen ekstraseluler (Cu, Zn-SOD atau SOD3). Terdapat tiga isoform SOD yang memiliki perbedaan dalam struktur protein, kebutuhan kofaktor logam, lokalitas subseluler dan distribusi jaringan. *Human* SOD1 (hSOD1) adalah homodimer berukuran 88 kDa yang dihasilkan oleh gen pada kromosom 21q22. *Human* SOD2 adalah protein homotetramer yang lebih kecil yaitu 32 kDa, dihasilkan oleh gen pada kromosom 6q25.3. Terakhir, *human* SOD3 adalah glikoprotein homotetramer sebesar 135 kDa dihasilkan oleh gen pada kromosom 4. Ketiga isoform SOD memiliki *binding sites* untuk beberapa faktor transkripsi yang sama, seperti *Nuclear Factor* (NF)- $\kappa$ B, *specificity protein* (Sp)-1, *CCAAT-Enhancer-Binding Proteins* (C/EBP), dan *activator proteins* (AP)-1 dan-2.<sup>72</sup> Enzim SOD bertanggung jawab untuk mengkatalisis konversi *superoxide* ( $O_2^-$ ) menjadi unsur oksigen ( $O_2$ ) dan hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ). Konversi ini disebut dismutase, yang dinamai berdasarkan enzimnya. Meskipun hidrogen peroksida merupakan pro-oksidan, senyawa ini diubah oleh katalase (CAT) dan glutathione peroksidase (GPx) menjadi produk tidak beracun seperti air dan oksigen.

SOD merupakan enzim antioksidan yang sangat efektif dan merupakan pertahanan pertama tubuh melawan radikal bebas. Enzim SOD ditemukan di otak, kelenjar pituitari, sel darah merah, tiroid, otot jantung, paru-paru, hati, lapisan lambung, pankreas, ginjal, dan testis. Rentang normal kadar SOD1 dalam serum atau plasma pada populasi dewasa sehat adalah 200-500 pg/ml.<sup>73</sup> Setiap monomer human SOD1 (hSOD1) berikatan dengan ion Cu (Cuprum) dan Zn. Zn berikatan dengan monomer hSOD1 melalui ikatan terkoordinasi dengan residu His63, His71, dan His 80 dengan cincin imidazol N1. Sementara itu ikatan dengan Cu terjadi melalui berkoordinasi dengan residu His46 melalui N1 dan residu His48, His63, dan His120 melalui N3 pada cincin imidazol. hSOD1 adalah salah satu enzim dimer termostabil paling tinggi yang ditemukan pada organisme mesofilik. Studi bio-kimia dan biofisika telah mencoba menentukan apa yang menyebabkan hSOD1 memiliki stabilitas bahkan dalam kondisi

yang ekstrim, seperti suhu tinggi, variasi pH, dan kondisi denaturasi yang ditemukan di sitoplasma. Untuk mencapai bentuk dimer yang stabil dan aktif, hSOD1 mengalami 3 modifikasi post-translasi (PTM) yaitu melalui ikatan dengan ion Cu dan Zn dan membentuk ikatan disulfida antara residu Cys57 dan Cys146.<sup>74</sup>

Kurkumin merupakan salah satu senyawa yang dapat meningkatkan kerja SOD1 dan enzim oksidatif.<sup>75</sup> Salah satu kondisi yang meningkatkan kadar SOD1 adalah diabetes mellitus. Penelitian oleh Thomas et al menemukan bahwa kadar SOD1 pada DM cenderung lebih tinggi dibandingkan pasien normal sebagai hasil dari mekanisme protektif dan adaptif terhadap stress oksidatif yang berkembang di jaringan.<sup>77</sup> Di sisi lain, kondisi fisiologis seperti seseorang yang melakukan aktivitas fisik dengan intensitas tinggi atau moderat juga akan mempengaruhi kadar SOD1. Aktivitas fisik rutin dengan intensitas yang berat atau terapi fisik pada individu secara signifikan meningkatkan kadar SOD1 dibandingkan dengan mengonsumsi suplemen antioksidan. Pada pasien PGK rentang nilainya sekitar 50-300 pg/mL, hal ini mencerminkan ketidakseimbangan oksidatif pada PGK.<sup>78</sup>



**Gambar 2.3** Enzim *superoxide* dismutase.

**Keterangan:** (A) *Superoxide* dismutase (SOD) yang secara konstitutif diekspresikan pada eukariota: SOD1 adalah Cu, Zn-SOD yang terdapat pada sitosol dan antarmembran mitokondria; SOD2 adalah Mn-SOD yang terlokalisasi di matriks dan membran dalam mitokondria; SOD3 adalah Cu, Zn-SOD yang diekspresikan dalam

kompartemen ekstraseluler. (B) Secara rinci, SOD mengubah  $O_2^-$ , yang dihasilkan dalam beberapa metabolisme seluler menjadi  $H_2O_2$  dan oksigen molekuler ( $O_2$ ).<sup>73</sup>

### 2.5.1 Hubungan SOD1 terhadap Fungsi dan Geometri Ventrikel Kiri

Remodeling ventrikel kiri (LV) dianggap sebagai peristiwa penting dalam progresivitas *heart failure* (HF) yang terkait dengan fungsi dan geometri ventrikel kiri jantung.<sup>79,80</sup> Studi epidemiologis melaporkan bahwa fenotipe geometri LV yang abnormal terkait dengan peningkatan risiko kejadian HF, serta hasil yang lebih buruk pada pasien HF independen dari ukuran dan fungsi LV yang normal.<sup>70,81</sup> Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa kekurangan SOD akan menyebabkan peluang hipertrofi LV yang lebih besar sebagai respons terhadap stres oksidatif yang lebih besar serta fibrosis miokard yang terkait dengan aktivasi rangkaian sinyal *mitogen-activated protein kinase* (MAPK). Aktivitas Ec-SOD yang menurun dilaporkan erat hubungannya dengan peningkatan stres oksidatif vaskular dan disfungsi endotel pada pasien HF kronis. Aktivitas serum Ec-SOD berkurang pada pasien dengan penyakit kardiovaskular dengan pola geometri LV yang abnormal, termasuk pasien dengan remodeling konsentris, hipertrofi konsentris, dan hipertrofi eksentrik. Aktivitas serum ekstraseluler *superoxide* dismutase secara independen terkait dengan pola geometri LV yang abnormal. Ditemukan adanya tren penurunan yang signifikan dari aktivitas serum SOD pada subjek dengan geometri LV normal ( $147,96 \pm 15,94$  U/mL), subjek dengan geometri LV abnormal tanpa HF ( $140,19 \pm 20,12$  U/mL), dan subjek dengan geometri LV abnormal dan HF ( $129,32 \pm 17,92$  U/mL) ( $P < 0,001$ ).<sup>19</sup>

Aktivitas serum SOD berbanding terbalik fraksi ejeksi LV. Fraksi ejeksi LV telah menjadi parameter sentral yang digunakan untuk diagnosis dan manajemen pada pasien dengan gagal jantung. Estimasi fraksi ejeksi umumnya didasarkan pada asumsi geometris yang memungkinkan penilaian volume berdasarkan pengukuran linear atau dua dimensi. Serum SOD yang lebih tinggi berhubungan dengan LVEF yang lebih rendah, dan berhubungan positif dengan kelas fungsional gagal jantung.<sup>19</sup> Serum SOD memiliki nilai prognostik-prediktif jangka panjang bahkan setelah mengontrol faktor-faktor prognostik seperti NT-proBNP, konsentrasi natrium dan hemoglobin, klirens kreatinin, LVEF, kelas NYHA, atau BMI.<sup>82</sup> Sejak varian urutan DNA diketahui berperan dalam kerentanan penyakit kardiovaskular, SNP menjadi sorotan untuk menjelaskan penyakit kardiovaskular yang diwariskan. Dalam sebuah penelitian, didapatkan bahwa variasi DNA dari SOD1 berkontribusi pada warisan

penyakit kardiovaskular.<sup>83</sup> Serum SOD dapat berperan dalam mengatur morfologi normal ventrikel kiri dan berperan dalam melindungi jantung dari cedera oksidatif dengan membatasi fibrosis, apoptosis, dan penurunan fungsi jantung. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa kekurangan SOD memperburuk disfungsi sistolik yang terkait dengan cedera ventrikel kiri. Kekurangan SOD juga menyebabkan peningkatan fibrosis pada ventrikel kiri dan stres oksidatif.<sup>84</sup>

### **2.5.2 Hubungan SOD1 terhadap Ketebalan intima-media karotis**

Aktivitas serum SOD meningkat secara reaktif seiring dengan perkembangan arteriosklerosis. Sementara itu, kadar serum SOD yang rendah berhubungan dengan penuaan pembuluh darah, jika nilai ketebalan intima-media karotis digunakan sebagai penanda gantinya. Pembentukan plak arteri karotis merupakan perubahan patologis dari pembengkakan ketebalan intima-media karotis sebagai proses fisiologis penuaan pembuluh darah. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa aktivitas serum SOD yang rendah secara independen terkait dengan peningkatan ketebalan intima-media karotis pada individu tanpa aterosklerosis progresif. Hal ini menunjukkan bahwa aktivitas SOD dalam serum dapat menjadi salah satu faktor yang memengaruhi penuaan pembuluh darah. Peningkatan ketebalan intima-media karotis sebesar 0,10 mm setara dengan penuaan pembuluh darah sekitar 10 tahun.<sup>85</sup>

Ketebalan intima-media karotis dianggap memberikan gambaran komprehensif terkait perubahan yang disebabkan oleh berbagai faktor risiko kardiovaskular pada dinding arteri. Pengukuran tebal lapisan intima media arteri karotis adalah salah satu metode noninvasif yang dapat digunakan untuk mengukur penyakit kardiovaskular subklinis serta mengevaluasi risiko kardiovaskular. Individu dengan aterosklerosis subklinis kemungkinan akan mengalami gangguan kardiovaskular di masa depan, sehingga mengidentifikasi individu tersebut dan memberikan intervensi medis berbasis bukti dapat mengurangi risiko kardiovaskular, yang juga akan mengurangi morbiditas dan mortalitas dari penyakit kardiovaskular di masa depan.<sup>86</sup> Tebal lapisan intima-media karotis meningkat pada pasien dengan penyakit ginjal kronis dibandingkan dengan kontrol. Hal ini menunjukkan bahwa prevalensi aterosklerosis karotis secara signifikan lebih tinggi pada pasien penyakit ginjal kronis dibandingkan dengan kontrol. Penelitian sebelumnya menemukan bahwa tebal lapisan intima-media arteri karotis berbeda signifikan pada pasien penyakit ginjal kronis dibandingkan dengan kontrol ( $0,89 \pm 0,17$  vs  $0,73 \pm 0,13$  mm). Pasien PGK dengan peningkatan tebal lapisan

intima-media arteri karotis juga memiliki risiko yang lebih besar secara signifikan dalam hal morbiditas dan mortalitas akibat penyakit kardiovaskular.<sup>87</sup>

## 2.6 Malondialdehyde (MDA)

Malondialdehyde (MDA) senyawa dialdehyde yang merupakan produk akhir peroksidasi lipid dalam tubuh, yang larut dalam air, metanol, dan etanol, cukup larut dalam klorida metilen, dan tidak larut dalam eter dietil. MDA bersifat asam seperti asam karboksilat alifatik. Karena fungsionalitas karbonilnya, MDA bersifat reaktif secara kimiawi sehingga mudah terpolimerisasi dan mengalami banyak reaksi dengan berbagai biomolekul termasuk DNA dan gugus asam amino pada protein. Biosintesis MDA dapat melalui proses enzimatik atau non enzimatik (Gambar 2.4). Proses enzimatik terjadi selama biosintesis tromboksan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) dan asam 12-l-hidroksi-5,8,10-heptadekatrienoik (HHT). Tromboksan A<sub>2</sub> merupakan metabolit biologis aktif dari arakhidonat. Proses pembentukan TXA<sub>2</sub> diawali dengan asam arakhidonat atau asam lemak tak jenuh berukuran besar yang kemudian melalui proses siklooksigenase menghasilkan prostaglandin G<sub>2</sub>. Akibat adanya prostasiklin hidroperoksidase, maka terbentuk prostaglandin H<sub>2</sub>. Selanjutnya terjadi proses aktivasi TXA<sub>2</sub> oleh TXA<sub>2</sub> sintase sehingga terbentuk tromboxan A<sub>2</sub> dan 12-l-hidroksi-5,8,10-heptadekatrienoik (HHT), serta produk sampingannya yaitu malondialdehid.<sup>88</sup>

Proses nonenzimatik difasilitasi oleh endoperoksida bisiklik yang dihasilkan selama peroksidasi lipid. Satu MDA yang terbentuk akan dimetabolisme secara enzimatik melibatkan oksidasi oleh aldehida dehidrogenase mitokondria diikuti dengan dekarboksilasi untuk menghasilkan asetaldehida, kemudian akan teroksidasi oleh aldehida dehidrogenase menjadi asetat dan selanjutnya menjadi CO<sub>2</sub> dan H<sub>2</sub>O. Enzim-enzim yang berperan dalam pembentukan dan metabolisme MDA meliputi siklooksigenase, prostasiklin hidroperoksidase, tromboksan sintase, aldehida dehidrogenase, dekarboksilase, asetil KoA sintase, dan siklus asam trikarboksilat. Sebagian besar MDA diekskresikan dalam urin.<sup>88</sup>

Terdapat beberapa senyawa yang dapat mempengaruhi proses pemeriksaan MDA. Penelitian oleh Vuksic et al meneliti mengenai efek simvastatin dan fenofibrate terhadap kadar MDA pada tikus normolipidemik. Hasil penelitiannya mendapatkan bahwa baik simvastatin dan fenofibrate secara signifikan dapat menurunkan kadar MDA. Kondisi ini dijelaskan melalui sifat simvastatin dan fenofibrate sebagai antioksidan yang dapat menekan jalur oksidasi, mengurangi peroksidasi lipid,

meningkatkan regulasi enzim antioksidan, dan menurunkan regulasi prooksidan.<sup>89</sup> Pemeriksaan kadar MDA juga dipengaruhi oleh konsumsi fluoxetine. Penelitian sebelumnya mengungkapkan bahwa kadar MDA mengalami penurunan secara signifikan setelah konsumsi fluoxetine. Kadar MDA menurun setelah pemberian *selective serotonin reuptake inhibitor*.<sup>90</sup> Tidak hanya itu, pemberian N-acetylcystein (NAC) juga dapat mempengaruhi pemeriksaan MDA pada PGK. Laporan sebelumnya mengungkapkan bahwa NAC efektif dalam menurunkan peroksidasi lipid pada seseorang yang menjalani hemodialisis sehingga pemberian NAC dapat menurunkan kadar MDA.<sup>91</sup> Pemberian aspirin sebagai *cyclooxygenase inhibitor* dengan dosis tinggi 500 mg juga memiliki kemampuan menurunkan MDA.<sup>92</sup> Selain itu, senyawa kurkumin secara signifikan menurunkan kadar MDA karena mekanismenya sebagai sistem pertahanan antioksidan. Kadar MDA plasma populasi dewasa berada pada rentang 0,5 - 2,5  $\mu\text{mol/L}$ . Sedangkan pada pasien hemodialisis dilaporkan lebih tinggi.<sup>75</sup>

### **2.6.1 Hubungan MDA terhadap Fungsi dan Geometri Ventrikel Kiri**

Mekanisme pendukung terhadap peran stress oksidatif terhadap disfungsi ventrikel kiri dapat terjadi dari beberapa jalur: aktivasi jalur inflamasi yang merusak kardiomyosit, disfungsi mitokondria yang mengurangi produksi ATP, dan remodeling ventrikel melalui aktivasi metalloproteinase. Interkorelasi antara jalur-jalur ini akan membentuk siklus patogenik yang akan memperburuk fungsi jantung. Konsentrasi MDA (penanda oksidasi lipid) dalam serum terbukti lebih tinggi pada pasien hemodialisis dengan hipertrofi ventrikel kiri dibandingkan dengan geometri ventrikel kiri yang normal ( $p < 0,001$ ). MDA berkorelasi negatif dengan laju filtrasi glomerulus dan pengganti ginjal baik HD maupun peritoneal dialisis.<sup>93</sup>

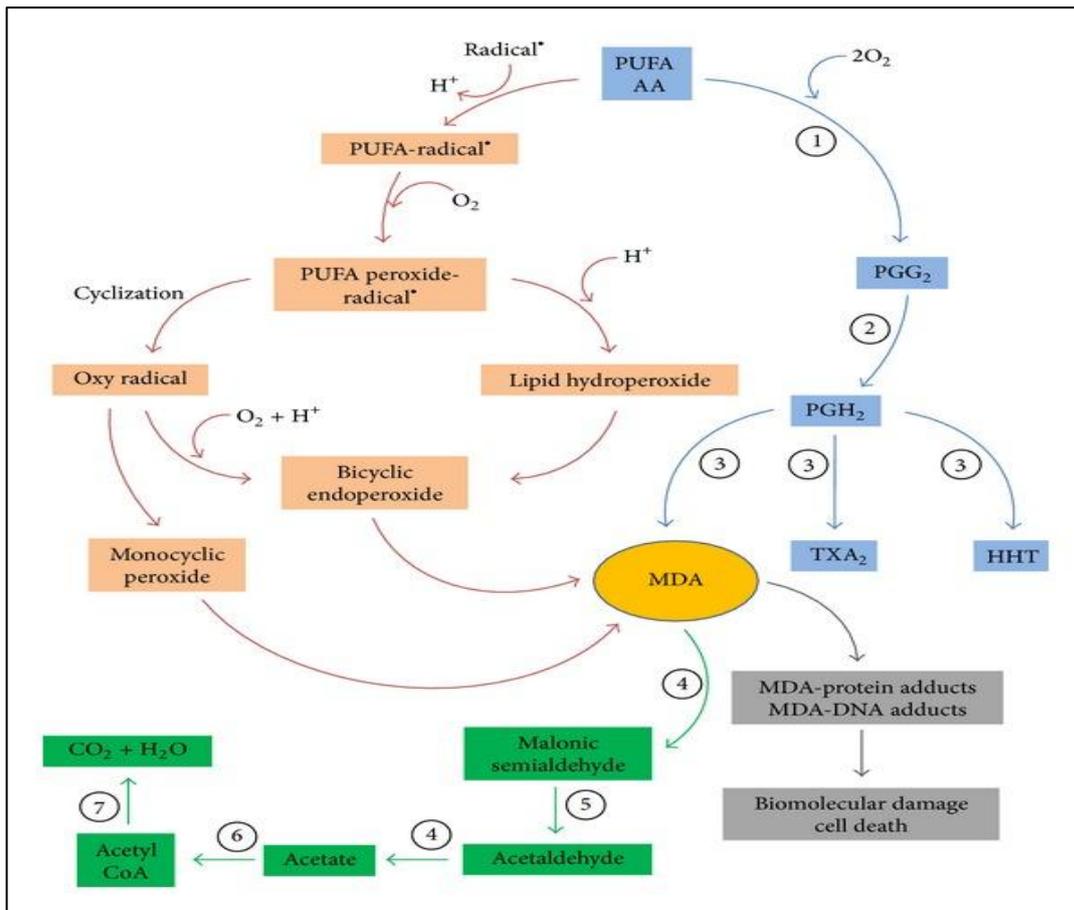
Banyak data referensi menunjukkan konsentrasi MDA yang signifikan lebih tinggi pada pasien gagal jantung kelas NYHA III dan IV dan berhubungan dengan intensitas kontraktilitas disfungsi dan dilatasi ventrikel kiri. Studi sebelumnya menunjukkan bahwa pasien dengan gagal jantung memiliki konsentrasi MDA serum yang signifikan lebih tinggi daripada kontrol, dan bahwa kadar MDA berhubungan dengan durasi gagal jantung.<sup>94</sup> Terdapat hubungan terbalik antara tingkat keparahan penyakit (yang diukur dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri) dengan kadar MDA, yang menunjukkan bahwa produksi radikal bebas memang terlibat dalam gagal jantung dan terkait dengan tingkat keparahannya.<sup>16</sup>

Temuan lainnya melaporkan bahwa konsentrasi plasma MDA yang tinggi ( $>8 \mu\text{mol/L}$ ) adalah prediktor kematian independen yang signifikan pada 120 pasien dengan

gagal jantung kronis dalam pemantauan median 13 bulan. Pasien dengan MDA diatas rata-rata memiliki risiko kematian delapan kali lebih tinggi. Fraksi ejeksi ventrikel kiri yang lebih rendah berkaitan dengan tingkat MDA yang lebih tinggi dalam analisis univariat.<sup>17</sup>

Pembentukan MDA melalui proses enzimatik (jalur biru) dan melalui proses nonenzimatik (jalur merah). MDA yang terbentuk akan dimetabolisme secara enzimatis (jalur hijau). Enzim-enzim yang terlibat dalam pembentukan dan metabolisme MDA: siklooksigenase (1), prostasiklin hidroperoksidase (2), tromboksan sintase (3), aldehida dehidrogenase (4), dekarboksilase (5), asetil KoA sintase (6), dan siklus asam trikarboksilat (7).

Pada pasien dengan PGK non dialisis, adanya LVH menjadi faktor independen terhadap *outcome* panjang yang buruk untuk ginjal dan kardiovaskular. Dari sudut pandang patofisiologis, peningkatan beban tekanan (misalnya, hipertensi arteri atau peningkatan kekakuan arteri besar) dapat menyebabkan LVH konsentris. Sementara itu, *overload volume* (misalnya, anemia dan keadaan hipervolemik) mengarah pada LVH eksentrik. Pada pasien dengan PGK, terjadi beberapa hal secara simultan termasuk hipertensi, kekakuan arteri, ekspansi volume, dan anemia, yang mungkin mencegah perubahan spesifik dalam geometri LV karena terjadi saling tumpang tindih rangsangan hemodinamik yang berbeda.<sup>95</sup>



Gambar 2.4 Pembentukan dan metabolisme MDA. <sup>88</sup>

### 2.6.2 Hubungan MDA terhadap Ketebalan intima-media karotis

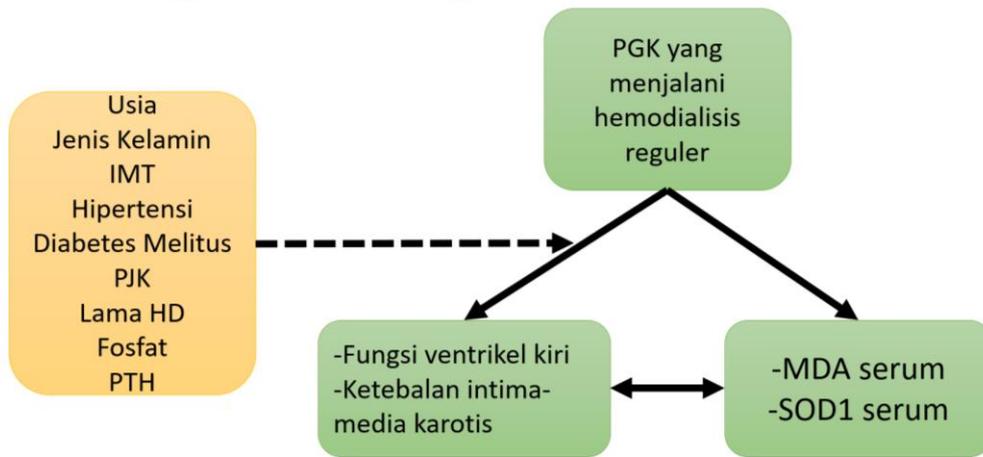
Penebalan intima-media arteri karotis umumnya selalu didahului oleh perubahan terhadap fungsi normal dari sel dinding arteri yaitu sel endotel dan sel otot polos dinding arteri. Semua jenis stress mekanik yang ditimbulkan oleh aliran darah akan menjadi sumber radikal bebas di permukaan endotel, oleh sebab itu arteri karotis komunis akan memiliki risiko lebih besar mengalami kerusakan endotel.

Bagi penderita penyakit ginjal kronik (PGK), penyebab utama kematian adalah penyakit kardiovaskular. Salah satu faktor risiko utama adalah stres oksidatif, yang terjadi ketika terdapat kelebihan produksi *reactive oxygen stress* (ROS) dan/atau penurunan kapasitas pertahanan antioksidan. Malondialdehyde (MDA) dilaporkan meningkat pada pasien HD dibandingkan dengan subyek sehat.<sup>12</sup> Matsuda dkk, mengungkapkan bahwa pasien PGK memiliki hasil klinis kardiovaskular yang lebih buruk sehubungan dengan peningkatan peradangan dan stres oksidatif, yang dibuktikan dengan peningkatan kadar MDA dan serum C-reaktif protein (CRP).<sup>96</sup>

Beberapa penelitian sebelumnya telah mengkaji hubungan antara ketebalakan intima-media arteri karotis dengan kadar MDA. Didapatkan bahwa terdapat hubungan signifikan antara ketebalan intima-media karotis dengan kadar MDA ( $r = 0,52$ ,  $p < 0,01$ ).<sup>12</sup> Studi lainnya juga menunjukkan bahwa peningkatan MDA memiliki hubungan signifikan dengan peningkatan ketebalan intima-media karotis ( $p < 0,05$ ).<sup>97</sup> Penelitian lain menunjukkan bahwa marker oksidasi lipid (MDA) memiliki hubungan signifikan dengan ketebalan intima-media karotis setelah mengendalikan faktor risiko seperti usia, *low density lipoprotein* (LDL), *body mass index* (BMI), riwayat merokok, konsumsi alkohol dan sindrom metabolik.<sup>98</sup> Studi yang membandingkan ketebalakan intima-media arteri karotis pada pasien PGK menunjukkan bahwa pasien PGK dengan penyerta penyakit jantung memiliki ketebalakan intima-media arteri karotis yang lebih besar dibanding tanpa penyakit jantung ( $734 \mu\text{m}$  vs  $631 \mu\text{m}$ ;  $P = 0,001$ ).

## **2.7 Kerangka Teori**





**Gambar 2.6** Kerangka Konsep