

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Kognitif adalah suatu proses dimana semua rangsang sensori (taktil, visual, dan auditori) akan diubah, diolah, disimpan, dan selanjutnya digunakan untuk hubungan interneuron secara sempurna sehingga individu mampu melakukan penalaran terhadap masukan sensoris tersebut dari lingkungan sekitarnya. Lebih spesifik lagi kognisi adalah suatu proses esensial dimana sesuatu obyek dapat diketahui, seperti persepsi, atensi, memori, pengenalan, berbahasa, imajinasi, pemberian alasan (*reasoning*), perencanaan, dan (*judgement*).<sup>1,2</sup>

Disregulasi sitokin telah dikaitkan dengan gangguan kognitif dan demensia tetapi adanya hubungan relatif dari penyakit vaskular, neurodegenerasi, penuaan, dan predisposisi genetik memerlukan penelitian lebih lanjut.<sup>3</sup> Peningkatan biomarker peradangan sistemik telah dilaporkan pada individu dengan penurunan kognitif, namun menghasilkan hasil yang beragam. Interleukin-6 (IL-6) dianggap sebagai salah satu komponen inflamasi utama. Secara fisiologis, IL-6 adalah sitokin mirip hormon dengan kemampuan pleiotropik termasuk peran dalam homeostasis imunologis, seperti pengaturan protein respons fase akut (misalnya, protein C-reaktif), dan pensinyalan dalam sistem saraf pusat (SSP).<sup>4</sup>

Disregulasi IL-6 telah terlibat dalam modulasi berbagai fungsi kognitif dan penelitian sebelumnya telah melaporkan hubungan antara peningkatan regulasi IL-6 perifer dengan penyakit Alzheimer (AD) dan disfungsi kognitif pasca operasi.<sup>4</sup>

Penelitian mengenai IL-6 dan penurunan kognitif pada kelompok prospektif orang dewasa sejauh ini menghasilkan temuan yang beragam dengan beberapa yang menyatakan hubungan yang signifikan antara IL-6 awal dengan penurunan kognitif sementara yang lain gagal untuk mereplikasi hasil tersebut. Selain itu, analisis sistematis pun tetap tidak meyakinkan.<sup>4</sup>

Pada penelitian sebelumnya ditemukan pasien dengan kadar IL-6 serum yang tinggi lebih mungkin mengalami penurunan kognitif dibandingkan dengan mereka yang memiliki kadar IL-6 serum yang rendah. Hasil ini menambah bukti lebih lanjut untuk hubungan antara kadar IL-6 serum yang tinggi dengan penurunan kognitif. Mengukur kadar IL-6 serum dapat menjadi indikasi yang berguna untuk kesehatan kognitif di masa depan.<sup>4</sup>

Pasien dengan penyakit autoimun disertai aktivitas penyakit yang berkelanjutan, kerusakan organ atau pendidikan yang lebih rendah harus dievaluasi fungsi kognitifnya. Tidak adanya gangguan fungsi kognitif pada pasien dengan penyakit kronis, seperti penyakit autoimun, sangatlah penting agar patuh menjalani perawatan medis.<sup>6</sup> Namun dilaporkan ada peningkatan kejadian gangguan fungsi kognitif pada pasien dengan

penyakit autoimun.<sup>7,8</sup> Sklerosis sistemik (SSc) adalah penyakit autoimun jaringan ikat difus yang ditandai dengan proliferasi jaringan vaskular, lesi mikrovaskuler obliteratif, dan fibrosis interstisial difus.<sup>5,8</sup> Beberapa organ terpengaruh, dengan tingkat keterlibatan yang seringkali heterogen. SSc dapat memengaruhi sistem saraf dengan berbagai cara.<sup>10</sup> Meskipun keterlibatan sistem saraf pusat (SSP) jauh lebih jarang pada SSc dibandingkan penyakit reumatik autoimun sistemik lainnya, penting untuk mempertimbangkan cara terjadinya manifestasi neurologis.<sup>9,10</sup> Beberapa penelitian terdahulu menyoroti bahwa terdapat bukti peningkatan pasien SSc yang menderita sistem saraf pusat (SSP), paling sering dalam bentuk serangan iskemik sementara dan gangguan kognitif.<sup>5,11</sup> Temuan terkait perubahan *Cerebrovascular Reactivity* (CVR) tanpa adanya penyebab lain dari kerusakan serebrovaskular menunjukkan bahwa masalah kognitif mungkin terkait dengan perubahan regulasi perfusi otak yang secara khusus terkait dengan SSc.<sup>12</sup> SSc mungkin merupakan penyebab *vascular cognitive impairment* yang jarang.<sup>9</sup>

Dari studi terbaru menunjukkan bahwa pasien dengan sklerosis sistemik (SSc) memiliki pola gangguan kognitif yang spesifik, yaitu sindrom diseksekutif.<sup>7,9,12</sup> Diagnosis dini gangguan kognitif harus diselidiki dengan baik. Direkomendasikan untuk menyelidiki gangguan fungsi kognitif pada pasien dengan SSc, walaupun tanpa adanya penyakit neurologis dan vaskular yang tampak secara klinis.<sup>11</sup>

Meskipun patogenesis SSc tetap tidak jelas, peradangan memainkan peran penting dalam memediasi proses patofisiologis yang mendasari SSc, terutama pada awal penyakit. Berbagai sel berkontribusi pada proses fibrosis melalui interaksi timbal balik dan produksi sitokin, termasuk IL-6.<sup>13</sup> IL-6 adalah sitokin dengan beberapa peran yang berpotensi penting dalam patogenesis SSc.<sup>13,14</sup> Selain perannya dalam respons fase akut, IL-6 memiliki peran yang beragam dalam mendorong peradangan kronis, autoimunitas, disfungsi sel endotel, dan fibrogenesis.<sup>13</sup> IL-6 meningkat dalam serum pasien dengan SSc, terutama pada mereka dengan keterlibatan kulit yang menyebar dan di awal perjalanan penyakit.<sup>13-15</sup> Peningkatan regulasi serum IL-6 pada pasien dengan SSc dikaitkan dengan aktivitas penyakit, keparahan, kecacatan, hasil yang lebih buruk dan penurunan kelangsungan hidup.<sup>14,16</sup> Penelitian dasar dan klinis menunjukkan bahwa IL-6 memiliki peran penting dalam patobiologi SSc.<sup>14,17</sup> Terdapat penelitian yang menyatakan pasien SSc memiliki tingkat sirkulasi TNF- $\alpha$ , IL-6 dan IFN $\gamma$  yang lebih tinggi dan IL-17, IL-23 yang lebih rendah dibanding kontrol.<sup>14</sup>

## **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang yang diuraikan di atas, maka masalah penelitian yang dapat dirumuskan adalah, sebagai berikut :

Apakah terdapat hubungan negatif antara peningkatan kadar biomarker inflamasi Interleukin-6 serum dengan fungsi kognitif pada pasien sklerosis sistemik?

## **C. Tujuan Penelitian**

### **1. Tujuan Umum**

Mengetahui hubungan antara kadar biomarker inflamasi Interleukin-6 serum dengan fungsi kognitif pada pasien Sklerosis Sistemik.

### **2. Tujuan Khusus**

- a. Mengetahui kejadian gangguan fungsi kognitif pada pasien sklerosis sistemik.
- b. Mengetahui peningkatan kadar biomarker inflamasi Interleukin-6 serum pada pasien sklerosis sistemik.
- c. Mengetahui hubungan negatif antara peningkatan kadar biomarker inflamasi Interleukin-6 serum dengan fungsi kognitif pada pasien Sklerosis Sistemik.
- d. Menganalisis adanya faktor – faktor perancu yang mempengaruhi fungsi kognitif pada pada pasien Sklerosis Sistemik.

## **D. Manfaat Penelitian**

### **1. Bidang Akademis**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah informasi tentang hubungan antara kadar biomarker inflamasi Interleukin-6 serum dengan fungsi kognitif pada pasien sklerosis sistemik di RSUP dr. Kariadi.

### **2. Bidang Penelitian**

Penelitian ini memberikan wawasan kepada peneliti dan menjadi tempat untuk menerapkan ilmu yang telah peneliti pelajari selama program pendidikan. Hasil penelitian ini dapat menjadi masukan untuk penelitian lanjutan mengenai korelasi kadar biomarker inflamasi Interleukin-6 serum dengan fungsi kognitif pada pasien Sklerosis Sistemik yang diukur dengan pemeriksaan MoCA-Ina.

### **3. Bidang Pelayanan Kesehatan**

Sebagai bahan masukan bagi pengelolaan pasien Sklerosis Sistemik dalam menyusun upaya pencegahan progresifitas gangguan fungsi kognitif pada Sklerosis Sistemik dengan deteksi dini, serta menjadi bahan pertimbangan klinisi dalam menggunakan terapi anti IL-6 pada pasien SSc.

## **E. Orisinalitas Penelitian**

Penelitian ini belum pernah dilaksanakan di RSUP dr. Kariadi, adapun penelitian lain yang sejenis terlampir dalam Tabel 1.

**Tabel 1. Daftar Penelitian Yang Berkaitan dengan Kadar Biomarker  
Inflamasi Interleukin-6 Serum terhadap Gangguan Kognitif pada Pasien  
Sklerosis Sistemik**

<b>Penulis</b>	<b>Judul Penelitian</b>	<b>Hasil Penelitian</b>	<b>Perbedaan dengan penelitian ini</b>
<b>Bradburn S, Sarginson J, Murgatroyd CA (2017)</b>	<i>Association of Peripheral Interleukin-6 with Global Cognitive Decline in Non-demented Adults: A Meta-Analysis of Prospective Studies</i>	Penelitian dengan Meta- Analisis Studi Prospektif. Hasil penelitian ini menambah bukti lebih lanjut untuk hubungan antara peningkatan kadar IL-6 serum dan penurunan kognitif global pada orang dewasa. Mengukur kadar IL-6 serum dapat menjadi indikasi yang berguna untuk kesehatan kognitif di masa depan.	Pemeriksaan menggunakan MMSE untuk menilai gangguan fungsi kognitif sedangkan penelitian ini menggunakan MoCA-Ina, serta mencari korelasi gangguan kognitif yang diamati pada SSc dan dikaitkan dengan peningkatkan kadar IL-6 serum.

<b>Wright CB,</b>	<i>Interleukin-6 is</i>	Dilakukan analisis <i>cross-</i>	Pemeriksaan
<b>Sacco RL,</b>	<i>associated</i>	<i>sectional</i> , dan didapatkan	menggunakan
<b>Rundek TR,</b>	<i>with cognitive</i>	hasil tingkat IL-6 secara	MMSE untuk
<b>Delman JB,</b>	<i>function: the</i>	negatif dikaitkan dengan	menilai gangguan
<b>Rabbani LE,</b>	<i>Northern</i>	kinerja pada MMSE.	fungsi kognitif
<b>Elkind MSV</b>	<i>Manhattan</i>		sedangkan
<b>(2006)</b>	<i>Study</i>		penelitian ini menggunakan MoCA-Ina.
<b>Khedr EM,</b>	<i>Evaluation of</i>	Dilakukan <i>case control</i> ,	Pemeriksaan
<b>Fetoh NAE,</b>	<i>cognitive</i>	dengan enam puluh lima	menggunakan
<b>Gamal RM,</b>	<i>function in</i>	persen (13 dari 20) pasien	MMSE untuk
<b>Elzohri MH,</b>	<i>systemic</i>	SSc memiliki skor MMSE	menilai
<b>Azoz NMA,</b>	<i>sclerosis</i>	<25, dan gangguan kognitif.	gangguan fungsi
<b>Furst DE</b>	<i>patients: a</i>	Meskipun kurangnya	kognitif
<b>(2020)</b>	<i>pilot study</i>	manifestasi neurologis yang terlihat secara klinis, pasien SSc memiliki skor MMSE yang sangat rendah.	sedangkan penelitian ini menggunakan MoCA-Ina.

<b>Sakr BR,</b>	<i>Neuro</i>	Dalam penelitian ini	Pemeriksaan
<b>Rabea RE,</b>	<i>sonological</i>	melibatkan 38 pasien SSc.	menggunakan
<b>Aboufotooh</b>	<i>and cognitive</i>	Desain studi ini dengan	SDMT untuk
<b>AM, Kishk</b>	<i>screening for</i>	<i>case-control, single-center</i>	menilai
<b>NA</b>	<i>evaluation of</i>	<i>study</i> . Pasien dinilai <i>mean</i>	gangguan fungsi
	<i>systemic</i>	<i>flow velocity</i> (MFV),	kognitif
<b>(2019)</b>	<i>sclerosis</i>	<i>pulsatility index</i> (PI) dari	sedangkan
	<i>patients</i>	arteri serebral anterior,	penelitian ini
		tengah, dan posterior secara	menggunakan
		bilateral dengan transkranial	MoCA-Ina, serta
		sonografi (TCS). Gangguan	mencari korelasi
		kognitif diskriminasi	gangguan
		menggunakan SDMT	kognitif yang
		<i>(Symbol Digit Modalities</i>	diamati pada SSc
		<i>Test)</i> . Tidak ada perbedaan	dan dikaitkan
		yang signifikan antara	dengan
		pasien SSc dan kontrol dari	peningkatkan
		hasil pemeriksaan TCS,	kadar IL-6
		namun ada perbedaan yang	serum.
		signifikan antara pasien SSc	
		dan kontrol terkait SDMT.	

<b>Magied RAA,</b>	<i>Serum interleukin-6 in systemic sclerosis and its correlation with disease parameters and cardiopulmonary involvement</i>	Penelitian prospective ini melibatkan 20 pasien sclerosis sistemik. Pasien dengan SSc dibandingkan dengan kontrol sehat dengan uji t Student dan uji <i>Chi-squared</i> . Korelasi antar variabel dihitung dengan <i>Pearson's correlation coefficient</i> . Pada pasien-pasien ini dilakukan pemeriksaan <i>pulmonary function tests, 6-minute walk test (6MWT), High Resolution CT, Echocardiographic</i> dan serum IL-6. Penelitian ini menunjukkan adanya korelasi positif antara kadar IL-6 serum dengan durasi penyakit. Selain itu tingkat serum IL-6 berkorelasi negative dengan DLCO dan	Mencari korelasi antara IL-6 serum dengan <i>disease activity</i> pada pasien SSc, sedangkan penelitian ini mencari korelasi gangguan kognitif yang diamati pada SSc dan dikaitkan dengan peningkatan kadar IL-6 serum.
--------------------	--	---	---

		6MWT dan sangat positif berkorelasi dengan kedua HRCT- <i>ground glass score</i> dan HRCT- <i>fibrosis score</i>	
<b>Amaral TN,</b>	<i>Prevalence and</i>	Penelitian dilakukan pada	Pemeriksaan
<b>Peres FA,</b>	<i>Clinical</i>	61 pasien SSc. Desain studi	menggunakan
<b>Lapa AT,</b>	<i>Significance of</i>	ini dengan <i>case-control</i> .	MoCA untuk
<b>Fritolli RB,</b>	<i>Cognitive</i>	<i>Montreal Cognitive</i>	menilai
<b>del Rio AP,</b>	<i>Impairment in</i>	<i>Assessment (MoCA)</i>	gangguan
<b>Marques-Neto JF,</b>	<i>Systemic Sclerosis</i>	digunakan untuk menilai disfungsi kognitif dan skor	fungsi kognitif sedangkan
<b>Appenzeller S</b>		≤26 dianggap abnormal. Gangguan kognitif	penelitian ini menggunakan
<b>(2015)</b>		diidentifikasi pada 53 (86,89%) pasien SSc.	MoCA versi Indonesia (MoCA-Ind).
<b>Groseau L,</b>	<i>Significance</i>	Dilakukan uji-t, <i>Mann-</i>	Pemeriksaan
<b>Gudu T,</b>	<i>of Cognitive</i>	<i>Whitney</i> atau <i>chi-square</i> .	menggunakan
<b>Balanescu A,</b>	<i>Impairment</i>	Sedangkan untuk	MoCA untuk
<b>Bojinca V,</b>	<i>in Systemic</i>	mengevaluasi korelasi antar	menilai
<b>Opris D,</b>	<i>Sclerosis</i>	variabel digunakan korelasi	gangguan fungsi
<b>Saulescu I,</b>		<i>Pearson</i> atau <i>Spearman</i> .	kognitif
<b>Borangiu A,</b>			sedangkan

---

<b>Constantinescu C, Predeteanu D, Berghea F, Negru MM, Vlad V, Abobului M, Ionescu R</b>	<p>Penelitian dilakukan pada 70 pasien SSc. <i>Montreal Cognitive Assessment</i> (MoCA) digunakan untuk menilai disfungsi kognitif dan skor <math>\leq 26</math> dianggap abnormal. Peningkatan prevalensi gangguan kognitif diamati pada SSc dan dikaitkan dengan usia, demografi, penyakit yang lebih parah, keterlibatan otot dan kualitas hidup yang buruk. Tidak ada hubungan yang diidentifikasi antara gangguan kognitif dan keterlibatan paru, jantung atau ginjal, adanya ulkus digital, penggunaan kortikosteoid atau immunosupresi.</p>	<p>penelitian ini menggunakan MoCA versi Indonesia (MoCA-Indo), serta mencari korelasi gangguan kognitif yang diamati pada SSc dan dikaitkan dengan peningkatan kadar IL-6 serum.</p>
<b>(2016)</b>		

---