

COVID-19 dari Perspektif Penyakit Ginjal : Dalam Rangka Memperingati Hari Ginjal Sedunia (*World Kidney Day 2022*)

Anandhara Indriani Khumaedi

Divisi Ginjal Hipertensi, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Secara global, hingga saat ini pandemi *Coronavirus disease-19* (COVID-19) telah menjangkit lebih dari 450 juta orang di dunia dan menyumbang kematian sebanyak 6 juta jiwa.¹ Situasi di Indonesia menunjukkan bahwa 5,9 juta jiwa terkonfirmasi positif COVID-19, dengan kasus meninggal mencapai 150 ribu jiwa.² *Case fatality rate* (CFR) secara keseluruhan menunjukkan angka 2,6%, namun angka ini bervariasi sepanjang tahun dan pernah dilaporkan sebanyak 9,6% pada Juni 2020 di DKI Jakarta.³

COVID-19 menunjukkan beragam manifestasi klinis, mulai dari asimtomatik, gejala respirasi atas atau bawah, hingga respons sistem imun sistemik dengan kegagalan multiorgan yang dapat menimbulkan kematian. Walaupun menunjukkan CFR di bawah 5%, namun COVID-19 menunjukkan prognosis yang kurang baik pada berbagai kelompok populasi. Identifikasi karakteristik populasi ini sangat penting untuk menekankan angka mortalitas, seperti prioritas pemberian vaksin atau administrasi terapi antivirus yang lebih agresif. Studi epidemiologi di Indonesia menunjukkan bahwa kematian akibat COVID-19 dipengaruhi oleh faktor risiko berupa usia tua (>70 tahun) dan pasien dengan komorbid seperti hipertensi, diabetes melitus, penyakit paru obstruktif kronik, dan penyakit ginjal kronik (PGK).^{3,4}

Ginjal merupakan organ yang terlibat erat dengan perjalanan penyakit COVID-19, baik sebagai faktor risiko seperti pada pasien PGK maupun sebagai komplikasi yang bermanifestasi sebagai gangguan ginjal akut (*acute kidney injury/AKI*). Hampir sepertiga pasien dengan COVID-19 mengalami AKI, dan kondisi ini merupakan prediktor kuat terhadap mortalitas, kelainan kardiovaskular, dan durasi rawat inap. Insiden AKI lebih banyak ditemukan pada perawatan intensif, yaitu sebanyak 46% dibandingkan dengan perawatan biasa yaitu 12%. Hal ini disebabkan karena, AKI pada pasien kritis mencerminkan beberapa kondisi seperti sepsis, kegagalan kardiorespirasi, penggunaan ventilator, penggunaan vasopresor, dan penanda inflamasi yang melibatkan multiorgan lain.⁵ Mortalitas akibat COVID-19 terkait AKI mencapai 35 - 80%,

dengan kematian mencapai 90% pada pasien COVID-19 AKI yang membutuhkan terapi pengganti ginjal.⁶

Insiden AKI pada COVID-19 bervariasi di berbagai stadium AKI. Berdasarkan kriteria KDIGO 2012, AKI stadium 1 merupakan AKI yang paling banyak ditemukan pada pasien COVID-19 secara keseluruhan (44% [IK 95% 38-50%;]), diikuti AKI stadium 3 (34% [IK 95% 28-40%]), dan stadium 2 (19% [IK 95% 17-22%]). Terdapat perbedaan signifikan mengenai kebutuhan terapi pengganti ginjal pada pasien AKI yang dirawat di ruang intensif dibandingkan dengan pasien AKI yang dirawat di ruang biasa. Pada pasien COVID-19 dengan AKI yang dirawat di ruang intensif, insiden terapi pengganti ginjal mencapai 19%, sedangkan di ruang rawat biasa insiden terapi pengganti ginjal hanya 1%.⁵

Mekanisme AKI pada COVID-19 bervariasi. Kondisi AKI dapat disebabkan karena dampak langsung dari virus SARS-CoV-2, maupun secara tidak langsung yang merupakan imbas dari respons inflamasi sistemik dan kegagalan kardiorespirasi.

Mekanisme langsung dari SARS-CoV-2 menyebabkan gangguan ginjal terbukti dengan adanya *collapsing glomerulopathy*, yaitu gambaran histopatologis yang umum ditemukan pada pasien dengan gen APOL1. Namun, belum banyak studi yang mendukung laporan kasus ini. Mekanisme *collapsing glomerulopathy* pada COVID-19 belum jelas, namun diduga disebabkan oleh proses autofagi dan kerusakan podosit.^{6,7} Mekanisme lain adalah melalui koagulasi, fibrinolisis dan endotelitis yang terjadi pada infeksi SARS-CoV-2. Virus SARS-CoV-2 secara spesifik menyerang endotel yang akan menyebabkan endotelitis, dan kondisi ini dapat ditemukan pada sel endotel ginjal. Inflamasi mikrovaskular ini akan mencetuskan aktivasi endotel yang menyebabkan vasodilatasi dan meningkatkan permeabilitas vaskular, dan kondisi protrombotik.⁷ Kerusakan sel akibat aktivasi sistem inflamasi akan memberikan *feedback* positif terhadap respons inflamasi. Sel yang mengalami nekrosis akan menyebabkan pelepasan *tissue factor*, mengaktifasi makrofag, hiperferitinemia,

badai sitokin, dan mengaktivasi komplemen. Aktivasi komplemen akan meningkatkan kadar komplemen C5b-9 dan C5a di sirkulasi dan desposisi C5b-9 dan C4d di jaringan, yang akan memberikan kembali *feedback* positif terhadap koagulasi dan respons inflamasi. SARS-CoV-2 yang berikatan pada reseptor ACE2 pada limfosit dan trombosit akan menyebabkan aktivasi platelet, koagulasi, dan apoptosis patologi pada sel.⁶

Secara tidak langsung, COVID-19 menyebabkan AKI melalui berbagai mekanisme, yaitu hipovolemia, nefrotoksitas, kegagalan kardiorespirasi atau komplikasi penggunaan ventilasi mekanik. Hipovolemia yang terjadi karena hiperpireksia, diare, atau mekanisme lain dapat menyebabkan gangguan aliran darah ke ginjal yang menyebabkan AKI. Penggunaan obat-obatan nefrotoksik seperti antibiotik juga dapat menyebabkan nefritis interstitial akut atau *acute tubular injury*. Penggunaan ventilasi mekanik pada pasien dengan pneumonia berat juga dapat menyebabkan AKI. Penggunaan *positive end expiratory pressure* (PEEP) yang tinggi akan menyebabkan peningkatan tekanan intratorakal, yang kemudian akan meningkatkan tekanan vena renalis sehingga menurunkan laju filtrasi glomerulus. Penggunaan ventilasi mekanik tekanan positif jenis apapun juga akan menyebabkan peningkatan tonus simpatis sehingga mengaktivasi sistem renin angiotensin. Pada kondisi syok sepsis atau *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) pasien terkadang dilakukan restriksi cairan, namun restriksi cairan tanpa memperhitungkan kondisi depleksi volume seperti diare, atau hiperpireksia juga dapat menyebabkan hipovolemia yang berisiko menjadi AKI. Sehingga, penilaian status volume dalam penanganan pasien COVID-19 dengan kondisi kritis sangat penting untuk mencegah hipovolemia.⁶

Penyakit ginjal kronik (PGK), khususnya pasien dengan penyakit ginjal tahap akhir (PGTA) mempunyai kelainan regulasi sistem imun dan sangat rentan terhadap infeksi. Studi-studi di dalam dan di luar negeri menunjukkan bahwa PGK merupakan faktor risiko kematian yang signifikan pada penderita COVID-19. Data di Indonesia menunjukkan bahwa pasien dengan PGK dengan COVID-19 mempunyai risiko 2–5 kali lipat untuk terjadi kematian.^{3,4} Disamping gangguan sistem imun, pasien PGTA yang menjalani hemodialisis juga berisiko untuk terinfeksi karena kunjungan ke rumah sakit rutin sebanyak 2-3 kali seminggu, begitu pula pasien dengan PGTA yang telah menjalani transplantasi dan mengkonsumsi imunosupresan memiliki risiko yang sama untuk terinfeksi virus SARS-CoV-2.

Melihat data di atas, perlu dilakukan langkah-langkah untuk melindungi populasi rentan tersebut

terhadap infeksi, sehingga menekan risiko kematian. Langkah-langkah tersebut antara lain, prioritas pemberian vaksin pada populasi rentan, edukasi mengenai protokol kesehatan, serta adaptasi pelayanan kesehatan khususnya pada pusat-pusat hemodialisis dan pelayanan kesehatan jarak jauh (*telemedicine*). *National Kidney Foundation* telah mengeluarkan rekomendasi-rekomendasi protokol kesehatan untuk pasien dengan PGK/PGTA, seperti penggunaan masker yang benar, menghindari kerumunan, dan penggunaan obat-obatan rutin selama pandemi.⁹

Pasien PGTA yang menjalani dialisis juga berisiko besar terinfeksi COVID-19. Risiko ini lebih rendah pada pasien dengan dialisis peritoneal dan pasien dengan *home dialysis* karena dialisis dapat dilakukan di luar pusat layanan kesehatan. Namun, pada pasien yang menjalani hemodialisis, risiko infeksi sangat besar karena mereka harus mengunjungi fasilitas kesehatan sebanyak 2-3 kali seminggu dengan durasi 4-5 jam. Mengenai hal ini, Perhimpunan Nefrologi Indonesia (PERNEFRI) telah mengeluarkan panduan pencegahan transmisi COVID-19 di ruang dialisis. Panduan ini berisi mengenai langkah-langkah skrining awal pasien, kebijakan terkait jarak, tata laksana pasien hemodialisis rawat jalan yang terkonfirmasi positif COVID-19, hingga pengaturan rotasi tenaga medis. Panduan ini selain dibuat dengan tujuan mengurangi transmisi, juga untuk menjamin ketersediaan pelayanan dialisis di tengah pandemi COVID-19.¹⁰

Penggunaan *telemedicine* berkembang secara pesat sejak awal pandemi COVID-19. Walaupun layanan *telemedicine* tidak selalu tepat diaplikasikan pada semua pelayanan, namun pelayanan bagi pasien PGK yang membutuhkan *follow-up* longitudinal, layanan ini dinilai sangat bermanfaat. Berbagai kondisi seperti edema, kenaikan berat badan atau penurunan progresif fungsi ginjal yang cepat memang mengharuskan untuk pertemuan secara langsung dengan tenaga kesehatan. Namun, pada pasien PGK yang kondisinya tidak membutuhkan pemeriksaan fisik lengkap, dan membutuhkan evaluasi laboratorium dan anamnesis, layanan *telemedicine* ini dapat bermanfaat.^{11,12}

COVID-19 merupakan tantangan tersendiri bagi pasien yang menjalani transplantasi ginjal. Satu studi kohort observasional di Brazil menunjukkan bahwa kematian akibat COVID-19 pada resipien transplantasi ginjal secara keseluruhan mencapai 21%, dan proporsi ini meningkat pada pasien dalam perawatan, pasien dalam perawatan intensif dan pasien yang membutuhkan ventilasi mekanik. Studi ini juga menunjukkan bahwa usia, waktu transplantasi <1 tahun, penggunaan takrolimus dan asam mikofenolat, penggunaan steroid dosis tinggi,

serta adanya komorbid seperti hipertensi dan penyakit kardiovaskular merupakan kondisi yang berkaitan dengan prognosis yang buruk pada resipien transplantasi ginjal yang terinfeksi COVID-19.¹³

Studi invitro menunjukkan bahwa siklosporin dan takrolimus menunjukkan efek inhibitorik terhadap *Coronavirus*, namun belum ada bukti mengenai efikasi dari kedua obat ini yang bermakna secara klinis. Panduan-panduan merekomendasikan bahwa inhibitor kalsineurin seperti siklosporin dan takrolimus tetap dilanjutkan karena penghentiannya meningkatkan risiko terjadinya rejeksi dan meningkatkan penggunaan steroid dosis tinggi. Penggunaan antimetabolit seperti asam mikofenolat dan azatriopin disarankan untuk diturunkan dosisnya atau dihentikan. Risiko rejeksi akibat penghentian obat-obatan tersebut tertutup dengan keuntungan pulihnya sistem imun untuk melawan infeksi. Hal ini didukung oleh tidak adanya bukti yang kuat yang menunjukkan penghentian atau pengurangan dosis antimetabolit berhubungan dengan angka rejeksi pada resipien transplantasi ginjal.¹²

COVID-19 telah menjadi tantangan unik di bidang nefrologi. Tidak hanya terkait dengan tingginya insiden dan risiko mortalitas pada AKI, namun juga berdampak pada kemampuan sistem medis untuk menyediakan terapi pengganti ginjal. Pasien dengan PGK dan PGTA yang menjalani dialisis dan terapi pengganti ginjal memiliki risiko tersendiri untuk terinfeksi COVID-19 berat dan memiliki mortalitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan populasi umum. Sehingga, adaptasi dan inovasi dalam pelayanan kesehatan perlu dilakukan untuk melindungi populasi rentan ini.

DAFTAR PUSTAKA

- World Health Organization (WHO). WHO Coronavirus dashboard [Internet]. Geneva: WHO; 2022 [cited 2022 21 March]. Available from: <https://covid19.who.int/>
- Satuan Tugas Penanganan COVID-19 (Satgas COVID-19). Peta sebaran COVID-19 [Internet]. Jakarta: Satgas COVID-19; 2022 [cited 2022 March 21]. Available from: <https://covid19.go.id/peta-sebaran>
- Rozaliyani A, Savitri AI, Setianingrum F, Shelly TN, Ratnasari V, Kuswindarti R, et al. Factors associated with death in COVID-19 patients in Jakarta, Indonesia: an epidemiological study. *Acta Med Indones*. 2020;52(3):246–54.
- Surendra H, Elyazar IR, Djaafara BA, Ekawati LL, Saraswati K, Adrian V, et al. Clinical characteristics and mortality associated with COVID-19 in Jakarta, Indonesia: A hospital-based retrospective cohort study. *Lancet Reg Heal - West Pacific*. 2021;9:100108.
- Silver SA, Beaubien-Souligny W, Shah PS, Harel S, Blum D, Kishibe T, et al. The prevalence of acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Med*. 2021;3(1):83-98.
- Nadim MK, Forni LG, Mehta RL, Connor MJ, Liu KD, Ostermann M, et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(12):747–64.
- Legrand M, Bell S, Forni L, Joannidis M, Koyner JL, Liu K, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2021;17(11):751–64.
- Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584(7821):430–6.
- National Kidney Foundation. Kidney disease & COVID-19 [internet]. New York: National Kidney Foundation [cited 2022 March 21]. Available from: <https://www.kidney.org/coronavirus/kidney-disease-covid-19>
- Perhimpunan Nefrologi Indonesia (PERNEFRI). Panduan pencegahan transmisi COVID-19 di ruang dialisis. Jakarta: PERNEFRI; 2020.
- Belcher JM. The role of telenephrology in the management of CKD. *Kidney360*. 2020;1(11):1310–5.
- Kant S, Menez SP, Hanouneh M, Fine DM, Crews DC, Brennan DC, et al. The COVID-19 nephrology compendium: AKI, CKD, ESKD and transplantation. *BMC Nephrol*. 2020;21(1):1–13.
- Requião-Moura LR, de Sandes-Freitas TV, Viana LA, Cristelli MP, de Andrade LGM, Garcia VD, et al. High mortality among kidney transplant recipients diagnosed with coronavirus disease 2019: Results from the Brazilian multicenter cohort study. *PLoS One*. 2021;16(7):1–20.