

KARYA AKHIR

**PENGARUH PEMBERIAN ASAM LEMAK OMEGA-3
TERHADAP PENANDA INFLAMASI TNF- α DAN CRP PADA
PASIEN YANG MENJALANI HEMODIALISIS REGULER**

***EFFECTS OF OMEGA-3 FATTY ACIDS
ON INFLAMMATORY MARKER TNF- α AND CRP LEVEL
IN MAINTENANCE HEMODIALYSIS PATIENTS***



WITA TANDO

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS

PROGRAM STUDI ILMU GIZI KLINIK

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2018



Optimization Software:
www.balesio.com

**PENGARUH PEMBERIAN ASAM LEMAK OMEGA-3
TERHADAP PENANDA INFLAMASI TNF- α DAN CRP PADA
PASIEN YANG MENJALANI HEMODIALISIS REGULER**

Karya akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi Ilmu Gizi Klinik

Pendidikan Dokter Spesialis

WITA TANDO

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS

PROGRAM STUDI ILMU GIZI KLINIK

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2018



KARYA AKHIR
PENGARUH PEMBERIAN OMEGA 3 TERHADAP
PENANDA INFLAMASI TNF- α DAN CRP
PADA PASIEN YANG MENJALANI HEMODIALISIS REGULER

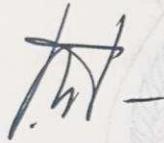
Disusun dan diajukan oleh :

Wita Tando

Nomor Pokok : C117214101

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Karya Akhir
pada tanggal 21 Agustus 2018
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui :
Komisi Penasihat,

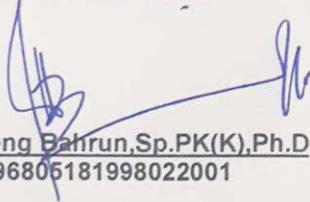


Prof. DR. Dr. Nurpujji A Taslim, MPH, Sp.GK (K)
Pembimbing Utama



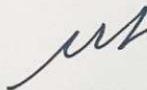
Prof. DR. Dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK
Pembimbing Anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis
Fakultas Kedokteran Unhas



dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D
NIP.196805181998022001

Dekan,
a.n.Wakil Dekan Bid.Akademik dan Pengembangan



Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
NIP.196711031998021001



PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Wita Tando
Nomor Induk Mahasiswa : C 117 215 106
Program Studi : Ilmu Gizi Klinik

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

Makassar, 23 Agustus 2018

Yang menyatakan,

Wita Tando



PRAKATA

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Tuhan Yesus Kristus karena atas kasih sayang, tuntunan dan penyertaan-Nyalah 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, pada kesempatan ini penulis dengan tulus mengucapkan terima kasih kepada :

1. Prof. DR. Dr. Nurpudji A. Taslim, MPH, Sp.GK (K) sebagai Ketua Komisi Penasehat dan juga Ketua Program Studi Ilmu Gizi Klinik yang senantiasa memberikan motivasi, masukan dan bimbingan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.
2. Prof. DR. Dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK sebagai Sekretaris Komisi Penasihat yang senantiasa mendukung penulis melalui bimbingan dan nasehat selama masa pendidikan dan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.
3. Prof. DR. Dr. Suryani As'ad, M.Sc, Sp.GK (K) sebagai Penasihat Akademik dan Ketua Departemen Ilmu Gizi, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar yang senantiasa memberikan motivasi, bimbingan dan nasihat selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.

gussalim Bukhari, M.Med, Ph.D, Sp.GK (K) sebagai Dosen dan Penilai karya akhir ini yang senantiasa mendukung penulis melalui bimbingan, bimbingan dan motivasi selama masa pendidikan.



5. Dr. Aminuddin, M.Nut & Diet, Ph.D sebagai pembimbing statistic untuk semua masukan dan bimbingan selama proses penyelesaian karya akhir ini.
6. Seluruh Staf Pengajar Departemen Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin untuk semua bimbingan dan nasehatnya kepada penulis selama masa pendidikan.
7. Seluruh Staf Administrasi dan Pegawai Departemen Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa mendukung penulis selama masa pendidikan
8. Seluruh perawat dan pegawai di Unit Hemodialisis Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo serta Tim dari HUMRC (*Hasanuddin University Medical Research Centre*) atas segala fasilitas, bantuan dan bimbingannya selama proses penelitian.
9. Orangtua tercinta, papa Drs. Samuel Tando, M.S dan mama Dra. Mince Toding untuk limpahan kasih sayang, kesabaran, dukungan dan khususnya doa yang tak pernah terputus untuk penulis selama masa pendidikan.
10. Suami tercinta, Dr. Denal Bato Tampak, M.Kes, Sp.OT dan anak tersayang Cheryl Ortholiviani Bato Tampak untuk semua kasih sayang, kesabaran dan pengertian yang tak pernah habis yang selalu menjadi motivator terkuat selama menjalani masa pendidikan.
11. Teman-teman seangkatan, Febri, Murni, Ria, Chriss, Sentot, Patricia, special buat Ela yang senantiasa mendukung selama menjalani masa pendidikan.
12. Semua rekan-rekan residen Ilmu Gizi Klinik untuk semua dukungan dan bantuannya selama masa pendidikan

...pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu untuk semua dukungan
...ntuannya selama masa pendidikan.



Penulis juga memohon maaf sebesar-besarnya jika selama masa pendidikan dan selama proses penyelesaian karya akhir ini ada hal-hal yang tidak berkenan baik melalui kata, sikap dan perbuatan. Semoga Tuhan senantiasa menyertai dan memberkati segenap langkah kehidupan kita semua.

Akhir kata, penulis berharap semoga karya ini dapat bermanfaat untuk pengembangan ilmu di bagian Gizi Klinik.

Penulis,

Wita Tando



ABSTRAK

Latar Belakang : Suplementasi Asam lemak omega 3 dapat memodulasi respon inflamasi pada pasien Penyakit Ginjal Kronis (PGK) yang menjalani hemodialysis reguler. Tujuan penelitian ini adalah untuk menilai efek suplementasi omega-3 terhadap kadar marker inflamasi TNF- α dan CRP pada pasien PGK yang menjalani hemodialysis reguler.

Metode : Penelitian ini merupakan *Randomized, Placebo-Controlled Trial*. Penelitian ini melibatkan 40 pasien dewasa yang menjalani hemodialysis reguler yang diacak lalu dibagi menjadi 2 grup, grup omega 3 dan grup placebo. Grup omega 3 menerima 3 kapsul lunak minyak ikan (400 mg EPA dan 300 mg DHA per kapsul) per hari selama 3 bulan. Grup plasebo menerima kapsul lunak dengan jumlah yang sama berisi 1 ml *extra light olive oil* per kapsul. Kadar TNF- α dan CRP diperiksa 2 kali, sebelum dan sesudah intervensi.

Hasil : Sebanyak 38 subjek penelitian, 19 orang untuk masing-masing grup, berhasil menyelesaikan penelitian. Terdapat penurunan kadar TNF- α pada kedua grup namun hasilnya tidak signifikan. Tidak terdapat penurunan yang signifikan kadar CRP pada kedua grup.

Kesimpulan : Suplementasi 2100 mg asam lemak omega 3 per hari selama 3 bulan berturut-turut tidak memberikan efek yang signifikan kadar TNF- α dan CRP dengan hemodialysis reguler.

Kata kunci : Omega 3, TNF- α , CRP, PGK, Hemodialisis reguler

ABSTRACT

Background: Omega-3 Fatty acid supplementation can modulate inflammatory responds in Chronic Kidney Disease (CKD) with maintenance hemodialysis. The objective was to determine the effect of omega-3 supplementation on marker of inflammation TNF- α and CRP of maintenance hemodialysis patients.

Methods: This was a randomized, placebo-controlled trial. There were 40 adult patients with maintenance hemodialysis, randomly divided in to two groups, omega-3 group and placebo group. Omega-3 group received 3 soft-gel capsules of fish oil (400 mg eicosapentaenoic acid and 300 mg docosahexaenoic acid per capsule) daily for 3 consecutive months. Placebo group received 3 soft-gel capsules, containing 1 ml extra light olive oil, daily for 3 months.

Results: There were 38 patients, 19 from omega-3 group and 19 from placebo group, completed the study. There was reduction of TNF- α in both group but the result was not significant. There was no significant change in CRP of both groups.

Conclusion: 2100 mg Omega-3 fatty acid supplementation per day for 3 consecutive months caused no significant effect on serum level TNF- α and CRP in the maintenance hemodialysis patients.

Omega 3, TNF- α , CRP, CKD, Maintenance hemodialysis



DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGANTAR	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
HALAMAN PERNYATAAN	iv
PRAKATA	v
ABSTRAK	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GRAFIK	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
I. PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Rumusan Masalah	5
C. Tujuan Penelitian	5
D. Manfaat Penelitian	6
E. Hipotesis Penelitian	6

II. TINJAUAN PUSTAKA

Ginjal Kronik	7
Definisi	7
Klasifikasi	7



3. Epidemiologi	8
4. Faktor Resiko PGK	11
B. Inflamasi Pada Penyakit Ginjal Kronik (PGK)	13
1. Penyebab dan Konsekuensi Inflamasi Pada PGK	13
2. Penanda Inflamasi Pada PGK	17
C. <i>Protein Energy Wasting</i> pada PGK	21
1. <i>Protein Energy Wasting</i>	21
2. Hubungan PEW dan Inflamasi	24
D. Asam Lemak Omega 3	26
1. Asam Lemak Omega 3	26
2. Asam Lemak Omega 3 sebagai Anti-inflamasi	29
E. Pengaruh Asam Lemak Omega 3 Terhadap Inflamasi pada PGK Dengan Hemodialisis	34
F. Kerangka Teori	38
III. KERANGKA KONSEP	
Kerangka Konsep	39
IV. METODE PENELITIAN	
A. Rancangan Penelitian	40
B. Tempat dan Waktu Penelitian	40
C. Populasi dan Sampel	41
Populasi Penelitian	41
Sampel Penelitian	41



D. Instrumen Penelitian	43
E. Metode Pengumpulan Data	
1. Alokasi Subyek	43
2. Prosedur Penelitian	44
F. Variabel Penelitian	
1. Identifikasi Variabel	46
2. Klasifikasi Variabel	47
G. Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif	
1. Definisi Operasional	47
2. Kriteria Objektif	48
H. Pengolahan dan Analisis Data	48
I. Persetujuan Etika Penelitian dan Tindakan Medik	49
J. Alur Penelitian	50
V. HASIL PENELITIAN	51
A. Jumlah Sampel	51
B. Karakteristik Sampel	51
C. Perbandingan Marker TNF-alfa dan CRP Sebelum dan Sesudah Intervensi	50
VI. PEMBAHASAN	60
VII. KESIMPULAN DAN SARAN	67
A. Kesimpulan	67
B. Saran	67
C. Daftar Pustaka	69



DAFTAR GAMBAR

Nomor		Halaman
1	Penyebab dan Konsekuensi Inflamasi Pada PGK	15
2	Penyebab dan Konsekuensi Inflamasi Pada PGK dengan Dialisis	16
3.	Konsep Terjadinya PEW dari PGK	26
4.	Metabolisme Asam Lemak Omega 3	27
5.	Efek Kardioprotektif Omega 3 pada PGK	29
6.	Metabolisme Asam Lemak Esensial, Perannya dalam Inflamasi dan Faktor yang Mempengaruhi Desaturasi	31
7.	Efek Anti-Inflamasi Dari Asam Lemak Omega 3	33
8.	Jalur Efek Anti-inflamasi Berdasarkan Intervensi Nutrisi	35



DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
1. Kriteria PGK	8
2. Klasifikasi PGK	8
3. Penyebab PEW pada Pasien PGK	22
4. Komorbid dan Mekanismenya dalam Etiologi PEW	24
5. Kandungan EPA dan DHA dalam Beberapa Jenis Ikan	28
6. Efek Anti-inflamasi Omega 3 PUFA dan Mekanismenya	30
7. Rangkuman Beberapa Penelitian yang menggunakan Suplementasi Omega 3 pada Pasien PGTA dengan Hemodialisis	35
8. Karakteristik Sampel Penelitian	53
9. Analisis Kadar TNF-alfa Sebelum dan Sesudah Intervensi	53
10. Perbandingan Jumlah Sampel yang Mengalami Peningkatan dan Penurunan kadar TNF- α pada Kelompok Omega 3 dan Placebo	54
11. Analisis kadar CRP Sebelum dan Sesudah Intervensi	54
12. Perbandingan Jumlah Sampel yang Mengalami Peningkatan dan Penurunan Kadar CRP pada Kelompok Omega 3 dan Plasebo	55
13. Perbandingan Nilai TNF-alfa Sebelum dan Sesudah Intervensi berdasarkan Beberapa Kategori	56
14. Perbandingan Nilai CRP Sebelum dan Sesudah Intervensi berdasarkan Beberapa Kategori	58
Karakteristik RCT yang dimasukkan dalam Metaanalisis	59



DAFTAR GRAFIK

Nomor	Halaman
1. Jumlah Pasien Baru dan Aktif menjalani dialysis	9
2. Persentasi diagnosis penyakit penyerta PGK di Indonesia	10
3. Persentasi Penyebab Kematian pasien HD di Indonesia tahun 2015	10



DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1. Rekomendasi Etik
- Lampiran 2. Formulir Persetujuan Mengikuti Penelitian
- Lampiran 3. Quisioner



DAFTAR SINGKATAN

SINGKATAN	KETERANGAN
AGE	: <i>Advanced Glycosylation End Product</i>
AKI	: <i>Acute Kidney Injury</i>
ALA	: <i>Linolenic acid</i>
ARA	: Asam Arakidonat
ANG	: Angiotensin
BCAA	: <i>Branched-chain amino acids</i>
CRP	: <i>C-reactive Protein</i>
DHA	: <i>Docosahexaenoic acid</i>
DM	: Diabetes mellitus
DMS	: <i>Dialysis Malnutrition Score</i>
EPA	: <i>Eicosapentaenoic acid</i>
EPO	: Eritropoietin
HD	: Hemodialisis
GFR	: <i>Glomerular Filtration Rate</i>
GNRI	: <i>Geriatric Nutritional Indeks</i>
IGF	: <i>Insulin-like Growth Factor</i>
IL	: Interleukin
IMT	: Indeks Massa Tubuh
IRP	: <i>Indonesian Renal Registry</i>
ISRN	: <i>International Society of Renal Nutrition and Metabolism</i>
IUGR	: <i>Intrauterine growth restriction</i>



KDIGO	: <i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
K/DOQI	: <i>Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i>
MEP	: <i>Malnutrisi Energi-Protein</i>
MICS	: <i>Malnutrition-Inflammation-Cachexia Syndrome</i>
MIS	: <i>Malnutrition Inflammation Score</i>
PEW	: <i>Protein Energy Wasting</i>
PGK	: <i>Penyakit Ginjal Kronis</i>
PGTA	: <i>Penyakit Ginjal Tahap Akhir</i>
PPAR	: <i>Peroxisome proliferator activated receptor</i>
PUFA	: <i>Polyunsaturated Fatty Acid</i>
REE	: <i>Resting Energy Expenditure</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SGA	: <i>Subjective Global Assessment</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>



BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Tingginya mortalitas pada pasien dengan Penyakit Ginjal Kronik (PGK) terutama disebabkan oleh komplikasi penyakit kardiovaskuler, serta pada tahap lanjut karena inflamasi, infeksi dan malnutrisi. *Protein Energy Wasting* (PEW) adalah suatu tema yang dibuat oleh *International Society of Renal Nutrition and Metabolism* (ISRNM) yang merujuk ke gangguan nutrisi dan katabolik multipel yang terjadi pada PGK dan berhubungan dengan morbiditas dan mortalitas. ISRNM memberikan konsensus tentang etiologi PEW pada PGK. (Carrero, 2013) Konsep PEW harus dipisahkan dari malnutrisi karena faktor yang berhubungan dengan PGK dapat berkontribusi terhadap perkembangan PEW, dapat sebagai tambahan atau independen terhadap asupan nutrisi yang tidak adekuat akibat anoreksia dan atau restriksi diet. (Obi, 2015).

Malnutrisi-Inflamasi–Aterosklerosis adalah sekelompok kelainan yang merupakan faktor utama terjadinya penyakit kardiovaskuler dini pada pasien PGTA yang menjalani HD. Malnutrisi memicu kelemahan imunitas yang menjadi faktor predisposisi terjadinya infeksi dan inflamasi. Proses inflamasi selanjutnya akan menyebabkan pelepasan produk-



produk katabolik dan sitokin yang memperburuk malnutrisi dan mempercepat progresifitas aterosklerosis. (Cano NJ, 2011)

Peningkatan produk metabolik dan penanda inflamasi telah banyak dikemukakan oleh para pakar dan peneliti. Penanda inflamasi utama yang banyak dikemukakan para ahli adalah Interleukin 1 (IL-1), Interleukin 6 (IL-6), *Tumor Necrosis Factor* alpha (TNF- α) dan *C-reactive Protein* (CRP). (Gharekhani, 2014) Interleukin 10 (IL -10) yang dikenal sebagai sitokin anti inflamasi akan berkurang kadarnya seiring dengan meningkatnya inflamasi. Sedangkan malnutrisi yang tampak mengawali proses inflamasi ini dapat dinilai dari perubahan Indeks Massa Tubuh dan kadar albumin serum pasien. (Mat Daud ZA, 2012)

Minyak ikan mengandung asam lemak omega-3 dan omega-6 ditemukan terutama dalam ikan laut berlemak mengandung asam eikosapentanoat (*Eicosapentaenoic acid*, EPA) dan asam dokosaheksanoat (*Docosahexaenoic acid*, DHA). Asam lemak omega 3 memiliki rantai panjang tak jenuh ganda (*Polyunsaturated Fatty Acid*, PUFA). Asam eikosapentanoat (EPA, C20:5n-3) dan asam dokosaheksanoat (DHA, C22: 6n-3). Omega-3 merupakan asam lemak esensial yang sangat dibutuhkan karena tidak dapat disintesis dalam tubuh, sehingga harus diperoleh melalui asupan nutrisi. (Gharekhani, 2014)

Asam lemak omega-3 terbukti mempunyai pengaruh yang baik

di tubuh. Asam lemak omega 3 dapat memodulasi respon imun dan inflamasi. Asam lemak omega 3 dapat memodifikasi aktifitas



leukosit, menurunkan fluiditas membrane sel, mengubah produksi mediator kimia dan menghambat pelepasan sitokin. Asam lemak omega-3 dapat mengurangi produksi sitokin inflamasi seperti TNF- α , IL-1 dan IL-6 dan menekan adhesi molekul yang terlibat dalam reaksi inflamasi antara leukosit dan sel endotel sehingga menurunkan resiko aterosklerosis. CRP adalah penanda penyakit kardiovaskuler yang ditemukan dalam kadar yang tinggi pada gagal ginjal kronik. (Gharekhani, 2014)

Telah banyak upaya perbaikan nutrisi dengan tujuan mengurangi inflamasi pada pasien yang menjalani Hemodialisis (HD) reguler. Namun hingga saat ini, belum ada yang dapat memperbaiki sindrome malnutrisi-inflamasi pada pasien HD reguler. (Mat Daud ZA, 2012). Beberapa penelitian telah membuktikan efek asam lemak omega 3 terhadap penurunan inflamasi dan perbaikan status gizi. Perunicic-Pekovic melaporkan bahwa pada pasien HD dibandingkan dengan pasien sehat, asam lemak omega-3 dengan dosis kecil malah akan memperburuk kondisi malnutrisi-inflamasinya, namun pada dosis yang lebih tinggi yaitu 2,4 gram omega 3 memberikan hasil yang signifikan dalam menurunkan IL-6, TNF- α , dan meningkatkan kadar albumin serum pasien dengan HD reguler. Gharekhani dkk, membuktikan hal sebaliknya. Penelitian dengan pemberian kapsul asam lemak omega 3 (1.080 mg EPA dan 720 mg DHA) pada 25 orang pada pasien PGTA yang menjalani HD reguler selama 4 bulan dapat ditoleransi dengan baik dan namun hanya memperlihatkan efek

dan penurunan pengurangan relatif inflamasi sistemik, dan penurunan kadar albumin serum. Penelitian oleh Himmelfarb memperlihatkan bahwa



pemberian 924 mg tokoferol bersama 1.200 mg DHA setiap hari selama 6 bulan akan menurunkan kadar IL-6 secara signifikan, namun tidak menyebabkan penurunan yang bermakna terhadap CRP. Bowden juga membuktikan bahwa pemberian 2 kapsul omega setiap makan selama 6 bulan (total 960 mg EPA dan 600 mg DHA) akan menyebabkan penurunan bermakna CRP serum. (Gharekhani, 2014)

Kalantar-Zadeh melakukan penelitian dengan menggunakan suplemen nutrisi oral baru yang mengandung 1.680 mg asam lemak omega 3 selama 4 minggu dan memperlihatkan perbaikan status gizi pada pasien HD. (Gharekhani, 2014). Vernaglione memperoleh hasil lain, tidak ada perubahan serum albumin setelah memberikan perlakuan berupa 2.100 mg asam lemak omega-3 terhadap pasien dengan HD reguler. (Gharekhani, 2014) Sebaliknya Mat Daud tidak dapat membuktikan adanya perbaikan status gizi pada pasien HD (IMT, skor malnutrisi-inflamasi, serum albumin) setelah pemberian 1.800 mg EPA dan 600 mg DHA selama 6 bulan. (Mat Daud ZA, 2012)

Hasil penelitian yang bervariasi dan tidak konsisten menjadikan penelitian tentang Omega 3 dalam minyak ikan masih sangat penting. Pada penelitian ini kami akan mengukur status gizi dan kadar penanda inflamasi pada pasien dengan HD reguler sebelum dan sesudah suplementasi 2.100 mg asam lemak omega 3 yang terdiri dari 1.200 mg EPA dan 900 mg DHA

selama 3 bulan (90 hari). *Outcome* yang diharapkan adalah perbaikan status gizi, penurunan kadar sitokin pro-inflamasi dan peningkatan kadar sitokin anti-inflamasi. Penelitian dengan omega-3 pada



dosis dan komposisi serta lama perlakuan tersebut di atas belum pernah dilakukan di Indonesia, khususnya di Makassar.

B. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan di atas maka dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut yaitu :

Apakah pemberian asam lemak omega-3 berpengaruh terhadap perubahan penanda inflamasi pada pasien yang menjalani hemodialisis regular?

C. TUJUAN PENELITIAN

1. Tujuan Umum

Menilai pengaruh pemberian asam lemak omega-3 terhadap penanda inflamasi pada pasien yang menjalani hemodialisis regular.

2. Tujuan Khusus

- a. Mengukur penanda inflamasi yaitu TNF- α dan CRP pada kedua kelompok sebelum dan sesudah perlakuan.
- b. Membandingkan penanda inflamasi yaitu TNF- α , dan CRP pada kedua kelompok sebelum dan sesudah perlakuan.

Membandingkan besarnya selisih perbedaan kadar penanda inflamasi yaitu TNF- α dan CRP antara kedua kelompok



D. MANFAAT PENELITIAN

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat-manfaat sebagai berikut:

1. Perkembangan Ilmu Pengetahuan

Memberikan informasi ilmiah mengenai manfaat suplementasi minyak ikan yang mengandung EPA dan DHA dalam menurunkan respon inflamasi dan mencegah perburukan status gizi pada pasien PGK dengan HD reguler.

2. Kepentingan Praktisi dan Masyarakat

- a. Dapat memberikan rekomendasi praktis tentang manfaat mengkonsumsi suplemen omega 3 dalam Fish Oil yang diharapkan bermanfaat bagi masyarakat.
- b. Dapat dijadikan sebagai sumber informasi bagi peneliti selanjutnya untuk melanjutkan penelitian misalnya tentang dosis omega 3 paling tepat yang dapat menurunkan respon inflamasi juga manfaat omega 3 lainnya pada pasien PGK.

E. HIPOTESIS

Hipotesis yang diajukan pada penelitian ini adalah:

1. Suplementasi asam lemak omega 3 dapat menurunkan kadar penanda inflamasi TNF- α pada pasien PGK yang menjalani hemodialisis reguler

Suplementasi asam lemak omega 3 dapat menurunkan kadar penanda inflamasi CRP pada pasien PGK yang menjalani hemodialisis reguler



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. PENYAKIT GINJAL KRONIK

1. DEFINISI

KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) mendefinisikan *Chronic Kidney Disease* atau Penyakit Ginjal Kronis sebagai adanya abnormalitas dari struktur dan fungsi ginjal, dialami > 3 bulan (> 90 hari), dengan implikasinya terhadap kesehatan. (KDIGO, 2013). Tabel berikut menjelaskan tentang kriteria dari PGK berdasarkan KDIGO :

Tabel 1. Kriteria PGK (KDIGO, 2013)

Table 2 | Criteria for CKD (either of the following present for >3 months)

Markers of kidney damage (one or more)	Albuminuria (AER \geq 30 mg/24 hours; ACR \geq 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 ² (GFR categories G3a-G5)

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

2. KLASIFIKASI

Penyakit Ginjal Kronis diklasifikasikan menjadi 5 stadium berdasarkan *Glomerular Filtration Rate* (GFR) atau Laju Filtrasi glomerulus. Klasifikasinya dapat dilihat dalam table berikut:



Tabel 2. Klasifikasi Penyakit Ginjal Kronis (Chawla et al, 2014)

Table 1. Classifications of Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease.^a

Stage	Assessments		
Acute kidney injury	Serum Creatinine Concentration	Urine Output	
	1	1.5–1.9× baseline or ≥ 0.3 mg/dl above baseline	<0.5 ml/kg/hr for 6–12 hr
	2	2.0–2.9× baseline	<0.5 ml/kg/hr for >12 hr
	3	≥ 3.0 × baseline, ≥ 4.0 mg/dl, or initiation of renal-replacement therapy	<0.3 ml/kg/hr for ≥ 24 hr or anuria for ≥ 12 hr
Chronic kidney disease	Definition	GFR ml/min/1.73 m ²	
	1	Kidney damage with normal GFR	≥ 90
	2	Kidney damage with mild decrease in GFR	60–89
	3A	Mild-to-moderate decrease in GFR	45–59
	3B	Moderate-to-severe decrease in GFR	30–44
	4	Severe decrease in GFR	15–29
	5	End-stage renal disease	<15

3. EPIDEMIOLOGI

PGK merupakan masalah kesehatan masyarakat global dengan prevalens dan insidensi gagal ginjal yang meningkat, prognosis yang buruk dan biaya yang tinggi. PGK meningkat seiring dengan meningkatnya jumlah penduduk usia lanjut dan kejadian diabetes mellitus serta hipertensi. Hasil systematic review dan metaanalysis yang dilakukan oleh Hill et al, 2016, mendapatkan prevalensi global PGK sebesar 13,4%. Menurut hasil *Global Burden of Disease* tahun 2010, PGK merupakan penyebab kematian peringkat ke-27 di dunia tahun 1990 dan meningkat menjadi urutan ke-18 pada tahun 2010. Sedangkan di Indonesia, perawatan penyakit ginjal merupakan ranking kedua pembiayaan terbesar dari BPJS kesehatan setelah

penyakit jantung. (Kemenkes, 2017)

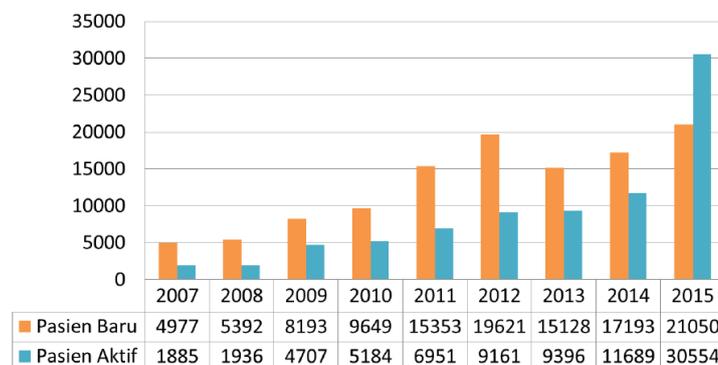


Hasil Riskesdas 2013 juga menunjukkan prevalensi meningkat seiring dengan bertambahnya umur, dengan peningkatan tajam pada kelompok umur 35-44 tahun dibandingkan kelompok umur 25-34 tahun. Prevalensi pada laki-laki (0,3%) lebih tinggi dari perempuan (0,2%), prevalensi lebih tinggi terjadi pada masyarakat perdesaan (0,3%), tidak bersekolah (0,4%), pekerjaan wiraswasta, petani/nelayan/buruh (0,3%), dan kuintil indeks kepemilikan terbawah dan menengah bawah masing-masing 0,3%. Sedangkan provinsi dengan prevalensi tertinggi adalah Sulawesi Tengah sebesar 0,5%, diikuti Aceh, Gorontalo, dan Sulawesi Utara masing-masing 0,4 %. (Kemenkes, 2017)

Data dari *Indonesian Renal Registry (IRR)* tahun 2015, jumlah pasien baru yang menjalani dialisis terus meningkat dari tahun ke tahun. Grafik berikut menggambarkan jumlah pasien yang menjalani dialisis dari tahun 2007.

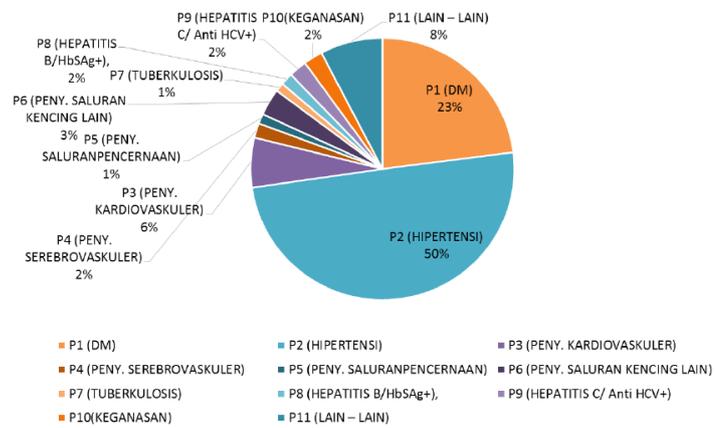
Grafik 1. Jumlah Pasien Baru dan Pasien Aktif menjalani dialysis (IRR, 2015)

Pasien baru dan pasien aktif di Indonesia dari tahun 2007 – 2015

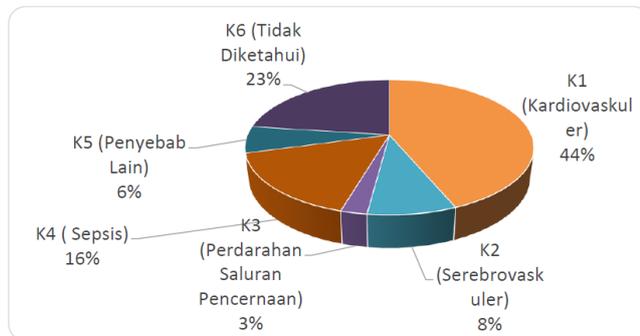


Dari grafik diatas dapat terlihat bahwa pada tahun 2015 pasien aktif lebih banyak dari jumlah pasien baru, hal ini menunjukkan lebih banyak pasien yang dapat menjalani hemodialisis lebih lama dibanding tahun-tahun sebelumnya. Penyakit penyerta pasien hemodialysis pada tahun 2015 dapat dilihat pada diagram di bawah:

Grafik 2. Persentasi Diagnosis Penyakit Penyerta PGK di Indonesia (IRR, 2015)



Grafik 3. Persentasi Penyebab Kematian Pasien HD di Indonesia Tahun 2015 (IRR, 2015)



Dari grafik 2 dan 3 terlihat bahwa hipertensi merupakan penyakit penyerta terbanyak dan juga menjadi etiologi PGK terbanyak di Indonesia. Penyebab kematian terbanyak pada pasien hemodialisis adalah kardiovaskuler, yaitu sebanyak 44 %. (IRR, 2015)

4. FAKTOR RESIKO PGK

PGK adalah masalah kesehatan yang dapat berakhir dengan Penyakit Ginjal Tahap Akhir (PGTA) dan peningkatan morbiditas dan mortalitas kardiovaskular. Ada beberapa hal yang dapat menjadi factor resiko PGK yaitu: (Kazancioglu, 2013)

- a. Komponen Genetik
- b. Riwayat Keluarga
- c. Jenis Kelamin

Banyak daerah melaporkan bahwa PGTA lebih sering terjadi pada laki-laki dibanding perempuan. Walaupun beberapa penelitian seperti *CREDIT study* di Turki menunjukkan bahwa PGK lebih banyak pada perempuan dibandingkan laki-laki.

- d. Usia

Penurunan fungsi ginjal yang berhubungan dengan penuaan dapat terjadi pada laki-laki dan perempuan. *National Kidney Fondation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI)* menyatakan bahwa lebih dari ½ populasi lansia menderita PGK stadium 3-5.

Berat badan lahir rendah



Tahun 1980, terdapat hipotesis bahwa *intrauterine growth restriction* (IUGR) dapat menyebabkan kurangnya jumlah nefron yang dapat menyebabkan hipertensi dan penyakit ginjal. Penurunan jumlah nefron dapat menyebabkan hipertensi intraglomerular dan hiperfiltrasi, GFR yang rendah, serta ratio albumin-kreatinin urin yang tinggi.

f. Obesitas

Obesitas dapat berkontribusi terhadap pathogenesis kerusakan ginjal melalui inflamasi, stress oksidatif, disfungsi endotel, status protrombotik, hypervolemia dan gangguan adipokin. Obesitas (IMT > 30 kg/m²) pada laki-laki dan obesitas morbid (IMT > 35 kg/m²) pada perempuan terhubung dengan 3-4 kali lipat resiko PGK.

g. Status sosio-ekonomi

h. Merokok

Merokok dapat meningkatkan resiko PGK melalui status proinflamasi, stress oksidatif, pergeseran protrombotik, disfungsi endothelial, glomerulosclerosis dan atrofi tubular.

i. Nephrotoxin

Alkohol, kokain, beberapa golongan antibiotic dan obat analgesic meningkatkan resiko PGK.

j. *Acute Kidney Injury* (AKI)

Berdasarkan penelitian, seseorang yang pernah ada riwayat AKI mempunyai 10 kali resiko yang lebih besar terjadinya PGTA dalam 12 bulan berikutnya.



k. Diabetes Mellitus (DM)

DM dapat menyebabkan PGTA melalui mekanisme trauma hiperfiltrasi, *advanced glycosylation end product* dan *reactive oxygen species*, peningkatan jumlah sitokin, *growth factor* dan *growth hormone* menyebabkan perubahan patologi yang dihubungkan dengan diabetic nefropati.

l. Hipertensi

Hipertensi sistemik bertransmisi ke tekanan kapiler intraglomerular sehingga menyebabkan glomerulosklerosis dan kehilangan fungsi ginjal.

m. Penyakit autoimun

n. Riwayat obstruksi saluran kemih, batu, dan penurunan massa ginjal

o. Faktor resiko yang baru ditemukan meliputi: *obstructive sleep apnea*, denyut jantung, penyakit periodontal, dan peningkatan asam urat.

B. INFLAMASI PADA PENYAKIT GINJAL KRONIS

1. PENYEBAB DAN KONSEKUENSI INFLAMASI PADA PGK

Inflamasi adalah respon fisiologi terhadap stimulasi yang berbeda-beda terhadap adanya proses yang menyebabkan kerusakan atau jaringan seperti infeksi, ketidakseimbangan fisik-kimia, trauma dan adanya antigen. Respon inflamasi membutuhkan regulasi yang

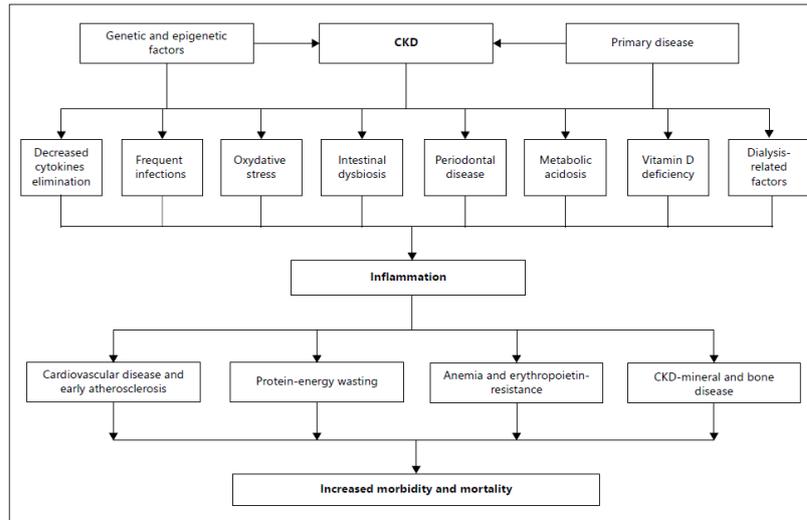


tepat, adanya defisiensi atau kelebihan dapat menyebabkan peningkatan mortalitas dan morbiditas. (Vianna, 2011). Inflamasi adalah bagian esensial dari PGK, dan dihubungkan dengan kejadian penyakit kardiovaskular, *protein-energy wasting* (PEW) dan mortalitas. Pada penelitian *Chronic Renal Insufficiency Cohort* (CRIC), biomarker inflamasi seperti IL-1 β , IL-1 receptor antagonist, IL-6, TNF- α , CRP dan fibrinogen berhubungan terbalik dengan fungsi ginjal dan positif dengan albuminuria. Biomarker yang berbeda tampaknya memberikan nilai prediksi yang berbeda dalam PGK/PGTA. Pada data dasar internasional yang besar dari pasien hemodialysis (HD) menunjukkan bahwa IL-6 memprediksi semua penyebab mortalitas dan kardiovaskular lebih baik dari CRP dan sitokin yang lain seperti TNF- α , dan IL 18. IL-2 meningkat pada pasien HD dengan pruritus uremik. Baru-baru ini juga diberikan perhatian pada peran adipokin dalam PGK, seperti pro-inflamasi leptin, apelin, omentin, visfatin, resistin dan adiponectin anti inflamasi. Inflamasi persisten tidak hanya berhubungan dengan luaran kardiovaskular, termasuk aterosklerosis, tapi juga merupakan salah satu pemain kunci dalam perkembangan PEW yang berakhir dengan *malnutrition-inflammation-cachexia syndrome* (MICS) pada PGK/PGTA. (Akchurin, 2015) Inflamasi yang persisten dapat menyebabkan beberapa konsekuensi yaitu penurunan nafsu makan, peningkatan laju deplesi protein, wasting otot dan lemak,

erkatabolisme, kerusakan endotel dan aterosklerosis. (Anand,

3)





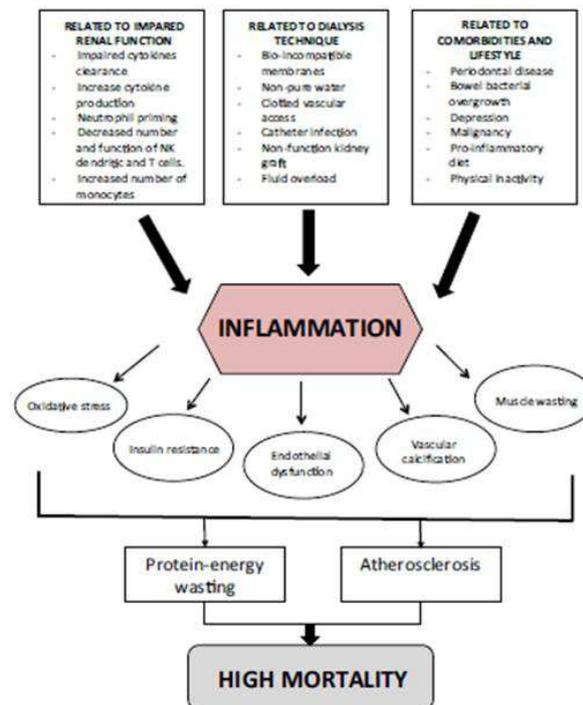
**Gambar 1. Penyebab dan Konsekuensi dari Inflamasi pada PGK
(Akchurin, 2015)**

Sitokin proinflamasi dapat menyebabkan PEW, penyakit kardiovaskular, anemia, dan penyakit mineral dan tulang yang berhubungan dengan PGK. TNF-alpha, satu dari pencetus terkuat aktivator reseptor NF- κ B ligand (RANKL) yang merupakan pencetus aktivasi osteoclast dan resorpsi tulang. Inflamasi juga berhubungan dengan anemia dan resistensi eritropoietin (EPO) melalui penurunan produksi EPO, penurunan stimulasi aktifitas EPO pada eritropoeisis dan peningkatan produksi hepcidin, yang dapat mengganggu metabolisme besi. (Akchurin, 2015)

Banyak faktor yang dapat menyebabkan disregulasi imun dan aktivasi inflamasi pada PGK. Toksin uremik berkontribusi terhadap dysbiosis intestinal dalam PGK dan menyebabkan peningkatan translokasi bakteri usus dan komponen bakteri ke sirkulasi yang akhirnya dapat mengaktifkan inflamasi sistemik. Peran vitamin D



sebagai regulator system imun juga mempengaruhi proses inflamasi. Ketidakmampuan membentuk $1,25(\text{OH})_2$ vitamin D pada pasien PGK menyebabkan rendahnya level vitamin D serum sehingga dapat menyebabkan respon inflamasi yang tidak terarah. Beberapa factor dari HD juga dapat menyebabkan inflamasi melalui infeksi dan kejadian thrombosis. (Akchurin, 2015) Gambar 2 menggambarkan penyebab dan konsekuensi inflamasi pada pasien HD (Cobo, 2015)



1. Causes and consequences of inflammation in dialysis patients.

Gambar 2. Penyebab dan Konsekuensi Inflamasi pada Pasien PGK dengan Dialysis



2. PENANDA INFLAMASI PADA PGK

Sitokin adalah protein solubel dengan berat molekuler rendah yang disekresikan oleh leukosit dan sel lainnya yang terutama berespon terhadap stimulus antigen yang bertindak sebagai messenger dari sistim imun (Vianna, 2011). Pada ginjal, sitokin menginduksi ekspresi *reactive oxygen/nitrogen species*, lipid bioaktif, dan molekul adhesi. Mereka juga meningkatkan metabolisme matriks, proliferasi sel dan aktifitas prokoagulan pada endotel ginjal. Tonelli et al melaporkan bahwa kadar tinggi dari CRP dan reseptor TNF berhubungan secara independent dengan kecepatan kehilangan fungsi ginjal pada PGK. (Amdur, 2016).

Inflamasi kronis yang terdapat pada PGK berhubungan dengan peningkatan level protein fase akut seperti CRP dan mediator imun-inflamasi seperti sitokin. Interleukin (IL) -1, IL-6 dan Tumor necrosis factor (TNF)- alfa termasuk dalam sitokin proinflamasi yang dihubungkan dengan patofisiologi penyakit ginjal.

a. *Tumor Necrosis Factor* – alfa (TNF- α)

TNF- α , yang merupakan bagian adipokines, dikenal sebagai sitokin proinflamasi dan mediator inflamasi dari kerusakan jaringan. TNF- α diproduksi oleh banyak sel seperti monosit, limfosit, fibroblast terutama oleh makrofag yang menginfiltrasi jaringan lemak, selain itu dapat juga diproduksi dalam ginjal. Di



dalam ginjal, sintesis TNF- α dapat distimulasi oleh beberapa substansi seperti angiotensin II, AGEs atau LDL yang teroksidasi dan menyebabkan kerusakan local. TNF- α berhubungan dengan fibrosis interstisial dan aktivasi NF- κ B. TNF- α telah dilaporkan mempunyai efek merusak berbagai jaringan termasuk pasien Gagal Ginjal Kronis. TNF- α dapat menyebabkan disfungsi endotel, inflamasi/fibrosis dan stress oksidatif yang dapat meningkatkan progresifitas PGK. Kadar TNF- α juga berhubungan dengan muscle wasting, yaitu melalui inhibisi differensiasi miogenic dan merangsang apoptosis. (Lee, 2015; Vianna, 2011; Ruster, 2013).

Penelitian yang dilakukan Lee et al, memperoleh hasil bahwa TNF- α dan IL-6 meningkat secara significant pada pasien PGK dibanding control. TNF- α dan IL-6 juga berhubungan secara signifikan dengan derajat PGK yang diukur dari eGFR dan ekskresi albumin melalui urin. Hubungan ini bersifat independent yaitu tidak dipengaruhi faktor resiko lain dari PGK seperti riwayat penyakit kardiovaskular, penggunaan obat antihipertensi, anti diabetes, agen penurun lipid, dan aspirin. Penelitian ini sejalan dengan penelitian oleh Shankar et al yang juga menunjukkan bahwa TNF- α dan IL-6 berhubungan dengan resiko terjadinya PGK. (Lee, 2015).

Terdapat juga hasil suatu penelitian terhadap tikus dengan gagal ginjal yang menyatakan bahwa netralisasi TNF- α dapat



menurunkan aktifitas NFkB dan perbaikan dari pelepasan NO yang pada akhirnya dapat menurunkan inflamasi ginjal. (Ruster, 2013).

b. C- reactive protein (CRP)

Inflamasi kronis merupakan factor morbiditas penting pada pasien PGK terutama dalam hubungannya dengan kejadian kardiovaskular. Pengukuran protein fase akut pada darah dapat menginformasikan adanya aktifitas inflamasi. Aktivasi dari jalur komplemen akan menstimulasi degranulasi sel mast dan pelepasan sitokin proinflamasi. Sitokin proinflamasi sistemik seperti (IL-1, IL-6 dan TNF- α) akan menstimulasi hepatosit untuk mensekresikan protein fase akut seperti CRP. Level CRP yang tinggi menggambarkan keadaan inflamasi yang ditandai juga oleh penurunan level albumin, respon yang adekuat terhadap terapi eritropeitin, dan masa rawat yang lama. CRP merupakan marker inflamasi sistemik dan juga merupakan agen pro inflamasi karena dapat menginduksi sistim komplemen. Peningkatan kadar CRP menandakan adanya peningkatan inflamasi kronis pada pasien PGK (Dungey, 2013;).

C-reactive protein mediator inflamasi kimia yang merupakan adalah protein fase akut, yang kadarnya meningkat 6-8 jam setelah trauma dan waktu paruhnya adalah 19 jam. Proses inflamasi dipercaya memegang peranan penting dalam perkembangan atherosclerosis. (Cobo, 2015) CRP merupakan sebuah marker



kuat terhadap faktor resiko terjadinya penyakit kardiovaskular. Bukti keterlibatan langsung dari CRP terhadap atherosclerosis didapatkan dari penelitian invitro yang menunjukkan bahwa CRP menginduksi aktivasi leukosit, disfungsi sel endothel dan stress oxidative. (Jalal, 2012) Jumlah CRP meningkat pada sebagian besar pasien Gagal Ginjal Kronis. Peningkatan CRP dihubungkan dengan semua penyebab mortalitas pada pasien PGK stadium 3 dan 4. (Vianna, 2011)

Menurut Jalal et al, hubungan antara CRP sebagai prediktor resiko cardiovascular bersifat independent dalam artian tidak bergantung pada faktor resiko CVD yang lain seperti merokok, hipertensi, diabetes, obesitas, dislipidemi dan riwayat penggunaan statin dan aspirin (Jalal, 2012). Sedangkan melalui penelitian yang dilakukan Lee et al didapatkan hasil bahwa kadar serum CRP tidak berhubungan dengan PGK secara independen. CRP tidak mempunyai hubungan dengan eGFR dan albuminuria. Kontras dengan penelitian cross sectional mereka sebelumnya dimana didapatkan hasil bahwa CRP berhubungan dengan eGFR namun tidak berhubungan dengan albumin-kreatinin ratio. 2 studi longitudinal yang lain juga menunjukkan bahwa CRP tidak berhubungan dengan resiko terjadinya PGK. Sehingga mereka mengambil kesimpulan bahwa CRP bukan merupakan faktor resiko yang independen terhadap PGK. (Lee, 2015)



Ada beberapa pendapat tentang hubungan CRP dengan PGK. Gupta et al melaporkan bahwa CRP berhubungan terbalik dengan eGFR tapi tidak berhubungan dengan ratio albumin-kreatinin urine pada the *Chronic Renal Insufficiency Cohort*. Sedangkan Upadhyay et al melaporkan bahwa TNF- α dan IL-6 meningkat secara signifikan pada pasien PGK namun tidak begitu dengan CRP. (Lee, 2015)

Baravkar et al dalam penelitiannya menyatakan bahwa peningkatan CRP lebih terlihat pada PGK stadium 5 dibanding 4, hal ini menunjukkan bahwa peningkatan CRP sejalan dengan progresi penyakit. Olimpia Ortega melaporkan bahwa CRP merupakan predictor morbiditas dan mortalitas yang kuat pada pasien dialysis. (Baravkar, 2013)

C. PROTEIN ENERGY WASTING PADA (PGK)

1. PROTEIN ENERGY WASTING

Protein Energy Wasting (PEW) adalah suatu tema yang dibuat oleh *International Society of Renal Nutrition and Metabolism* (ISRNM) yang merujuk ke gangguan nutrisi dan katabolik multipel yang terjadi pada PGK dan berhubungan dengan morbiditas dan mortalitas. ISRNM memberikan konsensus tentang etiologi PEW pada PGK.

(Carrero, 2013) Konsep PEW harus dipisahkan dari malnutrisi karena faktor yang berhubungan dengan PGK dapat berkontribusi terhadap



perkembangan PEW, dapat sebagai tambahan atau independen terhadap asupan nutrisi yang tidak adekuat akibat anoreksia dan atau restriksi diet. (Obi, 2015). Pada konsensus ISRNM disebutkan bahwa etiologi PEW pada PGK dipengaruhi oleh beberapa hal yang terangkum dalam tabel berikut :

Tabel 3. Penyebab PEW pada Pasien PGK (Carrero, 2013)

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

PEW ditandai dengan penurunan cadangan protein dan energy, termasuk otot dan lemak dan simpanan protein visceral, keadaan ini biasanya belum nampak pada PGK ringan dan sedang dan merupakan salah satu penentu utama prognosis. Prevalensi PEW

da PGK ringan dan sedang sekitar 20 – 25 % dan angka ini meningkat seiring dengan perjalanan PGK, disebabkan oleh



kombinasi efek aktivasi sitokin proinflamasi dan fase hiperkatabolik serta menurunnya nafsu makan. (Kovesdy, 2013)

Prevalensi anoreksia pada pasien PGTA adalah sekitar 35-50%. Anorexia dapat dimediasi oleh regulator nafsu makan seperti gastric mediators (kolesistokinin, PYY, grelin atau obestatin), adipokin (leptin dan visfatin) atau sitokin (TNF- α , IL-6, dan IL-1 β). Asidosis metabolik adalah mekanisme dalam respon starvation, yang menginduksi pelepasan *branched-chain amino acids* (BCAA) dari otot selama ketosis. Hal ini juga menyebabkan resistensi insulin yang menyebabkan kehilangan massa otot. Asidosis metabolik menginduksi peningkatan produksi glukokortikoid adrenal, dimana glukokortikoid dapat menginduksi resistensi insulin / IGF-1 pada otot. (Carrero, 2013)

Proses dialisis juga dapat berkontribusi terhadap PEW melalui proses infeksi, inflamasi dan komplikasi yang berhubungan dengan volume. Selain itu dialisis juga mempengaruhi homeostasis energi dan protein. Secara mekanisme, pemecahan protein berhubungan dengan (i) penurunan absolut level asam amino melalui dialisis; (ii) imbalance level asam amino; (iii) aktivasi kaskade inflamasi. (Carrero, 2013)

Kondisi komorbid spesifik juga berkontribusi terhadap inflamasi dan perkembangan PEW pada pasien PGK/PGTA. Tipe komorbid dan mekanismenya menginduksi PEW dapat dilihat melalui tabel berikut :



**Tabel 4. Komorbid dan Mekanismenya dalam Etiologi PEW
(Carrero, 2013)**

Table 2. Typical Comorbidities in CKD Patients that Contribute to PEW

Comorbidity	Possible Effects Related to Etiology of PEW
Diabetes/metabolic syndrome CVD/heart failure	Gastroparesis, inflammation/oxidation, insulin deprivation (type I), insulin resistance, pain Cachexia, inflammation, glucocorticoid release, sympathetic nerve overactivity, increased circulating ANG II, insulin resistance, decreased activity, pain
Peripheral vascular disease	Reduced activity, ulcers, inflammation, pain
Fluid overload	Inflammatory cytokine release, gut edema, leg ulcers, decreased physical activity, pain
Hyperparathyroidism, CKD-MBD	Increased energy expenditure, glucose intolerance, hypovitaminosis D, muscle wasting, gastric ulcers, heart disease
Anemia	Frailty, decreased activity, iron-deficiency, high output heart failure
Autoimmune/rheumatologic disorders	Inflammation, intercurrent infections, joint involvement reduces activity, glucocorticoids, pain
Gastrointestinal disorders	Anorexia, swallowing disorders, nutrient malabsorption, acidosis (diarrhea, drains, and ostomies), inflammation, infections, pain
Chronic lung diseases	Increased work of breathing (raises REE), decreased activity, intercurrent infections, inflammation, glucocorticoids, fluid overload, ANG II
Liver disease	Hypoalbuminemia, volume overload, ANG II, infections, inflammation, acidosis (bowel therapies), anorexia, pain
Infections	Inflammation, reduced appetite, increased REE, pain
Pain	Anorexia, constipation (narcotics), inflammation
Psychiatric disorders/depression/dementia	Unwillingness to eat, anorexia, inability to obtain/prepare food, inflammation, decreased activity
Neurologic disorders	Reduced activity, anorexia, swallowing disorders, pain
Malignant diseases	Cancer cachexia, inflammation, increased REE, decreased activity, pain

2. HUBUNGAN PEW DAN INFLAMASI

Inflamasi kronis merupakan suatu jembatan yang dapat membawa malnutrisi energi-protein (PEM) menuju morbiditas dan mortalitas. Beberapa teori yang menghubungkan PEM dan inflamasi adalah : (Anand, 2013; Nitta, 2016)

- a. Sitokin proinflamasi seperti TNF- α , bukan hanya meningkatkan proses katabolisme, dengan meningkatkan degradasi protein dan mensupresi sintesis protein, tapi juga menginduksi anorexia.
- b. Pasien dialisis dengan inflamasi dilaporkan menderita kehilangan berat badan dan balans protein negatif, meskipun selera makannya baik, hal ini mungkin disebabkan pergeseran sintesis protein otot ke arah protein fase akut seiring dengan penurunan fungsi ginjal.

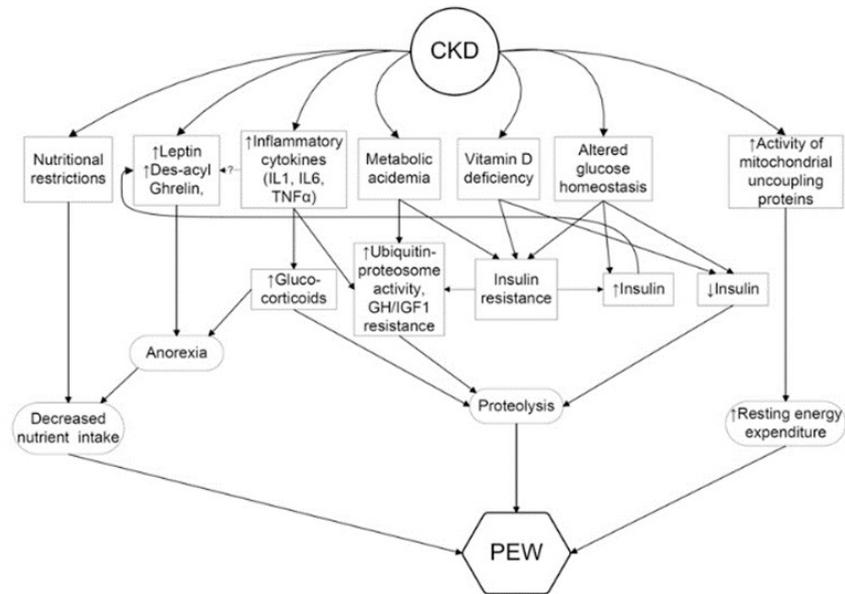


- c. Pada pasien PGK dan PGTA, sintesis albumin menurun ketika level CRP meningkat. Inflamasi juga menurunkan half-life albumin serum
- d. Inflamasi juga menyebabkan hipokolesterolemia, faktor resiko metabolik pada pasien dialisis dan marker dari status nutrisi yang buruk.
- e. Inflamasi kronis menginduksi resistensi insulin pada otot melalui aktivasi intracellular NADPH oxidases
- f. Inflamasi menginduksi stress oksidatif yang menyebabkan resistensi insulin, muscle wasting, dan penyakit aterosklerosis.

Kehilangan massa otot akibat inflamasi telah dinyatakan merupakan akibat dari sitokin inflamasi. Penelitian pada hewan menunjukkan bahwa TNF- α , IL-1 dan IL-6 menyebabkan peningkatan pemecahan protein otot yang mengakibatkan atrofi otot. Sitokin proinflamasi juga menyebabkan penurunan selera makan dan peningkatan *Resting Energy Expenditure* (REE). Sitokin proinflamasi mengganggu sinyal insulin/ *insulin-like growth factor* (IGF-1) dengan menguatkan level glukokortikoid dan dengan secara langsung menginduksi resistensi insulin dan IGF-1 pada otot. Kondisi uremia, sitokin inflamasi, asidosis, glukokortikoid dan angiotensin (ANG) II memberikan efek yang sama terhadap *muscle wasting* yaitu gangguan terhadap aktifitas insulin /IGF-1. (Carrera, 2013)

Secara keseluruhan maka konsep etiologi PEW pada PGK dapat dilihat melalui gambar berikut.





Gambar 3. Konsep Mekanisme Terjadinya PEW dari PGK. (Kovesdy, 2013).

D. ASAM LEMAK OMEGA 3

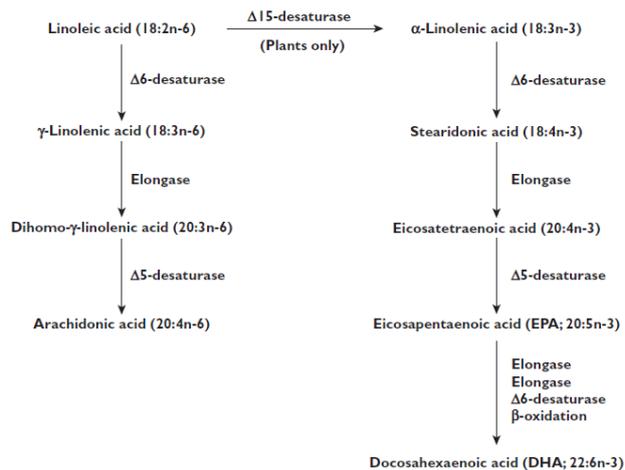
1. ASAM LEMAK OMEGA 3

Istilah omega 3 (n-3) adalah deskripsi struktural dari keluarga asam lemak tak jenuh ganda (*polyunsaturated fatty acid* ; PUFA). Bagian asam lemak n-3 adalah *α-linolenic acid* ; ALA (18:3 n-3), dimana ALA dibentuk oleh disintesis dari asam lemak n-6 ; asam linoleat (18 : 2 n-6) melalui desaturasi, yang dikatalisasi oleh enzim

ta-15 desaturasi. Hewan, termasuk manusia, tidak memiliki enzim ta-15 desaturasi sehingga tidak dapat membuat ALA. Hal inilah ng membuat asam lemak omega 3 merupakan asam lemak



esensial, dimana sumbernya didapatkan melalui asupan. (Calder, 2012). Metabolisme ALA akan melibatkan proses elongasi dan desaturasi yang akan menghasilkan asam eicosapentaenoic (EPA) dan asam docosahexaenoic (DHA). Prosesnya dapat dilihat melalui gambar berikut.



Gambar 4. Metabolisme Asam Lemak Omega 3 (Calder, 2012)

Yang harus diperhatikan bahwa, konversi ALA menjadi EPA berkompetisi dengan konversi asam linoleat menjadi asam arachidonat (ARA) karena mereka menggunakan enzim yang sama. Reaksi delta-6 desaturasi terbatas dalam jalur ini. Substrat yang terpilih untuk delta-6 desaturasi adalah ALA, namun asam linoleat lebih banyak tersedia dalam kebanyakan makanan manusia dibandingkan ALA. Aktifitas delta-6 dan delta-5 desaturase diregulasi

h status nutrisi, hormon, dan feedback inhibition oleh hasil akhir.

buah studi menggunakan label isotop ALA menunjukkan bahwa



konversi EPA dan DHA secara umum kurang baik pada manusia. (Calder, 2012).

ALA diproduksi pada tanaman (berdaun hijau), kacang-kacangan dan biji-bijian mengandung ALA sedang-tinggi, dan umumnya ALA adalah sumber omega 3 yang sering dikonsumsi. Namun jenis PUFA utama yang ada pada Western diet adalah asam lemak omega 6 yang dikonsumsi 5-20x lebih banyak dari ALA. Makanan laut adalah sumber terbaik dari PUFA omega 3. Asam lemak ini ditemukan dalam beberapa jenis ikan dan liver dari beberapa ikan (ikan cod). Ikan yang banyak mengandung omega 3 terbanyak adalah ikan herring, salmon, makarel, halibut, tuna, dan ikan cod. Suplementasi yang mengandung EPA dan DHA umumnya dalam bentuk minyak ikan. (Calder, 2012)

Tabel 5. Kandungan EPA dan DHA dalam Beberapa Jenis Ikan (Carrero, 2017)

Table 1. Estimated EPA + DHA Content as well as Phosphorus-to-Protein Ratio per 100 g of Selected Species of Wild Fatty Fish

Fatty Fish	EPA + DHA (g)*	Protein (g)†	Phosphorus (mg)†	Phosphorus/Protein Ratio†
Anchovy	1.4	17.6	182	10.34
Mackerel	1.8	15.4	157	10.19
Tuna	1.5	22.0	230	10.45
Trout	1.1	15.7	208	13.24
Salmon	1.8	18.4	250	13.58
Sardine	1.0	18.1	475	26.24

DHA, docosahexaenoic acid; EPA, eicosapentaenoic acid.

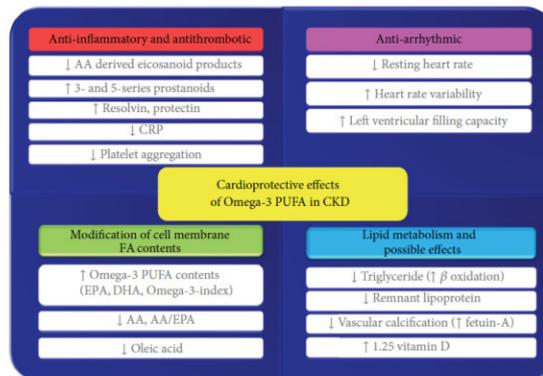
*The Report of the Dietary Guidelines Advisory Committee on Dietary Guidelines for Americans, 2005 (health.gov).

†Modified from Barril-Cuadrado et al.³⁶



2. ASAM LEMAK OMEGA 3 SEBAGAI ANTI-INFLAMASI

Secara umum, ada beberapa efek omega 3 terhadap pasien PGK terutama dalam pencegahan penyakit kardiovaskular. Gambar berikut merangkum efek omega 3 pada PGK .



Gambar 5. Efek Kardioprotektif Omega 3 pada PGK (Lee, 2013)

Asam lemak omega 3 memiliki beberapa efek salah satunya adalah sebagai antiinflamasi. Beberapa mekanisme efek asam lemak omega 3 sebagai anti-inflamasi dapat dilihat dari tabel berikut :

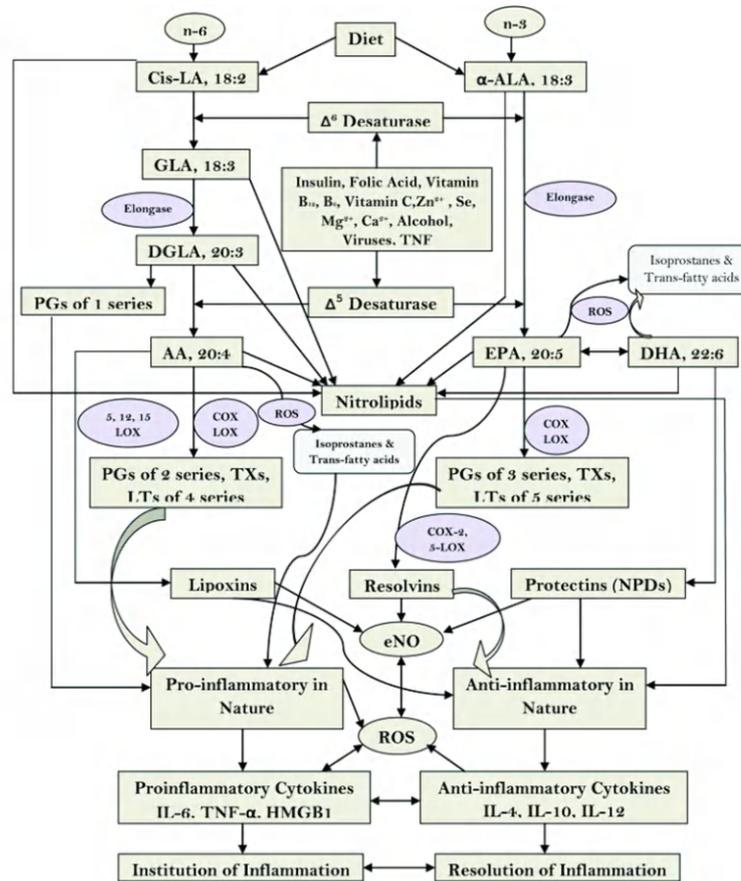


**Tabel 6. Efek Anti Inflamasi Omega 3-PUFA dan Mekanismenya
(Calder, 2012)**

Anti-inflammatory effect	Likely mechanism involved
Reduced leucocyte chemotaxis	Decreased production of some chemo-attractants (e.g. LTB ₄); Down-regulated expression of receptors for chemo-attractants
Reduced adhesion molecule expression and decreased leucocyte-endothelium interaction	Down-regulated expression of adhesion molecule genes (via NFκB, NR1C3 (i.e. PPAR-γ) etc.)
Decreased production of eicosanoids from arachidonic acid	Lowered membrane content of arachidonic acid; Inhibition of arachidonic acid metabolism
Decreased production of arachidonic acid containing endocannabinoids	Lowered membrane content of arachidonic acid
Increased production of 'weak' eicosanoids from EPA	Increased membrane content of EPA
Increased production of anti-inflammatory EPA and DHA containing endocannabinoids	Increased membrane content of EPA and DHA
Increased production of pro-resolution resolvins and protectins	Increased membrane content of EPA and DHA; Presence of aspirin
Decreased production of inflammatory cytokines	Down-regulated expression of inflammatory cytokine genes (via NFκB, NR1C3 (i.e. PPAR-γ) etc.)
Decreased T cell reactivity	Disruption of membrane rafts (via increased content of EPA and DHA in specific membrane regions)

. Secara keseluruhan, mekanisme diatas bekerja melalui pergeseran dari lingkungan pro-inflamasi yang kuat ke arah inflamasi yang lebih rendah, respon sel (neutrofil, monosit, makrofag, sel T dan sel endotel) yang lebih rendah, dan peningkatan resolusi dari inflamasi, seperti yang terlihat pada gambar berikut :





Gambar 6. Metabolisme Asam Lemak Esensial, Perannya dalam Inflamasi dan Faktor yang Mempengaruhi Desaturasi (Das UN, 2013).

AA, arachidonic acid; ALA, a-linolenic acid; COX, cyclooxygenase; DGLA, dihomo- γ -linolenic acid; DHA, docosahexaenoic acid; eNO, endothelial nitric oxide; EPA, eicosapentaenoic acid; GLA, γ -linolenic acid; HMGB1, high-mobility group box 1; LA, linolenic acid; LOX, lipoxygenase; LT, leukotriene; NPD, neuroprotectin; PG, prostaglandin; ROS, reactive oxygen species; TX, thromboxane

PUFA adalah komponen struktural dan fungsional kunci dari

folipid membran sel. Fosfolipid sel yang terlibat dalam inflamasi mengandung lebih banyak proporsi asam arakidonat dibanding EPA atau DHA. Adanya suplementasi minyak ikan dapat meningkatkan



akumulasi EPA dan DHA dalam sel ini sehingga menurunkan level asam arakidonat. Hasil dari perubahan komposisi asam lemak dari membran sel inflamasi menyajikan perubahan ketersediaan substrat untuk sintesis eicosanoid, endocannabinoids, resolvin dan protectins. Ini merupakan kontributor terbesar dari efek omega 3 pada profil eicosanoid, selain efek EPA terhadap aktifitas fosfolipase A₂ dan COX, yang akan menurunkan metabolisme asam arakidonat. (Calder, 2012)

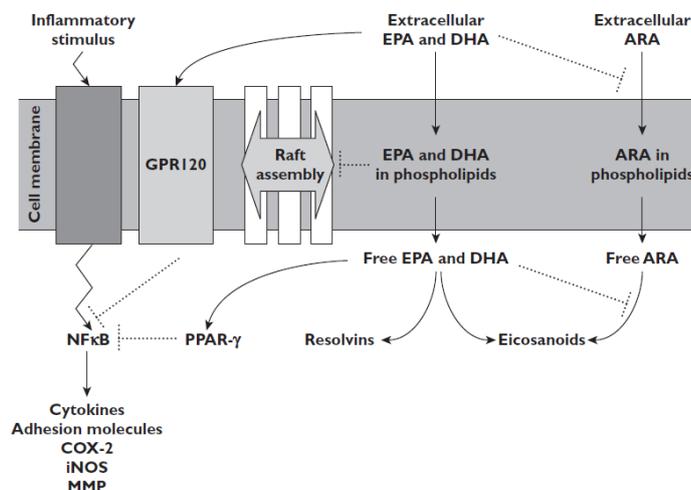
Efek penghambatan omega 3 terhadap sitokin inflamasi dan metabolit COX-2 dapat menyebabkan penurunan aktivasi NFκB yang merupakan faktor transkripsi terpenting yang terlibat dalam proses inflamasi. Omega 3 dapat mengaktifkan *anti-inflammatory transcription factor (Peroxisome proliferator activated receptor -PPAR-γ)*, yang dapat menurunkan produksi sitokin proinflamasi seperti TNF α terhadap stimulasi endotoksin. Omega 3 juga dapat mengaktifkan GPR120, yang dapat menghambat respon makrofag terhadap endotoxin dan menurunkan produksi TNF α dan IL-6. Sehingga dikatakan efek penghambatan omega 3 terhadap efek NFκB diperoleh melalui 2 mekanisme yaitu PPAR- γ dan GPR120. (Calder, 2012)

Sehingga dapat disimpulkan bahwa omega 3 dapat menghambat beberapa aspek inflamasi yaitu kemotaksis leukosit, ekspresi molekul adhesi dan interaksi adhesi leukosit-endotel, produksi eicosanoid seperti PGs dan LTs dari asam arakidonat, produksi sitokin inflamasi

dan reaktifitas sel T. Sel yang terlibat dalam respon inflamasi umumnya kaya akan asam arakidonat, namun hal ini dapat diubah



dengan suplementasi oral EPA dan DHA. Eicosanoid yang dihasilkan dari arakidonat seperti PGE₂ dan 4 seri LTs mempunyai peran dalam inflamasi. EPA juga dapat menghasilkan eicosanoid namun dalam bentuk yang lebih lemah inflamasinya. EPA dan DHA meningkatkan resolvin dan DHA meningkatkan protectins yang memiliki efek menghambat inflamasi. Meningkatkan komposisi EPA dan DHA pada membran sel menghasilkan perubahan dalam pola produksi eicosanoid. Namun efek omega 3 terhadap inflamasi sangat bergantung pada kondisi per individu dan dosis dari omega 3 itu sendiri. (Calder, 2012)



Gambar 7. Efek Anti-Inflamasi Dari Asam Lemak Omega 3

(Calder, 2012)



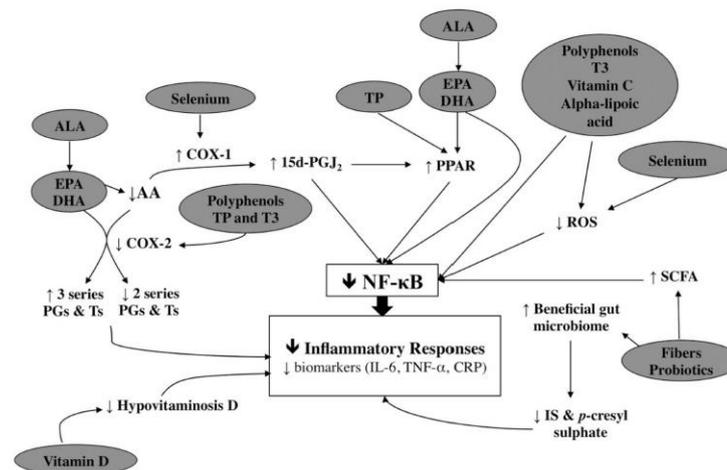
E. PENGARUH ASAM LEMAK OMEGA 3 TERHADAP INFLAMASI PADA PGK DENGAN HEMODIALISIS

Pasien PGK yang menjalani hemodialisis (HD) memiliki resiko mortalitas 3-4 x lebih besar dan penyakit kardiovaskular merupakan penyebab mortalitas terbanyak. Inflamasi stadium rendah yang kronis pada PGK adalah faktor kontributor terbesar terhadap aterosclerosis dan telah dilaporkan pada 30-50% pasien HD. Proses hemodialisis sendiri mencetuskan respon inflamasi yaitu melalui (i) lewatnya endotoxin dari dialisat ke sirkulasi, (ii) inkompatibilitas filter membran, (iii) penggunaan kateter sentral dialisis (iv) penggunaan non-ultrapure dialysate, (v) peningkatan stress oksidatif yang dapat mencetuskan inflamasi melalui jalur NF κ B. Inflamasi sistemik kronik pada PGK dengan HD dapat dilihat melalui peningkatan penanda inflamasi seperti CRP, TNF- α dan IL-6. (Khor, 2018)

Dengan mempertimbangkan bahwa pasien PGTA yang menjalani hemodialisis memiliki faktor inflamasi yang berlipat ganda, baik dari faktor PGTA maupun HD, dan juga bahwa inflamasi pada pasien – pasien tersebut beresiko meningkatkan morbiditas dan mortalitas maka berbagai strategi dilakukan untuk menurunkan inflamasi dan memperbaiki status gizi. Strategi yang dilakukan khususnya dari bidang nutrisi antara lain pemberian suplementasi omega 3, antioxidant, dan probiotik. Skemanya dapat dilihat

ambar berikut :





Gambar 8. Jalur Efek Anti-inflamasi Berdasarkan Intervensi Nutrisi (Khor, 2018)

Salah satu nutrisi yang dianggap sebagai anti-inflamasi kuat adalah omega 3. Omega-3 sebagai antiinflamasi diharapkan dapat menurunkan kadar marker inflamasi. Dibawah ini akan dirangkum beberapa penelitian yang menggunakan omega 3 pada pasien PGK/PGTA dengan atau tanpa hemodialisis. Namun masih terdapat banyak perbedaan hasil dari penelitian-penelitian yang menghubungkan pemberian omega-3 dengan marker inflamasi. Tabel berikut menggambarkan beberapa penelitian yang menggunakan suplementasi omega 3 dan efeknya terhadap inflamasi dan status gizi pada pasien PGTA dengan hemodialisis.

Tabel 7. Rangkuman Beberapa Penelitian yang menggunakan Suplementasi Omega 3 pada Pasien PGTA dengan Hemodialisis



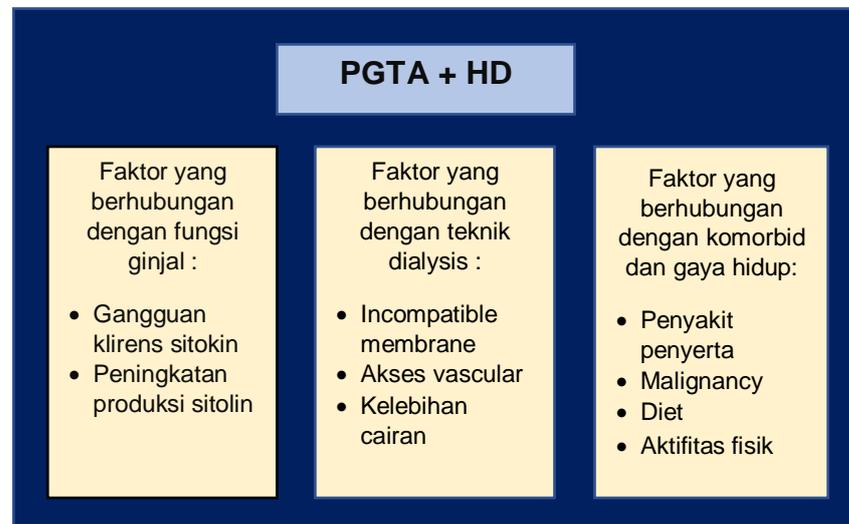
No	Peneliti/Tahun	Design Penelitian	Dosis Omega 3 dan Durasi	Populasi dan Jumlah Sampel	Efek terhadap Penanda Inflamasi dan Status Gizi
1.	Salehi, 2017	RCT	540 mg EPA + 360 mg DHA / hari selama 6 bulan vs placebo	PGTA + HD 54 orang	Tidak ada efek yang signifikan terhadap parameter CRP dan TNF-alfa
2	Moeinzadeh, 2016	RCT	540 mg EPA + 360 mg DHA/ hari vs. placebo, 6 bulan	PGTA + HD 52 orang	Penurunan VCAM
3	Deger, 2016	RCT	1914 mg EPA + 957 mg DHA / hari vs. placebo, 12 minggu	PGTA + HD 20 orang	Tidak ada efek pada hsCRP dan IL 6. Penurunan pemecahan protein otot lengan. Tidak ada efek pada sintesis protein otot lengan dan pemecahan/sintesis di seluruh tubuh.
4	Asemi, 2016	RCT	1600 mg EPA + 300 mg DHA + 400 IU Alphatocopherol (atau placebo) / hari vs. placebo, 12 minggu	PGTA + HD 120 orang	Peningkatan NO dan TAC. Tidak ada efek pada albumin, hsCRP, GSH, dan MDA
5	Hung, 2015	RCT	2,9 gr EPA+DHA / hari, 12 minggu	PGTA + HD 31 orang	Penurunan LPS induced PBMC dan MCP-1 (sitokin dan kemokin). Tidak ada efek yang signifikan pada CRP, IL-6, procalcitonin dan albumin.
6.	Gharekhani, 2014	RCT	1080 mg EPA + 720 mg DHA / hari selama 4 bulan vs placebo (minyak parafin)	PGTA + HD 45 orang	Terdapat perubahan pada rasio IL-10/IL-6 dan serum feritin, penurunan IL 6. Tidak ada perubahan signifikan pada TNF alfa, CRP, hepcidin, Hb, Fe, TSAT.
7.	Khosroshahi, 2012	Clinical trial	3 gr omega 3 / hari selama 2 bulan	PGTA + HD 37 orang	Penurunan TNF-alfa secara signifikan. Tidak ada perubahan untuk parameter Hb, Albumin, Ferritin, CRP, profil lipid sebelum dan sesudah intervensi.
8.	Daud et al, 2012	RCT	1800 mg EPA + 600 mg DHA, 3x/minggu selama 6 bulan vs placebo olive oil	PGTA + HD 63 orang	Tidak ada efek yang signifikan pada pemberian omega 3 terhadap parameter CRP, NFκB, Albumin, skor MIS
	2009	RCT	960 mg EPA dan 600 mg DHA / hari selama 6 bulan vs kontrol	PGTA 33 orang	Penurunan level CRP



10	Perunicic-Pecovic, 2007	Clinical trial	2.4 gr omega 3 / hari selama 2 bulan vs kontrol	PGTA + HD 42 orang	Peningkatan EPA, DHA, Albumin, HDL dan penurunan IL-6 dan TNF-alfa
11	Saifullah, 2007	RCT	854 mg EPA + 488 mg DHA / hari vs placebo (mix minyak kedelai + minyak jagung) 12 minggu	PGTA + HD 27 orang	Peningkatan kadar EPA + DHA eritrosit dan penurunan kadar CRP. Tidak ada perubahan untuk kadar albumin.
12	Himmelfarb, 2007	RCT	308 mg gamma tokoferol + 800 mg DHA	63 orang	Penurunan IL-6. Tidak ditemukan perubahan pada CRP



F. KERANGKA TEORI



Menurunkan kemotaksis leukosit, ekspresi molekul adhesi, dan interaksi leukosit-endotel

