

# BAB I PENDAHULUAN

## 1.1 Latar Belakang

Penyakit ginjal kronik (PGK) adalah kerusakan ginjal atau penurunan fungsi ginjal (penurunan laju filtrasi glomerulus/LFG)  $\leq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> selama 3 bulan atau lebih tanpa melihat penyebab kerusakan ginjal.<sup>1,2</sup> Penyakit ginjal kronik telah menjadi masalah kesehatan di dunia karena peningkatan kejadian PGK mencapai 8%. Menurut data *National Health and Nutrition Examination Survey III* (NHANES III), hampir 11% penduduk dewasa di Amerika Serikat mengalami PGK. Prevalensi PGK stadium awal (stadium 1-4) 10% dan stadium 5 0,1% (100 kali lipat).<sup>1</sup> Hampir 1 juta penduduk dunia atau 15% dari populasi PGK di dunia menjalani hemodialisa, yaitu 80% di Eropa, Amerika Utara dan Jepang, sedangkan 20% berada di 100 negara sedang berkembang. Sebagian besar pasien yang berada di negara sedang berkembang meninggal karena uremia.<sup>3</sup>

Sindrom uremia merupakan suatu kondisi terjadinya retensi komponen yang seharusnya dikeluarkan melalui ginjal, dan komponen tersebut disebut toksin uremik.<sup>4</sup> Terdapat 90 jenis toksin uremik yang mengalami retensi mulai dari berat molekul kecil dari 300 dalton seperti urea sampai dengan ukuran lebih besar dari 32.000 dalton seperti interleukin-1. *European Uremic Toxin Work Group (EUTox)* membagi toksin uremik menjadi toksin uremik larut dalam air dengan berat molekul kecil seperti urea dan kreatinin, molekul ukuran besar dengan berat molekul lebih dari 500

dalton dan molekul yang berikatan dengan protein.<sup>2</sup>Berdasarkan sumbernya, toksin uremik berasal dari metabolisme endogen, eksogen dan metabolisme mikroflora usus.<sup>5</sup>

Keterlibatan mikroflora usus dalam membentuk toksin uremik telah lama diketahui yaitu sejak diketahui *indican* sebagai toksin uremik hasil fermentasi protein(*putrefaction*) di usus, namun seiring dengan berjalannya waktu perhatian nefrologis terhadap peran usus berkurang, sehingga muncul pernyataan bahwa usus merupakan “organ yang terlupakan pada uremia”.<sup>6</sup>Tubuh manusia dipenuhi oleh kolonisasi mikroflora dengan habitat terbanyak di kolon yaitu  $10^{10}$  sampai  $10^{12}$  sel/ml.Sumber energi utama mikroflora kolon tersebut berasal dari fermentasi polisakarida menjadi asam lemak rantai pendek.<sup>7</sup>Kondisi uremik akan merubah komposisi mikroflora usus denganmeningkatnya mikroflora pembentuk toksin.<sup>8</sup>

Toksin uremik mempercepat progresivitas penurunan fungsi ginjal melalui mekanisme stres oksidatif.Toksin uremik menyebabkan abnormalitas metabolisme oksigen di ginjal. Terjadi peningkatan konsumsi oksigen dan memperberat hipoksia lokal di sel tubulus ginjal dengan meningkatkan stres oksidatif dan pembentukan radikal bebas.<sup>9</sup> Penelitian *ex vivo* dan *in vivo* oleh Palm dkk (2010) pada tikus menyimpulkan bahwa toksin uremik meningkatkan konsumsi oksigen dan memperberat hipoksia lokal pada sel tubulus ginjal.<sup>10</sup>

Stres oksidatif merupakan ketidakseimbangan produksi dan penghancuran *reactive oxygen species* (ROS).*Reactive oxygen*

*species* akan berinteraksi dengan biomolekul (protein, lemak dan asam nukleat) yang akan menimbulkan kerusakan sel, efek negatif terhadap struktur dan fungsi jaringan. Mekanisme ini yang menimbulkan berbagai kondisi patologi pada penyakit termasuk PGK. Kondisi uremia akan meningkatkan produksi ROS karena adanya peningkatan aktivitas *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate [NAD(P)H] oxidase* pada PGK stadium awal dan kegagalan mekanisme antioksidan. Pada semua stadium penurunan fungsi ginjal terjadi peningkatan marker stres oksidatif seperti *F2-isoprostanes*, *advanced oxidation protein product* dan *malondialdehyde* (MDA). *Malondialdehyde* plasma menyertai peningkatan MDA ginjal, menandakan bahwa kadar ROS plasma dapat mencerminkan produksi ROS lokal di ginjal.<sup>11</sup>

Toksin uremik juga mempercepat progresivitas fungsi ginjal dengan mengaktivasi sistem renin angiotensin aldosteron (RAAS) intrarenal. Kerusakan permeabilitas barier dan hipertensi glomerulus akan menyebabkan peningkatan protein yang melewati membran yang kemudian diendositosis oleh sel tubulus proksimal. Kelebihan protein akan merangsang aktivasi RAAS dan memicu sitokin yang akan semakin merusak tubulus ginjal.<sup>12,13,14</sup>

Tujuan utama mengontrol perkembangan PGK adalah deteksi dini dan memperlambat progresivitas menjadi stadium akhir. Memperlambat progresivitas PGK menjadi stadium akhir masih menjadi problematik.<sup>15</sup> Saat ini usaha paling banyak untuk menurunkan kadar toksin uremik adalah fokus pada pembuangan dengan dialisis namun mengabaikan strategi alternatif yaitu menekan pembentukan toksin tersebut.<sup>8</sup>

*The National Kidney Foundation*(NKF) merekomendasikan pasien dengan LFG 15-60 ml/menit/1,73 m<sup>2</sup> diterapi konservatif untuk memperlambat progresivitas dan dialisis direkomendasikan pada LFG  $\leq$  15 ml/menit/1,73 m<sup>2</sup>.<sup>1</sup> Sampai saat ini belum ada terapi efektif yang tersedia untuk pasien predialisis sementara penurunan LFG atau peningkatan kreatinin tetap berlanjut.<sup>7</sup> Karenaitu dibutuhkan strategi alternatif untuk memperlambat dan atau mencegah dialisis.<sup>7,15</sup> Salah satu strategi tersebut adalah memodifikasi mikroflora usus untuk mencegah pembentukan toksin dengan probiotik dan prebiotik. Semua penelitian dengan probiotik dan prebiotik memperlihatkan penurunan kadar toksin uremik di serum, feses dan urin.<sup>8</sup>

Probiotik adalah sel mikroba atau komponen sel mikroba yang bermanfaat terhadap kesehatan manusia. Yang termasuk golongan probiotik adalah bakteri penghasil asam laktat seperti *lactobacilli* dan *bifidobacteria*.<sup>16</sup> Probiotik dapat mempengaruhi komposisi mikroflora usus besar dan modulasi toksin uremik dengan meningkatkan *saccharolytic* (bakteri untuk fermentasi karbohidrat) dan menurunkan bakteri *proteolytic* di usus besar. Telah banyak penelitian klinis menilai efek probiotik namun sangat sedikit pada penyakit ginjal. Penelitian masih sampai *outcome intermediet* yaitu perubahan kadar toksin uremik di serum atau urin, sedangkan penelitian yang lebih jauh terhadap klinis belum banyak diteliti.<sup>5,17</sup>

Lin dkk (2007) menilai kadar *p-cresylsulfate* (PCS) dan *indoxyl sulfate* (IS) serum pada pasien hemodialisis menyimpulkan bahwa kadar IS serum meningkat pada pasien yang telah lama menjalani hemodialisis, sedangkan kadar PCS tidak berhubungan dengan lama hemodialisis.<sup>18</sup>

Penelitian metaanalisis oleh Rossi dkk (2011) yang menilai evakuasi toksin uremik dengan prebiotik dan probiotik menyimpulkan bahwa probiotik dan prebiotik efektif menurunkan kadar IS pada penderita PGK.<sup>19</sup>

Berdasarkan fakta diatas, maka penulis ingin melakukan penelitian untuk menilai lebih lanjut efek probiotik dalam memperlambatperburukan fungsi ginjal pada penderita PGK.

## **1.2 RumusanMasalah**

Apakah pemberian probiotik dapat memperlambatperburukan fungsi ginjalpada penderita PGK?

## **1.3 TujuanPenelitian**

**Umum:** Mengetahui pengaruh pemberian probiotik dalam memperlambatperburukan fungsi ginjal pada penderita PGK.

**Khusus:**

1. Mengetahui kadar MDA serum pada penderita PGK.
2. Mengetahui derajat albuminuria pada penderita PGK.
3. Mengetahui pengaruh pemberian probiotik terhadap perubahan kadar MDA serum pada penderita PGK.
4. Mengetahui pengaruh pemberian probiotik terhadap perubahan kadar albuminuria pada penderita PGK.
5. Mengetahui pengaruh pemberian probiotik terhadap perubahan kadar ureum dan kreatinin serum pada penderita PGK.

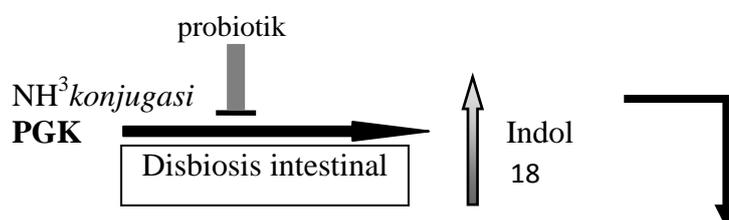
## **1.4 Hipotesis Penelitian**

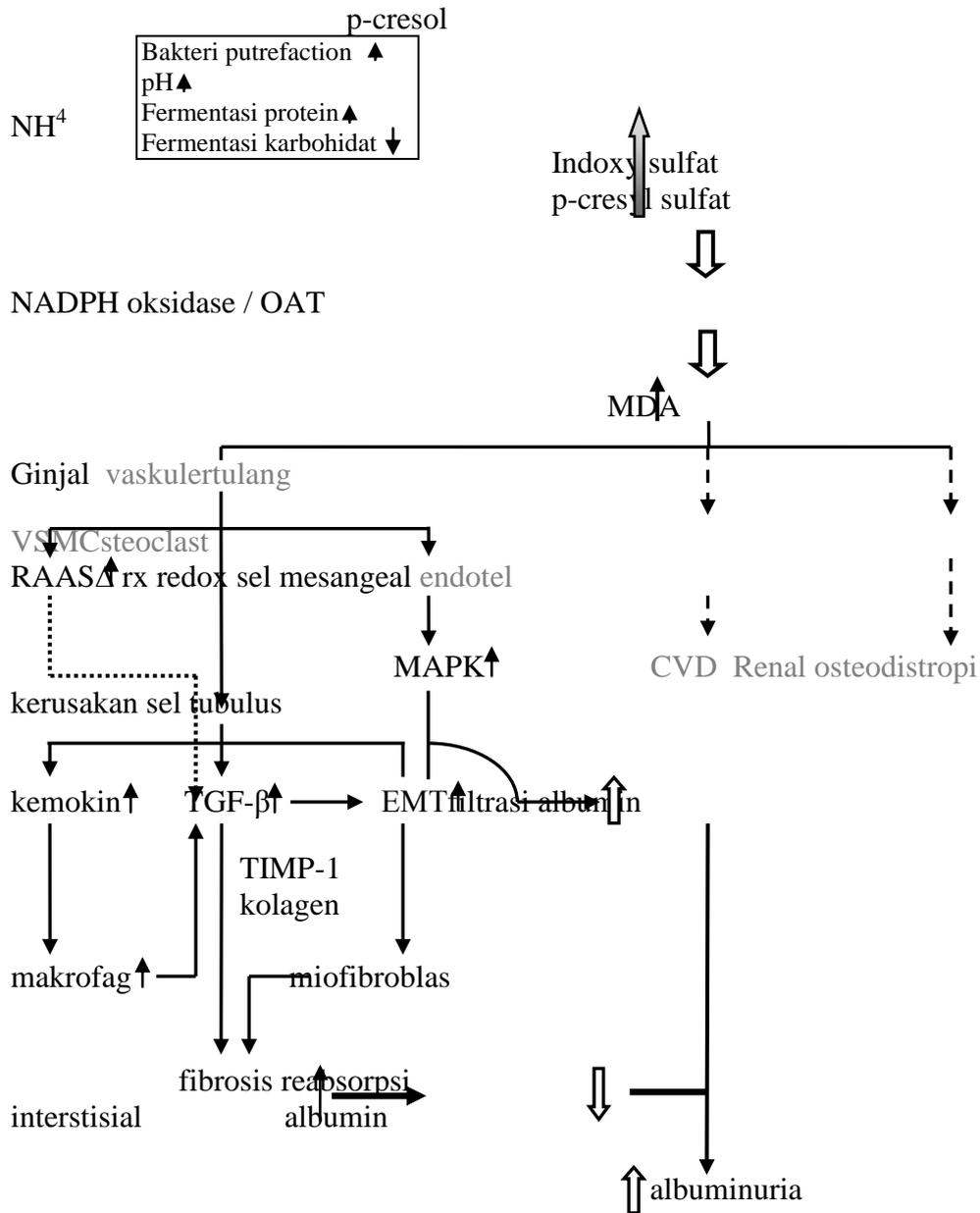
Probiotik dapat memperlambat perburukan fungsi ginjal pada penderita PGK.

### 1.5 Manfaat Penelitian

1. Sebagai sumbangan data ilmiah untuk kemajuan ilmu kedokteran klinik tentang pengaruh pemberian probiotik dalam memperlambat perburukan fungsi ginjal pada penderita PGK.
2. Sebagai data dasar dan acuan untuk penelitian selanjutnya mengenai peranan probiotik terhadap fungsi ginjal pada penderita PGK.
3. Terhadap pelayanan masyarakat, probiotik dapat menjadi alternatif tambahan terapi untuk memperlambat perburukan fungsi ginjal pada penderita PGK.

### 1.6 Kerangka Konsep





Gambar 1.1 Kerangka konsep

█ = menghambat

### Keterangan

Pada pencernaan penderita PGK terjadi perubahan yang disebut disbiosis intestinal yaitu terjadi peningkatan bakteri *putrefaction* (pemecah protein), peningkatan fermentasi protein, peningkatan pH lumen dan penurunan fermentasi

karbohidrat. Akibatnya terjadi peningkatan pembentukan toksin uremik sebagai efek samping fermentasi protein seperti amonia, *indol* dan *p-cresol*. Toksin uremik ini akan dikonjugasi di hati menjadi urea, *indoxyl sulfat* dan *p-cresyl sulfat* yang kemudian ikut aliran darah sistemik. Di ginjal yang telah mengalami kerusakan sebelumnya oleh berbagai penyebab mengakibatkan toksin uremik ini tidak dapat dikeluarkan. Peningkatan toksin uremik di ginjal menyebabkan stres oksidatif dengan mengaktifkan *NADPH oksidase* dan melalui OAT. Stres oksidatif akan menghasilkan radikal bebas dan salah satu residunya yang bisa diukur adalah MDA. Proses stres oksidatif dapat mempercepat progresivitas ginjal sendiri maupun komplikasi ke vaskuler dan tulang. Pada ginjal akan terjadi peningkatan RAAS, gangguan reaksi redoks di mesangial dan kerusakan sel tubulus. Pada sel mesangial akan terjadi peningkatan MAPK sehingga terjadi peningkatan filtrasi albumin. Akibatnya peningkatan RAAS akan menyebabkan peningkatan TGF- $\beta$ , sedangkan kerusakan sel tubulus juga menyebabkan peningkatan sitokin proinflamasi dan pembentukan jaringan fibrosis interstisial. Akibatnya terjadi penurunan reabsorpsi albumin yang akan meningkatkan albuminuria.

Probiotik bekerja didalam lumen usus dengan mengurangi/menghambat proses disbiosis intestinal tersebut, sehingga diharapkan toksin uremik yang terbentuk juga menurun.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

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