

# Hubungan Peningkatan Kadar Eritropoietin dan Jumlah *Endothelial Progenitor Cell* dengan Perbaikan Fungsi Endotel pada Pasien Gagal Ginjal 3 Bulan Setelah Transplantasi Ginjal

## *The Association between Elevated Levels of Erythropoietin and Endothelial Progenitor Cell with Improvement of Endothelial Function in Renal Failure Patients 3 Months after Kidney Transplantation*

Linda Armelia<sup>1,2</sup>, Endang Susalit<sup>3</sup>, Maruhum Bonar HM<sup>4</sup>, Hamzah Shatri<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Bagian Penyakit Dalam, FK Universitas YARSI, Jakarta, Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

<sup>3</sup>Divisi Ginjal Hipertensi, Departemen Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

<sup>4</sup>Divisi Hematologi Onkologi Medik, Departemen Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

<sup>5</sup>Unit Epidemiologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

### Korespondensi:

Maruhum Bonar Marbun. Divisi Hematologi Onkologi Medik, Departemen Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS dr. Cipto Mangunkusumo. Jln. Pangeran Diponegoro 71, Jakarta 10430, Indonesia. mbmarbun@yahoo.com

### ABSTRAK

**Pendahuluan.** *Endothelial progenitor cell* (EPC) dinilai dapat menurunkan kadar *asymmetric dimethylarginine* (ADMA) yang merupakan penanda membaiknya fungsi endotel. Namun, secara klinis peran EPC masih menjadi perdebatan. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan peningkatan kadar eritropoietin (Epo) dan jumlah EPC CD34<sup>+</sup> serta CD133<sup>+</sup> dengan perbaikan fungsi endotel pada penderita gagal ginjal 3 bulan setelah transplantasi ginjal.

**Metode.** Dilakukan studi potong lintang sebelum dengan 3 bulan setelah transplantasi ginjal pada penderita gagal ginjal yang menjalani transplantasi ginjal di RSCM. Jumlah subjek 21 orang yang dikumpulkan dalam kurun waktu Juli 2013–Februari 2014. Pengambilan sampel darah untuk memeriksa kadar Epo, jumlah EPC CD34<sup>+</sup> dan CD133<sup>+</sup> dan kadar asimetrik dimetilarginin (ADMA) dilakukan sebelum dan 3 bulan setelah transplantasi ginjal. Analisis statistik dengan uji korelasi Pearson atau Spearman.

**Hasil.** Penelitian ini menunjukkan adanya peningkatan kadar Epo tetapi tidak bermakna secara statistik ( $p > 0.05$ ), sedangkan jumlah EPC CD34<sup>+</sup> dan CD133<sup>+</sup> meningkat ( $p < 0.05$ ), serta kadar ADMA menurun yang bermakna secara statistik ( $p < 0.05$ ). Tiga bulan setelah transplantasi ada korelasi bermakna antara peningkatan kadar Epo dengan jumlah EPC CD34<sup>+</sup> ( $r = 0.466$ ;  $p < 0.05$ ). Tidak ada hubungan peningkatan kadar Epo dan jumlah EPC CD34<sup>+</sup> serta CD133<sup>+</sup> dengan perbaikan fungsi endotel 3 bulan setelah transplantasi ginjal.

**Simpulan.** Tiga bulan setelah transplantasi ginjal didapatkan adanya peningkatan kadar Epo, jumlah EPC CD34<sup>+</sup> dan CD133<sup>+</sup> serta penurunan kadar ADMA. Tetapi tidak ada korelasi peningkatan kadar Epo dan jumlah EPC CD34<sup>+</sup> serta CD133<sup>+</sup> dengan perbaikan fungsi endotel dalam rentang 3 bulan setelah transplantasi ginjal.

**Kata Kunci:** *asimetrik dimetilarginin, endothelial progenitor cell, eritropoietin, transplantasi ginjal*

### ABSTRACT

**Introduction.** *Endothelial progenitor cell* (EPC) is considered possible to reduce *asymmetric dimethylarginine* (ADMA) levels, which is a marker of improved endothelial function. However, clinically, there is still a debate about the role of EPC. This study was conducted to determine the correlation of elevated levels of erythropoietin (Epo) and the number of EPC CD34<sup>+</sup> and CD133<sup>+</sup> with improvement of endothelial function in renal failure patients 3 months after kidney transplantation.

**Methods.** A cross-sectional study was conducted in prior and 3 months after kidney transplantation of renal failure patients who underwent a kidney transplant in Cipto Mangunkusumo hospital. The study included 21 subjects who enrolled from July 2013 to February 2014. Blood samples prior and 3 months after kidney transplantation were collected to evaluate the level of Epo, numbers of EPC CD34<sup>+</sup> and CD133<sup>+</sup> and level of asymmetric dimethylarginine (ADMA). Statistical analysis was performed using Pearson or Spearman correlation test.

**Results.** Results of this study showed that prior to kidney transplantation, level of Epo was increased but not statistically significant ( $p > 0.05$ ). The EPC numbers of CD34<sup>+</sup> and CD133<sup>+</sup> were significantly increased ( $p < 0.05$ ), whereas the ADMA level was significantly decreased ( $p < 0.05$ ). Three months after transplantation showed a significant association between elevated level of Epo and the numbers of EPC CD34<sup>+</sup> ( $r = 0.466$ ,  $p > 0.05$ ). There was no association between the elevated level of Epo and the numbers of EPC CD34<sup>+</sup> and CD133<sup>+</sup> with the improvement of endothelial function three months after kidney transplantation.

**Conclusions.** In three months after kidney transplantation, there is an elevated level of Epo, the numbers of EPC CD34<sup>+</sup> and CD133<sup>+</sup> and decrease level of ADMA. However, there was no association between the elevated level of Epo and the numbers of EPC CD34<sup>+</sup> and CD133<sup>+</sup> with the improvement of endothelial function in patients 3 months after kidney transplantation.

**Keywords:** asymmetric dimethylarginine, endothelial progenitor cell, erythropoietin, kidney transplantation

## PENDAHULUAN

Transplantasi ginjal merupakan salah satu terapi pengganti ginjal yang mulai banyak dipilih oleh pasien penyakit ginjal kronis (PGK). Tindakan transplantasi ginjal di Indonesia sudah dilakukan sejak tahun 1977-2012. Sebanyak 620 pasien telah menjalani transplantasi, yang mana semuanya mendapatkan donor ginjal hidup.<sup>1</sup>

Transplantasi ginjal dinilai dapat meningkatkan kualitas hidup pasien gagal ginjal dan menurunkan angka kesakitan dan kematian akibat penyakit kardiovaskuler.<sup>2,3</sup> Hal ini disebabkan oleh membaiknya fungsi endotel.<sup>4-6</sup> Ginjal transplan akan menghasilkan Epo endogen sehingga kadar Epo mendekati kadar Epo normal. Epo endogen akan merangsang pelepasan serta memobilisasi *endothelial progenitor cell* (EPC) dari sumsum tulang ke perifer. EPC akan menurunkan kadar *asymmetric dimethylarginine* (ADMA) yang merupakan penanda membaiknya fungsi endotel.<sup>3,7-13</sup>

Namun demikian, secara klinis peran EPC masih menjadi perdebatan. Sebab, beberapa penelitian menunjukkan hasil yang berbeda-beda dalam hal jumlah EPC serta satuan yang digunakan. Penelitian yang menghubungkan kadar Epo dan jumlah EPC serta kadar ADMA sebagai penanda DE banyak dilakukan pada penelitian eksperimental dan penyakit jantung.<sup>14,15</sup> Namun, belum ada studi yang menilai hubungan ketiga komponen ini pada manusia terutama pada transplantasi. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan peningkatan kadar eritropoietin dan jumlah EPC CD34<sup>+</sup> dan CD133<sup>+</sup> dengan perbaikan fungsi endotel pada penderita 3 bulan setelah transplantasi ginjal.

## METODE

Studi potong lintang sebelum dan 3 bulan setelah transplantasi ginjal dilakukan pada pasien gagal ginjal di

Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta, pada bulan Juli 2013 sampai dengan Februari 2014. Subjek dipilih secara konsekutif yaitu seluruh pasien transplantasi ginjal di RSCM dengan kriteria inklusi yaitu: 1) usia  $\geq 18$  tahun; 2) menjalani transplantasi ginjal pertama kali; 3) tidak mendapat rhEpo satu minggu sebelum transplantasi; dan 4) Hb  $\geq 8$  gr/dL. Sedangkan, kriteria penolakan subjek yaitu pasien yang mengalami rejeksi akut dalam tiga bulan, serta mempunyai kelainan darah.

Pada subjek dilakukan anamnesis dan wawancara dengan menggunakan kuesioner penelitian. Kemudian, dilakukan pemeriksaan fisik, tekanan darah dan antropometri. Selanjutnya dilakukan pengambilan sampel dari darah vena yang dimasukkan ke dalam tiga tabung (tabung untuk Epo, ADMA, dan EPC) sebelum dilakukan transplantasi dan tiga bulan setelah dilakukan transplantasi ginjal. Pemeriksaan kadar Epo dan ADMA dilakukan di laboratorium Prodia sedangkan pemeriksaan jumlah EPC CD34<sup>+</sup> serta CD133<sup>+</sup> dilakukan di laboratorium Rumah Sakit Dharmas, Jakarta. Data yang terkumpul selanjutnya dianalisis dengan menggunakan program *SPSS for window versi 11,5* dan dilakukan uji regresi.

## HASIL

Selama periode penelitian, didapatkan sebanyak 21 pasien yang memenuhi kriteria penelitian dengan karakteristik sesuai dengan Tabel 1. Karakteristik klinis subjek sebelum dan sesudah transplantasi dapat dilihat pada Tabel 2. Dilakukan analisis kadar Epo, jumlah EPC CD34<sup>+</sup> serta CD133<sup>+</sup>, dan kadar ADMA sebelum dan setelah transplantasi ginjal dengan hasil disajikan pada Tabel 3. Analisis hubungan antarvariabel dapat dilihat pada Tabel 4 dan 5. Korelasi antara selisih kadar Epo dengan jumlah EPC CD34<sup>+</sup> serta CD133<sup>+</sup> dengan kadar ADMA setelah transplantasi ginjal ditunjukkan pada Tabel 6.

**Tabel 1. Karakteristik demografis subjek**

| Variabel   | N=21         |
|--|--------------|
| Umur (tahun), rerata (SB)                              | 45,71 (12,9) |
| 18-20 tahun, n (%)                                     | 1 (4,8)      |
| 21-40 tahun, n (%)                                     | 6 (28,6)     |
| 41-60 tahun, n (%)                                     | 11 (52,4)    |
| >61 tahun, n (%)                                       | 3 (14,3)     |
| Jenis kelamin, n (%)                                   |              |
| Laki-laki  | 15 (71,4)    |
| Perempuan  | 6 (28,6)     |
| Etiologi, n (%)  |              |
| Diabetes melitus                                       | 7 (33,3)     |
| Glomerulonefritis                                      | 8 (38,1)     |
| Hipertensi   | 3 (14,3)     |
| Nefrolitiasis  | 1 (4,8)      |
| Kista ginjal   | 2 (9,5)      |
| Indeks masa tubuh (Kg/m <sup>2</sup> ), n (%)          |              |
| ≤18,4  | 3 (14,3)     |
| 18,5-22,9  | 9 (42,9)     |
| 23-24,9  | 5 (23,8)     |
| 25-29,9  | 4 (19,0)     |
| Lama waktu menjalani HD (bulan), n (%)                 |              |
| <12  | 13 (61,9)    |
| 13-60  | 7 (33,3)     |
| >61  | 1 (4,8)      |
| Akses vascular, n (%)                                  |              |
| Catheter dual lumen (CDL)                              | 11 (52,4)    |
| AV fistula   | 10 (47,6)    |
| Hubungan dengan donor, n (%)                           |              |
| Berhubungan  | 7 (33,3)     |
| Tidak berhubungan                                      | 14 (66,7)    |
| Lama hemodialisis (HD) ke transplantasi (bulan), n (%) |              |
| <12  | 13 (61,9)    |
| 13-42  | 6 (28,8)     |
| 43-60  | 1 (4,8)      |
| >61  | 1 (4,8)      |
| Obat rhEpo, n (%)                                      | 21 (100)     |
| Obat anti hipertensi, n (%)                            |              |
| CA   | 1 (4,8)      |
| CCB  | 3 (14,3)     |
| ACEI/ARB   | 2 (9,5)      |
| ACEI/ARB + CCB, n (%)                                  | 13 (61,9)    |
| Obat imunosupresan, n (%)                              |              |
| Mycophenolate mofetil                                  | 21 (100)     |
| Metilprednisolon                                       | 21 (100)     |
| Takrolimus   | 21 (100)     |

**Tabel 2. Data klinis darah rutin, fungsi ginjal dan tekanan darah sebelum dan setelah transplantasi ginjal**

| Variabel                          | Sebelum Transplantasi    | 3 bulan setelah transplantasi | p      |
|-----------------------------------|--------------------------|-------------------------------|--------|
| Darah rutin:                      |                          |                               |        |
| Hemoglobin (g/dL)                 | 10,26<br>(SB 1,37)       | 12,60<br>(SB 2,37)            | <0,001 |
| Hematokrit (%)                    | 30,21<br>(SB 4,85)       | 38,08<br>(SB 6,8)             | <0,001 |
| Leukosit (mm <sup>3</sup> )       | 7.510<br>(13.500-14.300) | 7.500<br>(4600-16.920)        | 0,498  |
| Fungsi ginjal                     |                          |                               | 0,001  |
| Ureum (mg/dL)                     | 72,0<br>(13,5-212)       | 34<br>(21-77)                 |        |
| Kreatinin (mg/dL)                 | 9,86<br>(SB 2,53)        | 1,15<br>(SB 0,33)             | <0,001 |
| eLFG (mL/min/1.73m <sup>2</sup> ) | 5,89<br>(SB 1,89)        | 75,29<br>(SB 23,85)           | <0,001 |
| Tekanan darah (mmHg)              |                          |                               |        |
| Sistolik                          | 135 (110-174)            | 130 (108-140)                 | 0,011  |
| Diastolik                         | 85,10 (70-102)           | 80 (108-140)                  | 0,039  |

**Tabel 3. Kadar Epo, jumlah EPC CD34<sup>+</sup> serta CD133<sup>+</sup> dan kadar ADMA sebelum dan setelah transplantasi ginjal**

| Variabel               | Sebelum Transplantasi | 3 bulan setelah transplantasi | p            |
|------------------------|-----------------------|-------------------------------|--------------|
| Eritropoietin (mIU/mL) | 9,20 (1,40-47,30)     | 11,10 (2,70-43,70)            | 0,985        |
| CD34 <sup>+</sup>      | 1,51 (0,66-7,07)      | 2,77 (1,42-5,98)              | <b>0,005</b> |
| CD133 <sup>+</sup>     | 1,46 (0,39-5,81)      | 2,00 (1,12-7,21)              | <b>0,002</b> |
| ADMA (μmol/L)          | 0,74 (0,54-1,56)      | 0,66 (0,48-0,94)              | <b>0,002</b> |

**Tabel 4. Korelasi kadar Epo dengan jumlah EPC CD34<sup>+</sup> serta CD133<sup>+</sup> sebelum dan setelah transplantasi ginjal**

| Variabel           | Epo Sebelum |       | Epo Setelah |              |
|--------------------|-------------|-------|-------------|--------------|
|                    | r           | p     | r           | p            |
| CD34 <sup>+</sup>  | -0,194      | 0,401 | 0,466       | <b>0,033</b> |
| CD133 <sup>+</sup> | -0,351      | 0,118 | -0,047      | 0,838        |

**Tabel 5 Korelasi kadar Epo, jumlah EPC CD34<sup>+</sup> serta CD133<sup>+</sup> dengan kadar ADMA sebelum dan setelah transplantasi ginjal**

| Variabel           | ADMA Sebelum |       | ADMA Setelah |       |
|--------------------|--------------|-------|--------------|-------|
|                    | r            | p     | r            | p     |
| Epo                | -0,075       | 0,745 | -0,258       | 0,259 |
| CD34 <sup>+</sup>  | 0,058        | 0,803 | 0,015        | 0,948 |
| CD133 <sup>+</sup> | 0,266        | 0,243 | 0,001        | 0,998 |

**Tabel 6. Korelasi selisih kadar Epo dengan jumlah EPC CD34<sup>+</sup> serta CD133<sup>+</sup> dengan kadar ADMA setelah transplantasi ginjal**

| Variabel           | ADMA   |       |
|--------------------|--------|-------|
|                    | r      | p     |
| Epo                | 0,069  | 0,768 |
| CD34 <sup>+</sup>  | 0,018  | 0,938 |
| CD133 <sup>+</sup> | -0,257 | 0,261 |

## DISKUSI

Dari hasil analisis didapatkan bahwa glomerulonefritis (GN) merupakan penyebab PGK terbanyak, yaitu ditemukan pada sebanyak 38,1% pasien. Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Harun, dkk.<sup>16</sup> yang mendapatkan 43% penderita GN. Soler, dkk.<sup>4</sup> mendapatkan sebanyak 92% penderita dengan hipertensi, sedangkan Townamchai, dkk.<sup>17</sup> mendapatkan sebanyak 33,3% penderita dengan diabetes melitus (DM) sebagai penyebab PGK. Berdasarkan data di Indonesia, penyebab pertama PGK adalah DM, GN, dan hipertensi. Glomerulonefritis kronis yang progresif dan difus seringkali berakhir sebagai gagal ginjal.<sup>18</sup>

Dari waktu pertama kali menjalani hemodialisis (HD) sampai dilakukan transplantasi ginjal, didapatkan sebanyak 61,9% pasien telah menjalani HD selama 12 bulan (Tabel 1). Berdasarkan kepustakaan, transplantasi ginjal dapat memperbaiki fungsi endotel sehingga kelangsungan hidup menjadi lebih baik dibanding terapi pengganti ginjal lainnya. Membaiknya lesi vaskuler disebabkan adanya migrasi dan proliferasi sel endotel oleh EPC.<sup>3</sup> Semakin cepat dilakukan transplantasi ginjal, angka keberhasilan

diharapkan lebih baik daripada yang lebih lama menjalani HD.

Semua pasien telah mendapatkan obat rhEpo sebelum transplantasi dan tidak diberikan lagi setelahnya. Penggunaan Epo untuk mengobati anemia pada penderita PGK sudah dikenal luas. Pada transplantasi, diharapkan ginjal yang ditransplantasi dapat berfungsi seperti ginjal normal sehingga dapat mensintesis Epo, dan mampu memobilisasi EPC dari sumsum tulang ke perifer yang akhirnya mampu memperbaiki fungsi endotel.

Setelah transplantasi ginjal, semua pasien mendapat kombinasi obat imunosupresan berupa mycophenolate mofetil, metilprednisolon, dan takrolimus. Kombinasi obat ini sudah dipakai sebagai terapi baku di seluruh dunia. Beberapa obat imunosupresan seperti prednisolon, siklosporin A, dan sirolimus dinilai dapat menghambat jumlah EPC.<sup>19</sup> Sedangkan Marco, dkk.<sup>7</sup> berpendapat bahwa pemberian obat imunosupresan setelah transplantasi ginjal akan meningkatkan jumlah sirkulasi EPC melalui manipulasi aksis CD26/SDF-1. Soler, dkk.<sup>4</sup> mendapatkan peningkatan jumlah EPC pada penderita yang mendapat mycophenolate mofetil, tetapi tidak didapatkan perbedaan jumlah EPC pada yang mendapat kortikosteroid dibandingkan yang tidak. Dapat disimpulkan bahwa peningkatan jumlah EPC dipengaruhi juga oleh obat imunosupresan.

Sebanyak 61,9% pasien mendapat obat anti hipertensi ACEI/ARB serta CCB. Hasil tersebut hampir sama dengan penelitian Gill, dkk.<sup>20</sup> yang mendapati sebanyak 69,8% subjek mendapatkan obat yang sama. Obat anti hipertensi golongan ACE-I/ARB dan CCB direkomendasikan untuk diberikan pada penderita PGK karena memiliki efek proteksi terhadap ginjal berupa meningkatkan NO, menekan inflamasi, memperbaiki kerusakan jaringan dan memperbaiki endotel pembuluh darah serta memobilisasi EPC dari sumsum tulang ke sirkulasi.<sup>19,20</sup>

Setelah tiga bulan transplantasi ginjal, didapatkan peningkatan bermakna kadar hemoglobin (Hb), hematocrit (Ht), dan eLFG (Tabel 2). Pada penelitian ini kadar Hb meningkat dari 10,26 (SB 1,37) menjadi 12,60 (SB 2,37), sedangkan kadar Ht meningkat dari 30,21% (SB 4,85) menjadi 38,08% (SB 6,8). Hasil ini sesuai dengan penelitian Herbrig, dkk.<sup>21</sup> yang mendapatkan peningkatan Hb tiga bulan setelah transplantasi ginjal. Sementara itu, kadar ureum dan kreatinin didapati menurun tiga bulan setelah transplantasi. Hasil ini sama dengan Herbrig, dkk.<sup>21</sup> yang mendapatkan penurunan kadar ureum dan kadar kreatinin. Peningkatan Hb, Ht, dan eLFG, serta adanya penurunan ureum dan kreatinin dapat disebabkan karena sudah berfungsinya ginjal transplan.

Tekanan darah sistolik (TDS) dan diastolik (TDD) menurun setelah transplantasi dari 135 (110-174) menjadi 130 (108-140) mmHg dan 85,10 (70-102) menjadi 80 (108-140) mmHg (Tabel 2). Hasil ini sesuai dengan Herbrig, dkk.<sup>21</sup> yang mendapatkan penurunan TDS dan TDD. Hornum, dkk.<sup>22</sup> mendapatkan perbaikan fungsi arterial satu tahun setelah dilakukan transplantasi ginjal dan berhubungan dengan penurunan tekanan darah. Pada penelitian ini, sebanyak 90,5% pasien sebelum dilakukan transplantasi sudah mendapat obat antihipertensi, sedangkan setelah tiga bulan transplantasi, sebanyak 99,5% pasien tidak mendapat obat anti hipertensi. Penurunan tekanan darah pada transplantasi disebabkan penurunan aktivitas simpatis, angiotensin II, dan penurunan *volume overload*.<sup>23</sup>

Jumlah CD34<sup>+</sup> dan CD133<sup>+</sup> meningkat masing-masing dari 1,51 (0,66-7,07) menjadi 2,77 (1,42-5,98) dan 1,46 (0,39-5,81) menjadi 2,00 (1,12-7,21) yang secara statistik dinilai signifikan (Tabel 3). Hasil ini berbeda dengan penelitian Herbrig, dkk.<sup>21</sup> yang menemukan hubungan yang tidak signifikan secara statistik pada peningkatan jumlah CD34<sup>+</sup> dan CD133<sup>+</sup> tiga bulan pasca transplantasi ginjal. Namun demikian, dalam penelitian ini jumlah CD34<sup>+</sup> sebagai progenitor EPC serta CD133<sup>+</sup> yang merupakan penanda subfraksi dari EPC yang diperiksa adalah yang belum matang (*immature*).<sup>14,15</sup>

Perhitungan jumlah EPC pada penelitian ini menggunakan *flowcytometri* dan nilai yang diambil berdasarkan nilai viabilitas yang didapat. Dengan memakai nilai viabilitas, diharapkan dapat mewakili jumlah EPC yang dihitung, yaitu mendekati jumlah yang ada dalam tubuh. Pada penelitian ini reagen CD34<sup>+</sup> dan CD133<sup>+</sup> mempunyai penanda *phycoerythrin* (PE) yang sama, sehingga tidak bisa dibaca dalam satu tabung secara bersamaan. Apabila akan diperiksa dan dibaca dalam satu tabung, harus memakai penanda yang berbeda untuk CD34<sup>+</sup> dan CD133<sup>+</sup>.

Jumlah EPC setelah transplantasi berkorelasi positif dengan fungsi ginjal yang ditransplantasikan. Hal ini telah dibuktikan oleh Townamchai, dkk.<sup>17</sup> yang menyatakan bahwa penderita transplantasi dengan eLFG stabil selama 12 bulan mengalami peningkatan jumlah EPC dibandingkan dengan data awal. Berdasarkan penelitian tersebut, dapat disimpulkan bahwa tiga bulan setelah transplantasi akan ditemukan peningkatan jumlah EPC dan diharapkan fungsi endotel juga akan membaik. Namun, dibutuhkan waktu pemeriksaan ulang sampai dengan  $\pm 1$  tahun setelah transplantasi.

Pada penelitian ini didapatkan penurunan kadar ADMA dari 0,74 (0,54-1,56) menjadi 0,66 (0,48-0,94)  $\mu\text{mol/l}$  (Tabel 3). Menurut Abendini, dkk.<sup>24</sup> peningkatan kadar ADMA dapat diperkirakan kegagalan fungsi ginjal

transplant yang disertai dengan peningkatan kreatinin. Berdasarkan kepustakaan, peningkatan kadar ADMA berhubungan dengan disfungsi endotel dan dapat dipakai sebagai penanda progresifitas dialisis dan kematian pada penderita PGK.<sup>25</sup>

Peningkatan kadar Epo pada penelitian ini dianggap tidak signifikan secara statistik (Tabel 3). Herbrig, dkk.<sup>21</sup> mendapatkan kadar Epo menurun setelah transplantasi ginjal sedangkan Molnar, dkk.<sup>26</sup> dan Harun, dkk.<sup>16</sup> mendapatkan peningkatan kadar Epo setelah transplantasi ginjal. Perbedaan hasil kadar Epo pada penelitian ini dapat dipengaruhi oleh dosis yang didapat penderita, jenis obat rhEpo, cara dan waktu pemberian rhEpo, pengaruh obat imunosupresan, proses inflamasi yang masih terjadi, usia penderita, serta kegagalan atau keterlambatan sintesis Epo oleh ginjal transplan pada subjek yang diteliti.<sup>27</sup> Dari banyak kepustakaan, belum ada yang mencantumkan berapa lama waktu yang dibutuhkan oleh ginjal transplan untuk menghasilkan Epo seperti pada ginjal normal.

Pada penelitian ini juga tidak didapatkan korelasi bermakna secara statistik antara kadar Epo dengan jumlah CD34<sup>+</sup> serta CD133<sup>+</sup> sebelum transplantasi ( $r=-0,194$ ;  $p=0,401$  dan  $r=-0,351$ ;  $p=0,118$ ) (Tabel 4). Sedangkan, setelah transplantasi, didapatkan korelasi yang bermakna antara peningkatan kadar Epo terhadap CD34<sup>+</sup> ( $r=0,466$ ;  $p=0,033$ ) tetapi tidak ada korelasi peningkatan kadar Epo dengan CD133<sup>+</sup> ( $r=-0,047$ ;  $p=0,838$ ) (Tabel 4). Penelitian oleh Herbrig, dkk.<sup>21</sup> mendapatkan penurunan kadar Epo setelah transplantasi dan ada korelasi positif antara jumlah EPC dan kadar Epo 3 bulan setelah transplantasi, sedangkan untuk sebelum transplantasi tidak dilakukan korelasi. Townamchai, dkk.<sup>17</sup> mendapatkan korelasi sebaliknya antara pemberian Epo terhadap jumlah EPC, tetapi berhubungan positif dengan hematokrit.

Sementara itu, didapatkan ada korelasi bermakna antara peningkatan kadar Epo dengan peningkatan jumlah EPC-CD34<sup>+</sup> tiga bulan setelah transplantasi (Tabel 4). Berdasarkan kepustakaan, EPC yang paling banyak di sumsum tulang adalah dalam bentuk CD34<sup>+</sup> karena merupakan sel hemopoietik yang kemudian akan keluar ke perifer menjadi CD133<sup>+</sup> membentuk sel endotel. Proses ini membutuhkan waktu kira-kira tiga bulan.<sup>21</sup> Dengan demikian, dari penelitian ini diharapkan setelah transplantasi ginjal jumlah EPC akan meningkat karena rangsangan Epo endogen. Tetapi, peningkatan ini tidak terlepas dari stabilitas fungsi ginjal yang ditransplantasikan, serta adanya pengaruh faktor risiko klasik kardiovaskuler lain dan uremia pada penderita.

Belum ada penelitian yang melihat hubungan antara jumlah EPC dan kadar ADMA pada transplantasi ginjal.

Surdacki, dkk.<sup>28</sup> melakukan penelitian pada penderita angina stabil dan mendapatkan ada interaksi sinergis antara penurunan jumlah CD34<sup>+</sup> dan peningkatan kadar ADMA yang akhirnya akan memengaruhi penurunan fungsi ginjal. Abendini, dkk.<sup>24</sup> berpendapat bahwa peningkatan kadar ADMA berhubungan kuat terhadap peningkatan angka kesakitan dan kematian serta pemburukan fungsi pada penderita trasnplantasi ginjal.

Pada penelitian ini, belum didapatkan hasil yang maksimal. Sebab, lama penelitian hanya tiga bulan, sehingga kemampuan sintesis oksida nitrit (NO) untuk memobilisasi EPC belum optimal. Dengan demikian, diperlukan pengukuran pada tiga bulan berikutnya. Selain itu, untuk lebih memastikan perbaikan fungsi endotel dapat dipertimbangkan untuk membandingkan dengan pemeriksaan *flow-mediated dilation* (FMD) dan kadar NO darah.

Penelitian ini tidak mendapatkan korelasi yang bermakna antara peningkatan kadar Epo dengan penurunan kadar ADMA baik sebelum ( $r=-0,075$ ;  $p=0,745$ ) dan setelah tiga bulan transplantasi ginjal ( $r=-0,258$ ;  $p=0,259$ ) (Tabel 5). Hasil ini berbeda dengan penelitian Scalera, dkk.<sup>29</sup> yang mendapatkan hubungan peningkatan kadar Epo dengan penurunan kadar ADMA pada penderita PGK. Menurunnya aktivitas *dimethylarginine dimethylaminohydrolase* (DDAH) akan menyebabkan akumulasi lokal atau pelepasan ADMA intraseluler dan menghambat *nitric oxide synthase* (NOS). Epo akan menghambat aktivitas DDAH dan NOS. Tetapi, Desai, dkk.<sup>30</sup> mendapatkan peningkatan kadar ADMA dan TDS yang disebabkan oleh pemberian Epo pada hewan coba. Pada penelitian tersebut, didapati bahwa protein yang mengekspresikan DDAH I dalam ginjal dan hati menurun sedangkan ekspresi DDAH II ginjal tidak berubah selama pemberian Epo. Hasil yang belum bermakna pada penelitian ini dapat dikarenakan belum berkurangnya faktor inflamasi selama penderita sakit dan menjalani HD, serta produksi Epo dari ginjal transplan belum mampu mengaktifkan NOS, sehingga penurunan kadar ADMA belum tercapai sepenuhnya.

Hasil analisis juga tidak mendapatkan adanya hubungan yang signifikan antara selisih kadar Epo dan jumlah EPC yang dihubungkan dengan selisih kadar ADMA sebelum dan tiga bulan setelah transplantasi (Tabel 6). Selanjutnya, dilakukan analisis hubungan dengan faktor risiko lainnya seperti umur, jenis kelamin, IMT, lama HD sampai dilakukan transplantasi, eLFG, sumber donor, penyakit penyebab PGK, penyakit yang menyertai, TD, dan obat-obat yang digunakan dengan selisih variabel diatas. Namun, tidak didapatkan variabel yang memiliki hubungan bermakna secara statistik.



Townamchai, dkk.<sup>17</sup> mendapatkan jumlah EPC menurun signifikan pada resipien transplantasi ginjal dibandingkan orang normal, dan jumlah EPC pada kultur sel berkorelasi signifikan dengan eLFG. Sedangkan, Soler, dkk.<sup>4</sup> mendapatkan penurunan jumlah EPC yang signifikan pada penderita transplantasi ginjal dibandingkan control. Selain itu, penelitian tersebut juga mendapatkan ada korelasi signifikan antara jumlah EPC dan eLFG, terutama penderita dengan eLFG >30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> dibandingkan dengan eLFG <30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

Steiner, dkk.<sup>31</sup> mendapatkan adanya korelasi negatif antara jumlah EPC dengan IMT dan TD, sedangkan penggunaan statin akan meningkatkan jumlah EPC. Sedangkan Townamchai, dkk.<sup>17</sup> mendapatkan jumlah EPC tidak berkorelasi dengan jenis kelamin, usia, berat badan, lamanya transplantasi ginjal, sumber donor ginjal, obat imunosupresan yang didapat, TD, kadar gula darah, dan penghambat HMG-CoA reduktase. Tetapi, jumlah EPC berkorelasi positif dengan terapi ARB.<sup>17</sup> Soler, dkk.<sup>4</sup> tidak didapatkan adanya korelasi antara jumlah EPC dengan faktor klasik kardiovaskuler seperti eLFG, HDL, LDL, dan berat badan. Sementara itu, Oflaz, dkk.<sup>32</sup> melaporkan adanya perbaikan fungsi endotel berupa makin meningkatnya nilai *endothelium dependent vasodilatation* (EDD) 6 dan 12 bulan setelah transplantasi ginjal. Peranan transplantasi ginjal dengan membaiknya fungsi endotel masih belum jelas, tetapi berdasarkan data tersebut, dapat disimpulkan bahwa transplantasi ginjal dapat memperbaiki fungsi endotel karena berkurangnya pengaruh uremik disamping peranan faktor lainnya.

## SIMPULAN

Setelah tiga bulan transplantasi ginjal, didapatkan ada peningkatan yang signifikan kadar Epo, jumlah EPC CD34<sup>+</sup> dan CD133<sup>+</sup>, serta penurunan kadar ADMA. Namun demikian, tidak didapatkan hubungan antara peningkatan kadar Epo dan jumlah EPC CD34<sup>+</sup> serta CD133<sup>+</sup> dengan perbaikan fungsi endotel dalam rentang tiga bulan setelah transplantasi ginjal.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Susalit E. *Persiapan perluasan fasilitas pengembangan pusat-pusat transplantasi di Indonesia*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI; 2013.
2. Marbun MBH. *Perkembangan Transplantasi di Indonesia*. Dalam: Siregar P, Dharmeizar, Nainggolan G, et al, editor. *The 11<sup>th</sup> Jakarta Nephrology and Hypertension Course & Symposium on Hypertension*. Jakarta: Pusat Penerbit PERNEFRI; 2011. hal.99-101
3. de Groot K, Bahlmann FH, Bahlmann E, Menne J, Haller H, Fliser D. Kidney graft function determines endothelial progenitor cell number in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2005;79(8):941-5.
4. Soler MJ, Estrada OFM, Mari JMP, Marco-Feliu D, Oliveras A, Vila J, et al. Circulating endothelial progenitor cells after kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2005;5(9):2154-9.

5. Fliser D. Perspectives in renal disease progression: the endothelium as a treatment target in chronic kidney diseases. *J Nephrol*. 2010;23(4):369-76.
6. Galle J, Quaschnig T, Seibold S, Wanner C. Endothelial dysfunction and inflammation: what is the link? *Kidney Int Suppl*. 2003;63(24):S45-9.
7. Marco GS, Rustemeyer P, Brand M, Koch R, Kentrup D, Grabner A, et al. Circulating endothelial progenitor cells in kidney transplant patients. *Pos one*. 2011;6(9):e24046.
8. Hristov M, Erl W, Weber PC. Endothelial progenitor cells mobilization, differentiation and homing. *Arterioscler thromb vasc biol*. 2003;23(7):1185-9.
9. Chen YT, Cheng BC, Ko SF, Chen CH, Tsai TH, Leu S, et al. Value and level of circulating endothelial progenitor cells, angiogenesis factors and mononuclear cell apoptosis in patients with CKD. *Clin and Exp Nephrol*. 2013;17(1):83-91.
10. Werner N, Nickenning G. Influence of cardiovascular risk factors on EPC. Limitation for therapy? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(2):257-66.
11. Zoccali C, Kielstein JT. Asymmetric dimethylarginine: a new player in pathogenesis of renal disease? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2006;15(3):314-20.
12. Kielstein J, Zoccali C. Asymmetric dimethylarginine: A cardiovascular risk factor and a uremic toxin coming of age? *Am J of Kidney Diseases*. 2005;46(2):186-202.
13. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(8):1983-92.
14. Timmermans F, Plum J, Yoder MC, Ingram DA, Vandekerckhove B, Case J. Endothelial progenitor cells: identity defined? *J Cell Mol Med*. 2009;13(1):87-102.
15. Werner N, Kosiol S, Schiegl, Ahlers P, Walenta K, Link A, et al. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*. 2005;353(10):999-1007.
16. Harun H, Susalit E, Marbun MB. Hubungan peningkatan kadar eritropoietin dengan perbaikan fungsi jantung pada pasien gagal ginjal yang menjalani transplantasi [Tesis]. [Jakarta]: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2013
17. Townamchai N, Praditpornsilpa K, Ong E. Endothelial progenitor cells in Asian kidney transplant patients. *Transp Proc*. 2010;42(5):1690-4.
18. Susalit E. *Diagnosis Dini Penyakit Ginjal Kronik*. Dalam: Siregar P, Dharmeizar, Nainggolan G, et al. *Penatalaksanaan Penyakit Ginjal Kronik*. Edisi 1. Jakarta: Pusat Penerbit PERNEFRI; 2009. hal.9-13.
19. Bahlmann FH, Speer T, Fliser D. Endothelial progenitor cells in CKD. *Nephrol Dial Transpl*. 2010;25(2):341-6.
20. Gill JS, Lan J, Dong J, Rose C, Hendren E, Johnston O, et al. The survival benefit of kidney transplantation in obese patients. *Am J of Transp*. 2013;13(8):2019-83.
21. Herbrig K, Gebler K, Oelschlaegel U, Pistrosch F, Foerster S, Wagner A, et al. Kidney transplantation substantially improves endothelial progenitor cell dysfunction in patients with end stage renal disease. *Am J Transplant*. 2006;6(12):2922-8.
22. Hornum M, Clausen P, Idorn T, Hansen JM, Mathiesen ER, Feldt-Rasmussen B. Kidney transplantation improves arterial function measured by pulse wave analysis and endothelium-independent dilatation in uraemic patients despite deterioration of glucose metabolism. *Nephrol Dial Transpl*. 2011;26(7):2370-7.
23. Izzo JL, Taylor AA. The sympathetic nervous system and baroreflexes in hypertension and hypotension. *Curr Hypertens Rep*. 1999;1(3):254-63.
24. Abedini S, Meinitzer A, Holme I, März W, Weihrauch G, Fellström B, et al. Asymmetrical dimethylarginine is associated with renal and cardiovascular outcomes and all-cause mortality in renal transplant recipients. *Kidney Int*. 2010;77(1):44-50.
25. Cooke JP. Does ADMA cause endothelial dysfunction? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(9):2032-7.
26. Molnar MZ, Tabag AG, Alam A, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, et al. Serum Erythropoietin Level and Mortality in Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(12):2879-86.
27. Choukroun G, Kamar N, Dussol B, Etienne I, Cassuto-Viguier E, Toupance O, et al. Correction of post kidney transplant anemia reduce progression of allograft nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(2):360-8.

28. Surdacki A, Marewicz E, Surdacka W, Rakowski T, Szastak G, Pryjma J, et al. Synergistic effects of ADMA accumulation and EPC deficiency on renal function decline during a 2 year follow up in stable angina. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(8):2576-83.
29. Scalera F, Kielstein T, Lobenhoffer JM, Postel SC, Täger M, Bode-Böger SM. Erythropoietin increases ADMA in endothelial cells: role of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(4):892-8.
30. Desai A, Zhao Y, Warren JS. Human recombinant Epo augments serum ADMA concentration but does not compromise NO generation in mice. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(5):1513-20.
31. Steiner S, Winkelmayr WC, Kleinert J, Grisar J, Seidinger D, Kopp CW, et al. Endothelial progenitor cells in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2006;81(4):599-606.
32. Oflas H, Turkmen A, Turgut F, Pamukcu B, Umman S, Ucar A, et al. Changes in endothelial function before and after renal transplantation. *Transplant Int*. 2006;19(4):333-7.