

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Penyakit ginjal kronis (PGK) merupakan salah satu penyakit tidak menular yang memberikan beban besar di hidup manusia. Penyakit ginjal kronik sendiri menempati urutan ke 12 sebagai penyebab kematian terbanyak di dunia, menyumbang sekitar 4,6% total kematian pada tahun 2017 (Cockwell dan Fisher, 2020). Prevalensi pasien dengan PGTA dilaporkan sebesar 77.892 orang, prevalensi meningkat hampir tujuh kali lipat dari laporan tahun 2010 (Abdurahman *et al.*, 2019). Menurut Riskerdas 2018 di Indonesia, prevalensi penyakit ginjal kronis mencapai 3,8 %. Kejadian di Indonesia terdapat 30.831 pasien baru terdiagnosis dengan PGTA, jumlah insidensi meningkat tiga kali lipat (Abdurahman *et al.*, 2019). Beberapa penelitian menunjukkan penurunan fungsi ginjal dapat meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular. Kematian akibat kardiovaskular pada pasien PGK stadium 3, dua kali lipat lebih tinggi, sedangkan PGK stadium 4, tiga kali lipat lebih tinggi dibandingkan dengan pasien dengan fungsi ginjal normal. Gangguan fungsi ginjal dapat dianggap sebagai faktor risiko independen terhadap risiko kejadian kardiovaskular (Said S dan Hernandez GT, 2014).

Pada stadium 5, ginjal sudah tidak dapat menjalankan fungsinya secara keseluruhan sehingga memberikan dampak bagi seluruh tubuh. Pada tahap ini harus dilakukan tindakan terapi pengganti sebagian fungsi ginjal (*renal replacement therapy*) berupa dialisis (hemodialisis atau *peritoneal dialisis*) atau

cangkok ginjal (transplantasi). Saat ini tindakan hemodialisis untuk gagal ginjal masih menjadi pilihan terapi terbanyak. Frekuensi HD pada pasien yang menjalani HD berkelanjutan rerata 2-3 kali perminggu dengan rentang waktu 4-5 jam per sesi tindakan HD. Pada tahun 2017 pasien hemodialisis meningkat sebesar 43,7% (Cockwell dan Fisher, 2020). Pasien PGK stadium 5 yang menjalani tindakan HD di RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada bulan Maret 2022 sebanyak 262 orang rerata 2 kali perminggu dengan rentang waktu 4-5 jam persesi tindakan HD.

Penyakit ginjal kronik terjadi kondisi azotemia, asidosis metabolik, gangguan elektrolit, anoreksia, gangguan perdarahan, inflamasi kronis, imunodefisiensi. Keadaan ini menyebabkan disbiosis yang ditandai ketidakseimbangan mikrobiota di usus antara mikrobiota komensal dan patogen yang berperan penting dalam terjadinya komplikasi kardiovaskular pada PGK. Keadaan prodominan mikrobiota menghasilkan metabolit toksik di usus. Kondisi ini menyebabkan disbiosis sehingga terjadi inflamasi, gangguan integritas dinding usus dan memperberat terjadinya uremia pasien PGK. Penumpukan urea yang terjadi pada penderita PGK menyebabkan terjadinya peningkatan disbiosis usus selanjutnya menimbulkan peningkatan inflamasi. Inflamasi akan memperberat progresifitas PGK dan menimbulkan peningkatan produksi urea serta peningkatan risiko disbiosis dan membentuk lingkaran setan (Vaziri *et al.*, 2016; Gansevoort *et al.*, 2013). Mikrobiota normal di usus manusia memiliki manfaat mempertahankan integritas dinding mukosa usus dan modulasi sistem imun tubuh (Wieërs *et al.*, 2020). Beberapa mikroorganisme tubuh juga memproduksi senyawa yang dapat bermanfaat bagi kesehatan, seperti vitamin K, asam lemak rantai pendek (*short chain fatty acid* atau SCFA), serta senyawa thiol

(Kadariswantiningsih dkk. 2019; Ramezani *et al.*, 2016). Senyawa thiol merupakan senyawa yang mengandung gugus sulfhidril (-SH). Beberapa contoh senyawa thiol yang diproduksi oleh bakteri adalah mycothiol dan bacillithiol. Senyawa ini merupakan antioksidan poten dan dapat membantu tubuh mengurangi radikal bebas (Ulrich dan Jakob, 2019). Penelitian identifikasi bakteri penghasil thiol sampai dengan strain bakteri dan kekerabatannya belum pernah dilakukan di dunia. Penelitian ini dilakukan identifikasi bakteri penghasil thiol dengan PCR dan sekuensing untuk menentukan strain bakteri dan pohon filogenetika untuk melihat hubungan evolusi atau kekerabatan berbagai spesies *E.coli*. Pada pasien PGK stadium lanjut menunjukkan penurunan bakteri yang memproduksi antioksidan. Sebaliknya proporsi bakteri yang menghasilkan metabolit toksik seperti p-cresol sulfate, indoxyl sulfate, asymmetric dimethyl arginine (ADMA) dan trimethylamine-N-oxide (TMAO) meningkat (Kadariswatiningsih dkk. 2019; Huang *et al.*, 2012; Young *et al.*, 2009; Bain *et al.*, 2006).

Interleukin-10 (IL-10), *Asymmetric dimethyl arginine* (ADMA) dan homosistein merupakan penanda inflamasi yang memiliki peran sangat penting dalam menimbulkan komplikasi kardiovaskuler yang sering dialami oleh pasien PGK (Ganguly and Alam, 2015; Dückelmann Christina *et al.*, 2007; Jolanta Myśliwska *et al.*, 2005). IL-10 adalah faktor anti-inflamasi. Selama infeksi berat pada penyakit ginjal, akan mempertahankan homeostasis jaringan dengan menghambat respon inflamasi yang berlebihan, mengatur tekanan kekebalan, menunda fibrosis jaringan dan mempromosikan perbaikan jaringan (Wei wei *et al* 2022). IL-10 memiliki sifat antiaterosklerotik, IL-10 ditemukan pada plak

ateromatosa, sebagai akibat produksi lokal makrofag jaringan (Mallat *et.al* 1999). IL-10 mengganggu langkah awal dalam proses aterogenik dengan menurunkan regulasi molekul adhesi, seperti CD18, CD60L dan molekul adhesi antar sel (Stenvinkel *et al.* 2005). *Asymmetric dimethyl arginine* (ADMA) merupakan inhibitor dari *Nitric Oxide synthase* (NOS) yang menyebabkan terjadinya vasokonstriksi akibat penurunan NO (Liu *et. al.*, 2018). Homosistein merupakan marker inflamasi dan pengaruhnya terhadap *atherosclerosis* diduga menyebabkan peningkatan ROS dan inflamasi pada tunika media pembuluh darah (Ganguly & Alam, 2015; Schaffer *et al.*, 2014; Zhang *et al.*, 2014).

Berdasarkan uraian diatas kami melakukan penelitian dengan tujuan mengetahui komparasi mikrobiota penghasil thiol positif dan mikrobiota penghasil thiol negatif terhadap kadar IL-10, ADMA, homosistein pada pasien penyakit ginjal kronik yang menjalani hemodialisis berkelanjutan.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat komparasi mikrobiota penghasil thiol positif dan mikrobiota penghasil thiol negatif terhadap kadar IL-10, ADMA, homosistein, pada pasien penyakit ginjal kronik yang menjalani hemodialisis berkelanjutan.

1.3. Tujuan Penelitian

Tujuan Umum

Mengetahui komparasi mikrobiota penghasil thiol positif dan mikrobiota penghasil thiol negatif terhadap IL-10, ADMA, homosistein, pada pasien penyakit ginjal kronik yang menjalani hemodialisis berkelanjutan.

Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik pasien PGK yang menjalani hemodialisis berkelanjutan di RSUD Dr Soetomo Surabaya.
2. Mengetahui proporsi pasien PGK yang menjalani hemodialisis berkelanjutan, yang memiliki mikrobiota penghasil thiol positif dan mikrobiota penghasil thiol negatif melalui identifikasi, strain dan kekerabatan bakteri.
3. Mengetahui komparasi mikrobiota penghasil thiol positif dan mikrobiota penghasil thiol negatif terhadap kadar IL-10, ADMA, homosistein, pada pasien PGK yang menjalani hemodialisis berkelanjutan.
4. Menganalisis komparasi mikrobiota penghasil thiol positif dan mikrobiota penghasil thiol negatif terhadap kadar IL-10, ADMA, homosistein, pada pasien PGK yang menjalani hemodialisis berkelanjutan.

1.4. Manfaat Penelitian

Manfaat Bagi Ilmu Pengetahuan

1. Mendapatkan data informasi mengenai komparasi mikrobiota penghasil thiol positif dan mikrobiota penghasil thiol negatif terhadap kadar IL-10, ADMA, homosistein, pada pasien PGK yang menjalani hemodialisis berkelanjutan.
2. Menjadi acuan untuk studi berkelanjutan mengenai disbiosis pada pasien PGK yang menjalani hemodialisis berkelanjutan berikutnya dengan identifikasi, strain dan kekerabatan bakteri.

Manfaat Bagi Pelayanan Kesehatan

1. Mengetahui kadar penanda inflamasi pada pasien PGK yang menjalani hemodialisis berkelanjutan, sehingga pemberi layanan kesehatan dapat mendeteksi pasien mana yang lebih berisiko mengalami komplikasi dari PGK.
2. Mengetahui komparasi antara mikrobiota penghasil thiol positif dan mikrobiota penghasil thiol negatif dengan kadar IL-10, ADMA, homosistein, sehingga dapat diketahui potensi terapi pelengkap pasien PGK yang menjalani hemodialisis berkelanjutan

Manfaat Bagi Subjek Penelitian

Subjek penelitian yang diketahui memiliki kadar penanda inflamasi ADMA dan Homosistein tinggi akan mendapatkan penanganan khusus terkait risiko kardiovaskular dengan kontrol optimal tekanan darah, kontrol optimal GMT-PGK dan adekuasi tindakan hemodialisis.