SKRIPSI
2019

HUBUNGAN NILAI RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DENGAN STAGING PASIEN *CHRONIC KIDNEY DISEASE*DI RUMAH SAKIT STELLA MARIS MAKASSAR PERIODE JANUARI 2018 – AGUSTUS 2019

OLEH:

JEFFRY YANDHI

C11116328

PEMBIMBING:
Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M. Kes, Sp.PK

DISUSUN SEBAGAI SALAH SATU SYARAT UNTUK

MENYELESAIKAN STUDI PADA PROGRAM STUDI PENDIDIKAN

DOKTER UMUM

Optimization Software:
www.balesio.com

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

2019

HUBUNGAN NILAI RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DENGAN STAGING PASIEN CHRONIC KIDNEY DISEASE DI RUMAH SAKIT STELLA MARIS MAKASSAR PERIODE JANUARI 2018 – AGUSTUS 2019

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

Jeffry Yandhi

C11116328

Pembimbing :

Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M. Kes, Sp.PK

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2019

Optimization Software:
www.balesio.com

HALAMAN PENGESAHAN

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

"HUBUNGAN NILAI RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DENGAN STAGING PASIEN CHRONIC KIDNEY DISEASE DI RUMAH SAKIT STELLA MARIS MAKASSAR PERIODE JANUARI 2018 – AGUSTUS 2019"

Hari/ Tanggal	**: Jumat / 20 Desember 2019**
Waktu	**: 13.30 WITA**
Tempat	**: Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin**

Makassar, 20 Desember 2019

(Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK)

Scanned with CamScanner

Optimization Software:
www.balesio.com

PANITIA SIDANG UJIAN

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

Skripsi dengan judul **"Hubungan Nilai Rasio Neutrofil Limfosit Dengan Staging Pasien Chronic Kidney Disease di Rumah Sakit Stella Maris Makassar Periode Januari 2018 – Agustus 2019"** , telah berhasil diperiksa, disetujui, dan dipertahankan dihadapan Tim Penguji Skripsi Departemen Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, pada:

Hari/Tanggal : Jumat / 20 Desember 2019

Tempat : Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Ketua Tim Penguji

(Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK)

Penguji I : (dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), PhD)

Penguji II : (Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes, Sp.PK(K))

Optimization Software:
www.balesio.com

DEPARTEMEN PATOLOGI KLINIK

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK

Skripsi dengan judul:

"HUBUNGAN NILAI RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DENGAN STAGING PASIEN CHRONIC KIDNEY DISEASE DI RUMAH SAKIT STELLA MARIS MAKASSAR PERIODE JANUARI 2018 – AGUSTUS 2019"

Makassar, 20 Desember 2019

Pembimbing

(Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK)

Scanned with CamScanner

Optimization Software:
www.balesio.com

KATA PENGANTAR

Puji dan Syukur kita panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa yang telah melimpahkan rahmat dan anugerah-Nya kepada kita semua dengan segala keterbatasan yang penulis miliki, akhirnya penulis dapat menyelesaikan Proposal ini dengan judul "HUBUNGAN NILAI RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DENGAN STAGING PASIEN *CHRONIC KIDNEY DISEASE* DI RUMAH SAKIT STELLA MARIS MAKASSAR PERIODE JANUARI 2018 – AGUSTUS 2019" sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan studi pada program studi pendidikan dokter Fakultas Kedokteran Universitas Hasanudddin.

Pada kesempatan kali ini penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Tuhan Yang Maha Esa, atas kekuatan dan nikmat yang tak terhingga sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan lancar dan tepat waktu.
2. Orang tua penulis yang senantiasa membantu dalam memotivasi, mendorong, mendukung dan mendoakan penulis dalam menyelesaikan proposal ini.
3. Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M. Kes, Sp.PKselaku dosen pembimbing yang telah memberikan bimbingan dan pengarahan dalam pembuatan proposal ini dan membantu penulis dapat menyelesaikan proposal ini tepat waktu.

Optimization Software:
www.balesio.com

4. dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), PhD dan Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes, Sp.PK(K) yang selalu memberikan kritik dan saran yang membangun penulis menjadi pribadi yang lebih baik dan bimbingan dalam penulisan proposal ini
5. Teman-teman kelompok belajar penulisyang senantiasa memberikan motivasi kepada penulis untuk menyelesaikan proposal ini

Sehingga dengan rasa tulus penulis akan menerima kritik dan saran serta koreksi membangun dari semua pihak.

Makassar, 18 Desember 2019

Penulis

Optimization Software:
www.balesio.com

SKRIPSI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
DESEMBER 2019

Jeffry Yandhi
Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK

Hubungan Nilai Rasio Neutrofil Limfosit dengan Staging Pasien Chronic Kidney Disease di Rumah Sakit Stella Maris Makassar Periode Januari 2018 – Agustus 2019

ABSTRAK

Pendahuluan :

Penyakit *Chronic Kidney Disease* (CKD) merupakan masalah kesehatan dunia dengan angka kejadian yang terus meningkat, mempunyai prognosis buruk dan memerlukan biaya perawatan yang mahal. Mortalitas penderita dengan CKD meningkat 10-20 kali dari populasi normal. Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab tingginya angka kematian pada pasien CKD akibat inflamasi. Leukosit, neutrofil, dan limfosit merupakan komponen penting pada hemostasis dan berperan dalam terjadinya inflamasi dan imunitas melalui interaksi endotel. Rasio Neutrofil Limfosit (RNL)dianggap sebagai penanda inflamasi yang murah, cepat dan mudah dihitung dari hasil darah rutin.

Tujuan :

Untuk mengetahui hubungan nilai rasio neutrofil limfosit dengan staging pasien *Chronic Kidney Disease* di Rumah Sakit Stella Maris Makassar periode Januari 2018 – Agustus 2019.

Metode :

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan rancangan penelitian *cross sectional*. Pengambilan sampel dilakukan secara *total sampling* dengan total 97 sampel. Analisis data menggunakan uji *Spearman* dengan *p value*

Optimization Software:
www.balesio.com

<0.05 untuk hubungan tes RNL terhadap Staging *Chronic Kidney Disease*. Penelitian ini dilakukan di bagian Rekam Medik Rumah Sakit Stella Maris Makassar. Penelitian ini dilakukan dalam waktu 2 bulan dari November – Desember 2019.

Hasil :

Hasil dari penelitian menunjukkan bahwa dari 97 sampel, terdapat 3 sampel berada pada stage 1, 4 sampel stage 2, 8 sampel stage 3, 24 sampel pada stage 4, dan 58 sampel pada stage 5. Terdapat hubungan antara RNL (p=0.000) dengan Staging *Chronic Kidney Disease*.

Kesimpulan :

Terdapat hubungan yang bermakna antara hasil nilai rasio neutrofil limfosit terhadap Staging pasien *Chronic Kidney Disease* di Rumah Sakit Stella Maris Makassar periode Januari 2018 – Agustus 2019.

Kata Kunci :

Chronic Kidney Disease, Staging, Nilai Rasio Neutrofil Limfosit.

Optimization Software:
www.balesio.com

THESIS
FACULTY OF MEDICINE
HASANUDDIN UNIVERSITY
DECEMBER 2019

Jeffry Yandhi
Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK

Relationship of The Results of Neutrophil to Lymphocytes Ratio in Staging of Chronic Kidney Disease Patients in Stella Maris Hospital Makassar Period January 2018 – August 2019

ABSTRACT

Introduction:

Chronic Kidney Disease (CKD) is a world health problem with an increasing incidence, having a poor prognosis and requiring expensive treatment costs. The mortality of patients with CKD increases 10-20 times from the normal population. Cardiovascular disease is the cause of high mortality rates in CKD patients due to inflammation. Leukocytes, neutrophils, and lymphocytesare important components of hemostasis and play a role in inflammation and immunity through endothelial interaction. Neutrophil to lymphocytes ratio (NLR) are considered as inflammatory markers that are cheap, fast and easily calculated from the routine blood examination.

Objective :

To know the relationship of the results of neutrophil to lymphocytes ratio in staging of Chronic Kidney Disease patients in Stella Maris Hospital Makassar period January 2018 – August 2019.

Method :

Thi was an observational analytic study with cross sectional study design. ling was done in total sampling with a total of 97 samples. Data analysis Spearman test with p value <0.05 for relation of NLR to staging of Chronic

Optimization Software:
www.balesio.com

Kidney Disease. This research was conducted at the Medical Record of Stella Maris Hospital Makassar. The study was conducted within 2 months from November to December 2019.

Results:

The results showed that of the 97 samples, 3 samples were in stage 1, 4 samples of stage 2, 8 samples of stage 3, 24 samples on stage 4, and 58 samples on stage 5. There was a relationship between NLR (p=0.000) with Chronic Kidney Disease staging.

Conclusion :

There was a significant correlation between the results of NLR on the staging of Chronic Kidney Disease patients in Stella Maris Hospital Makassar period January 2018 – August 2019.

Keywords :

Chronic Kidney Disease, staging, Neutrophil to Lymphocytes Ratio.

Optimization Software:
www.balesio.com

DAFTAR ISI

Halaman

HALAMAN SAMPUL i

HALAMAN JUDUL ii

HALAMAN PENGESAHAN iii

HALAMAN PERSETUJUAN CETAK v

KATA PENGANTAR vi

ABSTRAK viii

DAFTAR ISI xii

DAFTAR TABEL xv

DAFTAR SINGKATAN xvi

BAB I PENDAHULUAN 1

1.1 Latar Belakang 1

1.2 Rumusan Masalah.....4

1.3 Tujuan Penelitian.....4

1.4 Manfaat Penelitian.....4

BAB II TINJAUAN PUSTAKA 6

2.1 Gangguan ginjal kronis 6

2.1.1 Definisi Gangguan ginjal kronis 6

2.1.2 Klasifikasi Gangguan ginjal kronis.....7

2.1.3 Etiologi Gangguan ginjal kronis 8

2.1.4 Patofisiologi Gangguan ginjal kronis.....8

2.1.5 Manifestasi klinik Gangguan ginjal kronis 10

Optimization Software:
www.balesio.com

2.1.6 Penegakan diagnosis Gangguan ginjal kronis 12

2.1.7 Penatalaksanaan Gangguan ginjal kronis 13

2.2 Peran neutrofil pada inflamasi 15

2.3 Peran limfosit pada inflamasi 16

2.4 Rasio neutrofil limfosit 17

2.5 Rasio neutrofil limfosit pada Chronic Kidney Disease 18

BAB III KERANGKA KONSEPTUAL HIPOTESIS PENELITIAN 20

3.1 Kerangka teori 20

3.2Kerangka konsep 21

3.3 Hipotesis.....21

BAB IV METODE PENELITIAN 22

4.1 Desain penelitian 22

4.2 Waktu dan lokasi penelitian 22

4.2.1 Waktu penelitian.....22

4.2.2 Lokasi penelitian 22

4.3 Variabel penelitian.....22

4.3.1 Variabel dependen/terikat 22

4.3.2 Variabel independen/bebas 23

4.4 Definisi operasional 23

4.5 Populasi dan sampel 23

4.5.1 Populasi.....23

4.5.2 Sampel.....24

4.5.3 Cara pengambilan sampel 24

4.6 Kriteria sampel 24

Optimization Software:
www.balesio.com

4.6.1 Kriteria inklusi.....24

4.6.2 Kriteria eksklusi.....24

4.7 Instrumen penelitian 24

4.8 Jenis data penelitian.....25

4.9 Prosedur penelitian.....25

4.9.1 Pengumpulan data.....25

4.9.2 Pengolahan data 25

4.9.3 Penyajian data.....25

4.10 Etika penelitian 25

4.11 Alur penelitian 26

BAB V HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS HASIL PENELITIAN 27

5.1 Analisis Univariat 27

5.2 Analisis Bivariat 30

BAB VI PEMBAHASAN.....33

6.1 Distribusi Sampel Berdasarkan Stadium Chronic Kidney Disease 33

6.2 Distribusi Sampel Berdasarkan Usia 34

6.3 Distribusi Sampel Berdasarkan Jenis Kelamin.....35

6.4 Distribusi Sampel Berdasarkan Nilai RNL 36

6.5 Hubungan Antara Nilai Rasio Neutrofil Limfosit dengan Staging Chronic Kidney Disease 37

BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN.....38

7.1 Kesimpulan.....38

7.2 Saran.....38

TAR PUSTAKA 40

Optimization Software:
www.balesio.com

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Kriteria GGK 6

Tabel 2.2 Stadium GGK.....7

Tabel 2.3Tanda dan Gejala Sindroma Uremik Pada Pasien GGK 11

Tabel 2.4 Tatalaksana Pasien GGK 13

Tabel 5.1 Karakteristik pasien.....29

Tabel 5.2 Distribusi Menurut Nilai RNL 30

Tabel 5.3 Distribusi Menurut Staging dan Kelompok Hasil Nilai RNL.....31

Optimization Software:
www.balesio.com

DAFTAR SINGKATAN

CKD = Chronic Kidney Disease

RNL = Rasio Neutrofil Limfosit

PMN = Polimorfonuklear

NLR = Neutrophil to Lymphocyte Ratio

HD = Hemodialisis

CRP = C Reaktif Protein

IL = Interleukin

TNF-α = Tumor Necrosis Factor Alpha

GFR = Glomerulus Filtrate Rate

LFG = Laju Filtrasi Glomerulus

RAS = Renin Angiotensin System

ESRD = End Stage Renal Disease

BUN = Blood Urea Nitrogen

USG = Ultrasonografi

RRT = Renal Replacement Therapy

Optimization Software:
www.balesio.com

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Gagal ginjal kronik atau *Chronic kidney disease* (CKD) didefinisikan sebagai kerusakan ginjal yang terjadi ≥ 3 bulan, berupa kelainan struktur atau fungsional dengan atau tanpa disertai penurunan laju filtrasi glomerulus (GFR) < 60 mL/menit/1,73 m^2. Penurunan fungsi ginjal terjadi secara berangsur-angsur dan *irreversible* yang akan berkembang terus menjadi gagal ginjal terminal.

Penyakit CKD merupakan masalah kesehatan dunia dengan angka kejadian yang terus meningkat, mempunyai prognosis buruk dan memerlukan biaya perawatan yang mahal. Berdasarkan data dari *The United States Renal Data System* (USRDS) di Amerika Serikat prevalensi penyakit ginjal kronis meningkat 20-25% setiap tahun. Insiden CKD di Indonesia diperkirakan 12,5 % atau sekitar 18 juta orang dan di Makassar angka kejadiannya mencapai 100 penderita dari satu juta penduduk.Jumlah penderita CKD yang mendapatkan dialisis dan transplantasi ginjal diproyeksikan meningkat dari 340.000 pada tahun 2009 menjadi 651.000 pada tahun 2015.

Mortalitas penderita dengan CKD meningkat 10-20 kali dari populasi normal. Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab tingginya angka kematian pada pasien CKD akibat inflamasi yang memainkan peranan penting dalam perubahan morfologi dan fungsional sel endotel vaskular dan epitel tubular pada pasien . Leukosit, termasuk neutrofil dan limfosit menginfiltrasi endotel vaskular luka termasuk pada ginjal dan menginduksi pelepasan mediator inflamasi

Optimization Software:
www.balesio.com

seperti C Reaktif protein (CRP), *tumor necrosis factor alpha* (TNF-α) dan interleukin (IL)-6 yang ditemukan meningkat pada pasien CKD.

Penurunan fungsi ginjal pada uremia meningkatkan risiko terjadinya infeksi dan beberapa abnormalitas pada sistem imun. Perubahan respon imun pada penderita CKD dapat pula disebabkan akibat defisiensi vitamin D, penimbunan besi yang berlebihan dan akibat tindakan HD (Intisari Sains Medis, 2019).

Chronic Kidney Disease secara umum dibagi menjadi 5 stadium, yakni : stadium 1 dikarakteristikkan dengan laju filtrasi glomerulus ≥ 90 tetapi temuan urin, abnormalitas struktur atau ciri genetik menunjukkan adanya penyakit ginjal; stadium 2 adalah stadium CKD dengan disertai hipertensi dan hiperparatiroidisme sekunder; stadium 3 adalah stadium CKD dengan disertai hipertensi, hiperparatiroidisme sekunder, dan anemia; stadium 4 adalah stadium CKD dengan disertai Hipertensi, hiperparatiroidisme sekunder, anemia, retensi air, mual, nafsu makan hilang; stadium 5 adalah stadium CKD yang telah mengalami gagal ginjal disertai dengan Hipertensi, hiperparatiroidisme sekunder, anemia, retensi air, mual, nafsu makan hilang, edema paru, koma, kejang, asidosis metabolik, hiperkalemia (NKF-DOQI, 2006).

Selama 5 tahun terakhir, rasio neutrofil limfosit (RNL) telah diusulkan sebagai marker inflamasi terbaru yang memiliki akurasi baik, murah dan menjadi Pemeriksaan darah yang rutin dilakukan pada pasien CKD baik sebelum dan setelah HD. Namun, masih sedikit penelitian yang menganalisa hubungan antara RNL dengan kejadian inflamasi pada pasien CKD. Inflamasi mulai terjadi pada [illegible]um awal CKD. Peningkatan leukosit terutama komponen neutrofil [illegible]pakan prediktor terjadinya penyakit kardiovaskular yang dihubungkan

Optimization Software:
www.balesio.com

dengan mortalitas pada pasien HD (Intisari Sains Medis, 2019). Inflamasi kronik dapat diukur dengan menggunakan penanda hematologi dan biokimiawi, namun sebagian pemeriksaan tersebut kurang praktis dan mahal. Pemeriksaan hitung leukosit merupakan penanda klasik proses inflamasi. Beberapa tahun terakhir ini, rasio neutrofil limfosit atau *Neutrophil Lymphocyte Ratio* telah menjadi penanda baru inflamasi yang potensial untuk mengetahui adanya inflamasi kronik. Pada inflamasi kronik, hitung neutrofil akan meningkat dan hitung limfosit akan menurun. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa RNL lebih superior dibandingkan hitung leukosit total, hitung neutrofil, atau hitung limfosit sebagai penanda inflamasi karena kurang dipengaruhi oleh berbagai kondisi fisiologis seperti dehidrasi atau aktivitas fisik. Selain itu, pemeriksaan RNL juga memiliki kelebihan dibandingkan penanda inflamasi yang lain, seperti CRP atau interleukin, yaitu mudah dilakukan dan murah (Jurnal penyakit dalam Indonesia, 2018).

Atas dasar latar belakang diatas, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui "Hubungan nilai RNL dengan staging pasien *Chronic Kidney Disease* di Rumah Sakit Stella Maris Makassar periode Januari 2018 – Agustus 2019" untuk mengetahui bagaimana gambaran dari hasil laboratorium pasien *Chronic Kidney Disease*, agar terlihat apakah ada perbedaan bermakna yang dapat menjadi penanda dalam diagnosis setiap stadium *Chronic Kidney Disease*. Selain itu, masih kurangnya penelitian yang mengkaji mengenai masalah tersebut, khususnya di Makassar membuat peneliti tertarik untuk melakukan penelitian ini.

Optimization Software:
www.balesio.com

1.2 RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian latar belakang diatas, rumusan masalah yang akan diangkat yaitu "Apakah terdapat hubungan nilai rasio neutrofil limfosit dengan staging pasien *Chronic Kidney Disease* di Rumah Sakit Stella Maris Makassar periode Januari 2018 – Agustus 2019?"

1.3 TUJUAN PENELITIAN

1.3.1 Tujuan Umum

Adapun tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah terdapat hubungan nilai rasio neutrofil limfosit dengan staging pasien *Chronic Kidney Disease* di Rumah Sakit Stella Maris Makassar periode Januari 2018 – Agustus 2019.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini antara lain :

1. Untuk mengetahui nilai Neutrofil pada pasien *Chronic Kidney Disease* di Rumah Sakit Stella Maris Makassar periode Januari 2018 – Agustus 2019
2. Untuk mengetahui nilai Limfosit pada pasien *Chronic Kidney Disease* di Rumah Sakit Stella Maris Makassar periode Januari 2018 – Agustus 2019
3. Untuk mengetahui penyebaran stadium pasien *Chronic Kidney Disease* di Rumah Sakit Stella Maris Makassar periode Januari 2018 – Agustus 2019

Optimization Software:
www.balesio.com

1.4 MANFAAT PENELITIAN

Manfaat dari penelitian ini adalah :

1. Bagi tenaga medis, hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai bahan informasi dalam memberikan kemudahan dalam mendiagnosis staging *Chronic Kidney Disease* berdasarkan hasil pemeriksaan darah pasien.
2. Bagi peneliti dan ilmu pengetahuan, hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai informasi mengenai gambaran hasil pemeriksaan Rasio Neutrofil Limfosit pada staging pasien *Chronic Kidney Disease* yang juga dapat menjadi perbandingan bagi peneliti-peneliti selanjutnya untuk pengembangan penelitian berikutnya.
3. Bagi peneliti sendiri, sebagai bahan masukan dan pembelajaran yang bermanfaat terutama untuk perkembangan keilmuan peneliti.

Optimization Software:
www.balesio.com

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 GANGGUAN GINJAL KRONIS

2.1.1 Definisi

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 2.1 di bawah ini (KDIGO, 2013).

Tabel 2.1 Kriteria GGK (kerusakan fungsi atau struktur ginjal yang berlangsung lebih dari 3 bulan).

Pertanda kerusakan ginjal (satu atau lebih)	Albuminuria (AER ≥ 30 mg/24 jam ; ACR ≥ 30 mg/g [≥3 mg/mmol])
	Kelainan pada sedimen urin
	Gangguan elektrolit dan abnormalitas yang berhubungan dengan kerusakan tubulus
	Kelainan pada pemeriksaan histologi
	Kelainan struktural pada pemeriksaan imaging
	Riwayat transplantasi ginjal
	LFG< 60 ml/min/1.73 m^2 (kategori LFG G3a-G5)

er : KDIGO, 2013

Optimization Software:
www.balesio.com

2.1.2 Klasifikasi

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:

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

*) pada perempuan dikalikan 0.85

Berikut adalah klasifikasi stadium GGK berdasarkan *The Renal Association,* 2013 seperti pada Tabel 2.2.

Tabel 2.2 Stadium GGK (*The Renal Association, 2013*)

Stadium	Deskripsi	LFG (ml/menit/1.73 m2)
1	Fungsi ginjal normal, tetapi temuan urin, abnormalitas struktur atau ciri genetik menunjukkan adanya penyakit ginjal	≥90
2	Penurunan ringan fungsi ginjal, dan temuan lain (seperti pada stadium 1) menunjukkan adanya penyakit ginjal	60-89
3a	Penurunan sedang fungsi ginjal	45-59
3b	Penurunan sedang fungsi ginjal	30-44
4	Penurunan berat fungsi ginjal	15-29
5	Gagal ginjal	<15

Optimization Software:
www.balesio.com

2.1.3 Etiologi

Menurut data dari PERNEFRI tahun 2011, penyebab penyakit ginjal kronik terbanyak adalah penyakit ginjal hipertensi (37%). Namun, hal ini tidak sesuai dengan data epidemiologi dunia yang menyatakan bahwa penyebab tersering dari penyakit ginjal kronik adalah nefropati diabetika. Di Indonesia sendiri, berdasarkan jumlah pasien yang terdiagnosis gagal ginjal kronik, penyebab tersering adalah penyakit ginjal hipertensi, nefropati diabetika, glumerulopati primer, dan nefropati obstruksi. (IRR, 2015).

2.1.4 Patofisiologi

Terdapat dua pendekatan teoritis untuk menjelaskan mengenai gangguan fungsi ginjal pada CKD. Pendekatan pertama mengatakan bahwa semua unit nefron telah terserang penyakit namun dalam stadium yang berbeda, dan bagian-bagian spesifik dari nefron yang berkaitan dengan fungsi tertentu dapat saja benar-benar rusak atau berubah strukturnya. Pendekatan kedua dikenal dengan hipotesis Bricker atau hipotesis nefron yang utuh. Menurut teori ini, apabila nefron terserang penyakit, maka seluruh unitnya akan hancur, namun sisa nefron yang masih utuh tetap bekerja normal. Uremia akan terjadi bila jumlah nefron sudah sangat berkurang sehingga keseimbangan cairan dan elektrolit sudah tidak dapat dipertahankan lagi (Wilson, 2005).

Penurunan jumlah nefron akibat mekanisme apapun menyebabkan perubahan struktur dan fungsi dari nefron yang tersisa. Perubahan ini dimediasi oleh molekul ktif terutama Renin Angiotensin System (RAS), sitokin dan growth factor. l akan meningkatkan aliran kapiler menuju glomerulus non sklerotik sebagai untuk mempertahankan GFR. Namun terjadi hiperfiltrasi akibat hipertensi

Optimization Software:
www.balesio.com

intraglomerulus dan semakin berkembangnya sklerosis pada glomerulus yang masih tersisa. Akibatnya terjadi penurunan GFR yang progresif, proteinuria, kecenderungan hipertensi, dan penyusutan ginjal. Proses ini terus berlanjut sampai ginjal tidak mampu lagi untuk melakukan filtrasi darah dari toksin dan zat-zat yang tidak diperlukan lagi oleh tubuh. Tahap terakhir ini dinamakan end-stage renal disease (ESRD) (Lewis, 2009).

Perjalanan penyakit pada stadium awal terjadi penurunan kadar kreatinin serum dengan blood urea nitrogen (BUN) yang normal, pasien masih dalam keadaan yang asimtomatik. Keadaan seperti ini sering disebut penurunan cadangan ginjal. Perkembangan selanjutnya dinamakan dengan insufisiensi ginjal. Keadaan ini ditandai dengan kerusakan pada >75% jaringan (GFR besarnya 25% dari normal) dan diikuti dengan peningkatan kadar kreatinin serum dan BUN. Pada stadium ini mulai timbul gejala nokturia dan poliuria. Pada stadium akhir (ESRD) terjadi kerusakan pada 90% massa nefron. Nilai GFR hanya 10% dari keadaan normal, dan bersihan kreatinin mungkin sebesar 5-10 ml/menit atau kurang. Kadar kreatinin serum dan BUN meningkat tajam dan pasien mengalami gejala yang cukup parah (sindrom uremia) (Wilson, 2005).

Hipertensi memiliki kaitan yang erat dengan gagal ginjal. Hipertensi yang berlangsung lama dapat mengakibatkan perubahan pada struktur arteriol di seluruh tubuh yang ditandai dengan fibrosis dan hialinisasi (sklerosis) dinding pembuluh darah. Salah satu organ sasaran dari keadaan ini adalah ginjal (Wilson, 2005). Pada saat terjadi peningkatan tekanan darah maka tubuh akan melakukan ensasi dengan vasodilatasi pembuluh darah. Namun di sisi lain, vasodilatasi uluh darah menyebabkan lemahnya dinding pembuluh darah dan akhirnya

Optimization Software:
www.balesio.com

tidak dapat bekerja dengan baik untuk membuang kelebihan air serta zat sisa dari dalam tubuh. Kelebihan cairan yang terjadi di dalam tubuh kemudian dapat menyebabkan tekanan darah menjadi lebih meningkat, sehingga keadaan ini membentuk suatu siklus yang berbahaya (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, 2014).

Nefropati diabetika merupakan istilah yang mencakup semua lesi yang terjadi di ginjal pada DM. Keadaan ini juga erat kaitannya dengan gagal ginjal (Wilson, 2005). Mekanisme peningkatan GFR yang terjadi pada keadaan ini masih belum terlalu jelas, tetapi kemungkinan disebabkan oleh dilatasi arteriol aferen oleh efek yang tergantung glukosa, yang diperantarai hormon vasoaktif, insuline-like growth factor-1 (IGF-1), nitric oxide (NO), prostaglandin dan glukagon. Hiperglikemia kronik dapat menyebabkan rangsangan hipertrofi sel, sintesis matriks ekstraseluler, serta produksi tumor growth factor-β (TGF-β) yang diperantarai oleh aktivasi protein kinase-C. Selain itu juga dapat menyebabkan terjadinya glikasi non enzimatik asam amino dan protein. Proses ini terus berlanjut hingga terjadi ekspansi mesangium dan pembentukan nodul serta fibrosis tubulointerstisialis (Hendromartono, 2009).

2.1.5 Manifestasi klinik

Pasien dengan gangguan ginjal kronis mulai muncul gejala ketika terjadi penumpukan produk sisa metabolism seperti ureum, kreatinin, elektrolit, dan cairan. Peningkatan kadar ureum darah merupakan penyebab umum terjadinya ulan gejala yang disebut sindroma uremia pada pasien gangguan ginjal s. Sindroma uremia terjadi saat laju filtrasi glomerulus kurang dari 10 enit/ 1.73 m^2. Peningkatan kadar ureum darah akibat gangguan fungsi

Optimization Software:
www.balesio.com

ekskresi ginjal menyebabkan gangguan pada multi sistem, Sehingga memunculkan gejala yang bersifat sistemik. Tabel berikut menunjukkan tanda dan gejala sindroma uremik pada pasien gangguan ginjal kronis (Lewis et al., 2011) :

Tabel 2.3 Tanda dan gejala sindroma uremik pada pasien GGK

Sistem	Manifestasi Klinik
Gastrointestinal	1. Anoreksia 2. Nausea 3. Vomiting 4. Perdarahan gastrointestinal 5. Gastritis
Hematologik	1. Anemia 2. Perdarahan 3. Infeksi
Kardiovaskuler	1. Hipertensi 2. Gagal jantung 3. Penyakit arteri coroner 4. Perikarditis
Endokrin	1. Hiperparatiroidisme 2. Abnormalitas tiroid 3. Amenore 4. Disfungsi ereksi
Metabolik	1. Intoleransi karbohidrat 2. Hiperlipidemia
Neurologik	1. Fatigue 2. Nyeri kepala 3. Parastesia 4. Gangguan tidur 5. *Encephalopathy* 6. *Restless leg syndrome*
Respirasi	1. Edema paru 2. Pleuritis uremik 3. Pneumonia
Musculoskeletal	1. Kalsipitasi vaskuler dan jaringan lunak 2. *Osteomalacia* 3. Osteitis fibrosa
Integumen	1. Pruritus 2. Ekimosis 3. Kulit kering
Penglihatan	1. *Hypertensive retinopathy*
Psikologis	1. Cemas 2. Depresi

er : Lewis et al., 2011

Optimization Software:
www.balesio.com

2.1.6 Penegakan diagnosis

Penegakan diagnosis GGK tidak hanya dilihat dari pemeriksaan laboratorium ataupun radiologis saja, banyak berbagai aspek yang dapat membantu penegakan diagnosis GGK, yaitu : anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium, dan pemeriksaan radiologis. Setiap stadium pada GGK berbeda-beda hasil anamnesisnya, pada GGK stadium 1-3 pasien belum mengalami gangguan keseimbangan air dan elektrolit atau gangguan metabolik dan endokrin secara klinis (asimtomatis), GGK stadium 4-5 pasien pada tahap awal mengalami poliuria dan edema, dan GGK stadium 5 pasien sudah mengalami anemia, asidosis metabolic, cegukan (*hiccup*), edema perifer, edem pulmo, gangguan gastrointestinal, pruritus, *fatigue*, somnolen, disfungsi ereksi, penurunan libido, amenore, dan disfungsi platelet (Longo et al., 2011).

Pada pemeriksaan fisik terlihat pada inspeksi tampak sakit, pucat, napas pendek, konjungtiva anemis, mukosa anemis, kulit eksoriasi akibat pruritus, dan edema perifer. Tanda vital dari pasien bias terjadi hipertensi , takipnea, dan hipotermia. Perkusi yang didapat pada pasien nyeri ketok pada *costovertebraeangel* (CVA) (Suwitra, 2009; Longo et al., 2011).

Pada tes fungsi ginjal didapat *blood urea nitrogen* (BUN) : >20 mg/dl (N: 10-20 mg/dl), kreatinin serum pada pria > 1.3 mg/dl (N: 0.7-1.3 mg/dl), pada wanita ≥ 1.1 mg/dl (N: 0.6-1.1 mg/dl). Laju filtrasi glomerulus (LFG) didapat pada pria < 97 ml/menit (N: 97-137 ml/menit) dan pada wanita < 88 ml/menit (N: 88-128 ml/menit) (National Institute of Health, 2014).

aan radiologis pada pasien GGK didapatkan dari intravena pyelogram (IVP), *rade pyelography* (APG), dan ultrasonografi (USG) yaitu, hidronefrosis

Optimization Software:
www.balesio.com

pada stadium awal sebagai kompensasi, USG pada stadium lanjut GGK tampak ginjal mengecil (National Institute of Health, 2014; Suwitra, 2009).

2.1.7 Penatalaksanaan

Penatalaksanaan yang diberikan pada pasien PGK pada dasarnya disesuaikan dengan stadium penyakit pasien tersebut (National Kidney Foundation, 2010). Perencanaan tatalaksana pasien GGK dapat dilihat pada tabel 2.4 berikut ini :

Stadium	Rencana tatalaksana	LFG (ml/menit/1.73 m^2)
1	Observasi, kontrol tekanan darah	≥90
2	Observasi, kontrol tekanan darah dan faktor resiko	60-89
3	Observasi, kontrol tekanan darah dan faktor resiko	30-59
4	Persiapan untuk RRT (Renal Replacement Therapy)	15-29
5	RRT (Renal Replacement Therapy)	<15

Sumber : Suwitra, 2009; *The Renal Association,* 2013

Tujuan penatalaksanaan PGK adalah untuk mempertahankan fungsi ginjal dan homeostasis selama mungkin, mengidentfikasi semua faktor yang berkontribusi terhadap penurunan fungsi ginjal dan untuk mencegah gagal ginjal tahap akhir (Smeltzer, 2012; Graphics, 2006).

Progresi penyakit gagal ginjal kronik sendiri bergantung pada etiologi dari PGK itu sendiri. Tiga intervensi utama telah terbukti memperlambat perkembangan penyakit ginjal:

-Kontrol glikemik (untuk penderita diabetes)

-Kontrol tekanan darah

gurangi proteinuria

a umum, penyakit tubulointestinal berkembang lebih lambat dibanding

kit glomerular, diabetes, hipertensi dan polikistik. Untuk pasien diabetes,

Optimization Software:
www.balesio.com

hiperglikemia adalah faktor risiko independen untuk nefropati. Kontrol glikemik yang ketat telah terbukti mengurangi progresitas mikroalbuminuria (pada diabetes tipe 1 dan tipe 2) dan oleh karena itu mengurangi perkembangan penyakit ginjal diabetes.

Penyakit kardiovaskular adalah penyebab kematian yang paling umum pada pasien PGK. Beberapa uji coba telah menunjukkan manfaatnya pengendalian tekanan darah ketat dalam memperlambat perkembangan PGK. Penggunaan ACE-I dan ARB telah terbukti bersifat renoprotektif. Mengenai pengobatan dislipidemia, *NICE* (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) merekomendasikan penggunaan statin untuk pencegahan CVD namun masih kontroversial.

Namun, Semua intervensi farmakologis harus dilengkapi dengan perubahan gaya hidup termasuk: berhenti merokok, modifikasi diet (misalnya mengurangi asupan protein dan garam), olahraga, dan penurunan berat badan (Popat, Rena, 2011)

Pada pasien End Stage Renal Disease (ESRD) maka dibutuhkan terapi pengganti ginjal. Ada berbagai macam bentuk dari terapi ini antara lain, hemodialisis, Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis (CAPD), transplantasi (2,6%), dan Continuous Renal Replacement Therapy (CRRT). Namun, yang paling banyak dilakukan berupa prosedur hemodialisis (82%) (Perkeni, 2014).

2.2 PERAN NEUTROFIL PADA INFLAMASI

ofil adalah mediator primer dari pertahanan tubuh bawaan yang cepat dap sebagian bakteri dan jamur patogen yang muncul sebelum proses selular

Optimization Software:
www.balesio.com

humoral dan limfosit kompleks imunitas yang didapat dapat dibawa pada infeksi. Neutrofil juga disebut sebagai polimorfonuklear (PMN) yang telah lama dianggap sebagai sel darah putih berumur pendek dan tidak spesifik yang membentuk pus dan juga membunuh mikroba yang menyerang. Pandangan historis tentang neutrofil telah banyak berubah selama dekade terakhir dan kita tahu sekarang bahwa, selain memainkan peran utama dalam pembersihan bakteri dan jamur, neutrofil juga memainkan peran utama dalam membentuk respon inang terhadap infeksi dan menjaga hemostasis sistem imunitas. Fungsi neutrofil lainnya yaitu mensekresi enzim/peptida, memproduksi ROS (*reactive oxygen species*), memproduksi sitokin/kemokin, berfungsi dalam fagositosis dan kemotaksis (Quinn M.T., 2014).

Migrasi neutrofil ameboid sangat cepat ke tempat terjadinya inflamasi dan memiliki kapasitas unik untuk mengelilingi dan memfagositosis benda asing. Selain itu neutrofil meghasilkan produk oksigen aktif mikrobisida atau mengandung zat non-toksik yang berpotensi mikrobisida. Saat neutrofil keluar dari tulang belakang ke darah perifer, waktu paruhnya di darah sekitar 6-10 jam dan bahkan lebih pendek pada pasien yang terinfeksi dan masa hidupnya di jaringan sekitar 3 hari atau kurang. Ini memberikan dasar untuk mempertimbangkan neutrofil sebagai sel-sel stadium akhir yang hanya sedikit lebih mampu melakukan proses anabolik daripada eritrosit. Kesan ini lebih jauh muncul oleh pengamatan bahwa neutrofil, dibandingkan dengan jenis sel lainnya, menghasilkan energi untuk bertahan hidup terutama melalui metabolisme [illegible]ob, menyimpan sebagian besar penggunaan oksigen utntuk produksi

Optimization Software:
www.balesio.com

superoksida dalam konteks stimulasi pernafasan mikrobisida yang terstimulasi. Selain itu, neutrofil juga sangat cepat berdegranulasi menjadi fagosom.

Namun penelitian yang lebih baru telah menunjukkan dengan tegas bahwa neutrofil mampu merangsang produksi protein baru yang signifikan. Yang perlu diperhatikan adalah produksi sejumlah kemokin , khususnya produksi interleukin dalam jumlah besar. Ini memberikan satu bukti penting untuk hubungan antara komponen neutrofil dari imunitas bawaan dan area klasik dari imunitas yang didapat (Quinn M.T., 2014).

2.3 PERAN LIMFOSIT PADA INFLAMASI

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 untunk 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-γ 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).

Optimization Software:
www.balesio.com

2.4 RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT

Rasio neutrofil limfosit adalah paramater sederhana yang digunakan untuk menilai dengan mudah status inflamasi suatu subjek (Forget *et al*, 2017). Rasio neutrofil limfosit merupakan rasio jumlah neutrofil absolut terhadap jumlah limfosit absolut. Ini dianggap sebagai marker respon imun tubuh seseorang terhadap agen yang menyerang. Ini juga dianggap sebagai indikasi parameter cepat dan sederhana dalam menilai inflamasi sistemik dan stres. Neutorofilia atau limfopenia menghasilkan rasio neutrofil limfosit yang tinggi sedangkan limfositosis atau neutropenia menghasilkan rasio neutrofil limfosit yang rendah. Rasio neutrofil limfosit yang tinggi domisi faktor inflamasi dalam etiopatogenesis berbagai kondisi dan kemungkinan mengindikasikan subkelompok pasien dengan penyakit yang serupa yang akan mendapatkan manfaat dari agen anti inflamasi (Alexander NI, 2016).

Nilai RNL didapat dengan membagi jumlah neutrofil dengan limfosit. Dilihat dari sudut patofisiologi, neutrofil merepresentasikan sistem imun nonspesifik yang menginisiasi respons tubuh terhadap inflamasi, sedangkan limfosit merepresentasikan komponen protektif terhadap inflamasi. Keadaan inflamasi yang berlangsung secara kronik menginduksi hipersekresi sitokin proinflamasi, seperti IL-6 dan TNF-α, yang menyebabkan tingginya hitung neutrofil secara menetap. Sementara itu, katekolamin, kortisol, dan mediator proinflamasi yang meningkat pada inflamasi kronik akan berikatan dengan reseptor pada permukaan limfosit dan selanjutnya akan menginisiasi apoptosis limfosit sehingga ebabkan limfopenia (Jurnal penyakit dalam Indonesia, 2018).

Optimization Software:
www.balesio.com

Neutrofil dan limfosit merupakan 80% dari keseluruhan jumlah leukosit serta berperan aktif sebagai respon terhadap inflamasi dan infeksi, sehingga sebagian besar respon imun dapat digambarkan dari proporsi kedua sel tersebut (Jurnal kedokteran diponegoro, 2018).

2.5 RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT PADA CHRONIC KIDNEY DISEASE

Perubahan respons imun pada penderita gagal ginjal kronik dapat dikelompokkan menjadi 4, yaitu akibat uremia, akibat defisiensi vitamin D, akibat penimbunan besi yang berlebihan, dan akibat tindakan hemodialisis. Hasil penelitian Ismail dkk. (2013), menyatakan bahwa RNL merupakan faktor prediktor progresi pada pasien CKD dengan kecepatan progresi lebih rendah pada kelompok pasien dengan RNL ≥3.5. Hasil penelitian dr Nelly dkk. (2019) juga menunjukkan adanya korelasi antara kadar ureum dan RNL dengan nilai $p<0.05$. Keadaan uremia pada pasien CKD merupakan salah satu faktor yang menyebabkan penurunan imunitas dan dapat dipergunakan dalam memprediksi mortalitas. Begitu pula dengan studi yang dilakukan Prabawa IPY tahun 2019 dimana parameter RNL dapat dipergunakan sebagai faktor prediktif pada kanker serviks. Pada uremia ditemukan peptida yang mirip dengan ubiquitin yang menghambat kemotaksis neutrofil dan menghambat pengikatan sel polimorofonuclear (PMN) dengan molekul C5a sehingga terjadi penurunan fungsi sistem imun (Intisari Sains Medis, 2019).

n CKD dengan ureum darah kurang dari 150 mg/dl, biasanya tanpa keluhan un gejala. Gambaran klinis akan terlihat nyata bila ureum darah lebih dari ng/dl karena konsentrasi ureum darah merupakan indikator adanya retensi

Optimization Software:
www.balesio.com

sisa-sisa metabolisme protein di dalam tubuh. Uremia menyebabkan gangguan fungsi hampir semua sistem organ, seperti gangguan cairan dan elektrolit, metabolik-endokrin, neuromuskular, kardiovaskular dan paru, kulit, gastrointestinal, hematologi serta imunologi (Jurnal Kesehatan Andalas, 2018).

Jurnal BioMed Central tahun 2017 menyebutkan hasil penelitian dari 413 orang sehat dengan rentang usia 21-66 tahun, didapatkan nilai normal rasio neutrofil limfosit berada di kisaran 0.78-3.53x10^3/uL. Hasil data ini dapat membantu untuk mendefinisikan nilai normal rasio neutrofil limfosit (Forget et al. BMC Res Notes (2017) 10:12).

Optimization Software:
www.balesio.com