

PERAN NEUROFILAMENT LIGHT CHANGE SEBAGAI PREDIKTOR RISIKO GANGGUAN KOGNITIF PADA PENDERITA GAGAL GINJAL KRONIK

Nella Rosyalina Damayanti¹, Divayari Gardiani²

¹ RSU Kaliwates, Jember, Jawa Timur, Indonesia

² RSUD Ngudi Waluyo, Wlingi, Jawa Timur, Indonesia

Diterima 30 Juni 2019
Disetujui 31 Agustus 2019
Publikasi 1 September 2019
Korespondensi: nellarosyalina13@gmail.com

Cara merujuk artikel ini: Damayanti (et al). 2019. Peran Neurofilament Light Change Sebagai Prediktor Risiko Gangguan Kognitif Pada Penderita Gagal Ginjal Kronik. Callosum Neurology Journal 2(3): 98-109. DOI: <https://doi.org/10.29342/cnj.v2i3.81>

ABSTRAK

Latar Belakang: Gagal Ginjal Kronik (GGK) ditandai penurunan fungsi ginjal selama minimal 3 bulan, dengan prevalensi 13,4 % di dunia. GGK menyebabkan gangguan kognitif yang menurunkan kualitas hidup dan kesejahteraan emosional pasien. Neurofilament Light Chain (NF-L) merupakan protein aksoplasma yang menjaga struktur neuron.

Tujuan: menganalisis peranan NF-L sebagai prediktor risiko gangguan kognitif pada pasien GGK. Metode penulisan artikel ini adalah deskriptif eksploratif dari sumber yang relevan.

Diskusi: Pada pasien GGK, nilai estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) kurang dari 60 mL/min/1,73 m². Penyakit ini umumnya merupakan komplikasi dari hipertensi dan diabetes mellitus. GGK menyebabkan 1,2 juta kematian setiap tahun.

Prevalensi gangguan kognitif adalah 20-50 % pada pasien GGK moderat dan 70% pada pasien GGK berat/dialisis. Penurunan fungsi kognitif berkorelasi positif dengan penurunan eGFR pada pasien GGK. Kadar NF-L serum meningkat pada cedera akut otak seperti iskemia, perdarahan, dan pada Alzheimer. Kadar NF-L serum dapat diukur dengan single molecule array (Simoa).

Simpulan: NF-L bisa dipertimbangkan sebagai biomarker untuk memprediksi risiko terjadinya gangguan pada pasien GGK sehingga dapat dicegah untuk meningkatkan kualitas hidup.

Kata Kunci: GGK, NF-L, Fungsi Kognitif, Biomarker

Latar Belakang

Gagal Ginjal Kronis (GGK) merupakan kondisi penurunan fungsi ginjal progresif yang dikarakteristikkan dengan penurunan estimated *Glomerular Filtration Rate* (eGFR) kurang dari 60 mL/min/1,73 m² selama minimal 3 bulan. Prevalensi dan insiden GGK meningkat setiap tahunnya. Jumlah penderita GGK secara global mencapai 13,4%, meningkat sebanyak 3,4% dibandingkan dengan jumlah penderita GGK pada tahun 2010 yaitu sebesar 10%.¹ Sementara itu prevalensi GGK di negara berkembang sekitar 15%.² Indonesia, sebagai salah satu negara berkembang juga memiliki permasalahan yang serupa. Jumlah penderita End Stage Renal Disease (ESRD) sejak tahun 2006 semakin meningkat. Pada tahun 2006 pasien yang menjalani hemodialisis (HD) sebanyak 10.000. Sedangkan di tahun 2017 jumlah pasien yang menjalani HD sebanyak 77.892,3,4 Renal replacement treatment yang diperlukan pada pasien GGK sendiri membutuhkan biaya tinggi, sehingga GGK menjadi beban ekonomi yang besar. GGK menjadi penyakit ke-2 setelah penyakit kardiovaskular dalam pembiayaan sistem BPJS.^{4,5} Di Amerika Serikat, sepanjang tahun 2014 hingga 2015, GGK menghabiskan anggaran dana sebesar 64 miliar dollar US.⁶

GGK menimbulkan berbagai komplikasi, salah satunya pada sistem syaraf. Hal ini diakibatkan oleh adanya kerusakan pada sistem saraf yang salah satu manifestasinya berupa gangguan kognitif. Beberapa studi terdahulu menemukan bahwa adanya peningkatan prevalensi dan progresi gangguan kognitif berbanding lurus dengan penurunan fungsi ginjal. Beberapa studi dengan populasi besar menemukan bahwa adanya penurunan kognitif pada GGK moderat dimana terjadi peningkatan gangguan kognitif sebanyak 11% setiap penurunan GFR 10 mL/min/1.73 m². Prevalensi gangguan kognitif 20-50 % pada pasien GGK moderat dan 70% pada pasien GGK berat/dialisis.^{7,8}

Gangguan kognitif menimbulkan dampak negatif terhadap penurunan kualitas kehidupan dan kesejahteraan emosi pasien. Di samping itu, gangguan kognitif menyebabkan ketergantungan fungsional dan gejala-gejala perilaku yang menurunkan outcome dan kepatuhan berobat yang buruk. Komplikasi neurologi tampaknya muncul pada stadium

akhir, maka memerlukan suatu metode untuk mendeteksi lebih awal untuk mengurangi dampak yang ditimbulkan.^{7,8}

Neurofilament Light Chain (NF-L) merupakan protein yang memegang peranan penting dalam menjaga struktur saraf. NF-L terletak utamanya di aksoplasma dari saraf besar bermyelin.⁹ Adanya cedera pada akson ditemukan berbanding lurus dengan peningkatan kadar NF-L.¹⁰ Peranan NF-L sebagai prediktor risiko gangguan kognitif akan dibahas dalam tinjauan pustaka ini.

Tujuan

Tujuan penulisan artikel ini adalah menganalisis potensi *Neurofilament Light Chain* (NF-L) sebagai prediktor risiko gangguan kognitif pada penderita GGK.

Metode

Metode yang digunakan pada studi ini adalah deskriptif eksploratif dengan literature review. Data dikumpulkan dari berbagai artikel ilmiah yang telah dipublikasikan, abstrak artikel, dan hasil penelitian di internet. Pencarian data dari internet dengan memasukkan kata kunci dengan menggunakan bahasa Inggris yang berhubungan dengan topik yang akan dibahas pada mesin pencari internet. Adapun kata kunci tersebut antara lain: CKD, NF-L, *Cognitive Function*, *Biomarker*, dan beberapa kombinasi dari kata-kata tersebut. Strategi yang dipilih untuk mengumpulkan literatur sangat inklusif agar tidak kehilangan potensi data yang relevan dengan menekankan kritik terhadap validitas internal, validitas eksternal, dan membandingkan hasil penelitian dengan hasil penelitian yang lain. Jumlah studi yang ditemukan adalah 60, di mana studi yang dipilih adalah 36.

Kriteria inklusi:

- Studi epidemiologi dan klinis pada GGK
- Studi epidemiologi dan klinis mengenai *Neurofilament Light Chain* pada gangguan kognitif

Kriteria eksklusi:

- Publikasi yang memberikan opini subjektif tanpa bukti yang nyata.
- Publikasi yang tidak menyampaikan topik yang relevan.

Hasil Penelitian**Gagal Ginjal Kronis**

Secara global GJK menyebabkan kematian 1,2 juta penduduk setiap tahunnya.⁶ Pada umumnya GJK merupakan efek tidak langsung dari penyakit lain. Tiga etiologi tertinggi GJK di Indonesia adalah hipertensi (36%), diabetes mellitus (29%), glomerulopati primer/GNC (12%).⁴

Berdasarkan *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO), seseorang didiagnosis GJK apabila terdapat abnormalitas struktur dan fungsi ginjal minimal selama 3 bulan.^{11,12} Kriteria diagnosis GJK secara lengkap dapat dilihat pada

Tabel 1. Tahapan progresivitas GJK¹²

Stage	GFR (mL/min/1.73m ²)	Arti
1	>90	Normal
2	60-89	Penurunan ringan
3	45-59	Penurunan ringan sampai sedang
3A	30-44	Penurunan sedang sampai berat
4	15-20	Penurunan berat
5	<15	Gagal ginjal

Tabel 2. Kriteria Diagnostik GJK¹²

Kriteria Diagnostik CKD
Salah satu harus ada selama 3 bulan
1. Penurunan eGFR (<60mL/min/1.73m ²)
2. Terdapat salah satu atau lebih marker kerusakan ginjal
i. Albuminuria (rasio albumin terhadap kreatinin urin (ACR) > 30mg/g [3mg/mmol])
ii. Abnormalitas struktural (dari pencitraan)
iii. Abnormalitas sedimen urin (hematuria, cast sel darah merah atau putih, badan lemak oval atau cast lemak, cast granular, sel epitel tubular ginjal)
iv. Abnormalitas elektrolit dan lain-lain
v. Abnormalitas histologi
vi. Riwayat transplantasi ginjal sebelumnya

Tabel 3. Orang dengan faktor risiko ini harus dites adanya GJK¹²

Orang dengan faktor risiko ini harus dites adanya CKD
i. Diabetes
ii. Hipertensi
iii. Acute Kidney Injury
iv. Penyakit Kardiovaskular (penyakit jantung iskemik, gagal ginjal kronis, penyakit vaskular perifer, atau penyakit vaskular otak)
v. Penyakit saluran ginjal struktural, kalkuli ginjal, atau hipertrofi ginjal
vi. Penyakit multisistem yang melibatkan ginjal, contoh, SLE

Tabel 1. GJK bersifat asimtomatik, sehingga perlu adanya skrining pada kelompok berisiko.^{5,12} Kelompok yang perlu dilakukan skrining GJK dapat dilihat pada Tabel 2. Di Indonesia diagnosis etiologi GJK adalah penyakit ginjal hipertensi (36%), nefropati diabetika (29%), glomerulopati primer/GNC (12%), pyelonefritis kronis/PNC (7%), nefropati obstruksi (4%), nefropati lupus (1%), nefropati asam urat (1%), lain-lain (8%), dan tidak diketahui (1%).⁴ Berdasarkan progresivitasnya, GJK diklasifikasikan menjadi 5 tahapan.¹²

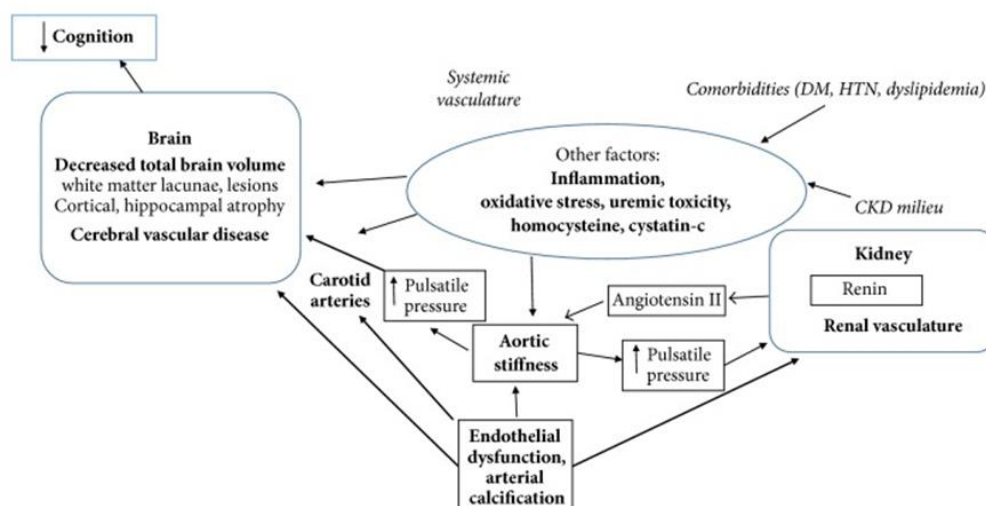
- vii. Penyakit ginjal stadium akhir (GFR Kategori G5) atau penyakit ginjal hereditas
- viii. Adanya Hematuria

Gangguan Kognitif pada Pasien GGK

Pada pasien GGK terjadi akumulasi toksin ureum yang bertanggung jawab terhadap disfungsi vaskular yang mencakup disfungsi endotel, aterosklerosis, kalsifikasi vaskular, dan hipertensi, yang dapat mempengaruhi hemodinamik dan mendukung munculnya penyakit serebrovaskular. Peningkatan toksin ureum ini sendiri dapat menyebabkan kerusakan pada saraf akibat sifatnya yang neurotoksik yang diinduksi oleh peningkatan stres oksidatif yang dapat menyebabkan gangguan fungsi saraf.^{13,14} Beberapa toksin ureum telah dilaporkan memiliki implikasi dalam perjalanan gangguan kognitif diantaranya seperti yang telah dilaporkan DeDeyn et al. dalam Bugnicourt et al. (2013) bahwa pada pasien dengan gangguan renal terdapat peningkatan kadar senyawa guanidine seperti kreatinin, guanidin, asam guanidisuksinat, dan metil-guanidin. Zat-zat tersebut ditemukan mengalami peningkatan hingga 10 kali lipat pada pasien GGK

dibandingkan pasien normal dan ditemukan pada bagian otak yang memiliki peranan dalam fungsi kognitif seperti mamillary bodies, talamus, dan korteks serebral.¹⁵

Peningkatan kadar stres oksidatif pada pasien GGK, selain disebabkan toksin ureum juga disebabkan produksi *reactive oxygen species* melalui jalur fisiologis (seperti akibat kerusakan pada mitokondria), dan ketidakmampuan dalam memproduksi enzim yang bersifat anti-oksidan. Penurunan fungsi kognitif pada pasien GGK dipostulasikan terjadi akibat toksin ureum dalam darah dan lingkungan metabolik yang menyebabkan gangguan pada white matter otak terkait disfungsi vaskular yang dapat tumpang tindih dengan kerusakan neurodegeneratif yang disebabkan oleh homosistein, toksin ureum, dan sistatin C. Terjadinya inflamasi sistemik, peningkatan stres oksidatif, dan disfungsi endotel menciptakan suatu jalur vaskular terjadinya gangguan kognitif pada pasien GGK.^{13,14}



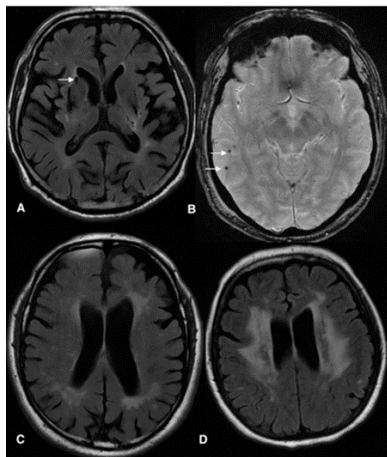
Gambar 1. Aksis Serebrovaskular-Renal dan Keterkaitannya dengan Fungsi Kognitif¹⁴

Pasien dengan GGK memiliki risiko lesi pada otak lebih besar. Hal ini disebabkan pada pasien GGK prevalensi penyakit serebrovaskular subklinis lebih besar dengan *silent brain infarcts* (SBIs), white matter lesion (WML), dan perdarahan mikro. Pencitraan dengan MRI memperlihatkan adanya penyakit serebrovaskular subklinis. Diperkirakan setengah populasi dengan GGK

tahap lanjut mengalami SBI, di mana prevalensi pada populasi umum berkisar 8-28%. SBI berhubungan dengan peningkatan risiko stroke, penurunan kognitif, dan demensia. Sementara itu, prevalensi WML 70% pada pasien stroke dan GGK. WML merupakan kaskade lanjutan yang terjadi setelah arteriosklerosis. Sama seperti SBI, WML merupakan prediktor terjadinya stroke,

penurunan kognitif, dan kematian. Insiden perdarahan mikro lebih tinggi pada pasien yang menjalani HD. Namun yang menarik, Watanabe gagal untuk membuktikan berapa durasi HD yang menyebabkan perdarahan mikro. Penulis berkesimpulan perdarahan mikro disebabkan faktor risiko lain seperti hipertensi arterial dan toksin uremik.¹⁵

Gangguan kognitif pada pasien GGK diketahui memiliki kaitan dengan e-GFR. Meta-analisa yang melibatkan 54.779 partisipan dari 10 penelitian potong lintang maupun longitudinal menunjukkan adanya peningkatan risiko gangguan kognitif pada pasien dengan GGK dibandingkan dengan kelompok kontrol (berturut-turut OR 1.65, 95% CI 1.32–2.05; $p < 0.001$, dan OR 1.39, 95% CI 1.15–1.68; $p < 0.001$).¹⁶



Gambar 2. Penyakit serebrovaskular subklinis pada pasien GGK menggunakan MRI. (A) *Silent Brain Infarction* (anak panah), (B). Perdarahan mikro multipel, (C) dan (D) WML pada sentrum ovale sedang dan berat.¹⁵

Penelitian tersebut juga didukung oleh studi yang dilakukan Berger et al. (2016). Meta-analisa yang melibatkan 44 studi potong lintang dan kohort dengan 51.590 partisipan tersebut menyimpulkan bahwa pasien GGK dengan eGFR < 60 mL/min/1.73 m² memiliki kemampuan fungsi kognisi yang lebih rendah dibanding dengan kelompok kontrol terutama pada 2 domain yakni orientasi dan atensi (SMD -0.79 , 95% CI, -1.44 to -0.13), serta concept formation dan reasoning (SMD -0.63 , 95% CI, -1.07 to -0.18). Efek awal yang muncul akibat penurunan fungsi orientasi dan atensi dapat mempengaruhi domain lain yakni memori. Hal

ini sesuai dengan laporan keluhan pasien yakni ingatan berkabut yang berkaitan dengan kesulitan dalam mencari kata dan kesulitan memahami argumen logis. Selain itu, domain lain yang terpengaruh diantaranya domain bahasa, dan fungsi eksekutif.¹⁷

Penurunan fungsi kognitif pasien diketahui berbanding lurus dengan derajat keparahan GGK. Dalam Kurella et al. (2004), disimpulkan bahwa keparahan dari GGK berkaitan secara langsung dengan keparahan dari gangguan kognitif, di mana penurunan fungsi ginjal berkaitan dengan nilai tes fungsi kognitif (*Mini Mental State Examination, Trailmaking Test B, dan California Verbal Learning Trial*). Selain itu, pada pasien dengan eGFR yang lebih rendah (eGFR < 45 mL/min/1.73 m²) terdapat peningkatan risiko lebih tinggi mengalami gangguan kognitif dibandingkan dengan kelompok pasien GGK dengan eGFR 45-60 mL/min/1.73 m².^{16,18}

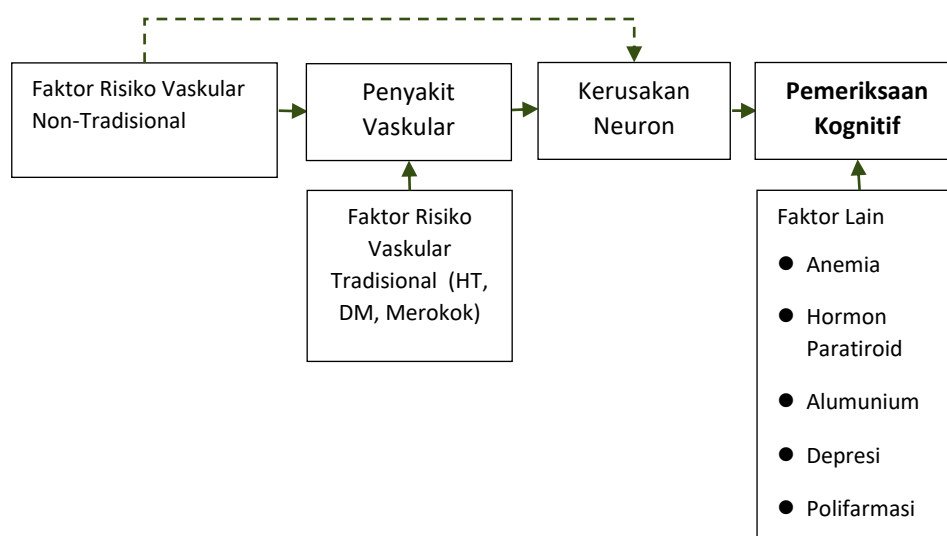
Penurunan fungsi kognitif pada pasien GGK yang menjalani hemodialisis dibandingkan dengan yang menjalani peritoneal dialisis terjadi lebih cepat. Dalam Iyasere et al. (2017), pada pasien GGK yang menjalani hemodialisis mengalami penurunan fungsi eksekutif yang dinilai dengan *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) lebih cepat dibandingkan dengan kelompok yang menjalani dialisis peritoneal. Selain itu, kemampuan dalam pengambilan kesimpulan juga dipengaruhi oleh penurunan kognitif yang terjadi pada pasien GGK.¹⁹

Faktor Risiko Gangguan Kognitif pada Pasien GGK

Penyakit serebrovaskular merupakan faktor risiko yang kuat dalam perkembangan dari gangguan kognitif. Dalam tinjauan Madero et al. (2007) dibahas mengenai faktor-faktor risiko pada pasien GGK yang meningkatkan perkembangan gangguan kognitif. Peningkatan prevalensi faktor risiko vaskular baik tradisional maupun non-tradisional berperan terhadap kejadian GGK. Selain itu, pada pasien GGK yang menjalani dialisis juga terdapat risiko gangguan kognitif melalui faktor risiko non-vaskular dan yang terkait dengan prosedur dialisis. Yang termasuk dalam faktor risiko vaskular tradisional diantaranya hipertensi, diabetes melitus,

penyakit kardiovaskular yang mencakup infark miokard dan fibrilasi atrium, serta merokok. Sementara, faktor risiko vaskular non-tradisional yang berkaitan dengan gangguan kognitif diantaranya adalah antara lain hiperhomosisteinemia, abnormalitas hemostatis, kondisi hiperkoagulabilitas, inflamasi, dan stres oksidatif. Faktor risiko non-vaskular yang berperan dalam gangguan kognisi diantaranya anemia, peningkatan hormon paratiroid, paparan alumunium, penggunaan obat-obatan dalam jumlah besar, gangguan tidur, depresi, dan penurunan stimulasi terkait

usia dan edukasi. Pada pasien yang menjalani hemodialisis terdapat faktor risiko yang terkait dengan prosedur hemodialisis, yakni hipotensi rekuren yang dalam penelitian Mizumasa et al. (2004) ditemukan secara signifikan berkorelasi dengan indeks atrofi lobus frontalis ($r=0.45$, $p<0.05$) dan peningkatan jumlah lakuna ($r=0.42$, $p<0.05$), kemudian mikroembolisasi kronis yang dapat menyebabkan gangguan pada vaskular otak, serta sindroma disekulibrium yang meningkatkan peningkatan edema otak subklinis.^{20,21}



Gambar 3. Faktor yang mempengaruhi pemeriksaan kognitif

Neurofilament Light Chain

Neurofilamen merupakan komponen sitoskeletal dari neuron yang umumnya melimpah di akson yang berfungsi menyokong struktur dan menjaga ukuran, bentuk, dan kaliber akson. Neurofilamen terdiri dari 4 subunit yaitu *Neurofilament Light Chain*/ NF-L (68 kDa), *Neurofilamen Medium*/NF-M (145 kDa), dan *Neurofilamen Heavy*/NF-H (200 kDa) dan α -internexin di *central nerve system* (CNS) dan periferin di *peripheral nerve system* (PNS).^{22,23} Apabila terdapat kerusakan akson, akut maupun kronis, di CNS, protein neurofilament dilepaskan ke dalam cairan serebrospinal (CSF) lalu masuk ke dalam darah melalui drainase CSF kedalam aliran darah vena.^{24, 25} Konsentrasi NF-L meningkat pada orang dengan penyakit neurodegeneratif, termasuk penyakit Alzheimer, amyotrophic lateral sclerosis, parkinson, dan demensia

frontotemporal.²⁶ Pada keadaan akut, konsentrasi NF-L meningkat pada acute brain injury seperti stroke iskemik dan pendarahan, traumatic brain injury, diseksi arteri servikal, dan spinal cord injury dibandingkan orang sehat.²⁷

NF-L sebagai Prediktor Gangguan Kognitif pada GGK

NF-L telah digunakan secara luas sebagai biomarker gangguan kognitif diantaranya pada penyakit Alzheimer,^{28,29} demensia frontotemporal,³⁰ amyotrophic lateral sclerosis,³¹ parkinson's disease, dan huntington disease.²⁶

Pada pasien dengan GGK diketahui seringkali ditemukan adanya lesi white matter di mana hal tersebut dapat menunjukkan adanya gangguan kognitif.^{14,15} Adanya perubahan pada white matter ini ditemukan memiliki asosiasi dengan peningkatan kadar NF-L.³² Penelitian tersebut

mengukur kadar neurofilamen pada cairan serebrospinal di mana ditemukan adanya hubungan antara peningkatan kadar neurofilamen dengan perubahan white matter pada otak pada penyakit neurodegeneratif seperti alzheimer dan demensia vaskular subkortikal ($p < 0,001$). Hal ini juga didukung oleh penelitian Osborn et al. (2018), di mana peningkatan NF-L menunjukkan adanya hiperintensitas dari white matter pada pasien stroke dan demensia, yang menunjukkan perubahan white matter dapat terjadi tidak hanya akibat deposisi amiloid tetapi juga merusak akson. Adanya peningkatan NF-L diperkirakan menggambarkan degenerasi akson pada penyakit degeneratif tersebut. Perubahan white matter otak seringkali ditemukan pada pasien demensia baik demensia vaskular maupun Alzheimer di mana perubahan ini ditemukan berkaitan dengan kondisi iskemia yang mendasari kedua penyakit tersebut.^{32,33} Demensia vaskular tampaknya paling menonjol pada pasien GGK, dibandingkan dengan tipe demensia yang lain. Studi yang dilakukan oleh three city (3C) melibatkan 9.294 peserta dengan usia lebih dari 90 tahun. Dari studi tersebut didapatkan bahwa terdapat penurunan eGFR berhubungan dengan vaskular demensia. Penurunan eGFR 4 mL/min/1,73 m² meningkatkan risiko relatif 5,35 (CI 1,76-16,32) untuk demensia vaskular. Hasil serupa ditemukan pada Studi Perhimpunan Kesehatan Kardiovaskular yang melibatkan 3.349 peserta dengan usia di atas 65 tahun yang meneliti hubungan risiko demensia dan fungsi ginjal. Dalam penelitian ini, gangguan ginjal dieksplorasi menggunakan serum kreatinin (1 / SCr), dengan nilai cutoff $\geq 1,3$ mg/dL untuk wanita dan $\geq 1,5$ mg/dL untuk pria. Setiap penurunan 0,5 unit dalam 1 / SCr (setara dengan peningkatan 2,0 SCr), peneliti menemukan peningkatan risiko insiden demensia sebanyak 26% (HR = 1,26; 95% CI = 1,02 - 1,54), tidak tergantung usia, jenis kelamin, etnis, berat badan, tingkat pendidikan, merokok, genotipe apoE, diabetes, hipertensi, dan penyakit jantung kronis. Dipelajari secara kategoris (yaitu SCr tinggi vs SCr rendah), SCr tinggi dikaitkan dengan peningkatan risiko insiden demensia

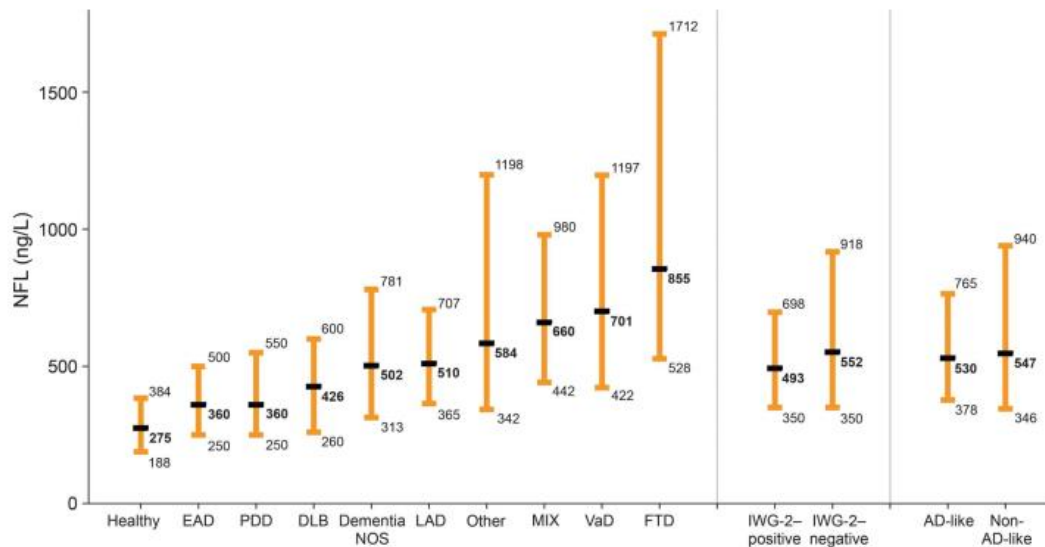
37% (HR = 1,37, 95% CI = 1,06-1,78), setelah mengendalikan kovariat yang sama. Untuk demensia tipe vaskular saja, risikonya bahkan lebih tinggi untuk individu dengan SCr tinggi (HR = 1,58, 95% CI = 1,10 - 2,26). Dalam sebuah penelitian lain yang meneliti gangguan kejiwaan pada 508 pasien dengan usia rata-rata 65,7 tahun (SD = 14,4 tahun) dengan ESRD, peneliti menemukan bahwa demensia tipe vaskular adalah gangguan yang paling umum pada ESRD, kedua setelah delirium.³⁴

Skillback et al. (2014) meneliti kadar NF-L pada CSF pada penyakit neuro degeneratif yang melibatkan 3.356 individu dengan demensia pada tahun 2005-2012. Penelitian tersebut menyebutkan bahwa kadar NF-L pada CSF tertinggi kedua yaitu pada demensia vaskular, setelah demensia frontotemporal.

Untuk menguji hubungan antara CSF NF-L dan fungsi kognitif, peneliti menggunakan nilai MMSE. Peningkatan NF-L adalah terkait dengan MMSE lebih rendah ($p = 0,001$, $B = -1,1$, 95% confidence interval [CI] -1,7 sampai -0,53), disesuaikan untuk usia dan jenis kelamin. Peneliti juga menganalisa NF-L dan skor MMSE secara terpisah untuk setiap klinis. Korelasi yang ditemukan untuk demensia vaskular ($p = 0,018$, $B = -1,44$, CI -2,6 sampai -0,25).³⁵

Kadar NF-L dapat dideteksi baik pada cairan serebrospinal maupun pada plasma darah, di mana peningkatan kadar NF-L akibat kerusakan neuroaksonal dapat terdeteksi pada kedua jenis spesimen. Dalam pengukuran kadar NF-L dalam darah dapat dilakukan beberapa metode seperti immunoblot, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), electrochemiluminescence, dan pengukuran terbaru yakni single-molecule array (Simoa). Pada pengukuran dengan immunoblot dan ELISA, pemeriksaan NF-L memiliki sensitivitas yang rendah.

Sementara pengukuran electrochemiluminescence, dan single-molecule array memiliki sensitivitas yang tinggi yang dapat mendeteksi NF-L bahkan pada penderita sakit ringan maupun pada kelompok kontrol.³⁶ Penemuan terbaru menggunakan Simoa meningkatkan deteksi NF-L, khususnya pada darah tepi, menjadikan NF-L sebagai biomarker yang potensial untuk kerusakan neuroaksonal.²⁴



Gambar 4. Grafik menunjukkan tingkat median dan rentang interkuartil (data yang diamati).

Kadar CSF NF-L tertinggi terdapat pada FTD, VaD, dan MIX dibandingkan dengan kontrol sehat yang memiliki kadar CSF NF-L paling rendah. Semua perbedaan yang signifikan pada tingkat 0,05 kecuali PDD-EAD, PDD-DLB, VaD-lain, VaD-MIX, lain-MIX, dan NOS-LAD. AD= penyakit Alzheimer; DLB = demensia dengan badan Lewy; EAD= penyakit Alzheimer onset awal; FTD= demensia frontotemporal; IWG-2= International Working Group; LAD= penyakit Alzheimer onset akhir; MIX= penyakit Alzheimer dan demensia vaskular; NF-L neurofilament light chain; NOS= Not Otherwise Specified; PDD= penyakit Parkinson dengan demensia; VaD= demensia vaskular³⁵

Hingga saat ini masih belum ditemukan literatur dalam penggunaan NF-L sebagai prediktor gangguan kognitif pada pasien dengan GGK. Akan tetapi, adanya keterkaitan antara fungsi kognitif pada pasien GGK dengan perubahan struktur white matter pada otak dan demensia vaskular, serta korelasi keduanya dengan peningkatan kadar neurofilament light chain (NF-L) diharapkan dapat menjadi sebuah peluang yang menunjukkan potensi penggunaan NF-L sebagai biomarker potensial untuk mendeteksi adanya gangguan kognitif pada pasien GGK. Dengan terdeteksinya kondisi gangguan kognitif pada pasien GGK diharapkan dapat meningkatkan langkah pencegahan penurunan fungsi kognitif pasien sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup pasien. Studi eksperimental diperlukan untuk melakukan analisa mengenai sensitivitas dan spesifisitas pengukuran NF-L terhadap gangguan kognitif pada pasien GGK.

Simpulan

Chronic Kidney Disease (GGK) merupakan kondisi penurunan fungsi ginjal progresif yang dikarakteristikan dengan penurunan eGFR

kurang dari 60 mL/min/1,73 m² selama minimal 3 bulan, di mana penurunan eGFR ini berkaitan dengan penurunan fungsi kognitif. Penurunan fungsi kognitif ini berkaitan dengan peningkatan produksi ureum yang menyebabkan gangguan pada white matter otak serta disfungsi vaskular. Dibandingkan dengan jenis demensia lain, demensia vaskular ditemukan dominan pada pasien GGK.

Neurofilament Light Chain (NF-L) yang merupakan protein yang terletak di aksoplasma dan memegang peranan penting dalam menjaga struktur neuron, akan mengalami peningkatan pada kondisi kerusakan akson. Peningkatan NF-L ditemukan berkaitan dengan adanya hiperintensitas *white matter* dan demensia vaskular, yang merupakan gambaran yang ditemukan pada pasien GGK dengan gangguan fungsi kognitif. Diharapkan NF-L dapat berperan sebagai prediktor gangguan kognitif pada pasien GGK.

Konflik Kepentingan

Tidak ada konflik kepentingan dalam pembuatan artikel ini.

Daftar Pustaka

1. Kementrian Kesehatan RI: Situasi Gagal Ginjal Kronis; 2017: hal 1-2.
2. Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, et al. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int* 2011; 80:1258–1270.
3. Prodjosudjadi, W., A. Suhardjono. End-Stage Renal Disease in Indonesia: Treatment Development. *Ethn Dis.*2009;19(suppl1):S1-33-S1-36
4. Pernefri: 10th Report of Indonesia Renal Registry.; 2017: hal 16-17, 38.
5. Fauziyati, Ana. Global challenge of early detection and management of Chronic Kidney Disease. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Indonesia* 2017; 2:1-2. DOI : 10.20885/JKKI.Vol8.Iss1.art1
6. Bulletin of the World Health Organization. The global burden of kidney disease and the sustainable development goals. 2018;96:414-422D.doi: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.17.206441>
7. Arnold, Ria, Tushar Issar, Arun V Krishnan and Bruce A Pussell (2016). Neurological complications in chronic kidney disease. *Journal of the Royal Society of Medicine Cardiovascular Disease*, 5: 1–13. DOI: 10.1177/2048004016677687.
8. Ulf G. Bronas, Houry Puzantian, and Mary Hannan (2017). Cognitive Impairment in Chronic Kidney Disease: Vascular Milieu and the Potential Therapeutic Role of Exercise. *Hindawi*. 2017, 1-10. <https://doi.org/10.1155/2017/2726369>.
9. Rumeileh Abu et al. The CSF neurofilament light signature in rapidly progressive neurodegenerative dementias *Alzheimer's Research & Therapy* (2018) 10:3. DOI 10.1186/s13195-017-0331-1
10. Lin, Yung-Shuan, Wei-Ju Lee, Shuu-Jiun Wang, Jong-Ling Fuh. Levels of plasma neurofilament light chain and cognitive function in patients with Alzheimer or Parkinson disease (2018) 8:17368. DOI:10.1038/s41598-018-35766-w
11. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*. 2013;3:1–150.
12. NICE Clinical Guidelines 182. Chronic Kidney Disease: Early Identification and Management of Chronic Kidney Disease in Adults in Primary and Secondary Care. London: National Institute of Health and Care Excellence; 2014.
13. Assem, M., Lando, M., Grissi, M., Kamel, S., Massy, Z. A., Chillon, J. M., & Hénaut, L. (2018). The Impact of Uremic Toxins on Cerebrovascular and Cognitive Disorders. *Toxins*, 10(7), 303. doi:10.3390/toxins10070303
14. Bronas, U. G., Puzantian, H., & Hannan, M. (2017). Cognitive Impairment in Chronic Kidney Disease: Vascular Milieu and the Potential Therapeutic Role of Exercise. *BioMed research international*, 2017, 2726369. doi:10.1155/2017/2726369
15. Bugnicourt, J.M., Godefroy, O., Chillon, J.M., Choukroun, G. and Massy, Z.A., 2013. Cognitive disorders and dementia in CKD: the neglected kidney-brain axis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 24(3), pp.353-363.
16. Etgen, T., Chonchol, M., Förstl, H., & Sander, D. (2012). Chronic Kidney Disease and Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Nephrology*, 35(5), 474–482. doi:10.1159/000338135
17. Berger, I., Wu, S., Masson, P., Kelly, P. J., Duthie, F. A., Whiteley, W., ... Webster, A. C. (2016). Cognition in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC medicine*, 14(1), 206. doi:10.1186/s12916-016-0745-9
18. Kurella, M., Chertow, G. M., Luan, J., & Yaffe, K. (2004). Cognitive Impairment in Chronic Kidney Disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, 52(11), 1863–1869. doi:10.1111/j.1532-5415.2004.52508.x
19. Iyasere, O., Okai, D., & Brown, E. (2017). Cognitive function and advanced kidney disease: longitudinal trends and impact on decision-making. *Clinical kidney journal*, 10(1), 89–94. doi:10.1093/ckj/sfw128

20. Madero, M., Gul, A., & Sarnak, M. J. (2007). Review: Cognitive Function in Chronic Kidney Disease. *Seminars in Dialysis*, 21(1), 29–37. doi:10.1111/j.1525-139x.2007.00384.x
21. Mizumasa T, Hirakata H, Yoshimitsu T, Hirakata E, Kubo M, Kashiwagi M, Tanaka H, Kanai H, Fujimi S, Iida M: Dialysis-related hypotension as a cause of progressive frontal lobe atrophy in chronic hemodialysis patients: a 3-year prospective study. *Nephron Clin Pract* 97:c23–c30, 2004.
22. Yuan A, Rao MV, Veeranna, Nixon RA. Neurofilaments and neurofilament proteins in health and disease. *Cold Spring Harbor Perspect Biol.* (2017) 9:a018309. 10.1101/cshperspect.a018309
23. Varhaug, Kristin N., Øivind Torkildsen, Kjell-Morten Myhr and Christian A. Vedeler. Neurofilament Light Chain as a Biomarker in Multiple Sclerosis. *Front. Neurol.* 2019; 10: article 338. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00338>
24. Kuhle J, Barro C, Andreasson U, Derfuss T, Lindberg R, Sandelius A, et al. . Comparison of three analytical platforms for quantification of the neurofilament light chain in blood samples: ELISA, electrochemiluminescence immunoassay and Simoa. *Clin Chem Lab Med.* (2016) 54:1655–61. 10.1515/cclm-2015-1195.
25. Depoorter A, Neumann RP, Barro C, et al. Neurofilament Light Chain: Blood Biomarker of Neonatal Neuronal Injury. *Front Neurol.* 2018;9:984. Published 2018 Nov 20. doi:10.3389/fneur.2018.00984
26. Byrne, L.M., Rodrigues, F.B., Blennow, K., Durr, A., Leavitt, B.R., Roos, R.A., Scahill, R.I., Tabrizi, S.J., Zetterberg, H., Langbehn, D. and Wild, E.J., 2017. Neurofilament light protein in blood as a potential biomarker of neurodegeneration in Huntington's disease: a retrospective cohort analysis. *The Lancet Neurology*, 16(8), pp.601-609.
27. Evers, Katrina Suzanne, Andrew Atkinson, Christian Barro, Urs Fisch, Marc Pfister, Evelyn A. Huhn, Olav Lapaire, Jens Kuhle, and Sven Wellmann Hypertension. Neurofilament as Neuronal Injury Blood Marker in Preeclampsia. 2018; 71:1178–1184. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSION.A.117.10314>
28. Mattsson, N., Andreasson, U., Zetterberg, H. and Blennow, K., 2017. Association of plasma neurofilament light with neurodegeneration in patients with Alzheimer disease. *JAMA neurology*, 74(5), pp.557-566.
29. Zhou, W., Zhang, J., Ye, F., Xu, G., Su, H., Su, Y., Zhang, X. and Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, 2017. Plasma neurofilament light chain levels in Alzheimer's disease. *Neuroscience letters*, 650, pp.60-64.
30. Waldö, M.L., Santillo, A.F., Passant, U., Zetterberg, H., Rosengren, L., Nilsson, C. and Englund, E., 2013. Cerebrospinal fluid neurofilament light chain protein levels in subtypes of frontotemporal dementia. *BMC neurology*, 13(1), p.54.
31. Tortelli, R., Ruggieri, M., Cortese, R., D'errico, E., Capozzo, R., Leo, A., Mastrapasqua, M., Zoccollella, S., Leante, R., Livrea, P. and Logroscino, G., 2012. Elevated cerebrospinal fluid neurofilament light levels in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a possible marker of disease severity and progression. *European journal of neurology*, 19(12), pp.1561-1567.
32. Sjögren, M., Blomberg, M., Jonsson, M., Wahlund, L.O., Edman, Å., Lind, K., Rosengren, L., Blennow, K. and Wallin, A., 2001. Neurofilament protein in cerebrospinal fluid: a marker of white matter changes. *Journal of neuroscience research*, 66(3), pp.510-516.
33. Osborn, K.E., Liu, D., Samuels, L.R., Moore, E.E., Cambroner, F.E., Acosta, L.M.Y., Bell, S.P., Babicz, M.A., Gordon, E.A., Pechman, K.R. and Davis, L.T., 2018. Cerebrospinal fluid β -amyloid42 and neurofilament light relate to white matter hyperintensities. *Neurobiology of Aging*, 68, pp.18-25.
34. Zammit AR, Katz MJ, Bitzer M, Lipton RB. Cognitive Impairment and Dementia in Older Adults With Chronic Kidney Disease: A Review. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2016;30(4):357–366. doi:10.1097/WAD.000000000000178
35. Skillback, Tobiat et al. CSF Neurofilament Light Differs in Neurodegenerative Diseases

36. and Predicts Severity and Survival. *Neurology* 2014; 83;1945-1953
37. 36. Khalil, M., Teunissen, C.E., Otto, M., Piehl, F., Sormani, M.P., Gatringer, T., Barro, C., Kappos, L., Comabella, M., Fazekas, F. and Petzold, A., 2018. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nature Reviews Neurology*, p.1.