

KARYA AKHIR

**HUBUNGAN *NEUTROPHIL TO LYMPHOCYTE RATIO* (NLR)
DAN *PLATELET TO LYMPHOCYTE RATIO* (PLR) TERHADAP
SKOR *GERIATRIC NUTRITIONAL RISK INDEX* (GNRI) DAN
LUARAN KLINIS PASIEN PENYAKIT GINJAL KRONIS (PGK)
YANG MENJALANI HEMODIALISIS REGULER**

Correlation between Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) and Platelet to Lymphocyte Ratio (PLR) on Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI) Scores and Clinical Outcomes in Chronic Kidney Disease (CKD) Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis



Benedicta Afianti Indrastuti

Pembimbing

Prof. Dr. dr. Nurpudji A. Taslim, MPH, Sp.GK(K)

Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes., Sp.PD-KGH, Sp.GK

DEPARTEMEN ILMU GIZI
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS ILMU GIZI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021

**HUBUNGAN *NEUTROPHIL TO LYMPHOCYTE RATIO* (NLR)
DAN *PLATELET TO LYMPHOCYTE RATIO* (PLR) TERHADAP
SKOR *GERIATRIC NUTRITIONAL RISK INDEX* (GNRI) DAN
LUARAN KLINIS PASIEN PENYAKIT GINJAL KRONIS (PGK)
YANG MENJALANI HEMODIALISIS REGULER**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi Ilmu Gizi Klinik

Pendidikan Dokter Spesialis

Benedicta Afianti Indrastuti

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
PROGRAM STUDI ILMU GIZI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

LEMBAR PENGESAHAN KARYA AKHIR

HUBUNGAN NEUTROPHIL TO LYMPHOCYTE RATIO (NLR) DAN PLATELET TO LYMPHOCYTE RATIO (PLR) TERHADAP SKOR GERIATRIC NUTRITIONAL RISK INDEX (GNRI) DAN LUARAN KLINIS PASIEN PENYAKIT GINJAL KRONIS (PGK) YANG MENJALANI HEMODIALISIS REGULER

Disusun dan diajukan oleh:

dr. Benedicta Afianti Indrastuti
Nomor Pokok: C117216103

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Gizi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Pada tanggal 4 November 2021 Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui:

Pembimbing I



Prof.Dr.dr. Nurpudji A. Taslim, MPH, Sp.GK(K)
NIP. 195610201985032001

Pembimbing II



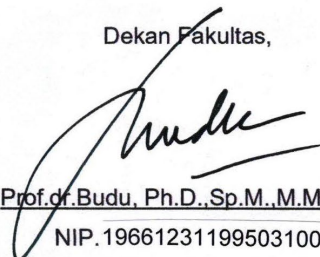
Prof.Dr.dr. Haerani Rasyid, Sp.PD-KGH Sp.GK
NIP. 196805301996032001

Ketua Program Studi,



Prof.Dr.dr.Nurpudji A Taslim,MPH,Sp.GK(K)
NIP. 195610201985032001

Dekan Fakultas,



Prof.dr.Budu, Ph.D.,Sp.M.,M.Med.Ed
NIP. 196612311995031009

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Benedicta Afianti Indrastuti
Nomor Induk Mahasiswa : C117216103
Program Studi : Ilmu Gizi Klinik

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, November 2021

Yang menyatakan,



Benedicta Afianti Indrastuti

PRAKATA

Puji syukur penulis panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Kuasa atas limpahan karunia-Nya sehingga karya akhir ini dapat diselesaikan. Karya akhir ini merupakan salah satu persyaratan untuk menyelesaikan Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Gizi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Penulis menyadari bahwa karya akhir ini tidak akan dapat terselesaikan tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu dalam kesempatan ini penulis dengan tulus menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. dr. Nurpudji A. Taslim, M.Ph, Sp.GK (K) sebagai ketua komisi penasihat, Ketua Program Studi Ilmu Gizi Klinik dan juga pembimbing akademik yang senantiasa mendukung penulis melalui bimbingan dan nasihat selama masa pendidikan dan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.
2. Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK sebagai sekretaris komisi penasehat yang senantiasa memberikan motivasi, nasihat, masukan, dan bimbingan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.
3. Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc, Sp.GK (K) sebagai penilai karya akhir yang senantiasa memberikan motivasi, bimbingan dan nasihat selama masa pendidikan dan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.

4. dr. Agussalim Bukhari, M.Med, Ph.D, Sp.GK (K) sebagai penilai karya akhir yang senantiasa mendukung penulis melalui bimbingan, nasihat, dan motivasi selama masa Pendidikan dan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.
5. dr. Aminuddin, M.Nut & Diet, Ph.D, Sp.GK sebagai Ketua Departemen Ilmu Gizi, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar, penilai dan pembimbing statistik untuk semua masukan dan bimbingan selama proses penyelesaian karya akhir ini.
6. dr. Mardiana, M. Kes., Sp.GK selaku Sekretaris Program Studi Ilmu Gizi Klinik yang telah memberikan kesempatan, dukungan, motivasi dalam masa pendidikan dan dalam proses menyelesaikan karya akhir ini.
7. RS. Wahidin Sudirohusodo, Makassar yang telah memberi kesempatan pada penulis dalam pengambilan data penelitian di Instalasi Rekam Medik dan Instalasi Sistem Informasi Rumah Sakit.
8. Para pasien penyakit ginjal kronis yang menjalani hemodialisis reguler dan keluarganya yang telah memberikan kerja sama yang baik dalam memberikan informasi guna terselenggaranya karya akhir ini.
9. Almarhum kedua orangtua tercinta, Bapak Letkol Laut (P) Purn. Gregorius Indiyanto, S.Sos dan Ibu Maria Immaculata Sumiati yang telah membesarkan dan mendidik penulis dengan doa dan kasih sayang.
10. Suami tercinta, dr. Fritz Nahusuly, Sp.B yang telah memberikan kesempatan, doa dan dukungan untuk penulis dalam mengenyam pendidikan juga yang telah menjaga, mendidik dan memelihara anak-anak tercinta.

11. Ananda tercinta, Barep Johannes Achilleus Indiyanto Nahusuly, Mario Benedictus Indiyanto Ragil Nahusuly, Yoseph Karol Indiyanto Dimas Nahusuly yang rela berpisah dengan penulis selama masa pendidikan, setia memberikan bantuan dalam bidang teknologi informasi, selalu ceria, sehat dan menjalankan pendidikannya dengan baik.
12. Untuk adik-adik tercinta Juventius Aryo Wicaksono, S.T, dan almarhum Alexander Afian Intiyasto, SE, Ak. beserta keluarganya juga segenap keluarga besar penulis yang telah memberikan dukungan dan doa selama pendidikan.
13. Rekan peneliti dr. Emy Pramita Utami atas dukungan, bantuan doa dan kebersamaan selama proses penyelesaian Karya Akhir.
14. Semua rekan Residen Ilmu Gizi Klinik untuk semua dukungan, doa dan kebersamaannya selama masa pendidikan.
15. Staf administrasi Program Studi Ilmu Gizi Klinik dalam membantu kelancaran administrasi untuk terselenggaranya pembacaan Karya Akhir ini.

Akhir kata, penulis berharap semoga apa yang tertulis dalam tesis ini dapat menjadi bagian dari pengembangan ilmu pengetahuan saat ini, serta dapat memberi kontribusi yang nyata bagi Universitas Hasanuddin dan bangsa Indonesia.

Penulis,

Benedicta Afianti Indrastuti

ABSTRAK

Objektif. Inflamasi dan malnutrisi merupakan komponen penting dari PGK (Penyakit Ginjal Kronis) yang bertanggung jawab atas morbiditas dan mortalitas kardiovaskular. Perubahan signifikan terjadi pada komponen darah pada kondisi inflamasi sistemik. *Geriatric Nutrition Risk Index* (GNRI) merupakan indeks objektif untuk menilai malnutrisi yang dapat digunakan pada pasien yang menjalani hemodialisis reguler. Penelitian ini mengkaji NLR dan PLR pada pasien PGK terkait dengan risiko malnutrisi berdasarkan skor GNRI dan hasil klinis.

Metode. Kami melakukan penelitian kohort retrospektif pada pasien PGK yang dirawat mulai Januari 2019 hingga April 2021, berusia antara >18 - 65 tahun dan berobat jalan di RS Wahidin. Data dikumpulkan melalui rekam medis.

Hasil. 135 responden yang memenuhi kriteria inklusi dianalisis. Ditemukan hubungan asosiasi kuat antara NLR terhadap risiko malnutrisi berdasarkan skor skor GNRI dengan nilai $p = 0,006$ dan $C = 0,305$. Terhadap frekuensi rawat inap ditemukan perbedaan signifikan di antara rerata level NLR dengan nilai $p = 0,03$. NLR memiliki hubungan asosiasi kuat terhadap mortalitas dengan nilai $p = 0,35$, $\phi=0,197$, [RR] 1,493; 95% CI 1,038-2,148. Peluang kematian pasien PGK HD yang memiliki level NLR $> 3,3$ adalah 1,493 kali dibandingkan dengan pasien PGK HD yang memiliki level NLR $\leq 3,3$. PLR memiliki hubungan asosiasi sangat kuat yang signifikan terhadap risiko malnutrisi berdasarkan skor GNRI dengan nilai $p = 0,000$, $C=0,358$, namun tidak ditemukan hubungan antara PLR dan luaran klinis. Perbedaan signifikan ditemukan di antara status nutrisi menurut skor GNRI terhadap frekuensi rawat inap dengan nilai $p = 0,02$. Hubungan asosiasi sangat kuat yang signifikan ditemukan antara GNRI dan mortalitas dengan nilai $p < 0,05$ dan $C=0,430$.

Simpulan. Dalam penelitian pada pasien PGK yang menjalani hemodialisis reguler ini ditemukan hubungan yang bermakna antara NLR dan PLR sebagai penanda peradangan terhadap status nutrisi berdasarkan skor GNRI. Level NLR dan skor GNRI mampu memprediksi luaran klinis. Terkait hubungannya dengan IMT, GNRI direkomendasikan sebagai penanda status gizi yang akurat.

kata kunci. NLR, PLR, malnutrisi, GNRI, frekuensi rawat inap, mortalitas, hemodialisis.

ABSTRACT

Objective. Inflammation and malnutrition are important components of CKD (Chronic Kidney Disease) which are responsible for cardiovascular morbidity and mortality. Significant changes occur in blood components in systemic inflammatory conditions. The Geriatric Nutrition Risk Index (GNRI) is an objective index to assess malnutrition that can be used in patients undergoing regular hemodialysis. This study examined NLR and PLR in CKD patients in relation to the risk of malnutrition based on GNRI scores and clinical outcomes.

Method. We conducted a retrospective cohort study on CKD patients who were treated from January 2019 to April 2021, between >18 - 65 years old and treated as an outpatient at Wahidin Hospital. Data was collected through medical records.

Results. 135 respondents who met the inclusion criteria were analyzed. There was a strong association between NLR and the risk of malnutrition based on the GNRI score with $p = 0.006$ and $p = 0.305$. With regard to the frequency of hospitalization, it was found that there was a significant difference between the mean NLR level and $p = 0.03$. NLR has a strong relationship with mortality with $p = 0.35$, $p = 0.197$, [RR] 1.493; 95% CI 1.038-2.148. The probability of death for HD CKD patients who have an NLR level > 3.3 is 1,493 times compared with HD CKD patients who have an NLR level of 3.3. PLR has a very strong, significant association with the risk of malnutrition based on the GNRI score with $p = 0.000$, $p = 0.358$, but no relationship was found between PLR and clinical outcomes. Significant difference was found between nutritional status according to GNRI score and frequency of hospitalization with $p = 0.02$. A very strong, significant association was found between GNRI and mortality with p values < 0.05 and $p = 0.430$.

Conclusion. In this study of CKD patients undergoing regular hemodialysis, a significant relationship was found between NLR and PLR as markers of inflammation and nutritional status based on GNRI scores. NLR levels and GNRI scores can predict clinical outcome. Regarding BMI, GNRI is recommended as an accurate marker of nutritional status.

Keywords: NLR, PLR, malnutrition, GNRI, frequency of hospitalization, mortality, hemodialysis.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN	Error! Bookmark not defined.
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR.....	Error! Bookmark not defined.
PRAKATA	iv
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang Masalah.....	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian.....	5
1.3.1. Tujuan Umum.....	5
1.3.2. Tujuan Khusus	5
1.4. Manfaat penelitian	6
1.4.1. Bagi Pengembangan Ilmu Pengetahuan	6
1.4.2. Bagi Aplikasi	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1. Penyakit ginjal kronik.....	7

2.1.1. Definisi.....	8
2.1.2. Patofisiologi.....	9
2.2. Inflamasi pada penyakit ginjal tahap akhir (PGTA).....	11
2.2.1. Penyebab inflamasi yang berhubungan dengan uremia.....	12
2.2.2. Penyebab inflamasi yang berhubungan dengan dialisis	12
2.2.3. Penyebab inflamasi yang berhubungan dengan genetik.....	13
2.3. Protein Energy Wasting (PEW).....	15
2.3.1. Etiologi PEW	17
2.3.2. Evaluasi PEW	26
2.3.3. Diagnosis PEW	29
2.4. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) dan platelet to lymphocyte ratio (PLR)	31
2.4.1. <i>Neutrophil</i>	31
2.4.2. Platelet	33
2.4.3. Limfosit.....	34
2.4.4. <i>Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR)</i>	38
2.4.5. <i>Platelet to Lymphocyte Ratio (PLR)</i>	41
BAB III KERANGKA PENELITIAN.....	43
3.1. Kerangka Teori.....	43
3.2. Kerangka Konsep	44
3.3. Hipotesis Penelitian.....	44
BAB IV METODE PENELITIAN	45
4.1. Desain penelitian	45

4.2. Lokasi dan Waktu Penelitian.....	45
4.3. Populasi dan Sampel Penelitian.....	45
4.3.1. Populasi.....	45
4.3.2. Sampel	45
4.4. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	46
4.4.1. Kriteria inklusi :.....	46
4.4.2. Kriteria Eklusi :.....	46
4.5. Identifikasi dan Klasifikasi Variabel.....	47
4.5.1. Identifikasi Variabel	47
4.5.2. Klasifikasi Variabel	47
4.6. Definisi Operasional.....	47
4.7. Izin Penelitian dan Ethical Clearance.....	50
4.8. Teknik dan Prosedur Pengumpulan Data	51
4.9. Alur Penelitian	52
4.10. Pengolahan dan Analisis Data.....	52
BAB V HASIL PENELITIAN.....	54
5.1. Gambaran umum sampel penelitian.....	54
5.2. Karakteristik Subjek Penelitian	55
5.3. Hubungan antara NLR, PLR dan skor GNRI.....	64
5.4. Hubungan antara NLR, PLR dan luaran klinis.....	66
5.4.1. Hubungan antara NLR, PLR dan frekuensi rawat inap	66
5.4.2. Hubungan antara NLR, PLR dan mortalitas.....	68
5.5. Hubungan antara skor GNRI dan luaran klinis	70

5.5.1. Hubungan antara skor GNRI dan rawat inap per tahun.....	70
5.5.2. Hubungan antara skor GNRI terhadap mortalitas.....	71
BAB VI PEMBAHASAN.....	73
6.1. Gambaran pasien penyakit ginjal kronik yang menjalani hemodialisis reguler pada sampel penelitian	74
6.2. Hubungan antara NLR, PLR dan skor GNRI.....	80
6.3. Hubungan antara NLR, PLR dan luaran klinis.....	82
6.3.1. Hubungan antara NLR, PLR dan frekuensi rawat inap	82
6.3.2. Hubungan antara NLR, PLR dan mortalitas.....	84
6.4. Hubungan antara skor GNRI dan luaran klinis	86
6.4.1. Hubungan antara skor GNRI dan frekuensi rawat inap per tahun.....	86
6.4.2. Hubungan antara skor GNRI dan mortalitas.....	86
6.5. Keterbatasan Peneliti	88
BAB VII PENUTUP	89
7.1. Ringkasan dan simpulan.....	89
7.2. Saran.....	90
DAFTAR PUSTAKA	91

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Patofisiologi penyakit ginjal kronis.....	11
Gambar 2. Faktor-faktor yang berkontribusi terhadap peradangan sistemik dan konsekuensinya pada pasien dialysis.	15
Gambar 3. Model konseptual terjadinya penyakit ginjal kronis, PEW dan konsekuensinya.	16
Gambar 4. Model konseptual untuk etiologi PEW pada PGK dan implikasi klinis langsung.	17
Gambar 5. Dampak PGK pada imunitas innate dan adaptive dan konsekuensi buruknya.	38
Gambar 6. Kerangka teori.....	43
Gambar 8. Kerangka konsep penelitian	44
Gambar 9. Alur penelitian.....	52

DAFTAR TABEL

Tabel 1, Derajat dan progresifitas PGK	8
Tabel 2. Etiologi PEW (20).....	17
Tabel 3. <i>Subjective Global Assessment-Dialysis Malnutrition Score</i> (SGA-DMS) (23)	26
Tabel 4. <i>Malnutrition inflammation score</i> (MIS) (21).....	27
Tabel 5. Kriteria diagnosis klinis PEW pada penyakit ginjal kronis (19).....	30
Tabel 6. Distribusi frekuensi karakteristik subjek penelitian berdasarkan demografi dan antropometri	55
Tabel 7. Distribusi frekuensi karakteristik subjek penelitian berdasarkan data klinis	57
Tabel 8. Distribusi frekuensi karakteristik subjek penelitian berdasarkan hasil laboratorium	58
Tabel 9. Karakteristik subjek penelitian berdasarkan NLR, PLR dan GNRI	60
Tabel 10. Hubungan antara NLR, PLR dan skor GNRI	64
Tabel 11. Hubungan antara NLR, PLR dan frekuensi rawat inap per tahun	66
Tabel 12. Hubungan antara NLR, PLR dan mortalitas	68
Tabel 13, Hubungan antara skor GNRI dan frekuensi rawat inap per tahun	70
Tabel 14. Hubungan antara skor GNRI terhadap mortalitas.....	71

DAFTAR SINGKATAN

ANG-II	: Angiotensin-IIa
BAFF	: <i>B cell activating factor</i>
BB	: Berat badan
BBI	: Berat badan ideal
BPJS	: Badan Penyelenggaraan Jaminan Sosial
BSA	: <i>Body surface area</i>
CKD-MBD	: <i>Chronic kidney disease-mineral bone disorder</i>
CVD	: <i>Cardiovascular disease</i>
CRP	: <i>C-reactive protein</i>
CTAP-III	: <i>connective tissue activator peptide III</i>
DMS	: <i>Dialysis Malnutrition Score</i>
eGFR	: <i>Estimated glomerular filtration rate</i>
Fn14	: <i>fibroblast growth factor-inducible</i>
GFR	: <i>Glomerular filtration rate</i>
GNRI	: <i>Geriatric Nutritional Risk Index</i>
HD	: Hemodialisis
IGF-1	: <i>Insulin-like growth factor-1</i>
IL-6	: Interleukin-6

IL-7	: Interleukin-7
IMT	: Indeks massa tubuh
IRR	: Indonesian Renal Registry
ISRNM	: <i>International Society of Renal Nutrition and Metabolism</i>
KDIGO	: <i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
LDL	: <i>Low density lipoprotein</i>
LTA	: <i>Lymphotoxin-alpha</i>
MIS	: <i>Malnutrition Inflammation Score</i>
MMP	: <i>Matrix metalloproteinases</i>
NADPH	: <i>Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate</i>
NAP-2	: <i>Neutrophil activating protein-2</i>
NE	: <i>Neutrofil elastase</i>
NFkB	: <i>Nuclear factor kappa light chain enhancer of activated B cells</i>
NLR	: <i>Neutrophil lymphocyte ratio</i>
NSPs	: <i>Neutrofil serin protease</i>
PEW	: <i>Protein energy wasting</i>
PGK	: Penyakit ginjal kronis
PGTA	: Penyakit ginjal tahap akhir
PHA	: <i>Phytohemagglutinin</i>
PI3	: <i>Phosphatidylinositol 3-kinase</i>
PLR	: <i>Platelet lymphocyte ratio</i>

REE	:	<i>Resting energy expenditure</i>
Riskesdas	:	Riset kesehatan dasar
ROS	:	<i>Reactive oxygen species</i>
RSUP	:	Rumah Sakit Umum Pusat
SD	:	<i>Standard deviation</i>
SGA	:	<i>Subjective Global Assessment</i>
SGA-DMS	:	<i>Subjective Global Assessment- Dialysis Malnutrition Score</i>
SNP	:	<i>Single nukletotide polimorphism</i>
TB	:	Tinggi badan
TNF- α	:	<i>Tumor nuclear factor- α</i>
TWEAK	:	<i>Tumor necrosis factor-related weak inducer of apoptosis</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Penyakit ginjal kronis (PGK) didefinisikan sebagai kerusakan ginjal dan/atau penurunan *Glomerular Filtration Rate* (GFR) kurang dari 60mL/min/1,73 m² selama minimal 3 bulan (1). Penyakit ginjal kronis merupakan masalah kesehatan masyarakat dunia dengan prevalensi dan insidensi gagal ginjal yang meningkat, prognosis yang buruk dan biaya yang tinggi. Prevalensi PGK meningkat seiring meningkatnya jumlah penduduk usia lanjut dan kejadian penyakit Diabetes Melitus serta Hipertensi. Sekitar 1 dari 10 populasi global mengalami PGK pada stadium tertentu (2).

Hasil *systematic review* dan *metaanalysis* oleh Hill et al pada tahun 2016 menyatakan prevalensi global PGK sebesar 13,4% (3), sementara data Global Burden of Disease tahun 2017 menyebutkan PGK adalah penyebab kematian peringkat ke-12 di dunia di mana pada tahun 2010 menempati urutan ke-18 (4) (2). Di Indonesia, Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018 menunjukkan prevalensi gagal ginjal kronis berdasarkan diagnosis dokter pada penduduk umur ≥ 15 tahun naik dari 0,2% menjadi 0,38% (5). Perawatan penyakit ginjal merupakan ranking kedua pembiayaan terbesar dari BPJS kesehatan setelah penyakit jantung (2).

Pada tahun 2018 prevalensi PGK di provinsi Sulawesi Selatan sebesar 0,3% (5). Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo merupakan salah satu rumah sakit terbesar di

Indonesia Timur dan merupakan rumah sakit rujukan pasien yang berasal dari berbagai daerah. Data kasus baru pasien penyakit ginjal kronik yang menjalani hemodialisis tahun 2015 sebanyak 24 orang meningkat hingga 162 orang pada tahun 2017 (6).

Penanganan PGK difokuskan pada upaya untuk memperlambat penurunan fungsi ginjal dan pada tahap tertentu dibutuhkan hemodialisis dan transplantasi ginjal (2). *Indonesian Renal Registry* (IRR) mencatat dari 651 unit hemodialisis yang melapor, didapatkan 132.142 pasien aktif menjalani dialisis pada tahun 2018, sebagian besar adalah pasien dengan gagal ginjal kronik. Penyebab kematian tertinggi pada pasien hemodialisis adalah penyakit kardiovaskuler sebanyak 42 (7). Hal ini berhubungan dengan keadaan pro-inflamasi pada pasien yang hidup dengan dialisis, dan terjadinya *protein energy wasting* (8).

Protein energy wasting (PEW) adalah keadaan penurunan massa protein tubuh dan energi yang lazim terjadi pada pasien penyakit ginjal tahap akhir (PGTA) yang disebabkan oleh diet yang tidak memadai serta berbagai faktor, terutama proses inflamasi. Prevalensi PEW sekitar 16% hingga 62% tergantung pada subjek penelitian dan metode penilaian. (9).

The International Society of Renal Nutrition and Metabolism telah mengusulkan kriteria diagnostik untuk pasien PEW yang menjalani dialisis yang terdiri dari 4 kategori (kimia serum, massa tubuh, massa otot, dan asupan makanan). Setidaknya diperlukan 3 temuan yang kompatibel di antara 4 kategori tersebut untuk mendiagnosis PEW, namun, parameter ini terutama dipengaruhi oleh kondisi inflamasi (9) (8).

Geriatric nutritional risk index (GNRI) pada awalnya digunakan untuk memprediksi risiko malnutrisi dan luaran klinis pada pasien lansia yang dimodifikasi dan dikembangkan oleh Bouillanne dkk, pada tahun 2005. Yamada dkk. membuktikan GNRI adalah alat yang paling sederhana dan akurat di antara beberapa alat skrining nutrisi lainnya ketika dibandingkan dengan *Malnutrition-Inflammation Score* (MIS) yang merupakan *golden standard* penilaian status nutrisi pada pasien penyakit ginjal kronis yang menjalani hemodialisis. Metaanalisis yang dilakukan oleh Xiong dkk. menemukan bahwa GNRI merupakan prediktor kuat terhadap semua penyebab kematian akibat penyakit kardiovaskuler pada pasien hemodialisis, sehingga GNRI direkomendasikan tidak hanya sebagai alat untuk menilai status nutrisi tetapi juga sebagai penanda prognosis yang baik untuk pasien hemodialisis (10–13).

C-reactive protein (CRP), *interleukin-6* (IL-6), dan *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) adalah penanda inflamasi yang representatif, namun pengukurannya memerlukan biaya mahal dan tidak semua praktik klinis dapat melakukannya. *Neutrophil to lymphocyte ratio* (NLR) dan *platelet to lymphocyte ratio* (PLR) adalah biomarker yang dapat dihitung dari hasil pemeriksaan darah lengkap, terkait erat dengan inflamasi dan pada awalnya disarankan sebagai faktor prognostik onkologis. Nilai NLR dan PLR yang lebih tinggi juga dikaitkan dengan status inflamasi yang lebih besar dan prognosis yang lebih buruk di antara pasien dengan berbagai penyakit yaitu penyakit kardiovaskular, penyakit paru obstruktif kronik, sirosis hati, dan PGK. Di antara pasien hemodialisis, NLR dan PLR dikaitkan dengan inflamasi dan dapat memprediksi kematian (14,15).

Protein energy wasting (PEW) merupakan faktor risiko yang signifikan untuk morbiditas dan mortalitas pada pasien PGTA. Oleh karena itu, pemantauan status gizi secara terus menerus dan deteksi dini serta pengobatan PEW penting untuk luaran klinis pada pasien ini (9). Saat ini belum ada data yang melaporkan tentang NLR dan PLR sebagai penanda inflamasi pada pasien PGK yang menjalani hemodialisis reguler yang dihubungkan dengan risiko malnutrisi berdasarkan skor GNRI di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) dr. Wahidin Sudirohusodo, sehingga perlu untuk dilakukan penelitian.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan diatas maka dapat diidentifikasi masalah yang menjadi rumusan masalah penelitian, yaitu:

1. Apakah terdapat hubungan antara NLR dengan skor GNRI dan luaran klinis pasien PGK yang menjalani hemodialisis reguler di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar?
2. Apakah terdapat hubungan antara PLR dengan skor GNRI dan luaran klinis pasien PGK yang menjalani hemodialisis reguler di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan antara NLR dan PLR terhadap skor GNRI dan luaran klinis pada pasien PGK yang menjalani hemodialisis reguler

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Menilai NLR pada pasien PGK yang menjalani hemodialisis reguler
2. Menilai PLR pada pasien PGK yang menjalani hemodialisis reguler
3. Menghitung skor GNRI pada pasien PGK yang menjalani hemodialisis reguler.
4. Mengetahui luaran klinis pada pasien PGK yang menjalani hemodialisis reguler.
5. Mengidentifikasi hubungan NLR dengan skor GNRI dan luaran klinis pada pasien PGK yang menjalani hemodialisis reguler
6. Mengidentifikasi hubungan PLR dengan skor GNRI dan luaran klinis pada pasien PGK yang menjalani hemodialisis reguler.
7. Mengidentifikasi hubungan skor GNRI dan luaran klinis pada pasien PGK yang menjalani hemodialisis reguler.

1.4. Manfaat penelitian

1.4.1. Bagi Pengembangan Ilmu Pengetahuan

1. Penelitian ini diharapkan memberikan informasi ilmiah mengenai hubungan NLR dan PLR terhadap risiko malnutrisi berdasarkan skor GNRI dan luaran klinis pada pasien PGK yang menjalani hemodialisis reguler.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi salah satu sumber informasi yang akurat dalam upaya penelitian lebih lanjut

1.4.2. Bagi Aplikasi

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat terhadap pihak-pihak yang terlibat dalam penelitian ini, baik peneliti sendiri maupun institusi tempat dilaksanakannya penelitian.
2. Hasil penelitian ini diharapkan bermanfaat untuk penanganan malnutrisi di rumah sakit yaitu dengan melakukan penilaian status gizi dan penanda inflamasi secara teratur dan menempatkan terapi gizi sebagai bagian penting dari manajemen terapi pasien PGK yang menjalani hemodialisis reguler sehingga angka morbiditas dan mortalitas dapat diturunkan.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Penyakit ginjal kronik

Setiap hari kedua ginjal menyaring sekitar 120-150 liter darah dan menghasilkan sekitar 1-2 liter urin. Tiap ginjal tersusun dari sekitar sejuta unit penyaring yang disebut nefron. Nefron terdiri dari glomerulus dan tubulus. Glomerulus menyaring cairan dan limbah untuk dikeluarkan serta mencegah keluarnya sel darah dan molekul besar yang sebagian besar berupa protein. Selanjutnya melewati tubulus yang mengambil kembali mineral yang dibutuhkan tubuh dan membuang limbahnya. Ginjal juga menghasilkan enzim renin yang menjaga tekanan darah dan kadar garam, hormon erythropoietin yang merangsang sumsum tulang memproduksi sel darah merah, serta menghasilkan bentuk aktif vitamin D yang dibutuhkan untuk kesehatan tulang (2).

Gangguan pada ginjal dapat berupa penyakit ginjal kronis (PGK) atau dahulu disebut gagal ginjal kronis, gangguan ginjal akut (acute kidney injury) atau sebelumnya disebut gagal ginjal akut (2).

2.1.1. Definisi

Penyakit ginjal kronis adalah penurunan progresif fungsi ginjal dalam beberapa bulan atau tahun. *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012* mendefinisikan penyakit ginjal kronis sebagai kerusakan ginjal dan/atau penurunan *Glomerular Filtration Rate (GFR)* kurang dari 60mL/min/1,73 m² selama minimal 3 bulan. Kerusakan ginjal adalah setiap kelainan patologis atau penanda kerusakan ginjal, yang meliputi kelainan darah, urin atau studi pencitraan (1) (2).

Derajat PGK dan risiko progresivitasnya diklasifikasikan seperti ditampilkan pada tabel 1.

Tabel 1, Derajat dan progresifitas PGK

				Persistent albuminuria categories description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30 - 300 mg/g 3 - 30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (mL/min/1.73 m ²) description and range	G1	Normal or high	?90	1 if CKD	1	2
	G2	Mildly decreased	60-89	1 if CKD	1	2
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59	1	2	3
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44	2	3	3
	G4	Severely decreased	15-29	3	3	4+
	G5	Kidney failure	<15	4+	4+	4+

Keterangan: GFR dan albuminuria menggambarkan risiko progresivitas sesuai warna (hijau, kuning, oranye, merah, merah tua). Angka di dalam kotak menunjukkan frekuensi monitoring/tahun yang dianjurkan.

Sumber: KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management (2).

Pengukuran GFR tidak cukup untuk mengidentifikasi stadium 1 dan stadium 2 PGK, karena pada pasien tersebut GFR mungkin sebenarnya normal atau batas normal. Dalam kasus seperti itu, diagnosis ditegakkan dengan ditemukannya satu atau lebih dari tanda-tanda kerusakan ginjal berupa albuminuria (ekskresi albumin >30 mg/24 jam atau rasio albumin:kreatinin >30 mg/g [> 3 mg/mmol]), abnormalitas sedimen urin, kelainan elektrolit dan kelainan lain yang disebabkan gangguan tubular, kelainan histologi, kelainan struktural yang dideteksi melalui pencitraan, riwayat transplantasi ginjal (16)

Penyebab penyakit ginjal kronik antara lain diabetes mellitus, hipertensi, glomerulonefritis kronis, nefritis intersisial kronis, penyakit ginjal polikistik, obstruksi, infeksi saluran kemih, obesitas dan penyebab lain yang tidak diketahui (2)

Penyakit ginjal kronis (PGK) disamakan dengan model klinis penuaan dini. Fenotipe uremik digambarkan oleh berbagai tanda penuaan, seperti aterosklerosis, *protein energy wasting* (PEW), stres oksidatif, peradangan, sarkopenia, osteoporosis, dan kerentanan (*frailty*), yang semuanya berperan dalam peningkatan risiko cardiovascular disease (CVD) dan infeksi. Status gizi buruk dan peradangan lazim terjadi dan saling berhubungan pada pasien dengan PGK (15).

2.1.2. Patofisiologi

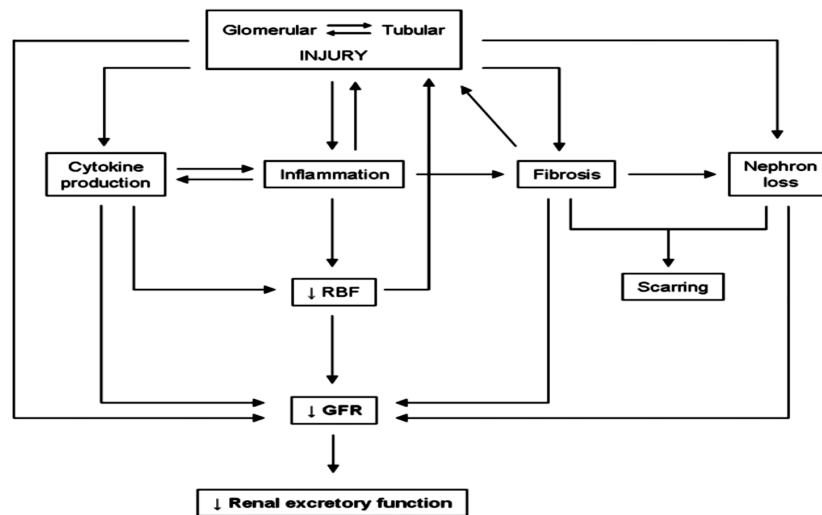
Ginjal normal mengandung sekitar 1 juta nefron, yang masing-masing berkontribusi terhadap total glomerular filtration rate (GFR). Dalam menghadapi

cedera ginjal (terlepas dari etiologinya), ginjal memiliki kemampuan bawaan untuk mempertahankan GFR, meskipun penghancuran nefron progresif, karena nefron sehat yang tersisa mampu melakukan hiperfiltrasi dan hipertrofi kompensasi. Adaptasi nefron ini memungkinkan klirens normal zat terlarut plasma secara berkelanjutan. Kadar zat dalam plasma seperti urea dan kreatinin mulai menunjukkan peningkatan yang terukur hanya setelah GFR total menurun 50%. Nilai kreatinin plasma akan berlipat ganda dengan pengurangan GFR 50% (16)

Faktor-faktor yang dapat menyebabkan cedera ginjal progresif selain proses penyakit yang mendasarinya dan hipertensi glomerulus adalah hipertensi sistemik, nefrotoksin (contoh: obat anti inflamasi nonsteroid, media kontras intravena), penurunan perfusi (contoh: akibat dehidrasi parah atau episode syok), proteinuria (selain menjadi penanda PGK), hiperlipidemia, hyperphosphatemia dengan deposisi kalsium fosfat, merokok dan diabetes yang tidak terkontrol (16)

Mekanisme hiperfiltrasi dan hipertrofi nefron residu bersifat menguntungkan, namun telah dihipotesiskan menjadi penyebab utama disfungsi ginjal progresif. (16). Terganggunya ginjal karena penyebab kimiawi atau fisik pada akhirnya mengaktifkan respons inflamasi dan fibrotik akan mengganggu proses pemulihan dan mengarah pada degenerasi ireversibel jaringan ginjal. Penyakit yang menyebabkan gangguan glomerulus atau tubular pada akhirnya mengaktifkan respons yang merusak struktur nefron lainnya dan mengarah pada lingkaran setan yang menyebabkan kehilangan nefron secara bertahap dan digantikan oleh jaringan parut. Kerusakan sel menyebabkan peradangan dan ketidakseimbangan sitokin, yang berkontribusi dalam terjadinya

fibrosis, kontraksi mesangial dan vaskular yang menyebabkan terjadinya penurunan GFR, degenerasi tubulus, dan jaringan parut (Gbr. 1) (17).



Gambar 1. Patofisiologi penyakit ginjal kronis (15)

2.2. Inflamasi pada penyakit ginjal tahap akhir (PGTA)

Etiologi atau penyakit dasar dari pasien PGTA yang menduduki peringkat satu adalah hipertensi diikuti nefropati diabetik pada peringkat kedua. Penyebab kematian terbanyak pada pasien hemodialisis adalah kardiovaskuler (37 %), diikuti oleh penyebab yang tidak diketahui (36%) dan sepsis (10%) (7).

PGTA merupakan keadaan peradangan sistemik kronis. Penyebab kondisi ini dan faktor-faktor yang berkontribusi belum diketahui. Faktor nondialisis yang berhubungan dengan uremia serta prosedur dialisis itu sendiri kemungkinan

berinteraksi dengan faktor genetik untuk memicu dan mempertahankan hipersitokinemia uremik (18).

2.2.1. Penyebab inflamasi yang berhubungan dengan uremia

Ginjal adalah organ yang mengekskresikan metabolit sitokin yang berkontribusi terhadap produksi sitokin melalui fungsi endokrin. Penurunan klirens ginjal dan sintesis sitokin yang meningkat cenderung berkontribusi pada hipersitokinemia PGTA. Penurunan GFR ringan sampai sedang yang tak tergantung etiologinya, mampu menghasilkan peningkatan kadar sitokin proinflamasi dalam sirkulasi (18).

2.2.2. Penyebab inflamasi yang berhubungan dengan dialisis

Prosedur hemodialisis (HD) telah lama dianggap berkontribusi terhadap respon inflamasi. Salah satu alasan utama bahwa pasien HD menderita peradangan kronis adalah kontaminasi darah potensial dari endotoksin dalam cairan dialisis. Produk bakteri pirogenik yang dapat larut menembus melalui membran dialyser, menyebabkan aktivasi monosit, dan menginduksi produksi sitokin dan zat penginduksi sitokin lainnya selama dialisis, namun penggunaan cairan dialisis ultra-murni dapat secara signifikan mengurangi kadar IL-6 dan CRP. Peradangan kronis pada pasien HD juga disebabkan kontak berulang dari darah dengan bahan-bahan buatan di dalam tubuh seperti sirkuit

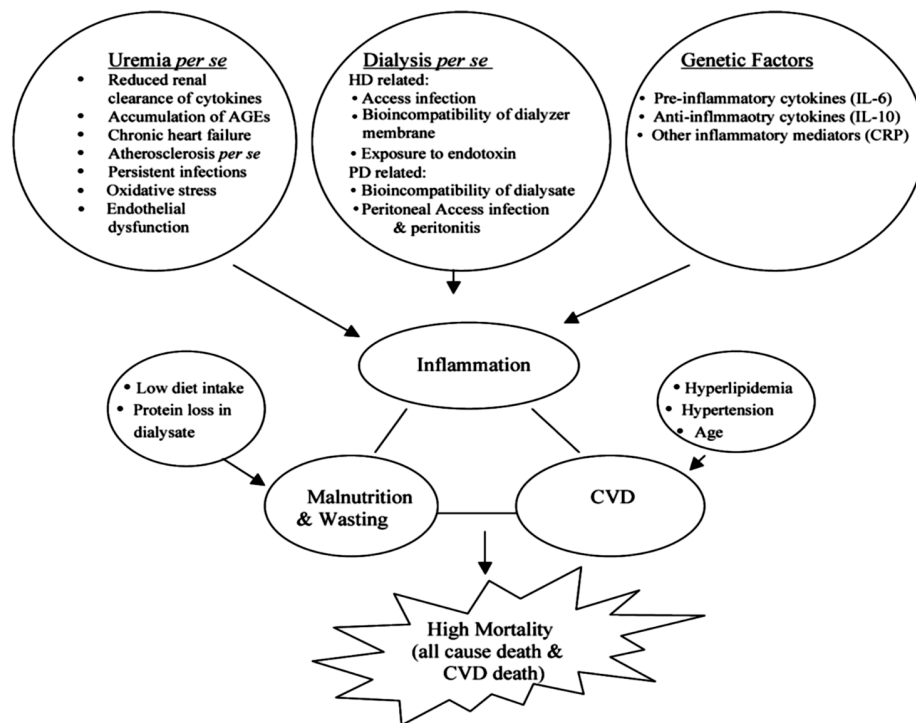
ekstrakorporeal, yang mampu mengaktifkan sel-sel imunokompeten dan berkontribusi terhadap kelangsungan inflamasi kronis. Membran dialyzer dengan luas permukaannya yang besar memiliki peran penting dalam provokasi yang berhubungan dengan kontak. Pemakaian membran dialysis jenis baru dengan perbaikan biokompatibilitas cenderung menurunkan inflamasi kronis yang disebabkan oleh membran, meskipun hal ini belum ditetapkan (18).

Uremia dan biokompatibilitas HD menghasilkan peningkatan sitokin pro-inflamasi derajat sedang kronis, infeksi yang terkait dengan akses vaskular menyebabkan aktivitas inflamasi tinggi, yang memiliki dampak signifikan pada luaran klinis pasien HD. Fistula arteri-vena, juga dianggap merupakan bagian utama dari akses infeksi, penggunaan kateter transkutan untuk pengambilan sampel darah juga dapat memainkan peran penting dalam mempengaruhi komplikasi infeksi dan dampaknya pada hasil. (18).

2.2.3. Penyebab inflamasi yang berhubungan dengan genetik

Faktor genetika terlibat dalam terjadinya hipersitokinemia maupun dalam efek peradangan kronis dalam hal morbiditas dan mortalitas, dan mungkin menjadi salah satu penyebab utama dari variasi yang diamati dalam prevalensi dan konsekuensi peradangan pada kelompok pasien yang berbeda. Meskipun studi percontohan awal gagal menemukan perbedaan dalam distribusi genetik dari gen yang dipilih antara pasien Asia dan Eropa-Amerika dengan penyakit inflamasi, fakta bahwa pasien dialisis

yang berasal dari Asia tampaknya memiliki prevalensi peradangan yang lebih rendah dan kelangsungan hidup yang lebih baik tingkat dibandingkan dengan orang-orang asal Kaukasia dapat menunjukkan bahwa variasi genetik, mungkin dalam kombinasi dengan faktor-faktor budaya dan diet, adalah penting dalam terjadinya dan efek dari respon inflamasi sistemik pada PGTA. Szalai et al.⁴⁸ melaporkan bahwa frekuensi polimorfisme nukleotida tunggal/ *single nucleotide polymorphism* (SNP) dalam gen CRP yang berhubungan dengan peningkatan kadar CRP dalam plasma dua kali lipat lebih tinggi di Kaukasia daripada di Afrika-Amerika. Genotip sitokin anti-inflamasi juga dapat memainkan peran penting, seperti yang ditunjukkan dalam studi Girndt et al., yang menunjukkan bahwa SNP yang terkait dengan penurunan produksi IL-10 berhubungan dengan peningkatan penanda peradangan sistemik dan tampaknya menjadi prediksi peningkatan beban morbiditas kardiovaskular. Sebuah penelitian pada populasi Jepang menunjukkan bahwa SNP pada gen LGALS2, yang mengkode galectin-2, regulator penting sekresi pro-inflamasi *lymphotoxin-alpha* (LTA), memiliki pengaruh pada pengembangan miokard infark. Dengan demikian, berbagai genotipe dalam populasi atau ras yang berbeda dapat berkontribusi terhadap perbedaan dalam status peradangan dan efeknya dan cenderung memiliki dampak yang signifikan pada respons inflamasi terhadap terapi dialisis, meskipun hal ini belum dikonfirmasi dalam studi klinis (18).



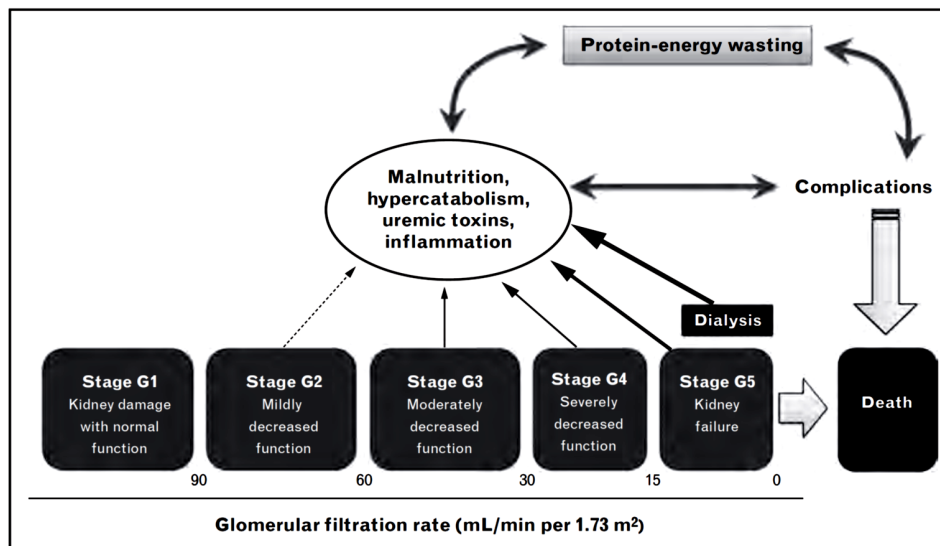
Gambar 2. Faktor-faktor yang berkontribusi terhadap peradangan sistemik dan konsekuensinya pada pasien dialisis (18).

2.3. Protein Energy Wasting (PEW)

Konsep *protein-energi wasting* (PEW) diusulkan pada tahun 2007 oleh *International Society of Renal Nutrition and Metabolism* (ISRNM) sebagai keadaan gangguan nutrisi dan metabolisme pada pasien dengan penyakit ginjal kronis (PGK) yang ditandai dengan hilangnya secara bersamaan penyimpanan protein dan energi tubuh sistematis, yang pada akhirnya menyebabkan hilangnya massa otot dan lemak serta cachexia. PEW disebabkan oleh status hiperkatabolik, racun uremik, malnutrisi,

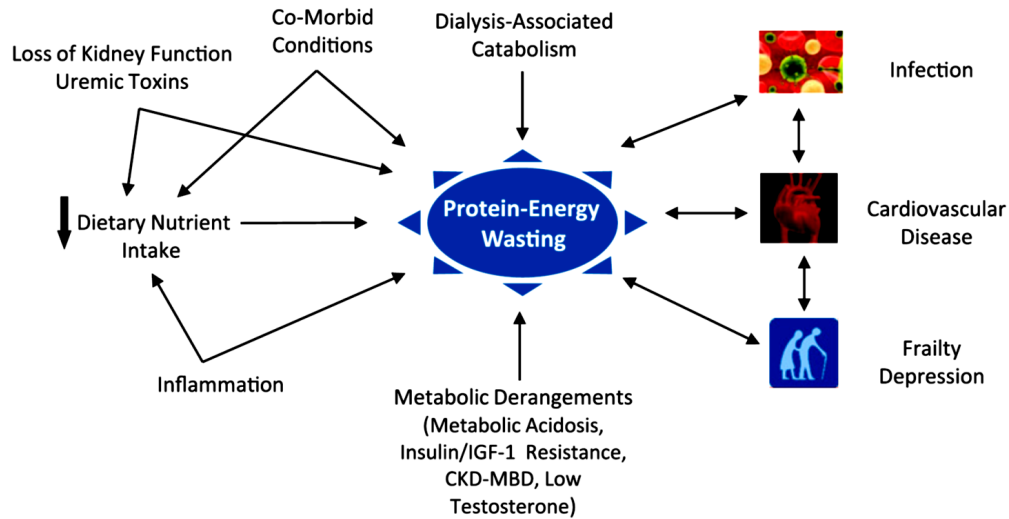
dan peradangan, dan sangat umum dan terkait erat dengan mortalitas dan morbiditas pada pasien dengan PGK, terutama pada mereka yang memiliki PGK stadium G3b, G4 dan G5 (eGFR <45 ml / menit / 1,73 m² BSA) dan penyakit ginjal tahap akhir (PGTA) yang membutuhkan perawatan dialisis reguler (Gbr. 3). Konsep PEW harus dibedakan dari malnutrisi karena faktor-faktor terkait PGK dapat berkontribusi pada terjadinya PEW, yang tidak bergantung pada asupan nutrisi yang tidak memadai karena anoreksia dan/ atau pembatasan makanan (19).

PEW adalah hasil dari berbagai mekanisme yang terjadi pada PGK, yaitu malnutrisi, peradangan sistemik, komorbiditas, gangguan hormon, prosedur dialisis, dan konsekuensi lain dari toksisitas uremik. PEW dapat menyebabkan infeksi, penyakit kardiovaskular, kerentanan, dan depresi, tetapi komplikasi ini juga dapat meningkatkan derajat PEW (19).



Gambar 3. Model konseptual terjadinya penyakit ginjal kronis, PEW dan konsekuensinya. Komplikasi meliputi hipertensi, anemia, malnutrisi, gangguan tulang dan mineral, infeksi, dan penurunan kualitas hidup serta penyakit kardiovaskular (19).

2.3.1. Etiologi PEW



Gambar 4. Model konseptual untuk etiologi PEW pada PGK dan implikasi klinis langsung (20).

Tabel 2. Etiologi PEW (20)

1. Decreased protein and energy intake
 - a. Anorexia
 - i. Dysregulation in circulating appetite mediators
 - ii. Hypothalamic amino acid sensing
 - iii. Nitrogen-based uremic toxins
 - b. Dietary restrictions
 - c. Alterations in organs involved in nutrient intake
 - d. Depression
 - e. Inability to obtain or prepare food
2. Hypermetabolism
 - a. Increased energy expenditure
 - i. Inflammation
 - ii. Increased circulating proinflammatory cytokines
 - iii. Insulin resistance secondary to obesity
 - iv. Altered adiponectin and resistin metabolism
 - b. Hormonal disorders
 - i. Insulin resistance of CKD
 - ii. Increased glucocorticoid activity
3. Metabolic acidosis
4. Decreased physical activity
5. Decreased anabolism
 - a. Decreased nutrient intake
 - b. Resistance to GH/IGF-1
 - c. Testosterone deficiency
 - d. Low thyroid hormone levels
6. Comorbidities and lifestyle
 - a. Comorbidities (diabetes mellitus, CHF, depression, coronary artery disease, peripheral vascular disease)
7. Dialysis
 - a. Nutrient losses into dialysate
 - b. Dialysis-related inflammation
 - c. Dialysis-related hypermetabolism
 - d. Loss of residual renal function

2.3.1.1. Malnutrisi dan hilangnya selera makan

Asupan energi dan/ atau protein yang rendah ditemukan berhubungan dengan penurunan yang signifikan dalam parameter gizi seperti kadar albumin serum dan peningkatan risiko morbiditas dan mortalitas yang lebih tinggi pada pasien dengan PGK lanjut. (21).

Kehilangan selera makan sering menyebabkan asupan protein dan energi yang tidak memadai dan berkontribusi terhadap kualitas hidup yang buruk, dan prevalensi kehilangan selera makan di antara pasien PGTA telah dilaporkan 35 hingga 50%. Penurunan asupan makanan secara spontan terjadi selama penurunan fungsi ginjal secara progresif, dan penurunan ini berkorelasi dengan akumulasi *nitrogen-derived uremic toxins*. Faktor-faktor yang mempengaruhi asupan makanan tidak hanya melibatkan gangguan metabolisme tetapi juga kelainan pada sistem pencernaan (21).

Konsumsi energi yang berkurang menghasilkan sekresi insulin yang berkurang, yang menstimulasi glukoneogenesis dari glikogen dan meningkatkan mobilisasi asam lemak, dan ini berkontribusi pada pengurangan laju metabolisme basal. Massa otot dipertahankan karena peningkatan sensitivitas insulin, dan diet yang mengandung protein hanya 0,55 g/ kg/ hari dapat ditoleransi dengan baik. Namun, kadar prealbumin dan albumin serum meningkat waktu paruhnya, dan konsentrasi mereka sebagai akibat dari pembatasan kalori atau protein moderat tidak berubah (21).

2.3.1.2. Hipermetabolisme

2.3.1.2.1. Peningkatan *resting energy expenditure* (REE)

REE pasien PGK biasanya normal tetapi meningkat dari 12% menjadi 20% selama sesi hemodialisis (HD) atau ketika ada komorbiditas seperti diabetes yang tidak terkontrol, hiperparatiroidisme parah, dan penyakit kardiovaskular. Peningkatan REE diringankan dengan penurunan aktivitas fisik, yang mengarah pada pengurangan pengeluaran energi total (21).

2.3.1.2.2. Peradangan kronis

Peradangan kronis menginduksi resistensi insulin otot melalui aktivasi *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH) oksidase intraseluler, dan respon inflamasi dikaitkan dengan peningkatan REE. Peradangan menyebabkan penurunan kadar albumin serum dan penurunan sintesis dan waktu paruh albumin serum. Peningkatan stres oksidatif yang disebabkan oleh peradangan dikaitkan dengan resistensi insulin otot, muscle wasting, dan penyakit aterosklerotik. Dengan demikian, peradangan kronis menyebabkan peningkatan REE dan stres oksidatif, yang menyebabkan hilangnya otot (21).

Penanda inflamasi telah dilaporkan meningkat pada kondisi yang berhubungan dengan kehilangan otot, termasuk dalam PGK. Kehilangan otot akibat peradangan telah ditemukan terkait dengan peningkatan produksi sitokin inflamasi. Sebuah studi

sebelumnya menunjukkan bahwa tingginya interleukin (IL-6) dalam sirkulasi berkontribusi terhadap hilangnya protein otot akibat inflamasi yang dipicu oleh perubahan pensinyalan IL-6 karena interaksi dengan protein fase akut seperti amiloid A serum, untuk merusak pensinyalan insulin/ *insulin-like growth factor-1* (IGF-1) melalui *transcription 3 activator*. Pada otot rangka uremik, IL-6 juga telah dikaitkan dengan peningkatan aktivitas caspase-3 sebagai langkah awal hilangnya protein otot (22).

Tumor necrosis factor (TNF)-*related weak inducer of apoptosis* (TWEAK), anggota superfamili TNF, berikatan dengan reseptornya, *fibroblast growth factor-inducible* (Fn14), yang terkait dengan jalur pensinyalan yang terlibat dalam regulasi *nuclear factor kappa light-chain enhancer of activated B cells* (NF- κ B) dan untuk kaskade apoptosis, dan interaksi yang signifikan antara soluble TWEAK dan IL-6 telah ditemukan dalam prediksi kematian dan penurunan kekuatan otot pada pasien HD (21).

2.3.1.2.3. Faktor-faktor humoral

2.3.1.2.3.1. Gangguan insulin/ *insulin-like growth factor-1* IGF-1.

Resistensi terhadap insulin, IGF-1, dan hormon pertumbuhan telah terlibat sebagai mekanisme kehilangan otot pada pasien PGK dewasa. Insulin atau IGF-1 mengikat reseptor permukaan sel yang mengaktifkan jalur pensinyalan downstream yang serupa, yang bertindak untuk mencegah hilangnya protein otot. Karena penyusutan myofiber dan fusi sel satelit diatur oleh insulin dan IGF-1, jalur pensinyalan

yang diaktivasi insulin/ IGF menentukan keseimbangan antara sintesis dan degradasi protein, dan perubahan keseimbangan menyebabkan perubahan keseluruhan pada massa otot (21).

Efek konsentrasi insulin yang rendah pada massa otot telah dijelaskan dengan jelas. Efek anabolik protein netto dari insulin melibatkan penurunan proteolisis lebih dari peningkatan sintesis protein. Perubahan metabolisme glukosa yang terjadi terkait dengan hiperinsulinemia dan penurunan sensitivitas jaringan terhadap insulin sebagian dapat diperbaiki dengan HD. Pasien HD dengan diabetes tipe 2 memiliki tingkat kehilangan protein otot yang lebih tinggi dibandingkan dengan tidak adanya diabetes. Selain itu, resistensi insulin yang lebih besar berkorelasi dengan pemecahan protein otot pada pasien HD nondiabetes (21).

Uremia, sitokin inflamasi, asidosis metabolik, glukokortikoid, dan angiotensin (ANG)-II berbagi mekanisme yang sama sebagai penyebab *muscle wasting*: penurunan aksi insulin/ IGF-1 dengan mengubah pensinyalan melalui *phosphatidylinositol 3-kinase* (PI3-kinase)/ *Akt pathway*. Aktivitas PI3-kinase/ Akt yang disfungsi juga menghasilkan aktivasi caspase-3, suatu protease apoptosis yang mendegradasi aktin dari kompleks actomyosin, dan produk sampingan dari reaksi proteolitik ini adalah fragmen aktin karakteristik yang telah terbukti berfungsi sebagai biomarker *muscle wasting* pada pasien HD (21).

2.3.1.2.3.2. Kadar hormon tiroid yang rendah

Tidak ada data yang tersedia yang dapat membedakan apakah kadar hormon tiroid yang rendah pada pasien PGK dengan PEW adalah adaptasi yang mengurangi REE dan meminimalkan katabolisme protein atau adaptasi yang tidak memadai yang berpartisipasi dalam sindrom wasting. Tingkat triiodothyronine yang rendah pada pasien PGK stadium 5 berhubungan dengan peradangan sistemik dan disfungsi endotel dan dengan semua penyebab dan mortalitas kardiovaskular yang tinggi. Korelasi antara kadar triiodothyronine dan tingkat kematian lebih lemah setelah penyesuaian untuk serum protein C-reaktif dan kadar albumin sebagai penanda pengganti PEW. Jadi, bahkan jika hormon tiroid rendah berpartisipasi dalam proses PEW, perubahan kadar hormon tiroid dapat bertindak sebagai penghubung antara peradangan, asidosis metabolik, PEW, dan kematian dan bukan sebagai penyebab utama (21).

2.3.1.2.4. Asidosis metabolik

Asidosis metabolik adalah mekanisme kunci dalam respon kelaparan, dan menginduksi pelepasan asam amino rantai cabang dari otot selama ketosis. Ini juga menyebabkan resistensi insulin, yang menyebabkan hilangnya massa otot. Asidosis tidak mengubah pengikatan reseptor insulin / IGF-1, tetapi ia menghambat pensinyalan intraseluler. Asidosis metabolik menginduksi peningkatan produksi glukokortikoid adrenal, dan tikus adrenaletomi menunjukkan jauh lebih sedikit muscle wasting yang dicadangkan oleh penggantian glukokortikoid. Glukokortikoid menginduksi resistensi

insulin/ IGF-1 pada otot rangka dengan mengubah jalur pensinyalan yang sama yang dipengaruhi oleh asidosis, tetapi mereka bekerja pada molekul pensinyalan yang sedikit berbeda di dalam jalur tersebut. Perlu dicatat bahwa bukti yang berlaku dari komorbiditas PGK lainnya, termasuk ANG II dan peradangan, menunjukkan bahwa resistensi insulin / IGF-1 dan peningkatan kadar glukokortikoid serum adalah respons fisiologis yang menyebabkan peningkatan katabolisme protein dan penekanan sintesis protein. Menyelidiki respon terkoordinasi ini dapat memberikan bukti tambahan sehubungan dengan bagaimana pensinyalan insulin/ IGF-1 mengontrol muscle wasting (21).

2.3.1.2.5. Komorbiditas

Komorbiditas khas yang terkait dengan PGK atau PGTA berkontribusi pada proses katabolik dan perkembangan PEW. Mengingat tingginya prevalensi diabetes mellitus pada pasien PGK, ini mungkin merupakan komorbiditas yang paling penting. Pupim et al. menunjukkan bahwa diabetes adalah prediktor penting dari hilangnya massa tubuh pasien dialisis dan pengurangan sinyal insulin sebagai akibat dari tidak adanya insulin atau hasil resistensi dalam peningkatan pemecahan protein otot. Diabetes juga menyebabkan penyakit kardiovaskuler dan neuropati, yang keduanya berkontribusi pada infeksi, atrofi otot, dan gastroparesis diabetes. Berdasarkan komplikasi ini, pasien dialisis diabetes jangka panjang tidak lagi memerlukan terapi

hipoglikemik, dan hasil yang buruk dalam subkelompok ini dengan "burnt-out diabetes" mungkin merupakan hasil dari PEW (21).

Penyakit kardiovaskuler, terutama gagal jantung kongestif, adalah komorbiditas umum lainnya. Cardiac output yang tidak adekuat mendorong respons neurohumoral yang terkait dengan PEW, termasuk peningkatan kadar glukokortikoid serum dan ANG II serta peningkatan aktivitas saraf simpatis. Gagal jantung ventrikel kanan dengan kongesti pasif hati dan edema dinding usus dikaitkan dengan perubahan penyerapan nutrisi, kehilangan nafsu makan, dan fungsi penghalang mukosa usus (21).

Chronic Kidney Disease-mineral bone disorder (CKD-MBD) adalah kondisi komorbiditas yang terkait dengan PEW. PEW berkontribusi terhadap CKD-MBD, karena penurunan berat badan, peradangan, dan ketidakaktifan fisik menyebabkan hilangnya tulang. Kondisi tertentu yang terkait dengan PGK seperti kehilangan protein dan kehilangan nafsu makan dapat mempengaruhi pasien ini untuk berkurangnya kadar vitamin D. Kadar vitamin D yang bersirkulasi rendah, penurunan klotho, dan peningkatan kadar fibroblast growth factor-23 merangsang sintesis hormon paratiroid, sehingga berkontribusi pada pengembangan hiperparatiroidisme sekunder. Vitamin D dan / atau hormon paratiroid telah lama dianggap sebagai kontributor PEW, dan vitamin D tampaknya berperan dalam beberapa jalur molekuler utama yang terlibat dalam PEW dan regulasi otot. Ada hubungan positif antara hipogonadisme dan kadar 25-hidroksivitamin D, yang menyarankan mekanisme tambahan dimana vitamin D dapat mengatur massa otot pada pria (21).

2.3.1.2.6. Kurangnya aktivitas fisik dan kerentanan

Aktivitas fisik yang menurun cenderung memainkan peran utama dalam patofisiologi PEW sehubungan dengan peningkatan mortalitas *cardiovascular disease* (CVD), karena beberapa pasien PGK dengan aktivitas fisik yang rendah berada pada peningkatan risiko pengembangan menjadi PGK sekunder untuk obesitas, diabetes, dan hipertensi, yang mengarah pada CVD. Selain itu, beberapa komorbiditas umum pada pasien PGK dikaitkan dengan penurunan kemampuan untuk berolahraga. Lebih jauh, komplikasi PGK tertentu, yaitu anemia, volume overload, dan muscle wasting, membatasi kemampuan berolahraga. Pasien PGK G3 - G5 memiliki tingkat konsumsi oksigen puncak rata-rata yang lebih rendah, dan hal tersebut membatasi olahraga oleh beberapa pasien cukup untuk mengganggu aktivitas kehidupan sehari-hari. Kelemahan otot yang diukur dengan kekuatan gengaman dan kecepatan berjalan maksimum adalah umum pada G5 PGK. Kurang olahraga dapat meningkatkan penanda inflamasi dalam kaitannya dengan penurunan massa otot, mungkin berhubungan dengan mortalitas (21).

2.3.1.2.7. Prosedur dialisis

Studi terbaru telah melaporkan bagaimana pengobatan dialisis mempengaruhi homeostasis protein dan energi. Asam amino dan kehilangan protein selama sesi dialisis dikombinasikan dengan asupan nutrisi yang rendah menghasilkan ketersediaan nutrisi yang rendah untuk sintesis otot. Efek katabolik terapi HD pada homeostasis

protein sangat besar. Pemecahan netto protein telah dikaitkan dengan (1) penurunan absolut dalam kadar asam amino karena kehilangan selama dialisis, (2) ketidakseimbangan kadar asam amino, dan (3) aktivasi kaskade inflamasi. Untungnya, suplementasi asam amino bersamaan dapat mencegah atau membalikkan efek buruk ini pada pasien HD, memberikan kesempatan untuk pengobatan PEW (21).

2.3.2. Evaluasi PEW

Penilaian serial status gizi pasien PGK dengan menggunakan beberapa alat penilaian, yaitu *Subjective Global Assessment (SGA)*, *Malnutrition Inflammation Score (MIS)*, *Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI)*, dan kriteria diagnostik PEW, direkomendasikan untuk mendiagnosis dan mengelola PEW. Alat-alat ini dapat diandalkan, dan mereka berguna untuk menentukan prediktor hasil pada pasien PGK (21).

2.3.2.1. Subjective Global Assessment-Dialysis Malnutrition Score (SGA-DMS)

Subjective Global Assessment-Dialysis Malnutrition Score (SGA-DMS), adalah sistem penilaian kuantitatif yang berasal dari SGA, yang mempertimbangkan status nutrisi dan komorbiditas. SGA-DMS terdiri dari tujuh item untuk mengevaluasi malnutrisi dalam HD. Skor berkisar antara 7 (normal) dan 35 (sangat kurang gizi) (23).

Tabel 3. *Subjective Global Assessment-Dialysis Malnutrition Score (SGA-DMS)* (23)

Score	1	2	3	4	5
Clinical data from patients' medical records					
Weight change or weight loss (WL)	No weight change or gain <5%	WL <5%	WL 5–10%	WL 10–15%	WL > 15%
Dietary intake	No change	Sub-optimal solid diet	Full liquid or any moderate overall disease	Hypocaloric liquid	Starvation
Gastrointestinal symptoms	No symptoms	Nausea	Vomiting	Diarrhea	Severe anorexia
Functional capacity (nutritionally related impairment)	None, normal or improved activity	Difficulty with no/little activity	Difficulty with ambulation	Light activity bedridden	Bed/chair
Comorbidity	HD < 12 months and healthy otherwise	HD 1–2 years or mild comorbidity	HD 2–4 years or age > 75 years or moderate comorbidity	HD > 4 years or severe comorbidity	Very severe multiple comorbidity ^a
Physical examination					
Decreased fat stores or loss of subcutaneous fat (below eyes, triceps, biceps, chest)	None (no change)	Mild	Moderate	Moderately severe	Severe
Signs of muscle wasting (temple, clavicle, scapula, ribs, quadriceps, knee, interosseous muscles)	None (no change)	Mild	Moderate	Moderately severe	Severe

^a Very severe multiple comorbidity includes chronic heart failure class III or IV, full blown *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS), severe coronary artery disease, moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease and metastatic malignancies and/or recent chemotherapy

2.3.2.2. Malnutrition Inflammation Score (MIS)

Pemikiran peran peradangan dalam menyebabkan PEW dan dalam upaya untuk membuat sistem penilaian yang lebih komprehensif dan bersifat kuantitatif, maka dilakukan revisi kriteria yang mengacu pada 7 komponen *Dialysis Malnutrition Score* (DMS) dan menambahkan 3 hal baru yaitu indeks massa tubuh; kadar albumin serum; dan *total iron binding capacity*. Skor baru ini disebut *Malnutrition Inflammation Score* (MIS). (Tabel.4.) (21).

Tabel 4. *Malnutrition inflammation score* (MIS) (21)

	0	1	2	3
<i>(A) Patient's related medical history:</i>				
1	Change in end dialysis dry weight (overall change in past 3–6 months) No decrease in dry weight or weight loss <0.5 kg	minor weight loss (>0.5 kg but <1 kg)	weight loss more than 1 kg but <5%	weight loss >5%
2	Dietary intake Good appetite and no deterioration of the dietary intake pattern	somewhat sub-optimal solid diet intake	moderate overall decrease to full liquid diet	hypo-caloric liquid to starvation
3	Gastro intestinal (GI) symptoms: No symptoms with good appetite	mild symptoms, poor appetite or nauseated occasionally	occasionally vomiting or moderate GI symptoms	frequent diarrhea or vomiting or severe anorexia
4	Functional capacity (nutritionally related functional impairment) Normal-to-improved functional capacity, feeling fine	occasional difficulty with baseline ambulation, or feeling tired frequently	difficulty with otherwise independent activities (e.g., going to the bathroom)	bed/chair-ridden, or little to no physical activity
5	Co-morbidity including number of years on dialysis: On dialysis less than one year and healthy otherwise	dialyzed for 1–4 years, or mild co-morbidity (excluding MCC ^a)	dialyzed >4 years, or moderate co-morbidity (including one MCC ^a)	any severe, multiple co-morbidity (2 or more MCC ^a)
<i>(B) Physical exam (according to SGA criteria):</i>				
6	Decreased fat stores or loss of subcutaneous fat (below eyes, triceps, biceps, chest): Normal (no change)	mild	moderate	severe
7	Signs of muscle wasting (temple, clavicle, scapula, ribs, quadriceps, knee, interosseous) Normal (no change)	mild	moderate	severe
<i>(C) Body mass index:</i>				
8	Body mass index: BMI = Wt(kg)/Ht ² (m) BMI ≥20 kg/m ²	BMI: 18–19.99 kg/m ²	BMI: 16–17.99 kg/m ²	BMI: <16 kg/m ²
<i>(D) Laboratory parameters:</i>				
9	Serum albumin: Albumin ≥4.0 g/dl	albumin: 3.5–3.9 g/dl	albumin: 3.0–3.4 g/dl	albumin: <3.0 g/dl
10	Serum TIBC (total iron-binding capacity) ^b : TIBC ≥250 mg/dl	TIBC: 200–249 mg/dl	TIBC: 150–199 mg/dl	TIBC: <150 mg/dl
Total score: sum of above 10 components (0–30)				
^a MCC (Major Comorbid Conditions) including CHF class III or IV, full blown AIDS, severe CAD, moderate to severe COPD, major neurological sequelae, and metastatic malignancies or s/p recent chemotherapy.				
^b Suggested equivalent increments for serum transferrin are: >200 (0), 170–200 (1), 140–170 (2), and <140 mg/dl.				

2.3.2.3. Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI)

Bouillanne dkk, pada tahun 2005 untuk pertama kali memodifikasi dan mengembangkan GNRI untuk memprediksi risiko malnutrisi dan luaran klinis pada pasien geriatri berdasarkan 3 parameter objektif yaitu berat badan, tinggi badan, dan kadar albumin serum. GNRI dibuat untuk menjadi metode yang lebih sederhana dalam menilai status gizi yang hanya didasarkan pada 3 parameter objektif, berat badan, tinggi badan, dan kadar albumin serum, yang nilainya digunakan untuk menghitung indeks dengan mengikuti rumus: $GNRI = (14,89 \times \text{albumin g / dL}) + [41,7 + (\text{berat badan} / \text{berat badan ideal})]$. Berat badan ideal laki-laki = $\text{tinggi badan} - 100 - (\text{tinggi badan} - 150)/4$. Berat badan ideal wanita = $\text{tinggi badan} - 100 - (\text{tinggi badan} - 150)/2,5$. Risiko

tinggi jika GNRI <82; Risiko sedang jika GNRI 82 - <92); Risiko rendah jika GNRI 92–98; Tidak berisiko jika GNRI >98 (24).

Fenotipe uremik digambarkan oleh berbagai tanda penuaan, seperti aterosklerosis, protein energy wasting (PEW), stres oksidatif, peradangan, sarkopenia, osteoporosis, dan kerentanan, yang semuanya berperan dalam peningkatan risiko cardiovascular disease (CVD) dan infeksi. Status gizi buruk dan peradangan lazim terjadi dan saling berhubungan pada pasien dengan PGK. Yamada dkk, 2008. membuktikan GNRI adalah alat yang paling sederhana dan akurat di antara beberapa alat skrining nutrisi lainnya ketika dibandingkan dengan Malnutrition-Inflammation Score (MIS) yang merupakan golden standard penilaian status nutrisi pada pasien penyakit ginjal kronis yang menjalani hemodialisis. (21).

2.3.3. Diagnosis PEW

Kriteria diagnostik klinis untuk PEW dalam PGK tercantum pada Tabel 4. Para ahli ISRNM merekomendasikan 4 kategori utama yang ditetapkan diakui untuk diagnosis PEW: kriteria biokimia; berat badan rendah, total lemak tubuh berkurang, atau penurunan berat badan; penurunan massa otot; dan asupan protein atau energi yang rendah. Setidaknya 3 dari 4 kategori yang terdaftar (dan setidaknya 1 hasil tes di masing-masing kategori yang dipilih) sesuai untuk diagnosis PEW terkait PGK. Idealnya, setiap kriteria harus didokumentasikan setidaknya 3 kali, sebaiknya 2 sampai 4 minggu (21).

Di antara kriteria biokimia, direkomendasikan bahwa setidaknya 1 indikator dimasukkan ketika membuat diagnosis klinis PEW: kadar albumin serum <3,8 g / dL, tingkat transthyretin serum <30 mg / dL, atau kadar kolesterol serum <100 mg / dL. Terdapat konsensus di antara organisasi lain untuk merekomendasikan penilaian gizi serial oleh SGA pada pasien HD. As'habi et al melaporkan perbandingan berbagai metode penilaian untuk diagnosis PEW pada pasien HD. Mereka menyelidiki cutoff point untuk diagnosis PEW ringan hingga sedang dan berat berdasarkan DMS dan MIS dan sensitivitas, spesifisitas, akurasi, dan area di bawah analisis kurva karakteristik operasi penerima skor ini dibandingkan dengan SGA. Hasil penelitian mereka menunjukkan bahwa DMS dan MIS hampir mirip dengan SGA untuk mengidentifikasi PEW pada pasien HD (21).

Tabel 5. Kriteria diagnosis klinis PEW pada penyakit ginjal kronis (19)

Serum chemistry	<p>Serum albumin <3.8g/dl^a</p> <p>Serum prealbumin (transthyretin) <30 mg/dl (for maintenance dialysis patients only)^a</p> <p>Serum cholesterol <100 mg/dl^a</p>
BMI	<p>BMI (edema-free) <23^b</p> <p>Unintentional weight loss over time: 5% over 3 months or 10% over 6 months</p> <p>Total body fat percentage <10%</p>
Muscle mass	<p>Reduced muscle mass 5% over 3 months or 10% over 6 months</p> <p>Reduced mid-arm muscle circumference area^c (reduction >10% in relation to 50th percentile of reference population)</p> <p>Creatinine appearance^d</p>
Dietary intake	<p>Unintentional low dietary protein intake <0.80g/kg/day for at least 2 months for dialysis patients or <0.6g/kg/day for patients with CKD stages G2–5</p> <p>Unintentional low dietary energy intake <25 kcal/kg/day for at least 2 months</p>

At least three of the four listed categories along with at least one test in each of the selected categories must be satisfied for the diagnosis of kidney disease-related PEW. Each criterion should be documented on at least three occasions, preferably 2–4 weeks apart.

^aNot valid in abnormally great urinary or gastrointestinal protein losses, liver disease, or cholesterol-lowering medicines.

^bA lower body mass index might be favorable in certain Asian populations.

^cMeasured by a trained anthropometrist.

^dCreatinine appearance is influenced by both muscle mass and meat intake.

Adapted with permission from [1].

2.4. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) dan platelet to lymphocyte ratio (PLR)

2.4.1. *Neutrophil*

Dalam istilah klasik, neutrofil adalah fagosit imatur dengan waktu paruh pendek. Mereka diketahui memiliki kemampuan untuk melepaskan enzim proteolitik dan radikal bebas oksigen, yang secara aktif berkontribusi terhadap kerusakan yang dihasilkan selama proses inflamasi (25).

Di dalam pembuluh darah, neutrofil berinteraksi dengan endotelium, melepaskan berbagai protein dari granula-granulanya yang menghasilkan instruksi molekuler untuk merekrut dan mengaktifkan sel-sel inflamasi lainnya. Leukotrien, yang juga merupakan bagian dari senjata neutrofil, secara khas memiliki kapasitas yang signifikan untuk membangkitkan chemotaxis. Semua tindakan ini memperkuat proses awal dan memicu efek imunoregulasi yang signifikan (25).

Secara klasik, peran neutrofil dalam aterosklerosis tidak terlalu penting mengingat ketidakhadiran relatifnya dalam studi histologis konvensional baik karena waktu paruh pendek atau evolusi fenotipik mereka ke sel lain (misalnya, makrofag atau sel dendritik, dll.). Namun, dengan munculnya penanda imunologis baru (seperti Ly6G, anti-MPO dan CD66b), neutrofil telah terdeteksi pada lesi aterosklerosis dini dan lanjut, di lokasi subendotelial dan intimal dan bahkan di dalam trombi (25).

Sifat lain dari neutrofil adalah kemampuannya untuk menghasilkan rangka jaringan ekstraseluler (Neutrophil Extracellular Traps), yang dirancang untuk

menjebak patogen. Kompleks supramolekul ini juga terlibat dalam proses aterosklerosis (25).

Dalam lingkungan hiperlipidemia, neutrofil yang aktif dapat memperburuk fungsi endotel, menciptakan umpan balik positif proinflamasi dan mengurangi vasodilatasi. Selain itu, adhesi neutrofil pada endotelium menstimulasi pelepasan vesikel sekretori yang menyebabkan disfungsi endotel (25).

Kehadiran neutrofil aktif juga telah dikaitkan dengan penurunan kestabilan plak aterosklerotik melalui radikal bebas oksigen dan beberapa proteinase matriks ekstraseluler (*matrix metalloproteinases* [MMP]). Dalam beberapa studi eksperimental, pengobatan dengan fluvastatin menurunkan MMP ini dan meningkatkan kolagen, suatu situasi yang menghasilkan umpan balik negatif yang mengurangi infiltrasi neutrofil. Oleh karena itu, sekarang diterima bahwa neutrofil aktif adalah elemen kunci dalam atherogenesis dan risiko kardiovaskular sesudahnya (25).

Peradangan kronis pada pasien dengan PGTA yang menjalani hemodialisis dihubungkan dengan ketidakseimbangan antara mekanisme oksidan dan anti-oksidan, aktivasi neutrofil dengan pelepasan spesies oksigen reaktif/ *reactive oxygen species* (ROS) dan pelepasan konten granula, yaitu, *neutrofil serin protease* (NSPs), *neutrofil elastase* (NE); dan untuk aktivasi sel-sel inflamasi melalui stimulasi sitokin oleh produk inflamasi yang diproduksi. Proses inflamasi dan perkembangan stres oksidatif adalah dua faktor utama untuk memperburuk anemia dan untuk meningkatkan risiko kejadian kardiovaskular. Racun uremik, termasuk sitokin inflamasi (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-18), kemokin (IL-8), adipokin (adiponektin, resistin dan leptin) dan sitokin anti-

inflamasi (IL-10), adalah mediator penting untuk cedera dan perkembangan kerusakan jaringan ginjal (26).

2.4.2. Platelet

Platelet adalah fragmen sel bernuklear yang berasal dari megakariosit. Fungsinya telah dikenal secara luas sebagai agen haemostasis dan protrombotik. Akan tetapi fungsi platelet sebagai agen proinflamasi baru sekarang ini mulai banyak diteliti. Platelet berinteraksi dengan sejumlah sel imun, tetapi keterkaitan dengan sel endotel dan leukosit lebih memiliki peran penting. Dengan memahami hubungan antara platelet dan sel endotel serta leukosit menjadi modalitas utama untuk memahami lebih lanjut patofisiologi inflamasi vaskuler (25).

Pada aterosklerosis, adanya inflamasi menghambat aktivitas antiadesi platelet, kemudian akan meningkatkan interaksi platelet dan endotelium. Keadaan ini akan menyebabkan serangkaian kaskade inflamasi yang mirip dengan fenomena yang terjadi pada trombosis dan haemostasis. Semakin besar aktivasi platelet, semakin besar mencetuskan sekresi sitokin dan akan menyebabkan efek kemotaksis yang disebut inflamasi endotelium. Selain itu ada beberapa interaksi penting antara platelet dan leukosit dalam konteks aterogenesis, diantaranya inisiasi rekrutmen sel ke area lesi melalui selectins dan integrins. Secara khusus, *connective tissue activator peptide III* (CTAP-III) dirubah menjadi *neutrophil activating protein-2* (NAP-2), yang secara in

vitro menginduksi neutrofil dan adesi monosit serta migrasi transendotelial dari neutrofil (25).

2.4.3. Limfosit

Pasien dengan PGK dan PGTA lanjut menunjukkan berkurangnya jumlah total sel T yang bersirkulasi disertai dengan perbedaan besar dalam komposisi sel T, di mana terjadi penurunan rasio CD4/ CD8, peningkatan rasio Th1/ Th2 dan deplesi sel T CD4 + dan CD8 + naif dan *central memory*. Penurunan sel T naif dan memori terkait dengan berkurangnya output timus dari sel T naif dan peningkatan ekspresi dari penanda apoptosis dan apoptosis dari sel T CD4 + dan CD8 + naif dan *central memory*. Meningkatnya sel T CD4 + dan penurunan sel T CD8 + naif dan *central memory* berhubungan langsung dengan keparahan azotemia, stres oksidatif, hiperparatiroidisme sekunder, kelebihan zat besi dan peradangan. Mengingat peran penting sel T naif dan *central memory* dalam mengatur respons kekebalan terhadap paparan de novo dan paparan ulang terhadap patogen, deplesinya bertanggung jawab, secara parsial, untuk peningkatan insiden dan luaran buruk dari berbagai infeksi pada populasi PGK (27).

Disfungsi sel T juga dapat berperan dalam PGK terkait peradangan kronis dan peningkatan risiko kardiovaskular. Pasien dengan PGK stadium 5 mengalami peningkatan jumlah *terminally differentiated CD4+ memory T cells* yang tidak mengekspresikan CD28 (sel CD4 + CD28⁻). Sel CD4 + CD28⁻ ini (sebelumnya dikategorikan sebagai sel Th1 *helper*) sangat pro-inflamasi, mengekspresikan sejumlah

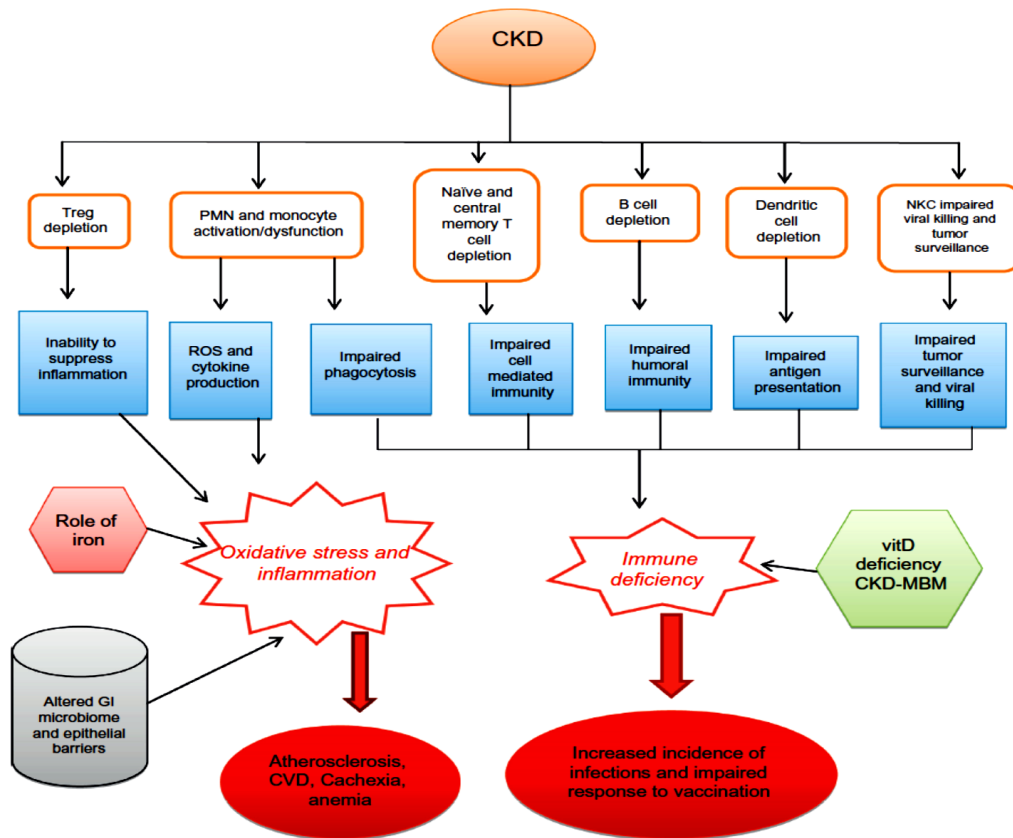
besar IFN gamma dan TNF pada saat aktivasi, dan bersifat sitotoksik. Sel-sel ini diduga berperan dalam destabilisasi plak aterosklerotik. Kadarnya yang meningkat pada pasien PGK telah terbukti sangat terkait dengan riwayat CVD. Deplesi sel Treg yang diamati disertai dengan gangguan kemampuannya untuk menghambat proliferasi sel CD4 + yang diinduksi *phytohemagglutinin* (PHA), yang mencerminkan pengurangan kapasitas anti-inflamasi mereka. Besarnya penurunan dan disfungsi sel Treg terbesar pada pasien HD, PD dan pasien PGK stadium 5 yang belum menjalani dialisis. Inkubasi sel Treg yang diisolasi dari subjek normal dengan plasma uremik menurunkan jumlah dan mengurangi kapasitas supresif sel-sel ini, menunjukkan efek buruk dari lingkungan uremik. Efek ini dapat direproduksi dengan penambahan *low density lipoprotein* (LDL) teroksidasi, menggambarkan keterkaitan antara stres oksidatif dan gangguan lipid dengan kelainan imunologis dan diatesis aterogenik terkait dalam PGK. Mengingat peran penting sel Treg dalam mengurangi peradangan, defisiensi dan disfungsi sel Treg pada populasi PGTA dapat berkontribusi terhadap inflamasi sistemik yang berlaku dan kardiovaskularnya serta berbagai komplikasi lainnya (28).

Beberapa penelitian telah menunjukkan limfopenia B yang signifikan pada pasien dengan stadium 5 PGK dengan atau tanpa dialisis. Selain itu, berkurangnya populasi CD 5+ innate B cells dan CD 27+ memory B cells telah ditunjukkan pada anak-anak dengan PGK stadium 5. Pahl et al. menunjukkan penurunan beberapa sub tipe sel B lainnya pada pasien HD dewasa. Limfopenia sel B yang diamati disertai dengan peningkatan kadar IL-7 dan *B cell activating factor* (BAFF), yang merupakan faktor kunci diferensiasi dan kelangsungan hidup sel B. Selain itu jumlah sel B transisi

tidak berkurang secara signifikan pada pasien dialisis. Pengamatan ini menunjukkan bahwa penurunan output sel B dari sumsum tulang mungkin bukan penyebab utama limfopenia sel B pada PGK. Pandangan ini didukung oleh temuan bahwa kadar IL-7 dalam plasma, sebuah sitokin yang memfasilitasi konversi sel pra-B menjadi sel B, meningkat pada pasien PGTA (28).

Dua mekanisme alternatif dapat menjelaskan limfopenia B pada PGK. Pertama, lingkungan uremik dapat meningkatkan kerentanan sel B terhadap apoptosis. Anggapan ini didukung oleh penelitian Fernández-Fresnedo et al. yang melaporkan peningkatan apoptosis sel B pada pasien pra-dialisis tahap 5 PGK dan HD. Kemungkinan kedua adalah bahwa lingkungan uremik dapat mengganggu pematangan sel B transisi menjadi sel B matang dengan mempromosikan resistensi terhadap sinyal diferensiasi dan kelangsungan hidup yang dimediasi oleh BAAF. Anggapan ini didukung oleh penurunan regulasi reseptor BAAF pada pasien HD yang dilaporkan oleh Pahl et al. Dengan demikian defisiensi dan disfungsi sel B pada PGK lanjut dapat secara bersamaan dimediasi oleh peningkatan apoptosis sel B dan gangguan diferensiasi dan pematangan sel B transisional. Berbeda dengan reduksi ekspresi reseptor BAFF yang diamati dalam sel B transisional, ekspresi reseptor BAFF tidak berubah dalam sirkulasi sel B matang (sel CD19 + CD10⁻). Karena ekspresi dan aktivitas reseptor BAFF berkontribusi terhadap kelangsungan hidup limfosit B dewasa, peningkatan yang diamati dari tingkat BAFF yang bersirkulasi dan normalitas ekspresi reseptor BAFF pada sel B matang menghindarkan defisiensi dari salah satu penyebab utama dari pengurangan sel B matur dalam stadium lanjut PGK. Studi tentang efek

PGK dan PGTA pada populasi sel B pada manusia telah dibatasi pada pemeriksaan sel yang ditemukan dalam sampel darah. Hal ini tidak memadai untuk pemahaman penuh tentang dampak penyakit karena kurangnya studi yang relevan dari sumsum tulang dan jaringan limfoid, situs kritis dalam pematangan dan perkembangan fungsional sel-sel ini. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengeksplorasi efek uremia pada prekursor sel B dalam sumsum tulang dan jalur transduksi sinyal hilir yang terlibat dalam pertumbuhan, diferensiasi dan kelangsungan hidup sel B. Terlepas dari penyebabnya, limfopenia sel B naif dan memori yang diinduksi uremia adalah, sebagai bagian, bertanggung jawab untuk respon humoral yang rusak terhadap infeksi, vaksinasi dan penguatan antigen dan peningkatan kejadian infeksi pada pasien PGK (28).



Gambar 5. Dampak PGK pada imunitas innate dan adaptive dan konsekuensi buruknya (28).

2.4.4. Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR)

Status gizi dan peradangan dapat mempengaruhi konsentrasi dan diferensiasi leukosit. Karena jaringan hematopoietik membutuhkan pasokan nutrisi yang tinggi, kekurangan nutrisi dalam protein dan kalori dapat mengubah fungsi sumsum tulang, menyebabkannya menjadi tidak cukup untuk menghasilkan limfosit. Dalam *The Dialysis Outcome and Practice Pattern Study*, jumlah limfosit yang rendah secara signifikan terkait dengan kematian pada 7700 pasien hemodialisis dewasa. Kuwae et

al. melaporkan bahwa persentase limfosit yang rendah dikaitkan dengan mortalitas dan rawat inap, dan berkorelasi dengan MIS, pada pasien dialisis regular (15).

Pada pasien dengan PGK, biomarker yang paling banyak dipelajari terkait dengan PEW dan peradangan adalah protein C-reaktif (CRP). Namun, pemantauan tingkat CRP masih belum rutin di banyak pusat dialisis di seluruh dunia. Selain itu, level CRP awal mungkin berbeda di antara ras. Sebagai contoh, tingkat CRP pada pasien Asia dengan PGK, termasuk Jepang, tampaknya jauh lebih rendah daripada pada pasien Barat dengan PGK. Selain itu, tingkat CRP diukur dengan teknik standar mungkin tidak mendeteksi peradangan tingkat rendah (15).

Dalam studi kohort prospektif Jepang, dilaporkan bahwa ada risiko yang secara signifikan lebih tinggi untuk kejadian terkait CVD pada pasien PGK dengan peningkatan rasio neutrofil/ limfosit (NLR) pada awal terapi dialisis mereka. Karena jumlah neutrofil yang lebih tinggi mencerminkan peradangan dan jumlah limfosit yang lebih rendah dapat mencerminkan malnutrisi, NLR dihipotesiskan menjadi indeks yang lebih sensitif daripada penanda inflamasi lain yang ada untuk mendeteksi mereka yang berisiko tinggi untuk kejadian terkait CVD (15).

Temuan utama dari studi NISE pada tahun 2014 adalah bahwa NLR yang lebih tinggi dikaitkan dengan peningkatan risiko untuk kejadian terkait CVD, baik dalam hal durasi yang lebih pendek dari awal terapi dialisis ke kejadian CVD pertama dan sejumlah besar kejadian CVD kumulatif selama waktu tindak lanjut. Selain itu, pasien dengan NLR yang lebih tinggi memiliki peningkatan risiko relatif CVD, setelah disesuaikan dengan usia, jenis kelamin, dan diabetes. Ketika membandingkan kekuatan

prognostik untuk kejadian terkait CVD di antara NLR, penanda inflamasi (CRP dan interleukin-6), dan penanda nutrisi (albumin serum dan SGA), NLR adalah penanda yang unggul. Menurut hasil ini, disimpulkan bahwa NLR dapat menjadi penanda yang berguna untuk mengidentifikasi pasien yang berisiko tinggi terkena CVD (15).

Studi Shaarawy dkk. (2018) menemukan cut off point untuk NLR $\geq 1,54$ sebagai petanda inflamasi pengganti hs-CRP dengan sensitivitas 68,25%, spesifisitas 54,05%, dengan AUC: 0,647 dan $p = 0,014$. Ahab et al. menemukan cut off point NLR 2,82 dengan sensitivitas 65,7% dan spesifisitas 63,3%. An et al, melaporkan bahwa NLR $> 3,5$ dikaitkan dengan peningkatan risiko kardiovaskular dan semua penyebab kematian pada paten dialisis peritoneal. Neuen dkk, melaporkan NLR $> 3,3$ dikaitkan dengan peningkatan mortalitas kardiovaskular pada pasien hemodialisis (29).

Studi Azab dkk (2014) memberikan data awal tentang perbedaan ras dalam penanda inflamasi (NLR) yang telah dikaitkan dengan beberapa luaran penyakit kronis, menunjukkan bahwa cut-off point yang berbeda harus ditetapkan menurut ras. NLR juga dikaitkan dengan faktor pribadi dan perilaku, beberapa di antaranya dapat dimodifikasi seperti merokok dan IMT. Hal tersebut menunjukkan bahwa bersama dengan intervensi kesehatan masyarakat terhadap faktor-faktor yang dapat dimodifikasi, uji kemopreventif dipertimbangkan dalam upaya untuk memodifikasi NLR pada populasi yang menua, perokok dan populasi yang berisiko untuk penyakit kronis seperti penyakit kardiovaskular dan kanker (30).

2.4.5. Platelet to Lymphocyte Ratio (PLR)

Diantara efek antitrombotik yang dimiliki oleh platelet, terdapat bukti platelet juga sebagai agen atherogenesis melalui mekanisme sekresi sitokin pro-inflamasi. Dengan terikatnya platelet ke sel endotelial dapat memicu terjadinya migrasi dan adhesi leukosit, terutama dalam keadaan adanya stress. PLR bersama dengan NLR, banyak dilaporkan dalam berbagai studi berhubungan dengan semua penyebab mortalitas pada pasien-pasien dengan akut infark miokard (31).

Inflamasi kronik didefinisikan sebagai bagian dari sindrom malnutrition-inflammation-atherosclerosis pada pasien PGK stadium akhir. Selama rentang dua dekade ini, nilai strategis dari inflamasi kronik banyak mendapat sorotan dalam hal berkembangnya patogenesis aterosklerosis pada populasi PGK. Sitokin inflamasi ditemukan memegang peran penting dalam siklus sindrom malnutrisi-inflamasi-pada pasien PGK yang menjalani dialysis (32,33).

Sebagai marker inflamasi yang bersifat novel, studi terbaru menunjukkan interaksi platelet dengan berbagai sel yang pada tahap selanjutnya menginisiasi inflamasi dinding arterial (31) (34). Studi Behairy, 2019 melaporkan NLR dan PLR dapat digunakan secara klinis sebagai marker inflamasi pada pasien PGK non dialisis dengan malnutrisi. Studi lainnya Ahbap et al, 2014 melaporkan bahwa NLR dan PLR memiliki korelasi positif dengan parameter inflamasi pada populasi PGK yang menjalani hemodialisis. Terutama PLR secara bermakna berhubungan dengan kelompok malnutrisi dengan skor MIS > 8 (35).

Studi Nelly, dkk tahun 2019 yang dilakukan di Makassar menunjukkan adanya perbedaan antara perbandingan NLR dan PLR pada pasien PGK sebelum dan setelah HD. Perbedaan ini terjadi terutama pada NLR sebelum dan setelah HD ketiga. Selain itu, adanya korelasi antara NLR dengan kadar ureum dan tidak ada korelasi antara kadar ureum dan PLR setelah HD (36).

Dalam penelitiannya, Turkmen et al. menyimpulkan bahwa gambaran umum terjadinya inflamasi dan berbagai sitokin maupun substansi yang terlibat dalam proses terjadinya tahap akhir PGK adalah suatu rangkaian yang kompleks. Akan tetapi, kalkulasi sederhana dari PLR dapat memprediksi inflamasi lebih baik dari NLR pada pasien-pasien PGK. Tentunya studi lebih lanjut masih dibutuhkan dalam rangka menilai korelasi antara PLR, NLR dan aterosklerosis serta inflamasi yang mendasarinya pada pasien PGK (33).

Valga dkk (2019) melaporkan pada sebuah studi dengan lebih dari 100.000 insiden pasien dengan hemodialisis yang telah diuji dengan pola J-curve untuk mortalitas (yang memiliki nilai kurang dari 100 dan lebih dari 300 akan berisiko meningkatkan angka mortalitas dibandingkan dengan yang berada dalam rentang 100 – 150) namun cut-off point PLR belum didapatkan dipastikan karena data yang tidak cukup (25).