

SKRIPSI
DESEMBER 2020

**HUBUNGAN ANTARA RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DENGAN NILAI
GLOMERULAR FILTRATION RATE (GFR) PADA PASIEN PENYAKIT
GINJAL KRONIK**



Oleh:

Gabrielle Natasha Sutanto
C011171515

Pembimbing:

Dr. Fitriani Mangarengi, Sp.PK (K)

**DISUSUN SEBAGAI SALAH SATU SYARAT UNTUK
MENYELESAIKAN STUDI PADA PROGRAM STUDI
PENDIDIKAN DOKTER FAKULTAS KEDOKTERAN**

UNIVERSITAS HASANUDDIN

2020



**HUBUNGAN ANTARA RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DENGAN NILAI
GLOMERULAR FILTRATION RATE (GFR) PADA PASIEN PENYAKIT
GINJAL KRONIK**

**Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin
Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat
Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran**

Gabrielle Natasha Sutanto
C011171515

Pembimbing :

Dr. Fitriani Mangarengi, Sp.PK (K)

**UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN MAKASSAR**

2020



HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar akhir di Departemen Patologi Klinik
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan judul :

**“HUBUNGAN ANTARA RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DENGAN NILAI
GLOMERULAR FILTRATION RATE (GFR) PADA PASIEN PENYAKIT
GINJAL KRONIK”**

Hari, Tanggal : **Senin, 14 Desember 2020**

Waktu : **15.30 WITA – Selesai**

Tempat : **Virtual melalui Zoom Meeting ID 937 818 4597**

Makassar, 14 Desember 2020

Dr. Fitriani Mangarengi, Sp.PK (K)

NIP. 196302231990032003



HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi

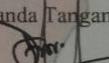
HUBUNGAN ANTARA RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DENGAN NILAI
GLOMERULAR FILTRATION RATE (GFR) PADA PASIEN PENYAKIT GINJAL
KRONIK

Disusun dan Diajukan Oleh

Gabrielle Natasha Sutanto
C011171515

Menyetujui

Panitia Penguji

No.	Nama Penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1.	dr. Fitriani Mangarengi, Sp.PK(K)	Pembimbing	1. 
2.	Dr.dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp. PK	Penguji 1	2. 
3.	Dr.dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes, Sp.PK (K)	Penguji 2	3. 

Mengetahui

Wakil Dekan
Bidang Akademik, Riset, dan Inovasi
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

Ketua Program Studi
Sarjana Kedokteran
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin


Dr. dr. Brian Kris, M.Kes
NIP. 08711031998021001


Dr. dr. Sitti Rafiah, M.Si.
NIP. 196805301997032001



DEPARTEMEN PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

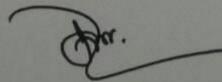
2020

TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK

Judul Skripsi :

“HUBUNGAN ANTARA RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DENGAN NILAI
GLOMERULAR FILTRATION RATE (GFR) PADA PASIEN PENYAKIT
GINJAL KRONIK”

Makassar, 14 Desember 2020



dr. Fitriani Mangarengi, Sp.PK(K)

NIP. 196302231990032003

v



Optimized using
trial version
www.balesio.com

v

LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA

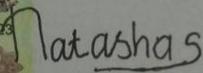
Yang bertanda tangan dibawah ini, saya:

Nama : Gabrielle Natasha Sutanto
NIM : C011171515
Tempat & tanggal lahir : Bekasi, 03 Juli 1999
Alamat Tempat Tinggal : Jalan Angsana 1 No. 5D, Duri Kepa, Jakarta Barat
Alamat email : gabrielle_natasha_s@yahoo.com
Nomor HP : 081617333666

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi dengan judul "Hubungan Antara Rasio Neutrofil Limfosit Dengan Nilai Glomerular Filtration Rate (GFR) Pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik" adalah hasil karya saya. Apabila ada kutipan atau pemakaian dari hasil karya orang lain baik berupa tulisan, data, gambar, atau ilustrasi baik yang telah dipublikasi atau belum dipublikasi, telah direferensi sesuai dengan ketentuan akademis.

Saya menyadari plagiarisme adalah kejahatan akademik, dan melakukannya akan menyebabkan sanksi yang berat berupa pembatalan skripsi dan sanksi akademik lainnya. Pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya

Makassar, 14 Desember 2020

Yang Menyatakan,

Gabrielle Natasha Sutanto
C011171515

METERAI
TEMPEL
58A12AHF782164023
6000
ENAM RIBURUPIAH



KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan ke Tuhan Yang Maha Esa, karena telah memberikan rahmat dan karunia-Nya sehingga skripsi yang berjudul “Hubungan Antara Rasio Neutrofil Limfosit dengan Nilai *Glomerular Filtration Rate (GFR)*” ini dapat berjalan dengan baik dan lancar/

Penulis menyadari bahwa skripsi ini tidak dapat diselesaikan tanpa bantuan dari pihak lain. Maka dari itu, penulis ingin menyampaikan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Tuhan YME sumber segala hal selama penulisan ini, sumber pengetahuan utama, sumber inspirasi, sumber kekuatan, serta sumber sukacita yang telah memberikan berkat dan serta karya-Nya yang agung sepanjang hidup penulis, khususnya dalam proses penyelesaian skripsi ini.
2. Kedua orang tua penulis yang telah mendukung dan mendoakan agar penyusunan skripsi ini terselesaikan dengan baik.
3. Rektor Universitas Hasasnuddin yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk belajar, meningkatkan ilmu pengetahuan, serta menambah keahlian.
4. Dekan dan seluruh dosen Fakultas Kedokteran Universitas Hadaunddin yang telah memberikan ilmu dan motivasi untuk menjadi dokter yang baik
5. dr. Fitriani Mangarengi, Sp. PK (K) sebagai dosen pembimbing yang telah memberikan koreksi dan bimbingan sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.
6. Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes, Sp.PK (K) selaku dosen penguji proposal dan skripsi yang telah meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan dan saran demi perbaikan proposal dan skripsi penulis.
7. Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK selaku dosen penguji skripsi yang telah meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan dan saran demi perbaikan skripsi penulis.



8. dr. Kartika Paramita, Sp.PK selaku dosen penguji proposal yang telah meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan dan saran demi perbaikan proposal penulis.
9. Seluruh dosen dan staf bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar yang telah sabar membimbing dan membantu penulis dalam menyelesaikan segala aspek administrasi di bagian Patologi Klinik untuk penyelenggaraan ujian proposal dan skripsi ini.
10. Teman-teman angkatan 2017 (Vitreous) yang telah membantu penulis dalam dukungan moral hingga menyelesaikan skripsi ini.
11. Teman-teman terdekat, terutama Liani Elisabeth Enggy dan Leony Octavia, yang sudah penulis anggap sebagai saudara sendiri serta selalu ada dalam suka maupun duka penulis selama menjalani kehidupan perkuliahan, termasuk dalam penyusunan skripsi ini.
12. Pihak lain yang membantu penyelesaian proposal dan skripsi ini yang tidak dapat disebut satu per satu.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih memiliki banyak kesalahan dan kekurangan. Oleh karena itu, kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan demi perbaikan di masa mendatang. Semoga skripsi ini dapat memberikan inspirasi dan pengetahuan bagi pembaca, serta berguna di kemudian hari.

Makassar, Desember 2020

Penulis



Optimized using
trial version
www.balesio.com

DAFTAR ISI

LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
ABSTRAK	xv
ABSTRACT.....	xvi

BAB I PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	4
1.3. Tujuan.....	4
1.4. Manfaat Penelitian	5
1.4.1. Manfaat Teoritis	5
1.4.2. Manfaat Praktis.....	5

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Ginjal	6
2.1.1. Proses Filtrasi pada Glomerulus	6
2.1.2. Glomerular Filtration Rate (GFR)	7
Penyakit Ginjal Kronik.....	11
2.2.1. Definisi	11
2.2.2. Epidemiologi.....	11



2.2.3. Etiologi dan Faktor Risiko.....	13
2.2.4. Patofisiologi.....	15
2.2.5. Gambaran Klinis.....	19
2.2.6. Klasifikasi.....	19
2.2.7. Penatalaksanaan.....	20
2.3. Rasio Neutrofil Limfosit.....	21
2.3.1. Neutrofil.....	21
2.3.1.1. Definisi.....	21
2.3.1.2. Nilai Normal.....	21
2.3.1.3. Cara Kerja.....	21
2.3.2. Limfosit.....	22
2.3.2.1. Definisi.....	22
2.3.2.2. Nilai Normal.....	22
2.3.2.3. Cara Kerja.....	23
2.3.3. Rasio Neutrofil Limfosit.....	24
2.3.3.1. Definisi.....	24
2.3.3.2. Rumus dan Nilai Normal.....	25
2.3.3.3. Kekurangan.....	26

BAB III KERANGKA KONSEPTUAL HIPOTESIS PENELITIAN

3.1. Kerangka Teori.....	27
3.2. Kerangka Konsep.....	27
3.3. Hipotesis.....	28



BAB IV METODE PENULISAN

4.1. Jenis Penulisan.....	29
4.2. Sumber Data	29
4.3. Seleksi Studi	30
4.4. Alur Penulisan	31

BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN

5.1. Hasil.....	32
5.2. Pembahasan	38

BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN

6.1. Kesimpulan.....	50
6.2. Saran	50

DAFTAR PUSTAKA	51
-----------------------------	-----------

LAMPIRAN

Lampiran 1. Tabel Referensi 10 Jurnal	57
Lampiran 2. Biodata Diri Penulis	60



Daftar Tabel

Tabel 2.1	Klasifikasi Penyakit Ginjal Kronik menurut GFR	19
Tabel 5.1	Tabel Hasil Pencarian Studi	32
Tabel 5.2	Karakteristik klinis dan laboratorium dari populasi studi pada penelitian Okyay et al.	39
Tabel 5.3	Korelasi antara NLR dengan marker inflamasi pada penelitian Okyay et al.	39
Tabel 5.4	Parameter inflamasi pada pasien PGK dengan dan tanpa hipertensi	40
Tabel 5.5	Demografik dan Data Biokemis dari Grup Studi pada penelitian Yilmaz et al.	41
Tabel 5.6	Korelasi antara NLR dengan data lain pada penelitian Yilmaz et al.	41
Tabel 5.7	Karakteristik klinis pada subjek NLR rendah dan NLR tinggi pada penelitian Yoshitomi et al.	42
Tabel 5.8	Hubungan antara NLR dengan parameter klinis pada penelitian Yoshitomi et al.	42
Tabel 5.9	Karakteristik demografik dasar pada partisipan C-STRIDE menurut Nilai NLR pada penelitian Yuan, et al.	43
Tabel 5.10	Penelitian laboratorium dari variabel yang diukur pada kedua grup eGFR pada penelitian Sevcencan dan Ozkan	44
Tabel 5.11	Demografik dan Parameter Laboratorium pada penelitian Kahraman et al	45
Tabel 5.12	Korelasi antara NLR dengan variable lain pada penelitian Kahraman et al	46



Tabel 5.13 Karakteristik dari Populasi Diabetes dengan NLR Awal pada Penelitian Azab et al	46
Tabel 5.14 Parameter Biokemis dari Populasi Studi Pada penelitian Gupta et al	48
Tabel 5.15 Korelasi antara NLR dengan parameter lain pada penelitian Gupta et al	49



Daftar Gambar

Gambar 2.1	Cockcroft – Gault Formula	9
Gambar 2.2	MDRD <i>Study Equation</i>	9
Gambar 2.3	CKD-EPI	10
Gambar 2.4	Prevalensi PGK Menurut Provinsi	12
Gambar 2.5	Prevalensi PFK Menurut Karakteristik – Usia, Jenis Kelamin, dan Tempat Tinggal	12
Gambar 2.6	Prevalensi PGK Menurut Karakteristik – Tahapan Pendidikan dan Pekerjaan	13
Gambar 2.7	Proporsi Pernah/Sedang Cuci Darah yang Pernah Didiagnosis PGK Menurut Provinsi	13
Gambar 2.8	Patofisiologi PGK	16
Gambar 2.9	Patofisiologi <i>Diabetic Nephropathy</i>	18
Gambar 2.10	Rumus Rasio Neutrofil Limfosit	25
Gambar 2.11	NRL Stress-o-Meter	25
Gambar 3.1	Kerangka Teori	27
Gambar 3.2	Kerangka Konsep	27
Gambar 4.1	Alur Penulisan	31



Gabrielle Natasha Sutanto (C011171515)

dr. Fitriani Mangarengi, Sp.PK(K)

Hubungan Antara Rasio Neutrofil Limfosit Dengan Nilai *Glomerular Filtration Rate (GFR)* Pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik

ABSTRAK

Latar Belakang: Penyakit ginjal kronik biasanya terdiagnosis saat sudah di stadium yang berat. Faktor risiko penyakit ini seperti diabetes, hipertensi, obesitas, dll dapat menyebabkan inflamasi, yang berdampak pada aliran darah untuk filtrasi ginjal. Kerusakan ini dapat dinilai dengan perhitungan *glomerular filtration rate*, yang akan digunakan untuk menilai progresifitas dari penyakit ginjal kronik. Rasio neutrofil limfosit adalah suatu marker inflamasi yang bisa digunakan sebagai indikator inflamasi sistemik yang terjadi. Semakin lama inflamasi yang terjadi, semakin tinggi nilai rasio neutrofil limfositnya, dan semakin berat juga stadium penyakit ginjal kronik yang dideritanya.

Tujuan: Melihat apakah ada hubungan antara rasio neutrofil limfosit dengan nilai *glomerular filtration rate (GFR)* pada pasien penyakit ginjal kronik.

Metode: *Literature Review* ini disusun menggunakan metode studi pustaka dengan mengumpulkan jurnal yang valid dengan kriteria inklusi dan eksklusi.

Hasil: Didapatkan *positive correlation* antara rasio neutrofil limfosit dengan biomarker inflamasi seperti CRP, fibrinogen, dan neutrofil dan didapatkan *negative correlation* antara rasio neutrofil limfosit dengan eGFR.

Kesimpulan: Rasio neutrofil limfosit dapat menggambarkan keadaan inflamasi yang rata dapat dijadikan sebuah marker untuk melihat derajat keparahan penyakit ginjal kronik lewat GFR nya.



Key: inflamasi, rasio neutrofil limfosit, *glomerular filtration rate*, penyakit ginjal kronik

Gabrielle Natasha Sutanto (C011171515)
dr. Fitriani Mangarengi, Sp.PK(K)

The Relationship between Neutrophil Lymphocyte Ratio and Glomerular Filtration Rate (GFR) in Chronic Kidney Disease Patients

ABSTRACT

Background: Chronic Kidney Disease is usually diagnosed at later stage. The risk factors, like hypertension, diabetes mellitus, obesity, etc, can cause chronic inflammation, where it can impact the blood flow in the kidney. This damage can be assessed using glomerular filtration rate, where the score can determine the progressivity of the chronic kidney disease. Neutrophil lymphocyte ratio is an inflammatory marker that can be used as a systemic inflammation indicator. The longer the inflammation happens, the higher the neutrophil lymphocyte ratios and the more severe the stage of the chronic kidney disease.

Aim: To see if there is a relationship between the neutrophil lymphocyte ratio and the glomerular filtration rate on chronic kidney disease patients.

Methods: This Literature Review is made by collecting valid journals that meet the inclusion and exclusion criteria.

Results: The studies show that there is a positive correlation between the neutrophil lymphocyte ratio and biomarkers for inflammation like CRP, fibrinogen, and neutrophils. The studies also show that there is a negative correlation between the neutrophil lymphocyte ratio and the GFR.

Conclusion: The neutrophil lymphocyte ratio can represent the inflammatory status and can also be a possible marker for the progressivity of chronic kidney disease through the glomerular filtration rate.



I: inflammation, Neutrophil Lymphocyte Ratio, Glomerular Filtration Rate, kidney disease

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Ginjal adalah salah satu organ yang penting dalam tubuh, karena memiliki banyak fungsi. Ginjal adalah organ penting yang berfungsi menjaga komposisi darah dengan mencegah menumpuknya limbah dan mengendalikan keseimbangan cairan dalam tubuh, menjaga level seperti sodium, potasium, dan fosfat tetap stabil, serta memproduksi hormon dan enzim yang membantu dalam mengendalikan tekanan darah, serta membuat sel darah merah dan menjaga tulang tetap kuat (InfoDATIN Kementerian Kesehatan RI, 2017).

Fungsi ginjal secara umum adalah untuk memfiltrasi sekitar 200 liter cairan sehari dari darah di ginjal sehingga toksin-toksin, sisa-sisa metabolisme, dan ion berlebih bisa diekskresikan sementara zat-zat yang masih esensial bagi tubuh tetap disimpan (Ogobuiro, 2020). Ginjal menyaring sekitar 120-150 liter darah, dimana penyaringnya disebut nefron dan jumlah ada sekitar sejuta setiap ginjal. Nefron ini terdiri dari glomerulus dan tubulus (InfoDATIN Kementerian Kesehatan RI, 2017). Pada dasarnya, urin dibentuk dari 3 proses utama, yaitu filtrasi di glomerulus, reabsorpsi oleh tubulus, dan sekresi oleh tubulus. Pada filtrasi, darah mengalir masuk ke glomerulus dimana sekitar 20% dari plasma yang masuk akan tersaring. Salah satu yang dapat menyebabkan terjadinya penyaringan ini adalah laju filtrasi

erulus, atau *glomerular filtration rate* (GFR) (Sherwood, 2013).



Nilai GFR yang normal adalah lebih 90 mL/min/1,73 m², dimana kurang lebih 120-150 liter darah tersaring dan hasil akhirnya adalah 1-2 liter urin. Penyakit Ginjal Kronik (PGK) merupakan keadaan dimana menurunnya GFR menjadi kurang dari 60 ml/min/1.73m² selama lebih dari 3 bulan (Bakris & Bomback, 2011).

Berdasarkan *Centers For Disease Control and Prevention* (CDC), 30 juta orang atau sekitar 15% orang dewasa di Amerika Serikat mempunyai penyakit ginjal kronik. Sebagian besar orang (96%) yang mempunyai kerusakan pada ginjal atau yang mengalami penurunan ringan pada fungsi ginjalnya tidak menyadari bahwa mereka mempunyai penyakit ginjal kronis. Didapatkan juga bahwa PGK lebih banyak diderita oleh wanita dibandingkan laki-laki (16% vs 13%) (CDC, 2017).

Berdasarkan Riskedas, PGK di Indonesia mempunyai 2 penyebab terbesar, yaitu hipertensi (dengan prevalensi menurut Sirkenas 2016 adalah 32,4%) dan diabetes (dengan prevalensi menurut Riskedas 2013 6,9% naik menjadi 8,5% pada Riskedas 2018). Sedangkan prevalensi penyakit ginjal kronik naik, dari 2% (Riskedas 2013) menjadi 3,8% (Riskedas 2018) (Kemenkes, 2018). Ini menunjukkan bahwa adanya peningkatan penderita penyakit ginjal kronik yang cukup signifikan.

Penyakit ini biasa diawali oleh adanya etiologi atau faktor risiko (hipetensi, diabetes, penyakit kardiovaskular, obesitas, riwayat keluarga, usia lebih dari 60

1, ras, penyebab lain seperti penyakit ginjal polikistik, glomerulonephritis, 2 *kidney injury*, penyakit autoimun, kanker pada ginjal), yang lama kelamaan t menyebabkan inflamasi di pembuluh darah ginjal. Inflamasi yang lama ini



dapat menyebabkan mekanisme kompensasi dan luka, sehingga memberikan efek penurunan GFR pada pasien PGK (Wong, Eric).

Pada awal mekanisme inflamasi, leukosit pertama yang direkrut ke daerah inflamasinya adalah monosit, lalu neutrofil. Neutrofil mempunyai *pattern recognition receptors* (PPRs) dengan reseptor untuk *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs). Inflamasi yang terjadi pada PGK biasanya tidak disebabkan oleh invasi patogen asing, tapi akibat kerusakan dari jaringan. PPRs pada neutrofil tidak hanya mengenali PAMPs, tapi juga *damage-associated molecules* (DAMPs) yang dikeluarkan pada kematian sel non-apoptosis. DAMPs berkontribusi pada inflamasi steril, terutama bila secara kimiawi (seperti oksidasi atau penyebab lain yang dipicu oleh stress pada kematian sel (Caielli, 2012). Stress tersebut juga dapat menekan produksi limfosit pada sumsum tulang, sehingga menurunkan kadar limfosit dalam darah (Zhao, 2020).

Beberapa faktor yang dapat berkontribusi pada inflamasi di PGK adalah seperti peningkatan sitokin pro-inflamasi, infeksi kronis, stres oksidatif, dan asidosis. Beberapa marker inflamasi seperti C-Reactive Protein (CRP) dan interleukin-6, diidentifikasi sebagai biomarker dan prediktor independen dalam inflamasi sistemik pada PGK. Mediator-mediator ini menstimulasi sel-sel endotel pada glomerulus, menyebabkan kerusakan sel tersebut dan meningkatkan produksi matriks ekstraselular yang mendorong terjadinya hipertensi pada glomerulus, sis, dan *scarring* ginjal. Mekanisme seperti ini lama-kelamaan akan menghambat aliran filtrasi di ginjal, sehingga menyebabkan penurunan GFR (Zhao, 2020).



Rasio neutrofil limfosit banyak digunakan dalam penelitian sebagai marker inflamasi pada kanker dan penyakit jantung, yang dapat membantu memprediksi prognosis dari penyakit atau pengobatan terhadap penyakit tersebut (Lee, Jeong Soo, *et al.*, 2018). Nilai neutrofil pada rasio neutrofil limfosit menandakan keadaan inflamasi yang terjadi dalam tubuh, sementara nilai limfosit menandakan status nutrisi (Zhao, 2020).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Altunoren dengan judul “*Does neutrophil to lymphocyte ratio really predict chronic kidney disease progression*”, ia mengambil kesimpulan bahwa rasio neutrofil limfosit bisa digunakan untuk memprediksi apakah penyakit ginjal kronik yang diderita akan memberat di kemudian hari, walau tidak 100% dapat digunakan sebagai prediktor. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk melihat apakah ada hubungan antara rasio neutrofil limfosit dengan beratnya penyakit ginjal kronik yang diderita oleh pasien, dimana berat atau tidaknya dapat dinilai dari nilai laju filtrasi glomerulus.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang masalah diatas, maka rumusan masalah yang diajukan adalah bagaimana hubungan antara rasio neutrofil limfosit dengan nilai *Glomerular Filtration Rate* (GFR) pada pasien penyakit ginjal kronik.

1.3. Tujuan

Untuk mengetahui hubungan antara rasio neutrofil limfosit dengan nilai *erular filtration rate* (GFR) pada pasien penyakit ginjal kronik.



1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Menambah wawasan dan pengetahuan di bidang kesehatan terutama yang berkaitan dengan rasio neutrofil limfosit, nilai GFR, dan hubungan keduanya pada pasien penyakit ginjal kronik.

1.4.2. Manfaat Praktis

Penelitian ini dapat dijadikan sebagai salah satu sumber informasi untuk menambah ilmu, membagi ilmu, dan untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai hubungan antara rasio neutrofil limfosit dengan nilai GFR pada pasien penyakit ginjal kronik



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Ginjal

2.1.1. Proses Filtrasi pada Glomerulus

Darah masuk ke ginjal lewat arteri renalis dan masuk ke nefron, dimana nefron adalah unit fungsional atau unit terkecil di dalam ginjal. Di dalam nefron, plasma darah akan disaring oleh glomerulus, dimana dilakukan filtrasi pada Kapsul Bowman (sekitar 125 mL filtrat glomerulus terbentuk setiap menit, atau 180 L setiap hari). Cairan yang difiltrasi harus melewati 3 lapisan : 1) dinding kapiler glomerulus, 2) membrana basalis, dan 3) lapisan dalam kapsula Bowman. Lapisan-lapisan ini berfungsi untuk menahan eritrosit dan protein plasma, sementara tetap memperbolehkan air dan zat-zat ukuran molekul lebih kecil dalam darah untuk melewati lapisan tersebut. Bila terdapat albumin dalam urin (albuminuria), hal ini menandakan adanya gangguan pada muatan negatif di lapisan membran basal, sehingga membrannya akan bersifat lebih permeabel terhadap albumin meskipun tidak ada perubahan ukuran pada pori-pori kapiler (Sherwood, 2013).

Pada proses filtrasi di glomerulus, tidak ada energi yang dikeluarkan untuk terjadinya perpindahan zat. Perpindahan zat terjadi akibat adanya gaya yang menginduksi, yaitu gaya fisik (tekanann darah kapiler glomerulus, tekanan osmotik koloid plasma, dan tekanan hidrostatis kapsula Bowman) dan laju filtrasi glomerulus (Sherwood, 2013).

Tekanan darah di dalam kapiler glomerulus adalah tekanan cairan yang dihasilkan dari darah yang ada di dalam kapiler glomerulus (tekanan rata-ratanya adalah 55 mmHg), dan dipengaruhi oleh kekuatan kontraksi jantung serta kekuatan resistensi terhadap aliran darah yang ditimbulkan oleh arteriol aferen dan eferen (dimana ukuran arteriol aferen lebih besar dibandingkan dengan ukuran arteriol eferen). Tekanan yang cukup tinggi



ini membuat gaya yang mendorong terjadinya filtrasi di glomerulus (Sherwood, 2013).

Dikarenakan protein plasma tidak dapat melewati kapsula Bowman, maka konsentrasi H₂O di kapsula Bowman lebih tinggi daripada di kapiler glomerulus, dan sebaliknya konsentrasi protein plasma lebih tinggi di kapiler glomerulus daripada di kapsula Bowman. Ini menyebabkan akan terjadi osmosis, dimana pelarut (dalam hal ini H₂O) akan berusaha pindah ke tempat yang konsentrasinya terlarutnya (atau dalam hal ini protein plasma) lebih tinggi lewat membran permeabel (dalam hal ini membran glomerulus), sehingga terjadi keseimbangan konsentrasi pelarut pada kedua sisi, sehingga akan menyebabkan adanya gerakan melawan filtrasi glomerulus (sekitar 30mmHg). Tekanan osmosis ini disebut dengan tekanan osmotik koloid plasma (Sherwood, 2013).

Gaya fisik selanjutnya adalah tekanan hidrostatis kapsula Bowman, dimana tekanan ini dihasilkan oleh cairan yang ebrada pada bagian awal tubulus, dengan kekuatan sekitar 15 mmHg. Tekanan ini merupakan tekanan yang melawan filtrasi glomerulus, karena cenderung mendorong cairan keluar dari kapsula Bowman (Sherwood, 2013).

Ketiga gaya fisik ini menghasilkan suatu ketidakseimbangan antara yang mendorong dan melawan terjadinya filtrasi glomerulus. Jumlah kekuatan tekanan yang mendorong filtrasi adalah 55 mmHg, sementara jumlah kekuatan tekanan yang melawan filtrasi adala 45 mmHg. Perbedaan ini disebut tekanan filtrasi neto, dengan kekuatan tekanan mendorong filtrasi 10 mmHg. (Sherwood, 2013)

2.1.2. Glomerular Filtration Rate (GFR)

Glomerular Filtration Rate (GFR) adalah nilai yang menggambarkan kecepatan aliran plasma dari glomerulus ke kapsula Bowman dalam waktu yang spesifik dan menjadi tolak ukur utama dalam menilai fungsi ginjal (Daniel P. Kaufman, 2020). Berdasarkan *National Kidney Foundation*, GFR



digunakan sebagai alat untuk menilai fungsi ginjal karena GFR setara dengan total kecepatan filtrasi dari seluruh nefron di ginjal yang masih berfungsi (Sherwood, 2013).

Nilai GFR tidak hanya dipengaruhi oleh tekanan filtrasi neto, tapi juga luas permukaan glomerulus yang bisa digunakan untuk filtrasi, dan seberapa permeabel membran glomerulus tersebut. Normalnya, plasma yang masuk ke glomerulus berjumlah sekitar 20% dari total plasma yang masuk, akan disaring pada tekanan filtrasi neto 10 mmHg, dan menghasilkan 180L filtrat glomerulus setiap hari, dengan rincian rata-rata 125mL/menit untuk laki-laki dan 160 mL filtrat glomerulus dengan rincian rata-rata 115 mL/menit pada wanita setiap hari (Sherwood, 2013).

Perubahan pada nilai GFR menurut *National Kidney Foundation* sangat penting karena dapat: 1) mendeteksi apakah ada penyakit ginjal, 2) mengetahui tingkat keparahan penyakit ginjal tersebut, 3) membantu dalam pengambilan keputusan terhadap diagnosis, prognosis, dan pengobatan, 4) dan mengetahui progres dari penderita penyakit ginjal kronik.

Rumus-rumus yang dapat digunakan untuk menghitung GFR:

1. Formula Cockcroft-Gault

National Kidney Foundation dalam artikel *Cockcroft-Gault Formula* dan Christopher M. Florkowski (2011) mengatakan bahwa rumus Cockcroft-Gault merupakan rumus pertama yang dapat memprediksi *creatinine clearance* berdasarkan usia, berat, dan kreatinin plasma (Gambar 2.1). Data yang digunakan untuk membuat rumus ini diambil dari sebagian besar laki-laki yang sedang di rawat inap, semua dengan penyakit ginjal kronik, sehingga tidak mempunyai nilai kreatinin standar. Oleh karena itu, rumus ini sudah tidak digunakan lagi karena hasil yang diberikan kurang akurat.



$$\text{Creatinine clearance (ml/minute)} = \frac{(140 - \text{age (year)}) \times \text{weight (kg)}}{72 \times \text{serum creatinine (mg/dL)}} \quad (\times 0,85 \text{ if female})$$

Gambar 2.1 Cockcroft – Gault Formula

2. MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*)

Florkowski (2011) mengatakan bahwa MDRD berasal dari *multicentre trial* yang mengevaluasi efek dari diet restriksi protein dan tekanan darah kontrol dari penyakit ginjal pada 1628 pasien dengan penyakit gagal ginjal kronik, dengan tujuan meningkatkan prediksi GFR dari plasma creatinine. Tetapi karena rumus MDRD diambil dari data-data pasien PGK, maka rumus ini tidak dapat digunakan untuk orang sehat, dan hanya tervalidasi pada pasien dengan *diabetic kidney disease*, penerima transplantasi ginjal, dan ras Afrika-Amerika dengan *non-diabetic kidney disease*.

Rumus dibawah ini didesain untuk laboratorium yang nilai kreatininnya menggunakan standardiasi IDMS (*isotope-dilution mass spectrometry*).

$$\text{eGFR} = 175 \times (\text{S}_{\text{cr}})^{-1.154} \times (\text{age})^{-0.203} \times 0,742 \text{ (female)} \times 1.212 \text{ (black)}$$

eGFR = estimated glomerular filtratrion rate (mL/min/1.73 m²)

S_{cr} = Standardized serum creatinine (mg/dL)

Age (years)

Gambar 2.2 MDRD Study Equation

3. CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration*)

Karena MDRD tidak dapat digunakan pada orang dengan fungsi ginjal yang normal, maka CKD-*Epidemiology Collaboration group* membuat suatu rumus yang memiliki tingkat akurasi sama dengan MDRD pada GFR <60 mL/min/1,73 m² dan juga akurasi yang lebih



baik pada nilai GFR yang lebih tinggi, sehingga mengurangi terjadinya overdiagnosis PGK dengan MDRD (Florkowski, 2011).

Ada 3 rumus CKD-EPI menurut *National Kidney Foundation*: 1) CKD-EPI *Creatinine Equation* (2009) (Gambar 2.3) merupakan metode yang direkomendasikan untuk menghitung eGFR pada orang dewasa, dengan nilai kreatinin lab sesuai dengan IDMS, 2) CKD-EPI *Creatinine-Cystatin Equation* (2012) digunakan untuk orang dengan massa otot yang ekstrim (body builder atau pasien yang muscle wasting) atau perbedaan pada diet makanannya, 3) CKD-EPI *Cystatin C Equation* (2012) digunakan sebagai tes konfirmasi untuk diagnosis PGK dengan hasil GFR mengalami penurunan dari rumus CKD-EPI *Creatinine Equation* atau tes skrining PGK pada orang dengan penurunan GFR tanpa albuminuria.

$$\mathbf{eGFR = 141 \times \min (S_{cr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max (S_{cr}/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{Age} \times 1,018 \text{ (if female)} \times 1,159 \text{ (if black)}}$$

eGFR : estimated glomerular filtration rate (mL/minute/1,73m²)
 S_{cr} : Standardized serum creatinine (mg/dL)
 κ : 0,7 (perempuan) atau 0,9 (laki-laki)
 α : -0,329 (perempuan) atau -0,411 (laki-laki)
 min : data yang diambil minimum dari S_{cr}/κ atau 1
 max : data yang diambil maximum dari S_{cr}/κ atau 1
 age : years

Gambar 2.3 CKD-EPI Creatinine Equation



2.2. Penyakit Ginjal Kronik

2.2.1. Definisi

Menurut *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*, penyakit ginjal kronik adalah:

1. Adanya abnormalitas pada struktur ginjal lebih dari 3 bulan yang ditandai dengan adanya albuminuria, abnormalitas pada sedimen urin, abnormalitas pada elektrolit dan cairan lain akibat gangguan pada tubulus ginjal, abnormalitas pada struktur yang dapat dilihat secara langsung dari *imaging* dan secara histologi, serta adanya riwayat transplantasi ginjal.
2. Adanya abnormalitas pada fungsi ginjal lebih dari 3 bulan yang ditandai dengan adanya penurunan GFR, yaitu $< 60 \text{ ml/min/1.73m}^3$

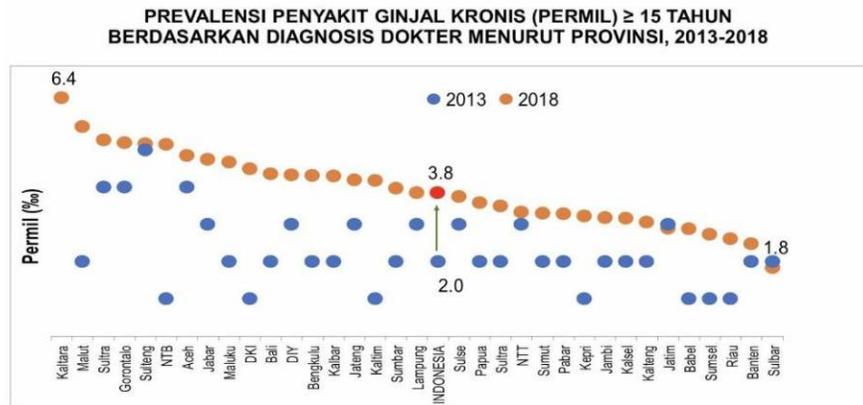
2.2.2. Epidemiologi

Sebuah artikel yang diterbitkan pada bulan November 2019 di jurnal *Kidney International* menyebutkan bahwa pada tahun 2016, PGK mendapatkan urutan ke-13 dari daftar penyebab kematian secara global, dan diprediksi akan naik menjadi penyebab ke-5 kematian paling banyak pada tahun 2040. Pada tahun 2010, ada 2,6 juta orang yang menerima pengobatan untuk ginjal dalam bentuk apapun, tapi yang meninggal karena kurangnya akses untuk dialisis dan transplantasi memiliki jumlah yang kurang lebih sama (2,6 juta).

Berdasarkan Riskesdas 2018, prevalensi PGK di Indonesia naik dari 2% menjadi 3,8% (lihat gambar 2.4). Prevalensi PGK meningkat seiring dengan bertambahnya umur, dengan peningkatan paling tinggi pada kelompok umur 65-74 tahun, dengan jumlah 8,23%. Prevalensi lebih tinggi terjadi pada laki-laki (4,17%), belum pernah sekolah (5,73%), dan tidak bekerja (4,76%) (lihat gambar 2.5 dan gambar 2.6). Sedangkan provinsi paling banyak yang pernah/sedang melakukan cui darah ada di

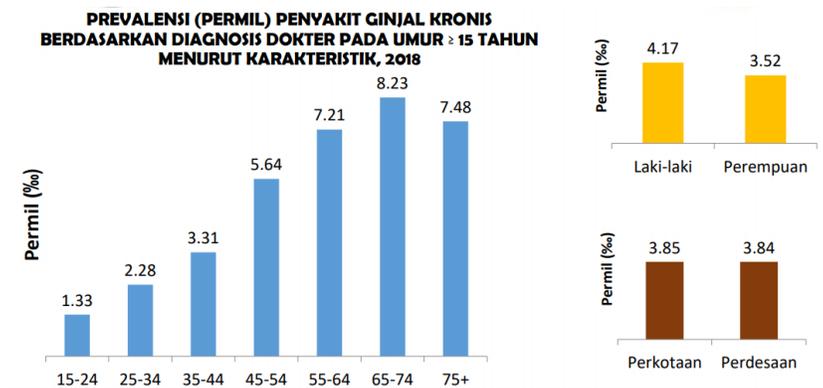


provinsi DKI Jakarta (38,7%), dengan reratanya seluruh provinsi adalah 19,3%.



Gambar 2.4 Prevalensi PGK Menurut Provinsi

(Sumber : Kemenkes, Riskesdas 2018)

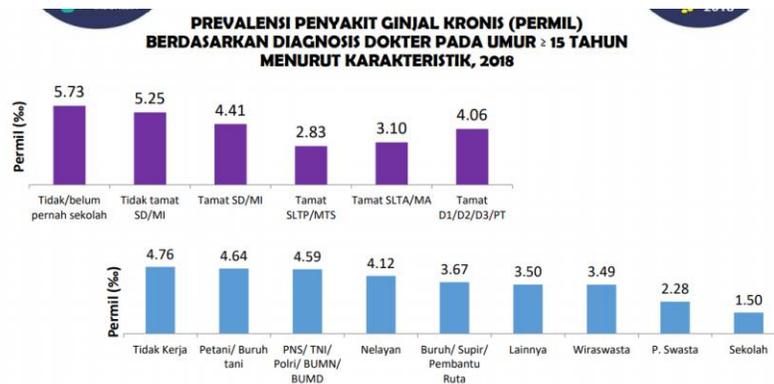


Gambar 2.5 Prevalensi PGK Menurut Karakteristik – Usia, Jenis

Kelamin, dan Tempat Tinggal

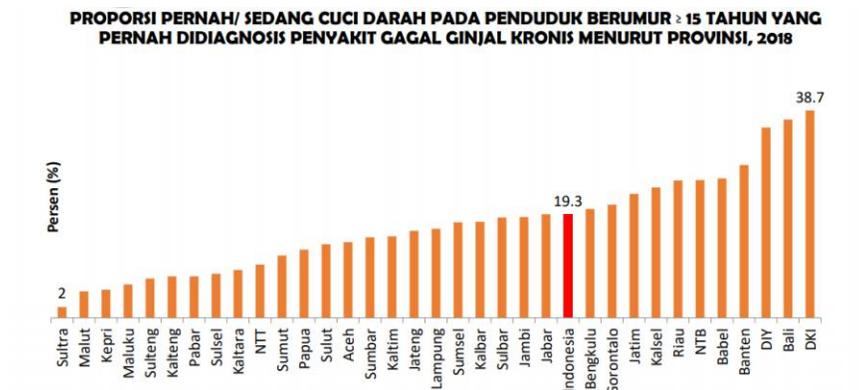
(Sumber : Kemenkes, Riskesdas 2018)





Gambar 2.6 Prevalensi PGK Menurut Karakteristik – Tahapan Pendidikan dan Pekerjaan

(Sumber : Kemenkes, Riskesdas 2018)



Gambar 2.7 Proporsi Pernah/Sedang Cuci Darah pada yang Pernah Didiagnosis PGK Menurut Provinsi

(Sumber : Kemenkes, Riskesdas 2018)

2.2.3. Etiologi & Faktor Risiko

National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases dan *American Kidney Fund* menyebutkan ada beberapa penyebab dan faktor risiko terjadinya PGK:

1. Diabetes

Diabetes adalah keadaan ketiga kandungan gula dalam pembuluh darah sangat banyak, melewati batas normal. Paparan gula berlebihan



dapat merusak pembuluh darah yang ada di ginjal, dan bila dibiarkan terus-menerus, maka pembuluh darahnya sudah sangat rusak sehingga tidak dapat memfiltrasi darah dengan baik.

Ketika ginjal menjadi rusak dan tidak dapat memfiltrasi lagi dengan baik, maka protein-protein yang masih dibutuhkan tubuh, seperti albumin, dapat masuk dan terbuang ke urin. Penyakit ginjal yang disebabkan oleh diabetes dinamakan *diabetic kidney disease*.

2. Hipertensi

Tekanan darah yang tinggi dapat merusak pembuluh darah yang ada di ginjal sehingga ginjal tidak dapat bekerja dengan baik, terutama dalam hal filtrasi dan membuang kelebihan cairan. Cairan yang tidak dapat dibuang akan masuk lagi ke pembuluh darah, sehingga dapat meningkatkan tekanan pembuluh darah yang sudah tinggi.

3. Penyakit Kardiovaskular

4. Obesitas

5. Riwayat keluarga

6. Berumur lebih dari 60 tahun

7. Ras Asia, Hispanik, *African-American*, atau *Native American*

8. Penyebab lain, seperti:

- a. Penyakit Ginjal Polikistik
- b. Glomerulonefritis
- c. *Acute Kidney Injury (AKI)*
- d. Penyakit autoimun
- e. Kanker pada ginjal

Berdasarkan *National Chronic Kidney Disease Fact Sheet 2017*, penyebab terbanyak penyakit gagal ginjal adalah diabetes (44%), diikuti oleh hipertensi (29%), penyebab lain (20%), dan penyebab lain yang tidak diketahui (7%). Sementara, di Amerika Serikat, sekitar 15% atau 30 juta orang diperkirakan mempunyai PGK, dimana 48% nya mempunyai



penyakit ginjal yang sangat parah, tapi tidak sedang dialysis dan bahkan tidak sadar mempunyai PGK. Sekitar 96% dengan kerusakan ginjal atau adanya pengurangan dari fungsi ginjal tidak menyadari bahwa ia sedang mengalami PGK.

PGK diperkirakan lebih umum dialami oleh wanita (16%) daripada laki-laki (13%).

2.2.4. Patofisiologi

Patofisiologi PGK tergantung pada penyakit awal yang mendasarinya. Pengurangan masa ginjal mengakibatkan hipertrofi struktural dan fungsional nefron yang tersisa sebagai upaya kompensasi, yang diperantarai oleh molekul vasoaktif seperti stoking dan *growth factors* yang mengakibatkan hiperfiltrasi yang diikuti oleh proses maladaptasi berupa sklerosis nefron yang progresif. Adanya peningkatan aksis renin-angiotensin-aldosteron intra renal juga ikut memberikan kontribusi terhadap terjadinya hiperfiltrasi, sclerosis, dan progresifitas tersebut (Sudoyo et al., 2009).

Pada penderita hipertensi, terjadi perubahan dari glomerulus dan pembuluh darah yang signifikan. Mekanisme kompensasi untuk melindungi pembuluh darah di ginjal dari tekanan sistolik yang tinggi adalah dengan mekanisme hipertrofik, atau terjadinya penebalan dinding pembuluh darah. Mekanisme kompensasi ini pertama berhasil, tapi lama kelamaan, dinding yang menebal mengakibatkan pengecilan diameter pembuluh darah, sehingga darah yang masuk ke ginjal menjadi sedikit. Akibat jangka panjangnya adalah bisa terjadi *global sclerosis*, dimana terjadi iskemik dan akhirnya kematian pada seluruh nefron, atau bisa juga terjadi *focal segmental sclerosis*, dimana terjadi pembesaran glomerular sebagai kompensasi dari hilangnya sebagian fungsi nefron. Perubahan yang terjadi ini dapat menyebabkan atrofi pada tubulus dan nefritis kronik. Dengan hilangnya nefron dan terjadi atrofi pada tubulus, maka ginjal tidak



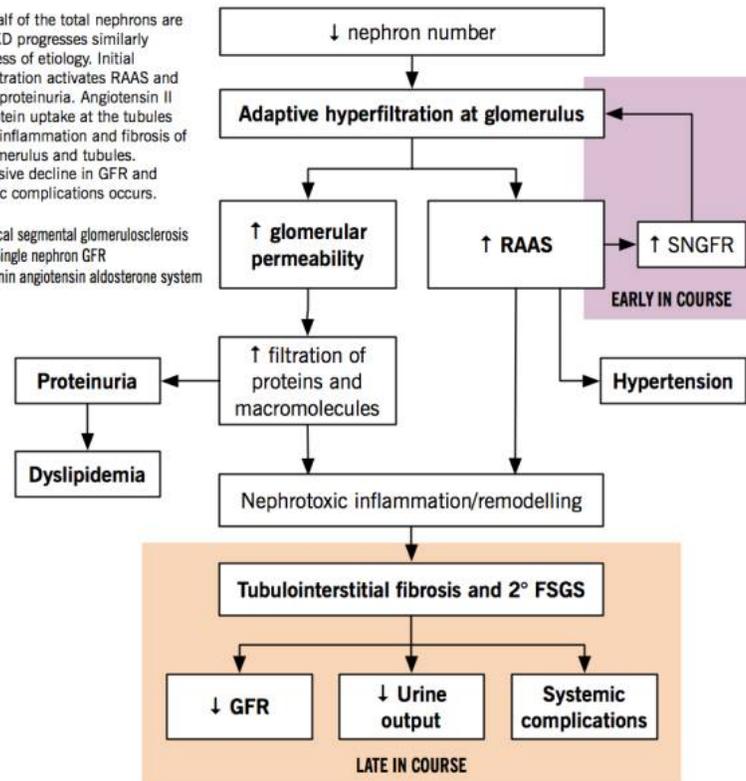
dapat mempertahankan GFR, sehingga terjadi penurunan GFR (penurunan GFR berbanding lurus dengan penurunan jumlah nefron yang masih dapat berfungsi) (Wong, Eric).

Pathogenesis of chronic kidney disease

Eric Wong

Once half of the total nephrons are lost, CKD progresses similarly regardless of etiology. Initial hyperfiltration activates RAAS and causes proteinuria. Angiotensin II and protein uptake at the tubules causes inflammation and fibrosis of the glomerulus and tubules. Progressive decline in GFR and systemic complications occurs.

FSGS Focal segmental glomerulosclerosis
SNGFR Single nephron GFR
RAAS Renin angiotensin aldosterone system



Gambar 2.8 Patofisiologi PGK

(Sumber : Wong, Eric. McMaster Pathophysiology)

PGK juga bisa disebabkan oleh glomerulonephritis, dimana kerusakan glomerular yang terjadi bisa lewat mekanisme non-inflamasi atau inflamasi. Beberapa contoh yang dapat menyebabkan glomerulonephritis adalah *systemic lupus erythematosus* (SLE), IgA nephropathy, *post-streptococcal glomerulonephritis* (GN), dan masih banyak lagi. Pada mekanis inflamasi, ditemukan bahwa adanya peran beberapa sistem komplemen seperti C5a lewat deposisi antibodi serta aktivasi dan



perekutan dari *polymorphonuclear cells* (PMNs), seperti neutrofil, makrofag/monosit, trombosit, dan sel T. Sel-sel ini menghasilkan oksidan dan protease-protease yang menyebabkan deposisi fibrin, kerusakan dinding kapiler, dan menyebabkan proteinuria (Wong, Eric).

Tidak seperti jaringan tubuh lain, reseptor dari *transmembrane glucose transporters* (GLUT) tidak memfasilitasi transport antar sel untuk glucose di ginjal. Sehingga pada penderita diabetes (*diabetic nephropathy*), penyebab utama terjadi PGK diduga diakibatkan oleh hiperglikemi kronik. Efek dari hiperglikemi kronik ini dimediasi oleh berbagai macam mekanisme:

1. *Glomerular Hyperfiltration*

Hiperfiltrasi terjadi akibat adanya dilatasi dari arteriol aferen, sehingga terjadi peningkatan GFR dan peningkatan aliran darah di ginjal. Dilatasi dari arteriol aferen ini disebabkan oleh beberapa hal:

- a. Hiperglikemi dan *insulin-like growth factor-1* (IGF-1) yang tinggi dihipotesiskan bahwa keduanya adalah penyebab peningkatan GFR
- b. Hiperfiltrasi dari glukosa menyebabkan terjadinya peningkatan dari *sodium-glucose transport* di tubulus proksimal, sehingga menyebabkan peningkatan transport sodium. Ini menyebabkan peningkatan volume darah, dimana GFR akan meningkat. Peningkatan reabsorpsi di tubulus proksimal juga dapat menyebabkan penurunan cairan yang ke tubulus distal, menyebabkan terjadinya *tubuloglomerular feedback* akibat dari sistem renin-angiotensin (RAAS), sehingga meningkatkan GFR juga.

2. Efek langsung dari hiperglikemi dan *Advanced glycosylation end products* (AGE)

Hiperglikemi dan AGE secara langsung menyebabkan produksi matriks mesangial, ekspansi sel, dan apoptosis. Keduanya juga menunjukkan dapat meningkatkan permeabilitas dari membrane basalis terhadap albumin, sehingga terdapat proteinuria.

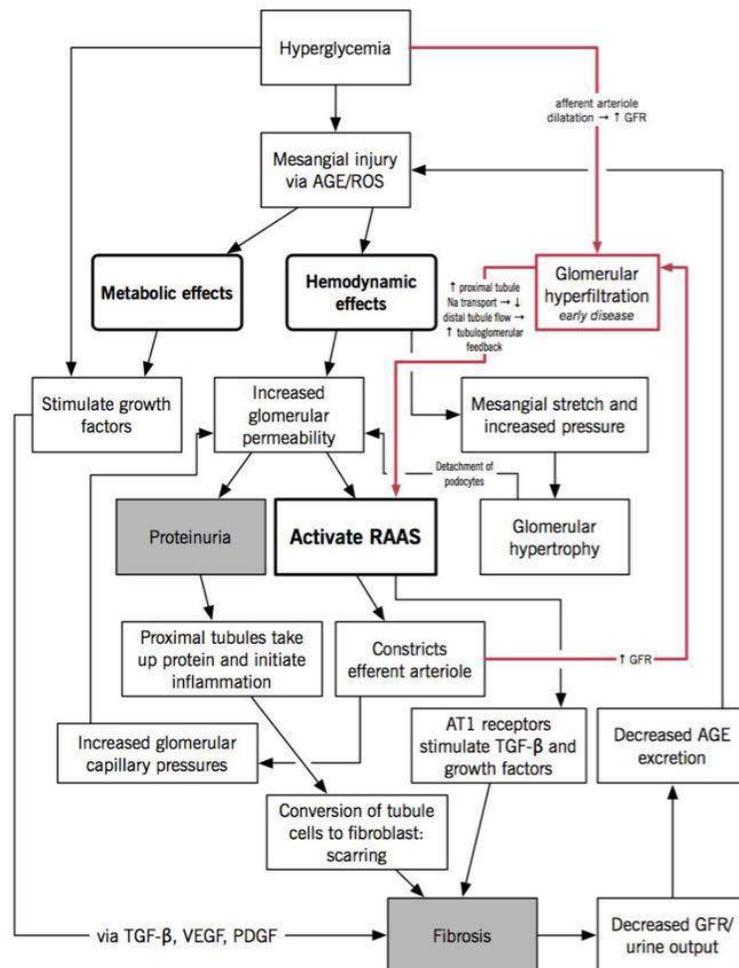


3. Sekresi dari sitokin

Elevasi dari *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *transforming growth factor beta* (TGF- β), dan protein profibrotic meningkatkan terjadinya kerusakan pada nefron, walau mekanismenya belum diketahui secara spesifik.

Pathophysiology of diabetic nephropathy

Eric Wong



Gambar 2.9 Patofisiologi *Diabetic Nephropathy*

(Sumber: Wong, Eric. McMaster Pathophysiology)



2.2.5. Gambaran Klinis

Menurut *American Kidney Fund*, gejala pada PGK biasa muncul bila ginjal sudah sangat rusak. Gejala yang biasa dirasakan adalah gatal, keram, mual muntah, terjadi pembengkakan di kaki, jarang merasa lapar, polyuria atau oliguria (urin yang dikeluarkan sangat banyak atau sangat sedikit), kesulitan untuk bernapas, atau kesulitan tidur.

Pada pasien PGK, dapat ditemukan gejala klinis sesuai dengan etiologi PGK nya. Pada PGK tahap awal, biasa didapatkan peningkatan kadar urea dan kreatinin dalam darah, tanda kelebihan air dan garam, serta hipertensi. Pada tahap lanjutan, bisa didapatkan hipokalemi, hiperparatiroidisme, penyakit tulang dan kalsifikasi karena kegagalan aktivasi vitamin D, serta anemia. Pada tahap akhir, biasa didapatkan asidosis serta hyperkalemia. Keadaan pada pasien PGK tidak dimodifikasi dapat menyebabkan sindrom uremia pada penyakit gagal ginjal tahap akhir (Lewis, 2013).

2.2.6. Klasifikasi

Menurut *The National Kidney Foundation Disease Improving Global Outcomes (NKF-KDIGO)* tahun 2012, ada 5 derajat klasifikasi penyakit ginjal kronik, dikelompokkan berdasarkan penurunan GFR, yaitu:

Tabel 2.1 Klasifikasi Penyakit Ginjal Kronik menurut GFR

(Sumber : NKF-KDIGO, 2012)

Derajat	GFR (mL/menit/1,73m ²)	
G1	Normal	≥ 90
G2	Mild	60 – 89
G3a	Mild to Moderate	45 – 49
G3b	Moderate to Severe	30 – 44
G4	Severe	15 – 29
G5	Failure	< 15



2.2.7. Penatalaksanaan

Menurut CDC dan McMaster, ada beberapa cara untuk menatalaksana PGK:

1. Mengubah gaya hidup menjadi lebih sehat untuk mencegah kerusakan lebih pada ginjal dan mencegah terjadinya atau memburuknya penyakit jantung yang dimiliki.
2. Pengobatan untuk memperlambat perkembangan PGK. Pada penderita hipertensi, bisa diberikan *angiotensin-converting enzyme inhibitors* (ACEI) dan *angiotensin II receptor blockers* (ARBs) untuk mengurangi retensi cairan dan garam, vaskonstriksi, menstimulasi pelepasan hormon ADH dan aldosterone, dan respon simpatis.
3. Menghindari kondisi atau paparan yang dapat merusak ginjal atau dapat menyebabkan *acute kidney injury*, karena dapat mempercepat perkembangan ginjal kronik, seperti
 - a. Infeksi Ginjal
 - b. Pengobatan`
 - b.1. Penggunaan obat analgesik secara berlebihan seperti ibuprofen
 - b.2. Antibiotik - antibiotik tertentu
 - c. Kontras intravena

Pada stadium 5, dimana GFR sudah kurang dari 15 mL/min/1,73m², maka ginjal sudah memasuki fase gagal ginjal atau *end stage renal disease* (ESRD). Pada stadium 5, tatalaksana yang diperlukan adalah melakukan dialisis, dimana mengeluarkan bahan sisa dan toksik dari dalam tubuh akan dibantu dari luar, atau melakukan tranplanstasi ginjal.



2.3. Rasio Neutrofil Limfosit

2.3.1. Neutrofil

2.3.1.1. Definisi

Neutrofil, atau biasa disebut leukosit *polymorphonuclear* (PMN), adalah tipe leukosit yang paling banyak bersirkulasi di pembuluh darah, dan memediasi fase paling awal dalam reaksi inflamasi. Neutrofil berbentuk bulat dengan diameter sekitari 12-15 μm , dimana nukleusnya bersegment menjadi 3-5 lobulus yang berhubungan (oleh sebab itu dinamakan leukosit *polymorphonuclear*) (Abbas, et al., 2011).

2.3.1.2. Nilai Normal

Normal Range	: 1800-7700 / microliter darah
Rata-rata per Microliter	: 4400
Persentase	: 40-60%

2.3.1.3. Cara Kerja

Neutrofil mempunyai umur yang sangat pendek, sekitar 5 hari setelah keluar sumsum tulang. Setelah neutrofil aktif, maka akan bersifat sangat fagositik. Neutrofil juga menghasilkan sitokin-sitokin yang dapat memanggil sel imun lain, seperti TNF (*tumor necrosis factor*) (

Bila ada luka, maka makrofag yang teraktivasi akan mengeluarkan sitokin interleukin-1 (IL-1) dan TNF, yang merupakan signal bahwa adanya infeksi. Sel endotel sekitar pembuluh darah tersebut akan menerima signalnya, dan akan mengekspresikan protein bernama selectin (SEL) pada permukaannya. SEL ini akan menempel dengan *selectin ligand* pada neutrofil. Kekuatan menempel ini tidak terlalu kuat,



sehingga berfungsi untuk memperlambat laju neutrofil, sehingga neutrofil bisa menangkap signal inflamasi.

Signal inflamasi ini adalah fragmen komplemen seperti C5a dan LPS. Setelah menangkap signal ini, maka neutrofil akan membuat dan mengeluarkan protein baru bernama integrin (INT) pada permukaannya. INT akan berikatan dengan ICAM (*intercellular adhesion molecule*) pada permukaan sel endotel. Ikatan ini sangat kuat sehingga neutrofil akan tertempel dan berhenti.

Setelah berhenti, maka signal C5a dan protein bakteri (seperti *f-met peptides*) akan berfungsi sebagai signal agar neutrofil mengetahui lokasi pasti dari mikroorganisme tersebut.

2.3.2. Limfosit

2.3.2.1. Definisi

Limfosit adalah sel darah putih yang bekerja terhadap invasi dari bakteri, virus, dan parasit di masa yang akan datang, karena mempunyai memori (Al-Shura, 2020). Limfosit termasuk *adaptive immunity* dan terdiri dari 2 jenis, limfosit B dan T. Keduanya terbentuk di sumsum tulang, tapi limfosit T akan pindah ke timus untuk maturasi, semenara limfosit B yang immature akan pindah ke limpa untuk maturase (Abbas, et al., 2011)

Limfosit T terdiri dari CD4⁺ T *helper cells*, sitotoksik CD8⁺, sel T memori. Sedangkan limfosit B akan berproliferasi menjadi, sel B memori, sel plasma yang nanti akan membentuk berbagai jenis antibodi, seperti IgM, IgG, IgA, IgE, dan IgD (Abbas, et al., 2011).



2.3.2.2. Nilai Normal

Normal Range	: 1800-7700 / microliter darah
Rata-rata per Microliter	: 4400
Persentase	: 20-40%

2.3.2.3. Cara Kerja

Limfosit T mempunyai kemampuan untuk membedakan sel yang masih sehat dengan sel tubuh yang sudah abnormal. Sel yang sehat mempunyai *peptide-major histocompatibility complex* (pMHC) yang sangat banyak pada permukaannya. *Helper T CD4⁺ cells* mengekspresikan CD4 glikoprotein pada permukaannya, dimana nanti akan teraktivasi saat ada antigen peptida pada permukaan patogen. Sedangkan *cytotoxic (killer) CD8⁺ T cells* mengekspresikan glikoprotein CD8 pada permukaannya, dimana nanti akan teraktivasi saat berikatan dengan MHC kelas 1. Setelah melawan patogen, maka sel T CD8⁺ ini akan menjadi sel memori, dan akan menjadi inaktif untuk mencegah terjadinya autoimun (Al-Shura, 2020).

Limfosit B adalah sel darah putih yang masuk dalam imunitas humoral, yang berarti imunitas terhadap patogen yang bersirkulasi bebas (tidak menginfeksi sel). Ada 2 jenis cara limfosit B teraktivasi. *T Cell-Independent Activation* dari limfosit B atau limfosit B yang tidak membutuhkan bantuan *T helper cells* untuk aktivasi. Aktivasi ini terjadi ketika *B Cell Receptor* (BCR) berinteraksi dengan *T-independent antigens* seperti kapsul polisakarida dan lipopolisakarida. Setelah teraktivasi, maka akan terjadi proliferasi klonal dan sel anak akan berdiferensiasi menjadi sel plasma. Biasanya sel plasma pertama akan mensekresikan IgM. Tipe ini hidup pendek dan tidak akan menghasilkan sel B memori,



sehingga tidak akan ada respon sekunder saat ada terpapar lagi (Lumen Learning).

Yang kedua adalah *T Cell-Dependent Activation* dari limfosit B atau limfosit B yang membutuhkan bantuan *T helper cells* untuk aktivasi. Ketika BCR dari limfosit B naive bertemu dengan protein antigen, bebas atau di dalam suatu patogen, maka akan terjadi proses internalisasi. Protein antigen tersebut akan diproses dan dipresentasikan sebagai MHC kelas II, dimana nanti akan dikenali oleh *T helper cells* yang spesifik terhadap antigen tersebut. Setelah dikenali oleh $CD4^+$, maka akan *T helper cells* akan memproduksi sitokin yang mengaktivasi sel B dan menyebabkan limfosit B untuk proliferasi, dan ada yang menjadi sel B memori (Lumen Learning).

Sel plasma yang pertama disekresikan adalah IgM, Setelah sekitar 10-14 hari, akan terjadi *class switching* menjadi IgG, IgA, atau IgE. IgG terdapat paling banyak di dalam darah untuk melawan infeksi, biasa bakteri dan virus. Sementara IgE ditemukan sedikit di dalam darah, dimana biasa bekerja melawan parasit atau reaksi berlebihan dari alergen. IgA biasa paling banyak ditemukan di membrana mukus seperti di pernapasan dan traktus gastrointestinal, serta air liur, air mata, dan ASI. Yang terakhir, masih sedikit yang dimengerti dari IgD (Lumen Learning).

2.3.3. Rasio Neutrofil Limfosit

2.3.3.1. Definisi

Rasio Neutrofil Limfosit adalah sebuah marker inflamasi yang bisa digunakan sebagai indicator terjadinya inflamasi sistemik. Rasio Neutrofil Limfosit ini simple dan tidak menambah biaya, dikarenakan data yang digunakan bisa diambil dari pemeriksaan



darah lengkap, yang merupakan suatu tes lab yang rutin dilakukan di rumah sakit. Rasio Neutrofil Limfosit ini telah banyak digunakan sebagai panduan untuk prognosis dari berbagai penyakit, seperti kanker, pneumonia, dan sepsis (Martins, E. et al, 2019).

2.3.3.2. Rumus dan Nilai Normal

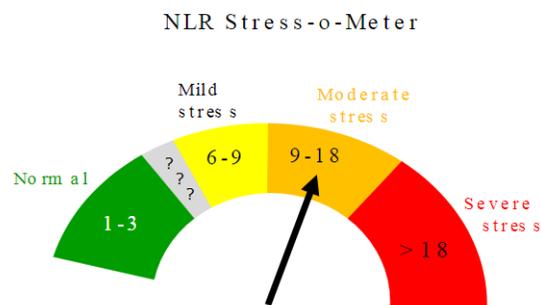
Rasio Neutrofil Limfosit dapat dikalkulasi menggunakan nilai mutlak (*absolute cell counts*) atau bisa juga menggunakan persentase. Berikut adalah rumus untuk menghitungnya:

$$\text{NLR} = \frac{\text{Absolute \# Neutrophils}}{\text{Absolute \# Lymphocytes}} = \frac{\text{Relative \% Neutrophils}}{\text{Relative \% Lymphocytes}}$$

Gambar 2.10 Rumus Rasio Neutrofil Limfosit

(Sumber: EMCrit, 2019)

Nilai normal nya biasa 1 sampai 3. Nilai 6-9 menyatakan bahwa adanya stress ringan, sedangkan pasien yang sedang sakit kritis biasa mempunyai nilai ≥ 9 . Walau begitu, nilai rasio neutrofil limfosit ini sangat umum dan harus disesuaikan dengan gejala klinis dan penyakitnya (EMCrit, 2019).



Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) reflects the amount of physiologic stress. The optimal cutoff value will vary depending on the specific patient population and disease state. The numbers provided above are intended merely to provide a general concept of NLR interpretation.

Gambar 2.11 NRL Stress-o-Meter

(Sumber: EMCrit, 2019)



2.3.3.3. Kekurangan

Ada beberapa kekurangan dari penggunaan rasio neutrofil-limfosit yang harus diperhatikan (EMCrit, 2019) :

1. Penambahan steroid secara eksternal

Ditemukan bahwa glukokortikoid dapat meningkatkan jumlah limfosit pada iniasinya, terutama neutrofil (PMN). Efek glukokortikoid adalah meningkatkan PMN di sirkulasi darah. Penyebabnya multifactorial, bisa karena dermarginisasi pada neutrofil (sehingga neutrofil tidak dapat menempel pada permukaan pembuluh darah yang rusak), terlambatnya neutrofil masuk ke jaringan tubuh, terlambat terjadi apoptosis, dan peningkatan pelepasan neutrofil (terutama yang immature) dari sumsum tulang (EBM Consult).

2. Punya *active hematologic disorder*

Adanya penyakit perdarahan aktif seperti leukimia, *cytotoxic chemotherapy*, atau yang lain dapat mempengaruhi jumlah sel.

3. HIV

Banyak penelitian yang melakukan eksklusi pada HIV. Penyebab belum dipastikan, tapi kemungkinan pasien dengan AIDS tingkat lanjut dan limfopenia kronik diperkirakan punya nilai rasio neutrofil limfosit yang lebih tinggi.

