

HUBUNGAN PENYAKIT GINJAL KRONIS PREDIALISIS DENGAN BEBERAPA PARAMETER PENYAKIT ATEROSKLEROSIS ARTERI KAROTIS

Nyoman Sutarka¹, Ketut Suwitra¹, Jodi S Loekman¹, Wayan Sudhana¹, Yenny Kandarini¹,
Elysanti Dwi Martadiani², Nyoman Margiani²

¹Divisi Ginjal dan Hipertensi, Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Unud/RSUP Sanglah

²Bagian Radiologi FK Unud/RSUP Sanglah Denpasar

Email: nsutarka@yahoo.com

ABSTRACT

Carotid artery intima media thickness (cIMT) is valid marker of subclinical atherosclerosis because it gives sign of early atherosclerosis process. We conduct this study to know the relationship between predialysis chronic kidney disease (CKD) with several parameters of carotid arterial atherosclerosis.

A cross sectional study was done in patients with predialysis CKD who came to outpatient Clinic of Nephrology in Sanglah General Hospital from May 2009. CKD criteria is based on KDQOI 2003. Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) was calculated with Cockcroft-Gault formula. Measurement of cIMT is done by USG B-Mode with USG Logig-5.

There were 30 patients (20 with eGFR < 60 ml/mnt and 10 with eGFR ≥ 60 ml/mnt). Mean of cIMT in eGFR < 60 ml/mnt: right/left cIMT1 0.24445 ± 0.3096/0.3210 ± 0.4006 mm; IMT2 0.2405 ± 0.3138/0.2825 ± 0.3971 mm; IMT3 0.2315 ± 0.3026/0.2820 ± 0.3672 mm; bifurkatio IMT 0.3115 ± 0.4069/0.3515 ± 0.4991 mm; total IMT 0.6350 ± 0.1738/0.6938 ± 0.1912 mm. For eGFR > 60 ml/mnt: right/left IMT1 0.1120 ± 0.1722/0.1030 ± 0.1398 mm; IMT2 0.0880 ± 0.1103/0.1130 ± 0.1718 mm; IMT3 0.1010 ± 0.1408/0.1170 ± 0.1700 mm; bifurkatio IMT 0.1920 ± 0.3545/0.1980 ± 0.3527 mm, total IMT 0.6250 ± 0.1269/0.6750 ± 0.1124 mm. There was significant difference in eGFR < 60 ml/mnt the left IMT1 (MD: 0.21 CI95% 0.01 – 0.42; p = 0.038). Five out of 20 patients with eGFR < 60 ml/mnt and 6 among 10 patients of eGFR ≥ 60 ml/mnt were found plaques. There are no significant difference of plaque location, plaque width, and lumen diameter between carotid arterial with and without plaque. As a conclusion we found there is no significant difference between predialysis CKD with several parameters of carotid arterial atherosclerosis but cIMT tends to be thicker on predialysis CKD patients with eGFR < 60 ml/mnt.

Keywords: carotid artery intima media thickness, predialysis, chronic kidney disease

LATAR BELAKANG

Komplikasi kardiovaskuler merupakan penyebab utama kematian pada penderita penyakit ginjal kronis (PGK).¹ Kematian penderita PGK tampaknya lebih sebagai akibat dari penyakit kardiovaskuler daripada akibat berkembangnya penyakit ginjal itu sendiri. Kurang lebih 50% penderita PGK stadium akhir meninggal akibat kelainan kardiovaskuler dengan

angka kematian kardiovaskuler 15 – 30 kali lebih tinggi daripada kematian pada populasi umum karena proses penuaan.² Tingkat penurunan laju filtrasi glomerulus merupakan faktor risiko yang independen terhadap *outcome* dari penyakit kardiovaskuler aterosklerosis.³ Risiko kardiovaskuler pada penderita penyakit ginjal sebenarnya terjadi mulai stadium awal ketika laju filtrasi glomerulus yang diukur dengan bersihan inulin masih normal. Kielstein, mendapatkan peningkatan

konsentrasi *asymmetric dimethyl-L-arginine* (ADMA) suatu penghambat *nitric oxide syntesase* (NO) pada penderita dengan kelainan ginjal walupun bersihan inulin masih normal.⁴ ADMA ini berhubungan dengan penebalan dari *intima-media thickness* (IMT) arteri karotis dan aterosklerosis arteri koroner.^{4,5}

Ada 2 tipe kalsifikasi vaskuler pada penderita PGK yaitu kalsifikasi aterosklerotik ditandai dengan kalsifikasi pada intima dan terbentuknya plak aterosklerotik serta kalsifikasi mediasklerotik ditandai dengan kalsifikasi linear pada lapisan medial yang lebih berhubungan dengan gangguan metabolisme mineral.^{6,7} IMT dari arteri karotis ekstrakranial dianggap sebagai penanda yang valid dari aterosklerosis subklinis karena dapat menggambarkan tahap dini dari proses aterosklerosis, merupakan indikator terhadap terjadinya proses aterosklerosis pada pembuluh darah di tempat lain serta sebagai prediktor terhadap terjadinya stroke dan infark miokard.^{8,9} Peningkatan IMT pada arteri karotis dapat dievaluasi menggunakan B-mode ultrasonografi.⁹

Belum banyak data tentang hubungan PGK predialisis dengan IMT. Apakah ada hubungan antara PGK predialisis dengan IMT maupun plak pada arteri karotis? Penelitian ini dibuat dengan tujuan untuk mengetahui hubungan antara PGK predialisis dengan beberapa parameter dari penyakit aterosklerosis arteri karotis. Diharapkan melalui deteksi proses aterosklerosis subklinis pada penderita PGK predialisis, maka usaha pengobatan dan pencegahan terhadap penyakit kardiovaskuler bisa lebih awal dilakukan sehingga angka kematian kardiovaskuler bisa diturunkan.

BAHAN DAN CARA

Penelitian ini merupakan penelitian potong lintang terhadap penderita PGK predialisis yang datang berobat ke poliklinik ginjal dan hipertensi RSUP Sanglah Denpasar mulai bulan Mei 2009. Diagnosis PGK dibuat sesuai kriteria *National Kidney Foundation* (NKF) *Kidney Disease Outcome Quality Initiative* (K/DOQI) 2002 yaitu adanya kerusakan ginjal yang

terjadi lebih dari 3 bulan berupa kelainan struktur atau petanda kerusakan ginjal dengan atau tanpa penurunan laju filtrasi glomerulus, atau adanya nilai laju filtrasi glomerulus $< 60 \text{ ml/mnt/1,73m}^2$ dengan atau tanpa kerusakan ginjal.¹⁰ Laju filtrasi glomerulus dihitung berdasarkan perkiraan menurut rumus dari Cockcroft-Gault. Berdasarkan perkiraan laju filtrasi glomerulus, PGK diklasifikasikan menjadi 5 stadium yaitu stadium 1 dengan *Estimated Glomerulus Filtration Rate* (eGFR) $\geq 90 \text{ ml/mnt/1,73m}^2$, stadium 2: $60 - 89 \text{ ml/mnt/1,73m}^2$, stadium 3: $30 - 59 \text{ ml/mnt/1,73m}^2$, stadium 4: $15 - 29 \text{ ml/mnt/1,73m}^2$, dan stadium 5: $< 15 \text{ ml/mnt/1,73m}^2$.

PGK predialisis yaitu penderita PGK stadium 1 sampai 5 yang belum memerlukan dialisis dalam penanganannya. PGK predialisis dengan riwayat diabetes mellitus, dislipidemia, merokok, penyakit arteri koroner, penyakit arteri perifer, dan stroke tidak dimasukkan dalam penelitian ini. Penderita yang sebelumnya pernah menjalani dialisis ataupun operasi/radiasi di daerah leher juga tidak diikuti dalam penelitian. Penderita yang memenuhi syarat kemudian diberi penjelasan tentang penelitian ini dan dimintakan kesediannya untuk berpartisipasi dengan menandatangani lembar persetujuan atau *informed consent*.

Penderita yang memenuhi syarat kemudian dilakukan pemeriksaan USG daerah leher. Pengukuran IMT arteri karotis dilakukan dengan USG B-mode menggunakan pesawat USG Logig-5 dengan frekuensi transduser linear 7,5 MHz oleh dokter spesialis radiologi. Visualisasi dinding arteri karotis dikatakan adekuat apabila mampu menunjukkan gambaran 2 jenis ekogenik paralel yang dipisahkan oleh struktur anekoik di antaranya, dimana garis-garis tersebut merupakan perbatasan antara darah dengan intima dan perbatasan antara tunika media dengan adventisia. Jarak di antara kedua garis ekogenik tersebut mempresentasikan ketebalan dari kompleks intima media (IMT).⁹ Plak didefinisikan sebagai area fokal yang menonjol ke arah lumen pembuluh darah dengan ketebalan melebihi 50% dari ketebalan tepi dinding sekitarnya.

Data yang terkumpul kemudian dianalisa menggunakan *SPSS 16.0 for Windows* dimana hubungan PGK predialisis dengan parameter penyakit aterosklerosis arteri koroner ini dianalisis menggunakan *compare mean independent t test*.

HASIL

Selama periode Mei 2009 sampai dengan September 2009, didapatkan 30 penderita PGK predialisis yang memenuhi kriteria dan bersedia berpartisipasi dalam penelitian ini. Sebanyak 26 penderita adalah laki-laki dan 4 perempuan. Berdasarkan eGFRnya, didapatkan 20 penderita dengan eGFR < 60 ml/mnt/1,73m² dan 10 penderita dengan eGFR ≥ 60 ml/mnt/1,73m². Tidak ada perbedaan bermakna karakteristik penderita PGK antara eGFR < 60 ml/mnt/1,73m² dengan eGFR ≥ 60 ml/mnt/1,73m² seperti terlihat pada Tabel 1.

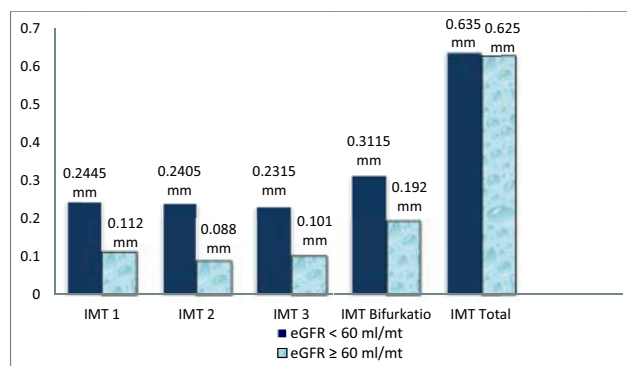
Tabel 1. Karakteristik penderita penyakit ginjal kronis predialisis berdasarkan eGFR

	eGFR < 60	eGFR ≥ 60	p
Umur (tahun)	55,6 ± 5,8	52,2 ± 6,5	0,16
BMI (kg/m ²)	22,9 ± 2,9	26,4 ± 3,9	0,10
Sistolik (mmHg)	136,7 ± 20,4	136,9 ± 20,7	0,98
Diastolik (mmHg)	77,6 ± 14,4	77,4 ± 13,5	0,97

Tidak ada perbedaan bermakna rerata IMT arteri karotis kanan antara penderita PGK predialisis dengan eGFR < 60 ml/mnt/1,73m² dan eGFR ≥ 60 ml/mnt/1,73m², seperti terlihat pada Gambar 1.

Untuk IMT arteri karotis kiri, perbedaan bermakna hanya didapatkan pada IMT 1 dengan t 2,182; df 26,114; Md 0,218; p 0,038; dan CI 95% 0,01 – 0,42. Sedangkan pada pengukuran yang lain tidak menunjukkan perbedaan bermakna seperti terlihat pada Gambar 2.

IMT total arteri karotis kanan dan kiri tidak berbeda bermakna antara eGFR < 60 ml/mnt/1,73m² dan eGFR ≥ 60 ml/mnt/1,73m², seperti terlihat pada Gambar 3.



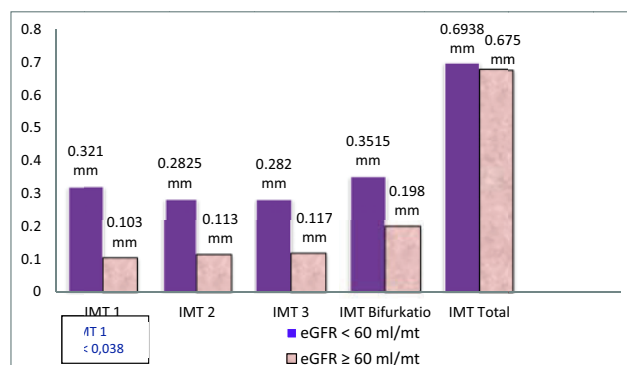
Gambar 1. Rerata IMT arteri karotis kanan pada PGK predialisis

Keterangan:
p > 0,05

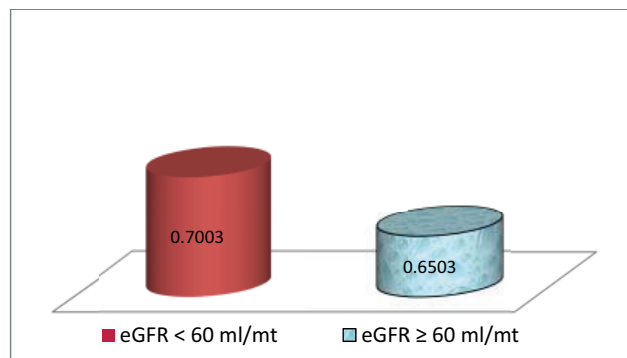
IMT 1 = IMT 1 cm bifurkatio proksimal

IMT 2 = IMT 2 cm bifurkatio proksimal

IMT 3 = IMT 3 cm bifurkatio proksimal

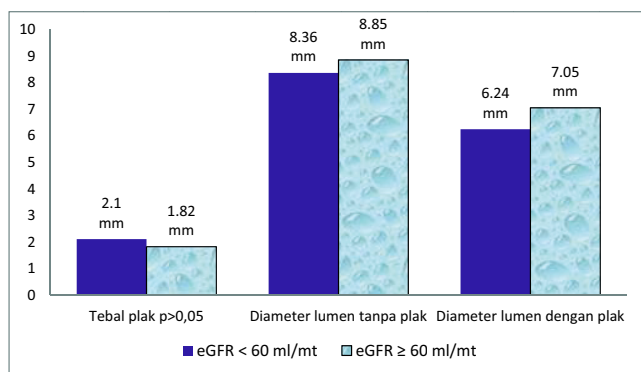


Gambar 2. Rerata IMT arteri karotis kiri pada PGK predialisis



Gambar 3. IMT total arteri karotis pada PGK predialisis

Sebanyak 5 penderita dengan eGFR < 60 ml/mnt/1,73m² didapatkan adanya plak dan pada eGFR ≥ 60 ml/mnt/1,73m², 6 diantaranya dengan plak. Dari 11 penderita dengan plak ini, 3 penderita didapatkan plak pada bifurkatio kanan, 3 pada bifurkatio kiri, 2 pada bifurkatio kanan dan kiri, 2 pada arteri karotis komunis kiri dan 1 pada arteri karotis internal kanan. Dari 13 lokasi plak ini, 5 diantaranya berupa plak yang kalsifikasi dan 8 tanpa kalsifikasi. Tidak ada perbedaan bermakna tebal plak seperti terlihat pada Gambar 4.



Gambar 4. Tebal dan diameter plak pada PGK predialisis

PEMBAHASAN

IMT arteri karotis kanan maupun kiri pada penelitian ini didapatkan lebih tebal pada penderita PGK dengan eGFR < 60 ml/mnt/1,73m² dibandingkan dengan penderita yang eGFRnya ≥ 60 ml/mnt/1,73 m² walaupun secara statistik tidak bermakna, kecuali pada IMT 1 (1 cm proksimal bifurkatio) arteri karotis kiri. Hal ini mungkin disebabkan jumlah sampel yang sedikit. Derajat penurunan fungsi ginjal kemungkinan berpengaruh terhadap IMT ini. Chonchol M, dkk.¹¹ mendapatkan bahwa peningkatan IMT arteri karotis secara langsung berhubungan dengan peningkatan risiko terjadinya penyakit ginjal kronik pada orang tua. Namun ShunSzeto C, dkk.¹² pada penelitiannya terhadap 203 penderita PGK predialisis stadium 3 dan 4 mendapatkan IMT arteri karotis tidak berhubungan dengan penurunan fungsi ginjal. Pada penelitian tersebut disimpulkan bahwa IMT arteri karotis merupakan

prediktor yang kuat terhadap penyakit kardiovaskuler. Hodis HN dan kawan-kawan dalam penelitiannya dengan rerata *follow-up* 8,8 tahun mendapatkan pada setiap peningkatan 0,03 mm pertahun IMT arteri karotis, *relative risk* untuk nonfatal infark miokard atau kematian koroner adalah sebesar 2,2 dan *relative risk* untuk kejadian koroner yang lain sebesar 3,1.¹³

Pada penelitian ini IMT arteri karotis (total) didapatkan sebesar 0,7003 mm pada penderita dengan eGFR < 60 ml/mnt/1,73m² dan 0,6503 mm pada eGFR ≥ 60 ml/mnt/1,73 m². Hasil ini jauh lebih rendah daripada penelitian yang didapatkan oleh Kastarinen H¹⁴ pada 247 laki-laki dan 258 perempuan umur 40 – 62 tahun yang mendapatkan rerata IMT arteri karotis adalah 0,92 mm pada laki-laki dan 0,82 pada perempuan. Hal ini mungkin karena perbedaan karakteristik ukuran tubuh sampel dimana orang Asia umumnya lebih kecil daripada orang Eropa/Amerika.

Peningkatan kalsifikasi aterosklerosis sering didapatkan pada penderita PGK. Penelitian menunjukkan 40% penderita PGK dengan rata-rata GFR 33 ml/mnt menunjukkan adanya kalsifikasi arteri koroner dibandingkan 13% pada penderita tanpa kelainan ginjal.² Kalsifikasi bisa didapatkan pada plak aterosklerosis, lapisan media vaskular, sel otot polos dan lain-lain. Pada penelitian ini didapatkan 11 (36%) diantaranya dengan plak pada 13 lokasi dari arteri karotis dimana 5 lokasi diantaranya berupa plak yang kalsifikasi. Tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara plak pada penderita dengan eGFR < 60 ml/mnt/1,73m² dibandingkan dengan penderita yang eGFRnya ≥ 60 ml/mnt/1,73 m².

KESIMPULAN

Tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara penyakit ginjal kronis predialisis dengan beberapa parameter dari penyakit aterosklerosis arteri karotis namun didapatkan adanya kecenderungan rata-rata IMT arteri karotis yang lebih tebal pada penderita PGK predialisis dengan eGFR < 60 ml/mnt/1,73m²

dibandingkan dengan PGK yang eGFRnya ≥ 60 ml/mnt/1,73 m².

DAFTAR RUJUKAN

1. Foley RN, Partrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32(3):112-9.
2. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JFE. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007;116:85-97.
3. Manjunath G, Tighiovart H, Ibrahim H. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerosis cardiovascular outcomes in the community. *Am Coll Cardiol* 2003;41:47-55.
4. Amann K, Ritz C, Adamczak M, Ritz E. Why is coronary heart disease of uremic patients so frequent and so devastating? *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:631-40.
5. Amann K, Wanner C, Ritz E. Cross-talk between the kidney and the cardiovascular system. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2112-9.
6. Adragao T, Pires A, Lucas C. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1480-8.
7. Mizobuchi M, Tovuler D, Slatopolsky E. Vascular calcification: the killer of patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1453-64.
8. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 1999;340:14-32.
9. Baldassarre D, Amato M, Bondiolo A, Sirtori CR, Tremoli E. Carotid artery intima-media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerotic risk factors. *Stroke* 2000;31:2426-30.
10. National Kidney Foundation (NKF) Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI) advisory board: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:s1-246.
11. Chonchol M, Gnahn H, Sander D. Impact of subclinical carotid atherosclerotic on incident chronic kidney disease in the elderly. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(8):2593-8.
12. Chun Szeto C, Ming Chow K, Song Woo K. Carotid intima media thickness predicts cardiovascular diseases in Chinese predialysis patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1966-72.
13. Hodis HN, Mack WJ, Labree L. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Int Med* 1998;128:262-9.
14. Kastarinen H, Ukkola O, Antero KY. Glomerular filtration rate is related to carotid intima-media thickness in middle-aged adults. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(9):2767-72.