

# KARYA AKHIR

**Pengaruh pemberian *Extra Virgin Olive Oil* (EVOO) terhadap penanda inflamasi dan mikrobiota usus pada pasien *Penyakit Ginjal kronik* (PGK) : Analisis terhadap *Neutrophil-to-lymphocyte ratio* (NLR) dan SCFA (*Asetat, Propionat, butirrat dan valerat*)**

**Virgin Olive Oil Extract as anti Inflammatory on Patients with Chronic Kidney Disease: Analysis of Neutrophil-to-lymphocyte Ratio and Short-Chain Fatty Acid**

**Mely Marita MZ**

**C175191005**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS ILMU GIZI KLINIK**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2023**

**Pengaruh pemberian *Extra Virgin Olive Oil* (EVOO) terhadap penanda inflamasi dan mikrobiota usus pada pasien *Penyakit Ginjal kronik* (PGK) : Analisis terhadap *Neutrophil-to-lymphocyte ratio* (NLR) dan SCFA (*Asetat, Propionat, butirrat dan valerat*)**

**Karya Akhir**

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis Gizi Klinik**

**Program Pendidikan Dokter Spesialis**

**Disusun dan diajukan oleh**

**Mely Marita MZ**

**Kepada**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
ILMU GIZI KLINIK  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023**

**HALAMAN PENGESAHAN  
KARYA AKHIR**

**Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu  
Fakultas kedokteran Universitas Hasanuddin**

**Pengaruh pemberian *Extra Virgin Olive Oil* (EVOO) terhadap penanda inflamasi dan mikrobiota usus pada pasien *Penyakit Ginjal kronik* (PGK) : Analisis terhadap *Neutrophil-to- lymphocyte ratio* (NLR) dan SCFA (*Asetat, Propionat, butirrat dan valerat*)**

Disetujui untuk diseminarkan :

Nama : dr. Mely Marita MZ  
Nomor Pokok : C175191005  
Hari / Tanggal : Jumat / 14 Juli 2023  
Tempat : Ruang Pertemuan Gizi Klinik Lt.5 RSP UNHAS

Pembimbing I



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

Pembimbing II



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

Mengetahui  
Kepala Pusat Program Pendidikan Dokter Spesialis  
Universitas Hasanuddin



Dr.dr. Andi Muhammad Takdir Musba, Sp.An-KMN  
NIP: 197410312008011009

## LEMBAR PENGESAHAN KARYA AKHIR

Pengaruh pemberian *Extra Virgin Olive Oil* (EVOO) terhadap penanda inflamasi dan mikrobiota usus pada pasien *Penyakit Ginjal kronik* (PGK) : Analisis terhadap *Neutrophil-to- lymphocyte ratio* (NLR) dan SCFA (*Asetat, Propionat, butirrat dan valerat*)

Disusun dan diajukan oleh:

**Mely Marita MZ**

Nomor Pokok : C175191005

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Studi Ilmu Gizi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas

Hasanuddin

Pada tanggal 14 Juli 2023

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

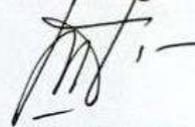
Menyetujui :

Pembimbing I



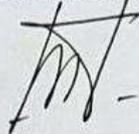
Prof.Dr.dr.Haerani Rasyid,M.Kes,Sp.PD-KGH,Sp.GK  
NIP.196805301996032001

Pembimbing II



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

Ketua Program Studi,



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

Dekan Fakultas Kedokteran,



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

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Mely Marita MZ

No. Stambuk : C175191005

Program Studi : Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu  
Ilmu Gizi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas  
Hasanuddin

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

Makassar, 14 Juli 2023

Yang menyatakan,



Mely Marita MZ

## PRAKATA

Bismillahirrahmanirrahim

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wa barakatuh

Puji syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT atas limpahan karunia-NYA sehingga karya akhir ini dapat diselesaikan. Karya akhir ini merupakan salah satu persyaratan untuk menyelesaikan Pendidikan Dokter Spesialis-I 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 Penasehat dan Penasehat Akademik yang senantiasa mendukung penulis melalui bimbingan dan nasehat selama masa Pendidikan dan dalam proses penyelesaian karya akhir.
2. Prof. Dr. dr. Nurpudji A. Taslim, MPH., Sp.GK (K) sebagai Sekretaris Komisi Penasehat dan Ketua Program Studi Ilmu Gizi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan motivasi, masukan, dan bimbingan dalam proses penyelesaian karya akhir.
3. Prof. Dr. dr. Suryani As'Ad, M.Sc., Sp.GK (K) Sebagai dosen dan penilai karya akhir yang senantiasa memberikan motivasi, bimbingan dan nasehat selama masa Pendidikan dan dalam proses penyelesaian karya akhir.
4. dr. Agussalim Bukhari, M.Med., Ph.D., Sp.GK(K) Sebagai dosen dan penilai karya akhir yang senantiasa mendukung penulis melalui bimbingan, nasehat dan motivasi selama masa pendidikan dan dalam proses penyelesaian karya akhir.
5. dr. Aminuddin, M.Nut & Diet, Ph.D., Sp.GK Sebagian Ketua Departemen Ilmu Gizi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar, dan Sebagai dosen dan penilai karya akhir yang senantiasa mendukung penulis melalui bimbingan, nasehat dan motivasi selama masa pendidikan dan dalam proses penyelesaian karya akhir.
6. dr. Mardiana M.Kes., Sp,GK (K) Sebagai dosen yang senantiasa mendukung penulis melalui bimbingan, nasehat dan motivasi selama masa pendidikan dan memberi masukan dan bimbingan selama proses penyelesaian karya akhir.
7. Dr. dr. A. Yasmin Syauki, M.Sc, Sp.GK (K) Sebagai dosen yang senantiasa mendukung penulis melalui bimbingan, nasehat dan motivasi selama masa Pendidikan.

8. Seluruh Staf Pengajar Departemen Ilmu Gizi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin untuk semua bimbingan dan nasihatnya kepada penulis selama masa Pendidikan.
9. Seluruh Staf Administrasi dan Pegawai Departemen Ilmu Gizi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa mendukung penulis selama masa Pendidikan.
10. Seluruh Staf Hemodialisa RSUP. DR. Wahidin Sudirohusodo dan Seluruh Staf Laboratorium Prodia Makassar atas segala bantuan dan fasilitas dalam proses penelitian.
11. Orang tua tercinta, Ayahanda Alm. H. Marzoeki Wijaya dan Ibunda Hj.Yuliarmas, saya Alm.dr. Murdani Heriawan dan Kedua putri tercinta Aletha dan Anezka dan saudara saya Helya dan Ifal untuk limpahan kasih sayang,kesabaran, dukungan, dan khususnya doa yang tak pernah terputus untuk penulis selama masa pendidikan.
12. Teman Angkatan saya Gizi Klinik-22 Nathania Sheryl Sutisna, Grace Mu'su Tombilayuk, Nevi Dwi Handayani, Yunita Lidya Istikomah dan Husmiani untuk semua kenangan kebersamaan, dukungan, semangat dan doa untuk saling menguatkan selama menjalani masa pendidikan.
13. Semua rekan-rekan residen Ilmu Gizi Klinik untuk semua dukungan dan kebersamaannya selama masa pendidikan di Departemen Ilmu Gizi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar
14. Dan semua pihak yang membantu dalam penyusunan karya akhir ini hingga selesai, yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Penulis juga memohon maaf sebesar-besarnya jika selama masa Pendidikan dan proses penyelesaian karya akhir ini ada hal-hal yang tidak berkenan, baik melalui kata, sikap dan perbuatan. 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.

PENULIS

Mely Marita MZ

## ABSTRAK

Mely Marita MZ. Pengaruh pemberian *Extra Virgin Olive Oil* (EVOO) terhadap penanda inflamasi dan mikrobiota usus pada pasien *Penyakit Ginjal kronik* (PGK) : Analisis terhadap *Neutrophil-to-lymphocyte ratio* (NLR) dan SCFA (*Asetat, Propionat, butirrat dan valerat*). (Supervised by Haerani Rasyid, Nurpudji Taslim, Suryani As'ad, Aminuddin, Agussalim Bukhari dan Mardiana Madjid)

Latar belakang dan tujuan: Penderita Penyakit Ginjal Kronis (PGK) umumnya mengalami malnutrisi dan penurunan sistem kekebalan tubuh akibat asupan makanan yang kurang dan peradangan. Untuk mengatasi perkembangan PGK, faktor risiko yang diidentifikasi adalah Rasio Neutrofil terhadap Limfosit (NLR). Penurunan asam lemak rantai pendek (SCFA) dalam tinja pasien PGK dan sel darah merah seiring dengan perkembangan penyakit menunjukkan adanya hubungan antara mikrobiota usus dan PGK. Untuk menguji dampak intervensi pada pasien PGK dan pengaruhnya terhadap inflamasi dan mikrobiota usus, kami menyarankan untuk memberikan minyak zaitun extra virgin (EVOO).

Metode: Penelitian ini merupakan uji klinis acak dengan pemberian EVOO. Tiga puluh partisipan diambil dari pasien PGK yang menjalani hemodialisis (HD). Kelompok intervensi (15 partisipan) diberikan EVOO 40ml selama 2 minggu, dan 15 partisipan sebagai kelompok kontrol tanpa EVOO. Indeks massa tubuh diukur dengan menggunakan antropometri (berat badan dan tinggi badan), NLR diambil dari sel darah merah dan SCFA dengan menggunakan pemeriksaan pro healthy gut.

Hasil: Penelitian ini menunjukkan tidak ada perbedaan antara kedua kelompok dalam hal status gizi (keduanya memiliki status gizi normal). Tingkat NLR secara signifikan berbeda sebelum dan sesudah intervensi pada kelompok intervensi ( $5,07 \pm 7,35$  vs  $2,74 \pm 2,18$   $p=0,007$ ), namun tidak pada kelompok kontrol ( $3,86 \pm 2,21$  vs  $4,26 \pm 2,56$   $p=0,196$ ). Tidak ada hasil yang signifikan untuk SCFA pada kelompok intervensi ( $8,31 \pm 3,77$  vs  $8,92 \pm 3,88$   $p = 0,670$ ) dan kelompok kontrol ( $11,50 \pm 4,80$  vs  $11,50 \pm 3,86$   $p = 0,550$ ). Selain itu, penelitian ini menunjukkan adanya peningkatan asupan energi dan karbohidrat yang signifikan pada kelompok intervensi namun tidak signifikan pada kelompok kontrol ( $p < 0,005$ ).

Kesimpulan: Penelitian ini melaporkan adanya perbedaan kadar NLR dan SCFA serta asupan makanan pada kedua kelompok, NLR sebagai penanda inflamasi secara signifikan menurun pada kelompok intervensi setelah 2 minggu pemberian EVOO, sedangkan meningkat pada kelompok kontrol. Selain itu, EVOO mempengaruhi kadar Short SCFA pada saluran cerna.

Kata kunci: Penyakit Ginjal Kronis, Minyak Zaitun Ekstra Virgin, NLR, SCFA

## ABSTRACT

Mely Marita MZ. Virgin Olive Oil Extract as anti Inflammatory on Patients with Chronic Kidney Disease: Analysis of Neutrophil-to-lymphocyte Ratio and Short-Chain Fatty Acid. (Supervised by Haerani Rasyid, Nurpudji Taslim, Suryani As'ad, Aminuddin, Agussalim Bukhari and Mardiana Madjid)

**Background and objective:** People with Chronic Kidney Disease (CKD) generally has malnutrition and decrease immune system due to lower food intake and inflammation. To address the progression of CKD, The risk factor identified was Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR). The decrease in short-chain fatty acids (SCFAs) in CKD patients' stools and red blood cell as the disease progresses shows a relationship between gut microbiota and CKD. To examine the impact of an intervention on CKD patients and its effects on inflammation and gut microbiota, we suggested giving extra virgin olive oil (EVOO).

**Methods:** This study was randomized clinical trial design by the administration of EVOO. Thirty participants were taken from CKD patients undergoing hemodialysis (HD). The intervention group (15 participants) was administered with EVOO 40ml for 2 weeks, and 15 participants as a control group without EVOO. Body mass index was measured using anthropometric ( body weight and height), NLR were taken from red blood cell and SCFA using pro healthy gut examination.

**Results:** The study showed there were no differences between two group on nutritional status (both had normal status). Level of NLR significantly different pre-and-post intervention group, ( $5.07 \pm 7.35$  vs  $2.74 \pm 2.18$   $p = 0.007$ ), not for control group ( $3.86 \pm 2.21$  vs  $4.26 \pm 2.56$   $p = 0.196$ ). There are not significant result for SCFA for intervention group ( $8.31 \pm 3.77$  vs  $8.92 \pm 3.88$   $P = 0.670$ ) and control group ( $11.50 \pm 4.80$  vs  $11.50 \pm 3.86$   $p = 0.550$ ). In addition, this study shown significant increased of energy intake, and carbohydrate on intervention group not in control group ( $p < 0,005$ ).

**Conclusion:** This research reported differences in NLR and SCFA levels and food intake in both groups, NLR as inflammatory markers significantly decrease in intervention group after 2 weeks of EVOO administration, while increased in control group. Moreover, EVOO affected Short SCFA levels in the gastrointestinal tract.

**Keywords:** Chronic Kidney Disease, Extra Virgin Olive Oil, NLR, SCFA

## DAFTAR ISI

PRAKATA.....	vi
ABSTRAK.....	viii
ABSTRACT .....	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR .....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
DAFTAR SINGKATAN .....	xvi
BAB I .....	1
PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2. Rumusan Masalah .....	3
1.3. Tujuan Penelitian .....	3
1.3.1 Tujuan Umum .....	3
1.3.2 Tujuan Khusus .....	3
1.4 Manfaat Penelitian .....	3
1.4.1 Pengembangan Ilmu Pengetahuan.....	3
1.4.2 Aplikasi .....	4
1.5 Hipotesis .....	4
BAB II .....	5
TINJAUAN PUSTAKA .....	5
2.1 Penyakit Ginjal kronik (PGK) .....	5
2.1.1 Definisi dan Klasifikasi .....	5
2.1.2 Patofisiologi .....	6
2.2 Penyakit Ginjal Kronik dan Sistem Imun .....	7
2.2.1 Gambaran umum sistem imun .....	7
2.2.2 Sistem imun pada Penyakit Ginjal kronik.....	8
2.2.3 Neutrophil-Lymphocyte Ratio pada Penyakit Ginjal kronik .....	10
2.3 Mikrobiota Usus dan Short Chain Fatty Acids pada Penyakit ginjal kronik ....	12
2.3.1 Gambaran umum mikrobiota usus .....	12
2.3.2 Gambaran umum Short Chain Fatty Acids .....	13
2.3.3 Disbiosis mikrobiota usus pada Penyakit Ginjal Kronik.....	14

2.4 Mekanisme disbiosis yang diinduksi PGK.....	15
2.4.1 Retriksi diet .....	15
2.4.2 Transit kolon lambat.....	15
2.4.3 Perubahan lingkungan biokimia saluran cerna .....	16
2.4.4 Medikasi.....	16
2.5 Dialisis terhadap mikrobiota usus.....	17
2.6 Short Chain Fatty Acids dan Penyakit Ginjal Kronik.....	18
2.7 Olive Oil.....	19
2.7.1 Jenis Olive Oil.....	21
2.8 EVOO (Extra Virgin Olive Oil) .....	22
2.8.1 Extra Virgin Olive Oil dan sistem imun.....	23
2.8.2 Extra Virgin Olive Oil dan Mikrobiota Usus .....	24
2.9 Pemberian <i>Extra Virgin Olive Oil</i> pada pasien Penyakit Ginjal kronik.....	27
BAB III .....	30
KERANGKA PENELITIAN.....	30
3.1 Kerangka Teori.....	30
3.2 Kerangka Konsep.....	30
BAB IV .....	31
METODE PENELITIAN .....	31
4.1 Rancangan Penelitian .....	31
4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian .....	31
4.3 Populasi dan Sampel .....	31
4.3.1 Populasi.....	31
4.3.2 Sampel.....	31
4.4 Identifikasi dan Klasifikasi Variabel .....	32
4.4.1 Identifikasi Variabel.....	32
4.4.2 Klasifikasi Variabel.....	32
4.5 Definisi Operasional .....	33
4.6 Kriteria Objektif.....	33
4.7 Alur dan Prosedur Penelitian.....	34
4.8 Pengumpulan dan Analisa Data.....	34
4.9. Izin dan Etika Penelitian .....	35
BAB V.....	36
HASIL.....	36
5.1 Gambaran Umum Sampel Penelitian.....	36

5.2. Karakteristik Subyek Penelitian.....	36
5.3. Perbedaan Status Gizi Sebelum dan Sesudah Intervensi.....	39
5.4. Menilai Perbedaan Komposisi Makanan, NLR dan SCFA Sebelum dan Sesudah Intervensi pada kelompok EVOO dan Kontrol.....	39
5.5. Menilai Perbedaan Komposisi Makanan, NLR dan SCFA Sebelum dan Sesudah Intervensi antar kedua kelompok .....	42
BAB VI.....	44
PEMBAHASAN .....	44
6.1 Menilai Perbedaan Status Gizi sebelum dan sesudah intervensi pada kedua kelompok.....	45
6.2 Menilai Perbedaan komposisi makanan, NLR dan kadar SCFA sebelum dan sesudah intervensi pada kedua kelompok .....	47
BAB VII.....	50
PENUTUP .....	50
7.1 Ringkasan dan Simpulan .....	50
7.2 Saran .....	51
DAFTAR PUSTAKA .....	52

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Kriteria PGK.....	5
Tabel 2. Stadium dan Prognosis PGK berdasarkan GFR dan Albuminuria .....	6
Tabel 3. Perubahan terkait uremia pada Sistem Imun Bawaan.....	10
Tabel 4. Perubahan terkait uremia pada Sistem Imun Adaptif .....	10
Tabel 5. Distribusi dan komposisi microbiota pada saluran cerna .....	14
Tabel 6. Jenis Olive Oil .....	21
Tabel 7. Komponen Utama EVOO .....	22
Tabel 8. Mekanisme anti inflamasi komponen minor olive oil pada sel imun.....	24
Tabel 9. Efek EVOO terhadap microbiota usus .....	25
Tabel 10. Karakteristik sampel penelitian .....	38
Tabel 11. Perbedaan Status Gizi kedua kelompok pre dan post Intervensi .....	39
Tabel 12. Komposisi makanan,NLR dan SCFA sebelum dan sesudah intervensi pada kelompok EVOO dan Kontrol .....	39
Tabel 13. Komposisi makanan,NLR dan SCFA sebelum dan sesudah intervensi Antar kedua kelompok.....	42

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Skema Glomerulus Normal dan Perubahan Glomerulus Sekunder.....	7
Gambar 2. Rumus dan Nilai Normal NLR .....	11
Gambar 3. SCFA dan hubungan antar organ .....	13
Gambar 4. Patogenesis disbiosis saluran cerna pada PGK dan dampaknya terhadap kesehatan.....	16
Gambar 5. Skema efek untuk kesehatan dari pemberian olive oil dalam diet Mediterania.....	19
Gambar 6. Dampak EVOO pada mikrobiota usus dan kekebalan mukosa. ....	26
Gambar 7. Patomekanisme PGK dan Olive oil.....	29
Gambar 8. Alur pengambilan sampel penelitian.....	36

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Rekomendasi Persetujuan Etik.....	57
Lampiran 2. Permohonan Izin penelitian .....	58
Lampiran 3. Pengantar Penelitian .....	59
Lampiran 4. Formulir Persetujuan Setelah penjelasan.....	60
Lampiran 5. Lembar Permintaan Pemeriksaan Laboratorium Prodia .....	62

## DAFTAR SINGKATAN

BPJS	: Badan Penyelenggara Jaminan Sosial
PGK	: Chronic Kidney Disease
CRP	: C-Reactive Protein
C1	: format
C2	: asetat
C3	: Propionat
C4	: Butirat
C5	: Valerat
CVD	: Cardio vaskular Disease
HDAC	: Histone deacetylases
e-GFR	: estimated Glomerular Filtration Rate
ESRD	: end stage renal disease
EU	: European Union
EVCO	: Extra Virgin Coconut Oil
EVOO	: Extra Virgin Olive Oil
FFAR	: Free Fatty Acids Reseptor
FVOO	: Fungsional Virgin Olive Oil
HD	: Hemodialisis
GFR	: Glomerular Filtration Rate
IFN- $\gamma$	: Interferon- $\gamma$
IgA	: Immunoglobulin A
IL-10	: Interleuikin -10
ISRNM	: International Society of Renal Nutrition and Metabolism
KDIGO	: Kidney Disease Improving Gloabal
LCT	: Long Chain triglyceride
LDL	: Low-density lipoprotein
LED	: Laju Endapan Darah
LFG	: laju Filtrasi Glomerulus
LPS	: Lipopolisakarida

MCT	: Medium Chain triglyceride
MEP	: Malnutrisi Energi-Protein
ml	: milliliter
mm <sup>3</sup>	: millimeter kubik
mmol	: milimol
MUFA	: Monounsaturated Fatty Acid
NLR	: Neutrophil-Lymphocyte Ratio
PD	: Peritoneal Dialysis
PEW	: Protein-energy wasting
PGK	: Penyakit Ginjal Kronik
PERNEFRI	: Perhimpunan Nefrologi Indonesia
pH	: Power of Hydrogen
PLR	: Platelet-Lymphocyte Ratio
PUFA	: polyunsaturated fatty acid
RCT	: Randomized Clinical Trial
RRT	: Renal Replacement Therapy
RSUP	: Rumah Sakit Umum Pemerintah
SCFA	: Short Chain Fatty Acids
Th1	: T helper-1
Th2	: T helper-2
Th17	: T helper-17
TGF- $\beta$	: Transforming growth factor beta
TNF- $\alpha$	: Tumor necrosis factor- $\alpha$
VOO	: Virgin Olive Oil

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Prevalensi dan insidens *Penyakit Ginjal kronik (PGK)* meningkat seiring bertambahnya kejadian penyakit diabetes melitus serta hipertensi. Kondisi tersebut dapat berkembang menjadi kegagalan ginjal yang menjadi masalah kesehatan dunia karena prognosis yang buruk dan biaya yang tinggi (RI, 2017). Sebuah studi meta-analisis dan *systematic review* memperlihatkan prevalensi PGK di dunia sebesar 13,4% (Hill et al., 2016).

Peningkatan jumlah pasien *Penyakit Ginjal kronik* baru di Indonesia terus terjadi dari tahun ke tahun. Angka kejadian PGK baru di Indonesia sampai 2016 sebanyak 25.446 pasien, dan jumlah pasien aktif sebanyak 52.835 pasien (Registry, 2016). Proporsi terbanyak (90%) pasien PGK adalah stadium 5 yaitu 22.170 pasien (Registry, 2016). Melonjaknya jumlah pasien PGK tahun 2016 menunjukkan peningkatan jumlah pasien PGK yang dapat menjalani hemodialisis lebih lama karena perolehan jaminan kesehatan nasional (Registry, 2016). Pembiayaan perawatan dan pengobatan PGK di Indonesia menduduki ranking kedua terbesar dari BPJS kesehatan setelah penyakit jantung (RI, 2017).

Penyakit Ginjal kronik dikaitkan dengan aktivasi imun yang ditandai dengan inflamasi sistemik dan defisiensi imun. (Pahl and Vaziri, 2015) Dari tahap awal PGK akan terdapat perubahan kuantitatif dan kualitatif mikrobiota usus, sehingga komposisi dan aktivitas metabolisme mikrobiota berubah pada PGK (Cigarran Guldris, González Parra and Cases Amenós, 2017).

Pasien Penyakit Ginjal kronik rentan mengalami gizi kurang sehingga dapat menyebabkan berat badan dan sistem imun menurun karena pada pasien PGK diberikan diet rendah protein, natrium, vitamin, dan air untuk mencegah terjadinya uremia di dalam darah (Abbas, 2009).

Sistem kekebalan tubuh manusia memainkan peran penting dalam mempertahankan homeostasis dengan mikrobiota, sehingga memastikan bahwa

hubungan mutualisme dengan inang dapat dipertahankan. Pada waktu yang bersamaan, mikrobiota dapat membentuk sistem kekebalan manusia. Oleh karena itu, paradigma baru mengemukakan bahwa sistem kekebalan tubuh telah berkembang untuk mengakomodasi kolonisasi dari mikrobiota simbiosis yang bertambah kompleks namun tetap mempertahankan kapasitas untuk melawan patogen. Bagaimana koloni bakteri dari usus dapat mempengaruhi perkembangan dan fungsi dari sistem imun menjadi pusat pembelajaran yang menarik (Hooper et al., 2012).

Berbagai strategi telah dikembangkan oleh para pakar nefrologi dalam usaha memperlambat progresivitas PGK. Penatalaksanaan nutrisi pada PGK bertujuan untuk memperbaiki kualitas hidup, menurunkan morbiditas dan mortalitas serta memperlambat progresivitas penyakit ginjal. Direkomendasikan bahwa pasien PGK perlu melakukan modifikasi asupan nutrisinya.

Kondisi malnutrisi sering ditemukan pada pasien PGK atau penyakit kronis lainnya. Hal ini disebabkan oleh berbagai faktor, seperti gangguan metabolisme protein dan energi, defisiensi mikronutrien, disregulasi hormon, infeksi, anoreksia, intake yang tidak adekuat, dan sindrom uremik. Penelitian menyebutkan 31% pasien PGK mengalami malnutrisi energi-protein (MEP), yang mana MEP yang berat dapat meningkatkan risiko kematian hingga 5 kali lipat (Dai, 2017)

Pada tahap awal PGK, dianjurkan "diet sehat" dan ditandai dengan asupan tinggi sayuran, buah, kacang-kacangan, biji-bijian, polong-polongan, dan ikan, serta rendahnya asupan lemak jenuh dan natrium. (Rysz, Franczyk, Ciałkowska-Rysz and Gluba-Brzózka, 2017) Diet Mediterania mewakili rejimen diet nutrisi yang sesuai untuk manajemen awal PGK. Di antara produk khas diet Mediterania, makanan utama diwakili oleh *Extra Virgin Olive Oil* (EVOO) yang merupakan sumber utama lemak nabati. (Noce et al., 2021) EVOO terutama terdiri dari trigliserida (97-99%) dan senyawa minor (1-3%). (Jimenez-Lopez et al., 2020) Senyawa minor, khususnya fenolik penting untuk efek kesehatan yang diberikan oleh EVOO. (Noce et al., 2021) Banyak manfaat kesehatan dari diet mediterania yang diperkaya dengan EVOO telah dilaporkan seperti melindungi dari penyakit kardiovaskular, sifat antioksidan, anti inflamasi, aktivitass antitumor, dan modulasi mikrobiota usus. (Jimenez-Lopez et al., 2020).

Pada Penyakit Ginjal kronik ,beberapa kondisi seperti malnutrisi dan penurunan sistem imunitas kerap kali ditemui. Pada penelitian ini akan dilakukan intervensi berupa pemberian *Extra Virgin Olive Oil* (EVOO) dan melihat apakah pemberian EVOO memiliki pengaruh terhadap inflamasi dan microbiota usus pasien PGK.

## 1.2. Rumusan Masalah

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

“Apakah ada pengaruh pemberian extra virgin olive oil terhadap sistem imun *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* (NLR) dan *Short Chain Fatty Acids* (SCFA) pada pasien *Penyakit Ginjal kronik (PGK)*”

## 1.3. Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Menilai kadar *Short Chain Fatty Acids* (SCFA) dan penanda inflamasi *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* (NLR) pada pasien *Penyakit Ginjal kronik (PGK)* setelah pemberian *Extra Virgin Olive Oil* (EVOO)

### 1.3.2 Tujuan Khusus

- Menilai status gizi pasien Penyakit Ginjal kronik (PGK)
- Menilai komposisi makanan
- Menilai kadar *Short Chain Fatty Acids* (SCFA) pada sample feces sebelum dan setelah pemberian EVOO
- Menilai kadar *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* (NLR) pada sample darah rutin sebelum dan setelah pemberian *Extra Virgin Olive Oil* (EVOO)
- Menganalisis perbandingan *Short Chain Fatty Acids* (SCFA) pre dan post pemberian *Extra Virgin Olive Oil* (EVOO) pada *Penyakit Ginjal kronik (PGK)*

## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1.4.1 Pengembangan Ilmu Pengetahuan

- Penelitian ini diharapkan dapat memberi informasi tentang pengaruh pemberian extra virgin olive oil terhadap sistem imun *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* (NLR) dan *Short Chain Fatty Acids* (SCFA) pada pasien

*Penyakit Ginjal kronik (PGK)* sehingga menjadi informasi tambahan bagi penelitian selanjutnya.

#### 1.4.2 Aplikasi

- Penelitian ini diharapkan dapat memberi pemahaman proses penyakit, kemungkinan pengembangan upaya preventif, tatalaksana, penentuan prognosis dan pemantauan

#### 1.5 Hipotesis

- Pemberian EVOO dapat menurunkan nilai NLR dan meningkatkan kadar SCFA menggambarkan adanya perbaikan sistem imun dan mikrobiotas usus pada pasien PGK

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Penyakit Ginjal kronik (PGK)

##### 2.1.1 Definisi dan Klasifikasi

Gangguan Ginjal Kronis menurut *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) adalah abnormalitas fungsi atau struktur ginjal yang berlangsung lebih dari 3 bulan dengan implikasi pada kesehatan yang ditandai dengan adanya satu atau lebih tanda kerusakan ginjal seperti yang terdapat pada Tabel 1. kriteria PGK (KDIGO, 2021)

Tabel 1. kriteria PGK (KDIGO, 2021)

<b>Criteria for CKD (either of the following present for &gt; 3 months)</b>	
Markers of kidney damage (one or more)	Albuminuria (AER > 30 mg/24 hours; ACR > 30 mg/g [ $\geq 3$ mg/mmol]) Urine sediment abnormalities Electrolyte and other abnormalities due to tubular disorders Abnormalities detected by histology Structural abnormalities detected by imaging History of kidney transplantation
Decreased GFR	GFR < 60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> (GFR categories G3a-G5)

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; GFR, glomerular filtration rate.

Penyakit ini didefinisikan dari ada atau tidaknya kerusakan ginjal dan kemampuan ginjal dalam menjalankan fungsinya. Klasifikasi ini didasarkan atas dua hal yaitu atas dasar derajat penyakit dan atas dasar diagnosis etiologi. Klasifikasi atas dasar derajat penyakit dibuat berdasarkan laju filtrasi glomerulus (LFG) yang dihitung dengan menggunakan rumus *Cockcroft-gault* sebagai berikut:

$$\text{LFG (ml/ mnt/ 1.73 m}^2) = \frac{(140 - \text{umur}) \times \text{berat badan}}{72 \times \text{kreatinin plasma (}^{\text{mg}}/\text{dl)}}$$

\*) pada perempuan dikalikan 0.85

Stadium Penyakit Ginjal kronik ditentukan berdasarkan estimasi *Glomerular Filtration Rate* (GFR) dan derajat albuminuria untuk memprediksi risiko perkembangan PGK. Sebelumnya, PGK ditentukan stadiumnya hanya menggunakan GFR. Namun, risiko memburuknya fungsi ginjal terkait erat dengan

jumlah albuminuria, sehingga telah dimasukkan ke dalam klasifikasi. (Kasper et al., 2015) Staidum PGK dan risiko progresivitasnya diklasifikasikan sebagai berikut: (KDIGO, 2021)

Tabel 2. Stadium dan Prognosis PGK berdasarkan GFR dan Albuminuria (KDIGO, 2021)

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012				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 <sup>2</sup> ) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

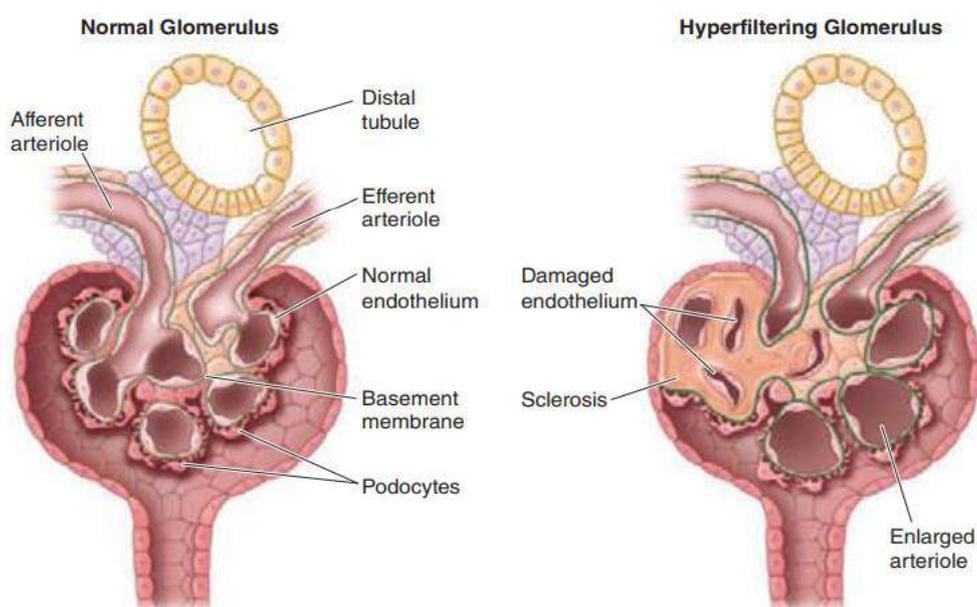
Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red, very high risk.

### 2.1.2 Patofisiologi

Patofisiologi Penyakit Ginjal kronik melibatkan dua mekanisme kerusakan yang luas (1) mekanisme awal yang spesifik untuk etiologi yang mendasari (misalnya, kelainan genetik dalam perkembangan atau integritas ginjal, deposisi kompleks imun dan inflamasi pada jenis glomerulonefritis tertentu, atau paparan toksin pada penyakit tertentu tubulus ginjal dan interstitium) dan (2) satu set mekanisme progresif, yang melibatkan hiperfiltrasi dan hipertrofi nefron aktif yang tersisa yang merupakan konsekuensi umum setelah pengurangan massa ginjal dalam jangka panjang terlepas dari etiologi yang mendasarinya. Respon terhadap penurunan jumlah nefron dimediasi oleh hormon vasoaktif, sitokin dan faktor pertumbuhan. Alhasil, adaptasi jangka pendek hipertrofi dan hiperfiltrasi ini menjadi maladaptif karena peningkatan

tekanan dan aliran di dalam nefron menjadi predisposisi distorsi arsitektur glomerulus, fungsi podosit abnormal dan gangguan barrier filtrasi yang menyebabkan sklerosis dan gangguan pada nefron yang tersisa (Gambar 1).

Peningkatan aktivitas intrarenal dari sistem renin-angiotensin juga berkontribusi pada hiperfiltrasi adaptif awal serta hipertrofi maladaptif dan sklerosis yang berikutnya terjadi. Proses ini menjelaskan mengapa penurunan massa ginjal dari gangguan yang terisolasi dapat menyebabkan penurunan fungsi ginjal yang progresif selama bertahun-tahun. (Kasper et al., 2015)



Gambar 1. Kiri: Skema glomerulus normal. Kanan: Perubahan glomerulus sekunder terkait dengan penurunan jumlah nefron, termasuk pembesaran lumen kapiler dan adhesi fokal, yang diperkirakan terjadi akibat hiperfiltrasi dan hipertrofi kompensasi pada nefron yang tersisa. dari aktivasi komplemen terkait uremia. (Kasper et al., 2015)

## 2.2 Penyakit Ginjal Kronik dan Sistem Imun

### 2.2.1 Gambaran umum sistem imun

Sistem imun terdiri dari serangkaian interaksi kompleks antara faktor-faktor yang dapat larut dan sel-sel yang dirancang untuk melindungi dari berbagai penyakit dengan mendeteksi dan menghancurkan mikroba dan sel kanker yang menyerang dan mengidentifikasi, menghilangkan dan membantu memperbaiki jaringan yang

rusak. Inflamasi adalah langkah penting dalam respons imun terhadap infeksi dan kerusakan jaringan. (Pahl and Vaziri, 2015)

Limfosit dapat merespons infeksi virus dan rangsangan imunologis lainnya dengan peningkatan jumlah dan perubahan histologis (Bain B.J., 2015). Kerja sama antara respon imun bawaan dan adaptif sangat penting untuk memungkinkan kekebalan protektif terhadap berbagai mikroba yang menyerang. Jenis sel T efektor yang berbeda memiliki fungsi yang berbeda dalam respon imun adaptif. Sel Th1 memainkan peran penting dalam mengontrol bakteri intraseluler dengan memproduksi IFN- $\gamma$  untuk mengaktifkan makrofag dan kekebalan anti virus dengan mengaktifkan limfosit T sitotoksik. Sitokin yang diturunkan sel Th2 penting dalam mengaktifkan sel mast, eosinofil dan sel goblet dalam kekebalan anti cacing. Sedangkan sel-sel Th17 sangat penting untuk respon inflamasi yang dimediasi oleh neutrofil yang tahan terhadap infeksi bakteri ekstraseluler (Koyasu S, 2012).

#### 2.2.2 Sistem imun pada Penyakit Ginjal kronik

Penyakit Ginjal kronik dikaitkan dengan aktivasi imun yang ditandai dengan inflamasi sistemik dan defisiensi imun. Pasien dengan disfungsi ginjal mengalami penurunan imun yang signifikan dibandingkan dengan populasi umum. (Pahl and Vaziri, 2015) Disfungsi imun pada pasien dengan PGK terjadi terlepas dari penyakit yang mendasari dan bermanifestasi pada awal perjalanan insufisiensi ginjal. (Syed-Ahmed and Narayanan, 2019)

Istilah "uremia" menggambarkan gangguan pada gagal ginjal, disebabkan oleh retensi senyawa nitrogen dan sitokin yang biasanya dibersihkan oleh ginjal. Dalam uremia, pertahanan imun yang berkurang berkontribusi pada tingginya prevalensi infeksi. Uremia ditandai dengan koeksistensi aktivasi imun kronis dan supresi imun kronis. (Syed-Ahmed and Narayanan, 2019) Mekanisme pasti yang mendasari gangguan ini tidak sepenuhnya dipahami tetapi tanda-tanda aktivasi dan/atau hilangnya fungsi imun telah ditemukan. (Pahl and Vaziri, 2015)

Berbagai faktor dapat berkontribusi pada disregulasi imunitas dan aktivasi inflamasi pada PGK Faktor ini mungkin terkait dengan penyakit primer daripada uremia. Faktor lain berasal dari latar belakang genetik serta dari pola makan, gaya hidup dan lingkungan yang mewakili pengaruh epigenetik. Penurunan klirens ginjal

jelas menyebabkan tingkat sitokin tersirkulasi yang lebih tinggi. Keadaan uremik menghasilkan stres oksidatif yang sangat proinflamasi. Asidosis metabolik adalah penyebab lain inflamasi pada PGK.

Penyakit Ginjal kronik dan terutama pasien dialisis rentan terhadap kejadian infeksi dan trombotik yang menciptakan stimulasi inflamasi tambahan. Ini termasuk infeksi aliran darah terkait kateter, infeksi lokasi akses intravena, trombosis fistula dan graft intravena, dan episode peritonitis pada pasien dialisis peritoneal. Penyakit oral sering terjadi pada pasien dengan PGK dan inflamasi periodontal kronis dikaitkan dengan peningkatan sistemik biomarker inflamasi pada pasien hemodialisa. Disbiosis mikrobiota usus pada PGK menyebabkan peningkatan translokasi bakteri usus dan komponen bakteri ke dalam sirkulasi yang dapat mengaktifkan inflamasi sistemik. Peran vitamin D sebagai pengatur sistem imun telah diketahui. Selain ketidakmampuan untuk membentuk 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D, banyak pasien PGK juga kehilangan kemampuan untuk mempertahankan kadar serum 25(OH) vitamin D normal. Pengobatan hemodialisis secara akut meningkatkan transkripsi sitokin proinflamasi. Sejumlah faktor ekstrakorporeal terlibat dalam aktivasi inflamasi pada pasien dialisis termasuk endapan dalam air dialisis, kualitas mikrobiologi dialisat, dan faktor bioinkompatibel dalam sirkuit dialisis ekstrakorporeal. (Akchurin and Kaskel, 2015)

Keadaan proinflamasi yang tercermin dari peningkatan kadar protein C-reaktif dan sitokin proinflamasi dengan reseptor terlarutnya merupakan salah satu ciri khas pasien dengan *End Stage Renal Disease (ESRD)*. Penyakit Ginjal kronik dikaitkan dengan tingkat adipokin proinflamasi yang lebih tinggi seperti leptin. Kadar adiponektin yang diukur pada pasien dengan ESRD juga lebih tinggi secara signifikan dibandingkan dengan populasi kontrol dengan fungsi ginjal normal. Disfungsi imun juga dapat terjadi sebagai konsekuensi Pada pasien yang menjalani dialisis, produksi interleukin-10 yang rendah dikaitkan dengan peningkatan kadar protein C-reaktif. Sel T naif membutuhkan sel penyaji antigen untuk merespons antigen terkait. Dalam keadaan uremik, sel penyaji antigen terganggu secara fungsional. Disfungsi imun pada PGK memiliki banyak aspek dan melibatkan disregulasi pada tingkat sel dan hipersitokinemia. (Syed-Ahmed and Narayanan, 2019)

Tabel 3. Perubahan terkait uremia pada sistem imun bawaan (Syed-Ahmed and Narayanan, 2019)

Cell Type	Normal Function	Cell Numbers	Altered Functions	Clinical Relevance
Neutrophils	Antimicrobial activity	Increased	<ul style="list-style-type: none"> <li>Increased apoptosis</li> <li>Increased TLR2 and TLR4 expression</li> </ul>	Decreased bactericidal capacity
Monocytes/macrophages	<ul style="list-style-type: none"> <li>Antimicrobial activity</li> <li>Phagocytosis</li> </ul>	Increased	<ul style="list-style-type: none"> <li>Decreased phagocytosis</li> <li>Reduced differentiation into dendritic cells</li> <li>TLRs and integrins increased</li> </ul>	Decreased antimicrobial ability
Natural killer cells	Lysis of virus-infected and tumor cells	Decreased	<ul style="list-style-type: none"> <li>Decreased expression of activating receptors</li> <li>Increased expression of CD69 and Nkp44</li> </ul>	Unknown
Dendritic cells	<ul style="list-style-type: none"> <li>Antigen presentation</li> <li>IFN alpha production</li> </ul>	Decreased	<ul style="list-style-type: none"> <li>Decreased antigen presentation</li> <li>Decreased costimulation</li> </ul>	Decreased T-cell-dependent immune responses (e.g., impaired Hepatitis B vaccine response)

Abbreviations: IFN, interferon; TLR, toll-like receptor.

Tabel 4. Perubahan terkait uremia pada sistem imun adaptif (Syed-Ahmed and Narayanan, 2019)

Cell Type	Normal Function	Cell Numbers	Altered Functions	Clinical Relevance
Effector T cells	CD4 cells support antigen presentation. CD8 cells are cytotoxic against virus-infected and tumor cells	Severely decreased (naive T cells) Increased (memory T cells)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Decreased function</li> <li>Increased differentiation status</li> <li>Shortened telomere length</li> <li>Expanded CD4+CD28- population</li> <li>Decreased IL-2 production</li> <li>Reduced suppressor function</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Impaired vaccine response</li> <li>High risk for severe infections</li> <li>Increased risk for CV disease</li> <li>Increased proinflammatory milieu</li> </ul>
Regulatory T cells	Suppress T-cell-mediated immune responses	Decreased	<ul style="list-style-type: none"> <li>Unknown</li> </ul>	Unknown
Gamma-delta T cells	Recognition of bacteria and tumor cells	Unknown	<ul style="list-style-type: none"> <li>Unknown</li> </ul>	Unknown
B cells	<ul style="list-style-type: none"> <li>Antigen presentation</li> <li>Production of Ag-specific antibodies</li> </ul>	Decreased (naive and memory)	<ul style="list-style-type: none"> <li>B-cell-activating factor and B-cell lymphoma 2 downregulation</li> <li>Increased apoptosis</li> </ul>	Decreased serological responses

Abbreviations: Ag, antigen; CV, cardiovascular; IL, interleukin.

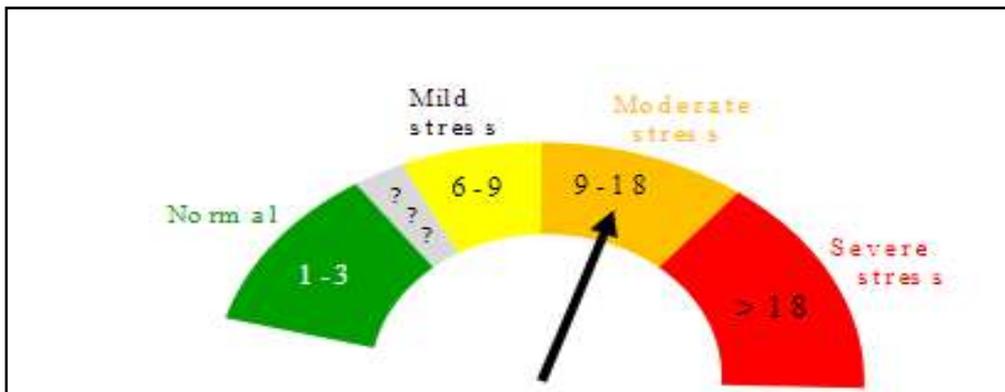
### 2.2.3 Neutrophil-Lymphocyte Ratio pada Penyakit Ginjal kronik

Neutrophil-Lymphocyte Ratio adalah biomarker inflamasi sistemik yang banyak digunakan, yang dapat diperoleh dengan mudah dari pemeriksaan darah lengkap. (Tonyali, Ceylan, Yahsi and Karakan, 2018). Neutrophil-Lymphocyte Ratio diukur dengan membagi jumlah neutrofil dengan jumlah limfosit. (Güragaç and Demirer, 2016) Banyak penelitian telah dilakukan untuk menunjukkan kegunaan NLR dalam berbagai kondisi seperti hipertensi, gangguan jantung, keganasan, dan gagal ginjal.

Calculation of NLR:

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

$$\uparrow \uparrow \text{NLR} = \frac{\uparrow \text{Neutrophils}}{\downarrow \text{Lymphocytes}}$$



Gambar 2. Rumus dan nilai normal *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* (NLR) (Demirer, 2016)

Inflamasi telah terbukti terkait dengan PGK dan pasien PGK telah terbukti memiliki status inflamasi tingkat rendah. (Tonyali, Ceylan, Yahsi and Karakan, 2018) Aktivasi sistem imun, yang disebabkan oleh inflamasi dapat meningkatkan jumlah sel darah putih. (Okyay et al., 2012) NLR ditemukan meningkat tidak hanya pada pasien yang menerima hemodialisis tetapi juga predialisis. Beberapa peneliti telah melaporkan bahwa NLR dan Platelet-Lymphocyte Ratio (PLR) berkorelasi positif dengan penanda inflamasi pada pasien ESRD. (Tonyali, Ceylan, Yahsi and Karakan, 2018)

Neutrophil-Lymphocyte Ratio ditemukan berhubungan dengan kematian akibat kardiovaskular dan semua penyebab pada pasien hemodialisis. (Tonyali, Ceylan, Yahsi and Karakan, 2018). Neutrophil-Lymphocyte Ratio juga dilaporkan dapat memprediksi mortalitas dan kejadian kardiovaskular pada pasien dengan penyakit kardiovaskular dan tumor ganas. Mekanisme utama yang mendasari hubungan antara NLR dan keluaran buruk ini dianggap sebagai peningkatan peradangan kronis yang mungkin terkait dengan NLR yang lebih tinggi. Tingkat NLR berkorelasi positif dengan tingkat CRP, menunjukkan bahwa NLR yang tinggi mencerminkan

peradangan kronis. Selain itu, NLR merupakan faktor risiko independen untuk keluaran penyakit ginjal yang merugikan, terlepas dari CRP. Studi oleh Yoshitomi et al., telah mengidentifikasi tingkat NLR sebagai faktor risiko independen untuk progresi penyakit ginjal pada pasien dengan PGK stadium 1-4. Dengan demikian, pengukuran NLR mungkin berguna untuk memprediksi progresi penyakit ginjal pada pasien PGK (Yoshitomi et al., 2019)

## 2.3 Mikrobiota Usus dan Short Chain Fatty Acids pada Penyakit ginjal kronik

### 2.3.1 Gambaran umum mikrobiota usus

Usus manusia memiliki komunitas kompleks yang terdiri dari >100 triliun sel mikroba yang membentuk mikrobiota usus. Mikrobiota usus telah berdampingan dengan manusia untuk hidup yang saling menguntungkan dan memainkan peran penting dalam kesehatan dan penyakit. Mikrobiota usus normal memengaruhi kesehatan inang dengan berkontribusi pada nutrisi, metabolisme, fisiologi, dan fungsi imun. Gangguan mikrobiota usus normal (disbiosis) telah terlibat dalam patogenesis berbagai penyakit, seperti obesitas, diabetes tipe 2, inflammatory bowel disease dan penyakit kardiovaskular. Perubahan kuantitatif dan kualitatif pada mikrobiota usus juga ditemukan pada pasien dengan PGK dan ESRD. (Ramezani and Raj, 2013)

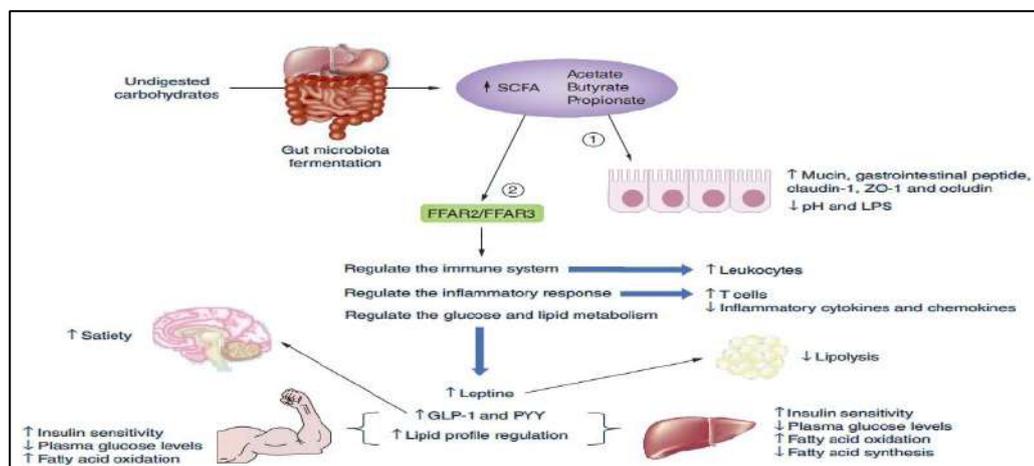
Secara umum usus orang dewasa didominasi oleh dua filum bakteri, Firmicutes dan Bacteroidetes, filum lain, termasuk Actinobacteria, Proteobacteria, Verrucomicrobia, Cyanobacteria, Fusobacteria, Spirochaetes, dan TM7, dalam proporsi yang lebih kecil. Setiap spesies bakteri berkoloni pada lokasi tertentu, yang menyebabkan komposisi bakteri yang berbeda di sepanjang saluran usus. Mikrobiota usus melakukan banyak fungsi dan dapat dianggap sebagai “organ” endogen yang aktif secara metabolik. (Ramezani and Raj, 2013) Secara fungsional, mikrobiota usus memberikan nutrisi dan energi ke tubuh melalui fermentasi makanan yang tidak dapat dicerna di usus besar. Produk fermentasi terpenting yang berasal dari fermentasi adalah SCFA yang berfungsi sebagai sumber energi untuk sel-sel usus dan bakteri dan berkontribusi pada pengeluaran energi, rasa kenyang, dan homeostasis glukosa. Fungsi lain yang relevan dari mikrobiota usus adalah sintesis endogen vitamin dan asam amino tertentu, metabolisme asam empedu, atau pemeliharaan integritas barrier usus, yang melindungi inang dari kuman patogen. Selain itu, mikrobiota usus

terlibat dalam maturasi sistem imun pada masa bayi dan berkontribusi pada pemeliharaan homeostasisnya sepanjang hidup. (Cigarran Guldris, González Parra and Cases Amenós, 2017)

### 2.3.2 Gambaran umum Short Chain Fatty Acids

Asam lemak diklasifikasikan menjadi tiga kelompok berdasarkan panjang ekor karbon alifatiknya yaitu asam lemak rantai pendek (kurang dari 6 karbon), sedang (6-12 karbon) dan panjang (lebih dari 12 karbon), asam lemak dengan panjang ekor karbon yang berbeda memiliki sifat kimiawi yang unik). Menurut jumlah karbon dalam ekor alifatiknya, SCFA juga dikenal sebagai asam lemak volatil, meliputi format (C1), asetat (C2), propionat (C3), butirrat (C4) dan valerat (C5). Dalam keadaan fisiologis manusia normal, 90-95% SCFA yang berada di kolon dan sirkulasi sistemik dibentuk oleh asetat, propionat dan butirrat, dengan konsentrasi intraluminal sekitar 60% asetat, 25% proprionat, dan 15% butirrat. SCFA terutama diproduksi di lumen usus bagian distal melalui fermentasi karbohidrat yang tidak dicerna di usus bagian proksimal. Karbohidrat ini termasuk pati resisten, polisakarida non-pati, oligosakarida yang tidak dapat dicerna, dan alkohol gula. Reaksi kompleks ini dilakukan oleh ekosistem bakteri yang kaya dan beragam di usus besar, seperti bacteroides, bifidobakteria, eubakteria, streptokokus, dan laktobasilus. (Esgalhado et al., 2017)

Short Chain Fatty Acids telah terbukti memberikan banyak efek menguntungkan dalam tubuh manusia termasuk pemeliharaan integritas barrier usus, modulasi metabolisme glukosa dan lipid, regulasi sistem imun, dan respons inflamasi dan antioksidan. (Esgalhado et al., 2017)



Gambar 3. SCFA dan hubungan antar organ. (Esgalhado et al., 2017)

Karbohidrat yang tidak tercerna difermentasi oleh mikrobiota usus menjadi SCFA sebagai asetat, butirat dan propionat. SCFA memiliki dua jalur aksi yang berbeda (1) melalui aksi langsung pada kolonosit, menjaga integritas barrier usus; (2) melalui pengikatan pada FFAR-2 dan FFAR-3 yang mengatur sistem imun, respon inflamasi dan metabolisme glukosa dan lipid. FFAR: Reseptor asam lemak bebas; LPS: Lipopolisakarida; SCFA: Asam lemak rantai pendek. (Esgalhado et al., 2017)

### 2.3.3 Disbiosis mikrobiota usus pada Penyakit Ginjal Kronik

Dari tahap awal PGK terdapat perubahan kuantitatif dan kualitatif mikrobiota usus, sehingga komposisi dan aktivitas metabolisme mikrobiota berubah pada PGK. (Cigarran Guldris, González Parra and Cases Amenós, 2017) Pasien uremik menunjukkan peningkatan jumlah organisme aerob (sekitar 10<sup>6</sup> bakteri/ml) dan anaerob (sekitar 10<sup>7</sup> bakteri/ml) di duodenum dan jejunum, yang biasanya tidak dikolonisasi oleh banyak bakteri pada orang sehat. (Ramezani and Raj, 2013)

Tabel 5. Distribusi dan komposisi mikrobiota pada saluran cerna (Ramezani and Raj, 2013)

Gastrointestinal Tract	Normal		CKD/ESRD
	Phyla, Families, and Genera of Dominant Bacterial Species	Microbial Number (cells/g)	Alterations from Normal Microbiota
Stomach	<i>Lactobacillus</i> <i>Helicobacter</i>	10 <sup>1</sup>	
Duodenum	<i>Staphylococcus</i> <i>Streptococcus</i> <i>Lactococcus</i>	10 <sup>3</sup>	Human studies: increased counts <sup>10</sup> (10 <sup>6</sup> –10 <sup>7</sup> )
Jejunum	<i>Enterococcus</i> <i>Streptococcus</i> <i>Lactobacillus</i>	10 <sup>4</sup>	Human studies: increased counts <sup>10</sup> (10 <sup>6</sup> –10 <sup>7</sup> )
Ileum	Enterobacteriaceae <i>Bacteroides</i> <i>Clostridium</i> Segmented filamentous bacteria	10 <sup>7</sup>	
Colon	Firmicutes Bacteroidetes Actinobacteria Proteobacteria <i>Clostridium</i> Lactobacillaceae Prevotellaceae Fusobacteria TM7	10 <sup>12</sup>	Experimental animal studies: increased <i>Proteobacteria</i> and Enterobacteriaceae, increased <i>Escherichia</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>Proteus</i> , and <i>Proteus</i> spp, and decreased <i>Lactobacillus</i> and <i>Bifidobacterium</i> spp. Decreased Lactobacillaceae and Prevotellaceae Human studies: overgrowth of aerobic bacteria (about 100 times) Decreased <i>Bifidobacteria</i> and higher <i>Clostridium perfringens</i> Lower species richness

## 2.4 Mekanisme disbiosis yang diinduksi PGK

Banyak faktor yang dapat menyebabkan disregulasi imun dan aktivasi inflamasi pada PGK. Toksin uremik berkontribusi terhadap disbiosis intestinal dalam PGK dan menyebabkan peningkatan translokasi bakteri usus dan komponen bakteri ke sirkulasi yang akhirnya dapat mengaktifkan inflamasi sistemik. (Akchurin, 2015). Adanya peningkatan bakteri asam laktat feces dapat digunakan sebagai indikator terjadinya perubahan mikrobiota usus yang dapat memengaruhi konsistensi feces. Namun belum diketahui seberapa peningkatan bakteri asam laktat yang mampu memengaruhi keseimbangan mikrobiota usus karena keragaman yang ditemukan diantara individu berbeda berhubungan dengan perbedaan genetika, asal geografis, usia, gaya hidup, kebiasaan diet, dan paparan antibiotik (Araujo, 2018)

### 2.4.1 Retriksi diet

Pasien PGK ditandai dengan penurunan konsumsi serat pada diet. Karbohidrat yang tidak dapat dicerna adalah nutrisi penting untuk mikrobiota sakarolitik usus dan pengurangan substrat ini mengakibatkan penurunan produksi SCFA oleh kelompok bakteri ini. Kekurangan serat pada diet menyebabkan peningkatan nitrogen amino yang dapat diubah menjadi toksin uremik oleh mikrobiota usus. Pasien dengan PGK ditandai dengan ketidakseimbangan antara mikrobiota sakarolitik (fermentatif) dan proteolitik (pembusukan). Ketidakseimbangan yang mendukung spesies proteolitik terkait dengan efek merugikan dan juga memiliki peran mendasar dalam perkembangan PGK. (Rukavina Mikusic, Kouyoumdzian and Choi, 2020)

### 2.4.2 Transit kolon lambat

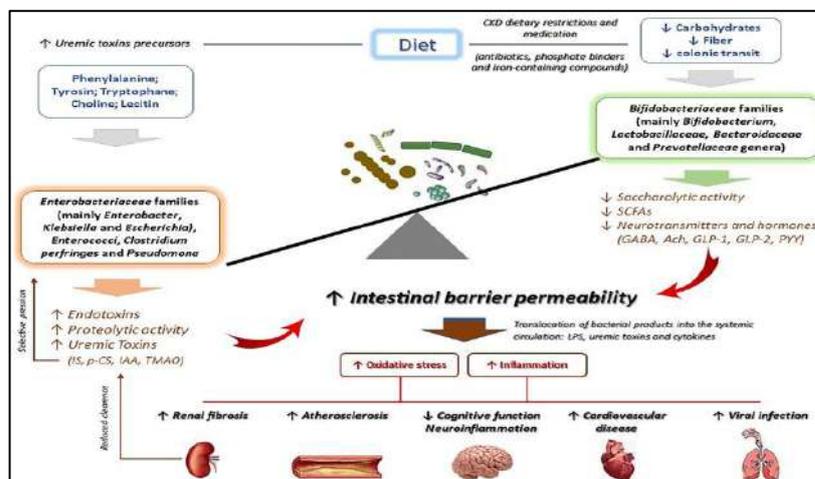
Transit kolon yang berkepanjangan mengurangi ketersediaan karbohidrat di kolon, memfasilitasi peningkatan fermentasi protein oleh bakteri proteolitik. Perlambatan waktu transit kolon menginduksi ekspansi dalam jumlah spesies proteolitik, berkontribusi pada ketidakseimbangan antara mikrobiota sakarolitik dan proteolitik pada pasien dengan PGK. Hal ini menghasilkan peningkatan produksi dan penyerapan produk akhir fermentasi protein bakteri. (Rukavina Mikusic, Kouyoumdzian and Choi, 2020)

### 2.4.3 Perubahan lingkungan biokimia saluran cerna

Urea adalah produk sisa paling melimpah yang tertahan pada pasien PGK. Telah dibuktikan bahwa peningkatan masuknya urea ke dalam lumen saluran cerna mendukung pertumbuhan berlebih dari bakteri yang mengekspresikan urease. Ini dikonfirmasi oleh studi klinis, karena pasien dengan ESRD menunjukkan dominasi keluarga bakteri yang memiliki urease dibandingkan dengan kontrol yang sehat. Hidrolisis urea oleh mikroba usus menghasilkan pembentukan amonia dalam jumlah besar. Amonia meningkatkan pH luminal dan mengubah komposisi mikrobiota, yang menyebabkan disbiosis mikroba. (Rukavina Mikusic, Kouyoumdzian and Choi, 2020)

### 2.4.4 Medikasi

Pasien PGK umumnya terpapar antibiotik untuk mengobati akses vaskular dan infeksi lainnya. Penggunaan antibiotik berdampak pada mikrobiota usus dengan menyebabkan hilangnya taksa penting yang diperlukan untuk mempertahankan homeostasis, hilangnya keanekaragaman mikrobiota, perubahan kapasitas metabolisme, dan ekspansi patogen. Di sisi lain, konsumsi pengikat fosfat dan senyawa yang mengandung zat besi dalam jangka panjang dapat menyebabkan perubahan pada lingkungan luminal saluran cerna dan mempengaruhi flora mikroba di sekitarnya, yang dapat menyebabkan disbiosis. (Rukavina Mikusic, Kouyoumdzian and Choi, 2020)



Gambar 4. Patogenesis disbiosis saluran cerna pada PGK dan dampaknya terhadap kesehatan (Rukavina Mikusic, Kouyoumdzian and Choi, 2020)

## 2.5 Dialisis terhadap mikrobiota usus

Renal Replacement Therapy (RRT) diperlukan untuk kelangsungan hidup pasien ESRD termasuk Hemodialisis (HD), Peritoneal Dialisis (PD), atau transplantasi ginjal. Beberapa faktor seperti akumulasi toksin, status inflamasi kronis, pengobatan (kortikosteroid, agen immunosupresif, antibiotik), dan pembatasan diet dapat mempengaruhi mikrobiota usus. Hemodialisis (HD) dan Peritoneal Dialisis (PD) keduanya menghilangkan kelebihan air dari tubuh untuk mengurangi beban volume, membuang limbah metabolik (seperti kreatinin, nitrogen urea, dan racun molekul kecil lainnya) dan menjaga keseimbangan elektrolit dan asam-basa. Faktor-faktor ini menunjukkan bahwa dialisis dapat memperbaiki disbiosis usus. Tetapi karena intervensi kateter atau komplikasi yang merugikan selama dialisis, faktor-faktor ini juga dapat mengganggu komposisi mikrobiota usus. (Luo et al., 2021)

Studi Luo et al. menunjukkan bahwa mikrobiota usus pada pasien pra-dialisis, PD, HD tidak hanya berbeda pada tingkat taksonomi tetapi juga pada tingkat fungsional, yang melibatkan jalur metabolisme yang berbeda. Jika dibandingkan dengan pasien pra-dialisis, perubahan mikrobiota usus pasien HD lebih signifikan dibandingkan pasien PD. Perubahan ini terlihat pada pasien HD yang memulihkan kelimpahan relatif bakteri menguntungkan, dan menginduksi beberapa bakteri patogen potensial. Kami mengamati tidak ada perbedaan bakteri antara pasien PD dan pra-dialisis pada tingkat filum dan genus. Dalam penelitian ini, tidak ditemukan pengaruh PD yang signifikan terhadap mikrobiota usus pasien ESRD. (Luo et al., 2021) He dan Xie melaporkan bahwa dibandingkan dengan pasien PGK non-dialisa, HD dapat memperbaiki gangguan mikrobiota usus termasuk meningkatkan *Bifidobacteria* dan *Lactobacillus acidophilus*, dan mengurangi *Escherichia coli* dan *Enterococcus faecalis*. (He dan Xie, 2020)

Studi oleh Stadlbauer et al. menemukan peningkatan spesies yang berpotensi patogen dan penurunan spesies yang bermanfaat pada pasien HD dan peningkatan pada tingkat yang lebih rendah pada pasien PD bila dibandingkan dengan kontrol. Pada HD tetapi tidak pada PD, perubahan

komposisi mikrobiom dikaitkan dengan peningkatan CRP tetapi tidak dengan inflamasi usus atau permeabilitas usus. (Stadlbauer et al., 2017) Hu et al. membandingkan mikrobiota usus PD, HD, PGK non-dialisis dan kelompok kontrol yang sehat dan melaporkan bahwa PD mengurangi keragaman mikroba, menurunkan mikrobiota yang memproduksi butirrat, dan meningkatkan mikrobiota pembentuk urease (-), indole (-) dan p-cresol (Hu et al., 2020)

Temuan yang berbeda dari kedua modalitas dialisis dapat dijelaskan sebagai berikut. Pertama, pengurangan aliran darah viseral di bawah mekanisme kompensasi HD menjaga stabilitas hemodinamik selama ultrafiltrasi dapat menyebabkan hipoperfusi usus, yang mengganggu barier usus dan meningkatkan risiko translokasi bakteri. Kedua, perdarahan mikro gastrointestinal yang disebabkan oleh terapi antikoagulasi sistemik selama perawatan HD dalam kombinasi dengan disfungsi trombosit uremik, dapat merusak struktur dan fungsi barier epitel usus. Terakhir, telah ditunjukkan bahwa diet berperan dalam mengatur komposisi dan aktivitas metabolisme mikrobiota usus manusia. Pasien HD memiliki pembatasan diet yang lebih ketat daripada pasien PD. (Luo et al., 2021)

Pada penelitian yang telah disebutkan terdapat beberapa perbedaan kesimpulan terkait modalitas dialisis yang ada, hal ini mungkin merupakan hasil dari metode studi termasuk perbedaan adekuasi dari dialisis subjek studi, riwayat genetik, diet, gaya hidup, status inflamasi dan usia dari subjek studi.

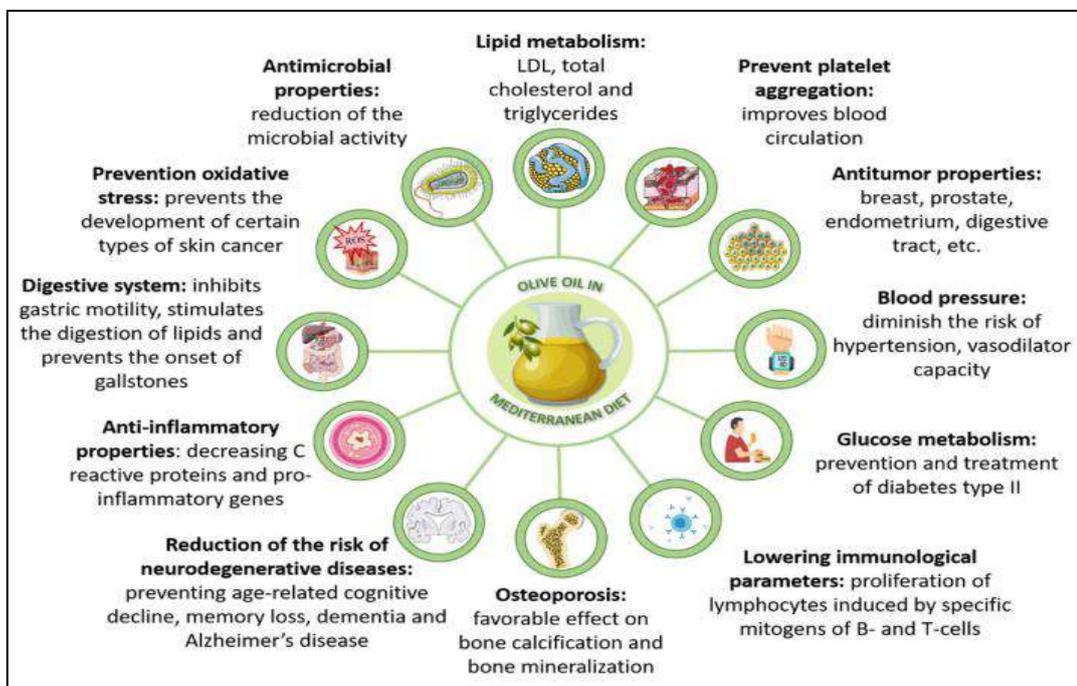
## 2.6 Short Chain Fatty Acids dan Penyakit Ginjal Kronik

Telah dibuktikan bahwa jumlah bakteri penghasil SCFA berkurang pada pasien dengan PGK. Studi klinis yang menyelidiki potensi pengukuran SCFA yang bersirkulasi sebagai penanda biologis dalam diagnosis, prognosis, dan pemantauan terapeutik pada pasien ginjal masih jarang. (Rukavina Mikusic, Kouyoumdzian and Choi, 2020) Wang et al. menunjukkan bahwa SCFA utama (asetat, propionat, dan butirrat) dan terutama butirrat berkurang dalam feses dan serum pasien selama perkembangan PGK. Pada penelitian ini, sebagian besar penanda fungsi ginjal (cystatin C, laju kreatinin, nitrogen urea darah, GFR dan asam urat) menunjukkan korelasi negatif dengan konsentrasi butirrat, kecuali

GFR yang berkorelasi positif dengan konsentrasi butir. (Wang et al., 2019)  
 Penelitian lebih lanjut masih diperlukan untuk menentukan apakah peningkatan kadar SCFA yang bersirkulasi dapat memberikan manfaat klinis pada pasien dengan PGK. (Rukavina Mikusic, Kouyoumdzian and Choi, 2020)

## 2.7 Olive Oil

Olive oil merupakan produk turunan utama pohon zaitun, semakin populer karena karakteristik organoleptiknya dan efek menguntungkan yang terkait dengan kesehatan. *olive oil* adalah bagian penting dari diet Mediteranian. Diet ini terdiri dari kombinasi seimbang antara konsumsi protein hewani yang rendah dengan asupan tinggi buah-buahan, sayuran dan sereal serta *olive oil* sebagai sumber utama lemak dalam banyak makanan. Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mengevaluasi dan membuktikan diet Mediteranian sebagai agen pelindung utama dalam pencegahan primer penyakit kronis. Penelitian telah menunjukkan bahwa efek kesehatan yang menguntungkan dari diet mediteranian sebagian besar dikaitkan dengan *olive oil*. (Jimenez-Lopez et al.,2020)



Gambar 5. Skema efek untuk kesehatan dari pemberian *olive oil* dalam diet Mediterania. (Jimenez-Lopez et al., 2020)

Komposisi *olive oil* terutama dibentuk oleh trigliserida dan berbagai senyawa dalam jumlah kecil. Di antara fraksi gliserida, *olive oil* menunjukkan kandungan asam lemak yang tinggi, terutama peningkatan proporsi asam lemak tidak jenuh tunggal. Asam lemak tidak jenuh mencapai 85% dari komposisi *olive oil*, karena kandungan asam oleat (C18:1), yang mungkin berkisar antara 70–85% dan asam lemak lainnya seperti asam linoleat atau asam palmitoleat yang tinggi. Lemak jenuh mengisi sekitar 14% komposisi *olive oil*, yang pada dasarnya disebabkan oleh asam palmitat dan stearat. Senyawa minor mengisi kurang dari 2% komposisi *olive oil* dan perwakilan terbaik dari kelompok ini adalah senyawa fenolik, meskipun kelompok minor ini juga mencakup beberapa senyawa lipofilik seperti  $\alpha$ - tokoferol (vitamin E). Demikian pula, ada beberapa senyawa fenolik hidrofilik di antaranya fenol hidroksitirosol sederhana dan oleuropein secoiridoid perlu disorot. Selain itu *olive oil* juga merupakan sumber pigmen seperti karotenoid. Senyawa fenolik dikenal karena sifat biologisnya. Secara khusus, senyawa ini telah terbukti berpotensi sebagai agen antioksidan, antiinflamasi dan antimikroba. Namun, konsentrasinya terkait dengan berbagai faktor varietas zaitun, faktor lingkungan, waktu panen dan ekstraksi, serta kondisi penyimpanan. (Jimenez-Lopez et al., 2020)

## 2.7.1 Jenis Olive Oil

Tabel 6. Jenis *olive oil* (Jimenez-Lopez et al., 2020)

Type of Oil	Characteristics	Free Acidity	
Virgin olive oils	EVOO	They are characterized for being obtained by mechanical or other physical processes under specific thermal conditions that do not cause alterations in the oil and have not suffered any treatment other than washing, decantation, centrifugation or filtration. Excluded are oils obtained using solvents or adjuvants with chemical actions, by re-esterification process or any mixture with oils of other types.	<0.8 g per 100 g
	Virgin olive oil		≤2 g per 100 g
	Lampante olive oil		>2 g per 100 g
Refined olive oil	In this case, virgin olive oil is submitted to a refining process.	≤0.3 g per 100 g	
Olive oil (composed of refined olive oils and virgin olive oils)	It is the result of the blending of the two previous oils: virgin olive oils (not lampante oil) with refined olive oil.	≤1 g per 100 g	
Crude olive pomace oil	This type refers to oil obtained from olive pomace by using solvents, physical treatments or oil corresponding to lampante olive oil type, except for certain specified characteristics. As well as in the case of virgin olive oils, excluded are oils obtained by means of re-esterification and mixtures with oils of other types.		
Refined olive pomace oil	This type is obtained from refining crude olive pomace oil.	≤0.3 g per 10 g	
Olive pomace oil	It if the resultant oil from mixing refined olive pomace oil and virgin olive oil different than lampante oil.	≤1 g per 100 g	
NOTES: (1) The International Olive Council (IOC) establishes olive oil standards in terms of sensory analysis and chemical composition for each category. (2) In the case of Lampante oil, it is also referred as "virgin olive oil not fit for consumption" by the IOC and with a free acidity higher than 3.3 g per 100 g.			

Dari semua kelompok ini, *Virgin Olive Oil* (VOO) harus disorot karena karakteristik organoleptik dan khasiatnya yang bermanfaat. Di antara VOO, European Union (EU) menetapkan tiga jenis minyak: EVOO, VOO, dan *lampante olive oil*. Semua VOO berkarakteristik diperoleh dengan proses mekanis (hanya pencucian, dekantasi, sentrifugasi, dan filtrasi) dalam kondisi termal tertentu yang tidak menyebabkan perubahan apa pun. Setelah itu dibagi menurut keasamannya yang memberikan gambaran tentang kandungan asam lemak bebas berdasarkan persentase asam oleat. Nilai keasaman yang lebih rendah menjamin minyak berkualitas tinggi yang menunjukkan bahwa minyak tersebut diperoleh dari buah zaitun yang sehat dan dalam kondisi yang ideal. (Jimenez-Lopez et al., 2020)

## 2.8 EVOO (Extra Virgin Olive Oil)

Tabel 7. Komponen utama Extra Virgin Olive Oil .(Jimenez-Lopez et al., 2020)

Component	Concentration
<b>Lipids</b>	
<b>Fatty acids (%)</b>	
Myristic acid	C14:0 0.05
Palmitic acid	C16:0 9.4–19.5
Palmitoleic acid	C16:1 0.6–3.2
Heptadecanoic acid	C17:0 0.07–0.13
Heptadecenoic acid	C17:1 0.17–0.24
Stearic acid	C18:0 1.4–3.0
Oleic acid	C18:1 63.1–79.7
Linoleic acid	C18:2 6.6–14.8
$\alpha$ -Linolenic acid	C18:3 0.46–0.69
Arachidic acid	C20:0 0.3–0.4
Eicosenoic acid	C20:1 0.2–0.3
Docosanoic acid	C22:0 0.09–0.12
Lignoceric acid	C24:0 0.04–0.05
MUFA	65.2–80.8
PUFA	7.0–15.5
<b>Other lipids</b>	
Diacylglycerols (%)	1–2.8
Monoacylglycerols (%)	0.25
Total sterol content (mg/kg)	1000–3040
<b>Tocopherols (mg/kg)</b>	
$\alpha$ - Tocopherol	10.2–208
$\beta$ - Tocopherol	0.75–1.05
$\gamma$ - Tocopherol	0.7–2.1
<b>Carbohydrates (mg/kg)</b>	
Squalene	200–8260
<b>Pigments (mg/kg)</b>	
Total chlorophylls (mg/kg)	0.15–61.96
Pheophytin-a (mg/kg)	0.08–0.49
Total carotenoids (mg/kg)	0.53–31.51
$\beta$ -carotene (mg/kg)	0.15–0.67
Lutein (mg/kg)	0.65–3.60
<b>Other Compounds</b>	
Total phenolic compounds (mg/kg)	213–450
Triterpene dialcohols (% of total sterols)	0.9–2.8
$\beta$ -sitosterol (mg/kg)	530.2–2638.6

Extra Virgin Olive Oil dianggap sebagai minyak dengan kualitas terbaik dan secara umum memiliki karakteristik keasaman yang rendah hingga 0,8% dan tingkat sensorik lebih tinggi dari 6,5, sehingga memiliki aroma dan rasa yang sempurna. EVOO terutama terdiri dari trigliserida (97-99%) dan senyawa minor (1-3%), yang bertanggung jawab atas sifat biologis dan atribut sensoriknya. EVOO memiliki kandungan asam lemak tidak jenuh tunggal (65-83%) yang tinggi terutama asam oleat, dan beberapa asam lemak tidak jenuh ganda seperti asam linoleat, yang dianggap sebagai asam lemak yang ampuh dalam pengurangan kolesterol *low-density lipoprotein* (LDL). Profil lipid dan juga rasio  $\omega_6/\omega_3$  yang tinggi ini telah dikaitkan dengan efek perlindungan pada penyakit koroner, autoimun, inflamasi, anti-trombotik dan regulasi tekanan darah. Mengenai senyawa bioaktif, senyawa utamanya sama dengan minyak pada umumnya yaitu senyawa fenol seperti hidroksitirosol dan turunannya (oleuropein dan tirosol), tokoferol tetapi juga senyawa

lain seperti hidrokarbon (yaitu squalene) atau pigmen seperti senyawa provitamin A. (Jimenez-Lopez et al., 2020)

### 2.8.1 Extra Virgin Olive Oil dan sistem imun

Inflamasi berulang atau kronis merupakan faktor etiologi utama dari beberapa penyakit tidak menular yang prevalensinya dengan cepat meningkat. (Jimenez-Lopez et al., 2020) Inflamasi tingkat rendah yang persisten telah dikenali sebagai komponen penting dari PGK, memainkan peran unik dalam patofisiologi dan berperan terhadap kematian kardiovaskular dan semua penyebab. Berbagai faktor yang berkontribusi terhadap status inflamasi kronis pada PGK, termasuk peningkatan produksi dan penurunan pembersihan sitokin pro-inflamasi, stres oksidatif dan asidosis, infeksi kronis dan berulang, termasuk yang terkait dengan akses dialisis, perubahan metabolisme jaringan adiposa, dan disbiosis usus. (Akchurin and Kaskel, 2015)

Efek anti-inflamasi EVOO telah mendapatkan perhatian dan telah dievaluasi secara luas. Berbagai penelitian telah menunjukkan efek menguntungkan dari asam lemak EVOO terutama asam oleat, dalam modulasi respons imun yang menunjukkan bahwa konsumsi EVOO mungkin bermanfaat untuk manajemen aktivasi kronis sistem imun. Terlepas dari efek menguntungkan konsumsi EVOO telah dianggap secara tradisional berasal dari lipid non-polar atau kandungan asam lemak tidak jenuh tunggal yang tinggi sebagai komponen utamanya, saat ini, jelas bahwa EVOO juga mengandung beberapa komponen minor yang bekerja melalui jalur inflamasi berbeda yang memodulasi sel sistem imun. (Aparicio-Soto et al., 2020)

Tabel 8. Mekanisme anti inflamasi komponen minor *olive oil* pada sel imun (Aparicio-Soto et al., 2016)

Compound	Experimental System	Efficacious	Mechanism (s) of action
HTV	Human monocytes from PBMC and U937 human monocytic cell line	0.1–30 $\mu$ M	Reduced MMP-9 and COX-2 via PKC- $\alpha$ and PKC $\beta$ 1 inhibition
	Human monocytes from PBMC	100 $\mu$ M	Inhibited the production of O <sup>2</sup>
	THP-1 monocytic leukemia cells	25–100 $\mu$ M	Inhibited proinflammatory cytokines, iNOS and COX-2 expression Suppressed oxidative stress and NF- $\kappa$ B
	Human neutrophils from PBMC	10 $\mu$ M	Antioxidant effects by scavenging hydrogen peroxide
	LPS-murine peritoneal macrophages	81 $\mu$ M	Suppressed iNOS gene expression and NO production. Affected TLR4-dependent inflammation through NF- $\kappa$ B-independent pathway
	Murine mast cells	100 $\mu$ M	Inhibited mast cell degranulation
	RAW 264.7 murine macrophages	12.5–50 $\mu$ M	Inhibited NO and PGE2 production Decreased IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$ , CXC motif chemokine 10 (CXCL10/IP-10) and MCP-1 production Reduced iNOS, IL-1 $\alpha$ , CXCL10/IP-10, macrophage inflammatory protein-1 (MIP-1 $\beta$ ), MMP-9 and PGES gene expression
HTV-Ac	J774 murine macrophages	50, 100 and 200 $\mu$ M	Blocked NF- $\kappa$ B, STAT-1 $\alpha$ and interferon regulatory factor-1 (IRF-1)
	LPS-murine peritoneal macrophages	50–100 $\mu$ M	Decreased ROS and NO levels and iNOS expression Down-regulated COX-2 expression and I $\kappa$ B- $\alpha$
Oleacein	Human macrophages from PBMC	10–20 $\mu$ M	Stimulated the expression of cysteine-rich scavenger receptor CD163, IL-10 and HO-1 in combination with complexes of haemoglobin/haptoglobin 1-1 or 2-2
	Human neutrophils	100 $\mu$ M	Inhibited neutral endopeptidase Suppressed CD11b/CD18 expression and elastase release Combined with atrial (ANP) and brain natriuretic peptide (BNP) reduced elastase and MMP-9 release
Oleocanthal	J774 murine macrophages	50 $\mu$ M	Reduction of NO production Inhibited MIP-1 $\alpha$ and IL-6 mRNA, TNF- $\alpha$ expression IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ and Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)
OL-aglycone	THP-1 monocytic leukaemia cells	10–50 $\mu$ M	Prevented MMP-9 production through NF- $\kappa$ B pathway
OL	LPS-human blood cultured cells	100 $\mu$ M	Inhibited IL-1 $\beta$ production
	Murine mast cells	100 $\mu$ M	Inhibited mast cell degranulation
PE	THP-1 monocytic leukaemia cells	5–7.5 $\mu$ g/mL	Prevented MMP-9 production through NF- $\kappa$ B pathway
	Human monocytes and monocytes derived macrophages (MDM)	10 $\mu$ M	Inhibition of p50 and p65 NF- $\kappa$ B nuclear translocation
	LPS-murine peritoneal macrophages	25 and 50 $\mu$ g/mL	Decreased NO and ROS production as well as iNOS and COX-2 through MAPK and NF- $\kappa$ B pathways
Squalene	Human monocytes and neutrophils	50 $\mu$ M	Down-regulated MPO, COX-2, iNOS and TLR4 mRNA levels Up-regulated HO-1 gene expression Decreased TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, and IFN- $\gamma$ mRNA levels Down-regulated MMPs and up-regulates PPAR- $\gamma$ gene expression
	Human macrophages differentiated from U937 human monocytic cell line	10, 75 and 200 $\mu$ M	Inhibited oxidised Low density lipoprotein cholesterol uptake by reducing CD36 expression
	LPS-murine peritoneal macrophages	12.5, 25 or 50 $\mu$ M	Reduced intracellular levels of ROS and NO and pro-inflammatory enzymes iNOS and COX-2 through MAPK and NF- $\kappa$ B pathways
UF	LPS-Murine peritoneal macrophages	100 $\mu$ g/mL	Decreased NO and ROS production as well as iNOS and COX-2 through MAPKs, Nrf2 and NF- $\kappa$ B pathways

### 2.8.2 Extra Virgin Olive Oil dan Mikrobiota Usus

Peran penting mikrobiota usus dalam membentuk sistem imun mukosa dan pengaruhnya terhadap status inflamasi secara keseluruhan dan kesehatan kardiovaskular, metabolisme dan otak menjadi semakin jelas. Konsumsi EVOO telah menunjukkan efek positif pada mikrobiota usus dan kesehatan usus dalam penelitian terhadap manusia dan hewan pengerat (Tabel 9). Secara khusus pada manusia EVOO memiliki efek prebiotik, mendorong pertumbuhan bakteri menguntungkan seperti *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*. (Millman et al., 2021)

Dalam studi terhadap hewan pengerat konsumsi EVOO meningkatkan  $\alpha$ -diversity, ukuran kekayaan spesies, serta  $\beta$ -diversity, ukuran perbedaan komposisi antara sampel dibandingkan dengan kontrol. Hasil ini dikaitkan dengan efek menguntungkan pada kesehatan metabolik karena berkurangnya keragaman mikroba dikaitkan dengan peningkatan inflamasi kronis dan perkembangan penyakit metabolik di kemudian hari. Konsumsi EVOO pada hewan pengerat juga dapat meningkatkan pertumbuhan jenis bakteri menguntungkan tertentu termasuk spesies

*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, dan *Clostridium*, dan anggota family Erysipelotrichaeae. Selain itu, EVOO telah menunjukkan efek antibakteri dan bakteriostatik terhadap bakteri seperti yang ada di *Desulfovibrionaceae*, family patogen oportunistik yang terkait dengan obesitas dan inflamasi, dan *Blautia spp.*, yang berkorelasi positif dengan akumulasi lemak visceral pada pria dan wanita Jepang. (Millman et al., 2021)

Tabel 9. Efek EVOO (*Extra Virgin Olive Oil*) terhadap mikrobiota usus (Millman et al., 2021)

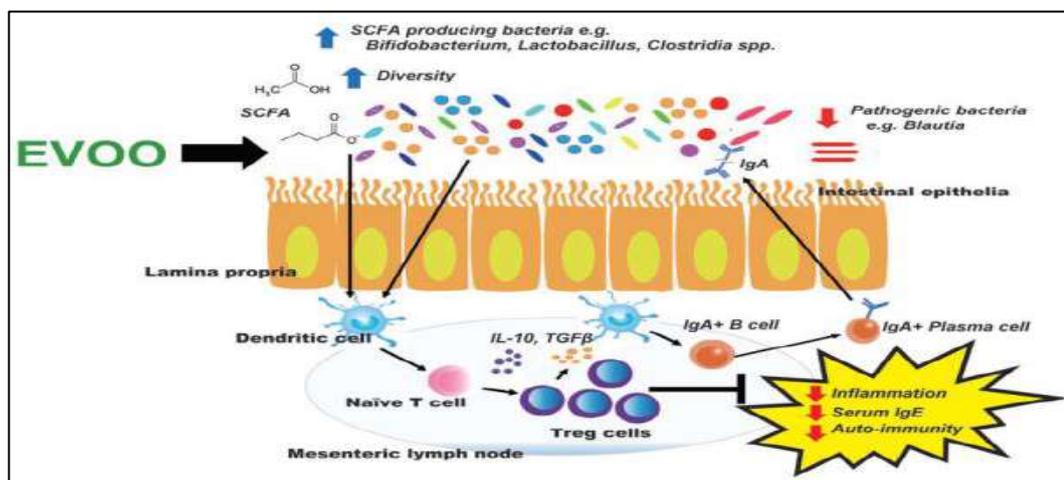
Reference	Study characteristics	Methodology	Effect of EVOO gut microbiota
Zhao et al (2019)	Male, SD rats (n = 48) Normal chow diet with ordinary drinking water, high-fat diet with fructose drinking water, diet high in oleic peanut oil with fructose drinking water or EVOO diet with fructose drinking water for 12 weeks	16S rRNA sequencing	↑ $\beta$ -diversity index (compared to high-fat diet with fructose drinking water) ↑ <i>Bifidobacterium</i> (compared to high-fat diet with fructose drinking water) ↓ <i>Blautia</i> (compared to high-fat diet with fructose drinking water)
Luisi et al (2019)	Overweight and obese adults (n = 18) and normal-weight control participants (n = 18) Mediterranean diet enriched with 40 g/day EVOO for 3 months	qPCR	↑ in lactic acid bacteria (compared to baseline)
Olalla et al (2019)	Patients with HIV, aged >50 years with undetectable viral load (n = 32) 50 g/day EVOO for 12 weeks	16S rRNA sequencing	↑ $\alpha$ -diversity (males) ↑ Lachnospiraceae, Ruminococcus, and Akkermansia (females) ↑ Bifidobacteriaceae (in patients without antiretroviral treatment) ↑ <i>Gardnerella</i> (compared to baseline) ↓ Desulfosulfobionaceae (compared to baseline)
Millman et al (2020)	Male, C57BL/6 J mice (n = 20) Low-fat purified diet, lard purified diet, high-fat EVOO diet or high-fat flaxseed oil diet for 10 weeks	16S rRNA sequencing	↑ $\alpha$ -diversity (compared to lard, purified diet) ↑ <i>Mucispirillum</i> , ↓ Lachnospiraceae, ↓ <i>Bacteroides</i> (compared with low-fat, purified diet)
Martinez et al (2019)	Male, Swiss Webster ICR (CD-1) mice (n = 35) Standard diet, high-fat diet enriched with EVOO, high-fat diet enriched with refined olive oil, or high-fat diet enriched with butter for 12 weeks	16S rRNA sequencing	↑ Erysipelotrichaeae, ↑ Sutterellaceae (compared to standard diet) ↓ Desulfosulfobionaceae (compared to high-fat diet enriched with refined olive oil)
Hidalgo et al (2018)	Male, spontaneously hypertensive rats (n = 16) Standard diet or diet enriched with EVOO for 12 weeks	PCR-denaturing gradient gel electrophoresis analysis	↑ <i>Lactobacillus</i> , ↑ <i>Clostridium</i> in cluster XIV (compared to standard diet)
Prieto et al (2018)	Male, Swiss Webster ICR (CD-1) mice (n = 26) Standard diet, high-fat diet enriched with butter or high-fat diet enriched with EVOO for 12 weeks	16S rRNA sequencing	↑ Erysipelotrichaeae, ↑ Sutterellaceae (compared to standard diet) ↓ Desulfosulfobionaceae (compared to high-fat diet enriched with butter)
Martin-Pelaez (2017)	Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial with adults with hypercholesterolemia (n = 12) 25 mL/day virgin olive oil containing either 80 mg PCs/kg, or 500 mg PCs/kg from virgin olive oil and thyme for 3 weeks	Fluorescence in situ hybridization combined with flow cytometry	↑ <i>Bifidobacterium</i> (virgin olive oil containing 500 mg PCs/kg compared to 80 mg PCs/kg from virgin olive oil and thyme)

Abbreviations: EVOO, extra-virgin olive oil; PC, polyphenolic compound; PCR, polymerase chain reaction; qPCR, quantitative polymerase chain reaction; SD, Sprague-Dawley.

Kemampuan EVOO untuk bertindak sebagai prebiotik, merangsang pertumbuhan bakteri menguntungkan dan sebagai antibakteri menekan pertumbuhan bakteri patogen, kemungkinan besar disebabkan oleh rangkaian senyawa fenolik yang dikandung EVOO. Sekitar 90% - 95%

senyawa fenolik yang diingesti lolos dari pencernaan di usus kecil dan mencapai usus besar di mana senyawa tersebut dikatabolisme menjadi struktur sekunder bioaktif metabolit dari senyawa fenolik induknya masing-masing yang telah diubah oleh mikrobiota usus dan dapat mengubah komposisi mikrobiota usus. (Millman et al., 2021)

Perlu digarisbawahi bahwa pada manusia, senyawa fenolik dalam EVOO tidak dikonsumsi secara terpisah, melainkan dikonsumsi sebagai bagian dari matriks makanan dan dapat berfungsi secara sinergis bersama-sama dengan komponen lain dalam EVOO, seperti asam lemak yang dapat meningkatkan ketersediaan berbagai polifenol. Selain senyawa fenolik dan interaksi serta pengaruhnya yang telah diketahui pada mikrobiota, komponen minor lainnya dalam EVOO seperti sterol dan tokoferol dapat memengaruhi komposisi mikrobiota usus meskipun penelitian masih terbatas. Mengenai kemungkinan dampak asam oleat pada EVOO terhadap mikrobiota usus, hasil beberapa penelitian pada hewan pengerat menunjukkan efek positif. (Millman et al., 2021)



Gambar 6. Dampak Extra Virgin Olive Oil (EVOO) pada Mikrobiota Usus dan kekebalan mukosa.

Short Chain Fatty Acids seperti asetat, butirat, dan propionat, yang diproduksi oleh bakteri, tidak hanya memberikan efek terapeutik pada sel-sel kolon dan merupakan sumber energi yang penting tetapi juga memiliki dampak dan pengaruh yang mendalam terhadap sistem imun mukosa. Selain itu, SCFA dapat membantu memperkuat barier usus dan mencegah infiltrasi bakteri dan lipopolisakarida dan inflamasi selanjutnya dengan

mengatur ekspresi protein taut kepad. Fenolat EVOO juga dapat memberikan perlindungan terhadap barrier usus dan mencegah invasi patogen melalui efek pada imunitas mukosa. (Millman et al., 2021)

Extra Virgin Olive Oil memodulasi mikrobiota usus dengan bertindak sebagai prebiotik (mendorong pertumbuhan bakteri menguntungkan) dan antibakteri (mengurangi pertumbuhan bakteri patogen). EVOO mendorong pertumbuhan bakteri tertentu yang mampu menghasilkan metabolit mikroba seperti SCFA. SCFA dan metabolit yang dihasilkan mikrobiota usus lainnya dapat secara positif mempengaruhi sistem imun mukosa dengan meningkatkan sel T-regulator serta produksi sitokin anti-inflamasi seperti IL-10 dan TGF- $\beta$  yang membantu mengurangi inflamasi lokal dan meningkatkan toleransi imun terhadap komensal dan antigen makanan tidak berbahaya lainnya. EVOO juga dapat meningkatkan IgA usus, memberikan perlindungan lebih lanjut terhadap bakteri patogen dan meningkatkan homeostasis mikrobiota usus. (Millman et al., 2021)

## 2.9 Pemberian *Extra Virgin Olive Oil* pada pasien Penyakit Ginjal kronik

Terdapat beberapa studi mengenai manfaat pemberian EVOO terhadap pasien PGK. Salah satu studi oleh Necib et al., dilakukan pada tikus yang diberikan merkuri klorida untuk menginduksi gangguan fungsi ginjal dan stress oksidatif, setelah itu tikus diberikan *virgin olive oil*, studi ini menyimpulkan bahwa pemberian *virgin olive oil* memiliki efek pencegahan dan perlindungan terhadap stres oksidatif yang diinduksi oleh merkuri klorida. Selain itu, *virgin olive oil* dapat melindungi dari disfungsi ginjal yang diinduksi merkuri klorida dan menjalankan peran modulatornya dalam produksi radikal bebas yang diinduksi merkuri. (Necib et al., 2013)

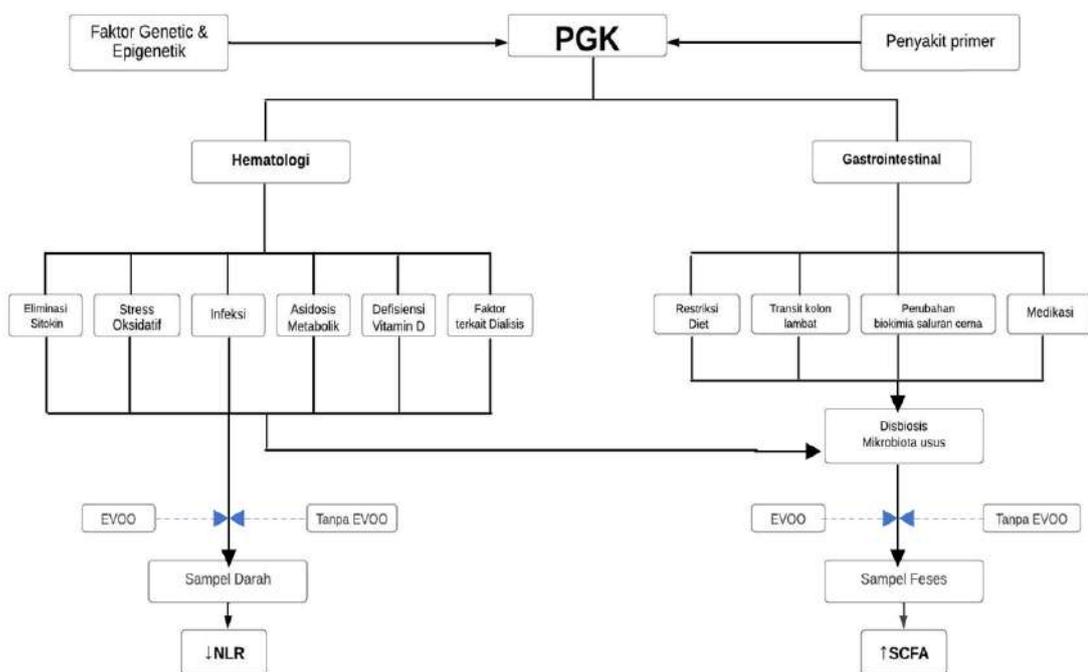
Studi oleh Noce et al., dilakukan pada pasien PGK dengan pemberian EVOO sebanyak 40 mL per hari selama 9 minggu dilanjutkan dengan 2 bulan tanpa pemberian EVOO pada dua kelompok dimana satu kelompok diberikan EVOO dengan kandungan senyawa minor sedang dan kelompok yang lain diberikan EVOO dengan kandungan senyawa minor

yang tinggi. Studi ini menemukan konsumsi EVOO memperbaiki biomarker fungsi ginjal dan disfungsi metabolik yang terkait dengan PGK. Pada pasien yang diberikan EVOO dengan kandungan senyawa minor yang tinggi diamati peningkatan yang signifikan pada e-GFR dan penurunan azotemia setelah 9 minggu konsumsi EVOO, yang bertahan setelah periode tanpa pemberian EVOO. Noce et al. berhipotesis bahwa peningkatan biomarker fungsional ginjal terkait dengan tiga mekanisme. Pertama, penurunan stress oksidatif, diamati pada subkelompok yang diberikan EVOO dengan kandungan senyawa minor yang tinggi. Mekanisme kedua dapat dikaitkan dengan pengurangan inflamasi kronis tingkat rendah. Faktor-faktor yang berkontribusi terhadap perkembangan status inflamasi kronis tingkat rendah pada pasien nefropati, termasuk peningkatan produksi sitokin inflamasi, stress oksidatif, asidosis metabolik, disbiosis usus, dan perubahan metabolisme jaringan adiposa. Mekanisme ketiga terkait dengan pengurangan asam urat yang diamati setelah konsumsi EVOO. Faktanya, penelitian lain sebelumnya telah menunjukkan bahwa terapi penurunan asam urat dikaitkan dengan lambatnya perkembangan PGK. (Noce et al., 2021)

Hasil lain yang didapatkan adalah penurunan albuminuria signifikan yang diamati pada subkelompok EVOO dengan kandungan senyawa minor yang tinggi yang masih menetap setelah periode tanpa pemberian EVOO. Perbaikan albuminuria penting dalam penatalaksanaan klinis pasien PGK karena merupakan biomarker kerusakan ginjal dan merupakan salah satu faktor utama yang terkait dengan perkembangan nefropati. Pemberian EVOO juga dapat menurunkan trigliserida pada pasien, namun penurunan ini dependen terhadap pemberian EVOO karena setelah periode tanpa pemberian EVOO nilai dari trigliserida kembali ke nilai basalnya. Penurunan nilai asam urat juga ditemukan pada kedua subkelompok, namun penurunan asam urat tidak menetap setelah periode tanpa pemberian EVOO pada subkelompok EVOO dengan kandungan senyawa minor sedang. Nilai asam urat ditemukan kembali ke nilai dasarnya. Efek anti inflamasi dari EVOO juga ditemukan pada studi ini. Kedua subkelompok

menunjukkan penurunan signifikan dari *C-Reactive Protein* (CRP) dan *Laju Endapan Darah* (LED) dan hasil ini dapat bertahan setelah periode tanpa pemberian EVOO pada subkelompok EVOO dengan kandungan senyawa minor yang tinggi. (Noce et al., 2021)

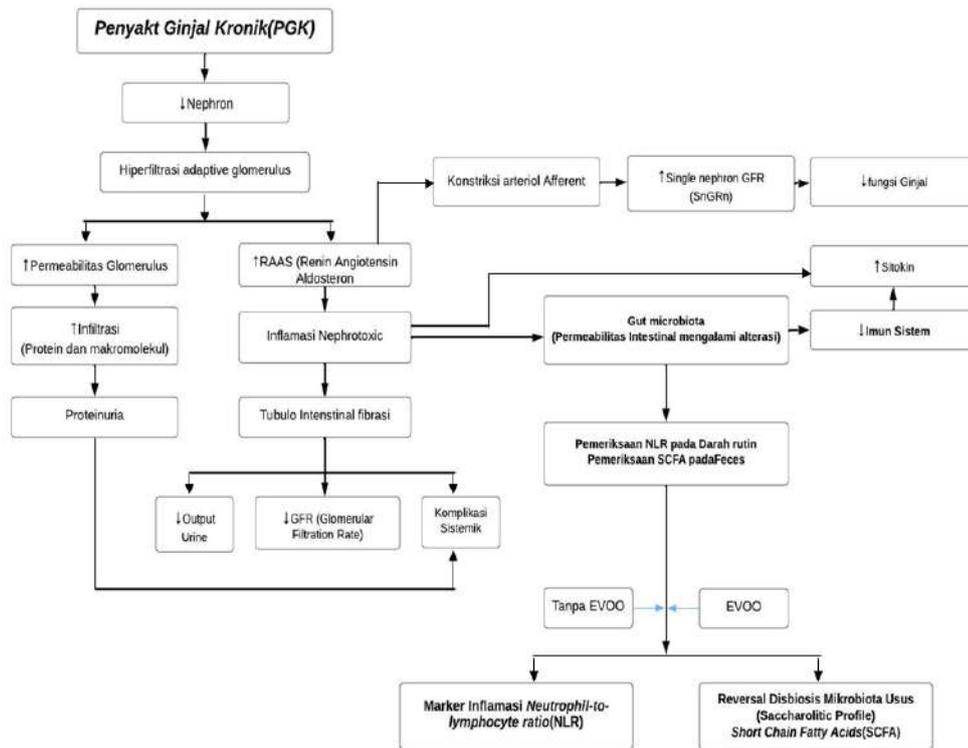
Beberapa penelitian ini menunjukkan bahwa EVOO dapat membantu dalam penanganan dari pasien dengan PGK. Namun, penulis belum menemukan studi sebelumnya yang secara spesifik membahas peran dari EVOO terhadap sistem imun dan mikrobiota usus pada pasien PGK.



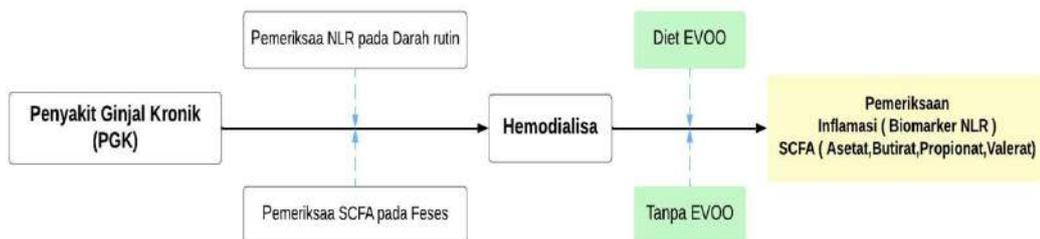
Gambar 7. Patomekanisme Penyakit Ginjal Kronik (PGK) dan Olive Oil

## BAB III KERANGKA PENELITIAN

### 3.1 Kerangka Teori



### 3.2 Kerangka Konsep



Keterangan  
■ Variabel bebas  
■ Variabel Tergantung