



Peran Mikrobiota Usus dan
Short Chain Fatty Acid (SCFA)
pada *Inflammatory Bowel*
Disease (IBD)

1

Aplikasi Pemeriksaan *Placental*
Growth Factor (PLGF) Sebagai
Prediksi Preeklamsia
Pada Trimester Pertama
Kehamilan

4

hs-CRP dan Terapi Eritropoietin
pada pasien Hemodialisis

6



INFORMASI LABORATORIUM

ISSN 0854-7165 | No. 3/2023

PERAN MIKROBIOTA USUS DAN *SHORT CHAIN FATTY ACID* (SCFA) PADA *INFLAMMATORY* *BOWEL DISEASE* (IBD)

PENDAHULUAN

Tubuh manusia, termasuk usus, kulit dan jaringan mukosa lainnya memiliki koloni mikroorganisme yang sangat banyak, yang dikenal sebagai mikrobiota. Hasil studi mikrobiota yang terbaru mengungkapkan bahwa mikrobiota usus, tidak bersifat pasif, melainkan berdampak aktif terhadap berbagai fungsi inang, termasuk ritme sirkadian, respons nutrisi, metabolisme dan imunitas. Mikrobiota pada manusia terdiri dari 100-1000 triliun mikroorganisme. Mikrobiota tersebut termasuk bakteri, virus, protozoa, dan jamur. Bakteri merupakan mikroorganisme yang paling melimpah, dengan kepadatan 10¹¹-10¹² sel/ml. Lebih dari 99% bakteri termasuk filum *Firmicutes*, *Bacteroides*, *Proteus*, dan *Actinomyces*, dimana *Firmicutes* dan *Bacteroides* mendominasi flora usus inang yang sehat (1,2).

Mikrobiota usus dapat menguraikan karbohidrat dan oligosakarida yang tidak dapat dicerna dalam makanan

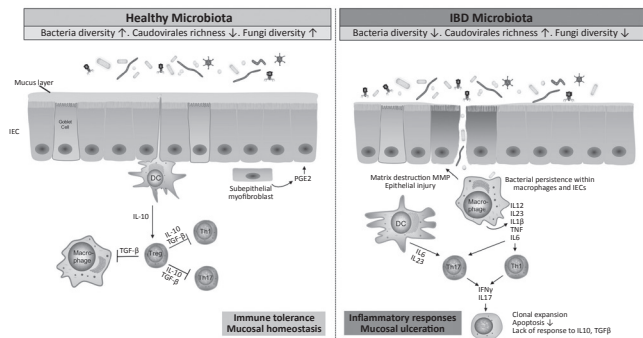
dan mensintesisnya menjadi *Short Chain Fatty Acid* (SCFA) atau asam lemak rantai pendek, seperti asam butirat, asam propionat, dan asetat, serta menyediakan energi untuk epitel usus. Bakteri yang menguntungkan memiliki peran immunosupresif dengan mengatur sel imun inang, sedangkan bakteri yang bersifat patogen dapat menginduksi sitokin inflamasi melalui interaksi sel imun atau metabolitnya untuk menginisiasi kerusakan usus. Inflamasi yang disebabkan oleh disbiosis bakteri patogen dapat memicu berbagai jenis penyakit, termasuk *Inflammatory Bowel Disease* (IBD) (3,4).

IBD dianggap sebagai hasil interaksi antara inang dan mikroorganisme, termasuk mikrobiota usus, respon imun abnormal, dan mukosa usus yang rusak. Oleh karena itu, keseimbangan mikrobiota usus dalam aspek komposisi, keanekaragaman dan aktivitas dari mikrobiota usus memiliki peran dalam perkembangan penyakit IBD (3).

MIKROBIOTA USUS DALAM PATOGENESIS IBD

IBD termasuk *Crohn's Disease* (CD) dan *Ulcerative Colitis* (UC) diyakini sebagai akibat dari respon imun yang tidak sesuai terhadap mikrobiota usus pada individu yang rentan secara genetik. Studi etiologi terkait IBD melaporkan beberapa faktor utama, yaitu genetik inang dan respons imun,

mikrobiota usus, serta pemicu eksternal dari lingkungan. Disbiosis mikrobiota usus secara konsisten berasosiasi dengan IBD. Mekanisme mikrobiota dalam patogenesis dari IBD dapat dilihat pada Gambar 1 di bawah ini (5).



Gambar 1. Perubahan Komposisi Mikrobiota dan Respons Imun pada IBD (5).

Mikrobiota usus, termasuk bakteri, virus dan jamur, serta respon imun disfungsional, termasuk Treg, *T-helper* 1 (Th1), dan Th17, terlibat dalam patogenesis IBD. Dalam kondisi homeostasis, mikrobiota usus menginduksi toleransi imun pada inang, sementara pada kondisi inflamasi seperti IBD, antigen dari mikrobiota disbiotik mengaktifkan sel Th1 dan Th17, mengakibatkan cedera jaringan, penurunan lapisan mukosa, dan penetrasi mikroba dalam jaringan usus. Kerusakan mukosa ini menyebabkan penyerapan antigen mikrobiota, ligan *Toll-like receptors* (TLR), dan mikroorganisme lainnya yang memicu respons imun sehingga terjadilah IBD (5).

KOMPOSISI MIKROBIOTA PADA IBD

Komposisi dan diversitas dari mikrobiota usus biasanya berubah pada tahap awal IBD dan merupakan faktor kunci dari perkembangan IBD. Fluktuasi komposisi mikrobiota usus pada pasien CD lebih tinggi dibandingkan pada pasien UC. Dibandingkan dengan kontrol yang sehat, tingkat *Bifidobacterium longum*, *Eubacterium rectale*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia intestinalis*, dan bakteri menguntungkan lainnya di CD juga UC berkurang secara signifikan, sedangkan kelimpahan dan laju pertumbuhan bakteri patogen seperti *Bacteroides fragilis* meningkat (2).

Enterobacteriaceae bacteria jumlahnya bertambah pada pasien dengan IBD. *Escherichia coli*, yang diisolasi dari biopsi CD ileum juga ditemukan pada pasien UC. Jumlah

bakteri tersebut lebih banyak pada sampel mukosa dibandingkan sampel feses. Hal ini menunjukkan bahwa lingkungan inflamasi pada IBD mendukung pertumbuhan bakteri *Enterobacteriaceae*. *Fusobacteria* adalah genus lain dari bakteri yang bersifat invasif. Bakteri dari genus *Fusobacterium* sebagian besar ditemukan pada rongga mulut dan usus. Spesies *Fusobacterium* hadir dengan kelimpahan yang lebih tinggi di mukosa kolon pasien dengan UC dibandingkan dengan kontrol yang sehat. Ketika dilakukan percobaan pada tikus, *Fusobacterium varium* dapat menyebabkan inflamasi mukosa kolon. Kemampuan invasif bakteri *Fusobacterium* manusia berkorelasi positif dengan keparahan IBD, hal ini mengindikasikan bahwa spesies *Fusobacterium* invasif dapat berdampak pada patologi IBD. Selain *Fusobacterium* terdapat beberapa genus bakteri lainnya yang meningkat pada pasien IBD. Komposisi mikrobiota yang menurun dan meningkat pada IBD beserta fungsi mikrobialnya dapat dilihat pada Tabel 1 (5).

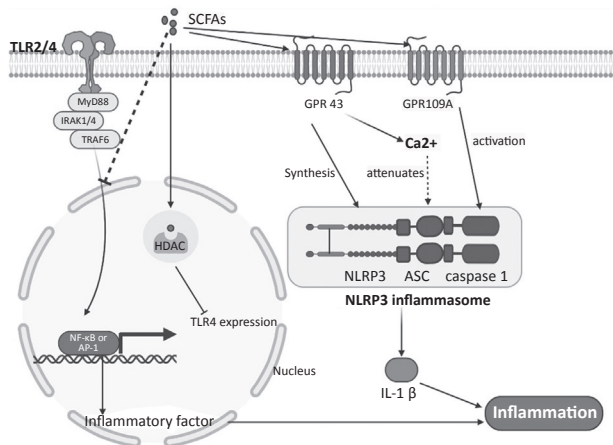
Tabel 1. Jenis mikrobiota yang menurun dan meningkat pada feses pasien IBD (5).

	Decreased in IBD	Increased in IBD
Microbial composition	<i>Bifidobacterium</i> sp. <i>Groups IV and XIVA Clostridium</i> <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> <i>Roseburia</i> species <i>Suterella</i> species <i>Bacteroides</i> <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	<i>Proteobacteria</i> <i>Escherichia coli</i> , adherent/invasive <i>Fusobacterium</i> species <i>Ruminococcus gnavusa</i> <i>Pasteurellaceae</i> <i>Veillonellaceae</i> <i>Caudovirales</i> <i>Clavispora lusitaniae</i> <i>Kluyveromyces marxianus</i> <i>Candida albicans</i> <i>Candida tropicalis</i> <i>Cyberlindnera jadinii</i>
Microbial function	SCFAs, butyrate Butanoate and propanoate metabolism Amino acid biosynthesis	Auxotrophy Amino acid transport Sulfate transport Oxidative stress Type II secretion system Secretion of toxins

PERAN *SHORT CHAIN FATTY ACID* (SCFA) PADA IBD

SCFA, diproduksi oleh mikroba usus dengan memetabolisme serat makanan. SCFA menunjukkan efek anti-inflamasi yang sangat baik. Tiga jenis SCFA utama dengan kelimpahan tertinggi di usus manusia adalah asetat, propionat, dan butirat. SCFA menghambat perkembangan penyakit IBD dengan mengatur sensor imun bawaan. *Toll-like receptors*

(TLR) dan *nucleotide-binding and oligomerization domain-like receptor family pyrin domain-containing 3* (NLRP3) berperan dalam menghambat progresi dari IBD. SCFA tidak hanya menghambat pensinyalan TLR tetapi juga menghambat ekspresi TLR4 dengan menekan jalur asetilasi histon. SCFA juga mencegah perkembangan IBD dengan mengatur sintesis dan atenuasi dari protein NLRP3 (Gambar 2) (6).



Gambar 2. Peran SCFA dalam menghambat perkembangan IBD (6).

Produksi SCFA diregulasi oleh mikrobiota usus, dimana *Firmicutes* sebagian besar mensintesis butirir dan *Bacteroides* sebagian besar mensintesis asetat dan propionat. Pada IBD, konsentrasi butirir menurun dikarenakan terjadinya disbiosis pada IBD yang mengakibatkan menurunnya jumlah bakteri *Firmicutes*. SCFA memiliki potensi terapeutik untuk IBD, dimana produksi SCFA dapat ditingkatkan melalui suplementasi prebiotik maupun probiotik (6).

Suplementasi prebiotik dengan *oat-bran supplementation diet* selama 4 minggu dan 12 minggu dapat meningkatkan konsentrasi butirir pada sampel feses pasien UC dan mengurangi rasa nyeri pada perut pasien UC. Disisi lain, meta-analisis studi melaporkan bahwa pemberian probiotik pada pasien IBD secara signifikan dapat menginduksi remisi, khususnya sediaan VSL#3 (campuran empat galur *Lactobacillus*, tiga galur *Bifidobacterium*, dan satu galur *Streptococcus salivarius subsp. thermophilus*). Pengobatan dengan probiotik VSL #3 juga dapat menginduksi remisi pada UC yang sejalan dengan penurunan Indeks Aktivitas Penyakit Kolitis Ulseratif (UCDAI) pada 50-53% pasien UC dengan penyakit aktif. Strategi lain untuk pemulihan mikrobiota adalah penggunaan prebiotik atau diet kaya serat yang dikombinasikan dengan probiotik, penghasil

SCFA dengan tujuan meringankan gejala dan meningkatkan konsentrasi butirir (7).

PENUTUP

Saat ini, sudah tersedia pemeriksaan SCFA di Prodia yang termasuk ke dalam pemeriksaan ProHealthy Gut. ProHealthy Gut mencakup beberapa pemeriksaan terkait dengan kesehatan pencernaan seperti darah samar, feses rutin dan SCFA. Deteksi SCFA menggunakan teknologi terkini yang sesuai untuk analisis senyawa volatil, yaitu teknologi *Gas Chromatography-Mass Spectrometry* (GC-MS). SCFA yang dapat dideteksi ialah butirir, propionat, asetat dan valerat. Pemeriksaan ProHealthy Gut bermanfaat sebagai adjuvant tes pelengkap diagnosis untuk mengetahui adanya risiko disbiosis serta memantau perbaikan komposisi mikrobiota usus pada berbagai kondisi, termasuk salah satunya adalah IBD.

Gianni Yosephine

Referensi:

1. Zheng, D., Liwinski, T. & Elinav, E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Res.* 2020 30, 492-506
2. Qiu Peng, Ishimoto Takatsugu, Fu Lingfeng, Zhang Jun, Zhang Zhenyong, Liu Yang. The Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease. *Front. cell. infect.* 2022, 12 2235-988
3. Schirmer, M., Garner, A., Vlamakis, H., and Xavier, R. J.. Microbial Genes and Pathways in Inflammatory Bowel Disease. *Nat. Rev. Microbiol.* 2019. 17 (8), 497-511.
4. Anderson, C. J., Medina, C. B., Barron, B. J., Karvelyte, L., Aaes, T. L., Lambert, I., et al. Microbes Exploit Death-Induced Nutrient Release by Gut Epithelial Cells. *Nature* . 2021. 596 (7871), 262-7.
5. Zuo T, Ng SC. The Gut Microbiota in the Pathogenesis and Therapeutics of Inflammatory Bowel Disease. *Front Microbiol.* 2018 Sep 25;9:2247.
6. Zhang, Z., Zhang, H., Chen, T. et al. Regulatory role of short-chain fatty acids in inflammatory bowel disease. *Cell Commun Signal.* 2022. 20, 64
7. Parada Venegas D, De la Fuente MK, Landskron G, González MJ, Quera R, Dijkstra G, Harmsen HJM, Faber KN and Hermoso MA. Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases. *Front. Immunol.* 2019. 10:277



APLIKASI PEMERIKSAAN *PLACENTAL GROWTH FACTOR* (PLGF) SEBAGAI PREDIKSI PREEKLAMPSIA PADA TRIMESTER PERTAMA KEHAMILAN

PENDAHULUAN

Preeklamsia (PE) merupakan kondisi kehamilan patologik yang dapat memberi dampak serius bagi ibu maupun janinnya. Secara global kejadian PE memengaruhi sekitar 3-8% kehamilan yang menyebabkan kelahiran prematur sampai dengan kematian ibu (1), sedangkan berdasarkan profil kesehatan Indonesia tahun 2021, angka kejadian PE di Indonesia, berkisar antara 2,1-8,5% dan hal ini menjadi penyebab kematian ibu nomor empat tertinggi, sebesar 14,5% setelah penyebab kematian ibu karena pendarahan (2). Etiologi penyebab terjadinya PE masih banyak perlu dibuktikan, salah satunya karena adanya disfungsi dari maternal yakni disfungsi uteroplasenta dan ketidakseimbangan angiogenik. Kondisi tersebut mendorong perkembangan teknologi laboratorium untuk dapat menilai kondisi tersebut yang dapat digunakan pada trimester pertama kehamilan sebagai penanda prediksi risiko preeklamsia (3).

PREEKLAMPSIA DAN ETIOLOGINYA

Definisi PE adalah gangguan multisistem kompleks pada kehamilan yang ditandai oleh hipertensi onset baru atau hipertensi gestasional dengan proteinuria 0,3 g/24 jam atau >30 mg/mmol ACR setelah usia kehamilan 20 minggu (3,4). Etiologi tepat dari PE ini masih belum sepenuhnya dipahami, namun etiologi yang dapat dinyatakan sebagai sumber patofisiologis dari PE ini salah satunya dengan adanya malperfusi dari uteroplasenta. Kurang adekuatnya proses dari remodeling trofoblastik dari arteri spiralis dapat yang menyebabkan kerusakan proses plasentasi, kegagalan mempertahankan kestabilan jumlah suplai darah pada uteroplasenta. Hal tersebut memicu terjadinya disfungsi endotel, inflamasi pada intravaskular dan mengubah keseimbangan dari faktor angiogenik plasenta

(5). Ketidakseimbangan dari faktor angiogenik ini menjadi salah satu etiologi yang penting untuk dinilai sebagai prediksi risiko PE, karena keseimbangan yang tepat dari faktor pro dan anti angiogenik diperlukan untuk mengatur pembentukan pembuluh darah dan mempertahankan fungsi vaskular (6).

FAKTOR ANGIOGENIK *PLACENTAL GROWTH FACTOR* (PLGF)

Dalam perkembangan dan pertumbuhan embrionik, proses angiogenesis merupakan proses vital yang secara kompleks oleh berbagai faktor angiogenik. Pada kondisi kehamilan normal adanya *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dan *Placental Growth Factor* (PLGF) yang menjaga homeostasis vaskular plasenta, namun pada kondisi PE hadirnya *soluble fms-like tyrosine kinase 1* (sFLT1) yang berlebihan menghambat persinyalan dari VEGF dan PLGF di pembuluh darah, sehingga dengan adanya ikatan dari PLGF dengan Flt-1 tersebut menyebabkan terjadinya angiogenesis patologis yang berkaitan dengan hipoksia plasenta dan disfungsi sel endotel (6,7). Pengukuran konsentrasi PLGF ini salah satu yang dapat mengetahui kondisi gangguan plasentasi akibat adanya hipoksia dan disfungsi endotel yang mengarahkan ke manifestasi PE (7).

PLGF sendiri merupakan glikoprotein homodimerik yang termasuk dalam famili VEGF, terdiri dari 132 asam amino dengan berat molekul 50 kDa, yang ekspresi dominannya pada plasenta (trofoblast). Peranan PLGF penting dalam pembentukan formasi dari plasenta, sebagai mediator angiogenesis yang dapat menginduksi proliferasi dan invasi trofoblas, aktivasi endotel dan mengurangi apoptosis. Konsentrasi PLGF yang bersirkulasi meningkat secara bertahap selama kehamilan, dan mencapai puncaknya pada usia kehamilan ~30 minggu, dimana pada PE konsentrasinya lebih rendah dibanding kehamilan normal. Ekspresi PLGF ini nampak mendominasi sejak trimester kedua kehamilan seiring dengan angiogenesis fetoplasenta dan proses pematangan sirkulasi dari uteroplasenta (8).

APLIKASI PLGF SEBAGAI PREDIKSI RISIKO PE PADA TRIMESTER 1

Konsentrasi PLGF yang rendah merupakan konsekuensi kejadian awal dari plasentasi yang abnormal pada awal usia kehamilan, dan selanjutnya menjadi faktor yang berkontribusi terhadap pertumbuhan dan perkembangan yang abnormal pada sisa waktu kehamilan tersebut. Gambaran ini juga menandakan adanya tekanan akibat dari hipoksia plasenta yang persisten dari sirkulasi utero-plasenta yang kurang berkembang dengan baik (8). Penelitian kohort yang telah dilakukan pada 42.000 wanita hamil menunjukkan bahwa konsentrasi PLGF secara signifikan lebih rendah pada trimester pertama dibandingkan dengan kehamilan normal. Pemanfaatan pada trimester 1 ini, PLGF memiliki tingkat deteksi 55% untuk prediksi early onset PE, dan 33% untuk late onset PE dengan positif palsu 10% (9).

Aplikasi pemeriksaan PLGF ini dalam membedakan kehamilan dengan risiko preterm PE dan kehamilan normal, berdasarkan studi yang telah dilakukan, baik untuk dilakukan pada usia kehamilan 11 sd 14 minggu usia dengan nilai 5.3 pg/mL pada PE dan 17.3 pg/mL pada kehamilan normal ($p=0.001$). Hal ini dapat digunakan untuk penentuan stratifikasi risiko dan surveilans antenatal yang tepat (10). Beberapa studi pun telah menggambarkan penggunaan PLGF pada trimester satu (Tabel 1), dari penelitian tersebut menunjukkan PLGF yang rendah bermakna adanya kondisi abnormalitas dengan kemungkinan adanya pengaruh pada disfungsi plasenta dan meningkatkan

risiko kelahiran prematur. Nilai ini dapat menggambarkan kemungkinan perjalanan dalam waktu 14 hari, dimana hal ini menjadi sangat baik untuk dilakukan di trimester pertama sebagai penilaian risiko PE, dibandingkan dengan penilaian risiko dengan rasio s-Flt1/PLGF yang dapat dilakukan mulai usia kehamilan diatas 21 minggu (3,5,10).

PENUTUP

Preeklamsia merupakan kondisi kehamilan patologik dimana ketidakseimbangan angiogenik sebagai pusat patogenesis dari PE. Perkembangan teknologi laboratorium, menggunakan penanda faktor angiogenik khususnya PLGF, menjadi pilihan untuk dapat digunakan sebagai penanda prediksi risiko terjadinya preterm PE. Aplikasinya dapat digunakan pada trimester pertama di usia kehamilan 11-14 minggu yang dapat membantu dalam penentuan stratifikasi risiko dan surveilans antenatal yang tepat.

Siska Darmayanti

Referensi:

1. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;170(1):1-7.
2. Profil-Kesehatan-Indonesia-Tahun-2021.pdf [Internet]. [cited 2023 June 15]. Available from: <https://www.kemkes.go.id/>

Tabel 1. Perbandingan Serum PIGF pada Ibu Hamil Preeklamsia dan Normotensif (5)

Author	Gestation (weeks)	Pre-Eclampsia		Controls		P
		N	PIGF (pg/mL)	n	PIGF (pg/mL)	
Tidwell et al, 2001	5–15	14	20.1	25	58.5	<0.0001
Ong et al, 2001	11–14	131	1.09 (MoM)	400	0.98 (MoM)	0.07
Thadhani et al, 2004	11–14	40	23	80	63	<0.01
Erez et al, 2008	9–14	17*	20.3*	201	35.4	0.002
		39^	26.2^	201	35.4	0.003
Akolekar et al, 2008	11–13	29*	0.611 MoM*	609	0.991 MoM	<0.0001
		98**	0.822 MoM**			
Wortelboer et al, 2010	8–13	88	0.73 MoM	480	1.00 MoM	<0.0001
Poon et al, 2010	11–13	37*	23.0 (0.59 MoM)*	8061	34.2 (0.96 MoM)	<0.0001
		128**	30.1 (0.85 MoM)**			
Akolekar et al, 2011	11–13	56*	0.64 MoM*	2143	0.99 MoM	<0.0001
		104**	0.72 MoM**			
		186^	0.85 MoM^			
Kuc et al, 2013	8–13	59*	0.94 MoM*	482	1.00 MoM	<0.016*
		91**	0.90 MoM**			
Crovetto et al, 2015	11–13	57*	21.9*	9159	33.4	<0.05
		256**	27.5**			
Disguisto et al, 2017	11–13	219	37.1	197	57.7	<0.001

Notes: *Early PE <34 weeks, **Intermediate to late PE ≥34 weeks, ^Late PE >37 weeks
Abbreviation: MoM, multiples of the median



- downloads/resources/download/pusdatin/profil-kesehatan-indonesia/Profil-Kesehatan-Indonesia-Tahun-2021.pdf
3. Magee LA, Brown MA, Hall DR, Gupte S, Hennessy A, Karumanchi SA, et al. The 2021 International Society for the Study of hypertension in pregnancy classification, Diagnosis & Management Recommendations for International Practice. *Pregnancy Hypertens.* 2022;27:148-69.
 4. Lukito AA, Harmeiwaty E. Perhimpunan Dokter Hipertensi Indonesia. 2019;118.
 5. Creswell L, O'Gorman N, Palmer KR, da Silva Costa F, Rolnik DL. Perspectives on the use of placental growth factor (PLGF) in the prediction and diagnosis of pre-eclampsia: Recent insights and future steps. *Int J Women Health.* 2023;15:255-71.
 6. Flint EJ, Cerdeira AS, Redman CW, Vatish M. The role of angiogenic factors in the management of preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019;98(6):700-7.
 7. Rana S, Burke SD, Karumanchi SA. Imbalances in circulating angiogenic factors in the pathophysiology of preeclampsia and related disorders. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2S):S1019-34.
 8. Chau K, Hennessy A, Makris A. Placental growth factor and pre-eclampsia. *J Hypertens.* 2017;31(12):782-6.
 9. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on Pre-Eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J of Gynecol Obst.* 2019;145(S1):1-33.
 10. Mosimann B, Amylidi-Mohr S, Höland K, Surbek D, Risch L, Raio L. Importance of timing first-trimester placental growth factor and use of serial first-trimester placental growth factor measurements in screening for preeclampsia. *Fetal Diagn Ther.* 2017;42(2):111-6.

hs-CRP DAN TERAPI ERITROPOEITIN PADA PASIEN HEMODIALISIS

PENDAHULUAN

Anemia sering terjadi pada pasien dengan penyakit ginjal kronis sebagai akibat dari kurangnya produksi eritropoietin (EPO) oleh ginjal. Pengobatan yang efektif untuk anemia mungkin dilakukan sejak diperkenalkannya terapi rekombinan

EPO pada tahun 1986. Akan tetapi resistensi pada terapi EPO ini merupakan salah satu komplikasi yang paling umum pada pasien anemia yang menjalani hemodialisis (HD). Kebanyakan faktor penyebab resistensi EPO berhubungan dengan malnutrisi, peradangan kronis, hiperparatiroidisme, dan dialisis yang tidak memadai pada pasien HD, dimana hal tersebut dapat memperpendek umur eritrosit. Resistensi EPO adalah faktor risiko potensial untuk kematian, penyakit kardiovaskular, dan stroke, yang terkait dengan penggunaan dosis tinggi terapi EPO dan ketidakmampuan untuk mencapai target konsentrasi hemoglobin. Dengan demikian, dibutuhkan evaluasi yang cermat pada pasien dengan resistensi EPO ini yang sangat penting dalam perawatan pasien untuk meningkatkan hasil klinis (1,2).

RESISTENSI EPO

Mayoritas pasien penyakit ginjal kronis merespon terapi rekombinan EPO dengan cukup baik, namun ternyata 10% dari pasien ini mengalami resistensi. Menurut *European best practice guidelines* mengenai pengelolaan anemia pada pasien dengan gagal ginjal kronis, resistensi terhadap terapi EPO didefinisikan sebagai kegagalan untuk mencapai target Hb (11-12 g/dL) dengan dosis yang lebih rendah dari 300 IU/kg/minggu epoetin atau 1,5 mg/kg/minggu darbopoeitin- α . Menurut *National Kidney Foundation Disease Outcomes Quality Initiative* (NKF KDOQI) *guidelines*, hiporesponsif terapi EPO didefinisikan oleh setidaknya satu dari situasi ini: peningkatan dosis yang signifikan yang diperlukan untuk mempertahankan tingkat Hb tertentu, penurunan kadar Hb yang signifikan pada dosis terapi yang tetap, atau kegagalan untuk meningkatkan kadar Hb lebih tinggi dari 11 g/dL, meskipun dosis terapi yang diberikan untuk epoetin lebih tinggi dari 500 IU/kg/minggu (3,4).

Resistensi EPO sering dikaitkan dengan hasil yang buruk dan peningkatan risiko kematian. Hiporesponsif terapi EPO dapat disebabkan oleh berbagai hal. Penyebab yang paling umum adalah kekurangan zat besi (absolut atau fungsional), dan inflamasi (5).

INFLAMASI

Anemia pada pasien penyakit ginjal kronis sering disebut sebagai anemia inflamasi. Memang, peradangan adalah hal yang umum pada pasien ginjal kronis, terutama, pada



mereka yang melakukan hemodialisis. Peradangan diakui sebagai salah satu penyebab untuk kurangnya respon terapi EPO, dan beberapa studi melaporkan hubungan antara tingginya tingkat penanda inflamasi dan resistensi EPO pada pasien penyakit ginjal kronis. Pasien dengan hemodialisis mempunyai kadar yang lebih tinggi pada penanda inflamasinya dan kadar albumin yang lebih rendah. Penanda inflamasi yang telah diketahui yaitu, IL-6, CRP, TNF- α , INF- γ . Lebih lanjut, konsentrasi tinggi hs-CRP diketahui berhubungan dengan anemia dan hiporesponsif terapi EPO pada pasien hemodialisis (5).

hs-CRP DAN RESISTENSI EPO

CRP disekresi oleh hati. Adanya inflamasi dapat meningkatkan konsentrasi CRP dalam serum yang disebabkan oleh sistem pertahanan tubuh dalam berinteraksi dengan *complement*. Dibandingkan dengan penanda inflamasi lainnya, CRP memiliki beberapa keunggulan, yaitu mudah, murah, tersedia dimana-mana dan dapat dipercaya. Dikatakan bahwa 1 dari 3 pasien dengan penyakit ginjal kronis memiliki kadar CRP >10 mg/L. Pada pasien dialisis, kadar CRP berkaitan dengan kadar Hb rendah dan resistensi EPO. (6)

Penelitian yang dilakukan oleh Nand N *et al.* tahun 2011 bertujuan untuk mengenali bahwa hs-CRP dapat digunakan sebagai penanda respon terapi EPO pada pasien penyakit ginjal kronis. Sehingga jika respon terapi kurang baik, maka penting untuk mengurangi konsentrasi hs-CRP dengan menggunakan berbagai pilihan pengobatan yang tersedia. Penelitian ini juga ditujukan untuk menilai apakah ada peradangan kronis pada pasien PGK yang menjalani hemodialisis rutin, juga untuk menilai pasien yang menggunakan terapi EPO apakah akan menurunkan konsentrasi hs-CRP atau tidak. (7)

Penelitian ini dilakukan pada 25 pasien yang menjalani hemodialisis secara rutin. Semua pasien menderita anemia berat dengan rata-rata hemoglobin 7.168 ± 0.9114 g/dl. Setelah mendapatkan terapi EPO, kadar Hb tidak mencapai target kadar Hb sesuai rekomendasi yaitu 11-12 g/dl maka hal ini menunjukkan terjadi resistensi EPO. Terapi EPO pada penelitian ini ternyata tidak dapat menurunkan kadar hs-CRP. Hasil penelitian menunjukkan kadar hs-CRP di baseline dan setelah 6 bulan terapi tidak turun secara signifikan ($P > 0.05$). Target hb kemungkinan

dapat dicapai dengan meningkatkan dosis dari terapi EPO (6).

PENUTUP

Penyakit ginjal kronis merupakan masalah kesehatan masyarakat yang global. Anemia merupakan komplikasi utama dari penyakit ginjal kronis. Keberadaannya dianggap salah satu kronisitas penyakit ginjal dan derajat anemia berkorelasi baik dengan hilangnya fungsi ginjal. hs-CRP dapat digunakan sebagai penanda untuk tidak adanya respon terapi EPO pada pasien penyakit ginjal kronis, sehingga dapat digunakan sebagai alternatif dari berbagai pilihan pengobatan yang tersedia.

Rina Triana

Referensi:

1. Harrison L, Burton J, Szeto C, Li P, McIntyre C. Endotoxaemia in Haemodialysis: A Novel Factor in Erythropoietin Resistance?. *PLoS ONE*. 2012;7(6):e40209.
2. Chen M, Chen C, Chen J, Mao H, Chou C. Circulating growth arrest-specific protein 6 levels are associated with erythropoietin resistance in hemodialysis patients. *SpringerPlus*. 2016;5(1): 29-34.
3. Locatelli F, Aljama P, Barany P, et al. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;Suppl 2(ii):1-47.
4. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis*. 2006;S:11-145.
5. Ribeiro S, Costa E, Belo L, Reis F, Santos-Silva A. rhEPO for the Treatment of Erythropoietin Resistant Anemia in Hemodialysis Patients - Risks and Benefits, Hemodialysis. *InTech*,. 2013.
6. Barany P. Inflammation, serum C-Reactive protein and erythropoietin resistance. *Nephrol Dial Transplant*. 2001; 16: 224-7.
7. Nand N, Chugh M, Sharma M. Effect of Erythropoietin on Highly Sensitive C-reactive Protein Levels in Cases of Chronic Kidney Disease Undergoing Maintenance Haemodialysis. *JIACM*. 2011; 12(3): 182-6.

INFORMASI LABORATORIUM

ISSN 0854-7165 | No. 3/2023

Redaksi Kehormatan

Drs. Andi Wijaya, Ph.D.
Prof. Dr. dr. FX Budhianto Suhadi

Penanggung Jawab

Dr. Trilis Yulianti, M.Kes.

Ketua Dewan Redaksi

Gianni Yosephine, S.Si., M.Farm

Anggota Dewan Redaksi

Siska Darmayanti, S.Si., M.Farm.
Bernadette Vania Lundina Arman S.Ked., M.A.
Matthew Justyn, S.Si.
Bena Zaira, S.Si.
Amadea Risanggita Kinanthi, S.Si

Alamat Redaksi

PT. Prodia Widyahusada, Tbk.
Jl. Kramat Raya 150, Jakarta 10430
Telepon: (021) 3144182 (Hunting)
Fax: (021) 3926675
e-mail: produk@prodia.co.id
website: www.prodia.co.id



Certificate Number : JKT 0403247
Certified to QMS

Juni 2023 - PR0006528