

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Menurut *Kidney Disease Improving Global Outcome* (KDIGO), penyakit ginjal kronis (PGK) adalah suatu gangguan pada ginjal berupa abnormalitas struktur maupun fungsi ginjal yang terjadi lebih dari 3 bulan dan berpengaruh terhadap kesehatan, dengan atau tanpa penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG).<sup>1</sup> Hilangnya fungsi dari nefron pada PGK bersifat progresif dan *irreversible*.<sup>2</sup>

PGK merupakan masalah kesehatan serius pada anak, dengan morbiditas dan mortalitas yang semakin meningkat, serta menimbulkan masalah ekonomi dan sosial yang signifikan.<sup>3</sup> Hasil penelitian *Global Burden of Disease* (GBD), secara umum insidensi PGK mengalami peningkatan signifikan dalam 27 tahun terakhir. PGK menjadi peringkat ke-18 penyebab kematian di dunia pada tahun 2016, dimana sebelumnya peringkat ke-27 pada tahun 1990.<sup>4</sup> Angka kejadian pasti pada anak sangat terbatas.<sup>5</sup> Diperkirakan kejadian PGK pada anak lebih tinggi dari data yang ada, karena banyak kasus yang tidak terdeteksi.<sup>3</sup>

Di Eropa, insidensi PGK pada anak sekitar 12 dari satu juta populasi pada tahun 2008. Jumlah ini sebanding dengan populasi di negara barat lainnya.<sup>6</sup> Penelitian di Iran tahun 2011, terdapat 16,8 dari satu juta anak yang mengalami penyakit ginjal kronis dengan angka kematian 18,4%. Usia yang lebih muda menjadi prediktor kematian.<sup>7</sup> Pada tahun 2008, terdapat sekitar 9 dari satu juta anak menjalani terapi penggantian ginjal di seluruh dunia.<sup>5</sup> Di Indonesia, belum ada data nasional tentang kejadian PGK pada anak. Menurut data dari RSCM Jakarta, dijumpai 382 pasien PGK yang berobat di departemen ilmu kesehatan anak pada tahun 2006 dan 2007. Pada RSUP dr. Kariadi selama periode 2015-2017, terdapat 566 pasien anak dengan gangguan ginjal yang datang berobat, 37,6% diantaranya anak-anak usia 5-12 tahun, 29,4% anak balita, dan 29% remaja.<sup>8</sup>

PGK pada anak memberikan tantangan unik bagi penyedia dan sistem pelayanan kesehatan.<sup>9</sup> Anak (usia 0-18 tahun) memiliki suatu ciri khas yaitu selalu tumbuh dan berkembang sejak saat konsepsi sampai berakhirnya masa remaja.

Hal inilah yang membedakan anak dengan dewasa.<sup>10,11</sup> Keberhasilan dari proses tumbuh kembang ini dipengaruhi banyak faktor, yaitu genetik, hormon, gizi, sosioekonomi, dan penyakit.<sup>12</sup> PGK merupakan salah satu penyakit yang dikaitkan dengan terjadinya gangguan pertumbuhan pada anak.<sup>13</sup>

Penyebab gangguan pertumbuhan ini multifaktorial, berupa gangguan asupan nutrisi, asidosis metabolik yang akan menginduksi degradasi protein sehingga terjadi pengecilan otot, produksi kortikosteroid endogen, dan resistensi organ terhadap hormon pertumbuhan.<sup>14</sup> Patologis ini menjadi predisposisi terhadap malnutrisi pada anak.<sup>15</sup> Selain itu, penurunan fungsi ginjal akan mengakibatkan penurunan ekskresi fosfat di ginjal dan gangguan reabsorpsi kalsium di gastrointestinal, sehingga terjadi hiperfosfatemia dan hipokalsemia. Rendahnya kalsium pada darah merangsang hormon paratiroid untuk mengambil kalsium dari tulang ke darah. Hal ini sangat berbahaya untuk integritas dan pertumbuhan tulang.<sup>14</sup> Masalah pertumbuhan pada anak PGK berlangsung dalam waktu yang lama, sehingga dapat mempengaruhi pertumbuhan linear yang merupakan manifestasi gangguan pertumbuhan jangka panjang.<sup>16</sup>

Gangguan pertumbuhan linear pada anak PGK harus segera diintervensi agar tidak terjadi kehilangan tinggi badan yang cukup parah pada saat dewasa.<sup>14</sup> Penilaian gangguan pertumbuhan linear dapat menggunakan indeks tinggi badan (cm) / umur (bulan), dimana hasilnya dalam bentuk standar deviasi (SD) menurut kriteria *World Health Organization* (WHO). Apabila interpretasi yang didapatkan  $<-3SD$ , maka anak tersebut dikategorikan sangat pendek, jika antara  $-3SD$  sampai  $-2SD$ , maka dikategorikan pendek, dan apabila antara  $-2SD$  sampai  $+3SD$ , dikategorikan normal, dan  $>+3SD$  dikategorikan tinggi.<sup>17</sup> PGK yang dimulai pada usia lebih dini memiliki risiko gangguan pertumbuhan yang lebih besar.<sup>14</sup> Berdasarkan data dari *North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Study* (NAPRTCS) dengan penelitian yang dilakukan selama 24 bulan, defisit tinggi badan pada bayi relatif lebih besar daripada balita dan remaja. Bayi memiliki tinggi badan dengan standar deviasi berkisar  $-2,34 SD$ , balita  $-1,64 SD$ , dan semakin baik pada remaja yaitu  $-0,92 SD$ .<sup>18</sup> Pada penelitian lain didapatkan anak-anak dengan PGK memiliki tinggi badan normal saat lahir, namun mulai turun selama lima belas bulan pertama kehidupan. Kemudian

dilanjutkan dengan pola pertumbuhan yang paralel dan rata-rata standar deviasi di bawah normal.<sup>19</sup>

Beragam pendekatan diperlukan dalam tatalaksana gangguan pertumbuhan linear pada anak PGK. Tatalaksana tidak hanya berfokus pada gangguan ginjal primer, namun juga manifestasi ekstrarenal yang mempengaruhi pertumbuhan pada anak PGK.<sup>9</sup> Suplementasi protein dan kalori saja tidak cukup mengontrol malnutrisi dan gangguan pertumbuhan. Intervensi terapeutik khusus sangat penting untuk keberhasilan pengobatan malnutrisi pada anak dengan PGK.<sup>15</sup> Salah satu intervensi khusus yang telah diteliti ialah pemberian hormon pertumbuhan pada anak PGK.<sup>13</sup>

Hormon pertumbuhan merangsang pertumbuhan linear, meningkatkan massa otot dan meningkatkan kepadatan tulang.<sup>20</sup> Hormon ini disekresikan oleh kelenjar hipofisis anterior dibawah stimulasi *growth hormone releasing hormone* (GHRH) dari hipotalamus. Setelah disekresikan, hormon pertumbuhan akan berikatan dengan reseptornya. Pengaruh tidak langsung dari ikatan ini akan menstimulasi produksi *insulin like growth factor-1* (IGF-1) di jaringan (terutama hepar), sehingga IGF-1 meningkat dalam sirkulasi. IGF-1 akan mengaktifkan reseptor di organ target sehingga terjadi pertumbuhan. Sekitar 97% IGF-1 dalam sirkulasi terikat dengan 6 protein pengikat IGF yaitu *insulin like growth factor binding protein 1-6* (IGFBP 1-6), dan sisanya IGF-1 dalam fraksi bebas atau mudah dipisahkan.<sup>21</sup> Pada anak PGK, kemampuan ginjal dalam mengekskresikan IGFBP berkurang, mengakibatkan tingginya IGFBP di dalam darah, sehingga ikatan IGF-1 dengan IGFBP ikut meningkat.<sup>20</sup> Peningkatan ikatan IGF-1 dengan IGFBP mengurangi bioaktivitas IGF-1, karena yang terikat mungkin tidak dapat mengaktifkan reseptor IGF-1.<sup>21</sup>

Pada anak PGK, kadar hormon pertumbuhan dalam sirkulasi biasanya normal, namun terjadi ketidakpekaan reseptor terhadap hormon pertumbuhan. Ketidakpekaan ini dikaitkan dengan gangguan pada transduksi sinyal melalui *janus kinase 2/signal transducer and activator transcription 5* (JAK2/STAT5), yang mengakibatkan pengurangan transkripsi faktor pertumbuhan yaitu IGF-1.<sup>22</sup> Selain itu, asidosis metabolik dan penggunaan steroid jangka panjang pada anak PGK

ikut berperan dalam menghambat sekresi hormon pertumbuhan oleh hipofisis dan produksi IGF-1 oleh hati.<sup>21</sup>

Pemberian hormon pertumbuhan pada anak PGK tetap direkomendasikan, walaupun tidak terjadi defisiensi hormon pertumbuhan dalam sirkulasi. Hormon pertumbuhan yang diberikan masih dapat bekerja langsung pada banyak jaringan, sehingga memungkinkan untuk meningkatkan pertumbuhan.<sup>13,21</sup> Hormon pertumbuhan juga dianggap sebagai pengobatan efektif untuk kegagalan pertumbuhan uremik, diharapkan terjadi peningkatan tinggi badan pada saat dewasa. Hasil sebuah studi didapatkan bahwa hormon pertumbuhan aman digunakan jangka panjang pada anak PGK, karena tidak mempercepat penurunan LFG.<sup>23</sup> Pemberian hormon pertumbuhan pada anak PGK juga telah diteliti dan disetujui oleh *Food and Drug Administration (FDA)*.<sup>24</sup>

Di Indonesia, pemberian hormon pertumbuhan belum dijadikan terapi utama untuk memperbaiki tinggi badan pada anak PGK, karena harga hormon pertumbuhan mahal, dan efektifitasnya dalam menangani gangguan pertumbuhan linear pada anak PGK masih belum pasti. Gangguan pertumbuhan pada anak PGK di Indonesia hanya diberikan tatalaksana secara umum, seperti perbaikan nutrisi, pemberian vitamin D, nutrisi rendah fosfat dan pengikat fosfat, serta mencegah progresifitas anemia.<sup>24</sup>

Penilaian efektifitas hormon pertumbuhan sebagai terapi pada anak PGK perlu dilakukan, melalui penelitian secara langsung dengan pemberian hormon pertumbuhan pada anak PGK. Penelitian tersebut telah dilakukan dan masih terus dilakukan sampai saat ini. Namun, setiap penelitian dilakukan dengan metode berbeda dan mendapatkan hasil penelitian yang berbeda pula, sehingga menimbulkan keraguan. Tinjauan pustaka lebih lanjut mengenai peran hormon pertumbuhan pada anak PGK diperlukan untuk membandingkan perbedaan pada setiap penelitian. Literatur primer dengan studi RCT merupakan salah satu sumber terbaik dalam melakukan tinjauan pustaka tersebut. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk membuat tinjauan pustaka yang berjudul “Efektifitas Pemberian Hormon Pertumbuhan pada Anak Penyakit Ginjal Kronis dengan Studi *Randomized Controlled Trial (RCT)*: sebuah Tinjauan Pustaka Sistematis”.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Bagaimana efektifitas pemberian hormon pertumbuhan pada anak PGK?.

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui efektifitas pemberian hormon pertumbuhan pada anak PGK.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui pengaruh pemberian hormon pertumbuhan terhadap tinggi badan pada anak PGK.
2. Mengetahui dosis, frekuensi, cara pemberian, serta lama pemberian hormon pertumbuhan pada anak PGK.
3. Mengetahui keamanan pemberian hormon pertumbuhan pada anak PGK.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Bagi Mahasiswa**

Penelitian ini diharapkan memberikan pengalaman dalam perencanaan dan pelaksanaan review penelitian serta menambah pengetahuan mengenai efektifitas pemberian hormon pertumbuhan pada anak PGK.

### **1.4.2 Bagi Ilmu Pengetahuan**

Penelitian ini diharapkan dapat dijadikan wadah untuk meningkatkan pengetahuan dan kemampuan mengenai PGK pada anak, serta efektifitas pemberian hormon pertumbuhan pada anak PGK.

### **1.4.3 Bagi Penelitian**

Hasil penelitian ini diharapkan menjadi masukan untuk dasar penelitian selanjutnya mengenai pemberian hormon pertumbuhan pada anak PGK.

### **1.4.4 Bagi Masyarakat**

Penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan masyarakat luas mengenai PGK pada anak dan penggunaan hormon pertumbuhan sebagai intervensi gangguan pertumbuhan pada anak PGK.