

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Homosistein adalah asam amino yang mengandung sulfhidril, merupakan homolog sistein dengan satu gugus metilen tambahan. Homosistein tidak diperoleh melalui makanan, tetapi disintesis sebagai metabolit antara dari metabolisme metionin kemudian diubah menjadi sistein melalui jalur transulfurasi atau disintesis kembali menjadi metionin melalui jalur remetilasi. Di dalam plasma, 99% homosistein terikat pada protein, termasuk sistein dan sisteinilglisin, sementara hanya 1% ditemukan dalam bentuk tereduksi bebas.^{1,2,3}

Beberapa faktor diketahui dapat meningkatkan kadar homosistein, terutama pada pasien penyakit ginjal tahap akhir (PGTA). Salah satu penyebab utama hiperhomosisteinemia disebabkan oleh hilangnya fungsi ginjal. Hiperhomosisteinemia terjadi pada laju filtrasi glomerulus (LFG) < 60 mL/menit, dengan kemungkinan kejadian hiperhomosisteinemia adalah 85-100% pada PGTA. Gagal ginjal berkontribusi terhadap penghambatan enzim penting dalam metabolisme homosistein, karena enzim transulfurasi dan remetilasi homosistein terdapat di jaringan ginjal manusia dan tidak aktif pada keadaan penyakit ginjal kronis (PGK).⁴

Prevalensi PGK stadium 1–5 saat ini di seluruh dunia diperkirakan mencapai 843,6 juta kasus. Berdasarkan data Risesdas tahun 2018, didapatkan kejadian PGK sebanyak 0,4% dari jumlah penduduk di Sumatera Barat dan 15% pasien tersebut menjalani hemodialisis. Dari data 10 penyakit terbanyak di RSUP Dr. M Djamil Padang tahun 2020, PGK menempati posisi 1 sebanyak 12.027 kasus. Gangguan fungsi ginjal selanjutnya akan menyebabkan perubahan metabolisme

tubuh secara keseluruhan, salah satunya adalah metabolisme homosistein. Penyakit ginjal kronis dapat menyebabkan peningkatan kadar homosistein plasma karena gangguan fungsi ginjal yang bertanggung jawab untuk mengeluarkan metabolit ini. Hampir 70% produksi homosistein harian diekskresikan melalui ginjal dan peningkatan kadar homosistein plasma paling sering ditemukan pada pasien PGK.^{5,6,7,8}

Penelitian yang dilakukan oleh Ye *et al* (2016) menunjukkan bahwa pasien dengan fungsi ginjal yang lebih buruk memiliki insiden hiperhomosisteinemia yang lebih tinggi dibandingkan pasien dengan fungsi ginjal yang lebih baik, serta pasien dengan hiperhomosisteinemia memiliki kerusakan organ target yang lebih berat dibandingkan dengan pasien normohomosisteinemia. Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa penurunan LFG tahunan 25% lebih tinggi pada pasien dengan rata-rata kadar homosistein yang tinggi dibandingkan dengan normal pada populasi umum. Peningkatan kadar homosistein diikuti dengan peningkatan risiko kardiovaskular.^{5,9}

Penelitian oleh Chen *et al* (2017) pada pasien dengan PGK stadium 2 sampai 5 menunjukkan hiperhomosisteinemia. Kadar homosistein 2 kali lipat lebih tinggi pada pasien hemodialisis dibandingkan dengan PGK stadium awal. Penelitian *cross sectional* lainnya yang melibatkan 1042 pasien PGK menunjukkan prevalensi hiperhomosisteinemia pada PGK meningkat seiring dengan meningkatnya stadium penyakit. Prevalensi hiperhomosisteinemia pada pasien PGK stadium 1, stadium 2, stadium 3, stadium 4 dan stadium 5 berturut-turut adalah 10,73%, 29,22%, 58,71%, 75,23%, dan 83,75%. Peningkatan homosistein plasma berkorelasi positif dengan lesi vaskular dan arteri, PGK, lesi otak, dan perubahan

sistem rangka, serta dianggap sebagai faktor prediktif kematian berisiko tinggi.^{10,11,12}

Penurunan filtrasi glomerulus pada PGK meningkatkan kadar homosistein pada sebagian besar pasien tergantung pada tingkat keparahan gangguan ginjal. Peningkatan kadar homosistein plasma melebihi batas normal dapat menyebabkan disfungsi endotel vaskular yang merupakan predisposisi penyakit kardiovaskular (PKV) dan serebrovaskular. Olorok *et al* (2016) menemukan dari 91 pasien yang dilibatkan dalam penelitian, didapatkan 80 pasien (87,9%) mengalami peningkatan kadar homosistein plasma dengan rata-rata kadar 23,17 $\mu\text{mol/L}$. Hasil ini menunjukkan prevalensi hiperhomosisteinemia lebih tinggi dibandingkan penelitian sebelumnya dimana prevalensinya hanya 57,9%. Di antara 80 pasien hiperhomosisteinemia tersebut, 69 pasien (86,3%) memiliki riwayat hipertensi yang juga dianggap memengaruhi kadar homosistein.^{2,13}

Studi epidemiologi menunjukkan bahwa peningkatan kadar homosistein (lebih dari 15 $\mu\text{mol/L}$) meningkatkan risiko kejadian kardiovaskular dan serebrovaskular pada populasi umum dan pasien dengan PGK. Di Amerika Serikat, prevalensi PKV pada pasien PGK mencapai 63%, dibandingkan dengan hanya 5,8% pada orang tanpa PGK. Penelitian yang dilakukan Amaliah *et al* (2019) di RSUP Dr. Mjamil Padang menemukan dari 24 pasien infark miokard akut, 18 orang pasien mengalami hiperhomosisteinemia dengan rerata kadar homosisteinnya adalah 25,5 $\mu\text{mol/L}$. Liu *et al* (2014) menyatakan bahwa pada pasien PGTA yang menjalani hemodialisis, risiko kematian kardiovaskular adalah 10 hingga 20 kali lipat lebih tinggi daripada orang tanpa PGK. Penurunan kadar homosistein sebesar 25% pada populasi umum mengurangi risiko penyakit arteri koroner dan risiko

stroke masing-masing sebesar 11% dan 19%. Penelitian lain menemukan bahwa penurunan kadar homosistein sebesar $3\mu\text{mol/L}$ dapat menurunkan risiko infark miokardium sebesar 15% dan stroke sebesar 24%.^{10,11,14,15,16}

Penurunan pembersihan metabolik, kemungkinan disebabkan oleh efek toksin uremik, mendukung mekanisme timbulnya hiperhomosisteinemia pada PGK. Kerusakan ginjal dikaitkan dengan jalur yang sama seperti pada sel-sel dinding pembuluh darah dan dengan berkurangnya ketersediaan asam folat, mampu meningkatkan kerusakan kardiovaskular. Hal tersebut memperberat terjadinya inflamasi kronis pasien PGK. Penelitian menunjukkan bahwa hiperhomosisteinemia dikaitkan dengan risiko perburukan PGK dan albuminuria dan kerusakan ginjal relatif bertanggung jawab atas peningkatan kadar homosistein pada pasien PGK.^{17,18,19}

Pada metabolisme homosistein, terdapat dua siklus yang merubah homosistein menjadi metionin (remetilasi) dengan vitamin B9 dan B12 sebagai ko-faktornya, dan merubah homosistein menjadi sistein (transulfurasi) dengan vitamin B6 sebagai ko-faktornya. Pada pasien PGK, sering terjadi kekurangan vitamin B9 dan B12. Kekurangan vitamin ini dapat disebabkan oleh gangguan fungsi ginjal, sindrom malnutrisi, atau gangguan reabsorpsi nutrisi yang terjadi terutama pada pasien PGTA. Berbagai faktor terlibat dalam perkembangan gangguan gastrointestinal, termasuk akumulasi toksin uremik dan perubahan hormon gastrointestinal seiring menurunnya fungsi ginjal, serta perubahan flora usus yang menyebabkan rusaknya atau hancurnya sawar mukosa lambung, atau motilitas saluran cerna, sehingga pada akhirnya akan mengakibatkan gangguan atau lesi saluran cerna, dan menyebabkan terganggunya absorpsi berbagai nutrisi. Selain itu,

pasien PGTA dengan hemodialisis rutin, sering mengalami defisiensi berbagai vitamin termasuk vitamin B.^{2,19,20}

Defisiensi vitamin B6 (piridoksin) dan hiperhomosisteinemia juga umum terjadi pada pasien dengan PGK atau PGTA yang berperan terhadap respon inflamasi. Defisiensi vitamin B6 terlihat jelas pada 24-56% pasien dialisis. Pembersihan piridoksin jauh lebih rendah pada dialisis peritoneal dibandingkan pada hemodialisis dimana kadar serum rata-rata dapat turun sebesar 28-48%. Plasma *pyridoxal 5'-phosphate* (PLP, suatu bentuk aktif vitamin B-6) adalah koenzim transulfurasi yang penting dalam metabolisme homosistein, sehingga kadar PLP yang rendah atau berkurang dapat menyebabkan akumulasi homosistein. Chen *et al* (2017) menyatakan bahwa kadar vitamin B6 dibandingkan dengan homosistein tampaknya menjadi faktor yang signifikan dalam kaitannya dengan respon inflamasi pada pasien PGTA.^{11,21}

Proporsi pasien PGTA dengan kadar vitamin B1 (tiamin) darah yang rendah juga tergolong tinggi. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa hemodialisis menghasilkan penurunan kadar tiamin yang kecil, namun berpotensi signifikan secara klinis. Pada PGK stadium 4 dan 5 menunjukkan bahwa konsentrasi tiamin menurun dengan rata-rata 64,2 $\mu\text{mol/L}$. Mengingat hubungan PGK dengan stres oksidatif, gangguan neurologis, disfungsi miokard dan hiperhomosisteinemia yang juga dapat disebabkan oleh defisiensi folat dan tiamin, maka suplementasi tiamin perlu diberikan pada pasien dengan PGK.²²

Evaluasi kadar homosistein dilakukan berkisar antara 1 bulan hingga 60 bulan setelah pengobatan. Gonzales *et al* (2021) menyimpulkan bahwa, pada kondisi awal, rata-rata kadar homosistein adalah $>15 \mu\text{mol/L}$, kemudian kadar

homosistein mengalami penurunan yang signifikan secara statistik pada kelompok intervensi vitamin B oral dibandingkan dengan kelompok kontrol. Pada kelompok intervensi vitamin B, penurunan rata-rata konsentrasi homosistein dari awal hingga akhir penelitian berkisar antara 9,8% dan 48,6%. Pebaikan rata-rata di seluruh studi adalah 31,9% pada kelompok intervensi dibandingkan 0,7% pada kelompok kontrol.²³

Frick *et al* (2006) melakukan intervensi pemberian kombinasi vitamin B1, B6, B9, dan B12 oral selama 1 bulan dan mendapatkan bahwa kombinasi vitamin B tersebut mampu menurunkan konsentrasi homosistein pada pasien dengan disfungsi kognitif. Sansayi *et al* (2019) menemukan bahwa penggunaan vitamin B kombinasi intravena dengan komposisi 100mg vitamin B1, 100mg vitamin B6, dan 5000mcg vitamin B12 efektif dalam menurunkan kadar homosistein pada pasien PGK yakni dari 89,3% menjadi 20,5% setelah menggunakan dua kali per minggu selama 4 minggu. Pinzon *et al* (2019) mengungkapkan bahwa suplementasi vitamin B12 atau B9 pada pasien penyakit ginjal kronis dengan hiperhomosisteinemia berpotensi menurunkan kadar homosistein. Pengurangan kadar homosistein akan optimal jika pasien mengonsumsi suplemen ini dengan dosis efektif setidaknya selama 4 minggu.^{5,24,25}

Suplementasi asam folat 0,5 – 5 mg dapat menurunkan kadar homosisein sebanyak 25%. Pinzon *et al* (2020) pada penelitiannya menemukan bahwa meskipun mengonsumsi asam folat, proporsi hiperhomosisteinemia pada pasien PGK ini masih tinggi, ditemukan 89,3% pasien PGTA yang mengalami hiperhomosisteinemia walaupun sebanyak 86,1% pasien pada penelitian ini sudah mengonsumsi vitamin asam folat. Mekanisme yang terjadi untuk

hiperhomosisteinemia pada gagal ginjal termasuk defisiensi vitamin dan penurunan pembersihan homosistein plasma total. Oleh karena itu, pemberian vitamin B kombinasi ini berpotensi menurunkan kadar homosistein.²⁶

Penelitian tentang penggunaan vitamin B pada pasien PGK dengan hiperhomosisteinemia sudah banyak dilakukan. Pemberian secara oral dan intravena (IV) diketahui memiliki manfaat dalam menurunkan kadar homosistein, namun pada pemberian secara oral, harus diabsorpsi di lambung dan usus. Selanjutnya obat akan melalui hati, tempat metabolisme dan/atau ekskresi empedu dapat terjadi sebelum obat mencapai sirkulasi sistemik. Dengan demikian, sejumlah fraksi dosis obat yang diberikan dan diabsorpsi akan mengalami inaktivasi atau penguraian sebelum obat dapat mencapai sirkulasi darah dan terdistribusi sampai ke tempat kerjanya. Sedangkan pada pemberian IV, obat dapat langsung mencapai sirkulasi sistemik.²⁷

Perubahan dalam penyerapan, distribusi, pengikatan protein, metabolisme, dan eliminasi merupakan parameter farmakokinetik yang harus dipertimbangkan pada pasien dengan fungsi ginjal abnormal. Sebagian besar penelitian menunjukkan perubahan dalam waktu hingga mencapai konsentrasi maksimal yang disebabkan oleh kondisi seperti gastroparesis (misalnya, pada diabetes), edema saluran cerna, perubahan pH lambung dan flora usus, atau metabolisme lintas pertama yang berubah. Misalnya, edema saluran cerna yang signifikan dapat mengubah penyerapan terapi oral lebih dari 50%, terutama pada PGK stadium lanjut dengan sirosis atau gagal jantung bersamaan.²⁸

Hingga saat ini belum ada penelitian di Indonesia yang menilai perbedaan efektivitas terapi kombinasi vitamin B1, B6, dan B12 intravena dengan oral pada

pasien penyakit ginjal tahap akhir. Berdasarkan hal tersebut, peneliti tertarik untuk meneliti perbedaan efektivitas antara terapi kombinasi vitamin B1, B6, dan B12 intravena dengan oral dalam menurunkan kadar homosistein pada pasien penyakit ginjal tahap akhir yang menjalani hemodialisis.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan efektivitas terapi kombinasi vitamin B1, B6, dan B12 intravena dengan oral dalam menurunkan kadar homosistein pada pasien penyakit ginjal tahap akhir yang menjalani hemodialisis ?

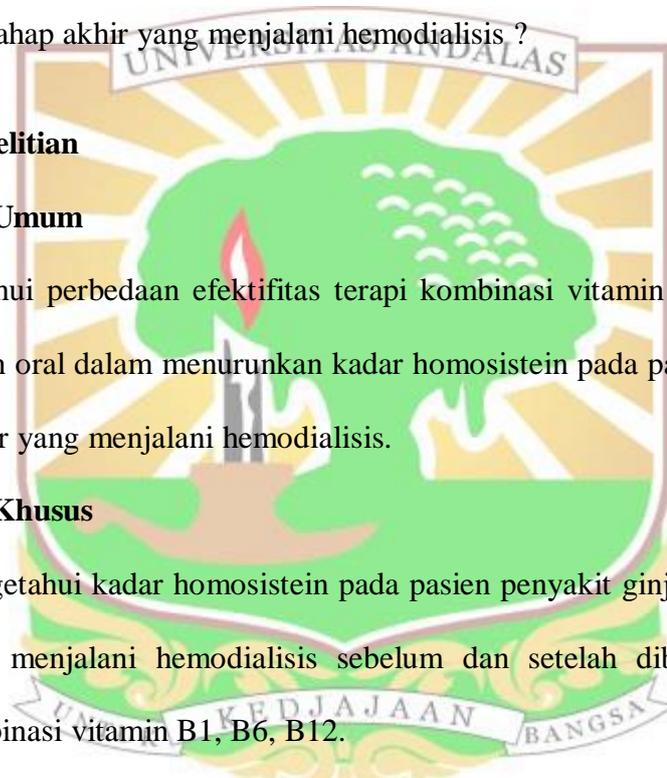
1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan efektivitas terapi kombinasi vitamin B1, B6, B12 intravena dengan oral dalam menurunkan kadar homosistein pada pasien penyakit ginjal tahap akhir yang menjalani hemodialisis.

1.3.2. Tujuan Khusus

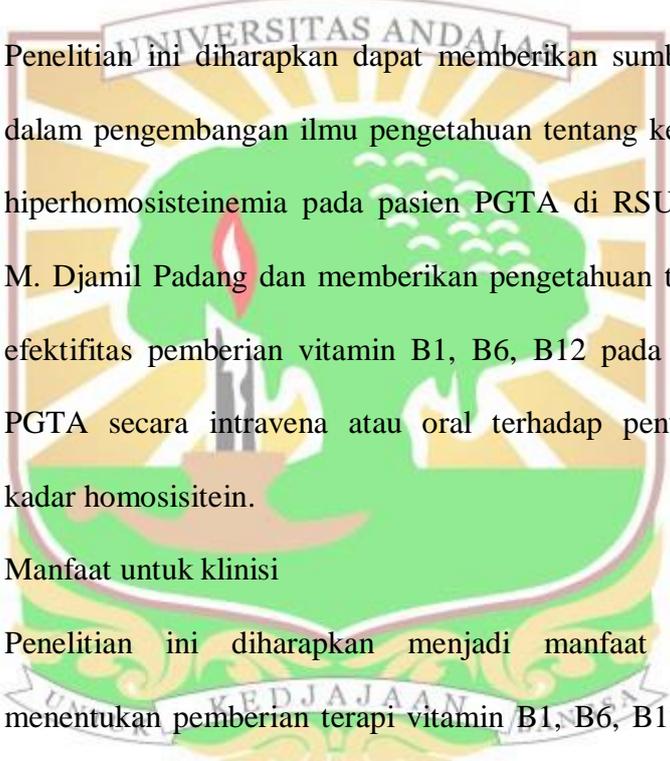
1. Mengetahui kadar homosistein pada pasien penyakit ginjal tahap akhir yang menjalani hemodialisis sebelum dan setelah diberikan terapi kombinasi vitamin B1, B6, B12.
2. Mengetahui perbedaan kadar homosistein pada pasien penyakit ginjal tahap akhir yang menjalani hemodialisis sebelum dan setelah diberikan terapi kombinasi vitamin B1, B6, dan B12 secara intravena.
3. Mengetahui perbedaan kadar homosistein pada pasien penyakit ginjal tahap akhir yang menjalani hemodialisis sebelum dan setelah diberikan terapi kombinasi vitamin B1, B6, B12 secara oral.



4. Mengetahui perbedaan selisih kadar homosistein sebelum dan setelah diberikan terapi kombinasi vitamin B1, B6, B12 intravena dan oral pada pasien penyakit ginjal tahap akhir yang menjalani hemodialisis.

1.4. Manfaat Penelitian

1. Manfaat untuk ilmu pengetahuan



Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan dalam pengembangan ilmu pengetahuan tentang kejadian hiperhomosisteinemia pada pasien PGTA di RSUP. Dr. M. Djamil Padang dan memberikan pengetahuan tentang efektifitas pemberian vitamin B1, B6, B12 pada pasien PGTA secara intravena atau oral terhadap penurunan kadar homosistein.

2. Manfaat untuk klinisi

Penelitian ini diharapkan menjadi manfaat dalam menentukan pemberian terapi vitamin B1, B6, B12 pada tatalaksana pasien PGTA yang menjalani hemodialisis.

3. Manfaat untuk kepentingan masyarakat
4. Penelitian ini diharapkan menjadi pengetahuan bagi masyarakat dan terkhususnya bagi pasien PGTA, bahwa terdapat pilihan pemberian vitamin B1, B6, B12 bagi pasien PGTA.