

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Penyakit ginjal kronis (PGK) merupakan salah satu masalah kesehatan utama di dunia. Dengan prevalensi 15% di negara berkembang, dan 8 – 16% di dunia. Pada tahun 1999 berdasarkan data Global burden of disease, penyakit gagal ginjal kronik menduduki tempat ke 27 penyakit penyebab kematian di dunia (dengan kematian 15,7 per 100.000), namun pada tahun 2010 naik menjadi peringkat 18 (dengan angka kematian 16,3 per 100.000) dan diperkirakan angkanya dapat terus meningkat.<sup>(1) (2)</sup>

Data dari Indonesia berdasarkan *Indonesia Renal Registry* (IRR) adanya peningkatan jumlah pasien PGK stadium akhir dari 15.353 orang pada tahun 2011 menjadi 19.621 orang pada tahun 2012, sedangkan di Sumatera Barat sendiri PGK stadium akhir dilaporkan 199 orang pada tahun 2012.<sup>(3)</sup>

Penyakit ginjal kronis (PGK) adalah penurunan fungsi ginjal yang bersifat kronis, menetap dan progresif, ditandai dengan adanya penurunan laju filtrasi glomerulus kurang dari 60 ml/menit per 1,73 m<sup>2</sup> area permukaan tubuh dan setidaknya telah berlangsung selama 3 bulan. Pasien gagal ginjal kronik (PGK) yang memerlukan dialisis adalah pasien yang mengalami penurunan fungsi ginjal dengan laju filtrasi glomerulus kurang dari 15 ml/menit. Penurunan fungsi ginjal ini akan dapat digantikan

dengan 3 cara utama yaitu hemodialisis (HD), *continious ambulatory peritoneal dialysis* (CAPD), dan transplantasi ginjal.<sup>(1)(2)</sup>

Penyakit ginjal kronik akan menyebabkan kegagalan ginjal dalam mengekskresi sisa metabolisme sehingga akan terjadi akumulasi dari toksin uremik. Hal ini berkaitan dengan kesakitan dan kematian pada pasien.<sup>(2)(4)</sup>

Pasien PGK ini akan memiliki risiko mengalami disfungsi kognitif. Kognitif merupakan proses mental dari penerimaan pengetahuan dengan menggunakan alasan, persepsi dan aktifitas sehari – hari dari hal yang sederhana hingga hal yang kompleks. Fungsi kognitif yang mengalami defisit antara lain fungsi memori, penurunan kecepatan memproses informasi, kesulitan dalam fungsi perencanaan, perubahan atensi, disabilitas motorik maupun defisit fungsi verbal. Prevalensi gangguan kognitif pada populasi umum sekitar 6,6% terutama pada usia >55 tahun, sedangkan prevalensinya pada pasien PGK yang menjalani dialisis mencapai 16-38%, dan pada usia yang lebih lanjut > 75 tahun risikonya akan meningkat hingga 30 – 55 %. Gangguan fungsi kognitif ini berkaitan dengan meningkatnya risiko mortalitas dan menurunnya kualitas hidup penderita.<sup>(5)(6)(7)(8)(9)</sup>

Penelitian yang dilakukan Murray dkk(2006) terhadap 374 pasien hemodialisa yang berusia 55 tahun keatas, 37% pasien tersebut menunjukkan terdapat gangguan kognitif.<sup>(10)</sup>

Penelitian lainnya yang dilakukan Fadili dkk (2012) terhadap 118 orang pasien yang menjalani hemodialisis selama kurang lebih setahun dan berusia diatas > 50 tahun. Dilakukan penilaian fungsi kognitif dengan menggunakan MMSE, yang ditanyakan pada pasien dalam 4 jam pertama hemodialisis. Hasilnya menunjukkan terdapat 25% pasien memiliki gangguan kognitif.<sup>(11)</sup>

Gangguan kognitif yang terjadi berkaitan dengantingkat keparahan dari penyakit ginjalnya sendiri meskipun mekanismenya belum terlalu jelas. Namun adanya toksin uremik berperan secara langsung dalam penurunan fungsi kognitif.<sup>(6)</sup>

Gangguan kognitif adalah gangguan fungsi intelektual dan memori didapat yang tidak berhubungan dengan gangguan tingkat kesadaran.<sup>(12)</sup>

Disamping toksin uremik, ada beberapa faktor lain yang dapat mempengaruhi gangguan kognitif diantaranya adalah :usia, jenis kelamin, ras, genetik, tekanan darah, payah jantung, aritmia jantung, diabetes melitus, kadar lipid dan kolesterol, fungsi tiroid, obesitas, nutrisi, alkohol, merokok, trauma.<sup>(13)</sup>

Penyakit kardiovaskularlah yang memiliki pengaruh cukup besar dalam meningkatkan risiko gangguan kognitif, dimana dikenal dengan gangguan kognitif vaskular. Prevalensi gangguan kognitif vaskular di eropa pada usia antara 65 – 69 adalah 2,2 hingga 16,3% dan prevalensi ini meningkat dua kali lipat setiap 5,3 tahun. Di US prevalensinya 3,9 hingga 19,1 % .<sup>(14)</sup>

Meningkatnya angka morbiditas dan mortalitas pada pasien PGK akibat penurunan fungsi kognitif dihubungkan dengan toksin uremik. Pada tahun 2013 *European Uremic Toxin Work Group* menemukan terdapat lebih dari 90 komponen toksin uremik pada pasien dialisis. Adapun diantara toksin uremik tersebut adalah Methylglyoxal(MG), *Advanced Glycation End Products (AGEs)* berkaitan dengan fungsi kognitif. <sup>(15)</sup><sup>(16)</sup>

Methylglyoxal merupakan salah satu toksin uremik yang mempengaruhi fungsi kognitif pasien PGK, sehingga penurunan fungsi ginjal akan menyebabkan retensi MG yang akan memperburuk fungsi kognitif pasien PGK. Akumulasi MG ini dapat diturunkan dengan terapi pengganti ginjal seperti hemodialisis (HD), *Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis (CAPD)*, maupun tranplantasi ginjal. <sup>(15)</sup>

Penelitian Huang dkk(2012) yang melakukan percobaan terhadap tikus terlihat bahwa terdapat gangguan kognitif berhubungan dengan diabetes dalam hal ini peninggian kadar methylglyoxal. <sup>(17)</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Lisowka (2014) dalam menilai kadar AGEs (terbentuk dari hasil ikatan MG dengan protein) pada pasien PGK terlihat pada PGK ringan yang belum ada indikasi HD terjadi peningkatan AGEs 5X normal, dan PGK yang menjalani PD peningkatan AGEs 18X normal, sedangkan PGK yang menjalani HD terjadi peningkatan AGEs hingga 40X normal. <sup>(18)</sup>

Methylglyoxal dapat bereaksi dengan protein lisin dan arginin sehingga akan membentuk AGEs, dimana AGEs ini yang akan

menyebabkan gangguan kognitif karena sifatnya yang dapat memicu apoptosis neuron.

Beberapa penelitian yang membandingkan fungsi kognitif pada pasien gagal ginjal tahap akhir yang menjalani hemodialisis dan yang tidak menjalani hemodialisis (populasi umum), seperti yang dilakukan oleh Odagiri dkk (2011). Penelitian dilakukan terhadap pasien hemodialisis, dimana 18,8% mengalami gangguan kognitif, prevalensi gangguan kognitif lebih tinggi pada hemodialisis dibandingkan dengan kelompok kontrol yaitu 6,6%.<sup>(19)</sup>

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa penurunan frekwensi atau dosis dialisis dapat pada pasien hemodialisis berpengaruh dengan fungsi kognitif yang lebih buruk.<sup>(7)</sup>

Gangguan kognitif pada pasien ESRD ini dikaitkan dengan uremik yang diantaranya disebabkan adanya methylglyoxal (MG) sebagai *advanced glycation end product* (AGEs). MG merupakan agen glikatif yang dapat mencetuskan apoptosis pada neuron, sehingga berpotensi menyebabkan kerusakan saraf.<sup>(20)</sup>

Sebuah studi pada tahun 2011 yang meneliti gambaran kadar MG dan hubungannya dengan penurunan kognitif, dimana dari pada 267 pasien non-demensia yang dilakukan pemeriksaan kognitif dengan mini mental state examination (MMSE) terdapat hubungan yaitu adanya penurunan 0,36 MMSE setiap kenaikan 1 unit MG, yang artinya peningkatan kadar MG akan meningkatkan kejadian gangguan kognitif.<sup>(21)</sup>

Dengan dasar data diatas peneliti mencoba untuk mengetahui hubungan methylglyoxal terhadap perubahan fungsi kognitif pasien PGK yang menjalani HD sehingga dapat memberikan masukan dalam mengevaluasi gangguan kognitif pada pasien PGK sangat berkaitan dengan penatalaksanaannya sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup pasien.

## 1.2 Identifikasi Masalah

Adakah korelasi kadar methylglyoxal dengan fungsi kognitif pada pasien penyakit ginjal kronik yang menjalani hemodialisis.

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui korelasi kadar methylglyoxal dengan fungsi kognitif pada pasien penyakit ginjal kronik yang menjalani hemodialisis

### 1.3.2 Tujuan Khusus

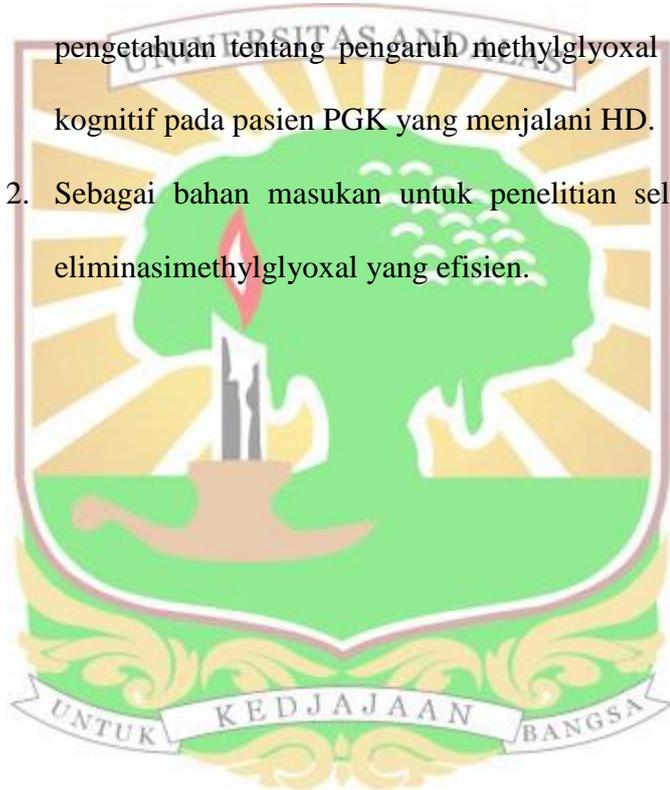
- a. Mengetahui kadar methylglyoxal pada pasien penyakit ginjal kronik yang menjalani hemodialisis
- b. Mengetahui fungsi kognitif pada pasien penyakit ginjal kronik yang menjalani hemodialisis
- c. Mengetahui hubungan methylglyoxal terhadap gangguan kognitif pada pasien PGK yang menjalani hemodialisis

#### 1.4 Hipotesis Penelitian

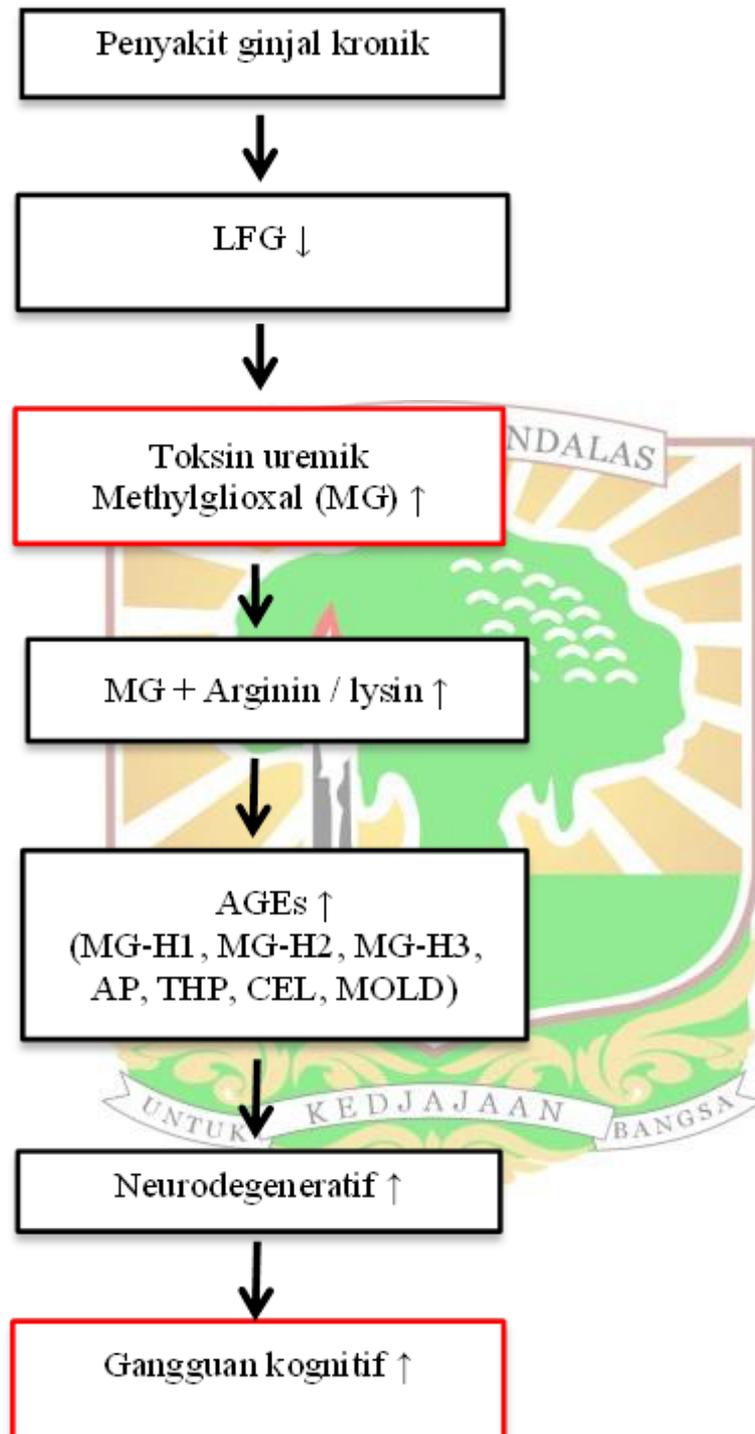
Terdapat korelasi positif kadar methylglyoxal dengan gangguan kognitif pada pasien penyakit ginjal kronik yang menjalani hemodialisis.

#### 1.5 Manfaat Penelitian

1. Sebagai sumbangan penelitian dalam pengembangan ilmu pengetahuan tentang pengaruh methylglyoxal terhadap fungsi kognitif pada pasien PGK yang menjalani HD.
2. Sebagai bahan masukan untuk penelitian selanjutnya dalam eliminasi methylglyoxal yang efisien.



## 1.6 Kerangka Konsep



Gambar 1. Kerangka konseptual

Kotak merah : variabel yang diteliti

Keterangan kerangka konseptual :

Pasien gagal ginjal kronik akan terjadi penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG), hal ini akan menyebabkan gangguan eliminasi berbagai hasil metabolisme yang pada akhirnya terjadi peningkatan berbagai toksin uremik didalam darah karena kegagalan ginjal untuk mengeliminasi berbagai toksin uremik tersebut. Toksin uremik tersebut termasuk didalamnya methylglyoxal, dimana jenis toksin uremik ini bersifat reaktif dengan protein jenis lisin dan arginin yang akan membentuk *advanced glycation end products* (AGEs), AGEs ini yang akan menyebabkan apoptosis neuron sehingga akan terjadi gangguan kognitif pada pasien PGK.

