

KARYA AKHIR

**HUBUNGAN LEVEL EOSINOFIL TERHADAP SKOR
GERIATRIC NUTRITIONAL RISK INDEX (GNRI) DAN
LUARAN KLINIS PASIEN PENYAKIT GINJAL KRONIS
(PGK) YANG MENJALANI HEMODIALISIS REGULER**

*EOSINOPHIL LEVEL ASSOCIATED TO GERIATRIC NUTRITIONAL RISK
INDEX (GNRI) SCORES AND CLINICAL OUTCOMES PATIENT WITH
CHRONIC KIDNEY DISEASE ON HEMODIALYSIS*

Emy Pramita Utami



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

2021

**HUBUNGAN LEVEL EOSINOFIL 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

Emy Pramita Utami

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS

PROGRAM STUDI ILMU GIZI KLINIK

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2021

LEMBAR PENGESAHAN KARYA AKHIR

**HUBUNGAN LEVEL EOSINOFIL TERHADAP SKOR GERIATRIC
NUTRITIONAL RISK INDEX (GNRI) DAN LUARAN KLINIS PASIEN PENYAKIT
GINJAL KRONIS (PGK) YANG MENJALANI HEMODIALISIS REGULER**

Disusun dan diajukan oleh:


dr. Emy Pramita Utami
Nomor Pokok: C175172003

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

Pembimbing II


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

NIP. 196805301996032001


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

NIP. 195610201985032001

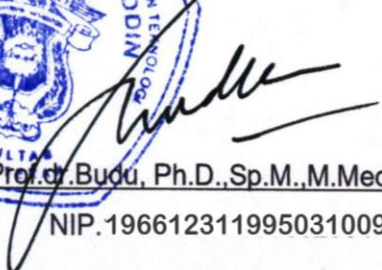
Ketua Program Studi,

Dekan Fakultas,


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

NIP. 195610201985032001




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

NIP. 196612311995031009

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Emy Pramita Utami
Nomor Induk Mahasiswa : C175172003
Jenjang Pendidikan : Spesialis-1
Program Studi : Ilmu Gizi Klinik

Menyatakan bahwa Karya Akhir yang berjudul **“Hubungan Level Eosinofil Terhadap Skor *Geriatric Nutritional Risk Index* (GNRI) dan Luaran Klinis Pasien Penyakit Ginjal Kronis (PGK) yang Menjalani Hemodialisis Reguler”** adalah BENAR merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan tulisan atau pemikiran orang lain.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan isi Karya Akhir ini hasil karya orang lain atau dikutip tanpa menyebutkan sumbernya, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 22 November 2021



(Emy Pramita Utami)

PRAKATA

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT 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. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK sebagai ketua komisi penasihat sekaligus dosen pembimbing akademik yang senantiasa mendukung penulis melalui bimbingan dan nasihat selama masa pendidikan dan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.
2. Prof. Dr. dr. Nurpudji A. Taslim, MPH, Sp.GK (K) sebagai sekretaris komisi penasihat dan juga Ketua Program Studi Ilmu Gizi Klinik yang senantiasa memberikan motivasi, masukan, dan bimbingan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.
3. Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc, Sp.GK (K) sebagai dosen penilai yang turut 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 dosen penilai yang turut memberikan motivasi, bimbingan dan nasihat 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, dosen penilai dan pembimbing statistik untuk semua masukan dan bimbingan selama proses penyelesaian karya akhir ini.
6. Orangtua tercinta, Bapak Sukarmin dan Ibu Mardiyatun, S.Pd serta adik-adik, atas limpahan kasih sayang, kesabaran, dukungan, dan khususnya doa yang tak pernah terputus untuk penulis selama masa pendidikan.

7. dr. Akhmad Irawan, suami tangguh yang berhasil mensubstitusi peran ibu sekaligus ayah buat anak-anak selama penulis menjalani pendidikan, serta limpahan kasih sayang, kesabaran, dukungan, dan doa terbaik.
8. Teman seangkatan Januari 2018, atas kebersamaan, dukungan, bantuan dan do'a yang kebersamai kita selama pendidikan, menjadikan keluarga kedua di Tanah Makassar.
9. Rekan peneliti dr. Benedicta Afianti atas dukungan dan bantuannya selama proses penelitian.
10. Semua rekan-rekan residen Ilmu Gizi Klinik untuk semua dukungan dan kebersamaannya selama masa pendidikan.

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,

Emy Pramita Utami

ABSTRAK

Objektif: Inflamasi dan malnutrisi merupakan komponen penting dari Penyakit Ginjal Kronis (PGK) yang berperan terhadap morbiditas dan mortalitas kardiovaskular. Perubahan signifikan terjadi pada komponen darah termasuk eosinofil pada kondisi inflamasi sistemik. *Geriatric Nutrition Risk Index* (GNRI) merupakan indeks objektif untuk menilai malnutrisi yang dapat digunakan untuk mengidentifikasi malnutrisi pada pasien yang menjalani hemodialisis. Penelitian ini bertujuan mengidentifikasi hubungan level eosinofil terhadap risiko malnutrisi berdasarkan skor GNRI dan luaran klinis pada pasien PGK.

Metode: Penelitian ini dilakukan dengan desain kohort retrospektif pada pasien PGK dari periode Januari 2019 - April 2021, berumur antara >18 - 65 tahun dan rawat jalan di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo. Data dikumpulkan melalui rekam medis.

Hasil: 135 responden yang memenuhi kriteria dianalisis. Ada hubungan antara level eosinofil dengan mortalitas ($p = 0,004$) dan skor GNRI dengan mortalitas ($p = 0,000$) dan level eosinofil dengan frekuensi rawat inap ($p = 0,025$) serta skor GNRI dengan frekuensi rawat inap ($p = 0,02$). Terdapat korelasi yang kuat antara level eosinofil dengan skor GNRI dan mortalitas.

Kesimpulan: Terdapat hubungan yang signifikan antara level eosinofil dengan skor GNRI dan luaran klinis.

Kata kunci: Inflamasi, malnutrisi, level eosinofil, GNRI, hemodialisis.

ABSTRACT

Objectives: Inflammation and malnutrition are important components of CKD (Chronic Kidney Disease) which were responsible for cardiovascular morbidity and mortality. Significant changes occur in blood components including eosinophil in systemic inflammatory conditions. Geriatric nutritional risk index (GNRI) was an objective index to assess malnutrition that can be used to identify malnutrition in patients undergoing hemodialysis. This study examined the level of eosinophil in CKD patients associated with the risk of malnutrition based on GNRI scores and clinical outcomes.

Methods: We conducted a cohort retrospective study in CKD patients who admitted from January 2019 to April 2021, aged between $>18 - \leq 65$ years and were outpatient at Wahidin General Hospital. Data were collected through medical records.

Results: 135 respondents who met the criteria were analyzed. There were association between eosinophil level with mortality ($p = 0.004$) and GNRI scores with mortality ($p = 0.000$) and eosinophil level with frequency of hospitalization ($p = 0.025$) and GNRI score with frequency of hospitalization ($p = 0.02$). There was strong correlation between the level of eosinophil with GNRI scores and mortality.

Conclusion: There were significant association between the level of eosinophil to GNRI scores and clinical outcomes.

Keyword: Inflammation, malnutrition, eosinophil level, GNRI, hemodialysis.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR.....	iii
PRAKATA.....	iv
ABSTRAK.....	vi
ABSTRACT.....	vii
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR SINGKATAN	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 LATAR BELAKANG.....	1
1.2 RUMUSAN MASALAH	4
1.3 TUJUAN PENELITIAN	4
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 MANFAAT PENELITIAN.....	5
1.4.1 Bagi Pengembangan Ilmu.....	5
1.4.2 Bagi Aplikasi	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Penyakit Ginjal Kronis	6

2.1.1 Definisi Dan Klasifikasi.....	6
2.1.2 Patofisiologi PGK.....	8
2.1.3 Komplikasi PGK yang Berhubungan dengan Nutrisi.....	9
2.1.4 Level Albumin Dan Penyakit Ginjal Kronik	17
2.2 Eosinofil.....	18
2.2.1 Biologi Granulosit Eosinofil.....	19
2.2.2 Fisiologi Eosinofil.....	20
2.2.3 Eosinofilia pada Penyakit Ginjal	24
2.3 Hubungan Level Eosinofil dan Inflamasi pada PGK	26
BAB III KERANGKA PENELITIAN.....	28
3.1 Kerangka Teori	28
3.2 Kerangka Konsep	29
3.3 Hipotesis	29
BAB IV METODE PENELITIAN	30
4.1 Desain Penelitian.....	30
4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	30
4.3 Populasi dan Sampel.....	30
4.3.1 Populasi.....	30
4.3.2 Sampel	31
4.3.3 Teknik Pengambilan Sampel	31
4.4 Kriteria Sampel.....	31
4.4.1 Kriteria Inklusi.....	31
4.4.2 Kriteria Eksklusi	31

4.5 Variabel Penelitian, Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	32
4.5.1 Variabel Penelitian.....	32
4.5.2 Definisi Operasional	32
4.6 Izin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i>	34
4.7 Teknik dan Prosedur Pengumpulan Data	34
4.8 Alur Penelitian.....	35
4.9 Pengolahan dan Analisis Data	36
BAB V HASIL PENELITIAN.....	37
5.1 Gambaran Umum Sampel Penelitian	37
5.2 Hasil Penelitian.....	39
5.2.1 Karakteristik Subjek Penelitian	39
BAB VI PEMBAHASAN.....	47
6.1 Karakteristik Umum Subjek Penelitian	47
6.2 Profil Level Eosinofil Pada Pasien Yang Menjalani Hemodialisis Reguler	49
6.3 Hubungan Level Eosinofil Terhadap Skor GNRI Dan Luaran Klinis	50
6.4 Hal-Hal Yang Berpengaruh Terhadap Hasil Penelitian	52
BAB VII PENUTUP.....	54
7.1 Ringkasan Dan Simpulan	54
7.2 Saran.....	55
DAFTAR PUSTAKA	56

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Skema Patofisiologi PGK	8
Gambar 2. Model konsep etiologi PEW pada PGK	10
Gambar 3. Penyebab dan konsekuensi inflamasi pada PGK	14
Gambar 4. Dinamisasi eosinofil	22
Gambar 5. Interaksi eosinofil dengan sel dan jaringan	24
Gambar 6. Alur sampel penelitian	37

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Derajat dan Progresivitas PGK	7
Tabel 2. Penyebab PEW pada PGK	11
Tabel 3. Kriteria klinis untuk diagnosis PEW pada PGK	15
Tabel 4. Ringkasan kondisi eosinofilia yang berhubungan dengan penyakit ginjal.....	25
Tabel 5. Distribusi subjek penelitian berdasarkan rerata karakteristik	39
Tabel 6. Distribusi subjek penelitian berdasarkan proporsi karakteristik	41
Tabel 7. Hubungan level eosinofil terhadap skor GNRI.....	43
Tabel 8. Hubungan level eosinofil terhadap skor GNRI dan mortalitas	43
Tabel 9. Hubungan level eosinofil terhadap skor GNRI dan frekuensi rawat inap.....	45
Tabel 10. Kekuatan korelasi level eosinofil terhadap skor GNRI dan frekuensi rawat inap	46

DAFTAR SINGKATAN

AKI	: <i>Acute Kidney Injury</i>
BB	: Berat badan
CKD-MBD	: <i>Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disease</i>
CRP	: <i>C-Reactive Protein</i>
CVD	: <i>Cardiovascular Disease</i>
DM	: Diabetes Melitus
ECP	: <i>Eosinophil Cationic Proteins</i>
EGPA	: <i>Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis</i>
EOC	: <i>Eosinophil count</i>
EP	: Eosinophil peroxidase
ESRD	: <i>End Stage Renal Disease</i>
GFR	: <i>Glomerular Filtration Rate</i>
GM-CSF	: <i>Granulocyte-macrophage colony stimulating factor</i>
GNRI	: <i>Geriatric Nutritional Risk Index</i>
HAE	: <i>Hemodialysis-associated eosinophilia</i>
HD	: Hemodialysis
HE	: <i>Hypereosinophilia</i>
HES	: <i>Hypereosinophilia Syndrome</i>
ICOG-EO	: <i>International Coop Working Group on Eosinophil Disorders</i>
IGF-1	: <i>Insulin-like Growth Factor -1</i>
IL-3	: Interleukin-3

IL-5	: Interleukin-5
IL-6	: Interleukin-6
ILC	: <i>Innate lymphoid cells</i>
ILC2	: <i>Innate lymphoid cells type 2</i>
IMT	: Indeks Massa Tubuh
IRR	: <i>Indonesian Renal Registry</i>
ISRNM	: <i>The International Society of Renal Nutrition and Metabolism</i>
K/DOQI	: <i>Kidney Disease/Dialysis Outcomes and Quality Initiative</i>
KDIGO	: <i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
KEP	: Kekurangan Energi Protein
MAC	: <i>Mid arm circumference</i>
MAMC	: <i>Mid arm muscular circumference</i>
MBP	: <i>Major Basic Protein</i>
MICS	: <i>Malnutrition-Inflammation-Cachexia Syndrome</i>
MIS	: <i>Malnutrition Inflammation Score</i>
MN	: <i>Membranous nephropathy</i>
NADPH	: <i>Nikotinamide adenin dinukleotide phospat</i>
NF-κB	: <i>Nuclear factor kappa-B</i>
PBE	: <i>Peripheral Blood Eosinophilia</i>
PEW	: <i>Protein Energy Wasting</i>
PGK	: Penyakit Ginjal Kronis
RBF	: <i>Renal Blood Flow</i>
REE	: <i>Resting Energy Expenditure</i>

Riskesmas	: Riset Kesehatan Dasar
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
RRT	: <i>Renal Replacement Therapy</i>
RSUP	: Rumah Sakit Umum Pusat
SGA	: <i>Subjective Global Assessment</i>
SPSS	: <i>The statistical package for the social sciences program</i>
TEE	: <i>Total Energy Expenditure</i>
Th17	: <i>T helper-17</i>
Th2	: <i>T helper-2</i>
TMA	: <i>Thrombotic microangiopathies</i>
TNF- α	: <i>Tumor necrosis factor alpha</i>
Tregs	: <i>T regulatory</i>
TSLP	: <i>Thymic stromal lymphopoietin</i>
WBC	: <i>White blood cell</i>
WHO	: World Health Organization

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Penyakit ginjal kronis (PGK) merupakan masalah kesehatan masyarakat global dengan prevalensi dan insidensi yang meningkat, prognosis yang buruk dan biaya perawatan yang tinggi. Prevalensi PGK meningkat seiring meningkatnya jumlah penduduk umur lanjut dan kejadian penyakit Diabetes Melitus serta Hipertensi. Sekitar 1 dari 10 populasi global mengalami PGK pada stadium tertentu (1).

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 (2). Studi Hill, et al tahun 2016 prevalensi PGK di dunia berkisar 11-13% dengan prevalensi terbesar pada tahap 3 (7,6%; CI 95%: 6,4-8,9%) (3). Studi Jha, et al tahun 2013 kemiskinan meningkatkan prevalensi dan progresivitas PGK serta memperburuk luaran pasien dengan PGK (4). Sedangkan di Indonesia, perawatan penyakit ginjal merupakan ranking kedua pembiayaan terbesar dari BPJS kesehatan setelah penyakit jantung (1).

Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018 menunjukkan prevalensi Penyakit Tidak Menular mengalami kenaikan jika dibandingkan dengan Riskesdas 2013, PGK naik dari 2% menjadi 3,8%. Menurut Riskesdas 2018 prevalensi PGK umur ≥ 15 tahun di Indonesia 0,38% meningkat dari data Riskesdas 2013 yaitu 0,2% (5).

WHO *Country Health Profiles* pada tahun 2012, penyakit ginjal menempati peringkat ke-10 penyebab kematian di Indonesia (3%) (6).

Di provinsi Sulawesi Selatan prevalensi PGK sebesar 0,3% di tahun 2018 (5). Kunjungan pasien akibat PGK di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, sebanyak 858 kunjungan pada tahun 2012, 638 kunjungan pada tahun 2013, dan meningkat sebanyak 1181 kunjungan pada tahun 2014 (7).

Inflamasi yang persisten pada PGK tidak hanya terkait dengan luaran kardiovaskular, termasuk aterosklerosis dini, tetapi juga merupakan salah satu yang berperan penting dalam kejadian malnutrisi atau *Protein Energy Wasting* (PEW), yang menyebabkan gambaran *malnutrition-inflammation-cachexia syndrome* (MICS) pada PGK (8). PEW sering terjadi pada pasien hemodialisis dan dikaitkan dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas (9).

Geriatric nutritional risk index (GNRI) adalah salah satu indeks objektif untuk menilai malnutrisi dengan mudah. Perangkat ini digunakan untuk memperkirakan prognosis pada pasien geriatri dan juga dapat digunakan untuk mengidentifikasi malnutrisi secara akurat dan mudah pada pasien yang menjalani hemodialisis (10).

Inflamasi dan malnutrisi merupakan komponen penting dari PGK yang bertanggung jawab terhadap morbiditas dan mortalitas kardiovaskular (11). Mortalitas pasien PGK meningkat 10-20 kali dari populasi normal. Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab tingginya angka kematian pada pasien PGK akibat inflamasi yang memainkan peranan penting dalam perubahan morfologi dan fungsional sel endotel vaskular dan epitel tubular. Leukosit, termasuk netrofil dan

limfosit menginfiltrasi endotel vaskular yang mengalami injuri termasuk pada ginjal dan menginduksi pelepasan mediator inflamasi seperti *C Reactive protein* (CRP), *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α) dan *interleukin* (IL)-6 yang ditemukan meningkat pada pasien PGK (12).

Dalam kondisi inflamasi sistemik, perubahan signifikan terjadi pada komponen darah neutrofil, limfosit, maupun eosinofil. Adanya peningkatan eosinofil pada pemeriksaan darah tepi adalah suatu kondisi yang tidak jarang ditemukan pada pasien-pasien PGK, *Acute Kidney Injury* (AKI) atau pasien dengan *Renal Replacement Therapy* (RRT), tetapi seringkali luput dari perhatian. Hal ini terjadi kemungkinan akibat kurangnya pengetahuan tentang fungsi eosinofil, dimana eosinofil secara klasik hanya dihubungkan dengan kondisi atopi, infeksi parasit dan neoplasma (12; 13). Hitung jenis eosinofil yang tinggi (eosinofilia) pada pasien PGK ditunjukkan dengan prevalensi 16% pada PGK non-dialisis dan 4,7 - 52% pada PGK dengan dialisis (14).

Sementara itu, dalam beberapa tahun terakhir, peningkatan eosinofil telah banyak dihubungkan dengan penyebab kerusakan jaringan maupun organ akibat efek sitotoksik dari *Reactive Oxygen Species* (ROS). Sehingga produksi eosinofil diduga juga erat kaitannya dengan kondisi inflamasi. Eosinofil pada pemeriksaan darah tepi dapat menjadi gambaran perkiraan eosinofil di jaringan, dan diduga dapat menjadi biomarker awal suatu keadaan inflamasi (15).

Saat ini belum ada data yang melaporkan tentang level eosinofil pada pasien PGK yang dihubungkan dengan risiko malnutrisi berdasarkan skor GNRI serta luaran klinisnya di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo.

1.2 RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Bagaimana profil level eosinofil pasien PGK yang menjalani hemodialisis reguler?
2. Apakah terdapat hubungan antara level eosinofil terhadap skor GNRI dan luaran klinis pasien PGK yang menjalani hemodialisis reguler?

1.3 TUJUAN PENELITIAN

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan level eosinofil terhadap skor GNRI dan luaran klinis pasien PGK yang menjalani hemodialisis reguler.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menilai level eosinofil pasien PGK yang menjalani hemodialisis reguler.
2. Menghitung skor GNRI pasien PGK yang menjalani hemodialisis reguler.
3. Mengetahui luaran klinis pasien PGK yang menjalani hemodialisis reguler.
4. Mengidentifikasi hubungan level eosinofil dengan skor GNRI dan luaran klinis pasien PGK yang menjalani hemodialisis reguler.

1.4 MANFAAT PENELITIAN

1.4.1 Bagi Pengembangan Ilmu

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah tentang hubungan level eosinofil dan risiko malnutrisi berdasarkan skor GNRI serta luaran klinis 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 maupun institusi tempat di laksanakannya penelitian.
2. Hasil penelitian ini diharapkan bermanfaat untuk penanganan malnutrisi di Rumah Sakit melalui skrining malnutrisi dan evaluasi berkala, khususnya bagi pasien PGK yang menjalani hemodialisis reguler.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Penyakit Ginjal Kronis

2.1.1 Definisi Dan Klasifikasi

Penyakit ginjal kronis atau *Chronic kidney disease* (CKD) adalah istilah umum untuk gangguan heterogen yang mengenai struktur dan fungsi ginjal dengan manifestasi klinik bervariasi yang berhubungan dengan etiologi, derajat beratnya gangguan, dan laju progresi penyakit. Konsep PGK berkembang setelah diketahui bahwa gangguan struktur dan fungsi ginjal dapat mempengaruhi kesehatan berdasarkan derajat beratnya gangguan yang terjadi (16).

Berdasarkan *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) *Chronic kidney disease* (CKD) *Working Group* 2012, PGK adalah abnormalitas struktur ginjal atau fungsi selama > 3 bulan yang berdampak pada kesehatan (16).

Klasifikasi PGK dibuat berdasarkan penyebab, kategori GFR dan kategori albuminuria. Penyebab PGK ditentukan berdasarkan ada tidaknya penyakit sistemik dan observasi lokasi gangguan pada ginjal atau temuan patologi anatomik (17). Derajat PGK dan risiko progresivitasnya diklasifikasikan sebagai berikut :

Tabel 1. Derajat dan Progresivitas PGK (1)

				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+

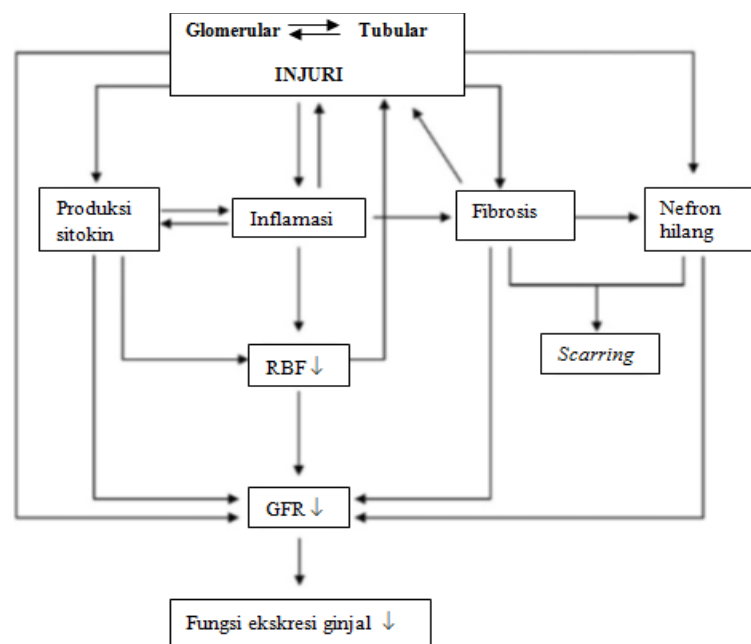
Keterangan : GFR dan albuminuria menggambarkan risiko progresivitas sesuai warna (hijau, kuning, oranye, merah, merah tua). Angka di dalam kotak menunjukkan frekuensi monitoring/tahun yang dianjurkan. (Sumber: KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management)

Pada derajat awal, PGK belum menimbulkan gejala dan tanda, bahkan hingga laju filtrasi glomerulus sebesar 60% pasien masih asimtomatik namun sudah terjadi peningkatan level urea dan kreatinin serum. Kelainan secara klinis dan laboratorium baru terlihat dengan jelas pada derajat 3 dan 4. Saat laju filtrasi glomerulus sebesar 30%, keluhan seperti badan lemah, mual, nafsu makan berkurang dan penurunan berat badan mulai dirasakan pasien. Pasien mulai merasakan gejala dan tanda uremia yang nyata saat laju filtrasi glomerulus kurang dari 30% (1).

2.1.2 Patofisiologi PGK

Patofisiologi PGK tergantung dari penyakit yang mendasari proses kerusakan dan penurunan fungsi ginjal. Meskipun demikian, kerusakan jaringan, inflamasi dan *scarring ensues* yang terjadi adalah sama. Gangguan kimia ataupun fisik yang mengganggu sel ginjal secara persisten akan mengaktifkan respon inflamasi dan fibrosis yang selanjutnya menghambat proses perbaikan sel. Kerusakan sel akan mengaktifasi respon yang merusak struktur nefron. Semakin progresif penyakit maka struktur nefron semakin banyak hilang dan digantikan oleh jaringan sikatrik. Kerusakan sel juga menyebabkan ketidakseimbangan inflamasi dan sitokin yang mengakibatkan kontraksi mesangial dan vaskuler sehingga terjadi penurunan GFR, degenerasi tubulus, dan *scarring* (16).

Gambar 1. Skema Patofisiologi PGK (17)



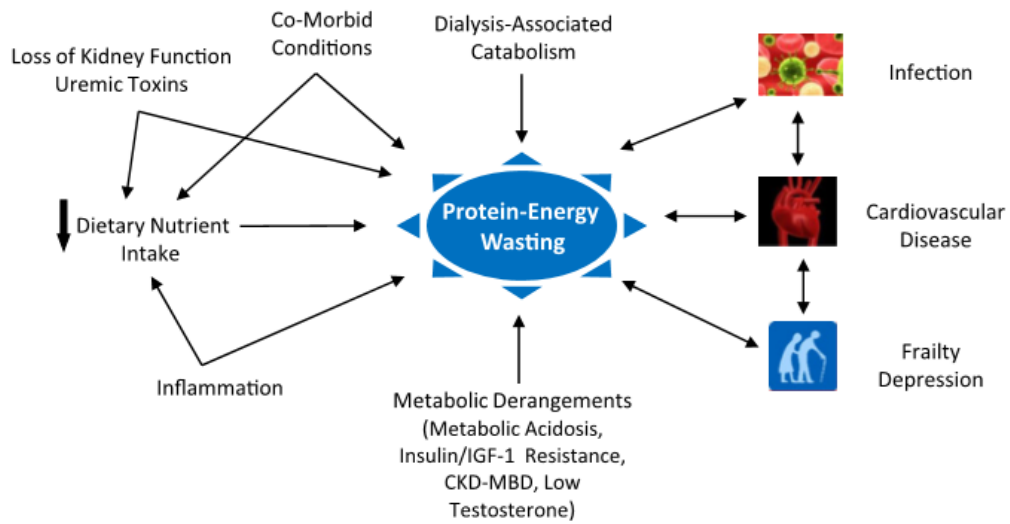
2.1.3 Komplikasi PGK yang Berhubungan dengan Nutrisi

2.1.3.1 *Protein Energy Wasting* pada PGK

Kekurangan energi protein (KEP) sangat lazim terjadi pada pasien dengan pemeliharaan hemodialisis dan sangat terkait dengan hasil klinis yang buruk pada pasien. Pembatasan diet, peningkatan katabolisme protein karena sitokin pro-inflamasi, anoreksia, toksik uremik dan asidosis metabolik serta berkurangnya hormon anabolik, berkontribusi terhadap kekurangan nutrisi secara kronis pada pasien hemodialisis (9).

Pasien PGK mengalami kehilangan jaringan otot dan lemak, malnutrisi dan terjadi proses inflamasi. Para ahli menyebut kondisi ini dengan berbagai istilah diantaranya malnutrisi uremik, *uremic (renal) cachexia*, *protein-energy malnutrition*, *malnutrition-inflammation atherosclerosis syndrome* atau *malnutrition-inflammation complex syndrome*. Sebagai upaya untuk menyeragamkan terminologi mengenai kondisi tersebut, maka *The International Society of Renal Nutrition and Metabolism* (ISRNM) pada tahun 2008 merekomendasikan penggunaan istilah *protein-energy wasting* (PEW) (18).

Para ahli yang tergabung dalam ISRNM telah menyepakati definisi PEW merupakan suatu keadaan berkurangnya cadangan protein dan energi dalam tubuh (protein otot dan massa lemak). Abnormalitas tersebut seringkali berhubungan dengan terganggunya kapasitas fungsional terkait stres metabolik. Fenomena protein *wasting* dan energi *wasting* ini terjadi secara bersamaan dalam satu kejadian yang hanya terjadi pada pasien-pasien PGK (18; 19).



Gambar 2. Model konsep etiologi PEW pada PGK

Model konsep etiologi PEW pada PGK dan implikasi klinis secara langsung.

PEW merupakan hasil dari multipel mekanisme yang menetap akibat PGK, termasuk diantaranya undernutrisi, inflamasi sistemik, komorbiditas, gangguan hormonal, prosedur dialisis dan konsekuensi dari toksik uremik lainnya. PEW dapat menyebabkan infeksi, CVD, *frailty* dan depresi, sekaligus komplikasi tersebut dapat memperberat PEW (19).

Tabel 2. Penyebab PEW pada PGK (19)

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

2.1.3.2 Patofisiologi PEW

a. Undernutrisi dan anoreksia

Rendahnya asupan energi dan atau protein berhubungan dengan menurunnya parameter nutrisi secara bermakna seperti serum albumin dan meningkatnya risiko morbiditas dan mortalitas pada pasien dengan PGK stadium lanjut. Pembatasan asupan natrium, fosfat, kalium dan cairan harian disarankan

sebagai pencegahan komplikasi, tetapi terapi nutrisi akan lebih efektif jika termonitor secara baik untuk memastikan asupan nutrisi terpenuhi secara adekuat (20).

Berkurangnya selera makan juga turut berperan dalam tidak terpenuhinya kebutuhan energi dan protein, sehingga berkontribusi terhadap memburuknya kualitas hidup. Prevalensi berkurangnya selera makan pada pasien *End Stage Renal Disease* (ESRD) dilaporkan antara 35 - 50% (20).

Menurunnya asupan makan secara spontan terjadi akibat menurunnya fungsi ginjal secara progresif, dan penurunan tersebut berhubungan dengan terakumulasinya derivat nitrogen toksik uremik. Faktor-faktor yang mempengaruhi asupan makan tidak hanya adanya gangguan metabolik, tetapi juga adanya abnormalitas saluran cerna (20).

Kurangnya asupan energi merupakan hasil dari berkurangnya sekresi insulin, yang distimulasi glukoneogenesis dari glikogen dan mobilisasi asam lemak, hal ini berperan dalam menurunnya laju metabolisme basal. Massa otot terpelihara sebagai hasil dari sensitivitas insulin dan asupan protein yang dapat ditoleransi dengan baik paling sedikit 0,55 g/kgBB/hari (20).

Berbeda halnya dengan serum prealbumin dan albumin dapat meningkat waktu paruhnya, tetapi konsentrasinya tidak berubah walaupun ada pembatasan asupan energi dan protein (20).

b. Hipermetabolisme

Meningkatnya *Resting Energy Expenditure* (REE)

REE pada pasien PGK pada umumnya normal tetapi meningkat sekitar 12 - 20% selama proses hemodialisis atau ketika ada komorbid diabetes yang tidak terkontrol, hiperparatiroidisme berat dan penyakit-penyakit kardiovaskuler. Meningkatnya REE seringkali juga diperburuk dengan menurunnya aktivitas fisik, yang pada akhirnya akan menurunkan *Total Energy Expenditure* (TEE) (20).

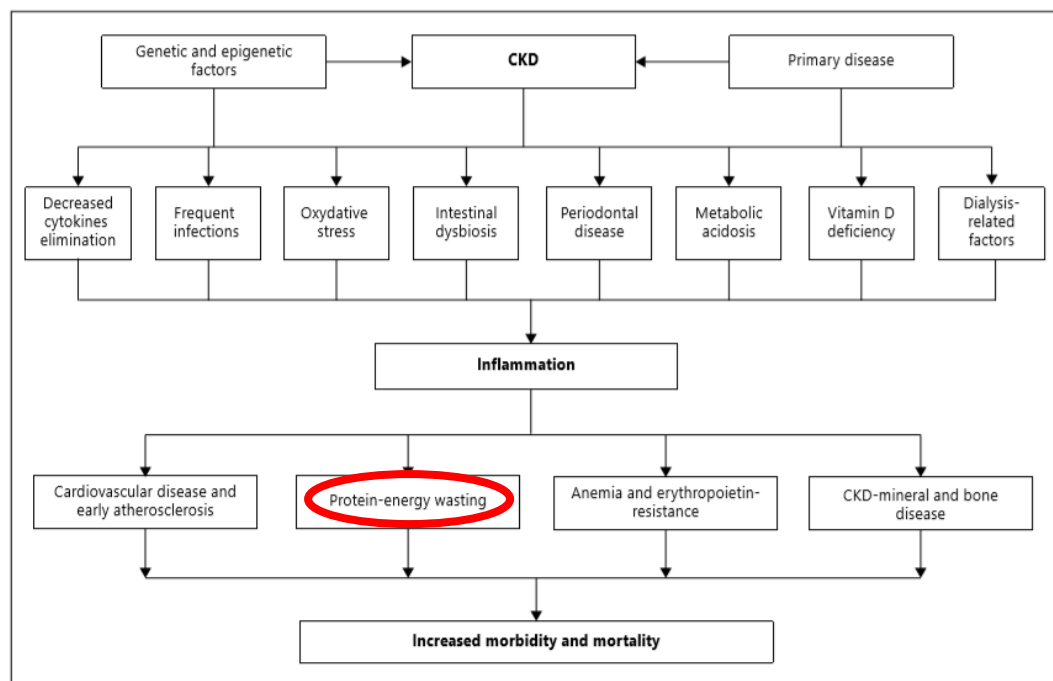
Inflamasi yang persisten

Inflamasi yang persisten menginduksi resistensi insulin di otot melalui aktivasi oksidasi NADPH intraseluler dan respon inflamasinya berhubungan dengan peningkatan REE. Inflamasi menyebabkan turunnya level serum albumin dan berkurangnya sintesis serta waktu paruh serum albumin. Peningkatan stres oksidatif yang disebabkan inflamasi berhubungan dengan resistensi insulin otot, *wasting* otot dan penyakit aterosklerosis (20).

Marker inflamasi dan produksi sitokin proinflamasi telah dilaporkan meningkat pada kondisi yang berhubungan dengan hilangnya massa otot, termasuk PGK. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa tingginya level interleukin (IL)-6 berperan dalam hilangnya protein otot akibat inflamasi yang diinduksi oleh perubahan sinyal IL-6 hasil interaksi dengan protein fase akut seperti serum Amyloid A, yang bertujuan memperbaiki sinyal *insulin-like growth factor* (IGF)-1 melalui aktivasi transkripsi 3. Pada keadaan uremik otot skeletal, IL-6 juga terkait

dengan peningkatan aktivitas caspase-3 sebagai tahap awal dari hilangnya protein otot (20).

Tumor necrosis factor (TNF)-related merupakan induktor lemah suatu apoptosis (TWEAK), yaitu sejumlah golongan TNF yang terikat pada reseptornya, Fn14, dimana memegang peranan dalam memberi alur sinyal regulasi *Nuclear factor kappa* rantai pendek yang mempercepat aktivasi sel B (NF-κB) dan kaskade apoptosis, serta interaksi yang bermakna antara TWEAK dan IL-6 yang ditengarai terlibat dalam prediktor mortalitas dan berkurangnya kekuatan otot pada pasien-pasien hemodialisis (20).



Gambar 3. Penyebab dan konsekuensi inflamasi pada PGK (8)

2.1.3.3 Diagnosis PEW

Kriteria diagnosis PEW yang disepakati oleh ISRNM terdiri dari 4 kriteria, yaitu indikator biokimia, penurunan berat badan (berkurangnya lemak tubuh), berkurangnya massa otot dan rendahnya asupan protein dan energi (19).

Tabel 3. Kriteria klinis untuk diagnosis PEW pada PGK (19)

1. Serum chemistry
Serum albumin < 3.8 g 100 ml ⁻¹ (Bromcresol Green) ^a
Serum prealbumin (transthyretin) < 30 mg 100 ml ⁻¹ (for maintenance dialysis patients only; levels may vary according to GFR level for patients with CKD stages 2–5) ^a
Serum cholesterol < 100 mg 100 ml ^{-1a}
2. Body mass
BMI < 23 ^a
Unintentional weight loss over time: 5% over three months or 10% over six months
Total body fat percentage < 10%
3. Muscle mass
Muscle wasting: Reduced muscle mass 5% over three months or 10% over six months
Reduced mid-arm muscle circumference area ^a (reduction > 10% in relation to the fiftieth percentile of reference population)
Creatinine appearance ^d
4. Dietary intake
Unintentional low DPI < 0.80 g kg ⁻¹ day ⁻¹ for at least two months ^a for dialysis patients or < 0.6 g kg ⁻¹ day ⁻¹ for patients with CKD stages 2 – 5
Unintentional low dietary energy intake (DEI) < 25 kcal kg ⁻¹ day ⁻¹ for at least two months ^a
At least three out of the four listed categories (and at least one test in each of the selected category) must be satisfied for the diagnosis of kidney disease–related PEW. Optimally, each criterion should be documented on at least three occasions, preferably two-to-four weeks apart.
Dietary energy intake (DEI), dietary protein intake (DPI), nPCR normalized protein catabolic rate, and nPNA normalized protein nitrogen appearance,
a. Not valid if low concentrations are due to abnormally great urinary or gastrointestinal protein losses, liver disease, or cholesterol-lowering medicines
b. A lower BMI might be desirable for certain Asian populations; weight must be edema-free mass, for example, post-dialysis dry weight
c. Measurement must be performed by a trained anthropometrist
d. Creatinine appearance is influenced by both muscle mass and meat intake
e. Can be assessed by dietary diaries and interviews, or by protein intake by calculation of normalized protein equivalent of total nitrogen appearance (nPNA or nPCR), as determined by urea kinetic measurements

2.1.3.4 Evaluasi PEW

Pelevelan status nutrisi sering tidak diperhatikan di banyak pusat dialisis, padahal pelevelan status nutrisi secara berkala dengan metode sederhana bisa memberikan dampak yang menguntungkan bagi pasien. Karena itu harus menjadi bagian dari tindak lanjut pasien dialisis dan mendasar untuk mencegah, mendiagnosis, dan melakukan tatalaksana PEW. Deteksi dini dan manajemen PEW memainkan peran penting dalam mengurangi komplikasi dan kematian pada pasien hemodialisis (21).

Menurut *Kidney Disease/Dialysis Outcomes and Quality Initiative* (K/DOQI) (National Kidney Foundation, 2002), pelevelan status nutrisi pada pasien PGK dengan pemeliharaan hemodialisis harus dibuat dengan mengintegrasikan parameter klinis, biokimia dan antropometri. Pengukuran antropometri meliputi pengukuran indeks massa tubuh, massa tubuh bebas lemak, tebal lipatan kulit, lingkaran lengan atas (MAC) dan lingkaran otot lengan tengah (MAMC) (21).

Beberapa faktor, seperti berubahnya sintesis protein, over hidrasi, berkurangnya asupan protein, malabsorpsi dan kehilangan protein (seperti pada Sindrom Nefrotik) akan mempengaruhi konsentrasi albumin serum, dengan demikian menyebabkan hipoalbuminemia sebagai penanda PEW. Transferrin, dengan waktu paruh 7 - 8 hari, meningkatnya risiko defisiensi zat besi, sementara penurunannya menunjukkan kelebihan zat besi atau inflamasi. Dibandingkan dengan albumin serum, transferin serum lebih sensitif sebagai marker status nutrisi (karena waktu paruh yang pendek) dan sebagai *pool* protein viseral (21).

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, 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 (22).

Penilaian serial status nutrisi pada pasien PGK dapat dilakukan melalui beberapa alat penilaian, termasuk diantaranya *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 tersebut bermanfaat menjadi prediktor luaran pada pasien PGK (20).

GNRI diusulkan untuk penilaian dan evaluasi status nutrisi karena metode evaluasi lainnya menggunakan beberapa penilaian subjektif dan memerlukan staf terlatih agar didapatkan hasil yang konsisten, selain itu metode lain agak memakan waktu dan kurang praktis. GNRI menggunakan metode yang lebih sederhana dalam menilai status nutrisi hanya didasarkan pada 3 parameter objektif yaitu berat badan, tinggi badan, dan level albumin serum, yang nilainya digunakan untuk menghitung indeks seperti rumus berikut: $GNRI = (14,89 \times \text{albumin g/dL}) + 41,7 \times (\text{berat badan} : \text{berat badan ideal})$ (20). Yamada et al, melaporkan temuan bahwa GNRI adalah alat yang berguna untuk menilai status nutrisi tidak hanya pasien geriatri tetapi juga pasien yang menjalani hemodialisis (23).

2.1.4 Level Albumin Dan Penyakit Ginjal Kronik

Serum albumin menggambarkan protein viseral, disintesis di hati dan disekresikan ke dalam *vascular space* untuk didistribusikan ke semua jaringan tubuh (24). Albumin memainkan peran dalam pemeliharaan homeostasis dan keseimbangan antara tekanan osmotik dan tekanan hidrostatis dalam pembuluh darah (25; 26). Serum albumin juga memiliki banyak fungsi fisiologis, termasuk mengikat banyak zat yang berbeda, seperti hormon, ion dan obat-obatan, fungsi antiinflamasi dan sifat antioksidan (26). Studi yang berkembang telah membuktikan bahwa hipoalbuminemia disebabkan oleh asupan energi atau protein yang tidak

memadai, gangguan sintesis hati, penurunan penyerapan usus, peningkatan katabolisme jaringan, atau peningkatan kehilangan (27). Lebih lanjut dijelaskan bahwa level serum albumin, hingga batas tertentu, bisa mencerminkan tingkat inflamasi dan stres oksidatif pada kondisi inflamasi persisten seperti pada PGK. Pada pasien PGK, hipoalbuminemia dapat meningkatkan risiko morbiditas (25) dan mortalitas (28).

Faktor-faktor yang mengatur serum albumin serupa antara individu dengan dan tanpa PGK diantaranya pengurangan dalam laju filtrasi glomerulus tidak dengan sendirinya, menjadi predisposisi hipoalbuminemia. Individu dengan hipoalbuminemia dan PGK tahap lanjut memiliki waktu paruh serum albumin plasma dan tingkat degradasi yang serupa dengan individu yang sehat dan bahkan mungkin tingkat sintesis albumin yang lebih tinggi. Pasien dialisis juga menunjukkan tingkat sintesis dan *turnover* albumin yang sama. Namun, kondisi lain yang menyertai PGK sangat mempengaruhi sintesis albumin. Di antaranya adalah asidosis metabolik kronis dan inflamasi akibat penyakit yang menyertai. Oleh karena itu, terlepas dari keadaan yang sangat jarang di mana asupan protein makanan minimal, hipoalbuminemia pada PGK terutama disebabkan oleh faktor *nondietary* (29).

2.2 Eosinofil

Hitung jenis eosinofil di perifer telah lama dijadikan sebagai marker objektif terhadap suatu reaksi alergi atau adanya infestasi parasit. Baru akhir-akhir ini diketahui bahwa jumlah eosinofil di perifer juga berperan dalam regulasi sel-sel

imun yang terlibat dalam presentasi dan modulasi limfosit, sel *mast* dan neutrofil (14).

2.2.1 Biologi Granulosit Eosinofil

Eosinofil dapat melintasi jaringan ekstrasvaskuler dan terlibat dalam berbagai reaksi imunologi yang terkait dengan imunitas bawaan. Prekursor eosinofil berdiferensiasi di dalam sumsum tulang dalam merespon sitokin yang berbeda, seperti IL-3, *granulocyte-macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF) dan terutama IL-5 sebelum eosinofil transit dari sirkulasi darah masuk ke organ diantaranya timus, limpa, limfonodus, uterus dan saluran cerna (12).

Eosinofil menghasilkan dan menyimpan molekul bioaktif yang berbeda-beda, seperti *eosinophil peroxidase* (EP), *eosinophil cationic proteins* (ECP), dan *major basic protein* (MBP) di dalam granulanya. Beberapa kondisi yang memfasilitasi sel T *helper* 2 (Th2) dan aktivasi sitokin menginduksi eosinofil mengeluarkan molekul-molekul tersebut dengan efek lanjutan tampak pada jaringan yang terlibat. MBP memberikan efek sitotoksik pada jaringan sampai sel-sel. ECP merupakan suatu ribonuklease dengan aktivitas antiviral dan EP turut terlibat dalam produksi *reactive oxygen species* (ROS) untuk melawan patogen ekstraseluler. Pengeluaran molekul bioaktif lainnya seperti leukotrien C4, *platelet activating factor* dan efek mediasi prostaglandin pada tonus sel otot halus, permeabilitas vaskuler, agregasi platelet dan kemotaksis menghasilkan perubahan, regulasi dan perbaikan inflamasi. Eosinofil juga memproduksi dan mensekresi DNA *traps* yang bisa jadi ikut terlibat dalam melawan berbagai patogen (12).

2.2.2 Fisiologi Eosinofil

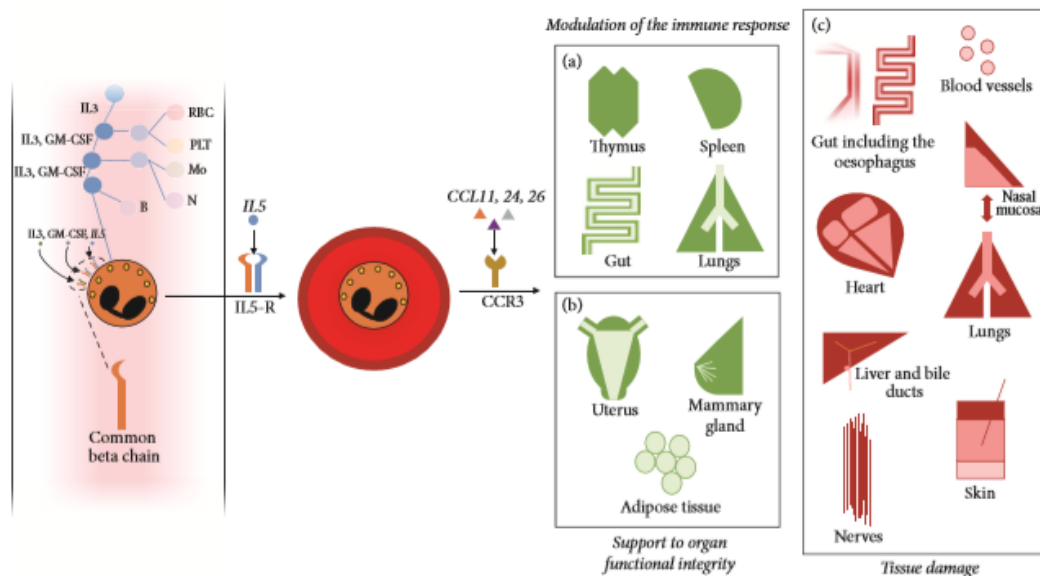
Sejak pertama kali diidentifikasi, fungsi eosinofil menjadi suatu perhatian dan kontroversi. Dibandingkan dengan makrofag dan neutrofil, eosinofil memiliki fungsi fagosit yang lemah dan telah lama diketahui hanya sebagai sel efektor *nonreplicating* yang berperan utama dalam pembersihan infeksi parasit melalui pengeluaran protein eksositik *eosinophil granule-derived* serta berperan dalam respon maladaptif pada asma dan reaksi alergi (30).

Dalam beberapa tahun terakhir baru diketahui bahwa eosinofil juga berperan di akhir dari jalur inflamasi dan serangkaian kompleks sitokin dan kemokin yang melampaui mediator yang mengatur sistem imun seperti sel T (30).

Dinamisasi eosinofil di dalam tubuh manusia. Perkembangan dan maturasi eosinofil terjadi di sumsum tulang, rata-rata selama 1 minggu dibawah ekspos prekursor myeloid terhadap IL-3, GM-CSF dan IL-5. Pada tahap akhir, terjadi proses penting lainnya yaitu diferensiasi eosinofil dan migrasi ke dalam sirkulasi darah. Selanjutnya IL-5 sebagai sitokin utama yang menjaga keberlangsungan eosinofil di sirkulasi dan jaringan, mencegah apoptosis serta mendukung aktivasi sel. Progenitor dari CD34+ yaitu *innate lymphoid cells (ILC) -2*, *Th2 lymphocytes*, varian *natural killer Tcells*, dan sel mast adalah sumber utama IL-5. Sebagai tambahan, IL-5 dapat dikeluarkan oleh eosinofil melalui mekanisme autoparakrin. Kemokin yang terlibat diantaranya CCL11, CCL24, dan CCL26 (dikenal dengan istilah eotaxin 1, 2, dan 3) berperan dalam rekrutmen eosinofil ke dalam jaringan dalam waktu 8 - 12 jam pertama sejak dikeluarkan dari sumsum tulang. Reseptor

kemokin CCR3 memegang peran penting dalam hal *binding* pada ketiga eotoksin sama halnya dengan agen pro-inflamasi lainnya CCL5, CCL7, dan CCL13 (31).

Secara fisiologis, eosinofil dapat ditemukan pada beberapa organ, dimana fungsinya sangat luas dalam peran homeostasis. Level basal eosinofil teregulasi oleh aktivitas ILC2 yang merespon terhadap perubahan asupan energi dan ritme sirkadian. Eosinofil menginfiltrasi organ limfoid primer dan sekunder seperti timus, limfonodi dan limpa serta *Peyer's patches* dalam intestinal, kemungkinan membantu dalam maturasi dan deportasi sel imun lainnya. Eosinofil mendorong sel plasma bertahan di dalam sumsum tulang dan intestinal untuk memastikan respon keseimbangan fisiologis antara *T-helper* dan *T-regulatory* di intestinal dan paru. Selanjutnya eosinofil dapat membentuk karakteristik respon imun dengan menyerupai *antigen presentation*, berfungsi sebagai imunomodulator dengan mendukung fungsi integritas organ non-limfoid, seperti jaringan adiposa (yang mengontrol toleransi glukosa untuk mencegah obesitas) dan mempersiapkan optimalisasi perkembangan kelenjar mammae. Eosinofil juga ditemukan di uterus yang sehat, walaupun dalam hal ini peran *putative homeostatic* masih belum jelas. Pada akhirnya, eosinofil dapat menghasilkan beberapa *growth factors* yang secara potensial berkontribusi dalam proses perbaikan jaringan (31).



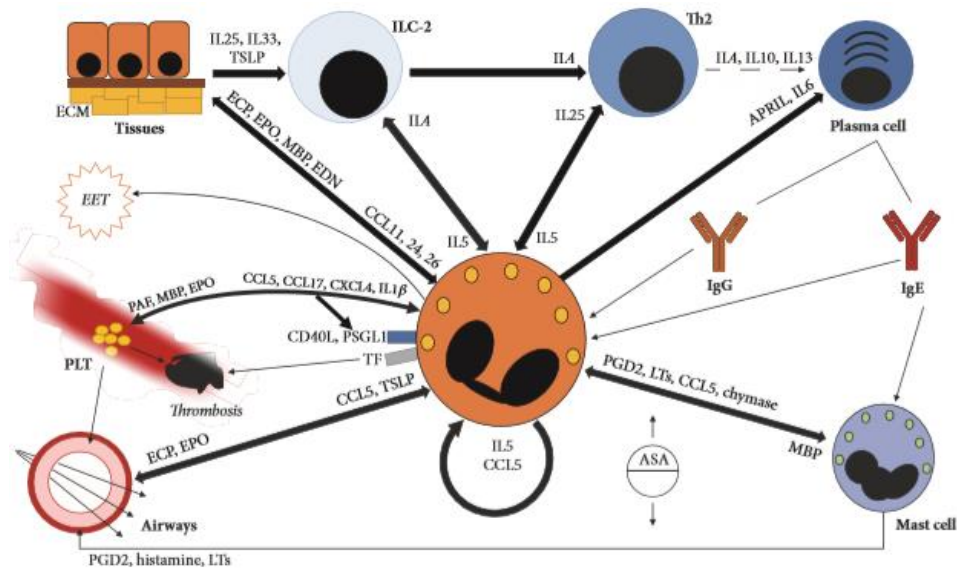
Gambar 4. Dinamisasi eosinofil (31)

Eosinofil berdiferensiasi di dalam sumsum tulang melalui stimulasi IL-3, GM-CSF, dan IL-5, dimana terikat secara bersama dengan reseptor rantai beta. IL-5 berperan penting pada tahap akhir maturasi eosinofil di sumsum tulang. (a) integritas fungsi organ (b). Jaringan lain seperti jantung, intestinal termasuk esofagus, saluran respirasi, kulit, hati dan kantung empedu serta sistem saraf pusat dan perifer adalah beberapa target infiltrasi eosinofil pada masa inflamasi. (c). Eosinofil juga mendorong terjadinya inflamasi intravaskuler dan dapat mencetuskan terjadinya kaskade koagulasi.

Peningkatan jumlah eosinofil di sirkulasi baik secara primer maupun sekunder, akibat induksi proses inflamasi tampak dari ekspresi eotaksin, IL-5, atau *chemoattractants* lainnya (termasuk diantaranya *anaphylatoxins* C3a dan C5a) yang menyebabkan migrasi inflamasi eosinofil menuju jaringan nonfisiologis. Pada skenario ini, mediasi sel limfosit T dan sel *mast* merekrut eosinofil. Sebagai tambahan ILC-2, yang berperan pada sebagian besar perekrutan eosinofil secara

fisiologis dapat berbeda dengan eosinofil di lokasi inflamasi yang berada dalam keadaan patologis (31).

Jantung merupakan salah satu target organ untuk inflamasi eosinofil, dimana eosinofil yang terlibat sekitar lebih dari sepertiga pasien dengan *eosinophilic granulomatosis with polyangiitis* (EGPA) dan lebih dari setengah pasien lainnya dengan HES. Lebih lanjut pada pemeriksaan autopsi miokardial menunjukkan 0,5% terjadi infiltrasi eosinofil pada beberapa kasus. Studi lainnya melaporkan mekanisme eosinofil di jaringan dalam kondisi inflamasi sistemik masih belum jelas. Kerusakan IFN γ , Th-17, atau respon NK-*dependent* diakui sebagai faktor potensial yang berperan. Beberapa jaringan lainnya seperti kulit, mukosa esofagus, saluran bilier dan sistem saraf pusat ataupun perifer dan pembuluh darah mungkin dapat menjadi target patologis infiltrasi eosinofil pada berbagai penyakit. Saluran respirasi atas dan bawah juga sering menjadi target persebaran eosinofil selama masa inflamasi. Dalam keadaan ini, bukti yang konsisten menunjukkan adanya keterkaitan patogenik-klinis antara penyebab terjadinya eosinofilia inflamasi di mukosa hidung dan sinus serta paru, dengan munculnya keseluruhan proses penyakit di saluran respirasi. *Thymic stromal lymphopoeitin* (TSLP) merupakan *chemoattractant* eosinofil yang penting dalam saluran respirasi (31).



Gambar 5. Interaksi eosinofil dengan sel dan jaringan (31)

2.2.3 Eosinofilia pada Penyakit Ginjal

Keterlibatan ginjal dalam kasus *Hypereosinophilic Syndrome* masih sangat sedikit dan terkait dengan mekanisme idiopatik. Dilaporkan kurang dari 50 kasus HES dengan keterlibatan ginjal. Komplikasi klasik HES diantaranya *Loeffler's endocarditis* yang memiliki karakteristik gagal jantung yang progresif disertai *endomyocardial fibrosis* akibat infiltrasi eosinofil dan provokasi kerusakan organ sekunder oleh karena sumbatan tromboemboli pembuluh besar maupun kecil. Secara umum semua sistem organ dapat terpengaruh oleh HES. Pada studi retrospektif analisis kasus HES termasuk primer dan sekunder terdapat sebesar 69% presentasi di kulit yang menjadi manifestasi tersering, diikuti dengan paru sebesar 44%, gastrointestinal 38% dan jantung 20%. Sementara itu laporan dalam bentuk artikel menunjukkan keterlibatan ginjal dalam kasus HES idiopatik sebesar 0 - 36%. Manifestasi HES pada ginjal seringkali terlambat, sebagian besar tromboemboli

atau ateroemboli. *Eosinophilic interstitial nephritis* menggambarkan pola patologis yang paling umum terjadi, diikuti dengan *membranous nephropathy* (MN) walaupun jarang dilaporkan, dan bentuk lain dari *glomerulonephritis*, *thrombotic microangiopathies* (TMA), gangguan elektrolit dan adanya kristal *Charcot–Leyden* sebagai manifestasi yang terkait HES (12).

Tabel 4. Ringkasan kondisi eosinofilia yang berhubungan dengan penyakit ginjal (12)

Category	Kidney Disease	% with Renal Involvement	% with PBE	Exclude
a. Hypersensitivity reactions	AIN	100%	App. 22% [19,20]	ATN
	DRESS	11–57% [21,22]	52–95% [23]	
b. Autoimmune disease	EGPA	App. 26%; Higher prevalence (up to 51.4%) with ANCA-positivity [24,25]	100%; Typically, >1500/μL abs. and >10% rel.; Eosinophilic activity may occasionally be organ-limited without blood eosinophilia [26]	MPA, GPA, HES _r , aspirin-exacerbated respiratory disease, eosinophilic pneumonia, allergic bronchopulmonary aspergillosis, parasitic diseases, allergic conditions, Gleich syndrome, IgG4-RD, diffuse fasciitis with eosinophilia, eosinophilia-myalgia syndrome, eosinophilic myositis, cryoglobulinemic vasculitis, IgA vasculitis
	SLE	app. 50% [27]	<5% [28]	
c. Vascular disease	TMA	App. 77% overall (depending on subtype) [29]	Very rare (number not known)	
	CES	app. 92% [30]	14–71% [31,32]	
d. Other	Kimura's disease	12–18% [33]	100% [34]	ALHE
	TINU syndrome	100%	app. 17% [35]	Sarcoidosis, Sjögren syndrome, SLE, TB
	IgG4-RD	10–15% [36]	app. 30% [36–38]	HES, AAV, malignancies, autoimmune disorders, DI-AIN, MN
e. CKD & RRT	CKD		number not known	
Dialysis	HD-associated eosinophilia		app. 5% (2012) [39], up to 39% in the 1970s [40]	
	PD-associated eosinophilia		<10% (2007) [41], up to 60% in the 1980s [42]	
Kidney transplant	Acute allograft rejection		20–36% (≥4% eosinophils) [43]	(DI-)JAIN, <i>Strongyloides</i> hyperinfection
	<i>Strongyloides</i> superinfection		app. 34% [44]; 67% of pretransplant patients with chronic <i>Strongyloides</i> infection [45]	
f. Renal cell carcinoma			Very rare (number not known)	IgG4-RKD

2.3 Hubungan Level Eosinofil dan Inflamasi pada PGK

Studi Diskin, *et al* tahun 2011 melaporkan terdapat banyak asosiasi pada peningkatan eosinofil pasien-pasien yang mendapatkan pelayanan konsultasi dibidang nefrologi, tetapi sedikit sekali yang berhubungan dengan insiden alergi atau kondisi uremia pada PGK, justru lebih banyak berhubungan dengan kejadian penyakit vaskuler akibat inflamasi (30).

Studi Tariq, *et al* tahun 2019 menemukan bahwa eosinofilia pada pemeriksaan darah tepi dapat menjadi indikator kerusakan ginjal. Severitas dari marker eosinofil tersebut dapat memprediksi kerusakan interstisial yang ireversibel dimasa yang akan datang, mirip dengan penggunaan CRP sebagai marker klinis yang standar untuk penanda inflamasi dan aterosklerosis (15).

Dalam studi kohort nasional berskala besar pada pasien hemodialisis di Amerika Serikat, eosinofilia derajat ringan tidak jarang terjadi pada pasien hemodialisis dan juga dihubungkan dengan risiko mortalitas yang lebih rendah. Sementara hitung jenis eosinofil yang rendah maupun yang tinggi dikaitkan dengan peningkatan risiko semua penyebab mortalitas, risikonya secara signifikan lebih buruk pada pasien dengan hitung jenis eosinofil yang rendah, khususnya pada pasien dengan EOC 150 sel / IL selama 6 bulan pertama setelah inisiasi hemodialisis juga dikaitkan dengan risiko kematian yang lebih tinggi, di mana risiko kematian lebih buruk pada pasien yang EOC-nya menurun. Studi lainnya dengan data tentang marker inflamasi dan komorbiditas terkait inflamasi diperlukan untuk mengkonfirmasi hasil tersebut. Penelitian lebih lanjut juga diperlukan untuk memahami patofisiologi yang mendasari hubungan ini dan level EOC serta

perubahannya sebagai penanda prognostik untuk kelangsungan hidup pasien setelah dimulainya hemodialisis (14).

Sebagai gambaran umum, terjadinya inflamasi dan berbagai sitokin maupun substansi yang terlibat dalam proses terjadinya tahap akhir PGK adalah suatu rangkaian yang kompleks. Akan tetapi prediksi sederhana dari eosinofilia dapat memperkirakan kondisi inflamasi yang terjadi (15), dalam hal ini akan dihubungkan dengan status nutrisi pasien, yaitu kejadian malnutrisi akibat inflamasi.