

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Chronic Kidney Disease (CKD) merupakan gangguan pada ginjal yang ditandai dengan abnormalitas struktur dan/atau fungsi ginjal yang berlangsung lebih dari tiga bulan (Chen *et al.*, 2019). Penyakit ini terus mengalami peningkatan jumlah pasien baru setiap tahunnya di Indonesia ataupun dunia (*Indonesian Renal Registry*, 2018, *GBD Chronic Kidney Disease Collaboration*, 2020). Beberapa komplikasi terkait pada pasien CKD yaitu perkembangan penyakit ginjal itu sendiri, anemia, gangguan keseimbangan mineral dan tulang, peningkatan semua penyebab dan kematian kardiovaskular, dan terutama terjadinya gangguan fungsi kognitif (Kalantar *et al.*, 2021). Fungsi kognitif merupakan aktivitas mental secara sadar seperti berfikir, mengingat, belajar dan menggunakan bahasa, yang terdiri dari beberapa ranah yaitu kemampuan atensi, memori, pertimbangan, berfikir abstrak, pemecahan masalah dan fungsi eksekutif (merancang, merencanakan, memulai, mengawasi dan melakukan evaluasi). Gangguan fungsi kognitif berupa menurunnya kemampuan melakukan hal-hal tersebut (PERDOSSI, 2015).

Gangguan fungsi kognitif merupakan faktor kunci dalam penurunan kualitas hidup terkait kesehatan pada pasien CKD (Raphael *et al.*, 2012; Thancharoen *et al.*, 2020; Lin *et al.*, 2022). Gangguan fungsi kognitif yang berat, akan berdampak pada penurunan kemandirian individu dalam kehidupan sehari-hari dan dapat meningkatkan angka rawat inap, biaya perawatan kesehatan, morbiditas dan mortalitas pada pasien CKD (Drew *et al.*, 2015; Cheng *et al.*, 2016). Menurut Elias tahun 2009, individu pada semua stadium CKD memiliki risiko lebih tinggi terkena demensia dan gangguan kognitif

dibandingkan dengan populasi umum (Elias *et al.*, 2009).

Terdapat perbedaan kejadian gangguan fungsi kognitif pada pasien CKD dari beberapa studi terdahulu, dimana ditemukan bahwa pasien penyakit ginjal stadium akhir baik yang menjalani hemodialisa atau non hemodialisa memiliki angka kejadian gangguan fungsi kognitif dua kali lebih tinggi dibandingkan populasi umum pada usia yang sama (Yaffe *et al.*, 2008; Viggiano *et al.*; 2020, Zhang *et al.*; 2020). Studi yang dilakukan oleh Antoine pada pasien yang menjalani hemodialisa didapatkan sebanyak 30-60% mengalami gangguan fungsi kognitif (Antoine *et al.* 2004). Hal berbeda didapatkan oleh Murray yang mengevaluasi 374 pasien hemodialisa, menemukan bahwa hanya 13% yang memiliki fungsi kognitif normal, sementara 50% mengalami gangguan ringan hingga sedang dan 37% mengalami gangguan yang berat (Murray *et al.* 2006).

Kejadian gangguan fungsi kognitif pada CKD tidak terbatas pada pasien dengan CKD stadium 5 yang dilakukan hemodialisa saja (Hailpem *et al.* 2007). Perubahan fungsi kognitif sudah terlihat pada stadium awal CKD yang tidak/belum di hemodialisa, dimana pada beberapa penelitian menemukan bahwa resiko gangguan fungsi kognitif berkaitan dengan stadium CKD dan semakin rendah estimasi laju filtrasi glomerulus (eGFR) semakin tinggi risiko gangguan fungsi kognitif (Hailpem *et al.* 2007; Yaffe *et al.* 2010; Viggiano *et al.*, 2020). Penurunan kualitas hidup pasien CKD sudah dimulai semenjak awal stadium penyakit (Kefale *et al.*, 2019), dan akan diperberat dengan adanya gangguan fungsi kognitif, hal ini menjadikan pentingnya penilaian fungsi kognitif sejak dini pada pasien dengan CKD.

Chronic Kidney Disease dan gangguan fungsi kognitif umumnya terjadi pada orang lanjut usia, namun hubungan antara CKD dan fungsi kognitif masih kurang dipahami (Yaffe *et al.* 2010). Terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi fungsi kognitif pada

populasi umum seperti usia, riwayat keluarga dengan gangguan kognitif, tingkat pendidikan, aktivitas fisik, diabetes, penyakit jantung, stroke, cedera otak masa lalu, jenis kelamin laki-laki, hipertensi, merokok, berat badan dan hiperkolesterolemia (Baumgart *et al.*, 2015), namun pada pasien CKD perlu diteliti lebih lanjut.

Sacre *et al.* menemukan adanya hubungan gangguan fungsi kognitif dengan albuminuria (Sacre *et al.*, 2019), dan hubungan kadar kreatinin terhadap peningkatan risiko gangguan kognitif dan demensia pada populasi dengan gangguan fungsi ginjal (Tamura *et al.*, 2008). Yaffe 2014 memaparkan terdapat hubungan antara kadar cystatin-C dengan gangguan fungsi kognitif pada pasien CKD (Yaffe *et al.*, 2014). Menurut Canney penurunan kualitas hidup pada pasien CKD berhubungan dengan kadar cystatin yang terkait dengan gangguan laju filtrasi glomerulus (Canney *et al.*, 2018). Penelitian Yaffe sebelumnya menemukan nilai fungsi kognitif yang rendah pada lansia yang mengalami peningkatan kadar cystatin-C, terlepas dari demografi dan komorbiditas (Yaffe *et al.*, 2008).

Kadar cystatin-C serum merupakan parameter baru dalam menentukan kondisi fungsi ginjal (Sastre *et al.*, 2004). Cystatin-C adalah inhibitor protease sistein dengan berat molekul rendah yang diproduksi oleh semua sel berinti dalam tubuh, difiltrasi secara bebas melalui glomerulus dan didegradasi oleh tubulus proksimal ginjal (Raman *et al.* 2017). Sama halnya dengan toksin uremik lainnya, kadar cystatin-C akan menurun pada pasien CKD yang dilakukan hemodialisa (Maheswari *et al.*, 2015).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa cystatin-C memiliki peran dalam penyakit Alzheimer (Straface *et al.*, 2005, Wang *et al.*, 2017, Chen X. *et al.*, 2022). Cystatin-C dapat mengikat monomer β -amiloid ($A\beta$), mencegah terjadinya agregasi β -amiloid dan menghambat pembentukan fibril $A\beta$. Berdasarkan hal ini, disimpulkan bahwa cystatin-C memiliki efek protektor pada Alzheimer dengan mencegah

pembentukan toksik A β , sehingga peranan cystatin-C sebagai neuroprotektor pada proses neurodegenerasi (Tizon *et.al.*, 2010). Namun, kadar cystatin-C yang sangat tinggi akan memudahkan terjadinya agregasi cystatin-C, sehingga kemampuan cystatin-C untuk mengikat β -amiloid berkurang yang kemudian terjadi peningkatan pembentukan fibril β -amiloid (Seikh *et.al*, 2021), memudahkan terjadinya co-deposisi fibril amiloid pada pembuluh darah dan parenkim otak (Lutgens *et.al*, 2007). Hal ini telah dikemukakan oleh penelitian *in vitro* terdahulu yang dilakukan Levy tahun 2006, yang menyimpulkan bahwa kadar cystatin-C yang tinggi tidak bersifat protektif tetapi malah merusak sel tersebut (Levy *et al.* 2006).

Individu dengan CKD berisiko tinggi untuk mengalami gangguan fungsi kognitif dan demensia, yang terkait dengan penurunan kualitas hidup. Perubahan fungsi kognitif sudah terlihat pada stadium awal CKD dan studi terdahulu mendapatkan angka kejadian gangguan fungsi kognitif yang tinggi pada stadium akhir, sehingga diperlukan adanya deteksi dini untuk menilai terjadinya gangguan fungsi kognitif pada pasien CKD sejak awal penyakit (CKD non hemodialisa). Kejadian gangguan fungsi kognitif itu sendiri terkait dengan derajat gangguan fungsi ginjal pada pasien CKD. Kadar cystatin-C serum dapat menjadi salah satu ukuran dalam menentukan fungsi ginjal dimana kadarnya meningkat pada keadaan fungsi ginjal yang terganggu, selain itu kadar cystatin-C serum yang tinggi dikatakan terkait dengan gangguan fungsi kognitif. Namun kadar cystatin-C sebagai penanda kognitif yang buruk pada pasien CKD belumbanyak diteliti. Hal ini menjadi alasan peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai apakah terdapat hubungan kadar cystatin-C serum dengan gangguan fungsi kognitif pada pasien CKD non hemodialisa.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara kadar Cystatin-C serum dengan gangguan fungsi kognitif pada pasien *chronic kidney disease* (CKD) non hemodialisa?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Untuk mengetahui hubungan kadar cystatin-C dengan gangguan fungsi kognitif pada pasien *chronic kidney disease* (CKD) non hemodialisa.

1.3.2 Tujuan khusus

1.3.2.1 Mengukur kadar cystatin-C serum pasien *chronic kidney disease* non hemodialisa

1.3.2.2 Mengukur fungsi kognitif pada pasien *chronic kidney disease* non hemodialisa

1.3.2.3 Mengetahui hubungan kadar cystatin-C serum dengan gangguan fungsi kognitif pada pasien *chronic kidney disease* non hemodialisa

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat untuk Perkembangan Ilmu Pengetahuan

Menjadi acuan untuk menilai tingkat kognitif pada pasien *chronic kidney disease* dengan mengukur kadar cystatin-C serum pada pasien CKD non hemodialisa.

1.4.2 Manfaat untuk kepentingan pelayanan

Dapat dijadikan sebagai salah satu pemeriksaan penunjang diagnostik pada gangguan kognitif serta dapat menunjukkan angka kejadian gangguan fungsi kognitif karena CKD sehingga dapat meningkatkan kualitas pelayanan.

1.4.3 Manfaat untuk kepentingan masyarakat

Sebagai sumber penyuluhan pada masyarakat mengenai pengaruh kadar cystatin-C pada pasien CKD terhadap gangguan fungsi kognitif.

