

**PENGARUH VITAMIN C TERHADAP C-REACTIVE PROTEIN
SEBAGAI PETANDA INFLAMASI
PADA GAGAL GINJAL KRONIK DENGAN HEMODIALISIS REGULER**

Diah Catur Wulandari, Ketut Suryana, Ketut Suwitra
Bagian / SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Unud / RSUP Sanglah Denpasar, Bali

e-mail: wulan_deca@yahoo.co.id

ABSTRACT

EFFECT OF VITAMIN C ON C-REACTIVE PROTEIN AS A INFLAMMATION MARKER IN REGULER
HEMODIALYSIS CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS

One of possible treatment to diminish the inflammation in regularly hemodialysis chronic kidney disease (RHCKD) is antioxidant. Ascorbic acid can inhibit nuclear factor κ B (NF- κ B) activation, decrease C-reactive protein (CRP) levels. The objective is to determine whether ascorbic acid 1000 mg intravenously can decrease CRP levels in RHCKD. In this randomized single blind controlled clinical trial, thirty two patients were recruited. CRP was examined at baseline and 4 weeks. Permitted block randomization was done to receive vitamin C 1000 mg or NaCl 0.9%. CRP levels were compared between the two groups as primary outcome. During study 16 patients were received i.v. ascorbic acid 1000 mg and 16 patients were received NaCl 0.9%. One of patient in vitamin C 1000 mg group was dropped out due to infection. During follow-up, both groups showed increased of CRP among ascorbic acid 1000 mg groups (from 1.77 ± 1.41 mg/L before to 1.83 ± 1.78 mg/L after study; increase by 0.06 ± 1.38 mg/L; 95% CI -0.20 – 0.28 P = 0.72) and among NaCl 0.9% group (from 2.83 ± 2.86 mg/L before to 2.98 ± 3.29 mg/L after study increase by 0.15 ± 1.38 mg/L 95% CI -0.14 – 0.11 P = 0.82). Although CRP levels were increased, no statistically different of CRP increament in both groups. The conclusion of this study is ascorbic acid 1000 mg during 4 weeks can not decrease CRP levels in RHCKD.

Keywords: RHCKD, ascorbic acid 1000 mg, C-reactive protein

PENDAHULUAN

Aterosklerosis merupakan proses multifaktorial yang diawali oleh berbagai rangsangan terhadap endotelium pembuluh darah. Disfungsi endotel terjadi karena rangsangan awal yang ditandai dengan peningkatan daya adesi endotelium terhadap leukosit dan platelet serta sintesis molekul vasoaktif, sitokin dan faktor prokoagulan. Respon pertahanan ini ditandai dengan perubahan inflamasi yang klasik dan dapat menyebabkan pembentukan plak, obstruksi lumen dan ruptur plak.¹

Berbagai hipotesis telah dikemukakan untuk menjelaskan proses aterosklerosis. Inflamasi tampaknya mempunyai peranan penting dalam proses patologis tersebut. Inflamasi menyebabkan presipitasi kaskade pembentukan lesi ateroma sebagai respon cedera vaskular melalui fagosit lipid oleh makrofag. Berbagai macam rangsangan inflamasi termasuk *reactive oxygen species (ROS)* dapat mengaktifasi pelepasan IL-1, IL-6 dan TNF yang kemudian merangsang pelepasan CRP dan berbagai mediator inflamasi seperti *monocyte-derived macrophage, endothelial cell, tissue factor* dan

berbagai molekul adesi yang berperan dalam pembentukan plak aterosklerotik.¹

CRP merupakan protein darah yang terikat dengan C-polisakarida, pentamer 120 kDa. Kadarnya dapat meningkat 100–200 kali atau lebih tinggi pada inflamasi sistemik yang menyebabkan kerusakan endotel. CRP merupakan petanda inflamasi yang paling stabil. Berdasarkan rekomendasi dari *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*, cut offs point kadar CRP 3 mg/L digunakan untuk membedakan kelompok penderita risiko rendah dan risiko tinggi terjadinya penyakit kardiovaskular.^{1,2}

Peningkatan kadar CRP sebagai konsekuensi dari proses inflamasi kronis didapatkan pada kondisi seperti individu perokok, diabetes mellitus, stroke, hipertensi, dislipidemia, gagal ginjal kronik. Pada pasien gagal ginjal kronik dengan hemodialisis regular, proses inflamasi yang terjadi tampak jelas. Proses inflamasi pada gagal ginjal kronik disebabkan oleh keterlibatan berbagai macam faktor seperti akumulasi toksin uremia, malnutrisi, stress oksidatif, disregulasi metabolik dan nutrisi, disfungsi imun, terapi farmakologi dan ekstrakorporeal.³

Mortalitas pada pasien gagal ginjal tetap tinggi sekitar 23%, walaupun telah banyak kemajuan di bidang dialisis dengan penyebab kardiovaskular sekitar 40–45% dari seluruh penyebab kematian. Komplikasi kardiovaskular yang disebabkan oleh penyakit aterosklerosis merupakan penyebab utama kematian pada pasien gagal ginjal.^{4,5}

Faktor-faktor yang berperan dalam kerusakan arteri pada gagal ginjal bisa dari faktor risiko klasik, faktor risiko khusus seperti anemia, hiperparatiroidisme sekunder, sampai faktor risiko yang baru ditemukan seperti hiperhomosisteinemia, infeksi, akumulasi dari *endogenous inhibitor of nitric oxide synthase*.⁶

Inflamasi merupakan faktor penting pada patogenesis aterosklerosis, yang ditunjukkan dengan peningkatan kadar serum CRP pada lebih dari 70%

pasien yang menjalani hemodialisis. Peningkatan kadar CRP berhubungan dengan peningkatan risiko infark miokard dan kematian kardial mendadak. Pada pasien gagal ginjal terjadi peningkatan CRP dan interleukin-6 (IL-6) sebanyak 25% dari seluruh populasi dan adanya hubungan terbalik antara kadar CRP dan IL-6 dengan fungsi ginjal.³⁻⁵

Ada beberapa pendekatan terapeutik yang mungkin bisa dilakukan untuk mengurangi risiko berlebihan akibat inflamasi pada gagal ginjal. Antara lain obat-obatan yang mengintervensi sistem angiotensin, aktivitas adrenergik terhadap anti inflamasi, anti lipid, vitamin, antioksidan bahkan mungkin juga antibiotika.⁶

Vitamin C merupakan antioksidan yang larut dalam air. Baru-baru ini Dietary Reference Intake Panel of the Institute of Medicine merekomendasikan diet vitamin C yang disarankan adalah 90 mg/hari untuk laki-laki dan 75 mg/hari untuk wanita. Rekomendasi ini berdasarkan data-data penelitian termasuk jumlah yang diperlukan untuk memelihara konsentrasi netrofil maksimum dengan ekskresi urine yang minimal. Vitamin C dikatakan mempunyai efek antioksidan baik terhadap oksigen reaktif maupun nitrogen. Namun efeknya terhadap biomarker inflamasi belum banyak studi yang mempelajarinya.⁷ Block *et al.*⁸ dalam penelitiannya pada tahun 2004 mendapatkan penurunan kadar CRP sebesar 24% pada perokok aktif dan pasif yang diberikan vitamin C 515 mg / hari selama dua bulan.

Studi potong lintang terhadap 3258 laki-laki usia 60–79 tahun tanpa diagnosis infark miokard, stroke, DM mendapatkan bahwa kadar plasma vitamin C, dan diet vitamin C secara signifikan berhubungan terbalik dengan kadar CRP dan tissue plasminogen activator (t-PA) antigen yang merupakan suatu marker disfungsi endotel.⁹

Defisiensi vitamin C sering terjadi pada pasien GGHD akibat restriksi diet sayur dan buah untuk

mencegah terjadinya hiperkalemia, kehilangan vitamin selama dialisis serta kurangnya asupan akibat adanya sindrom uremia. Bukan hanya konsentrasi total vitamin C yang berkurang, namun juga berkurangnya bentuk aktif vitamin C yaitu *ascorbic acid*.¹⁰

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan apakah pemberian vitamin C dapat menurunkan kadar CRP pada pasien gagal ginjal kronik dengan hemodialisis reguler.

BAHAN DAN CARA

Penelitian ini merupakan penelitian uji klinis acak terkontrol buta tunggal. Populasi terjangkau dalam penelitian ini adalah pasien gagal ginjal yang menjalani hemodialisis reguler dua kali seminggu paling sedikit selama 3 bulan di unit hemodialisis Divisi Ginjal dan Hipertensi Bagian Ilmu Penyakit Dalam, di RSUP Sanglah Denpasar. Penderita dengan penyakit infeksi akut, infeksi kronis, sepsis, menderita sirosis hepatitis, penyakit keganasan, sedang menjalani terapi radiasi dieksklusi dari penelitian ini.

Dilakukan anamnesis dan pemeriksaan fisik. Pemeriksaan laboratorium meliputi darah lengkap, gula darah, BUN, serum kreatinin, *lipid profile*, AST/ALT, CRP. Sampel kemudian dilakukan randomisasi dengan *permuted block randomization* dengan komputer sehingga terbagi menjadi dua kelompok. Kelompok A adalah pasien yang mendapat vitamin C parenteral 1000 mg/5 mL merk EXTRACE pada setiap sesi dialisis selama 4 minggu, kelompok B mendapat plasebo (NaCl 0,9%) 5 mL pada setiap sesi dialisis selama 4 minggu. Setelah empat minggu, semua sampel dilakukan pemeriksaan ulang CRP.

Untuk keamanan terhadap prosedur ini, telah disiapkan obat-obat untuk penatalaksanaan *adverse drug reaction* (reaksi obat yang tidak diinginkan). Penderita dilakukan pemutusan penelitian bila tidak dapat mengikuti penelitian berhubungan dengan penyakit

dasar, adanya infeksi akut, gagal jantung, reaksi obat yang tidak diinginkan atau atas keinginan penderita.

HASIL

Selama penelitian 32 pasien GGKHD dimasukkan ke dalam penelitian setelah dilakukan kriteria inklusi dan eksklusi, yang terdiri dari kelompok A (mendapat vitamin C 1000 mg) dan kelompok B (mendapat NaCl 0,9%) dengan jumlah masing-masing 16 orang. 17 orang (53,1%) berjenis kelamin laki-laki dan 15 orang (46,9%) wanita.

Didapatkan rata-rata umur kelompok vitamin C $43,8 \pm 8,51$ tahun dengan umur paling muda dan paling tua masing-masing 31 tahun dan 65 tahun. Sedangkan rata-rata umur pada kelompok NaCl 0,9% $48,0 \pm 8,40$ tahun dengan umur paling muda 35 tahun dan paling tua 63 tahun. Semua penderita menjalani HD reguler dengan rata-rata menjalani HD masing-masing kelompok selama $34,2 \pm 21,21$ bulan dan $29,9 \pm 28,98$ bulan. Mayoritas pendidikan penderita SMA, masing-masing 56,3% dan 50,0%. Dari karakteristik penderita tidak dijumpai perbedaan bermakna antara kelompok vitamin C dan NaCl 0,9%. Data mengenai karakteristik penderita pada kedua kelompok ditunjukkan pada tabel 1.

Semua penderita pada kedua kelompok menjalani perlakuan selama 4 minggu. Namun pada akhir penelitian satu orang dari kelompok vitamin C dianggap DO (*drop out*) karena dicurigai mengalami infeksi dan didukung oleh peningkatan kadar CRP setelah perlakuan > 10 mg/L (17,600 mg/L).

Tabel 1. Karakteristik penderita

Karakteristik	Kelompok A (Vitamin C 1000 mg)	Kelompok B (NaCl 0,9 mg)
	N = 16	N = 16
Umur (tahun)	$43,7 \pm 8,51$	$48,0 \pm 8,40$
Jenis kelamin		

Laki-laki	8 (50%)	9 (56,3%)
Wanita	8 (50%)	7 (43,8%)
Lama HD (bulan)	34,2 ± 21,21	29,9 ± 28,98
Berat badan (kg)		
Pre HD	56,4 ± 9,10	58,2 ± 8,35
Post HD	53,6 ± 8,47	55,6 ± 8,27
Tekanan darah sistolik		
Pre HD (mmHg)	148,1 ± 26,89	146,3 ± 23,06
Post HD (mmHg)	138,8 ± 23,63	148,4 ± 24,34
Tekanan darah diastolik		
Pre HD (mmHg)	89,4 ± 15,26	86,9 ± 12,50
Post HD (mmHg)	88,1 ± 11,09	88,8 ± 10,25
WBC (10 ³ u/L)	7,4 ± 1,91	7,3 ± 2,31
Gula darah puasa (mg/dL)	87,1 ± 9,49	87,4 ± 7,98
BUN (mg/dL)	85,5 ± 23,36	69,2 ± 23,76
SC (mg/dL)	14,2 ± 3,61	12,2 ± 2,69
BMI (kg/m ²)	22,4 ± 2,62	22,9 ± 2,46

Faktor-faktor yang diperkirakan berpengaruh terhadap kadar CRP pada penderita GGKHD ditunjukkan pada tabel 2. Pada penelitian ini tidak ada penderita yang merokok, tidak ada penderita yang mendapat terapi statin dan fibrat maupun obat anti-agregasi platelet. Tidak ada yang menderita penyakit hati kronis, DM.

Tabel 2. Faktor-faktor yang mempengaruhi kadar CRP

Variabel	Kelompok A (Vitamin C 1000 mg) N = 16	Kelompok B (NaCl 0,9%) N = 16	P
Tekanan darah sistolik post HD	138,8 ± 23,63	148,4 ± 24,34	0,26
Tekanan darah diastolik post HD	88,1 ± 11,09	88,8 ± 10,25	0,87
Kolesterol	180,6 ± 26,08	176,9 ± 37,26	0,75
Trigliserida	120,3 ± 49,02	99,8 ± 44,71	0,23
HDL	36,7 ± 11,60	35,3 ± 11,50	0,74
LDL	117,8 ± 28,07	121,8 ± 28,91	0,70

Dari data-data tekanan darah, kolesterol total, HDL, dan LDL tidak dijumpai perbedaan bermakna pada kelompok vitamin C dan NaCl 0,9%.

Dijumpai peningkatan CRP pada penelitian ini baik pada kelompok vitamin C 1000 mg maupun kelompok NaCl 0,9%. Dibandingkan dengan kadar CRP awal dari 16 orang pada kelompok vitamin C 1000 mg, 7 orang (43,75%) mengalami peningkatan, 8 orang (50%) mengalami penurunan dan 1 orang (6,25%) kadarnya tetap. Satu orang mengalami peningkatan kadar CRP yang sangat drastis dari 3,010 mg/L menjadi 17,600 mg/L. Sedangkan pada kelompok NaCl 0,9%, 8 orang (50%) kadarnya meningkat dan 8 orang (50%) kadarnya menurun.

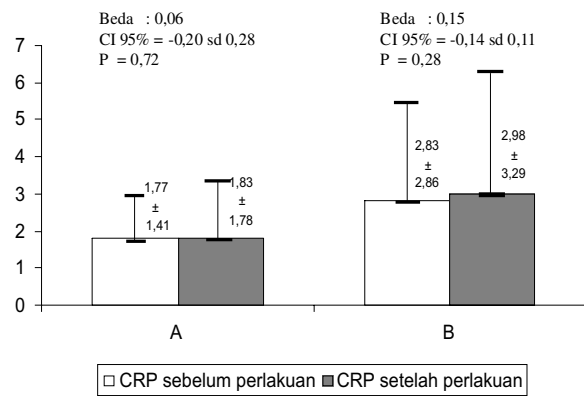
Tabel 3. Frekuensi perubahan kadar CRP setelah perlakuan

	Kelompok A	Kelompok B	
	(Vitamin C 1000 mg)	(NaCl 0,9 %)	Total
Meningkat	7 (43,75%)	8 (50%)	15 (46,88%)
Menurun	8 (50%)	8 (50%)	16 (50 %)
Tetap	1 (6,25%)	0 (0 %)	1(3,12%)
Total	16 (100 %)	16 (100%)	32 (100%)

Sebelum dilakukan uji statistik, dilakukan uji normalitas pada kadar CRP sebelum dan sesudah perlakuan dengan analisis Shapiro Wilk didapatkan nilai p masing-masing 0,00 dan 0,00. Nilai $P < 0,05$ dikatakan sebaran data tidak normal. Untuk itu dilakukan transformasi data kadar CRP dengan fungsi logaritma. Kemudian dilakukan uji normalitas kembali dengan analisis *Shapiro-Wilk*, ternyata didapatkan nilai P masing-masing 0,16 dan 0,13. Dengan menggunakan analisis uji t berpasangan untuk menganalisis perubahan kadar CRP sebelum dan setelah perlakuan pada masing-masing kelompok didapatkan pada kelompok vitamin C 1000 mg didapatkan kecenderungan peningkatan kadar CRP sebesar $0,06 \pm 1,38$ mg/L dari kadar $1,77 \pm 1,41$ mg/L sebelum perlakuan menjadi $1,83 \pm 1,78$ mg/L setelah perlakuan. Namun secara statistik peningkatan ini tidak bermakna (95% CI $-0,20 - 0,28$ $P = 0,72$). Pada kelompok NaCl 0,9% didapatkan peningkatan CRP yang lebih besar yaitu $0,15 \pm 1,38$ mg/L dari kadar $2,83 \pm 2,86$ mg/L sebelum perlakuan menjadi $2,98 \pm 3,29$ mg/L setelah perlakuan (95% CI $-0,14 - 0,11$ $P = 0,82$). Untuk lebih jelasnya dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Kadar CRP sebelum dan setelah perlakuan pada kelompok vitamin C 1000 mg dan NaCl 0,9%

Kelompok vitamin C 1000 mg					Kelompok NaCl 0,9 %				
Sblm	Stlh	Selisih	IK	P	Sblm	Stlh	Selisih	IK	P
95%					95%				
1,77	1,83	- 0,06	- 0,20	0,72	2,83	2,98	- 0,15	- 0,14	0,82
±	±	±	s.d		±	±	±	s.d	
1,41	1,78	1,38	0,28		2,86	3,29	1,38	0,11	



Gambar 6. Grafik batang kadar CRP sebelum dan setelah perlakuan antara kelompok vitamin C 1000 mg dan NaCl 0,9%

Dilakukan uji *t independent* untuk menganalisis beda rerata antara kelompok vitamin C 1000 mg dengan NaCl 0,9%. Pada kelompok vitamin C 1000 mg didapatkan peningkatan CRP sebesar $0,06 \pm 1,38$ mg/L dari kadar $1,77 \pm 1,41$ mg/L sebelum perlakuan menjadi $1,83 \pm 1,78$ mg/L setelah perlakuan. Pada kelompok NaCl 0,9% didapatkan peningkatan sebesar $0,15 \pm 1,38$ mg/L dari kadar $2,83 \pm 2,86$ mg/L sebelum perlakuan menjadi $2,98 \pm 3,29$ mg/L setelah perlakuan. Didapatkan perbedaan selisih kadar CRP kelompok vitamin C lebih kecil $0,08$ mg/L dibandingkan kelompok NaCl 0,9% (berturut-turut $0,06 \pm 1,38$ mg/L dengan $0,15 \pm 1,38$ mg/L), IK 95% $-0,93 - 1,10$ dan $p = 0,87$. Karena IK mencakup nilai 0 dan $p > 0,05$ menunjukkan tidak

ada perbedaan bermakna antara kelompok vitamin C 1000 mg dengan NaCl 0,9%. Untuk lebih jelasnya dapat dilihat pada tabel 5.

Tabel 5. Beda rerata antara perlakuan kelompok vitamin C 1000 mg dan NaCl 0,9% terhadap kadar CRP

Variabel	Kelompok	Kelompok	Beda rerata	IK 95%	P
	Vitamin C 1000 mg	NaCl 0,9%			
CRP sebelum perlakuan (mg/L)	1,77 ± 1,41	2,83 ± 2,86	-1,06	-2,74 – 0,61	0,20
CRP setelah perlakuan (mg/L)	1,83 ± 1,78	2,98 ± 3,29	-1,15	-3,11 – 0,81	0,24
Selisih CRP (mg/L)	-0,06 – 1,38	-0,15- 1,38	0,08	-0,93 – 1,10	0,87

Dengan analisis ANCOVA dilakukan *adjustment* peranan faktor-faktor seperti hipertensi, kolesterol total, trigliserida, LDL, HDL terhadap kadar CRP. Pemberian vitamin C 1000 mg dan NaCl 0,9% selama 4 minggu terhadap kadar CRP hasilnya tetap tidak bermakna (F = 0,17 ; P = 0,69).

Tabel 6. Pengaruh beberapa variabel terhadap penurunan kadar CRP setelah perlakuan

Variabel	F	P
Hipertensi	0,00	0,96
Kolesterol total	0,33	0,57
Trigliserida	1,18	0,46
LDL	0,10	0,76
HDL	0,45	0,51
Kelompok vitamin C dan NaCl 0,9%	0,17	0,69

PEMBAHASAN

Inflamasi merupakan proses yang kompleks dalam perkembangan patologi terjadinya gagal ginjal. Proses oksidatif multipel terjadi baik sebagai mediator fisiologis dari sel normal dan sebagai mediator patologis bila *reactive oxygen species* diproduksi dengan konsentrasi yang tidak sesuai pada lokasi yang tidak sesuai atau bereaksi dengan molekul yang salah. Aspek lokal dan aktivasi jalur seluler spesifik sering membuat kerusakan akibat radikal bebas sulit untuk dinilai. Sebagai contoh pada proses aterosklerosis terdapat peran *obscure microenvironment* yang dapat dinilai dari perubahan fisiologi, seluler dan biokimia namun tidak tampak pada tingkat sistemik.¹¹

Faktor intrinsik yang berhubungan dengan uremia merupakan komponen yang diperkirakan memperburuk dan meningkatkan respon inflamasi seperti halnya faktor kompensasi yang diproduksi untuk meminimalkan inflamasi. Sebagian besar pasien GGHD mempunyai kadar sitokin dan mediator inflamasi yang tinggi. Terapi pengganti ginjal dan intervensi farmakologi bisa menambah komplikasi inflamasi kronis dan juga berperan dalam mengurangi faktor yang menyebabkan inflamasi kronis. Dengan kata lain beberapa terapi bisa efektif mengurangi faktor intrinsik yang berhubungan dengan uremia, sebagian lagi berperan dalam pembentukannya.^{11,13}

Inflamasi mempunyai peranan penting dalam proses atherogenesis. CRP merupakan petanda inflamasi yang berkaitan dengan risiko morbiditas dan mortalitas kardiovaskular pada pasien gagal ginjal. Defisiensi vitamin antioksidan diperkirakan mempunyai efek buruk terhadap sistem vaskular dan berhubungan dengan perkembangan penyakit kardiovaskular. Defisiensi vitamin C sering terjadi pada pasien GGKHD akibat restriksi diet sayur dan buah untuk mencegah terjadinya hiperkalemia, kehilangan vitamin selama dialisis serta kurangnya asupan akibat adanya sindrom uremia.^{4,10}

Studi tentang efek vitamin C sebagai antioksidan berusaha untuk mengetahui mekanisme kerja vitamin C terutama terhadap plak aterosklerosis. Konsentrasi fisiologis vitamin C secara *in vitro* dapat menghambat *oxidative modification LDL* yang merupakan kejadian penting selama atherogenesis dan juga meningkatkan sintesis dan aktivitas NO. Vitamin C juga mempunyai efek antiinflamasi termasuk menurunkan adhesi leukosit pada endotelium dan meningkatkan *bioavailability* ateroprotektif NO. Vitamin C juga menghambat aktivasi *nuclear factor κB* (NF-κB) yang merupakan pengatur utama ekspresi gen inflamasi. Pemberian vitamin C dapat memperbaiki disfungsi endotel pada pasien hiperkolesterolemia. Efek vitamin C pada plak yang mengandung kolagen menambah teori-teori rasional penggunaan vitamin C pada pasien dengan risiko aterosklerosis.¹⁴

Penelitian tentang pengaruh vitamin C terhadap biomarker inflamasi pada pasien dengan risiko perkembangan aterosklerosis dan penyakit kardiovaskular belum banyak dilakukan. Beberapa peneliti melakukan studi terhadap kelompok dengan risiko penyakit kardiovaskular seperti penderita DM, perokok dan pasien gagal ginjal kronik. Penelitian pengaruh vitamin C terhadap kadar CRP sebagai petanda inflamasi pada pasien GGKHD sangat terbatas dengan hasil yang bervariasi.

Penelitian ini mendapatkan hasil kadar CRP sebesar $1,77 \pm 1,41$ mg/L pada kelompok vitamin C 1000 mg dan $2,83 \pm 2,86$ mg/L pada kelompok NaCl 0,9%. Hasil kadar CRP pada kedua kelompok ini lebih rendah dibandingkan penelitian oleh Fumeron yaitu $7,4 \pm 6,3$ mg/L dan $3,4 \pm 2,0$ mg/L.¹⁰ Sedangkan penelitian yang dilakukan Chien *et al.*¹⁵ pada tahun 2004 mendapatkan kadar CRP yang lebih rendah yaitu $1,33 \pm 0,36$ mg/L pada kelompok vitamin C dan $1,18 \pm 0,38$ mg/L pada kelompok tanpa vitamin C.

Pada penelitian ini tidak didapatkan perubahan kadar CRP yang bermakna pada kelompok vitamin C

1000 mg dan kelompok NaCl 0,9%. Dengan analisa ANCOVA dilakukan *adjustment* terhadap faktor-faktor hipertensi, kadar kolesterol total, trigliserida, LDL dan HDL, pemberian vitamin C 1000 mg dan NaCl 0,9% tetap tidak bermakna.

Chien *et al.*¹⁵ dalam penelitiannya pada tahun 2004 menyebutkan bahwa pemberian 2,5 gram vitamin C parenteral 2 kali seminggu pada setiap sesi dialisis selama 6 bulan dapat menurunkan stres oksidatif pada pasien GGKHD. Selain itu terjadi penurunan kadar CRP yang signifikan (dari $1,33 \pm 0,36$ mg/L menjadi $0,28 \pm 0,09$ mg/L, $P < 0,05$). Sedangkan penelitian ini tidak mendapatkan perubahan kadar CRP yang bermakna. Pada penelitian ini juga didapatkan peningkatan kadar CRP setelah intervensi baik pada kelompok vitamin C 1000 mg maupun kelompok NaCl 0,9%. Peningkatan kadar CRP pada kelompok NaCl 0,9% lebih tinggi daripada kelompok vitamin C 1000 mg ($0,06 \pm 1,38$ mg/L, IK 95% $-0,20 - 0,28$ $P = 0,72$ vs $0,15 \pm 1,38$ mg/L, IK 95% $-0,14 - 0,11$ $P = 0,82$), walaupun secara statistik peningkatan ini tidak bermakna. Penelitian Chien dilakukan selama 6 bulan dengan pemberian vitamin C intravena 2,5 mg. Sedangkan penelitian ini hanya berlangsung selama 4 minggu dengan pemberian vitamin C intravena 1000 mg. Kemungkinan jangka waktu penelitian yang singkat dan dosis yang lebih kecil menyebabkan hasil yang didapatkan tidak signifikan. Penyebab meningkatnya risiko inflamasi derajat rendah pada pasien GGKHD sangat kompleks dan bervariasi baik yang berhubungan dengan dialisis maupun yang tidak berhubungan dengan dialisis. Kombinasi antara gangguan respon imun dengan stimulasi imun yang persisten berperan penting dalam proses inflamasi derajat rendah dan perubahan keseimbangan sitokin pada pasien GGKHD.¹²

Dalam penelitian ini ada beberapa variabel luar yang dapat mempengaruhi inflamasi dan kadar CRP. Diantaranya adalah kondisi uremia dan asidosis, membran bioinkompatibilitas, dialisis dan *AV shunt*. Varia-

bel-variabel tersebut sulit untuk diukur seberapa besar pengaruhnya terhadap inflamasi yang terjadi pada pasien sehingga sulit untuk dikendalikan. Mengingat demikian kompleksnya mekanisme inflamasi yang terjadi pada pasien GGKHD maka kemungkinan penyebab hasil penelitian ini tidak bermakna adalah karena kesulitan peneliti untuk mengendalikan faktor-faktor tersebut.

Penelitian tentang pengaruh vitamin C terhadap biomarker inflamasi pada pasien GGKHD masih terbatas. Beberapa studi meneliti pengaruh vitamin C pada kelompok penderita penyakit kronis dan kelompok perokok. Hasil penelitian tersebut masih kontradiktif. Block *et al.*⁸ pada tahun 2004 meneliti pengaruh pemberian vitamin C sebesar 515 mg/hari selama 8 minggu pada perokok aktif dan pasif. Terjadi penurunan kadar CRP 24% (95% CI, -38,9 – -5,5%p = 0,0036). Pemberian vitamin C sebesar 2 gram/hari selama 10 hari dapat mengurangi adesi monosit pada individu perokok.

Hasil yang kontradiktif didapatkan oleh Weissinger *et al.*¹⁶ pada tahun 2005 yang meneliti efek vitamin C terhadap fungsi endotel serta kadar s-VCAM-1, IL-6 dan TNF- α pada pasien DM dengan PJK, DM tanpa PJK dan pada pasien non DM. Pemberian vitamin C 2 gram/hari selama 4 minggu secara signifikan dapat meningkatkan respon vasodilatasi terhadap hiperemia reaktif pada pasien DM dengan PJK namun tidak mempunyai efek terhadap kadar sVCAM-1, IL-6, TNF- α .

Lu *et al.*¹⁷ tahun 2005 meneliti efek vitamin C terhadap mikrosirkulasi pasien DM tipe II. Setelah pemberian vitamin C 1 gram/hari selama 2 minggu didapatkan hasil tidak ada perubahan signifikan reaktivitas mikrovaskular, demikian pula dengan kadar IL-6, hsCRP dan LDL teroksidasi.

Carr menghimpun beberapa hasil penelitian tentang efek vitamin C terhadap biomarker oksidasi lipid. Harrats *et al.*¹⁸ Pada tahun 1998 meneliti terjadinya penurunan lipid dengan pemberian vitamin C 500mg/hari selama 8 minggu terhadap 36 laki-laki sehat. Naidu

*et al.*¹⁹ tahun 1998 memberikan vitamin C 250 mg/hari selama 8 minggu kepada 15 sukarelawan dan terjadi penurunan 1,5 – 2 kali *malondialdehyd* yang merupakan biomarker oksidasi lipid.

Fumeron *et al.*¹⁰ mengatakan bahwa bukan hanya terjadi defisiensi vitamin C secara kuantitatif tapi juga kualitatif. Dewasa ini pada pasien GGKHD direkomendasikan vitamin C 1 – 1,5 gram /minggu atau 300 mg vitamin C parenteral setiap sesi dialisis untuk mengkompensasi defisiensi subklinis, walaupun belum banyak data yang mendukung rekomendasi ini. Penelitian ini seharusnya terlebih dahulu mengukur kadar vitamin C total plasma sehingga betul-betul diketahui apakah pasien dalam kondisi defisiensi vitamin C atau tidak. Dan inipun akan berpengaruh terhadap pertimbangan pemberian vitamin C.

Deicher *et al.*²¹ pada tahun 2005 meneliti 138 orang pasien GGKHD dan mendapatkan 66,7% diantaranya dengan kadar total vitamin C plasma < 60 μ mol/L. Pada kelompok ini didapatkan kadar CRP yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok dengan total vitamin C plasma \geq 60 μ mol/L yaitu 9,8 mg/l (5,5 – 16,6) vs 8,2 mg/l (5,5 – 13,5) namun perbedaan ini secara statistik tidak bermakna. Deicher mendapatkan peningkatan risiko 3,9 kali lebih tinggi untuk terjadinya komplikasi kardiovaskular pada kelompok dengan total vitamin C plasma < 60 μ mol/L. Pada penelitian ini tidak dilakukan pengukuran kadar vitamin C plasma karena keterbatasan fasilitas sehingga tidak diketahui status vitamin C penderita yang sesungguhnya dan mungkin ini juga sebagai salah satu faktor yang menyebabkan hasil penelitian tidak bermakna.²⁰

KESIMPULAN

Pada penelitian ini didapatkan hasil bahwa pemberian vitamin C 1000 mg intravena selama 4 minggu tidak dapat menurunkan kadar CRP pada pasien GGKHD.

SARAN

Perlu dilakukan penelitian dengan jumlah sampel yang lebih besar, jangka waktu yang lebih lama disertai dengan pengukuran kadar total vitamin C plasma sebelumnya serta pengendalian faktor-faktor yang menyebabkan *low grade inflammation* seperti membran bioinkompatibilitas, *AV shunt*, sindrom uremia dan asidosis, sehingga dapat dilihat efek vitamin C yang sesungguhnya terhadap inflamasi pada pasien GKKHD.

DAFTAR RUJUKAN

1. Edward TH. CRP as a mediator of disease. *Circulation* 2004;109:11-14.
2. Roberts WL. CDC/AHA Workshop on marker of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practise. *Circulation* 2004;110:e572-e576.
3. Panichi V, Migliori M, De Pietro S et al. C-reactive protein in patients with chronic renal disease. *Renal Failure* 2001;23:551-62.
4. DeFilippi C, Wasserman S, Rosanio S, et al. Cardiac troponin T and C-reactive protein for predicting prognosis, coronary atherosclerosis, and cardiomyopathy in patients undergoing long-term hemodialysis. *Journal of American Medical Association* 2003;290:353-9.
5. Panichi V, Migliori M, De Pietro S, et al. C-reactive protein as a marker of chronic inflammation in uremic patients. *Blood Purification* 2000;18:183-90.
6. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Inflammation and atherosclerosis in end-stage renal disease. *Blood Purification* 2003;21:29-36.
7. Jialal I, Singh U. Is vitamin c an inflammatory agent? *American Journal Clinical Nutrition* 2006;83:525-6.
8. Block G, Jensen C, Dietrich M, et al. Plasma C-reactive protein concentrations in active and passive smokers: influence of antioxidant supplementation. *Journal of The American College of Nutrition* 2004;23:141-7.
9. Wannamethee SG, Lowe GD, Rumley A, Bruckdorfer KR, Whincup PH. Association of vitamin C status, fruit and vegetable intakes, and markers of inflammation and hemostasis. *American Journal of Clinical Nutrition* 2006;83:525-26.
10. Fumeron C, Nguyen-Khoa T, Saltiel C, et al. Effects of oral vitamin c supplementation on oxidative stress and inflammation status in hemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2005;20:1874-9.
11. Wratten ML, Atti M. Inflammation and oxidant stress in end stage renal disease. *3th Congress of Nephrology in Internet* 2003;1-13.
12. Yilmaz M. The causes of the inflammation and possible therapeutic options in dialysis patients. *Gulhane Tip Dergisi* 2007;49:271-6.
13. Schindler R. Causes and therapy of microinflammation in renal failure. *3th Congress of Nephrology in Internet* 2003;1-13.
14. Libby P, Aikawa M. Vitamin C, collagen, and cracks in the plaque. *Circulation* 2002;105:1396-8.
15. Chien CT, Chang WT, Chen HW, et al. Ascorbate supplement reduces oxidative stress in dyslipidemic patients undergoing apheresis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1111-7.
16. Weissinger EM, Nguyen-Khoa T, Fumeron C, et al. Effects of oral vitamin C supplementation in hemodialysis patients: a proteomic assessment. *Proteomics* 2005;6:993-1000.
17. Lu Q, Bjorkhem I, Wretling B, et al. Effect of ascorbic acid on microcirculation in patients with

- type 2 diabetes: a randomized placebo-controlled cross-over study. *Clinical Science* 2005;108:507-13.
18. Carr AC, Frei B. Toward a new recommended dietary allowance for vitamin c based on antioxidant and health effects in humans. *American Journal of Clinical Nutrition* 1999;69:1086-07.
 19. Naidu KA. Vitamin C in human health and disease is still a mystery? An overview. *Nutrition Journal* 2003;2:1-29.
 20. Deicher R, Ziai F, Bieglmayer C, Schillinger M, Horl WH. Low total vitamin C plasma level is a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients. *Journal of American Society of Nephrology* 2005;16:1811-8.
 21. Deicher R, Horl WH. Vitamin C in chronic kidney disease and hemodialysis patients. *Kidney and Blood Pressure Research* 2003;26:100-106.
-