



Original Article

Hubungan *Soluble Vascular Cell Adhesion Molecule-1* dengan Asam urat dan Magnesium pada pasien *Chronic Kidney Disease*

Ade Delpita¹, Indranila Kustarini Samsuria², Herniah Asti Wulanjani²

¹Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro Semarang

²Bagian Patologi Klinik RSUP Dr. Kariadi Semarang

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i1.431>

Diajukan: 09 September 2019
Diterima: 04 Oktober 2019

Afiliasi Penulis:

Bagian Patologi Klinik,
Fakultas Kedokteran,
Universitas Diponegoro
Semarang

Korespondensi Penulis:

Ade Delpita
Jl. Dr. Sutomo No. 16, Semarang,
Jawa Tengah 50244,
Indonesia

E-mail:

adekatino02@gmail.com

Latar belakang : Kondisi *Chronic kidney disease* (CKD) dapat terjadi proses inflamasi dan aterosklerosis akan melibatkan marker inflamasi, disfungsi endotel *Soluble vascular cell adhesion molecule-1* (sVCAM-1), asam urat (AU) dan peran elektrolit magnesium berhubungan dengan patofisiologi CKD. sVCAM-1 merupakan biomolekuler marker inflamasi dan disfungsi endotel, AU sebagai marker inflamasi dan magnesium berperan dalam metabolisme elektrolit ginjal. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan hubungan antara sVCAM-1 dengan asam urat (AU) dan magnesium (Mg) pada pasien CKD.

Metode : Penelitian belah lintang dilakukan pada 33 penderita CKD belum pernah hemodialisis, sampel diambil selama bulan Maret – Juni 2019. Nilai Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) dihitung menggunakan rumus Cockcroft–Gault. Kadars VCAM-1 diperiksa menggunakan metode *Enzyme Link Immunosorbent Assay*. Kadar asam urat diperiksa dengan metode fotometrik enzimatik dan magnesium diperiksa dengan kolorimetrik *Xylidil blue* menggunakan alat Advia. Uji hubungan menggunakan uji *Pearson* untuk data normal dan *Spearman's* untuk data tidak normal.

Hasil : Nilai LFG pada penelitian ini $46,48 \pm 11,44$ ml/min/1,73m². Median kadar VCAM-1 adalah 715 (564 – 991) ng/dL. Median kadar asam urat adalah 9,2 (7,8 – 15,2) mg/dL dan median untuk kadar magnesium 1,03 (0,79 – 1,5) mmol/dL. Hubungan sVCAM – 1 dengan kadar asam urat serum didapatkan korelasi dengan $r=0,488$ dan $p=0,004$. Terdapat hubungan sVCAM-1 dengan kadar magnesium serum dengan $r = -0,442$; $p=0,010$.

Simpulan : Terdapat hubungan positif sedang antara sVCAM-1 dengan asam urat serum, terdapat hubungan negatif sedang antara sVCAM-1 dengan magnesium serum.

Kata kunci : CKD, LFG, sVCAM-1, asam urat, magnesium.

Correlation of soluble vascular cell adhesion molecule-1 with uric acid and magnesium study of chronic kidney disease

Abstract

Background : Chronic kidney disease (CKD) is a condition that occurs because of the inflammatory process and atherosclerosis thus involve the marker of inflammation, endothelial dysfunction Soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1), uric acid (UA) and magnesium, associated with the pathophysiology of CKD. VCAM-1 is a marker of inflammation and endothelial dysfunction, UA as a marker of inflammation and Mg plays a role in renal electrolytes metabolism. The objectives of this study was to prove the relationship between the sVCAM-1 and uric acid (UA) and magnesium (Mg) levels in CKD patients

Methods : A cross sectional study conducted on 33 patients with chronic kidney disease who had never hemodialysis during March – June 2019. Value of *Glomerular Filtration Rate* (GFR) is calculated using the Cockcroft–Gault formula which necessary creatinine levels. Value of GFR is calculated using the Cockcroft–Gault formula. sVCAM-1 levels were examined using the Enzyme Link Immunosorbent Assay method. Uric acid were examined enzymatic photometric and magnesium levels were examined Xyldil blue colorimetric methods by Advia. *Pearson* correlation test using the test for normal data and *Spearman's* when data is not normal.

Results : The value of this study GFR at 46.48 ± 11.44 ml/min/1,73m². Median levels of sVCAM-1 was 715 (564 to 991) ug / dL. Median for uric acid is 9.2 (7.8 to 15.02) mg/dL and magnesium 1,03 (0,79 – 1,5) mmol/dL. There is a significant correlation between VCAM-1 with serum uric acid levels showed a correlation with ($r=0.488$; $p=0.004$). There is a correlation between sVCAM-1 and serum magnesium ($r = -0.442$; $p=0.010$).

Conclusion : There is a moderate positive correlation between sVCAM-1 with uric acid serum, there is a moderate negatif correlation between sVCAM-1 and serum magnesium.

Keywords: CKD, GFR, sVCAM-1, uric acid, magnesium.

PENDAHULUAN

Chronic kidney disease (CKD) merupakan gangguan struktur dan fungsi ginjal terjadi lebih dari tiga bulan, sampai tidak lagi mampu bekerja sama sekali dalam hal penyaringan, pembuangan elektrolit tubuh, menjaga keseimbangan cairan dan zat kimia tubuh seperti sodium dan kalium didalam darah atau urin. CKD terjadi ketika ginjal tidak mampu berfungsi secara normal.¹⁻³ CKD merupakan masalah kesehatan dunia, banyak menyerang pada usia dewasa muda.^{4,5}

Studi *Global Burden of Disease* tahun 2010 CKD menempati peringkat ke-18 pada tahun 2010.⁶ Prevalensi CKD didunia menurut *United State Renal Data System* (USRDS) pada tahun 2013 adalah sekitar 10-13%.⁷⁻⁸ Data dari Perhimpunan Nefrologi Indonesia (PERNEFRI) pada tahun 2007 – tahun 2015 tercatat sebanyak 61.505 orang penderita CKD dengan 30.554 diantaranya sebagai penderita baru.^{9,10}

Parameter akan di ukur dalam penelitian ini menggunakan *Soluble vascular cell adhesion molecule-1* (sVCAM-1). sVCAM-1 merupakan salah satu marker inflamasi biomolekuler dan disfungsi endotel yang ada hubungannya dengan patofisiologi CKD. Peran penting sVCAM-1 dalam migrasi leukosit saat terinduksi, sebagai mediator *rolling-type adhesion* dan *firm adhesion*, tergantung status aviditas dari integrin $\alpha 4\beta 1$ atau *very late activation antigen-4* (VLA-4).¹¹ Leukosit yang masuk ke tempat lesi, akan melepaskan produknya dan meneruskan proses inflamasi.^{11,12} sVCAM-1 dapat

digunakan sebagai marker yang sederhana untuk aterogenesis, disfungsi endotel yang berhubungan dengan hipertensi dan aterosklerosis. Memainkan peran fisiologis vital dalam perekutan dan pengikatan sel-sel inflamasi ke endothelium vaskuler terutama di vena.^{11,13-15}

Asam urat bisa menjadi marker inflamasi pada pasien CKD, dengan terjadinya kerusakan endothelium, penyebab terjadinya aterosklerosis. AU berhubungan dengan marker inflamasi IL-6, TNF- α , dan *C-reactive protein* dengan CKD.¹⁶ Beberapa studi sudah meneliti tentang hubungan antara asam urat dan inflamasi sistemik pada pasien CKD, terdapat hubungan antara AU dan *C-reactive protein* (CRP), tingkat adhesi molekul-1 (VCAM-1) dan (ICAM-1) antar sel dan juga dengan semua penyebab mortalitas.^{15,16}

Hubungan antara penyakit CKD dan gangguan mineral telah dibuktikan, akan tetapi peran magnesium (Mg) pada populasi belum pernah hemodialisis sedikit yang meneliti. Beberapa penelitian pada populasi umum menunjukkan bahwa hipomagnesemia merupakan risiko penyakit CKD.¹⁷ Peningkatan kadar Mg serum (hipermagnesemia) terjadi pada CKD, oleh karena ginjal merupakan jalur utama ekskresi Mg dari dalam tubuh.^{18,19}

CKD diketahui melibatkan proses inflamasi dan sklerosis sebagai pathogenesis kerusakan glomerulus dan tubulus ginjal, hingga ginjal kehilangan fungsinya, diketahui bahwa sVCAM-1 berpengaruh pada perkembangan CKD dengan penurunan LFG dengan

kadar kreatinin abnormal tinggi sebagai marker gangguan filtrasi glomerulus, peningkatan kadar asam urat atau keadaan hiperurisemia sebagai marker inflamasi juga berpengaruh pada fungsi reabsorpsi dan sekresi tubulus, serta dengan peningkatan magnesium mengakibatkan terjadi gangguan ekskresi magnesium oleh ginjal, terjadi hipermagnesemia, selanjutnya proses inflamasi dan sklerosis berlanjut akhirnya terjadi CKD.^{20,21}

Peneliti bertujuan untuk membuktikan adanya hubungan antara sVCAM-1 dengan asam urat dan magnesium pada pasien CKD.

METODE

Desain penelitian ini adalah penelitian observasi analitik dengan pendekatan belah lintang yang dilakukan selama periode Maret – Juni 2019 di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Pemeriksaan kadar sVCAM-1 dilakukan di laboratorium Gangguan akibat kekurangan iodine (GAKI) Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, dengan metode ELISA. Pemeriksaan kadar asam urat dan magnesium dilakukan di Instalasi laboratorium RSUP Dr. Kariadi Semarang, pemeriksaan asam urat menggunakan metode fotometrik enzimatis dan pemeriksaan magnesium menggunakan metode kolorimetrik *Xylidil blue*. Perhitungan laju filtrasi glomerulus menggunakan rumus Cockcroft–gault.

Data yang diperoleh dilakukan analisis

menggunakan komputer. Uji normalitas data menggunakan *Shapiro–Wilk* karena besar sampel kurang dari 50 disajikan dalam bentuk rerata ± simpangan baku. Didapatkan data berdistribusi tidak normal yang kemudian disajikan dalam bentuk mean dan median. Hubungan kadar sVCAM-1 dengan asam urat dan magnesium pada pasien CKD dengan menggunakan *Spearman test* distribusi data tidak normal. Nilai *p* bermakna apabila <0,05 dan interval kepercayaan 95%.

Penelitian melibatkan 33 pasien dan memenuhi kriteria inklusi. Kriteria inklusi terdiri dari Penderita *chronic kidney disease* belum pernah hemodialisis, usia 20 tahun – 55 tahun, laki-laki, suhu tubuh normal (36,4 – 37,5°C), tekanan darah 110/70 – 140/90 mmHg. Kriteria eksklusi terdiri dari pasien sedang radiasi/kemoterapi, pasien dengan obat steroid, NSAIDs dan DMRADs, gangguan fungsi hepar *Ethical clearance* no. 140/EC/KEPK-RSDK/2019 diperoleh dari komite etik penelitian kesehatan, dan mendapatkan ijin penelitian no. DP.02.01/I.II/2404/2019 dari Rumah Sakit Umum Pusat Dokter Kariadi.

HASIL

Hasil penelitian terhadap penderita CKD di RSUP Dr. Kariadi Semarang didapatkan subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebanyak 33 subjek. Karakteristik subjek penelitian dapat dilihat pada tabel 1.

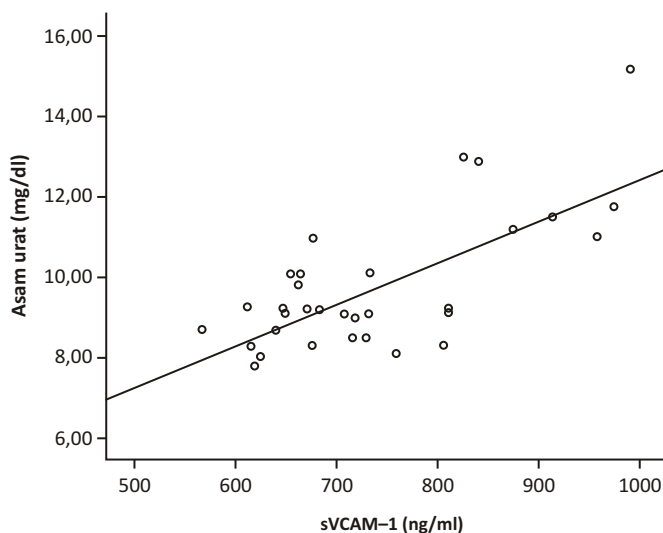
TABEL 1
Data karakteristik sampel penelitian

| Variabel | Mean ± SD | Median (Min – Maks) | <i>p</i> [£] |
|---------------------------------------|-----------------|---------------------|-----------------------|
| Usia (tahun) | 39,61 ± 9,58 | 41 (22 – 55) | 0,261* |
| BB (kg) | 55,27 ± 4,43 | 55 (47 – 64) | 0,544* |
| Suhu (°C) | 36,73 ± 0,21 | 36,7 (36 – 37) | 0,000 |
| Sistolik (mmHg) | 120,61 ± 11,44 | 120 (100 – 140) | 0,023 |
| Diastolik (mmHg) | 78,64 ± 6,65 | 80 (70 – 90) | 0,000 |
| Jumlah leukosit (10 ³ /uL) | 6,59 ± 1,85 | 6,3 (3,8 – 11) | 0,148* |
| Ureum (mg/dl) | 83,21 ± 30,66 | 88 (14 – 150) | 0,981* |
| Kreatinin (mg/dl) | 1,78 ± 0,43 | 1,7 (1,1 – 3) | 0,264* |
| GDS (mg/dl) | 172,30 ± 57,66 | 148 (98 – 312) | 0,009 |
| LFG (ml/min/1.73m ²) | 46,48 ± 11,44 | 45 (26 – 71) | 0,697* |
| sVCAM-1 (ng/dl) | 735,64 ± 112,48 | 715 (564 – 991) | 0,020 |
| Asam urat (mg/dl) | 9,71 ± 1,68 | 9,2 (7,8 – 15,2) | 0,000 |
| Magnesium (mmol/dl) | 1,06 ± 0,20 | 1,03 (0,79 – 1,5) | 0,031 |

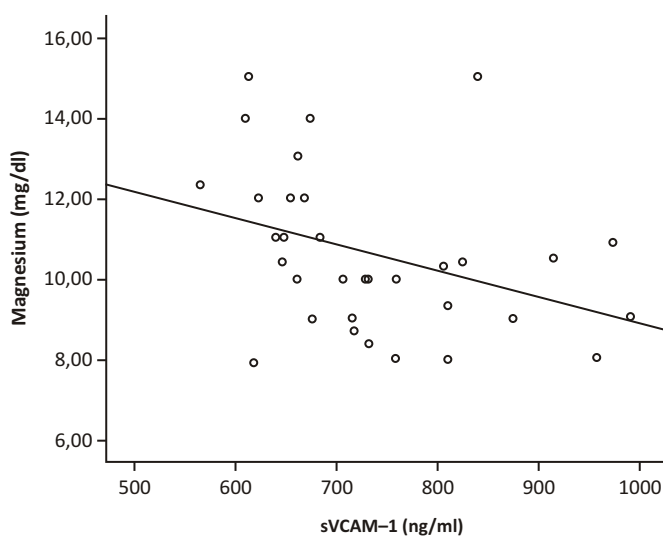
Keterangan *: distribusi data tidak normal, Normal (*p* > 0,05); £ *Shapiro–Wilk*

TABEL 2
Uji korelasi sVCAM-1 dengan asam urat dan magnesium

| Variabel | sVCAM-1 | | Keterangan |
|-----------|---------|-------|-----------------------------|
| | R | P | |
| Asam urat | 0,488 | 0,004 | Signifikan, positif, sedang |
| Magnesium | -0,442 | 0,010 | Signifikan, negatif, sedang |



Gambar 1. Grafik *scatter plot* hubungan sVCAM-1 dengan asam urat pada penderita CKD



Gambar 2. Grafik *scatter plot* hubungan sVCAM-1 dengan magnesium pada penderita CKD

DISKUSI

Hasil penelitian ini didapatkan dari 33 subjek penelitian seluruhnya berjenis kelamin laki-laki. Usia termuda subjek penelitian ini adalah 20 tahun dan tertua 55 tahun.

Rentang usia terbanyak ditemukan pada usia 41-45 tahun terdiri dari 11 pasien (30,3%) dan 6 pasien (18,2%) berusia 46-50 tahun. Hal ini sesuai dengan penelitian oleh Dharmatahun 2014, menyatakan bahwa angka kejadian CKD semakin banyak menyerang pada usia dewasa

muda.²² Hal ini disebabkan meningkatnya pola hidup yang kurang sehat seperti mengkonsumsi makanan cepat saji, stres, merokok, aktivitas tubuh yang kurang, minuman berenergi, jarang mengkonsumsi air putih. Kebiasaan kurang baik tersebut menjadi faktor risiko kerusakan pada ginjal.^{22,23}

Hasil penelitian tersebut mendukung hasil beberapa penelitian sebelumnya, bahwa peningkatan kadar sVCAM-1 sebagai prediktor proinflamasi, dimulainya proses inflamasi dimulai pada tingkat rendah dan disfungsi endotel memainkan peran penting dalam proses aterosklerosis. *Chronic kidney disease* melibatkan proses inflamasi dan sklerosis sebagai pathogenesis kerusakan glomerulus dan tubulus ginjal²⁴

Mazzali, *et al* (2001) menyatakan bahwa asam urat dapat berhubungan dengan perburukan fungsi ginjal, peningkatan proteinuria, glomerulosklerosis, fibrosis interstisial ginjal, dan vaskulopati preglomerular.²⁴ Asam urat yang tinggi dapat menstimulasi sekresi aldosteron, suatu hormon kelenjar adrenal yang berfungsi meningkatkan tekanan darah. Tekanan darah yang tinggi menyebabkan ginjal bekerja ekstra sehingga dapat menyebabkan inflamasi. Inflamasi dapat meningkatkan sVCAM-1 yang akan memicu proses sklerosis.²⁵

Hasil uji korelasi antara kadar sVCAM-1 dengan kadar asam urat diperoleh $r=0,488$ dengan $p=0,004$, artinya terdapat korelasi positif dengan kekuatan korelasi sedang dan signifikan secara statistik.

Berdasarkan teori pasien CKD seharusnya akan mengalami penurunan fungsi untuk mengekskresikan magnesium atau dengan kata lain pasien akan mengalami hipermagnesemia oleh karena tertahannya kadar magnesium dalam tubuh, namun menurut Floege, *et al* (2015) menyatakan disregulasi serum magnesium seperti hipomagnesemia bisa didapatkan pada pasien CKD.²⁶ Menurut Ghosh AK, *et al* (2008) menyatakan hipomagnesemia juga dapat terjadi karena lemahnya absorpsi usus atau peningkatan ekskresi dari ginjal akibat efek dari obat juga bisa pada kondisi hipokalemia yang sulit diobati.²⁷ Penelitian Noronha *et al* (2012) defisiensi magnesium pada pasien CKD terjadi karena berkurangnya absorpsi usus, semakin berkurangnya fungsi ginjal dan kompartemen redistribusi magnesium dalam tubuh.²⁸

Penelitian menurut Jeanette AM, *et al* (2004) defisiensi magnesium akan meningkatkan aterosklerosis, dengan menghambat reversif proliferasi endotel. Penghambatan proliferasi endotel disebabkan oleh aktivasi IL-1 yang dapat menghambat pertumbuhan sel yang terpapar karena konsentrasi kation yang rendah.²⁹

Hasil uji korelasi antara kadar sVCAM-1 dengan kadar magnesium serum diperoleh $r= -0,442$ dengan $p=0,010$, artinya terdapat hubungan negatif dengan kekuatan korelasi yang sedang dan signifikan secara statistik.

SIMPULAN

Pada penelitian ini didapatkan korelasi signifikan positif dengan kekuatan korelasi sedang dan signifikan secara statistik antara sVCAM-1 dengan asam urat, dan terdapat hubungan negatif dengan kekuatan korelasi yang sedang dan signifikan secara statistik antara VCAM-1 dengan magnesium. Penelitian lebih lanjut diperlukan pada subjek penelitian dengan hipomagnesemia pada pasien CKD.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bargman JM, Skorecki KL. Chronic kidney disease. In: Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 20th edition. 20th ed. McGraw Hill; 2018: p.2111-21
2. Prodjosudjadi W, Suhardjono, Suwitra K. Detection and prevention of chronic kidney disease in Indonesia: initial community screening. *Nephrology* 2009;14(7):669-74.
3. Mary M, Eli AF, Barbara GD, Samy IM & Moro OS, Chronic kidney disease in the elderly: evaluation and management, Future Medicine Ltd Clin. Pract. 2014; 11(5):525-35
4. Restu P, Woro S, Faktor Risiko Gagal Ginjal Kronik Di Unit Hemodialisis RSUD Wates Kulon Progo, *majalah farmaseutik, ugm*, 2015;11(2):316-20
5. Robinson BE. Epidemiology of chronic kidney disease and anemia. *J Am Med Dir Assoc.* 2006 Nov;7(9 Suppl): S3-6; quiz S17-21
6. Badan Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS). 2013. (Accessed at <http://terbitan.litbang.depkes.go.id/penerbitan/index.php/blp/catalog/book/64>)
7. CKD in United States, USRDS Annual Data Report, 2015;1:S1-20
8. Wahyudi IED, Pujo JL. Angka kematian pasien end stage renal disease di ICU DAN HCU RSUD DR. Kariadi. MMM. 2013;1
9. Situasi Penyakit Ginjal Kronis 2017, Pusat Data Dan Informasi Kesehatan RI, 2017;(8): hal 9-10
10. Perhimpunan Nefrologi Indonesia (PERNEFRI). 8th Report Of Indonesian Renal Registry, 2016:h4-6
11. Cybulsky M, Fries JW, Williams AJ, Sultan P, Eddy RL, Byers MG, Shows TB, Gimbrone MA Jr, Collins T (1991). "The human VCAM1 gene is assigned to chromosome 1p31-p32". *Cytogenet. Cell Genet.* 58(3-4): 1852. doi:10.1159/000133735.
12. Lu S, Ge M, Zheng Y, Li J, Feng X, Feng S, *et al*. CD106 is a novel mediator of bone marrow mesenchymal stem cells via NF- κ B in the bone marrow failure of acquired aplastic anemia. *Stem Cell Research & Therapy* (2017) 8:178 DOI 10.1186/s13287-017-0620-4.
13. Martin H, Hu J, Gerhard G. Impaired endothelial function and increased carotid stiffness in 9 years old children with low birthweight. *Circulation* 2010;102:2739-44.
14. Ley K, Huo Y. VCAM-1 is critical in atherosclerosis. *J Clin Invest.* 2001;107(10):1209-10
15. Maitra A, Abbas AK. The Inflammation System. In : Kumar V, Abbas AK, Fausto N. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease.* 2005; 7:1155-226.
16. Suliman M.E, Jonshon RJ, Garcia LE, Qureshi AR Molinaei H, Carrero JJ. J-shaped mortality relationship for uric acid in CKD. *Am. J Kidney Dis* 2006;48(5):761-771.
17. Sakaguchi Y, Fujii N, Shoji T, Hayashi T, Rakugi H, Isaka Y. Hypomagnesemia is a significant predictor of cardiovascular and non-cardiovascular mortality in patients undergoing

- hemodialysis. *Kidney Int.* 2014;85(1):174–81.
18. Kanbay M, Yilmaz MI, Apetrii M, Saglam M, Yaman H, Unal HU, *et al.* Relationship between serum magnesium levels and cardiovascular events in chronic kidney disease patients. *Am J Nephrol.* 2012;36(3):228–37.
 19. Ansari MR, Maheshwari N, Shaikh MA, Laghari MS, Darshana, Lal K, *et al.* Correlation of serum magnesium with dyslipidemia in patients on maintenance hemodialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2012;23(1):21–5.
 20. Perico N. Chronic kidney disease: a research and public health priority. *Nephrol Dial Transplant* 2012;10: 1–8.
 21. Kyriakos L, Vianda S., Inflammation, Endothelial Dysfunction and increased left ventricular Mass in CKD patients : a longitudinal study, *PLOS ONE*, 2015;10(9): e0138461
 22. Dharma, PS. *Penyakit Ginjal Deteksi Dini dan Pencegahan.* Yogyakarta: CV Solusi Distribusi, 2014.
 23. Hidayati T, Kushadiwijaya H, Suhardi. Hubungan antara Hipertensi, Merokok dan Minuman Suplemen Energi dan Kejadian Penyakit Ginjal Kronis. *Berita Kedokteran Masyarakat* 2008;24(2)
 24. Feig DI., Uric acid a novel mediator and marker of risk in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrology Hipertens.* 2009;18(6):526–30
 25. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001; 38: 11016
 26. Floege J. Magnesium in CKD: more than a classification inhibitor. *J Nephrol.* 2015;28:267–77
 27. Gosh AK, Joshi SR. Disorder of calcium, phosphorus, and magnesium metabolism. *JAPI.* 2008;56:613–21
 28. Noronha JL, Matuschak GM. Magnesium in critical illness: metabolism, assesment, and treatment. *Intensive Care Med.* 2012;28:667–79
 29. Jeanette AM, Maier A, Corinne M. Low magnesium promotes endothelial cell dysfunction : implication for atherosclerosis, inflammation and thrombosis. *Biochemica et Biophysica Acta (BBA).* 2004: 2124(13):13–21