BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit ginjal kronik (PGK) masih menjadi salah satu masalah kesehatan penting diseluruh dunia dengan angka kejadian yang cukup tinggi. Jumlah pasien penyakit ginjal tahap akhir (PGTA) secara global diperkirakan mencapai 3,2 juta jiwa pada akhir tahun 2013 dan jumlah ini terus bertambah 6% setiap tahunnya.

Berdasarkan data *United State Renal Data System (USRDS) International* comparison data tahun 2009 jumlah kasus PGTA tertinggi di Amerika serikat sebanyak 371 orang perjuta jiwa, Taiwan 357 orang perjuta jiwa dan Jepang 294 orang perjuta jiwa. ²

Data dari *Indonesia Renal Registry* (IRR) jumlah pasien PGK yang menjalani hemodialisis (PGK HD) di Indonesia 19.621 orang pada tahun 2012, sedangkan di Sumatra Barat pada tahun 2012 jumlah pasien PGK HD sebanyak 199 orang. Perbandingan PGK berdasarkan jenis kelamin laki-laki dan perempuan adalah tiga berbanding dua. ³

Definisi penyakit ginjal kronik menurut *The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) tahun 2012 adalah abnormalitas dari struktur dan fungsi ginjal yang terjadi selama lebih dari dari 3 bulan yang menyebabkan gangguan kesehatan. Kriteria PGK yaitu terdapatnya satu atau lebih dari penanda kerusakan ginjal seperti albuminuria (rasio eksresi albumin>30 mg/24 jam), rasio albumin kreatinin >30 mg/mmol, abnormalitas sedimen urin, kelainan elektrolit

terkait tubular, kelainan yang terdeteksi dari histologi, kelainan struktural yang terdeteksi secara *imaging*, riwayat transplantasi ginjal serta LFG <60 ml/menit/1,73 m³. ⁴

Secara klinis PGK dibagi dalam lima stadium berdasarkan pada nilai GFR dan kerusakan ginjal yaitu stadium G1, G2, G3a, G3b, G4 dan G5. Stadium 5 merupakan kegagalan total dari ginjal untuk menjaga homeostasis metabolik. Stadium 5 dari PGK merupakan salah satu masalah kesehatan utama di dunia dan membutuhkan terapi pengganti ginjal. Kondisi ini terkait dengan morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Penyakit ginjal kronis ini terdiri dari 5 stadium. Hill *et al* (2016) mengemukakan data prevalensi global PGK berdasarkan stadium: stadium 1 sebesar 3,5 %, stadium 2 sebesar 3,9%, stadium 3 sebesar 7,6 %, stadium 4 sebesar 0,4% dan stadium 5 sebanyak 0,1%. Penyakit ginjal kronik memiliki prevalensi yang tinggi dengan perkiraan terbanyak yaitu pada stadium 3.⁵

Pada tahun 2010 berdasarkan data *Global burden of disease*, penyakit ginjal kronik merupakan salah satu dari tiga penyebab kematian dengan peningkatan kasus terbesar sepanjang 1990 sampai 2010.⁶ Ginjal memiliki peranan yang sangat penting dalam menjaga homeostatik metabolik. Fungsi utama ginjal antara lain pembuangan produk limbah, regulasi cairan, elektrolit, menjaga keseimbangan asam basa tubuh, sintesa dan regulasi hormon. Selain itu ginjal merupakan salah satu organ utama yang terlibat didalam keseimbangan nutrisi didalam tubuh.⁷ Disamping prevalensi PGK yang terus meningkat, malnutrisi telah menjadi salah satu faktor yang dapat memperburuk kondisi PGK itu sendiri, dimana malnutrisi ini banyak dijumpai pada penderita PGK yang menjalani hemodialisis dibanding malnutrisi pada populasi umum. Pada penderita PGK,

prevalensi malnutrisi ini meningkat secara progresif seiring dengan hilangnya fungsi residual ginjal. Penyakit ginjal kronik (PGK) dan penyakit ginjal tahap akhir (PGTA) pada akhirnya merupakan masalah kesehatan masyarakat yang memiliki risiko kardiovaskular dan mortalitas yang sangat tinggi.⁸ Masalah terbanyak yang mengakibatkan tingginya angka mortalitas dan morbiditas dari PGK ini antara lain penyakit kardiovaskular, infeksi dan malnutrisi yang mencapai 70 % dari keseluruhan penyebab kematian pada populasi ini.⁹

Hemodialisis merupakan terapi pengganti ginjal yang paling banyak digunakan saat ini. Pasien penyakit ginjal kronik hemodialisis (PGK HD) memiliki angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Komplikasi HD jangka panjang yang paling sering terjadi adalah penyakit kardiovaskuler, β2- mikroglobulinemia (β2M) amyloidosis, osteodistrofi renal, gangguan akses vaskuler, malnutrisi dan infeksi. Malnutrisi merupakan salah satu komplikasi dari tindakan hemodialisis selain penyakit kardiovaskular (PKV) dan inflamasi. Diperkirakan sekitar 50-70% penderita PGK yang menjalani dialisis menunjukkan gejala malnutrisi. Angka morbiditas pada PGK HD yaitu 20 % pertahun. Angka mortalitas pasien PGK yang menjalani hemodialisis tertinggi yaitu pada trimester pertama hemodialisis. 3,12

Inflamasi merupakan faktor yang sangat penting sehubungan dengan malnutrisi pada pasien PGK HD.⁷ Berbagai sitokin terkait dengan kejadian inflamasi terutama IL-1, IL-6 dan TNF-α merupakan sitokin proinflamasi yang terlibat secara langsung pada pasien PGK HD. Inflamasi merupakan salah satu faktor risiko yang akan menyebabkan terjadinya malnutrisi dan penyakit kardiovaskular pada PGK HD. Inflamasi dikaitkan dengan peningkatan

katabolisme protein diduga terkait dengan elaborasi atau sitokin proinflamasi antianabolik. Malnutrisi mengacu kepada kekurangan asupan nutrisi yang tidak mencukupi kebutuhan nutrisi individual. Sebaliknya peningkatan sitokin proinflamasi seperti *tumor necrosis factor-α* (TNF-α) dan interleukin–6 dapat menyebabkan kekurangan dari cadangan protein dan juga menyebabkan anoreksia dengan berkurangnya asupan nutrisi. Inflamasi sendiri berhubungan dengan menurunnya fungsi ginjal seperti pada keadaan asidosis metabolik atau gangguan insulin/ *insulin like growth factor* yang dapat mengganggu anabolisme protein secara independen pada kebutuhan nutrisi yang adekuat.¹³

Proses inflamasi dikaitkan dengan peningkatan beban stres oksidatif yang menyebabkan terbentuknya *advanced glycosylation end-products* (AGEs), AGEs beserta reseptornya menyebabkan peningkatan produksi interleukin-6 (IL-6) oleh monosit dan secara tidak langsung terhadap kelebihan pembentukan CRP di hati, sehingga menimbulkan inflamasi. ¹⁴ Inflamasi kronis ditandai dengan peningkatan sitokin proinflamasi seperti TNF-α dan IL-6 telah semakin dikenal sebagai salah satu faktor yang penting untuk malnutrisi pada PGK HD. ¹⁵ Peningkatan kadar IL-6 adalah terkait dengan peningkatan proteolisis otot dan pemberian antibodi reseptor IL-6 dapat menghalangi efek ini. ¹⁶

Akibat peningkatan sitokin proinflamasi, IL-6 bekerja melalui reseptor gp 130 dan meregulasi aktivitas IL-6. Ikatan antara sIL-6 dan IL-6 akan memperpanjang masa paruh dan bioaktivitas terhadap ikatan membran pada organ yang mengandung gp 130 yang bekerja secara antagonis terhadap fungsi biologis IL-6 yang dinamakan respon fase akut sehingga mengakibatkan terjadinya penurunan nafsu makan.¹⁷

Malnutrisi merupakan salah satu faktor terjadinya morbiditas dan mortalitas pada pasien hemodialisis. Malnutrisi menurut WHO adalah suatu keadaan dimana tubuh tidak mendapatkan asupan gizi yang cukup, malnutrisi juga disebut keadaan yang disebabkan oleh ketidakseimbangan antara pengambilan makanan dengan kebutuhan gizi untuk mempertahankan kesehatan. Malnutrisi pada PGK HD disebabkan oleh multifaktorial seperti asupan nutrisi yang *inadequate*, penyakit akut yang mengakibatkan kondisi hiperkatabolisme, penyakit komorbid, *nutrient loss* saat proses hemodialisis, tindakan medikal terapi seperti penggunaan glukokortikoid, tindakan bedah , pendarahan gastrointestinal, gangguan endokrin seperti resistensi insulin, toksin dari produk metabolik seperti asidemia yang akan menekan sintesa albumin dan menginduksi degradasi protein, racun yang tertahan pada PGK seperti aluminium yang terakumulasi didalam ginjal dan dapat menyebabkan terjadinya anemia mikrositik, penyakit tulang, ensefalopati dan kelemahan. ^{18,19}

Malnutrisi pada PGK pertama kali diperkenalkan pada tahun 2007 oleh *The International society of Renal Nutrition and Metabolism* (ISRNM) dan merekomendasikan suatu istilah yang lebih inklusif : *protein-energy wasting* (PEW) sebagai hilangnya protein tubuh dan cadangan bahan bakar .²⁰

Obi *et al* (2015) *protein* – *energy wasting* (PEW) atau malnutrisi proteinenergi adalah kondisi berkurangnya protein tubuh dengan atau tanpa berkurangnya lemak, atau suatu kondisi terbatasnya kapasitas fungsional yang disebabkan oleh ketidakseimbangan antara asupan dan kebutuhan nutrisi, yang pada akhirnya menyebabkan berbagai gangguan metabolik, penurunan fungsi jaringan, dan hilangnya massa tubuh.²¹ Malnutrisi pada PGK HD disebabkan oleh multifaktorial, sitokin proinflamasi memegang peranan yang penting dalam proses katabolisme otot. Peningkatan kadar IL-6 berasosiasi dengan peningkatan proteolisis otot dan dalam pengaturan IL-6 receptor antibody yang dapat menghambat proses katabolisme ini. Anoreksia atau penekanan *intake* makanan disebabkan oleh respon imun terhadap inflamasi. Interleukin-1 dan TNF-α dapat menyebabkan anoreksia dengan menekan pusat lapar di sistem syaraf pusat, kemudian otak akan mengirimkan sinyal untuk menghancurkan protein otot. Fakta ini memperlihatkan keterlibatan dari sitokin proinflamasi dengan katabolisme protein otot adalah dengan menekan *insulin receptor-1* (IRS-1) berasosiasi dengan aktivitas phosphatidyllinositol3-kinase (PIK3). Penekanan ini menstimulasi aktivitas dari *ubiquitin-proteosome proteolytic system* (UPS) dan aktivitas *caspase -3*, kedua *proteolytic pathways* ini menyebabkan terjadinya degradasi protein otot. ²²

Malnutrisi memiliki angka kejadian yang tinggi pada pasien PGK yang menjalani hemodialisis , penyebab malnutrisi dan inflamasi pada PGK HD termasuk sindroma uremikum, penggunaan *nonsterile dialysate*, penggunaan *bioincompatible membranes* saat hemodialisis, hilangnya asam amino saat HD, meningkatnya urea nitrogen, gangguan endokrin dan akses vaskular yang terifeksi.²³ Penelitian Syaiful pada tahun 2014 melaporkan angka kejadian malnutrisi pada PGK HD di unit hemodialisis RSUP DR.M Djamil Padang berkisar antara 54,245 % – 55,93 %.²⁴ Sedangkan PGK yang terkait dengan malnutrisi dan peradangan yang disertai dengan peningkatan produksi sitokin, termasuk faktor TNF-α, IFN-γ, IL-1 dan IL-6 yang akan mengurangi nafsu makan, asupan kalori dan protein yang kurang, sehingga menyebabkan terjadinya

atrofi otot, penurunan berat badan, penurunan kadar albumin serum, limfopenia dan penurunan kadar kolesterol pada pasien PGK yang menjalani hemodialisis. Penilaian status nutrisi secara berkala sangat direkomendasikan pada pasien PGK untuk mencegah meningkatnya angka morbiditas dan angka mortalitas.²⁵

Pasien dengan PGK HD sering mengalami kehilangan nafsu makan (anoreksia), yang akan meningkatkan progresifitas penyakit sehinga menyebabkan terjadinya gangguan metabolik, PEW, kakheksia dan meningkatnya angka morbiditas dan mortalitas. Beberapa mekanisme mungkin terlibat didalam patofisiologi anoreksia pada PGK, namun belum jelas sejauh mana pengaruh inflamasi , PEW atau keduanya terhadap penurunan nafsu makan. Beberapa bukti yang dapat menjelaskan bahwa sitokin proinflamasi memainkan peran penting dalam pengendalian nafsu makan , asupan makanan dan homeostasis energi dengan berinteraksi di beberapa sistem syaraf pusat dan sitokin memiliki efek langsung maupun tidak langsung terhadap area tertentu pada otak.²⁶

Interleukin-6 merupakan penanda inflamasi yang lebih baik dari pada CRP. Sistem aktivitas IL-6, merupakan mediator utama pada respon fase akut. Faktor terkait prosedur dialisis seperti bioinkompatiblititas dan penggunaan non steril dialisat dapat menstimulasi produksi IL-6. Interleukin-6 merupakan protein berukuran 26 kD yang diproduksi di hepar dan memiliki peran penting pada respon inflamasi fase akut dan meningkatkan aktivasi dan proliferasi limfosit, diferensiasi sel B, rekrutmen leukosit dan regulasi sintesa *acute phase protein*, fibrinogen dan albumin. Selain dapat memprediksi mortalitas pada pasien PGK HD IL-6 juga baik digunakan untuk menilai status nutrisi pada pasien PGK HD karena kadar IL-6 serum tidak dipengaruhi oleh kondisi seperti *overload* cairan

seperti halnya albumin. Interleukin-6 merupakan sitokin proinflamasi sentral dan memiliki nilai prediktif tertinggi diantara sitokin proinflamasi yang lain.²⁴

Kaizu *et al* (1998) melakukan penelitian terhadap 45 orang pasien PGK yang menjalani HD rutin selama lebih dari 3 tahun, dilakukan pemeriksaan IL-6 sebelum dan sesudah HD. Status nutrisi ditentukan dengan pengukuran *body mass index* (BMI), lingkar lengan atas (LLA), serum albumin, prealbumin dan *insulinlike growth factor-1*. Ternyata kadar IL-6 pasien PGK HD meningkat secara signifikan dibandingkan pasien sehat. Tidak terdapat perbedaan kadar IL-6 sebelum dan sesudah dialysis. Kadar IL-6 berkorelasi secara signifikan dengan serum albumin, kholinesterase dan LILA. Peningkatan kadar IL-6 berasosiasi dengan HD rutin, usia, dan pengunaan membran dializer.²⁷

Goodman et al (1994) melakukan penelitian terhadap mencit yang diinjeksikan IL-6 (115 ug/kg) dan kontrol kemudian mencit ini dipuasakan, setelah 12 jam dilakukan pemeriksaan penghancuran protein otot dengan mengevaluasi pelepasan tirosin dan 3-methylhistidine pada tubuh mencit dan pada otot extensor digitorum longus mencit yang dinkubasi. Kemudian didapatkan peningkatan kadar tirosin dan 3-methylhistidine lebih dari 50% pada mencit yang mendapat injeksi IL-6 dibandingkan otot yang diinkubasi. Interleukin-6 terbukti mampu meningkatkan proteolisis otot secara invivo namun tidak pada invitro. ²⁸ Albumin memiliki spesifitas yang tinggi namun sensitivitasnya rendah untuk mendiagnosa malnutrisi, hal ini disebabkan oleh karena berkurangnya sintesa albumin pada penyakit hati dan peningkatan kehilangan albumin melalui sistem gastrointestinal, ginjal, luka bakar dan peritonitis. Selain itu albumin adalah penanda malnutrisi yang lambat, karena lama beredar didalam darah sekitar 14-20

hari dan distribusinya yang besar didalam tubuh. Kadar albumin serum akan menurun pada kondisi hipervolemia yang sangat sering terjadi pada pasien dialisis. Kadar albumin akan meningkat secara signifikan setelah proses dialisis dan berbanding terbalik dengan penarikan cairan. Oleh sebab itu albumin bukanlah indikator yang baik untuk status gizi pada pasien PGK HD. Peradangan kronis juga memgurangi sintesa albumin dan meningkatkan katabolisme sehingga terjadi hipoalbuminemia. ^{29,30}

Penelitian Bologa *et al* pada tahun 1998 dimana mereka membandingkan IL-6 dengan TNF-α sebagai prediktor hipoalbuminemia, hipokolesterolemia dan mortalitas pada pasien PGK HD. Hanya 24 orang pasien yang terdeteksi dengan TNF-α yang tinggi dan IL-6 terdeteksi pada 88 dari 90 orang pasien dengan konsentrasi IL-6 berkisar antara 0 sampai 62,8 pg/mL. Interleukin-6 merupakan prediktor terkuat untuk mortalitas dalam analisis univariat maupun multivariat.

(25) CHOICE *study* (*Choices for Healthy Outcomes in Caring for ERSD*) tahun 2004 melakukan penelitian pada 1041 pasien PGK HD yang berusia 19 sampai 95 tahun, prevalensi dari malnutrisi dan inflamasi sebanyak 77 %, dengan albumin serum kurang dari 3,6 g/dl, hs-CRP 10 mg/l atau IL-6 3,09 pg/ml. ³¹

Penelitian Honda *et al* (2006) mengatakan bahwa dari empat biomarker (S-Alb, hs-CRP, IL-6 dan Fetuin A), hanya IL-6 yang mampu memprediksi terjadinya protein energi malnutrisi, penyakit kardiovaskular dan mortalitas pada pasien PGK HD. (p < 0.05).³²

Selain menggunakan serum marker sebagai parameter malnutrisi seperti albumin, prealbumin, transferin, CRP dan IL-6 metode lain yang dapat digunakan

untuk menilai status nutrisi adalah dengan menggunakan *Patient generated* subjective global assesment (PG-SGA). Patient generated subjective Global Assesment merupakan pengembangan dari subjective global assesment (SGA) yang dikemukakan oleh Detsky (1987) merupakan suatu metode penelitian sederhana untuk mengevaluasi status nutrisi berdasarkan riwayat kesehatan dan parameter fisik penderita. Anamnesis pada SGA ini bertujuan untuk mencari etiologi malnutrisi yang mengakibatkan penurunan asupan makanan, malabsorbsi, maldigesti atau peningkatan kebutuhan Pemeriksaan fisik menilai kehilangan massa otot dan lemak serta adanya asites dan bermanfaat untuk mengidentifikasi perubahan komposisi tubuh akibat efek malnutrisi atau pengaruh proses penyakit. Keuntungan PG-SGA adalah mempunyai sistem skor total untuk mendeteksi perubahan status nutrisi selama periode waktu yang singkat serta memiliki kolom *nutrition impact symptoms* yang bermanfaat untuk menilai gejala-gejala yang berpotensi menimbulkan malnutrisi atau memperburuk malnutrisi pada pasien PGK HD.³³

Anamnesis pada PG-SGA ini bertujuan untuk mencari etiologi malnutrisi yang mengakibatkan penurunan asupan makanan, malabsorbsi, maldigesti atau peningkatan kebutuhan. Pemeriksaan fisik menilai kehilangan massa otot dan lemak serta adanya asites dan bermanfaat untuk mengidentifikasi perubahan komposisi tubuh akibat efek malnutrisi atau pengaruh proses penyakit. 34 Kuesioner ini memiliki kelebihan dan kekuatan baik digunakan di bidang klinis ataupun untuk kepentingan riset, dimana alat ini tidak mahal, dapat digunakan dengan cepat dan sangat efektif digunakan baik untuk keperawatan, ahli gizi dan dokter. Bahkan dalam beberapa studi dikatakan bahwa alat ini dapat dengan

mudah diproduksi kembali, valid dan dapat dipercaya dengan sensitivitas 82% dan spesifitas 72%. Studi oleh Kwang *et al* (2010) menunjukkan rerata lama pengisian PG-SGA yaitu 5-15 menit.³⁵

Patient generated subjective global assesment (PG-SGA) merupakan suatu metoda yang digunakan untuk mengevaluasi status nutrisi yang menggunakan sistem skoring. Pada awalnya PG-SGA ini dikembangkan untuk kepentingan dalam menilai status nutrisi pada pasien keganasan, namun metode ini memperlihatkan hasil yang baik saat digunakan pada pasien PGK HD. Desbrow et al (2005) menguji PG-SGA pada pasien PGK HD, didapat sensitivitas 83 % dan spesifitas 92 % dalam mengidentifikasikan pasien yang berisiko kurang gizi atau sedikit kurang gizi. Patient-generated Subjective global assesment lebih sensitif terhadap perubahan kecil dalam status gizi, dibandingkan dengan SGA konvensional.³³

Berdasarkan uraian diatas maka dialakukan penelitian tentang korelasi antara kadar interleukin-6 dengan skor *patient generated subjective global assesment* pada pasien penyakit ginjal kronis malnutrisi yang menjalani hemodialisis.

1.2 Identifikasi Masalah

Apakah terdapat korelasi kadar IL-6 dengan skor PG-SGA pada pasien PGK malnutrisi yang menjalani hemodialisis.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara kadar IL-6 dengan skor PG-SGA pada pasien penyakit PGK HD malnutrisi.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Mengetahui kadar IL-6 pada pasien PGK HD malnutrisi.
- b. Mengetahui skor PG-SGA pada pasien PGK HD malnutrisi.
- c. Mengetahui korelasi kadar IL-6 dengan skor PG-SGA pada

 pasien PGK HD malnutrisi.

1.4 Manfaat Penelitian

- Penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumbangan data dalam pengembangan ilmu pengetahuan tentang korelasi kadar IL-6 dengan skor PG-SGA terhadap pasien PGK malnutrisi yang menjalani hemodialisis
- Penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan untuk pemeriksaan IL-6 pada pasien PGK malnutrisi yang menjalani hemodialisis.
- 3. Penelitian ini dapat dijadikan sebagai bahan untuk penelitian tentang pemanfaatan anti IL-6 pada pasien PGK HD.