

Merokok dan Gangguan Fungsi Ginjal

Yuswanto Setyawan

Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Ciputra, Surabaya, Indonesia
Email: yuswanto_setyawan@yahoo.com

Abstract: Smoking increases the production of angiotensin II as an effect of renin secretion stimulated by the efferent sympathetic system through beta-1 adrenergic stimulation of the juxtaglomerular apparatus. Angiotensin II will cause tubular and glomerular injuries through the mechanism of pressure-induced renal injury and ischemia-induced renal injury as a secondary result of intrarenal vasoconstriction and decreased renal blood flow. In addition, there is secondary tubular injury due to angiotensin-induced proteinuria. Angiotensin II activates renal fibroblasts to undergo differentiation into myofibroblasts, stimulates TGF- β profibrotic cytokines, induces oxidative stress, stimulates chemokines and osteopontin which can cause local inflammation, and stimulates mesangial cell proliferation and hypertrophy. Glomerular capillary hypertension causes an increase in glomerular permeability resulting in an increase in albumin filtration which will further trigger kidney damage through various pathways, including induction of tubular chemokine expression and activation of complement leading to infiltration of inflammatory cells in the interstitium and trigger fibrogenesis. This phenomenon involves endothelial cells and glomerular podocytes and will trigger exacerbation of proteinuria and glomerulosclerosis with the end result in the formation of kidney scar tissue and a decrease in glomerular filtration rate (GFR).

Keywords: smoking; renal function; TGF- β ; glomerular filtration rate (GFR)

Abstrak: Merokok akan meningkatkan produksi angiotensin II sebagai efek dari sekresi renin yang distimulasi oleh sistem simpatik eferen melalui stimulasi beta-1 adrenergik pada aparatus jukstaglomerular. Angiotensin II akan menyebabkan cedera tubulus dan glomerulus melalui mekanisme *pressure-induced renal injury* dan *ischemia-induced renal injury* sebagai akibat sekunder dari vasokonstriksi intrarenal dan penurunan aliran darah ginjal. Selain itu terjadi cedera tubulus sekunder dari proteinuria yang diinduksi angiotensin. Angiotensin II akan mengaktifkan fibroblas ginjal berdiferensiasi menjadi miofibroblas, menstimulasi sitokin profibrotik TGF- β , menginduksi stres oksidatif, menstimulasi kemokin dan osteopontin yang dapat menyebabkan inflamasi lokal, dan menstimulasi proliferasi dan hipertrofi sel mesangial. Hipertensi kapiler glomerulus akan menyebabkan peningkatan permeabilitas glomerulus sehingga terjadi peningkatan filtrasi albumin yang selanjutnya memicu kerusakan ginjal melalui berbagai jalur, diantaranya induksi ekspresi kemokin tubulus dan aktivasi komplemen yang akan mengarah pada infiltrasi sel-sel inflamasi pada interstisium dan memicu fibrogenesis. Fenomena ini melibatkan sel endotel dan podosit glomerulus dan akan mencetuskan eksaserbasi proteinuria dan glomerulosklerosis dengan hasil akhir berupa terbentuknya jaringan parut ginjal dan penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG).

Kata kunci: merokok; fungsi ginjal; TGF- β ; laju filtrasi glomerulus (LFG)

Pendahuluan

Merokok merupakan masalah kesehatan masyarakat yang utama, terlebih di negara yang sedang berkembang. Gangguan kesehatan yang diakibatkan oleh merokok

berjalan seiring dengan peningkatan prevalensi merokok sehingga penyakit-penyakit yang diinduksi oleh merokok akan semakin meningkat. Spektrum kelainan atau penyakit yang diakibatkan atau dikaitkan dengan

merokok sangat heterogen, seperti penyakit neoplastik maupun non neoplastik.¹

World Health Organization (WHO) pada tahun 2013 melaporkan terdapat 1,3 miliar perokok di seluruh dunia dimana sebagian besar berada di negara-negara dengan pendapatan rendah dan menengah.² Indonesia sendiri menduduki peringkat keempat di dunia dalam hal konsumsi rokok, setelah Cina, Amerika Serikat, dan Rusia.³ Di Indonesia, Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Nasional tahun 2013 melaporkan peningkatan proporsi penduduk usia lebih dari 15 tahun yang merokok dari 34,2% pada tahun 2007 menjadi 34,7% dan 36,3% masing-masing pada tahun 2010 dan 2013.⁴

Merokok terbukti meningkatkan morbiditas dan mortalitas karena menimbulkan berbagai kondisi klinik seperti penyakit neoplastik di antaranya kanker paru, kanker laring, dan kanker kavitas oral; serta penyakit non neoplastik di antaranya penyakit kardiovaskuler aterosklerosis dan penyakit paru obstruksi kronik.^{1,5} Selain itu, merokok sigaret juga telah dikaitkan dengan penyakit lain seperti penyakit saluran cerna, reproduktif, rematologi, maupun penyakit ginjal kronik (PGK).^{1,5,6}

Penelitian-penelitian epidemiologi menunjukkan bahwa merokok memiliki kaitan dengan PGK. *The Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT) pada tahun 2003 menginvestigasi 332.544 laki-laki dan mendokumentasikan bahwa merokok berhubungan secara bermakna dengan peningkatan risiko penyakit ginjal tahap akhir (PGTA).⁷ Halimi et al⁸ pada tahun 2000 meneliti 28.409 sukarelawan dari populasi umum dan mendapatkan bahwa perokok aktif dan mantan perokok memiliki risiko yang jelas untuk makroalbuminuria.

Merokok secara tidak langsung dapat meningkatkan risiko PGK melalui mekanisme yang belum sepenuhnya dipahami; namun diduga berkaitan dengan mekanisme hemodinamik dan non-hemodinamik.^{1,9,10-12}

Mekanisme hemodinamik melibatkan pengaktifan sistem saraf simpatik dengan manifestasi peningkatan tekanan darah dan frekuensi denyut jantung yang sementara; sebagian besar ialah akibat aksi dari nikotin

yang terdapat pada rokok.^{9,10} Respon ginjal pada peningkatan tekanan darah sistemik pada perokok terganggu sehingga peningkatan tekanan darah sistemik transien yang berulang ini kemudian ditransmisikan ke glomerulus dan menyebabkan peningkatan tekanan intraglomerulus.^{11,12}

Mekanisme non hemodinamik antara lain efek toksik dari rokok pada endotel yang menyebabkan disfungsi sel endotel melalui mekanisme stres oksidatif akibat pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) dan penurunan produksi nitrik oksida (*nitric oxide*, NO); efek tubulotoksik melalui gangguan pada fungsi tubulus; proliferasi dan akumulasi matriks sel otot polos vaskuler, sel endotel dan sel mesangial melalui aktivasi endotelin-1 (ET1), angiotensin II (AII) dan *Transforming Growth Factor* (TGF)- β ; dan resistensi insulin.^{9,10}

Nitrik oksida merupakan vasodilator yang dikeluarkan oleh sel endotel yang berperan penting dalam pengaturan tonus vaskuler.^{13,14} Merokok menghambat pembentukan NO sehingga turut berperan dalam peningkatan tonus vaskular ginjal. Berkurangnya NO pada perokok juga diduga memicu proliferasi sel otot polos vaskular dan sel mesangial pada ginjal.^{1,15}

Endotelin adalah suatu peptida vaso-konstriktor kuat yang dilepaskan oleh sel endotel. Terdapat tiga derivat isoform endotelin, yaitu ET-1, endotelin-2 (ET-2) dan endotelin-3 (ET-3) dengan ET-1 sebagai isoform endotelium yang utama.^{16,17} Endotelin-1 telah diketahui merupakan mediator perubahan-perubahan fisiologik pada hemodinamik ginjal. Endotelin-1 sebagai agen vasopresor yang sangat kuat, lima kali lebih kuat daripada aksi angiotensin pada arteriol aferen dan eferen dan efek konstiksi pada eferen lebih kuat daripada aferen dengan hasil peningkatan tekanan kapiler glomerulus dan penurunan koefisien ultrafiltrasi.¹⁸

Albumin urin merupakan penanda awal kerusakan ginjal yang paling sering digunakan dalam praktek klinis. Albumin urin merefleksikan peningkatan permeabilitas glomerulus terhadap makromolekul.¹⁹ Penurunan fungsi ginjal semakin besar sesuai

dengan semakin banyaknya albumin urin.^{20,21} Untuk menentukan fungsi ginjal maka dilakukan estimasi laju filtrasi glomerulus (eLFG) dengan menggunakan formula eLFG_{CKD-EPI}.

Merokok

Rokok yang terbakar melepas bahan kimia yang berinteraksi dengan unsur lainnya dengan efek yang belum sepenuhnya diketahui. Berdasarkan karakteristik kimia komponen asap rokok yang dihisap oleh perokok terdiri dari bagian gas (85%) berupa karbon monoksida (CO), amoniak, nitrogen oksida, dan bagian partikel (15%) berupa tar dan nikotin. Asap rokok yang dihisap melalui mulut disebut *mainstream smoke*, sedangkan asap rokok yang dihembuskan ke udara disebut *sidestream smoke* yang mengakibatkan seseorang menjadi *seconhand smoker*. Rokok mengandung kurang lebih 4000 jenis bahan kimia yang bersifat karsinogenik dan berbahaya bagi kesehatan. Racun utama pada rokok ialah tar, nikotin, dan CO.²²

Nikotin merupakan komponen terbanyak dijumpai dalam asap rokok dan juga di dalam tembakau yang tidak dibakar. Nikotin yang terkandung di dalam asap rokok antara 0,5-3 ng, dan semuanya diserap sehingga di dalam cairan darah atau plasma antara 40-50 ng/ml. Nikotin merupakan alkaloid toksik dan hanya terdapat dalam tembakau, sangat aktif dan memengaruhi efek adiktif dan psikoaktif. Nikotin bersifat toksik dalam jaringan saraf, juga dapat meningkatkan tekanan darah sistolik dan diastolik, denyut jantung bertambah, kontraksi otot jantung dipaksa, pemakaian oksigen bertambah, aliran darah pada pembuluh koroner bertambah, dan vasokonstriksi pembuluh darah perifer. Selain itu, nikotin meningkatkan kadar gula darah, asam lemak bebas dan kolesterol LDL, serta meningkatkan agregasi sel pembekuan darah.^{3,15}

Tar merupakan massa partikulat, bebas nikotin, dan kering dari rokok tembakau. Fraksi partikulat dari rokok sigaret mengandung berbagai konstitusi karsinogenik yang berbahaya meliputi logam, *polynuclear aromatic hydrocarbons* (PAHs), *dioxins*,

dan beberapa nitrosamin tidak menguap.²³

Nitrosamin adalah amin organik yang mengandung kelompok nitro (-NO) yang berikatan ke kelompok amin melalui reaksi nitrosasi. Senyawa organik mengandung kelompok amin sekunder atau tersier yang rentan untuk nitrosasi. Pada tembakau, sejumlah alkaloid yang mengandung amin berhubungan kimiawi dengan nikotin menjalani reaksi nitrosasi. Sebagian besar nitrosamin yang telah diteliti menyebabkan aduksi DNA dan mutasi. Beberapa telah dikenali sebagai karsinogen pada manusia.²³

Senyawa PAH dibentuk melalui pembakaran dari setiap material organik. *Benzo(a)pyrene* (BaP) merupakan senyawa yang paling sering diteliti dengan efek toksik yang paling poten dari senyawa-senyawa ini. Dioksin terklorinasi dan furan (bersama-sama disebut sebagai dioksin) merupakan kontaminan lingkungan yang banyak terdapat dimana-mana dibentuk melalui rekasi benda organik dan klorin, kadang dalam kondisi pembakaran.²³

Karbonmonoksida merupakan zat yang mengikat hemoglobin dalam darah dan membuat darah tidak mampu mengikat oksigen. Senyawa ini ialah gas kimia yang paling sering ditemukan dalam rokok. Konsentrasi karboksihemoglobin dalam darah >2% dihubungkan dengan nyeri angina pada individu dengan penyakit kardiovaskular dan menghasilkan iskemi kardiak dan penurunan aliran darah ke jantung.²³

Bukti-bukti Merokok Menyebabkan Gangguan Fungsi Ginjal

Hingga tahun 2003, data mengenai risiko gangguan fungsi ginjal terkait dengan merokok pada populasi umum masih kurang. *The Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT) menginvestigasi 332.544 laki-laki dan mendokumentasikan bahwa merokok berhubungan secara signifikan dengan peningkatan risiko penyakit ginjal tahap akhir (PGTA), tetapi besar efeknya tidak dilaporkan, dan tidak ada pengukuran kreatinin dan proteinuria basal.⁷ Penelitian oleh Pinto-Sietsma et al²⁴ yang melibatkan 7.476 partisipan dari penelitian *Prevention of Renal and Vascular Endstage*

Disease (PREVEND) mendapatkan korelasi antara rerata ekskresi albumin urin dengan jumlah rokok sigaret yang dihisap. Setelah ditambahkan dengan faktor-faktor penyerta potensial, perokok aktif yang merokok lebih dari 20 rokok sigaret per hari memiliki peningkatan risiko untuk konsentrasi albumin urin *high-normal*. Halimi et al⁸ meneliti 28.409 sukarelawan dari populasi umum. Mereka menemukan bahwa perokok aktif dan mantan perokok memiliki risiko yang jelas untuk makroalbuminuria, mengindikasikan kerusakan ginjal nonreversibel terkait dengan merokok.

Penelitian oleh Jin et al²⁵ di Singapura mendapatkan bahwa merokok sigaret berhubungan dengan peningkatan risiko gagal ginjal pada pria suku Cina. Risiko ini tergantung pada dosis dan lama merokok, serta dapat dimodifikasi setelah penghentian dalam waktu yang lama.

Sejak tahun 1978 hingga 2003, sejumlah penelitian mengakumulasi bukti bahwa merokok meningkatkan kecepatan progresi semua stadium nefropati diabetik pada pasien diabetes melitus tipe 1 dan tipe 2 (DMT1 dan DMT2). Merokok meningkatkan risiko perkembangan mikroalbuminuria, mengakselerasi progresi dari tahap mikroalbuminuria ke makroalbuminuria, dan mengakselerasi progresi dari stadium awal nefropati diabetik ke PGTA.⁹

Patomekanisme Kelainan Ginjal pada Perokok

Mekanisme yang mendasari efek samping ginjal dari merokok dipengaruhi oleh beberapa faktor. Pertama, gen kerentanan renal atau polimorfisme mungkin memiliki peranan, memengaruhi besarnya efek nefrotoksik dari merokok pada individu yang berbeda. Kedua, telah menjadi jelas bahwa mekanisme yang berperan bersifat multipel, kompleks dan heterogen. Hal ini masih diperumit oleh beberapa faktor penyerta yang belum teridentifikasi terkait dengan merokok atau berinteraksi dengan merokok. Ketiga, lebih dari 4000 senyawa kimia dalam bentuk partikel dan gas yang terdapat pada rokok sigaret mungkin bertanggung jawab untuk efek nefrotoksiknya.⁹

Terdapat dua mekanisme yang telah disepakati dapat menyebabkan kerusakan ginjal akibat rokok yaitu mekanisme hemodinamik dan non-hemodinamik.^{1,9,10} Mekanisme hemodinamik kerusakan ginjal akibat merokok melibatkan aksi dari nikotin. Tekanan darah (TD) dan denyut jantung akan meningkat dengan merokok, dimana sebagian besar adalah akibat aksi nikotin.⁹ Nikotin meningkatkan TD dan denyut jantung melalui aktivasi simpatis dan pelepasan vasopresin serta menstimulasi secara langsung pelepasan katekolamin dari ujung saraf simpatik perifer dan medula adrenal.¹⁰ Peningkatan TD terjadi akibat peningkatan curah jantung dan resistensi vaskuler perifer total. Peningkatan TD tampaknya terjadi segera dan tampak sebelum ada peningkatan katekolamin sirkulasi. Karena peningkatan TD merupakan salah satu faktor terpenting dalam promosi progresifitas PGK, nikotin tampaknya memainkan peran penting dalam memerantarai kerusakan ginjal yang diinduksi rokok.⁹

Ritz et al¹⁰ menghipotesiskan salah satu patomekanisme kerusakan ginjal yang diakibatkan oleh rokok. Merokok meningkatkan katekolamin sirkulasi secara akut dan tampaknya juga meningkatkan lalu lintas simpatik eferen ke ginjal. Sekresi renin distimulasi melalui stimulasi beta-1 adrenergik pada aparatus jukstaglomerular sehingga meningkatkan konsentrasi AII.¹²

Angiotensin II menyebabkan cedera ginjal melalui berbagai mekanisme antara lain *pressure-induced renal injury* dengan kemampuannya menginduksi hipertensi sistemik dan glomerular, atau dengan *ischemia-induced renal injury* sebagai akibat sekunder dari vasokonstriksi intrarenal dan penurunan aliran darah ginjal. Angiotensin II juga dapat menyebabkan cedera tubulus sekunder dari proteinuria yang diinduksi angiotensin. Angiotensin II akan mengaktifkan fibroblas ginjal untuk menjadi miofibroblas, menstimulasi sitokin profibrotik *transforming growth factor* (TGF)- β , menginduksi stres oksidatif, menstimulasi kemokin dan osteopontin yang dapat menyebabkan inflamasi lokal, dan menstimulasi proliferasi dan hipertrofi sel mesangial.²⁶

Mekanisme non-hemodinamik yang telah dikemukakan berperan dalam kerusakan ginjal akibat rokok antara lain efek toksik dari rokok pada endotel yang menyebabkan disfungsi sel endotel; efek tubulotoksik melalui gangguan pada fungsi tubulus; proliferasi dan akumulasi matriks sel otot polos vaskuler, sel endotel, dan sel mesangial; peningkatan *clotting* trombosit; gangguan metabolisme lipoprotein dan glikosaminoglikan; modulasi mekanisme imun; antidiuresis dimediasi vasopressin; dan resistensi insulin.^{9,10}

Disfungsi endotel yang telah dikenal sebagai prekursor untuk terjadinya aterosklerosis merujuk pada beberapa kondisi patologik yaitu gangguan properti anti-koagulan dan antiinflamasi endotelium, gangguan modulasi pertumbuhan vaskuler dan disregulasi remodeling vaskuler.²⁷ Disfungsi endotel pada ginjal yang diinduksi rokok ialah akibat efek toksik dari rokok pada sel endotel yang diduga melibatkan gangguan pada metabolisme prostaglandin/tromboksan, stres oksidatif melalui pembentukan ROS, penekanan produksi NO, terganggunya *endothelial dependent vascular vasodilatation*, peningkatan adesi monosit ke endotelium dan hipoksia yang diinduksi karbonmonoksida.¹⁰

Endotelin-1 yang meningkat pada perokok juga diduga terlibat dalam patogenesis disfungsi endotel pada ginjal melalui reseptor ET_A.¹⁶ Pada penelitian model aterosklerosis, pemberian antagonis ET1 akan meningkatkan bioavailabilitas NO, memperbaiki fungsi endotel, dan memperlambat progresi aterosklerosis.¹⁶ Disfungsi endotel berimplikasi pada terjadinya cedera glomerulus dan diduga berperan penting pada terjadinya gangguan hemodinamik ginjal dan parameter fungsi ginjal pada perokok.¹²

Proliferasi dan akumulasi matriks sel otot polos vaskuler, sel endotel, dan sel mesangial yang terkait dengan rokok melibatkan aktivasi AII, TGF- β dan ET1.⁹ Pada suatu penelitian *in vitro* oleh Jaimes et al²⁸ yang menggunakan sel mesangial manusia didapatkan bahwa nikotin menginduksi proliferasi sel dan peningkatan produksi fibro-

nektin hingga 50%. Baik proliferasi sel mesangial dan peningkatan produksi fibro-nektin berperan penting dalam progresi PGK. Penelitian ini mencatat bahwa reseptor asetilkolin nikotin yang memediasi proliferasi sel, diekspresikan pada sel-sel mesangial manusia. Suatu penelitian yang menggunakan sel mesangial tikus mencatat bahwa paparan sel ini pada konsentrasi rokok sigaret menginduksi peningkatan TGF- β ₁ dan *8-epi-Platelet Growth Factor* (PGF)-2 α .⁹

Mekanisme patogenesis potensial dari kerusakan ginjal akibat rokok lainnya ialah gangguan pada fungsi tubulus proksimal dan kerusakan pada tubulus proksimal. Efek tubulotoksik ini di antaranya merupakan akibat dari akumulasi kadmium dan timbal. Perokok sigaret terpapar pada jumlah yang bermakna dari kadmium dan timbal, yang berakumulasi di jaringan ginjal lebih daripada di organ lain dan bersifat toksik pada dosis yang sangat rendah. Merokok 20 sigaret per hari untuk waktu yang lama menyebabkan akumulasi kadmium 45-70% lebih tinggi pada korteks ginjal.⁹ Hipoksia kronik yang diinduksi oleh karbonmonoksida pada rokok juga dapat menyebabkan atrofi dan fibrosis tubulus. Disfungsi sel tubulus akan berkontribusi pada cedera dan progresivitas cedera tubulointerstisial.^{9,12}

Merokok akan menginduksi pelepasan vasopresin melalui pengaruh nikotin pada tonus parasimpatik servikal. Pengeluaran hormon ini akan menyebabkan efek antidiuresis meskipun efeknya berbeda-beda antara individu satu dengan yang lain. Efek antidiuresis dari merokok diduga merupakan salah satu faktor potensial penyebab progresivitas PGK yang disebabkan oleh rokok.¹²

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa merokok memperburuk resistensi insulin pada perokok sehat. Hal ini didukung dengan penemuan bahwa perokok memiliki risiko yang lebih tinggi untuk berkembang menjadi DMT2 dibanding non-perokok. Resistensi insulin sendiri telah diketahui berkaitan dengan peningkatan risiko PGK pada pasien non diabetik.^{12,29}

Merokok diduga menimbulkan gangguan pada respon sistem imun. Dugaan ini

timbul bersaarkan meningkatnya kegagalan transplantasi ginjal pada perokok.¹² Penelitian oleh Stone et al melaporkan bahwa merokok memiliki hubungan yang paling kuat dan risiko relatif yang paling tinggi untuk kegagalan *alograf* dibandingkan dengan faktor-faktor lain yang juga dihubungkan dengan peningkatan risiko kegagalan *alograf*, yaitu *delayed graft function*, episode penolakan akut dan *mismatch human leucocyte antigene (HLA)*.¹²

Merokok telah diketahui meningkatkan risiko trombotik arterial melalui peningkatan biomarker protrombotik dan secara langsung mempromosi trombotik. Paparan kronik dari rokok menurunkan ekspresi inhibitor *pathway* pembekuan jaringan dan peningkatan kadar fibrinogen plasma.³⁰ Semua keadaan ini meningkatkan risiko kerusakan vaskuler ginjal yang diinduksi rokok.⁹

Merokok menyebabkan gangguan pada metabolisme lipoprotein.⁹ Metaanalisis oleh Craig et al³¹ mendapatkan bahwa individu yang merokok dibanding yang tidak merokok memiliki kadar kolesterol total, trigliserida, dan *very low density lipoprotein (VLDL)* yang lebih tinggi dan kadar *high density lipoprotein (HDL)* yang lebih rendah. Dislipidemia telah diduga dapat menyebabkan kerusakan ginjal dan memainkan peran penting dalam progresivitas PGK melalui pengaktifan reseptor LDL dan *oxidized LDL* yang akan menginduksi proliferasi sel mesangial, deposit matriks mesangial dan meningkatkan produksi kemokin, sitokin dan faktor-faktor pertumbuhan.

Albumin Urin

Albumin urin merupakan penanda kerusakan ginjal yang paling sering digunakan dalam praktek klinis dan merefleksikan peningkatan permeabilitas glomerulus terhadap makromolekul. Albuminuria dapat menunjukkan penyakit ginjal primer atau keterlibatan ginjal pada penyakit sistemik.³² Selain itu, albuminuria juga dapat menjadi penanda disfungsi endotel yang luas, seperti yang terlihat pada pasien hipertensi, diabetes, hiperkolesterolemia, obesitas, perokok dan kelainan lainnya.¹⁹

Moderately increased albuminuria atau sebelumnya disebut mikroalbuminuria adalah ekskresi albumin urin persisten antara 30-300 mg per hari.³³ Banyak penelitian pada berbagai populasi pasien telah menunjukkan bahwa keadaan ini merupakan faktor risiko penting untuk penyakit kardiovaskuler dan mortalitas kardiovaskuler dini pada pasien dengan dan atau tanpa diabetes dan atau hipertensi. Mikroalbuminuria pada pasien non diabetes tampaknya merupakan penanda dari ginjal bahwa vaskulatur, terutama endotelium tidak berfungsi dengan normal.³⁴

Peningkatan ekskresi urin dari albumin atau protein telah sangat jelas ditahbiskan sebagai prediktor risiko untuk progresi PGK. Reduksi albuminuria telah dikaitkan dengan penurunan risiko kejadian klinis utama [kematian, penyakit ginjal tahap akhir (PGTA) atau kehilangan fungsi ginjal 50% baik pada bentuk PGK diabetes dan nondiabetes].³⁵

Untuk mendeteksi albuminuria maka KDIGO pada tahun 2012 menyarankan pengambilan sampel urin sewaktu dengan lebih diutamakan pengukuran *early morning urine (EMU)* untuk mendeteksi dan memantau proteinuria pada anak dan dewasa dengan menggunakan rasio konsentrasi albumin kreatinin urin. Albuminuria dikategorikan atas normal [rasio albumin kreatinin urin (RAKU) <10 mg/g], *high-normal* (RAKU 10-29 mg/g), *moderately increased* (RAKU 30-299 mg/g), dan *severely high* (RAKU \geq 300 mg/g).³⁵

Faktor-faktor yang dapat memengaruhi ekskresi albumin urin diantaranya latihan, gagal jantung kongestif, infeksi saluran kemih, dan penyakit demam akut. Obat-obatan seperti obat antiinflamasi non steroid (OAINS) dan kadang-kadang *Angiotensin-converting enzyme (ACE)*-inhibitor juga dapat menyebabkan proteinuria yang reversibel. Di sisi lain, OAINS, ACE-inhibitor juga dapat mengurangi kadar protein pada urin. OAINS mengurangi kadar proteinuria melalui penurunan sintesis prostaglandin renal. Obesitas juga telah dikaitkan dengan kejadian albuminuria melalui beberapa mekanisme diantaranya resistensi insulin,

peningkatan kadar glukagon, dan hiper-filtrasi glomerulus.³⁵

Hubungan Merokok dengan Gangguan Fungsi Ginjal

Merokok menstimulasi peningkatan tekanan darah dan denyut jantung yang sementara melalui aktivasi simpatis dan pelepasan vasopresin. Aktivasi sistem simpatis akan meningkatkan kadar katekolamin sirkulasi selanjutnya menstimulasi produksi renin melalui reseptor β_1 dan akhirnya stimulasi AII. Angiotensin II menyebabkan cedera tubulus dan glomerulus melalui mekanisme *pressure-induced renal injury* dan *ischemia-induced renal injury* sebagai akibat sekunder dari vasokonstriksi intrarenal dan penurunan aliran darah ginjal. Selain itu terjadi cedera tubulus sekunder dari proteinuria yang diinduksi angiotensin. Angiotensin II akan mengaktifkan fibroblas ginjal untuk menjadi miofibroblas, menstimulasi sitokin profibrotik TGF- β , menginduksi stres oksidatif, menstimulasi kemokin dan osteopontin yang dapat menyebabkan inflamasi lokal serta menstimulasi proliferasi dan hipertrofi sel mesangial.²⁶

Menurunnya kadar NO akibat merokok memiliki beberapa implikasi penting pada ginjal, di antaranya tidak dihambatnya efek AII pada peningkatan tonus arterioler eferen dan aferen, peningkatan tonus vaskuler ginjal, hipertensi kapiler glomerulus, serta promosi proliferasi sel otot polos vaskuler dan sel mesangial.^{10,12,36}

Selain mekanisme yang telah dipaparkan, merokok dapat meningkatkan kadar ET1 yang diduga terkait dengan hipoksia yang diinduksi CO, stimulasi α_1 adrenergik dan pembentukan radikal bebas oksigen. Penurunan kadar NO juga berkontribusi terhadap peningkatan kadar ET1,^{18,37} yang selanjutnya menyebabkan hipertensi kapiler glomerulus dengan menimbulkan konstriksi pada arterioler aferen dan eferen dengan efek konstriksi yang lebih kuat pada arterioler eferen. Hipertensi kapiler glomerulus akan menyebabkan peningkatan permeabilitas glomerulus sehingga terjadi peningkatan filtrasi protein.^{16,18} ET1 juga turut menurunkan *renal blood flow* dan meningkatkan

resistensi vaskuler ginjal.¹⁸ Akhirnya, ET1 akan mempromosi fibroblas interstitial untuk berproliferasi dan membentuk matriks ekstrasel.¹⁶ Akumulasi dan deposit dari matriks ekstrasel akan mengarah pada fibrosis ginjal.³⁸

Hipertensi kapiler glomerulus akan memicu proteinuria dengan kadar yang berkaitan secara langsung dengan tekanan intraglomerulus.²⁰ Proteinuria selanjutnya menyebabkan progresi kerusakan ginjal melalui berbagai jalur, di antaranya induksi ekspresi kemokin tubulus dan aktivasi komplemen yang akan mengarah pada infiltrasi sel-sel inflamasi pada interstisium dan memicu fibrogenesis.³⁹ Kelebihan albumin pada lumen tubulus memicu induksi inflamasi, transformasi epitel-mesenkimal tubulus dan fibrosis interstitial.⁴⁰ Penelitian pada sel tubulus proksimal menunjukkan bahwa paparan albumin menginduksi ekspresi sejumlah mediator inflamasi dan fibrogenik, di antaranya sitokin seperti *regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted* (RANTES), *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1), *interleukin* (IL)-8, *fractalkine*, *tumor necrosis factor- α* , TGF- β , ET1, kolagen dan juga dapat menginduksi perubahan pada ekspresi integrin permukaan sel tubuler dan akhirnya apoptosis. Hal ini mendukung bahwa albumin sendiri dan atau mengikat ligan seperti asam lemak yang mengawali sekumpulan kejadian yang akhirnya akan mengarah ke fibrosis.³⁹

Gangguan interstitial memicu transisi epitel mesenkimal, sebuah proses dimana sel epitel yang terdiferensiasi mengalami konversi fenotip menjadi *matrix-producing fibroblast*. Fenomena ini merefleksikan respon adaptif dari sel epitel pada lingkungan yang tidak mendukung yang mungkin juga melibatkan sel endotel dan podosit glomerulus yang dapat menjalani transisi mesenkimal setelah cedera dan mencetuskan eksaserbasi proteinuria dan glomerulosklerosis dengan hasil akhir berupa jaringan parut ginjal dan penurunan LFG.⁴¹

Simpulan

Hubungan antara merokok dan penyakit ginjal belum sepenuhnya dipahami, diduga

berkaitan dengan mekanisme hemodinamik dan non-hemodinamik. Mekanisme hemodinamik melibatkan pengaktifan sistem saraf simpatik dengan manifestasi peningkatan tekanan darah dan frekuensi denyut jantung sedangkan mekanisme non-hemodinamik dihubungkan dengan efek toksik dari rokok pada endotel yang menyebabkan disfungsi sel endotel, efek tubulotoksik, serta proliferasi dan akumulasi matriks sel otot polos vaskuler, sel endotel dan sel mesangial.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Samsu N. Merokok sigaret dan gangguan fungsi ginjal. *Ginjal Hipertensi*. 2008; 8(1): 29-38.
2. WHO report on the global tobacco epidemic, 2013: enforcing bans on tobacco advertising, promotion and sponsorship. Geneva: World Health Organization, 2013.
3. Ikatan Ahli Kesehatan Masyarakat Indonesia. Bunga Rampai Fakta Tembakau dan Permasalahannya di Indonesia. Jakarta: Tobacco Control Support Center, 2012.
4. Badan Penelitian dan Pengembangan Kementerian Kesehatan RI. Riset Kesehatan Dasar 2013. Available from: <https://pusdatin.kemkes.go.id/resources/download/general/Hasil%20Rikesdas%202013.pdf>
5. Burns DM. Nicotine abuse. In: Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine* (18th ed). New York: The McGraw Hills Companies, 2012.
6. Yacoub R, Habib H, Lahdo A, Ali RA, Varjabedian L, Atalla G, Akl NK, et al. Association between smoking and chronic kidney disease: a case control study. *BMC Public Health*. 2010; 10:731-37.
7. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, Shulman NB, Stamler J: Blood pressure and end stage renal disease in men. *N Engl J Med*. 1996 334:13-8.
8. Halimi JM, Giraudeau B, Vol S, Cace`s E, Nivet H, Lebranchu Y, Tichet J: Effects of current smoking and smoking discontinuation on renal function and proteinuria in the general population. *Kidney Int*. 2000;58:1285-92.
9. Orth SR, Hallan SI. Smoking: a risk factor for progression of chronic kidney disease and for cardiovascular morbidity and mortality in renal patients-absence of evidence or evidence of absence? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:226-36.
10. Orth SR. Smoking and the kidney. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:1663-72.
11. Orth SR. Effects of smoking on systemic and intrarenal hemodynamics: influence on renal function. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:S58-S63.
12. Orth SR, Viedt C, Ritz E. Adverse effect of smoking in the renal patient. *Tohoku J. Exp Md*. 2001;194:1-15.
13. Klahr S. The role of nitric oxide in hypertension and renal disease progression. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16(1): 60-2.
14. Toda N, Toda H. Nitric oxide-mediated blood flow regulation as affected by smoking and nicotine. *Eur J Pharmacol*. 2010; 649:1-13.
15. Orth SR. Cigarette smoking: an important renal risk factor-far beyond carcinogenesis. *Tobacco Induced Diseases*. 2002;1(2):137-55.
16. Dhaun N, Goddard J, Webb DJ. The endothelin system and its antagonism in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:943-55.
17. Herwana E. Peranan endothelin terhadap fungsi dan kelainan kardiovaskuler. *J Kedokteran Trisakti*. 2002;21(3):104-10.
18. Gambaro G, Verlato F, Budakovic A, Casara D, Saladini G, Del Prete D, et al. Renal impairment in chronic cigarette smokers. *J Am Soc Nephrol*. 1998; 9(4):562-7.
19. Verhave JC, Gansevoort RT, Hillege HL, Bakker SJL, De Zeeuw D, De Jong PE. An elevated urinary albumin excretion predicts de novo development of renal function impairment in the general population. *Kidney Int*. 2004;66:S18-S21.
20. Metcalfe W. How does early chronic kidney disease progress? *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(9):ix26-ix30.
21. Inker LA, Coresh J, Levey AS, Tonelli M,

- Muntner P. Estimated GFR, albuminuria, and complications of chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:2322-31.
22. Harris JE. Cigarette smoke components and disease: cigarette smoke is more than a triad of tar, nicotine and carbon monoxide. *Smoking and Tobacco Control Monograph*. 1996;7:59-75.
23. Fowles J, Bates M. The chemical constituents in cigarettes and cigarette smoke: priorities for harm reduction (A report to the New Zealand Ministry of Health). Porirua: Epidemiology and Toxicology Group; 2000. Available from: <https://www.health.govt.nz/system/files/documents/publications/chemicalconstituentscigarettespriorities.pdf>
24. Pinto-Sietsma SJ, Mulder J, Janssen WM, Hillege HL, den Zeeuw D, de Jong PE: Smoking is related to albuminuria and abnormal renal function in nondiabetic persons. *Ann Intern Med*. 2000;133:585-91.
25. Jin A, Koh WP, Chow KY, Yuan JM, Jafar TH. Smoking and risk of kidney failure in the Singapore Chinese Health Study. *Plos One*. 2013;8(5):e62962.
26. Long DA, Price KL, Herrera-Acosta J, Johnson RJ. How does angiotensin II cause renal injury? *Hypertension*. 2004;43:722-23.
27. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res*. 2000;87:840-4.
28. Jaimes EA, Tian RX, Raj L. Nicotine: The link between cigarette smoking and the progression of renal injury? *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;292:H76-H82.
29. Liao MT, Sung CC, Hung KC, Wu CC, Lo L, Lu KC. Insulin resistance in patients with chronic kidney disease. *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012:691369. Doi:10.1155/2012/691369.
30. Campbell RA, Machlus KR, Wolberg AS. Smoking out the cause of thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30:7-8.
31. Campbell SC, Moffat RJ, Stamford BA. Smoking and smoking cessation-the relationship between cardiovascular disease and lipoprotein metabolism: a review. *Atherosclerosis*. 2008;201:225-35.
32. Bermudez RM, Sanjuan JB, Samper AO, Castan JAB, Garcia G. Assessment of the new CKD-EPI equation for estimating glomerular filtration rate. *Nefro J*. 2010;30(2):185-94.
33. National Kidney Foundation. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International*. 2013;3(1):S1-S163.
34. Clavant SP, Osicka TM, Comper WD. Albuminuria: its importance in disease detection. *Lab Medicine*. 2007;38(1):35-8.
35. Tuttle KR. Albuminuria reduction: the holy grail for kidney protection. *Kidney International*. 2007;72:785-6.
36. Zhou MS, Schulman IH, Raj L. Nitric oxide, angiotensin II and hypertension. *Seminars in Nephrology* 2004; 24(4):366-78
37. Dhaun N, Webb DJ, Kluth DC. Endothelin-1 and the kidney-beyond BP. *Br J Pharmacol*. 2012;167:720-31.
38. Liu Y. Renal fibrosis: new insight into pathogenesis and therapeutics. *Kidney International*. 2006;69:213-7.
39. Abbate M, Zoja C, Remuzzi G. How does proteinuria cause progressive renal damage. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:2974-84.
40. Birn H, Christensen E. Renal albumin absorption in physiology and pathology. *Kidney International*. 2006;69:440-9.
41. Ruggenenti P, Cravedi P, Remuzzi G. Mechanism and treatment of CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:1917-28.