

Penyakit Jantung Koroner pada "Chronic Kidney Disease"

Retna Dewayani

Pada populasi normal, proses aterosklerosis terjadi selama puluhan tahun. Tetapi pada pasien-pasien usia muda dengan gagal ginjal kronik (*Chronic Kidney Disease, CKD*), telah ditemukan kelainan vaskular sebelum terjadi penyakit ginjal stadium lanjut (*end stage renal disease, ESRD*). Komplikasi kardiovaskular ini kemudian menjadi penyebab kematian utama pada pasien CKD. Maka timbullah pertanyaan: apakah pasien uremia mengalami percepatan aterosklerosis?

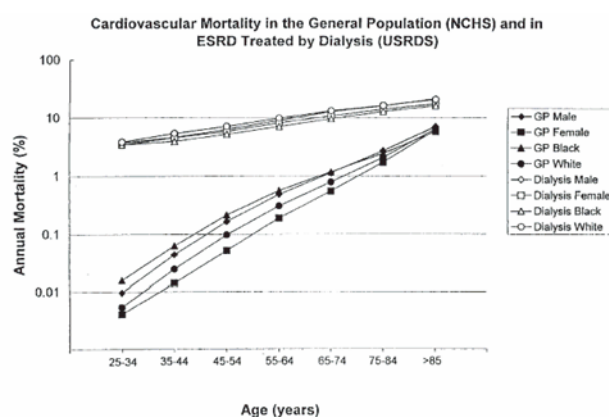
Penelitian epidemiologi klinik melaporkan angka mortalitas penyakit kardiovaskular meningkat 20 kali lebih banyak pada pasien dialisis, dibanding populasi normal; karena keterlibatan faktor risiko tradisional (*Framingham Risk Factors*) dan faktor risiko terkait uremia.

Epidemiologi

Morbiditas dan mortalitas penyakit kardiovaskular meningkat pada pasien-pasien dengan *CKD*. Penyakit kardiovaskular (*Cardiovascular Disease, CVD*) merupakan penyebab kematian utama (44% dari seluruh kematian) pada pasien-pasien dialisis. Angka

kematian kardiovaskular pada pasien-pasien dialisis jauh lebih tinggi dari populasi normal. Bahkan pada pasien-pasien dialisis kelompok usia yang lebih muda (25 - 34 tahun), risiko kematian kardiovaskular 500 kali lebih tinggi dari populasi normal, sementara pada kelompok usia 45 - 55 tahun mortalitas kardiovaskular lebih dari 50 kali dari populasi normal (**gambar 1**).¹

Pasien-pasien dialisis dengan CVD memiliki prognosis yang buruk: pada tahun kedua pasca infark, 73% pasien meninggal. Pada tahun ke 5, angka mortalitas mendekati 90%. Angka kematian kardiak 51,8% pada dua tahun dan 70% pada 5 tahun (**gambar 2**).²

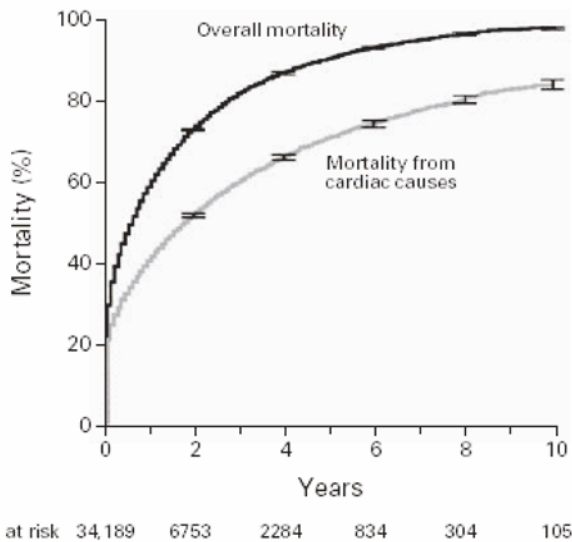


Gambar 1. Mortalitas CVD pada usia, ras dan gender pada populasi umum dan pada pasien dialisis. Mortalitas kardiovaskular disebabkan aritmia, kardiomiopati, henti jantung, infark miokard, penyakit kardiovaskular dan udem pulmonal. (dikutip dari rujukan 1)

Alamat korespondensi:

dr. Retna Dewayani
Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
Pusat Jantung Nasional Harapan Kita, Jakarta

Prevalensi penyakit kardiovaskular meningkat pada semua pasien dengan CKD. Hipertrofi ventrikel kiri (Left Ventricular Hypertrophy, LVH) meningkat sesuai dengan penurunan laju filtrasi glomerulus, dan sebanyak 30% dari pasien-pasien ESRD telah disertai dengan penyakit jantung iskemi atau gagal jantung. Pasien dengan penurunan laju filtrasi glomerulus lebih cenderung meninggal karena penyakit kardiovaskular daripada meninggal karena ESRD. Data ini mendorong agar intervensi dilakukan pada stadium CKD



Gambar 2. Perkiraan mortalitas kumulatif setelah infark miokard akut pada pasien dialisis. (dikutip dari rujukan 2)

Tabel 1. Faktor resiko kardiovaskular pada pasien-pasien dialisis

Faktor resiko tradisional	Faktor resiko terkait uremia
Gender laki	Status mikroinflamasi (CRP)
Hipertensi	Anemia
Diabetes mellitus	Hipertrofi ventrikel kiri
Kenaikan kolesterol LDL	Kelebihan (overload) garam dan air
Penurunan kolesterol HDL	Malnutrisi (hipoalbuminemia dan BMI rendah)
Kenaikan lipoprotein (a)	Kenaikan <i>stress oxidative</i>
Riwayat keluarga dengan <i>premature coronary heart disease</i>	Penurunan <i>vascular compliance</i> (arteriosklerosis)
Rokok	Hiperparatiroidisme sekunder
Status pasca menopause	Hiperfosfatemia
Hiperfibrinogenemia	
Hiperhomosistenemia	
Inaktivitas fisik	
Obesitas	

Diterjemahkan dari [3]

yang lebih awal, sebelum ESRD; yaitu upaya pencegahan dan pengobatan penyakit kardiovaskular.

Faktor Risiko PJK Pada CKD

Ada dua macam faktor risiko pada pasien-pasien dengan CKD. Pertama faktor risiko tradisional, yaitu hipertensi, merokok, diabetes, dislipidemia, LVH dan laki-laki. Meskipun pasien-pasien dengan CKD biasanya memiliki faktor risiko tradisional seperti diabetes, hipertensi dan LVH, mereka juga terpapar pada faktor risiko kedua, yaitu nontradisional yang berhubungan dengan uremia. Faktor risiko ini meningkat sejalan dengan penurunan fungsi ginjal, dan bertanggung jawab pada *onset* ataupun progresifitas penyakit kardiovaskular: beban volume dengan konsekuensi hipertensi, anemia, metabolisme kalsium-fosfat, akumulasi toksin uremia (*advanced glycation end-products, asymmetric dimethyl arginine, homocystein*), dan proses inflamasi kronik (tabel 1). Semua faktor risiko ini akhirnya berakibat pada kegagalan ventrikel kiri karena hipertrofi miokard dan/ atau iskemi, yang berlanjut pada dilatasi jantung dan kegagalan pompa jantung.³

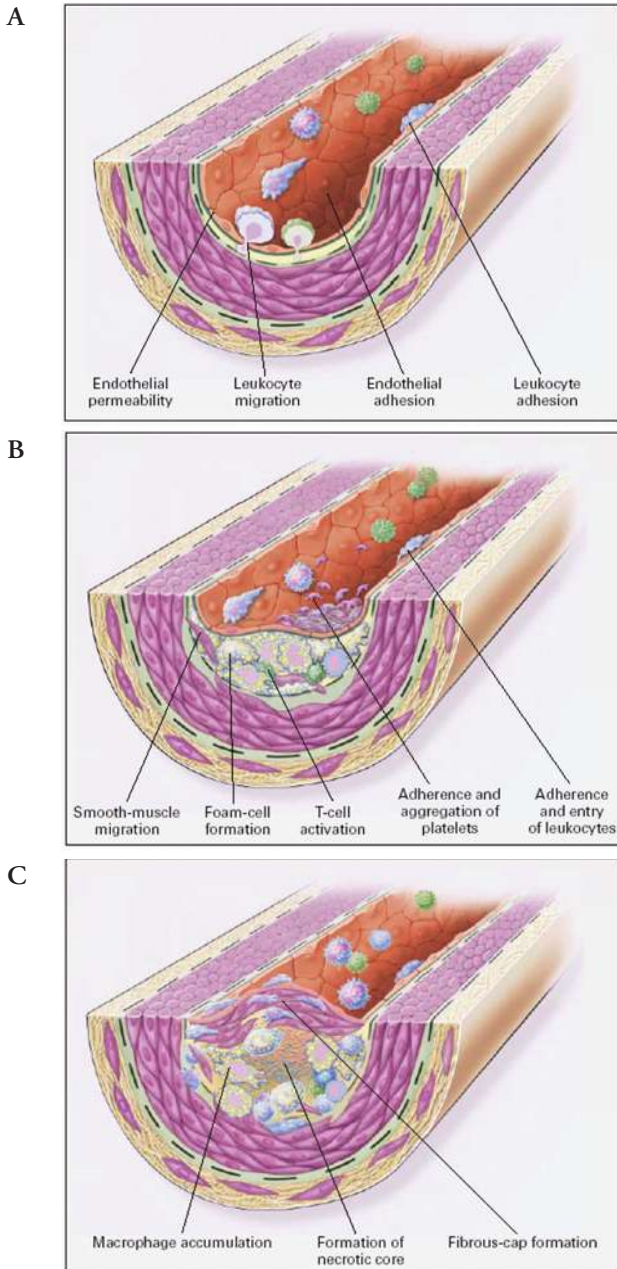
Patoanatomi dan Patofisiologi

I. Aterosklerosis pada individu normal

Perubahan paling awal yang mendahului lesi aterosklerosis adalah *disfungsi endotel*. Perubahan-perubahan ini adalah meningkatnya permeabilitas endotel terhadap lipoprotein dan konstituen plasma, adesi leukosit, adesi endotel dan migrasi leukosit ke dalam dinding arteri. Ketiga proses ini dibantu oleh mediator inflamasi seperti *nitric oxide*, prostasiklin, *platelet-derived growth factor* (PDGF), angiotensin II, endotelin, oxLDL, interleukin-8, PDGF, selectin, *macrophage colony-stimulating factor* dan osteopontin (gambar 3A).⁴

Pembentukan fatty streak. Lesi pertama aterosklerosis, yaitu penumpukan lipoprotein dalam intima. Lipoprotein berikatan dengan matriks ekstraselular, yaitu proteoglikan. Kemudian lipoprotein teroksidasi dan menyetuskan respon inflamasi lokal. Leukosit masuk setelah sebelumnya terjadi adesi leukosit pada endotel. Terjadi penumpukan monosit dan limfosit pada *fatty streak*, monosit berdiferensiasi menjadi makrofag dan memakan lipoprotein, kemudian menjadi *foam cell* (gambar 3B).⁵

Terjadi migrasi sel otot polos kedalam intima, dan bersama matriks ekstraselular membentuk *fibrous cap* yang melindungi *lipid core* yang berisi makrofag. Lama kelamaan sel makrofag mati dan kandungan lipid masuk kedalam ruang ekstraselular (gambar 3C).

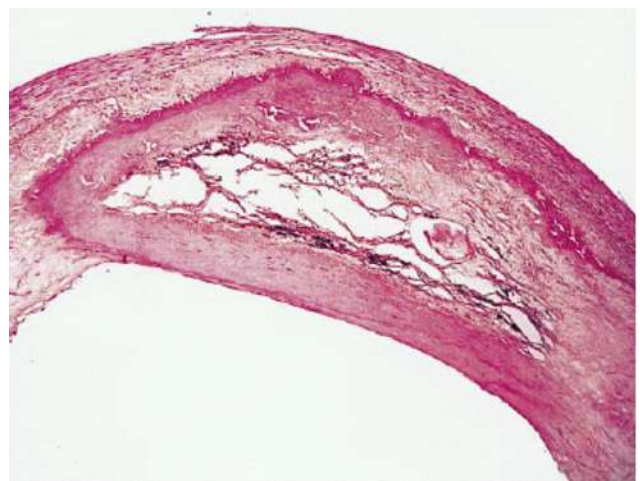


Gambar 3. Proses Atherosklerosis (dikutip dari rujukan 4)
 A. Disfungsi endotel
 B. Pembentukan *fatty streak*
 C. Pembentukan *fibrous cap*

2. Morfologi plak aterosklerosis pada pasien-pasien CKD

Schwarz dkk.⁶ menemukan perbedaan mencolok antara morfologi plak koroner ketika membandingkan pasien uremi dan kontrol. Pada pasien uremi terdapat plak dengan tingkat kalsifikasi tinggi dan empat kali lebih sering ditemukan pada pasien uremi daripada kontrol (gambar 4). Dari analisis sinar X, diketahui bahwa pada plak yang terkalsifikasi mengandung kristal hidroksiapatit dan kalsium-fosfat, tapi bukan kristal kalsium oksalat. Ini mendukung kesimpulan dari analisis 7096 pasien-pasien dialisis, bahwa hiperfosfatemia merupakan prediktor independen untuk seluruh kematian dan terutama kematian yang disebabkan oleh penyakit koroner.⁷ Beratnya kalsifikasi pada plak juga menjelaskan mengapa sering terjadi reoklusi setelah tindakan *percutaneous transluminal coronary angioplasty* (PTCA).

Pada pasien ESRD, tunika media lebih tebal dibandingkan kontrol. Sebaliknya, ketebalan intima dan luas plak tidak berbeda pada kedua kelompok (gambar 5). Yang menarik adalah lumen pembuluh lebih kecil pada pasien dengan ESRD. Ini menunjukkan bahwa, pada pasien uremi berbeda dengan kontrol, pada populasi normal terjadi remodeling arteri koroner yang konsentrik yaitu terjadi penebalan intima menuju kedalam lumen, sehingga arteri koroner menyempit dan aliran darah terganggu. Yang menyebabkan ruptur plak koroner adalah angiogenesis pada lapisan



Gambar 4. Plak arteri koroner pada pasien uremik dengan kalsifikasi moderat. Pewarnaan Kossa; pembesaran 1:100. (dikutip dari rujukan 6)

adventisia arteri koroner, yang kemudian menyebabkan hematoma intramural dan pecahnya *fibrous cap*. Tetapi sampai saat ini belum diketahui bagaimana mekanisme ruptur plak pada pasien uremi.

Ruptur plak tidak berhubungan dengan besarnya plak yang dapat menyebabkan stenosis, tetapi berhubungan dengan kondisi plak yang lembut, mudah ruptur dan terinflamasi, yang disebut *vulnerable plaque*. Biasanya plak ini tidak membuat stenosis yang signifikan sehingga sulit menentukan plak yang *vulnerable* hanya dari angiografi.⁸

Loree dkk.⁶ mengajukan konsep bahwa, terdapat peningkatan tekanan dinding *l wall stress* pada titik transisi dari plak yang terkalsifikasi ke endotel non-aterosklerotik disebelahnya. Zona transisi ini dapat robek bila timbul vasokonstriksi paradoks. Endotel pada plak aterosklerosis sudah rusak, sehingga tidak memproduksi *nitric-oxide* yang berfungsi untuk dilatasi arteri, hal ini menyebabkan vasodilatasi paradoks. Pada pasien uremi terdapat peningkatan aktivitas simpatis dan konsentrasi katekolamin. Baik vasokonstriksi paradoks dan vasokonstriksi yang disebabkan oleh peningkatan katekolamin dapat menyebabkan ruptur plak.

3. Toleransi Iskemi pada pasien CKD

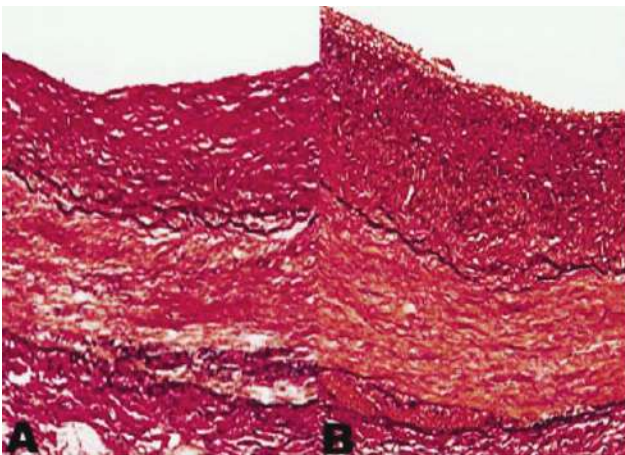
Pasen yang menjalani dialisis kronik dan mengalami infark miokard akut memiliki mortalitas yang tinggi.² Prognostik yang buruk ini tidak hanya terlihat pada

pasen-pasen dalam dialisis; tapi juga pada CKD yang belum menjalani dialisis dan bahkan pada pasen dengan serum kreatinin yang meningkat. Sehingga bisa disimpulkan bahwa, pasen-pasen uremia tidak hanya terancam oleh plak koroner saja, tetapi juga oleh reaksi abnormal jantung dalam menghadapi iskemi. Amann dkk.⁹ melakukan studi eksperimental pada tikus uremi dan non uremi yang dilakukan ligasi koroner, infark lebih luas terjadi pada tikus uremi dibandingkan kontrol.

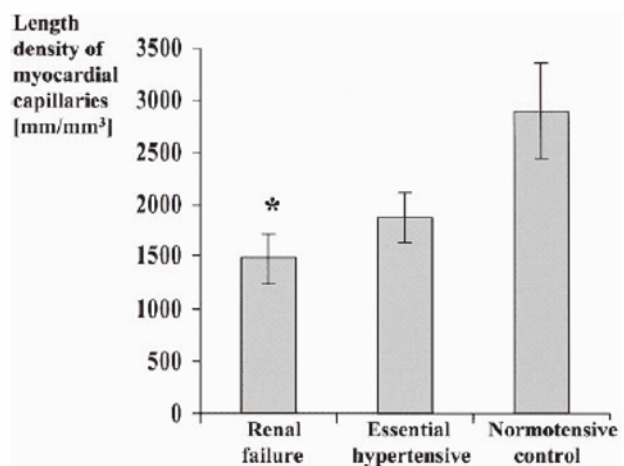
Toleransi iskemi jantung berkurang pada pasen uremi karena tiga hal: 1) Kelainan mikro-vaskular, 2) kelainan metabolisme jantung dan 3) overaktivitas simpatis.

A. *Kelainan mikrovaskular*. Berkurangnya densitas panjang kapiler jantung pasen-pasen uremi (**gambar 6**). Dengan kata lain, pertumbuhan kapiler tidak dapat mengejar pertumbuhan hipertrofi kardiomiosit (sel jantung). Karena tidak seimbang antara kardiomiosit dan kapiler, jarak yang harus ditempuh oksigen untuk berdifusi dari lumen kapiler ke dalam kardiomiosit meningkat. Hal ini menyebabkan hipoksia kardiomiosit bila suplai oksigen berkurang. Pada pasen uremi juga terjadi penebalan dinding pembuluh pasca koroner dalam miokard akibat hiperplasi dan hipertrofi. Hal ini menghambat vasodilatasi saat kebutuhan oksigen meningkat, mekanisme ini dikenal sebagai *'sindrom X'* pada pasen hipertensi non uremi.

B. *Gangguan metabolisme jantung*. Pada tikus uremia, *uptake* glukosa berkurang (**gambar 7**).⁹



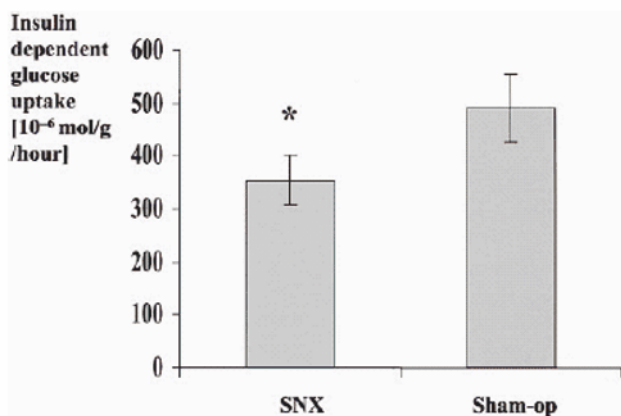
Gambar 5. Potongan lintang arteri koroner pada kontrol (A) dan pada pasen dengan ESRD (B). Perhatikan penebalan tunika media dan intima pada pasen ginjal. Pewarnaan Elastica-van-Gieson; pembesaran 1:200 [6]



Gambar 6. Densitas panjang kapiler miokard pada pasen-pasen uremia, hipertensi dan normotensi. *P<0,001 vs pasen dengan hipertensi esensial dan normotensi [9].

Kelainan ini dibarengi dengan berkurangnya ekspresi *insulin-sensitive Glut-4 transporter* pada membran plasma kardiomyosit pada tikus uremi. Mengapa ini penting? Dalam kondisi hipoksia, jantung tidak dapat memproduksi ATP dengan oksidasi mitokondria. Sehingga ATP diproduksi melalui glikolisis. Reaksi ini membutuhkan banyak suplai glukosa, dan pada kardiomyosit yang uremik terdapat kerusakan pada *insulin-dependent glucose entry*. Pada studi DIGAMI dikatakan bahwa, pemberian insulin dan glukosa sangat bermanfaat pada pasien diabetes yang mengalami infark miokard.¹⁰ Kebutuhan akan glukosa dan insulin pada infark tidak hanya terbatas pada pasien diabetes. Laporan dari Belgia, tentang pemberian insulin pada pasien yang dirawat di ruang intensif sangat bermanfaat, terutama pada mereka yang menderita gagal ginjal akut.¹¹

- C. **Aktivitas simpatik.** Kemoreseptor dan baroreseptor teraktivasi pada ginjal yang rusak, bahkan ketika GFR masih normal.¹² Sinyal dari kedua reseptor berjalan ke hipotalamus di mana noradrenalin meningkat, menyebabkan peningkatan lalulintas simpatik eferen dan meningkatkan tonus simpatis. Overaktivitas simpatik akan meningkatkan inotropik dan kebutuhan oksigen. Overaktivitas simpatik tidak diinginkan pada pasien infark miokard dengan uremia,² selain meningkatkan inotropik, peningkatan aktivitas simpatik juga dapat menimbulkan aritmia. Sehingga disarankan pemberian carvedilol untuk menurunkan morbiditas dan meningkatkan kinerja jantung pada pasien dialisis dengan gangguan fungsi jantung.¹³



Gambar 7. *Insulin-mediated glucose uptake* pada jantung tikus yang telah dilakukan nefrektomi subtotal (SNX) dan operasi sham (sham-op) [9]

4. Percepatan aterosklerosis pada pasien CKD

Pada otopsi pasien uremik banyak ditemukan lesi aterosklerotik. Tingginya kekerapan lesi koroner maupun kejadian koroner telah dibuktikan pada observasi klinis. Observasi yang dilakukan di Massachusetts¹⁴ atas 39 pasien usia muda dengan ESRD yang akan dilakukan dialisis memperlihatkan bahwa, kalsifikasi arteri koroner telah terjadi pada populasi ini. Pada penelitian lain¹⁵ yang dilakukan di Heidelberg, terjadi lesi koroner lanjut pada pasien *childhood-onset* CKD. Tetapi apakah hal ini merupakan percepatan aterosclerosis ataukah ini disebabkan oleh tingginya faktor resiko pada pasien uremik?

Amann dkk⁹ melakukan eksperimen dengan model tikus uremia, yaitu tikus dengan karakter terdapat stres oksidatif dan terbentuknya *end glycation end-product* (AGE) dan terjadi aterosklerosis spontan. Tikus-tikus ini dibagi dalam tiga kelompok dan dilakukan tiga perlakuan: (1) operasi sham, (2) uninefektomi dan (3) nefektomi subtotal. Pada tikus yang dilakukan nefektomi subtotal, terlihat plak pada aorta torakalis makin membesar. Ini membuktikan bahwa, pada keadaan uremik terjadi percepatan pertumbuhan plak.

Plak yang terlihat setelah nefektomi subtotal mengandung *foam cell*. Plak tersebut mengandung lebih banyak nitrotirosin (suatu oksidatif stres), AGE reseptor (RAGE), bukti adanya aktivasi sel endotel, osteopontin, kolagen IV dan lain-lain. Dan pada bagian lain dari intima aorta yang tidak terjadi aterosklerosis juga mengandung banyak nitrotirosin, membuktikan adanya nitroksidasi dari sel endotel. Hal ini membuktikan adanya peran penting stres oksidatif dan *nitric oxide* pada aterosklerotik yang terjadi pada pasien uremik.

Pada penelitian ini juga menarik dilihat bahwa, terjadi percepatan pertumbuhan plak pada tikus yang hanya dilakukan uninefektomi (gambar 8). Disimpulkan bahwa, pertama, plak arteriosklerotik tumbuh lebih cepat pada kondisi uremia, dan kedua, proses ini muncul sangat dini pada penyakit ginjal.

Pendapat ini juga didukung oleh Gradaus¹⁶ dkk yang melakukan observasi angiografi pada pasien-pasien ESRD. Pada 17 dari 26 pasien dialisis, pada angiografi awal ditemukan penyempitan lumen > 50%. Pada follow-up 12 – 60 bulan, pada 62% pasien terlihat progresifitas PJK atau lesi baru. Bila dibandingkan dengan populasi kontrol, yaitu pasien PJK yang tidak dilakukan intervensi (angioplasti atau bedah pintas koroner), terbukti progresifitas PJK pada pasien ESRD lebih cepat dibandingkan populasi kontrol.

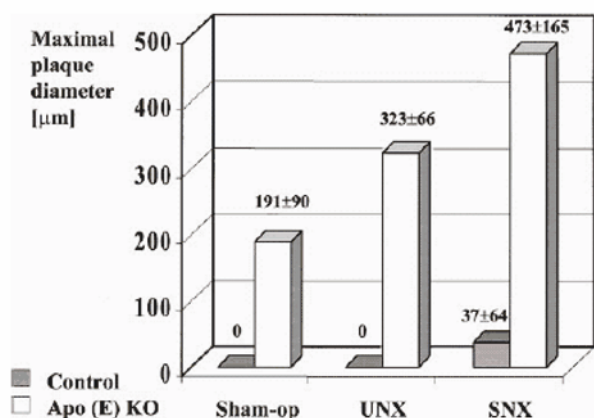
Progresivitas PJK pada pasien ESRD dapat dijelaskan sebagai berikut. Pada pasien ESRD dan CKD terjadi hipertriglisieridemia dan HDL kolesterol rendah.^{17,18} Selain itu terdapat peningkatan LP(a) dan hiperhomosisteinemia, yang merupakan prediktor independen untuk kejadian kardiovaskular. Pada pasien dengan dialisis kronik juga terjadi peningkatan kadar plasma *C-reactive protein* (CRP), yang merupakan prediktor mortalitas kardiovaskular pada populasi umum.

Manifestasi Klinis, Diagnosis dan Manajemen

I. Toksin uremia dan penyakit kardiovaskuler

Azotemia adalah kondisi dimana produk pembuangan nitrogen tertahan karena insufisiensi ginjal.¹⁹ *Uremia* adalah sindrom klinis dan laboratorium yang mencerminkan disfungsi seluruh sistem sebagai akibat dari CKD.¹⁹ *Uremia* adalah kondisi dimana insufisiensi ginjal sudah pada tahap lanjut ketika gangguan sistem multiorgan menjadi kompleks dan bermanifestasi klinis. Kelainan yang terjadi disebabkan oleh retensi *end product* dari metabolisme yang seharusnya diekskresikan dalam urin. *Toksin uremi* adalah produk samping dari metabolisme protein dan asam amino. Ada banyak sekali zat dalam tubuh, sehingga toksin uremi harus memenuhi kriteria toksikologi sebagai berikut:²⁰

- Agen kimia atau biologi yang dapat membuat respons.



Gambar 8. Pengukuran secara kuantitatif plak aorta pada tikus uremi (Apo (E) KO) dan kontrol setelah dilakukan operasi sham (sham-op), uninefektomi (UNX), nefektomi (SNX). [9]

- Berinteraksi dengan sistem biologis dan membuat respons biologis
- Respons yang dihasilkan merugikan sistem biologis.

Selain itu toksin uremi harus memenuhi kriteria sebagai berikut:

- Senyawa tersebut harus dapat diidentifikasi secara kimia, secara kuantitatif dan akurat dari cairan tubuh
- Kadar senyawa tersebut dalam plasma harus lebih tinggi pada pasien uremik dari pasien non-uremik
- Pada konsentrasi tinggi harus berhubungan dengan gejala uremia yang berkurang atau hilang bila konsentrasinya dikurangi.

Berdasarkan karakteristik fisika-kimianya, toksin uremia dapat dibagi menjadi: (i) kecil, senyawa larut dalam air (<500 Da, urea prototipe); (ii) yang lebih besar disebut molekul sedang (>500Da, mikroglobulin-b₂ prototipe); dan (iii) solute yang terikat dengan protein.²¹

Kalsium-fosfat-hormon paratiroid

Hiperfosfatemia dan peningkatan produk kalsium-fosfat berperan dalam kalsifikasi vaskuler pada pasien-pasien uremia. Dengan menggunakan *electron beam computed tomography* (EBCT) terlihat adanya hubungan antara hiperfosfatemia dan kalsium-fosfat dengan penumpukan kalsium di arteri koroner, katup mitral dan aorta pada pasien ESRD.¹⁴ Hiperfosfatemia terjadi karena kegagalan ekskresi fosfat pada pasien dengan penurunan fungsi ginjal. Biasanya baru terlihat bila laju filtrasi glomerulus dibawah 25 mL/mnt.²²

Hiperparatiroidisme sekunder biasa terjadi pada pasien dialisis. Hiperfosfatemia menurunkan konsentrasi kalsium terionisasi dengan cara berikatan langsung dengan kalsium. Kadar fosfat yang tinggi merangsang proliferasi sel paratiroid, sintesis dan sekresi hormon paratiroid (PTH) secara langsung dan tidak langsung melalui penurunan kalsitriol serum, penurunan kadar kalsium yang terionisasi, dan penurunan resistensi otot terhadap PTH (gambar 9).²³ Tingginya PTH menyebabkan osteitis fibrosa dan berkurangnya massa tulang karena kalsium berikatan dengan fosfat. Kadar fosfat serum yang melewati 5,5 mg/dL dan produk kalsium-fosfor lebih dari 55 mg²/dL² meningkatkan mortalitas kardiovaskular.¹⁰

Homosistein

Homosistein (Hcy) adalah asam amino yang mengandung sulfur, merupakan produk demetilasi

metionin. Hiperhomosisteinemia dapat disebabkan oleh defisiensi vitamin B6, B12 atau asam folat. Pada beberapa kepustakaan homosistein, dikatakan sebagai faktor resiko non tradisional untuk penyakit kardiovaskular dan meningkatkan mortalitas PJK.^{24,25}

Kadar serum total Hcy pada pasien-pasien CKD meningkat dua sampai empat kali diatas normal. Hiperhomosisteinemia juga dikatakan sebagai faktor risiko kardiovaskular utama pada ESRD. Hcy berperan dalam aterosklerosis melalui empat cara, yaitu meningkatkan proliferasi sel otot polos pembuluh darah, merusak endotel arteri, mengganggu faktor pembekuan dan oksidasi LDL .

Kadar Hcy dapat diturunkan dengan konsumsi asam folat, vitamin B6, dan/atau vitamin B12. Untuk menurunkan Hcy pada pasien-pasien ESRD dibutuhkan dosis vitamin yang lebih tinggi daripada populasi normal. Tetapi sampai sejauh ini bukti klinis langsung akan manfaat penurunan kadar Hcy pada uremia belum ada.

Advanced Glycation End Products (AGEs)

AGEs merupakan hasil dari modifikasi ireversibel asam amino, protein maupun peptida oleh karbohidrat dan metabolit lain. Pada diabetes senyawa ini merupakan akibat dari konsentrasi glukosa yang tinggi, pada uremia sumber alternatif AGE berasal dari stres oksidatif dan karbamoilasi.²⁶

AGEs menginduksi inflamasi pada penelitian in vitro. AGE menyebabkan reaksi inflamasi pada

monosit dengan induksi interleukin-6, *tumor necrosis factor-a* (TNF- α), interferon-g. AGE dapat bereaksi dan menghambat *nitric oxide*, faktor antiproliferatif dan anti agregasi.

AGE meningkat pada gagal ginjal, diabetes dan proses penuaan, yang bertanggung jawab terhadap perusakan jaringan dan gangguan fungsional. Ekspresi reseptor spesifik AGE (RAGE) meningkat pada pasien dengan uremi moderat.

Konsentrasi serum AGE lebih tinggi pada pasien-pasien ESRD dengan dialisis kronik tanpa diabetes dari pasien diabetes non uremi; pada populasi uremi, kadar AGE tidak tergantung pada status glikemi.

Asymmetric dimethylarginine (ADMA)

ADMA adalah arginin analog yang berkompetensi dengan L-arginin untuk menghambat produksi *nitric oxide*. Kadar ADMA meningkat pada CKD, dan ditemukan paling tinggi pada pasien-pasien ESRD. Pada pasien uremi terdapat hubungan antara peningkatan kadar ADMA dan ketebalan intima arteri karotis.

Stres oksidatif dan penyakit kardiovaskular pada CKD

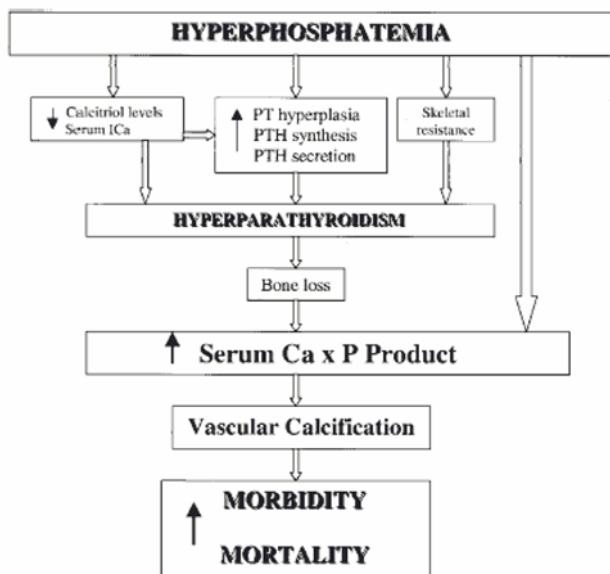
Stres oksidatif muncul bila ada ketidak seimbangan antara pembentukan ROS (*reactive oxygen species*) dan anti oksidan. ROS (seperti, peroksida hidrogen [H₂O₂], radikal bebas seperti superoksid [O₂⁻], radikal hidroksil [OH]) terus menerus dibentuk oleh tubuh sebagai mekanisme pertahanan terhadap sel tumor dan patogen. Untuk mengatasi efek toksik ROS, muncul mekanisme pertahanan lain yang disebut antioksidan. Vitamin E, vitamin C, selenium dan zinc merupakan antioksidan non enzimatik, sedangkan *superoxide dismutase* dan *glutathione peroxidase* adalah antioksidan enzimatik. Oksidatif stres berperan dalam pembentukan atheroma, karena mengoksidasi LDL menjadi ox-LDL yang ditemukan dalam plak atherom.

Stres oksidatif meningkat pada pasien CKD dan pasien-pasien dialisis. Peningkatan stres oksidatif lebih nyata pada pasien-pasien dialisis dengan penyakit kardiovaskular dari pada pasien-pasien dialisis tanpa penyakit kardiovaskuler. Pada proses dialisis antioksidan akan terbuang dan terbentuk ROS, karena penggunaan dialiser yang tidak kompatibel.²⁷

2. Penegakan Diagnosis PJK pada CKD

Metoda non invasif

Gejala angina pektoris pada pasien CKD seringkali



Gambar 9. Efek samping hiperfosfatemia pada gagal ginjal [23].

mengacaukan diagnosis. 30 – 50% pasien DM yang akan dilakukan inisiasi hemodialisa dan tidak memiliki gejala iskemi ternyata pada screening angiografi memiliki penyempitan koroner > 50%. Sebaliknya, 25% pasien ESRD yang mengeluh angina, pada angiografi tidak terdapat stenosis koroner yang bermakna, tetapi sebenarnya sudah ada kelainan mikrovaskular.

EKG tidak dapat digunakan untuk mendeteksi iskemi, karena biasanya pada pasien CKD sudah ada perubahan EKG karena hipertrofi ventrikel kiri, kelainan elektrolit atau perikarditis uremik.

Dipyridamole stress scintigraphy dan *Dobutamine Stress Echo* dapat digunakan sebagai metoda non invasif untuk skrining pasien PJK.

Angiografi koroner

Merupakan baku emas untuk diagnosis PJK. Pada gagal ginjal, resiko periprocedural meningkat. Kontras yang digunakan merupakan risiko tinggi terjadinya gagal ginjal. Sebagai pencegahannya, sebelum dilakukan prosedur sebaiknya dilakukan hidrasi. Pada pasien CKD, terutama pada pasien diabetes dan gagal jantung, dapat terjadi udem paru saat dilakukan ventrikulografi. Angiografi tidak dapat dilakukan sebagai metode skrining, kateterisasi hanya dilakukan pada pasien dengan risiko tinggi CAD dan bagi mereka yang akan dilakukan revaskularisasi.

3. Manajemen PJK pada CKD

Terapi medik

Modifikasi faktor resiko secara lebih agresif (diabetes, hiperlipidemia, stop rokok, dsb) dengan cara perubahan pola hidup, intervensi diet dan penggunaan obat-obatan. Prinsip pengobatan pasien PJK dengan CKD sama dengan pasien PJK tanpa CKD : pemberian anti platelet (lebih disarankan tiklopidin atau klopidogrel) dan beta bloker sebagai pengobatan standar. Bila terdapat gejala angina dapat diberikan kalsium antagonis atau nitrat. Kebanyakan obat-obatan ini tidak memerlukan penyesuaian dosis. Statin merupakan terapi pilihan untuk hiperkolesterolemia.

Ada beberapa terapi spesifik pada pasien uremi, yaitu pembatasan asupan garam, penggunaan diuretik dan dialisis untuk mengatasi hipervolemia. Koreksi anemia dengan target hematokrit 30 – 35%. Dan mengatasi hiperfosfatemia dengan restriksi asupan fosfat 1g/kg/hari dan konsumsi kalsium karbonat 13 g perhari sebagai *phosphate binder*.

Revaskularisasi

Bedah pintas koroner. Mortaliti perioperatif pada pasien CKD sekitar 9%, tiga kali lebih tinggi dari populasi non CKD. Survival 5 tahun setelah dilakukan operasi 65%, lebih buruk dibandingkan dengan populasi non uremik, yaitu 90%. Buruknya prognosis pada pasien CKD disebabkan oleh kondisi yang menyertai CKD: hipertrofi ventrikel kiri, disfungsi ventrikel kiri, ketidak seimbangan elektrolit, dan kalsifikasi koroner dan miokard.

Angioplasti (PTCA). Pada pasien CKD, angka keberhasilan angioplasti lebih rendah dan komplikasi lebih besar. Ada beberapa faktor penyebabnya, diantaranya adalah lesi lebih kompleks, lebih difus, kalsifikasi lebih berat dan diameter pembuluh lebih kecil. Angka restenosis tinggi, mencapai 60%.

Ringkasan

Morbiditas dan mortalitas penyakit kardiovaskuler pada pasien-pasien dengan CKD sangat tinggi. Pada tinjauan pustaka ini telah diajukan bukti eksperimental tentang terjadinya aterogenesis pada pasien gagal ginjal. Proses ini sudah berlangsung sejak awal terjadinya kelainan ginjal. Dengan demikian seharusnya pencegahan aterosklerosis dapat dilakukan lebih dini.

Selain faktor risiko tradisional untuk PJK, faktor resiko baru yang berhubungan dengan uremia telah ditemukan, salah satunya adalah hiperfosfatemia. Mediator-mediator inflamasi yang memegang peran penting dalam proses aterosklerosis menjadi lebih aktif dengan adanya toksin uremi, seperti homosistein, AGEs dan ADMA. Stres oksidatif yang mengoksidasi LDL juga meningkat pada pasien gagal ginjal. Toksin uremi dan stres oksidatif kini merupakan faktor risiko non tradisional yang dapat diintervensi, namun masih dibutuhkan studi yang lebih besar untuk menilai pengaruh asupan suplemen terhadap morbiditas dan mortalitas penyakit jantung.

Masalah besar yang dihadapi pasien gagal ginjal adalah toleransi jantung terhadap iskemi sangat rendah, karena telah terjadi kerusakan pada mikrovaskular, kegagalan adaptasi metabolik dan aktivitas simpatis yang tinggi. Penegakan diagnosis PJK pada pasien CKD menghadapi masalah cukup besar, karena selain gejala iskemi yang tidak jelas, metode invasif untuk memastikan diagnostik menggunakan kontras yang berbahaya. Sehingga perlu dilakukan stratifikasi risiko pada pasien CKD pada PJK. Hanya pada yang berisiko

tinggi saja dilakukan angiografi koroner. Pada risiko sedang dilakukan *dobutamine stress echo* atau *dipyridamole stress scintigraphy* untuk menyingkirkan PJK, namun bila hasilnya positif iskemi maka angiografi harus dilakukan untuk tindakan selanjutnya.

Baik angioplasti maupun bedah pintas koroner memiliki angka keberhasilan dan survival yang rendah. Untuk itu perlu dinilai manfaat-resiko yang lebih teliti dalam menentukan tindakan pada pasien dengan CKD.

Daftar Pustaka

1. Levey AS, Eknoyan G. Cardiovascular disease in chronic renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:828-833.
2. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ: Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N Engl J Med* 1998;339:799-805.
3. Locatelli F, Covic A, Chazot C, Leunissen K, Luno J, Yaqoob M. Hypertension and cardiovascular risk assessment in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1058 – 1068.
4. Ross R. Atherosclerosis – An Inflammatory Disease. *N Engl J Med* 340:115, 1999.
5. Libby P. The Pathogenesis of Atherosclerosis. In *Harrison's Principles of Internal Medicine 15th edition* Editor: Eugene Braunwald et al. McGraw-Hill: New York. 2001;1414-1429.
6. Schwarz U, Buzello M, Ritz E et al. Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:218-223.
7. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients; a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:607-617.
8. Naghavi M, Libby P, Falk Erling, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient. A call for new definition and risk assessment strategies: Part I. *Circulation*. 2003;108:1664-1672.
9. Amann K, Ritz C, Adamczak M, Ritz E. Why is coronary heart disease of ureaemic patients so frequent and so devastating? *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:631-640.
10. Malmberg K. Prospective randomized study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ* 1997; 314: 1512-1515.
11. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients *N Engl J Med* 2001;345: 1359-1367.
12. Rump LC, Amann K, Orth S, Ritz E. Sympathetic overactivity in renal disease: a window to understand progression and cardiovascular complication of uraemia? *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:1735-1738.
13. Cice G, Ferrara L, Di Benedetto A et al. Dilated cardiomyopathy in dialysis patients – beneficial effects of carvedilol: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2001;37: 407-411.
14. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, Wang Y, Chung J, Emerick A, Greaser L, Elashoff RM, Salusky IB. Coronary-artery calcification in young adults with ESRD who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342:1478-83.
15. Oh J, Wunsch R, Turzer M et al. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation* 2002;106: 100-105.
16. Gradaus F, Ivens K, Peters AJ, Heering P, Schoebel FC, Grabenses B, Strauer BE. Angiographic progression of coronary artery disease in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1198-1202
17. Oda H, Keane WF. Lipid abnormalities in end stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 Suppl 1:45-9
18. Rajman I, Harper L, McPake D, Kendall MJ, Weeler DC. Low-density lipoprotein subfraction profiles in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:2281-7.
19. Skorecki K, Green J, Brenner BM. Chronic Renal Failure. In *Harrison's Principles of Internal Medicine 15th edition* Editor: Eugene Braunwald et al. McGraw-Hill: New York. (2001) 1414-1429.
20. Vanholder R, Argiles A, Baurmeister U et.al. Uremic Toxicity: present state of the art. *Int J Artif Organs* 2001;24:695-725.
21. VanHolder R, De Smet R. Pathophysiologic Effects of Uremic Retention Solutes. *J Am Soc Nephrol*, 1999; 10: 1815-1823.
22. Pollak MR, Yu ASL. Clinical Disturbance of Calcium, Magnesium, and Phosphate Metabolism. Dalam *Brenner & Rector's The Kidney*. Seventh edition. Editor : Barry M. Brenner. Saunders, The Curtis Center, Philadelphia, 2004.
23. Cozzolino M, Dusso AS, Slatopolsky E. Role of Calcium-Phosphate Product and Bone-Associated Protein on Vascular Calcification in Renal Failure. *J Am Soc Nephrol* 2001;12: 2511-2516.
24. Auer J, Berent R, Eber B. Homocysteine and Risk of Cardiovascular Disease. *J Clin Basic Cardiol* 2001; 4: 261.
25. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, et al. Plasma Homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997;337:230-6.
26. Vanholder R, Glorieux G, Lameire N and for the European Uremic Toxin Work Group (EUTox). Uraemic toxins and cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:463-466.
27. McMahon LP, Parfrey PS. Cardiovascular Aspects of Chronic Kidney Disease. Dalam *Brenner & Rector's The Kidney*. Seventh edition. Editor : Barry M. Brenner. Saunders, The Curtis Center, Philadelphia, 2004.
28. Elsner D. How to diagnose and treat coronary artery disease in the ureaemic patient: an update. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:1103-1108.