

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit ginjal kronis (PGK) adalah suatu kondisi dimana terjadi kerusakan pada struktur dan fungsi ginjal, serta penurunan *estimated glomerular filtration rate* (eGFR) kurang dari 60 mL/menit/1,73 m² selama minimal 3 bulan.¹ Ginjal pasien PGK tidak dapat melakukan filtrasi darah dengan baik seperti pada ginjal orang sehat. Karena itu, kelebihan cairan dan sisa-sisa hasil metabolisme dalam darah tidak diekskresikan dan menetap di dalam tubuh sehingga dapat menyebabkan masalah kesehatan lebih lanjut.^{2,3} Pada PGK terjadi gangguan dari struktur ginjal atau fungsi ginjal yang berlangsung setidaknya 3 bulan atau lebih. Penyakit ginjal kronis pada pelayanan primer sering kali asimtomatik.^{3,4}

Penyakit ginjal kronis telah menjadi masalah kesehatan masyarakat di seluruh dunia dengan peningkatan insidensi, prevalensi dan tingkat morbiditas dan mortalitas dari pasien. Menurut *The Global Burden and Kidney Disease 2015* diperkirakan pada tahun 2015 sebanyak 1.2 juta orang di dunia meninggal akibat gagal ginjal dan meningkat 32% sejak tahun 2005. Pada tahun 2010, sebanyak 2,3-7,1 juta orang dengan gagal ginjal terminal meninggal tanpa dialisis jangka panjang.⁵ Sekitar 1 dari 10 orang di dunia menderita PGK dengan stadium tertentu.⁶ Menurut penelitian Hill et al 2016, rata-rata prevalensi global dari PGK adalah 13,4%. Prevalensi PGK juga meningkat seiring dengan peningkatan usia. Untuk usia 30-39 adalah 13,7%, 40-49 adalah 12,0%, 50-59 adalah 16,0%, 60-69 adalah 27,6%, dan 70-79 adalah 34,3%.⁷ Menurut hasil utama Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2018, prevalensi PGK di Indonesia untuk usia 15-24 tahun adalah 1,33%, usia 25-34 tahun 2,28%, usia 35-44 tahun 3,31%, usia 45-54 tahun 5,64%, usia 55-64 tahun 7,21%, usia 65-74 tahun 8,23% dan usia di atas 75 tahun 7,48%. Prevalensi pada laki-laki lebih tinggi dibandingkan perempuan yaitu 4,17% untuk laki-laki dan 3,52% untuk perempuan.⁸

Penyakit ginjal kronis dapat menimbulkan berbagai komplikasi, yaitu dapat menyebabkan gangguan hemostasis yang menjadi faktor risiko penyebab terjadinya sindrom koroner akut dan progresivitas penyakit yang dapat menyebabkan kematian. Angka kematian untuk pasien PGK (eGFR<15 mL/menit) dengan komplikasi sindrom koroner akut adalah 18,3%.⁹ Sebesar 8%-16% dari seluruh populasi di dunia diperkirakan menderita PGK dengan adanya peningkatan komplikasi menjadi gagal ginjal terminal.¹⁰

Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) merupakan tingkat filtrasi glomerulus untuk mengukur seberapa baik fungsi ginjal dalam menyaring limbah dari darah. Pemeriksaan eGFR digunakan untuk menentukan apakah ada kerusakan ginjal atau tidak, jika eGFR rendah ginjal tidak dapat berfungsi dengan baik. Nilai eGFR normal pada orang dewasa muda adalah sekitar 90-100 mL/menit. Formula yang digunakan untuk menghitung eGFR adalah usia, jenis kelamin, dan tingkat kreatinin dalam darah untuk memperkirakan eGFR. Kreatinin adalah sisa metabolisme yang di produksi oleh otot dan di eksresikan melalui urin. Ketika ginjal tidak dapat berfungsi dengan baik, lebih banyak kreatinin akan terakumulasi di dalam darah. Pada PGK terdapat kerusakan parenkim ginjal sehingga menyebabkan penurunan eGFR kurang dari 60 mL/menit/1,73 m² selama 3 bulan atau lebih.^{10,11}

Fibrinogen adalah glikopeptida yang dapat larut, terutama disintesis oleh hepatosit, yang sangat berperan dalam hemostasis dan berkaitan dengan proses inflamasi. Konsentrasi fibrinogen di dalam plasma adalah 200-400 mg/dL yang merupakan faktor koagulasi tertinggi dibandingkan dengan yang lainnya.^{4,12} Terdapat peran dari fibrinogen plasma pada PGK yang berhubungan dengan kecepatan progresivitas PGK dan peningkatan risiko komplikasi sindrom koroner akut.¹²

Pada penelitian sebelumnya, kerusakan fungsi ginjal dengan menurunnya eGFR berpengaruh pada peningkatan kadar fibrinogen plasma pada pasien PGK akibat adanya akumulasi toksin uremik yang juga menjadi risiko terjadinya sindrom koroner akut.¹³ Penelitian sebelumnya juga menunjukkan bahwa terdapat pengaruh fibrinogen terhadap progresivitas PGK yang memperburuk fungsi ginjal

dari pasien tersebut akibat kerusakan glomerulus yang terjadi secara terus menerus, sehingga eGFR pasien semakin menurun.¹⁴ Perbedaan dengan penelitian sebelumnya adalah penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan eGFR terhadap kadar fibrinogen plasma, selain itu penelitian ini juga dilakukan pada orang Asia. Penelitian sebelumnya dilakukan pada orang Jerman dan Northern Norway. Alasan pentingnya dilakukan penelitian ini adalah untuk mengetahui skrining atau deteksi dini peningkatan kadar fibrinogen yang menyebabkan perburukan fungsi ginjal pada pasien PGK dan peningkatan risiko terjadinya sindrom koroner akut.

Berdasarkan latar belakang di atas penulis tertarik untuk membuat penelitian yang berjudul “Korelasi antara *Estimated Glomerular Filtration Rate* dengan Kadar Fibrinogen pada Penderita Penyakit Ginjal Kronis”.

1.2 Identifikasi Masalah

Estimated glomerular filtration rate (eGFR) berkorelasi dengan kadar fibrinogen pada penderita penyakit ginjal kronis.

1.3 Tujuan

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui korelasi mengenai *estimated glomerular filtration rate* (eGFR) dengan kadar fibrinogen pada penderita penyakit ginjal kronis

1.4 Manfaat Karya Tulis Ilmiah

1.4.1 Manfaat Akademik

Dalam bidang nefrologi untuk mengetahui korelasi antara *estimated glomerular filtration rate* (eGFR) dengan kadar fibrinogen pada penyakit ginjal kronis dan menjadi dasar untuk penelitian selanjutnya.

1.4.2 Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada dokter bahwa penurunan nilai eGFR dapat menjadi prediksi atau deteksi dini dari peningkatan kadar fibrinogen yang dapat menyebabkan perburukan fungsi ginjal pada pasien penyakit ginjal kronis dan peningkatan risiko terjadinya sindrom koroner akut.

1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis

1.5.1 Kerangka Pemikiran

Penurunan eGFR berhubungan dengan peningkatan kadar fibrinogen pada pasien PGK begitu juga sebaliknya. Penurunan eGFR menyebabkan sisa-sisa hasil metabolisme di dalam darah tidak dapat diekskresikan melalui urin, salah satunya adalah *indoxyl sulfate*. *Indoxyl sulfate* yang terakumulasi di dalam darah ini dapat meningkatkan aktivitas koagulasi dengan menginduksi ekspresi *tissue factor* (TF) baik pada sel endotel maupun pada sel otot polos. Selanjutnya TF akan menginduksi faktor transkripsi proinflamasi, yaitu NF- κ B sehingga terjadi inflamasi. *Tissue factor* menginduksi aktivasi NF- κ B sama baiknya dengan *protease activated receptor-1* (PAR-1).¹³

Indoxyl sulfate juga dapat menyebabkan terjadinya *endothelial damage* dan menginduksi *reactive oxygen species* (ROS) di endotel yang menyebabkan meningkatnya stress oksidatif sehingga terjadi inflamasi. Saat terjadi inflamasi, C-

Reactive Protein (CRP) dan IL-6 akan merangsang sintesis fibrinogen oleh hepatosit sehingga kadar fibrinogen plasma meningkat. Berbagai mediator hemostasis protrombotik lainnya yang dapat meningkat pada PGK di antaranya, *soluble thrombomodulin* (sTM), *soluble TF*, *thrombin antithrombin complex* (TAT), *Von Willebrand factor* (VWF), dan faktor VIII.^{13,15}

Fibrinogen yang meningkat pada PGK juga dapat menyebabkan semakin menurunnya eGFR akibat kerusakan glomerulus yang terjadi secara terus menerus. Fibrinogen yang masuk ke dalam *Bowman's space* dapat berikatan dengan *Toll-like Receptor 4* yang terdapat pada podosit di lamina viseral. Fibrinogen telah terbukti merangsang apoptosis dari podosit dan merangsang keluarnya beberapa kemokin dan sitokin secara *in vitro*. Peningkatan akumulasi fibrinogen dalam jaringan ginjal dapat meningkatkan terjadinya fibrosis tubulointerstitial. Oleh karena itu peningkatan kadar fibrinogen dikaitkan dengan adanya kerusakan glomerulus yang dimediasi oleh *Toll-like Receptor 4 Signaling Pathway*. Dari uraian di atas menunjukkan adanya pengaruh fibrinogen pada penurunan eGFR yang memperburuk kondisi ginjal dari pasien PGK.¹⁴

Fibrinogen yang meningkat dapat mempersingkat waktu pembekuan darah, meningkatkan konten fibrin trombus, mempercepat pembentukan fibrin, densitas yang lebih kuat, dan meningkatkan kekuatan dan stabilitas dari bekuan darah, serta meningkatkan resistensi trombus untuk lisis. Akibatnya fibrinogen dapat meningkatkan terbentuknya trombus yang dapat menyebabkan sindrom koroner akut.¹⁶

1.5.2 Hipotesis Penelitian

Estimated glomerular filtration rate berkorelasi dengan kadar fibrinogen pada penderita penyakit ginjal kronis.