

**KARYA AKHIR**

**PENGARUH PEMBERIAN EXTRA VIRGIN OLIVE OIL (EVOO)  
TERHADAP PENANDA INFLAMASI DAN MIKROBIOTA USUS PADA  
PASIEN PENYAKIT GINJAL KRONIK (PGK) : ANALISIS TERHADAP  
*PLATELET-TO-LYMPHOCYTE RATIO* (PLR ) DAN SCFA  
(*ASETAT, PROPIONAT,BUTIRAT DAN VALERAT*)**

**EFFECT OF EXTRA VIRGIN OLIVE OIL ON INFLAMATORY MARKERS  
AND INTESTINAL MICROBIOTA IN CHRONIC KIDNEY DISEASE  
PATIENTS : ANALYSIS OF *PLATELET-TO-LYMPHOCYTE RATIO* (PLR)  
DAN SCFA (*ASETAT, PROPIONAT,BUTIRAT DAN VALERAT*)**

**Ruwyatul Aliyah**

**C175192001**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
ILMU GIZI KLINIK  
FAKULTAS KEDOKTERAN - UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2024**

**Pengaruh pemberian Extra Virgin Olive Oil (EVOO) terhadap penanda inflamasi dan mikrobiota usus pada pasien Penyakit Ginjal Kronik (PGK) :  
Analisis terhadap *platelet-to-lymphocyte ratio* (PLR) dan SCFA  
(*Asetat, Propionat, Butirat dan Valerat*)**

**Karya Akhir**

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

**Program Pendidikan Dokter Spesialis**

**Disusun dan diajukan oleh**

**Ruwyatul Aliyah**

**Kepada**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
PROGRAM STUDI ILMU GIZI KLINIK  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2024**

**HALAMAN PENGESAHAN**

**KARYA AKHIR**

**Program Pendidikan Dokter Spesialis  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin**

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

**Disetujui untuk diseminarkan :**

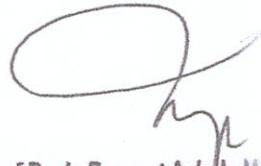
Nama : dr. Ruwiyatul Aliyah  
Nomor Pokok : C175192001  
Hari/Tanggal : 14 Mei 2024  
Tempat : Ruang Pertemuan Gizi Klinik Lt.5 RSP UNHAS

**Pembimbing I**



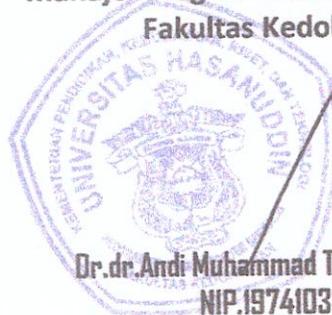
**Prof. Dr. dr. Nurpudji Astuti Daud, MPH, Sp.GK (K), FRSPH**

**Pembimbing II**



**Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc., Sp.GK (K)**

**Mengetahui,  
Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis  
Fakultas Kedokteran UNHAS**



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

## LEMBAR PENGESAHAN KARYA AKHIR

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

Disusun dan diajukan oleh:

**Ruwyatul Aliyah**

Nomor Pokok : C175192001

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

Pada tanggal 14 Mei 2024

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing I

Prof.Dr.dr.Nurpudji Astuti Daud.MPH, Sp.GK (K),FRSPH  
NIP. 195610201985032001

Pembimbing II

Prof.Dr.dr.Suryani As'ad, M.Sc., Sp.GK (K)  
NIP. 196005041986012002

Ketua Program Studi,

Prof.Dr.dr.Nurpudji Astuti Daud, MPH, Sp.GK (K),FRSPH  
NIP. 195610201985032001



## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Ruwiyatul Aliyah

Nomor Induk Mahasiswa : C175192001

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 di kemudian hari terbukti ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 14 Mei 2024

Yang menyatakan,



Ruwiyatul Aliyah

## **PRAKATA**

Alhamdulillah Puji syukur penulis panjatkan kehadiran Allah Subhanahuwata'ala atas limpahan karunia-Nya sehingga karya akhir ini dapat diselesaikan. Karya akhir ini merupakan salah satu persyaratan untuk menyelesaikan Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Gizi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Penulis menyadari bahwa karya akhir ini tidak akan dapat terselesaikan tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu dalam kesempatan ini penulis dengan tulus menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. dr. Nurpudji Astuti Daud, M.Ph, Sp.GK (K),FRSPH sebagai ketua komisi penasihat, Ketua Program Studi Ilmu Gizi Klinik dan juga pembimbing akademik yang senantiasa mendukung penulis melalui bimbingan dan nasihat selama masa pendidikan dan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.
2. Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc, Sp.GK (K) sebagai sekretaris komisi penasehat yang senantiasa memberikan motivasi, nasihat, masukan, dan bimbingan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.
3. Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK sebagai penilai karya akhir yang senantiasa memberikan motivasi, bimbingan dan nasihat selama masa pendidikan dan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.
4. Prof.dr. Agussalim Bukhari, M.Med, Ph.D, Sp.GK (K) sebagai penilai karya akhir yang senantiasa mendukung penulis melalui bimbingan,

nasihat, dan motivasi selama masa Pendidikan dan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.

5. dr. Aminuddin, M.Nut & Diet, Ph.D, Sp.GK sebagai Ketua Departemen Ilmu Gizi, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar, penilai dan pembimbing statistik untuk semua masukan dan bimbingan selama proses penyelesaian karya akhir ini.
6. dr. A. Yasmin Syauki, M.Sc, Sp.GK (K), Ph.D selaku Sekretaris Program Studi Ilmu Gizi Klinik yang telah memberikan kesempatan, dukungan, motivasi dalam masa pendidikan dan dalam proses menyelesaikan karya akhir ini.
7. RS. Wahidin Sudirohusodo, Makassar yang telah memberi kesempatan pada penulis dalam pengambilan data penelitian di Instalasi Rekam Medik dan Instalasi Sistem Informasi Rumah Sakit.
8. Para pasien penyakit ginjal kronis yang menjalani hemodialisis reguler dan keluarganya yang telah memberikan kerja sama yang baik dalam memberikan informasi guna terselenggaranya karya akhir ini.
9. Ayah tercinta, Ali P Nuripa Rahimahullah dan Ibu Nuryani yang telah membesarkan dan mendidik penulis dengan doa dan kasih sayang.
10. Suami tercinta, dr. Dodi Franata yang telah memberikan kesempatan, doa dan dukungan kebersamaan penulis dalam mengenyam pendidikan juga yang telah menjaga, mendidik dan memelihara anak-anak tercinta.
11. Ananda tercinta, Yahya Hisyam Alinata dan Qinara Raline Alinata yang rela menemani penulis selama masa pendidikan, setia memberikan bantuan

dalam menjaga kestabilan emosional selalu ceria, sehat dan menjalankan ibadah dan pendidikannya dengan baik.

12. Kakak dan adik tercinta , Rudi salam, Adi Sucipto dan Helmi yahya beserta segenap keluarga besar penulis yang telah memberikan dukungan dan doa selama pendidikan.
13. Ayah dan Ibu mertua , Drs Imam Supi'i dan Jumiati serta keluarga besar yang telah memberikan do'a dan dukungan kepada penulis
14. Teman angkatan 23 , Mulyanti Sulastri, Wanty Arruan dan Jeffry yang telah memberikan do'a dan dukungan kepada penulis
15. Semua rekan Residen Ilmu Gizi Klinik untuk semua dukungan, doa dan kebersamaannya selama masa pendidikan.
16. Staf administrasi Program Studi Ilmu Gizi Klinik dalam membantu kelancaran administrasi untuk terselenggaranya pembacaan Karya Akhir ini.
17. Kepala Ruangan dan perawat Unit Hemodialisa Rumah Sakit Dr Wahidin Sudiro Husodo dalam membantu kelancaran proses penelitian saya

Akhir kata, penulis berharap semoga apa yang tertulis dalam tesis ini dapat menjadi bagian dari pengembangan ilmu pengetahuan saat ini, serta dapat memberi kontribusi yang nyata bagi Universitas Hasanuddin dan bangsa Indonesia.

Penulis,

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized initial 'R' followed by several vertical strokes and a final flourish.

Ruwiyatul Aliyah

## ABSTRAK

**Pendahuluan :** Prevalensi Penyakit Ginjal Kronik (PGK) secara global mencapai 9,1%, dengan peningkatan sebesar 29,3% sejak tahun 1990 sampai 2018. Diet sehat dengan konsumsi Extra Virgin Olive Oil (EVOO) diduga berperan dalam mengurangi inflamasi dan memodulasi mikrobiota usus pada pasien PGK. Penelitian ini bertujuan untuk menilai pengaruh pemberian extra virgin olive oil terhadap sistem imun platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) dan Short Chain Fatty Acids (SCFA) pada pasien Penyakit Ginjal Kronik (PGK) setelah pemberian EVOO.

**Metode:** Penelitian ini merupakan studi eksperimen randomized clinical trial dengan pemberian EVOO dan placebo (tanpa EVOO). Penelitian dilakukan di RSUP DR Wahidin Sudirohusodo Makassar pada 10-24 Desember tahun 2022. Setiap kelompok baik intervensi dan control terdiri atas 15 orang yang dipilih berdasarkan kriteria yang telah ditentukan. Data dikumpulkan melalui kuesioner dan pengukuran langsung untuk data antropometri. Analisis data menggunakan SPSS versi 26 dengan analisis t-test.

**Hasil:** Pemberian EVOO berdampak signifikan pada penanda inflamasi dan mikrobiota usus pada pasien penyakit ginjal kronik (PGK). Kelompok intervensi mengalami peningkatan komposisi energi ( $1370,63 \pm 147,76$  menjadi  $1690,63 \pm 147,76$ ;  $p=0,000$ ) dan lemak ( $19,93 \pm 7,25$  menjadi  $57,93 \pm 7,25$ ;  $p=0,000$ ), disertai penurunan Platelet-Lymphocyte Ratio (PLR) ( $210,76 \pm 80,20$  menjadi  $169,89 \pm 54,22$ ;  $p=0,026$ ) dan peningkatan Short Chain Fatty Acids (SCFA) pada feces ( $6,86 \pm 4,42$  menjadi  $16,98 \pm 15,47$ ;  $p=0,021$ ) setelah pemberian EVOO. Sebaliknya, kelompok kontrol tidak menunjukkan perubahan yang signifikan.

**Kesimpulan:** EVOO dapat membantu mengurangi inflamasi yang ditunjukkan dengan penurunan PLR dan meningkatkan kesehatan mikrobiota usus yang ditunjukkan dengan peningkatan SCFA.

Kata kunci : EVOO, PGK, Inflamasi, SCFA

## ABSTRACT

**Introduction :** The global prevalence of Chronic Kidney Disease (CKD) is 9.1%, with an increase of 29.3% from 1990 to 2018. A healthy diet with Extra Virgin Olive Oil (EVOO) consumption play a role in reducing inflammation and modulating gut microbiota in CKD patients. This study aims to assess the effect of extra virgin olive oil on immune system *platelet-to-lymphocyte ratio* (PLR) and Short Chain Fatty Acids (SCFA) in patients with Chronic Kidney Disease (CKD).

**Methods:** Randomized clinical trial at Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar on December 2022. The total sample was 30 and divided by two groups , each group both intervention with EVOO 40 ml / day and control group with normal diet (15 patients ). Data were collected through questionnaires and direct measurements for anthropometric (Body weight and Body height). Energy intake with twenty four hours recall. *platelet-to-lymphocyte ratio* (PLR) through routine blood test and Short chan fatty acids (SCFA) through Pro Healthy Gut tests. Data were analyzed using SPSS version 26 with t-test analysis.

**Results:** EVOO administration had a significant impact on inflammatory markers and gut microbiota in chronic kidney disease (CKD) patients. The intervention group had increased energy composition ( $1370.63 \pm 147.76$  to  $1690.63 \pm 147.76$ ;  $p=0.000$ ) and fat ( $19.93 \pm 7.25$  to  $57.93 \pm 7.25$ ;  $p=0.000$ ), accompanied by a decrease in *Platelet-Lymphocyte Ratio* (PLR) ( $210.76 \pm 80.20$  to  $169.89 \pm 54.22$ ;  $p=0.026$ ) and an increase in Short Chain Fatty Acids (SCFA) in feces ( $6.86 \pm 4.42$  to  $16.98 \pm 15.47$ ;  $p=0.021$ ) after EVOO administration. In contrast, the control group showed no significant changes.

**Conclusion:** EVOO consumption significantly reduced inflammation (decreased PLR) and improved gut microbiota health (increased SCFA).

Keywords : EVOO, CKD, Inflammation, SCFA

## DAFTAR ISI

SAMPUL.....	i
HALAMAN JUDUL.....	ii
PENGESAHAN .....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN.....	iv
PRAKATA.....	v
ABSTRAK.....	viii
ABSTRACT.....	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR GAMBAR .....	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR ISTILAH .....	xiii
<b>BAB I PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	2
1.3 Tujuan Penelitian.....	2
1.4 Manfaat Penelitian.....	3
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>4</b>
2.1.1 Penyakit Ginjal Kronik .....	4
2.1.2 Definisi dan Klasifikasi.....	4
2.1.3 Patofisiologi .....	5
2.1 PGK dan system imun.....	7
2.2.1 Gambaran umum system imun.....	7
2.2.2 Sistem imun pada PGK .....	7
2.2.3 PLR pada PKG .....	10
2.3 PGK, mikrobiota usus, dan SCFA .....	12
2.3.1 Gambaran Umum mikrobiota usus .....	12
2.3.2 Gambaran Umum SCFA .....	13
2.3.3 Disbiosi Mikrobiota usus pada PGK.....	15
2.4 Mekanisme disbiosis yang diinduksi PGK .....	17
2.4.1 Restriksi Diet.....	17
2.4.2 Transit kolon lambat.....	18
2.4.3 Perubahan Lingkungan biokimia saluran cerna .....	18
2.4.4 Medikasi .....	19
2.5 Dialisis terhadap mikrobiota usus .....	20
2.6 SCFA dan PGK.....	22
2.7 Olive Oil.....	22
2.7.1 jenis Olive Oil .....	25
2.8 Extra Virgin Olive oil.....	26
2.8.1 Extra virgin olive oil dan sistem imun .....	27
2.8.2 Extra virgin olive oil dan mikrobiota usus .....	30
2.9 Pemberian EVOO pada pasien PGK.....	33

<b>BAB III KERANGKA PENELITIAN .....</b>	<b>37</b>
3.1 Kerangka Teori .....	37
3.2 Kerangka Konsep .....	37
3.3 Hipotesis .....	37
<b>BAB IV METODE PENELITIAN .....</b>	<b>38</b>
4.1 Rancangan Penelitian.....	38
4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian .....	38
4.3 Populasi dan sampel .....	38
4.4 Identifikasi dan Klasifikasi Variabel .....	39
4.5 Definisi Operasional .....	40
4.6 Kriteria Obektif.....	40
4.7 Alur dan prosedur Penelitian .....	41
<b>BAB V HASIL .....</b>	<b>42</b>
5.1 Gambaran Umum Sampel Penelitian.....	42
5.2 Karakteristik Subyek Penelitian .....	43
5.3 Perbedaan Status Gizi Pre dan Post Intervensi .....	45
5.4 Menilai komposisi makanan Pre dan Post Intervensi diet Extra Virgin Olive Oil (EVOO) .....	46
5.5 Menilai kadar <i>Platelet-Lymphocyte Ratio</i> (PLR) pada sample darah rutin Pre dan Post Intervensi pemberian Extra Virgin Olive Oil (EVOO)	47
5.6 Menilai kadar Short Chain Fatty Acids (SCFA) pada sample feces Pre dan Post Intervensi pemberian Extra Virgin Olive Oil (EVOO) .....	48
5.7 Menilai kadar Short Chain Fatty Acids (SCFA) antar kelompok EVOO pada sample feces Pre dan Post Intervensi pemberian Extra Virgin Olive Oil (EVOO) .....	49
<b>BAB VI PEMBAHASAN.....</b>	<b>51</b>
6.1 Perbedaan Status Gizi Pre dan Post Intervensi .....	51
6.2 Menilai komposisi makanan Pre dan Post Intervensi diet Extra Virgin Olive Oil (EVOO) .....	52
6.3 Menilai kadar <i>Platelet-Lymphocyte Ratio</i> (PLR) pada sample darah rutin Pre dan Post Intervensi pemberian Extra Virgin Olive Oil (EVOO)	54
6.4 Menilai kadar Short Chain Fatty Acids (SCFA) pada sample feces Pre dan Post Intervensi pemberian Extra Virgin Olive Oil (EVOO) .....	55
6.5 Menganalisis perbandingan Short Chain Fatty Acids (SCFA) Pre dan Post Intervensi pemberian Extra Virgin Olive Oil (EVOO) pada Penyakit Ginjal kronik (PGK) .....	56
6.6 Keterbatasan.....	57
<b>BAB VII PENUTUP.....</b>	<b>58</b>
7.1 Kesimpulan .....	58
7.2 Saran.....	58
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>59</b>

**DAFTAR GAMBAR**

GAMBAR 1. ....6  
GAMBAR 2. ....7  
GAMBAR 3. ....14  
GAMBAR 4. ....19  
GAMBAR 5 .....23  
GAMBAR 6. ....33

## DAFTAR TABEL

TABEL 1. KRITERIA PGK (KDIGO, 2021).....	4
TABEL 2. STADIUM DAN PROGNOSIS PGK BERDASARKAN GFR DAN ALBUMINURIA (KDIGO, 2021).....	5
TABEL 3. PERUBAHAN TERKAIT UREMIA PADA SISTEM IMUN BAWAAN (SYED-AHMED AND NARAYANAN, 2019) .....	10
TABEL 4. PERUBAHAN TERKAIT UREMIA PADA SISTEM IMUN ADAPTIF (SYED-AHMED AND NARAYANAN, 2019) .....	10
TABEL 5. DISTRIBUSI DAN KOMPOSISI MICROBIOTA PADA SALURAN CERNA (RAMEZANI AND RAJ, 2013).....	17
TABEL 6. JENIS OLIVE OIL (JIMENEZ-LOPEZ ET AL., 2020).....	25
TABEL 7. KOMPONEN UTAMA EVOO (JIMENEZ-LOPEZ ET AL., 2020) .....	27
TABEL 8. MEKANISME ANTI INFLAMASI KOMPONEN MINOR OLIVE OIL PADA SEL IMUN (APARICIO-SOTO ET AL., 2016).....	29
TABEL 9. EFEK EVOO TERHADAP MIKROBIOTA USUS (MILLMAN ET AL., 2021) .....	31
TABEL 10. KARAKTERISTIK SAMPEL PENELITIAN .....	51
TABEL 11. PERBEDAAN STATUS GIZI KEDUA KELOMPOK PRE DAN POST INTERVENSI .....	53
TABEL 12. KOMPOSISI MAKANAN PRE DAN POST INTERVENSI (EVOO).....	54
TABEL 13. KADAR <i>PLATELET-LYMPHOCYTE RATIO</i> (PLR) PADA SAMPEL DARAH RUTIN PRE DAN POST INTERVENSI PEMBERIAN <i>EXTRA VIRGIN OLIVE OIL (EVOO)</i> .....	54
TABEL 14. KADAR <i>SHORT CHAIN FATTY ACIDS</i> (SCFA) PADA SAMPEL FECES PRE DAN POST INTERVENSI PEMBERIAN <i>EXTRA VIRGIN OLIVE OIL (EVOO)</i> .....	56
TABEL 15. PERBANDINGAN <i>SHORT CHAIN FATTY ACIDS</i> (SCFA) PRE DAN POST INTERVENSI PEMBERIAN <i>EXTRA VIRGIN OLIVE OIL (EVOO)</i> .....	31

## DAFTAR ISTILAH

PGK : Penyakit Ginjal Kronik

PLR : *platelet-to-lymphocyte ratio*

SCFA : *Short Chain Fatty Acids*

GFR : *Glomerular Filtration Rate*

KDIGO : *Kidney Disease Improving Global Outcomes*

RRT : *Renal Replacement Therapy*

ESRD : *End-Stage Renal Disease*

PLR : *platelet-to-lymphocyte ratio*

HD : *Hemodialysis*

PD : *Peritoneal Dialysis*

VOO : *Virgin Olive Oil*

CRP : *C-Reactive Protein*

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1. Latar Belakang**

Penyakit ginjal kronik (PGK) merupakan penyakit kronis yang menjadi masalah kesehatan di dunia. Pada tahun 2017, 1.2 juta orang meninggal di seluruh dunia karena PGK. Tingkat kematian global semua usia dari PGK meningkat 41,5% antara 1990 dan 2017. Pada tahun 2017, 697,5 juta kasus PGK semua stadium dilaporkan, dengan prevalensi global 9,1%. Prevalensi PGK global semua usia meningkat 29,3% sejak 1990. (GBD Chronic Kidney Disease Collaboration, 2020)

Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018, prevalensi penyakit tidak menular mengalami peningkatan, untuk PGK terjadi peningkatan sebanyak 1,8%, dari 2% menjadi 3,8% dibandingkan dengan Riskesdas tahun 2013. Menurut Riskesdas 2018, prevalensi PGK sebesar 0,8% pada tahun 2018 di provinsi Sulawesi Selatan. (Kemeneterian Kesehatan Indonesia, 2018) Menurut Pongsibidang, terdapat 858 kunjungan pasien akibat PGK pada tahun 2012, sebanyak 638 kunjungan pasien pada tahun 2013, dan terjadi peningkatan menjadi 1181 kunjungan pada tahun 2014 di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo. (Pongsibidang, 2016)

Penyakit ginjal kronik (PGK) ditandai dengan aktivasi imun yang dapat disebabkan oleh berbagai faktor, termasuk kerusakan ginjal, peningkatan inflamasi sistemik dan perubahan mikrobiota usus. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa dysbiosis usus dapat menjadi faktor risiko PGK. Pada tahap awal PGK, terjadi perubahan kuantitatif dan kualitatif mikrobiota usus, yang ditandai dengan peningkatan jumlah bakteri patogen, penurunan jumlah bakteri menguntungkan, dan perubahan aktivitas metabolisme mikrobiota (Tang et al., 2023). Perubahan mikrobiota usus pada PGK dapat berkontribusi terhadap aktivasi imun yang terjadi pada penyakit ini. Bakteri patogen dapat melepaskan zat-zat yang dapat menyebabkan inflamasi, sedangkan bakteri menguntungkan dapat membantu menurunkan inflamasi (Voroneanu, 2023).

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa diet sehat, yang ditandai dengan asupan tinggi sayuran, buah, kacang-kacangan, biji-bijian, polong-polongan, dan ikan, serta rendahnya asupan lemak jenuh dan natrium, dapat bermanfaat bagi pasien penyakit ginjal kronik (PGK) pada tahap awal (Noce,2019) . Salah satu komponen diet sehat yang memiliki potensi manfaat bagi pasien PGK adalah Extra Virgin Olive Oil (EVOO). EVOO, yang merupakan sumber utama lemak nabati di diet Mediterania, telah terbukti memiliki sifat antioksidan, anti inflamasi, dan modulasi mikrobiota usus (Marrone, 2022).

## **1.2 Rumusan Masalah**

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

“Apakah ada pengaruh pemberian extra virgin olive oil terhadap *platelet-to-lymphocyte ratio* (PLR) dan *Short Chain Fatty Acids* (SCFA) pada pasien Penyakit Ginjal Kronik (PGK) ?”

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Menilai pengaruh pemberian *extra virgin olive oil* terhadap *platelet-to-lymphocyte ratio* (PLR) dan *Short Chain Fatty Acids* (SCFA) pada pasien Penyakit Ginjal Kronik (PGK).

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

- Menilai status gizi pasien
- Menilai komposisi makanan
- Menilai kadar *platelet-to-lymphocyte ratio* (PLR) pada sample darah rutin sebelum dan setelah pemberian EVOO
- Menilai kadar *Short Chain Fatty Acids* (SCFA) pada sample feces sebelum dan setelah pemberian EVOO

- Menganalisis perbandingan *Short Chain Fatty Acids* (SCFA) sebelum dan setelah pemberian EVOO pada pasien PGK.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### 1.4.1 Pengembangan Ilmu Pengetahuan

Penelitian ini diharapkan dapat memberi informasi tentang pengaruh pemberian extra virgin olive oil (EVOO) terhadap penanda inflamasi *platelet-to-lymphocyte ratio* (PLR) dan *Short Chain Fatty Acids* (SCFA) pada pasien PGK sehingga menjadi informasi tambahan bagi penelitian selanjutnya.

### 1.4.2 Aplikasi

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat terhadap pihak-pihak yang terlibat dalam penelitian ini, baik peneliti sendiri maupun institusi tempat dilaksanakannya penelitian.
2. Hasil penelitian ini diharapkan bermanfaat dalam manajemen terapi pasien PGK yang menjalani hemodialisis regular.

## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1.1 Penyakit ginjal kronik

### 2.1.2 Definisi dan klasifikasi

Menurut *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)*, Penyakit Ginjal Kronik (PGK) didefinisikan sebagai kelainan struktur atau fungsi ginjal, terjadi selama > 3 bulan, yang berdampak pada kesehatan. (KDIGO, 2021) Jika tidak diobati, PGK dapat berkembang menjadi gagal ginjal. Gagal ginjal yang diobati dengan dialisis atau transplantasi ginjal disebut *End-Stage Renal Disease (ESRD)*. (CDC, 2020) Kriteria untuk PGK adalah sebagai berikut:

Tabel 1. Kriteria PGK (KDIGO, 2021)

<b>Criteria for CKD (either of the following present for &gt; 3 months)</b>	
Markers of kidney damage (one or more)	Albuminuria (AER $\geq$ 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 <sup>2</sup> (GFR categories G3a-G5)

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

Stadium PGK ditentukan berdasarkan estimasi GFR dan derajat albuminuria, untuk memprediksi risiko perkembangan PGK. Sebelumnya, PGK ditentukan stadiumnya hanya menggunakan GFR. Namun, risiko memburuknya fungsi ginjal terkait erat dengan jumlah albuminuria, sehingga telah dimasukkan ke dalam klasifikasi. (Kasper et al., 2015) Stadium PGK dan risiko progresivitasnya diklasifikasikan sebagai berikut: (KDIGO, 2021)

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

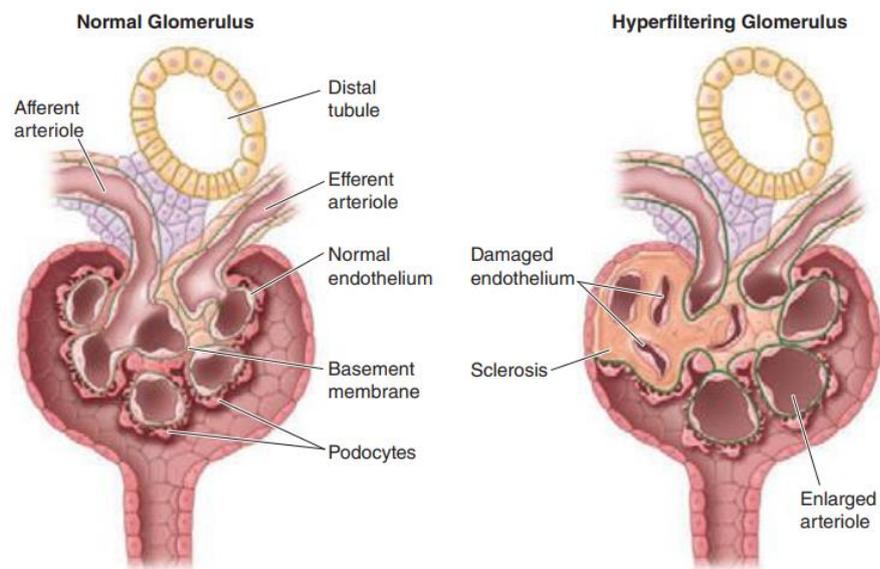
Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories		
				Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

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

### 2.1.3 Patofisiologi

Patofisiologi PGK melibatkan dua mekanisme kerusakan yang luas: (1) mekanisme awal yang spesifik untuk etiologi yang mendasari (misalnya, kelainan genetik dalam perkembangan atau integritas ginjal, deposisi kompleks imun dan inflamasi pada jenis glomerulonefritis tertentu, atau paparan toksin pada penyakit tertentu tubulus ginjal dan interstitium) dan (2) satu set mekanisme progresif, yang melibatkan hiperfiltrasi dan hipertrofi nefron aktif yang tersisa, yang merupakan konsekuensi umum setelah pengurangan massa ginjal dalam jangka panjang, terlepas dari etiologi yang mendasarinya. Respon terhadap

penurunan jumlah nefron dimediasi oleh hormon vasoaktif, sitokin, dan faktor pertumbuhan. Alhasil, adaptasi jangka pendek hipertrofi dan hiperfiltrasi ini menjadi maladaptif karena peningkatan tekanan dan aliran di dalam nefron menjadi predisposisi distorsi arsitektur glomerulus, fungsi podosit abnormal, dan gangguan barier filtrasi yang menyebabkan sklerosis dan gangguan pada nefron yang tersisa (Gambar 1). Peningkatan aktivitas intrarenal dari sistem renin-angiotensin juga berkontribusi pada hiperfiltrasi adaptif awal serta hipertrofi maladaptif dan sklerosis yang berikutnya terjadi. Proses ini menjelaskan mengapa penurunan massa ginjal dari gangguan yang terisolasi dapat menyebabkan penurunan fungsi ginjal yang progresif selama bertahun-tahun. (Kasper et al., 2015)

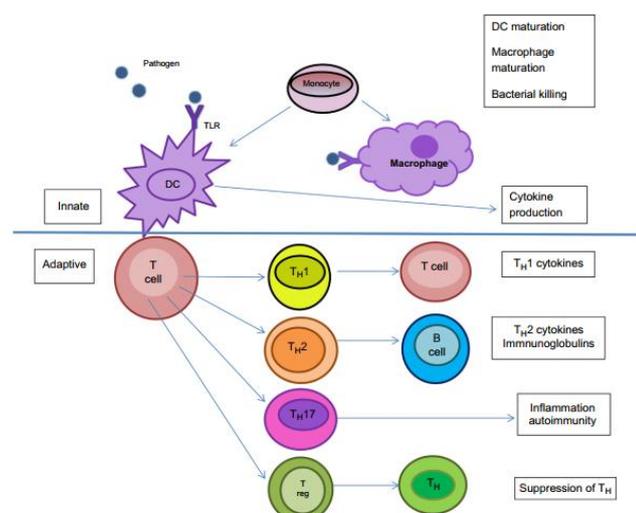


Gambar 1. Kiri: Skema glomerulus normal. Kanan: Perubahan glomerulus sekunder terkait dengan penurunan jumlah nefron, termasuk pembesaran lumen kapiler dan adhesi fokal, yang diperkirakan terjadi akibat hiperfiltrasi dan hipertrofi kompensasi pada nefron yang tersisa. (Kasper et al., 2015)

## 2.1 PGK dan sistem imun

### 2.2.1 Gambaran umum sistem imun

Pertahanan imun tubuh dicapai oleh sistem imun bawaan dan adaptif. Sistem imun bawaan terdiri dari sel dan proses yang berujung pada respons cepat dan non-spesifik terhadap infeksi dan cedera jaringan. Respon imun adaptif memungkinkan untuk mengenali, mengingat, dan melakukan serangan yang lebih kuat saat bertemu kembali dengan patogen yang sama. (Pahl and Vaziri, 2015)



Gambar 2. Gambaran umum sistem imun bawaan dan adaptif (Pahl and Vaziri, 2015)

### 2.2.2 Sistem imun pada PGK

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

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

Berbagai faktor dapat berkontribusi pada disregulasi imunitas dan aktivasi inflamasi pada PGK. Faktor ini mungkin terkait dengan penyakit primer daripada uremia. Faktor lain berasal dari latar belakang genetik, serta dari pola makan, gaya hidup dan lingkungan, yang mewakili pengaruh epigenetik. Penurunan klirens ginjal jelas menyebabkan tingkat sitokin tersirkulasi yang lebih tinggi. Keadaan uremik menghasilkan stres oksidatif yang sangat proinflamasi. Asidosis metabolik adalah penyebab lain inflamasi pada PGK. PGK dan terutama pasien dialisis rentan terhadap kejadian infeksi dan trombotik, yang menciptakan stimulasi inflamasi tambahan. Ini termasuk infeksi aliran darah terkait kateter, infeksi lokasi akses intravena, trombosis fistula dan graft intravena, dan episode peritonitis pada pasien dialisis peritoneal. Penyakit oral sering terjadi pada pasien dengan PGK, dan inflamasi periodontal kronis dikaitkan dengan peningkatan sistemik biomarker inflamasi pada pasien hemodialisa. Disbiosis mikrobiota usus pada PGK menyebabkan peningkatan translokasi bakteri usus dan komponen bakteri ke dalam sirkulasi, yang dapat mengaktifkan inflamasi sistemik. Peran vitamin D sebagai pengatur sistem imun telah diketahui. Selain ketidakmampuan untuk membentuk

1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D, banyak pasien PGK juga kehilangan kemampuan untuk mempertahankan kadar serum 25(OH) vitamin D normal. Pengobatan hemodialisis secara akut meningkatkan transkripsi sitokin proinflamasi. Sejumlah faktor ekstrakorporeal terlibat dalam aktivasi inflamasi pada pasien dialisis, termasuk kotoran dalam air dialisis, kualitas mikrobiologi dialisat, dan faktor bioinkompatibel dalam sirkuit dialisis ekstrakorporeal. (Akchurin and Kaskel, 2015)

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

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

Cell Type	Normal Function	Cell Numbers	Altered Functions	Clinical Relevance
Neutrophils	Antimicrobial activity	Increased	<ul style="list-style-type: none"> <li>Increased apoptosis</li> <li>Increased TLR2 and TLR4 expression</li> </ul>	Decreased bactericidal capacity
Monocytes/macrophages	<ul style="list-style-type: none"> <li>Antimicrobial activity</li> <li>Phagocytosis</li> </ul>	Increased	<ul style="list-style-type: none"> <li>Decreased phagocytosis</li> <li>Reduced differentiation into dendritic cells</li> <li>TLRs and integrins increased</li> </ul>	Decreased antimicrobial ability
Natural killer cells	Lysis of virus-infected and tumor cells	Decreased	<ul style="list-style-type: none"> <li>Decreased expression of activating receptors</li> <li>Increased expression of CD69 and NKp44</li> </ul>	Unknown
Dendritic cells	<ul style="list-style-type: none"> <li>Antigen presentation</li> <li>IFN alpha production</li> </ul>	Decreased	<ul style="list-style-type: none"> <li>Decreased antigen presentation</li> <li>Decreased costimulation</li> </ul>	Decreased T-cell-dependent immune responses (e.g., impaired Hepatitis B vaccine response)

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

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

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

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

### 2.2.3 PLR pada PGK

Inflamasi terlibat dalam proses PGK. (Li et al., 2020) PGK adalah masalah kesehatan masyarakat yang meningkat di seluruh dunia dengan risiko tinggi untuk penyakit kardiovaskuler, termasuk penyakit arteri koroner, infark miokard, dan stroke. (Zhang, Lu, Wang dan Li, 2021) Studi menunjukkan bahwa *platelet-to-lymphocyte ratio* (PLR) dikaitkan dengan inflamasi dan dapat memprediksi mortalitas di antara pasien hemodialisa. PLR tidak mahal, nyaman, dan telah banyak digunakan sebagai indikator prognostik pada beberapa kanker seperti kanker esofagus atau prostat (Li et al., 2020) PLR diperoleh dengan membagi

jumlah trombosit absolut dengan jumlah limfosit absolut. PLR dianggap sebagai penanda baru inflamasi pada pasien ESRD. (Zhang, Lu, Wang dan Li, 2021)

Di luar efek antitrombotik, platelet ditemukan berperan dalam aterogenesis melalui sekresi sitokin proinflamasi. Agregasi trombosit ke sel endotel dapat memicu transmigrasi dan adhesi leukosit. Oleh karena itu, aktivasi platelet dianggap memainkan peran kunci dalam perkembangan aterosklerosis. Platelet teraktivasi bisa menjadi bagian penting dari peningkatan aterogenesis terutama di keadaan inflamasi. Platelet dapat berinteraksi dengan berbagai jenis sel yang berbeda termasuk sel endotel, sel dendritik, limfosit T, neutrofil, dan fagosit mononuklear. Interaksi platelet dengan sel-sel yang disebutkan di atas dapat memicu dan memperburuk inflamasi di dinding arteri. Platelet yang teraktivasi dapat memicu perekrutan leukosit ke dinding pembuluh darah dan memicu inflamasi yang terutama terlihat pada mekanisme patogenetik aterosklerosis. (Turkmen dkk., 2013)

Kadar PLR yang tinggi mewakili kondisi overaktivasi platelet dan limfopenia. Limfopenia berperan dalam cedera iskemia atau reperfusi. Perkembangan PGK juga terbukti terkait dengan status prothrombotik dan perubahan fungsi platelet. (Zhang, Lu, Wang dan Li, 2021) Studi oleh Turkmen, et al. menemukan beberapa hal yang terkait PLR pada pasien ESRD. Pertama, penanda inflamasi termasuk PLR meningkat secara signifikan pada pasien dialisis. Kedua, PLR berkorelasi positif dengan kadar NLR, IL-6, dan TNF- $\alpha$ . Ketiga, pasien ESRD dengan nilai PLR yang lebih tinggi memiliki tingkat inflamasi yang lebih tinggi. Keempat, PLR ditemukan lebih unggul dari NLR dalam hal inflamasi

pada pasien ESRD. (Turkmen et al., 2013) Peningkatan kadar PLR berfungsi sebagai prediktor efektif untuk mortalitas kardiovaskuler pada pasien hemodialisa pemeliharaan. PLR juga bisa memprediksi adanya proteinuria. (Zhang, Lu, Wang dan Li, 2021) PLR mungkin merupakan penanda campuran potensial dari inflamasi, fungsi ginjal dan kematian pada pasien PGK.

## **2.3 PGK, mikrobiota usus, dan SCFA**

### **2.3.1 Gambaran umum mikrobiota usus**

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

Secara umum usus orang dewasa didominasi oleh dua filum bakteri, Firmicutes dan Bacteroidetes; filum lain, termasuk Actinobacteria, Proteobacteria, Verrucomicrobia, Cyanobacteria, Fusobacteria, Spirochaetes, dan TM7, dalam proporsi yang lebih kecil. Setiap spesies bakteri berkoloni pada lokasi tertentu, yang menyebabkan komposisi bakteri yang berbeda di sepanjang saluran usus. Mikrobiota usus melakukan banyak fungsi dan dapat dianggap sebagai “organ”

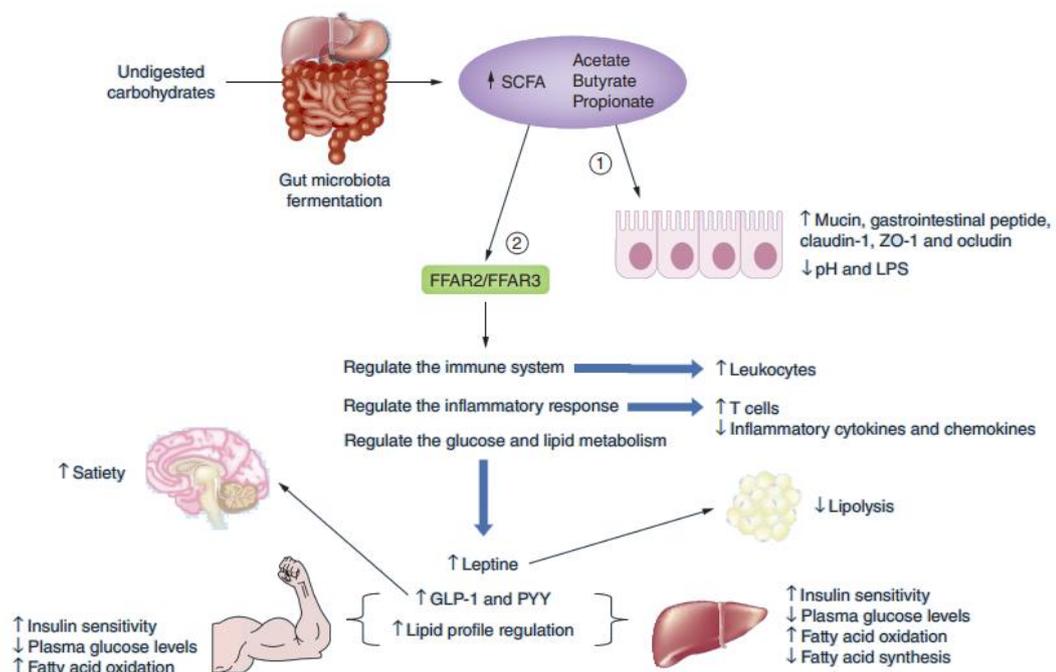
endogen yang aktif secara metabolik. (Ramezani and Raj, 2013) Secara fungsional, mikrobiota usus memberikan nutrisi dan energi ke tubuh melalui fermentasi makanan yang tidak dapat dicerna di usus besar. Produk fermentasi terpenting yang berasal dari fermentasi adalah *Short Chain Fatty Acids* (SCFA), yang berfungsi sebagai sumber energi untuk sel-sel usus dan bakteri, dan berkontribusi pada pengeluaran energi, rasa kenyang, dan homeostasis glukosa. Fungsi lain yang relevan dari mikrobiota usus adalah sintesis endogen vitamin dan asam amino tertentu, metabolisme asam empedu, atau pemeliharaan integritas barier usus, yang melindungi inang dari kuman patogen. Selain itu, mikrobiota usus terlibat dalam maturasi sistem imun pada masa bayi dan berkontribusi pada pemeliharaan homeostasisnya sepanjang hidup. (Cigarran Guldris, González Parra and Cases Amenós, 2017)

### **2.3.2 Gambaran umum SCFA**

Asam lemak diklasifikasikan menjadi tiga kelompok berdasarkan panjang ekor karbon alifatiknya: asam lemak rantai pendek (kurang dari 6 karbon), sedang (6-12 karbon) dan panjang (lebih dari 12 karbon), asam lemak dengan panjang ekor karbon yang berbeda memiliki sifat kimiawi yang unik). Menurut jumlah karbon dalam ekor alifatiknya, SCFA, juga dikenal sebagai asam lemak volatil, meliputi format (C1), asetat (C2), propionat (C3), butirrat (C4) dan valerat (C5). Dalam keadaan fisiologis manusia normal, 90-95% SCFA yang berada di kolon dan sirkulasi sistemik dibentuk oleh asetat, propionat dan butirrat, dengan konsentrasi intraluminal sekitar 60% asetat, 25% proprionat, dan 15% butirrat. SCFA terutama diproduksi di lumen usus bagian distal melalui fermentasi

karbohidrat yang tidak dicerna di usus bagian proksimal. Karbohidrat ini termasuk pati resisten, polisakarida non-pati, oligosakarida yang tidak dapat dicerna, dan alkohol gula. Reaksi kompleks ini dilakukan oleh ekosistem bakteri yang kaya dan beragam di usus besar, seperti bacteroides, bifidobakteria, eubakteria, streptokokus, dan laktobasilus. (Esgalhado et al., 2017)

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



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

### **2.3.3 Disbiosis mikrobiota usus pada PGK**

Hubungan antara usus dan ginjal disebut sumbu usus-ginjal. Mikrobiota usus terlibat dalam mempertahankan homeostasis melalui komunikasi konstan dengan organ-organ vital. Lingkungan usus yang sehat sangat penting untuk mengatur fungsi penghalang normal, dan mikrobiota usus yang abnormal dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker dan gangguan metabolisme. Asam lemak rantai pendek yang diturunkan dari mikrobiota usus normal merangsang sekresi peptida-1 seperti glukagon, yang memberikan efek perlindungan terhadap stres oksidatif ginjal dan hiperglikemia kronis. Disbiosis usus ditandai dengan komposisi mikrobiota usus yang abnormal, yang menyebabkan disfungsi metabolisme, gangguan kekebalan tubuh, dan kelainan endokrin, yang semuanya dapat menyebabkan atau memperburuk PGK. Studi melaporkan peningkatan kelimpahan filum Proteobacteria dan Fusobacteria dan genera *Escherichia*, *Shigella*, *Desulfovibrio*, dan *Streptococcus* pada pasien dengan CVD, sedangkan kelimpahan genera *Roseburia*, *Faecalibacterium*, *Pyramidobacter*, *Prevotellaceae* UCG-001, dan *Prevotella* lebih rendah. Hubungan antara CKD dan dysbiosis usus belum sepenuhnya dijelaskan, dan sebagian besar penelitian sebelumnya memiliki berbagai keterbatasan (Feng, 2021).

Gangguan kekebalan pada dysbiosis usus menyebabkan proliferasi abnormal dan diferensiasi limfosit, yang mengarah pada produksi autoantibodi yang terkait dengan PGK. Mikroorganisme usus menghasilkan protein metabolik dan Kolin, termasuk indoxyl sulfate (IS), trimethylamine-N-oxide (TMAO), phenylacetylglutamine (PAG), dan p-cresyl sulfate (PCS). Metabolit ini

memainkan peran penting dalam memburuknya fungsi ginjal dan kardiovaskular. Mikroorganisme usus juga dapat menyebabkan disfungsi neuroendokrin, yang dapat memperburuk PGK. Dysbiosis usus merusak pasokan energi ke epitel kolon dan meningkatkan permeabilitas epitel, yang menyebabkan "usus bocor." Hipertensi (HTN) adalah faktor risiko PGK yang paling umum. Disbiosis usus mengaktifkan sistem renin-angiotensin, yang mengarah ke HTN dan nefropati diabetik.<sup>16</sup> Disbiosis usus pada pasien dengan PGK juga terlibat dalam resistensi insulin, dan menyebabkan dislipidemia dan trigliseridemia. Studi melaporkan bahwa mikrobiota usus juga dikaitkan dengan penyakit ginjal lainnya, seperti nefropati membran dan penyakit ginjal diabetes. Studi eksperimental mengungkapkan adanya nefropati IgA yang bergantung pada flora komensal pada tikus yang mengekspresikan faktor pengaktif sel-B secara berlebihan, yang terlibat dalam sintesis IgA (Feng, 2021)

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

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

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

## 2.4 Mekanisme disbiosis yang diinduksi PGK

PGK dikaitkan dengan restriksi diet, transit kolon lambat, perubahan lingkungan biokimia saluran cerna, dan penggunaan obat-obatan tertentu seperti antibiotik, pengikat fosfat, dan senyawa yang mengandung zat besi. Semua faktor ini berkontribusi pada perkembangan disbiosis usus pada pasien PGK. (Rukavina Mikusic, Kouyoumdzian and Choi, 2020)

### 2.4.1 Restriksi diet

Pasien PGK ditandai dengan penurunan konsumsi serat pada diet. Karbohidrat yang tidak dapat dicerna adalah nutrisi penting untuk mikrobiota sakarolitik usus, dan pengurangan substrat ini mengakibatkan penurunan produksi SCFA oleh kelompok bakteri ini. Kekurangan serat pada diet menyebabkan peningkatan nitrogen amino, yang dapat diubah menjadi toksin uremik oleh

mikrobiota usus. Pasien dengan PGK ditandai dengan ketidakseimbangan antara mikrobiota sakarolitik (fermentatif) dan proteolitik (pembusukan). Ketidakseimbangan yang mendukung spesies proteolitik terkait dengan efek merugikan dan juga memiliki peran mendasar dalam perkembangan PGK. (Rukavina Mikusic, Kouyoumdzian and Choi, 2020)

#### **2.4.2 Transit kolon lambat**

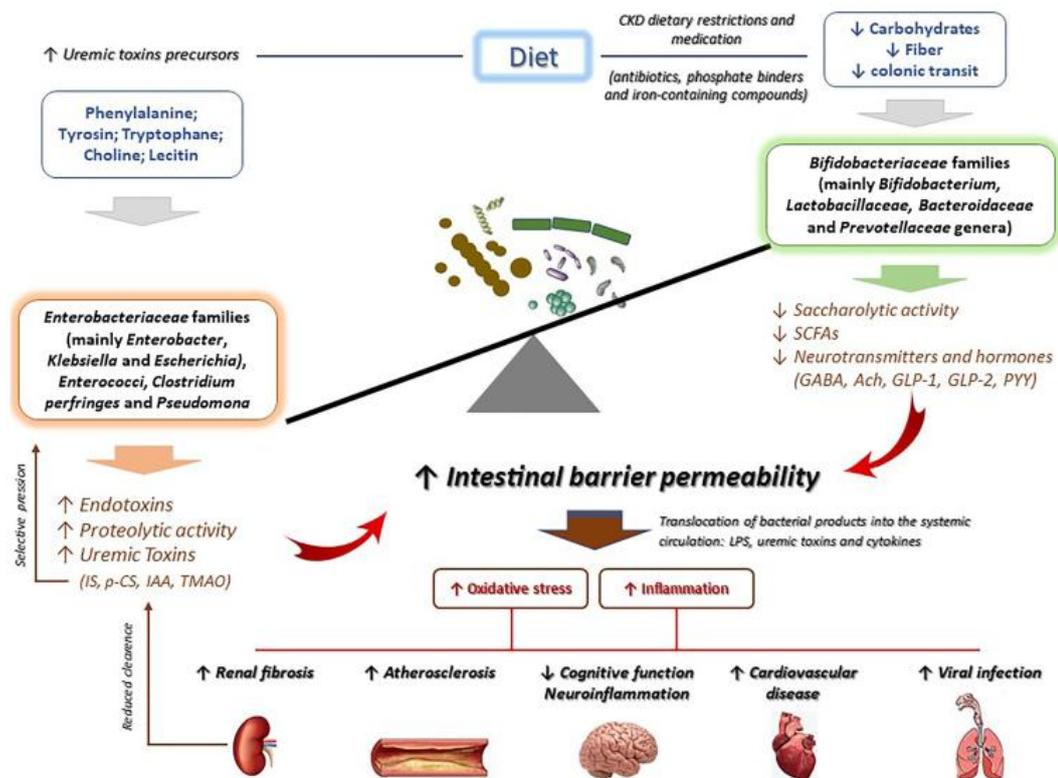
Transit kolon yang berkepanjangan mengurangi ketersediaan karbohidrat di kolon, memfasilitasi peningkatan fermentasi protein oleh bakteri proteolitik. Perlambatan waktu transit kolon menginduksi ekspansi dalam jumlah spesies proteolitik, berkontribusi pada ketidakseimbangan antara mikrobiota sakarolitik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

#### **2.4.3 Perubahan lingkungan biokimia saluran cerna**

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

## 2.4.4 Medikasi

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



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

## 2.5 Dialisis terhadap mikrobiota usus

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

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

usus, termasuk meningkatkan *Bifidobacteria* dan *Lactobacillus acidophilus*, dan mengurangi *Escherichia coli* dan *Enterococcus faecalis*. (He dan Xie, 2020)

Studi oleh Stadlbauer et al. menemukan peningkatan spesies yang berpotensi patogen dan penurunan spesies yang bermanfaat pada pasien HD dan peningkatan pada tingkat yang lebih rendah pada pasien PD bila dibandingkan dengan kontrol. Pada HD tetapi tidak pada PD, perubahan komposisi mikrobiom dikaitkan dengan peningkatan CRP tetapi tidak dengan inflamasi usus atau permeabilitas usus. (Stadlbauer et al., 2017) Hu et al. membandingkan mikrobiota usus PD, HD, PGK non-dialisis dan kelompok kontrol yang sehat, dan melaporkan bahwa PD mengurangi keragaman mikroba, menurunkan mikrobiota yang memproduksi butirrat, dan meningkatkan mikrobiota pembentuk urease (-), indole (-) dan p-cresol (Hu et al., 2020)

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

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

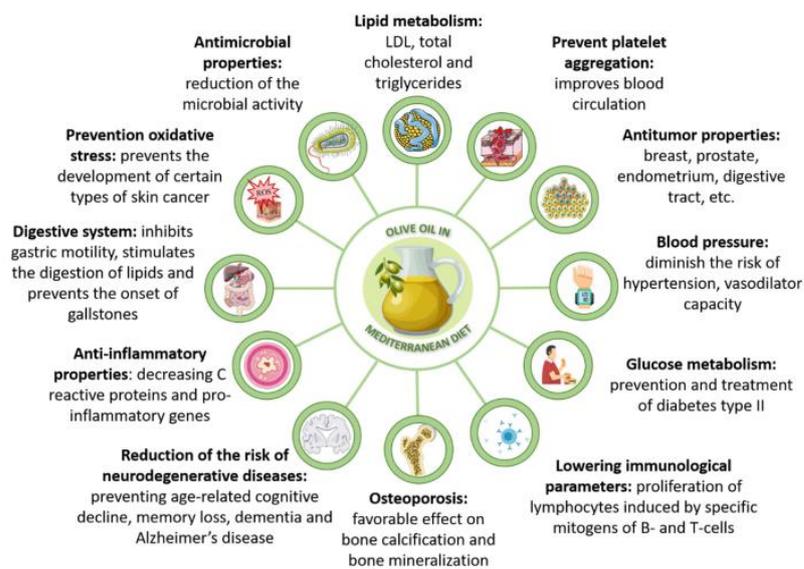
## **2.6 SCFA dan PGK**

Telah dibuktikan bahwa jumlah bakteri penghasil SCFA berkurang pada pasien dengan PGK. Studi klinis yang menyelidiki potensi pengukuran SCFA yang bersirkulasi sebagai penanda biologis dalam diagnosis, prognosis, dan pemantauan terapeutik pada pasien ginjal masih jarang. (Rukavina Mikusic, Kouyoumdzian and Choi, 2020) Wang et al. menunjukkan bahwa SCFA utama (asetat, propionat, dan butirrat) dan terutama butirrat berkurang dalam feses dan serum pasien selama perkembangan PGK. Pada penelitian ini, sebagian besar penanda fungsi ginjal (cystatin C, laju kreatinin, nitrogen urea darah, GFR dan asam urat) menunjukkan korelasi negatif dengan konsentrasi butirrat, kecuali GFR yang berkorelasi positif dengan konsentrasi butirrat. (Wang et al., 2019) Penelitian lebih lanjut masih diperlukan untuk menentukan apakah peningkatan kadar SCFA yang bersirkulasi dapat memberikan manfaat klinis pada pasien dengan PGK. (Rukavina Mikusic, Kouyoumdzian and Choi, 2020)

## **2.7 Olive oil**

*Olive oil*, produk turunan utama pohon zaitun, semakin populer karena karakteristik organoleptiknya dan efek menguntungkan yang terkait dengan kesehatan. *olive oil* adalah bagian penting dari diet Mediteranian. Diet ini terdiri dari kombinasi seimbang antara konsumsi protein hewani yang rendah dengan

asupan tinggi buah-buahan, sayuran dan sereal serta *olive oil* sebagai sumber utama lemak dalam banyak makanan. Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mengevaluasi dan membuktikan diet Mediteranian sebagai agen pelindung utama dalam pencegahan primer penyakit kronis. Penelitian telah menunjukkan bahwa efek kesehatan yang menguntungkan dari diet mediteranian sebagian besar dikaitkan dengan *olive oil*. (Jimenez-Lopez et al., 2020)



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

Komposisi *olive oil* terutama dibentuk oleh trigliserida dan berbagai senyawa dalam jumlah kecil. Di antara fraksi gliserida, *olive oil* menunjukkan kandungan asam lemak yang tinggi dan terutama, peningkatan proporsi asam lemak tidak jenuh tunggal. Asam lemak tidak jenuh mencapai 85% dari komposisi *olive oil*, karena kandungan asam oleat (C18:1), yang mungkin berkisar antara 70–85% dan asam lemak lainnya seperti asam linoleat atau asam palmitoleat yang tinggi. Lemak jenuh mengisi sekitar 14% komposisi *olive oil*, yang pada dasarnya

disebabkan oleh asam palmitat dan stearat. Senyawa minor mengisi kurang dari 2% komposisi *olive oil*, dan perwakilan terbaik dari kelompok ini adalah senyawa fenolik, meskipun kelompok minor ini juga mencakup beberapa senyawa lipofilik seperti  $\alpha$ -tokoferol (vitamin E). Demikian pula, ada beberapa senyawa fenolik hidrofilik, di antaranya fenol hidroksitirosol sederhana dan oleuropein secoiridoid perlu disorot. Selain itu *olive oil* juga merupakan sumber pigmen seperti karotenoid. Senyawa fenolik dikenal karena sifat biologisnya. Secara khusus, senyawa ini telah terbukti berpotensi sebagai agen antioksidan, antiinflamasi dan antimikroba. Namun, konsentrasinya terkait dengan berbagai faktor: varietas zaitun, faktor lingkungan, waktu panen dan ekstraksi, serta kondisi penyimpanan. (Jimenez-Lopez et al., 2020)

### 2.7.1 Jenis *olive oil*

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

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

NOTES: (1) The International Olive Council (IOC) establishes olive oil standards in terms of sensory analysis and chemical composition for each category. (2) In the case of Lampante oil, it is also referred as “virgin olive oil not fit for consumption” by the IOC and with a free acidity higher than 3.3 g per 100 g.

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

## 2.8 *Extra virgin olive oil*

EVOO dianggap sebagai minyak dengan kualitas terbaik, dan secara umum memiliki karakteristik keasaman yang rendah, hingga 0,8% dan tingkat sensorik lebih tinggi dari 6,5, sehingga memiliki aroma dan rasa yang sempurna. EVOO terutama terdiri dari trigliserida (97-99%) dan senyawa minor (1-3%), yang bertanggung jawab atas sifat biologis dan atribut sensoriknya. EVOO memiliki kandungan asam lemak tidak jenuh tunggal (65-83%) yang tinggi, terutama asam oleat, dan beberapa asam lemak tidak jenuh ganda seperti asam linoleat, yang dianggap sebagai asam lemak yang ampuh dalam pengurangan kolesterol *low-density lipoprotein* (LDL). Profil lipid dan juga rasio  $\omega 6/\omega 3$  yang tinggi ini telah dikaitkan dengan efek perlindungan pada penyakit koroner, autoimun dan inflamasi, serta anti-trombotik dan regulasi tekanan darah. Mengenai senyawa bioaktif, senyawa utamanya sama dengan minyak pada umumnya, yaitu senyawa fenol seperti hidroksitirosol dan turunannya (oleuropein dan tirosol), tokoferol tetapi juga senyawa lain seperti hidrokarbon (yaitu squalene) atau pigmen seperti senyawa provitamin A. (Jimenez-Lopez et al., 2020)

Tabel 7. Komponen utama EVOO (Jimenez-Lopez et al., 2020)

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

### 2.8.1 *Extra virgin olive oil* dan sistem imun

Inflamasi berulang atau kronis merupakan faktor etiologi utama dari beberapa penyakit tidak menular, yang prevalensinya dengan cepat meningkat. (Jimenez-Lopez et al., 2020) Inflamasi tingkat rendah yang persisten telah dikenali sebagai komponen penting dari PGK, memainkan peran unik dalam patofisiologi dan berperan terhadap kematian kardiovaskular dan semua penyebab. Berbagai faktor yang berkontribusi terhadap status inflamasi kronis pada PGK, termasuk peningkatan produksi dan penurunan pembersihan sitokin

pro-inflamasi, stres oksidatif dan asidosis, infeksi kronis dan berulang, termasuk yang terkait dengan akses dialisis, perubahan metabolisme jaringan adiposa, dan disbiosis usus. (Akchurin and Kaskel, 2015)

Efek anti-inflamasi EVOO telah mendapatkan perhatian dan telah dievaluasi secara luas. Berbagai penelitian telah menunjukkan efek menguntungkan dari asam lemak EVOO, terutama asam oleat, dalam modulasi respons imun yang menunjukkan bahwa konsumsi EVOO mungkin bermanfaat untuk manajemen aktivasi kronis sistem imun. Terlepas dari efek menguntungkan konsumsi EVOO telah dianggap secara tradisional berasal dari lipid non-polar atau kandungan asam lemak tidak jenuh tunggal yang tinggi sebagai komponen utamanya, saat ini, jelas bahwa EVOO juga mengandung beberapa komponen minor yang bekerja melalui jalur inflamasi berbeda yang memodulasi sel sistem imun. (Aparicio-Soto et al., 2016)

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

Compound	Experimental System	Efficacious	Mechanism (s) of action
HTy	Human monocytes from PBMC and U937 human monocytic cell line	0.1–10 µM	Reduced MMP-9 and COX-2 via PKC-α and PKCβ1 inhibition
	Human monocytes from PBMC	100 µM	Inhibited the production of O <sup>2-</sup> Reduced COX-2 and PGE2
	THP-1 monocytic leukemia cells	25-100 µM	Inhibited proinflammatory cytokines, iNOS and COX-2 expression Supressed oxidative stress and NF-κB
	Human neutrophils from PBMC	10 µM	Antioxidant effects by scavenging hydrogen peroxide
	LPS-murine peritoneal macrophages	81 µM	Suppressed iNOS gene expression and NO production. Affected TLR4-dependent inflammation through NF-κB-independent pathway
	Murine mast cells	100 µM	Inhibited mast cell degranulation
	RAW 264.7 murine macrophages	12.5-50 µM	Inhibited NO and PGE2 production Decreased IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-12, TNF-α, CXC motif chemokine 10 (CXCL10/IP-10) and MCP-1 production Reduced iNOS, IL-1α, CXCL10/IP-10, macrophage inflammatory protein-1 (MIP-1β), MMP-9 and PGES gene expression
J774 murine macrophages	50, 100 and 200 µM	Blocked NF-κB, STAT-1α and interferon regulatory factor-1 (IRF-1)	
HTy-Ac	LPS-murine peritoneal macrophages	50-100 µM	Decreased ROS and NO levels and iNOS expression Down-regulated COX-2 expression and IκB-α
Oleacein	Human macrophages from PBMC	10-20 µM	Stimulated the expression of cysteine-rich scavenger receptor CD163, IL-10 and HO-1 in combination with complexes of haemoglobin/haptoglobin 1-1 or 2-2
	Human neutrophils	100 µM	Inhibited neutral endopeptidase Suppressed CD11b/CD18 expression and elastase release Combined with atrial (ANP) and brain natriuretic peptide (BNP) reduced elastase and MMP-9 release
Oleocanthal	J774 murine macrophages	50 µM	Reduction of NO production Inhibited MIP-1α and IL-6 mRNA, TNF-α expression IL-1β, TNF-α and Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)
OL-aglycone	THP-1 monocytic leukaemia cells	10-50 µM	Prevented MMP-9 production through NF-κB pathway
OL	LPS-human blood cultured cells	100 µM	Inhibited IL-1β production
	Murine mast cells	100 µM	Inhibited mast cell degranulation
PE	THP-1 monocytic leukaemia cells	5-7.5 µg/mL	Prevented MMP-9 production through NF-κB pathway
	Human monocytes and monocytes derived macrophages (MDM)	10 µM	Inhibition of p50 and p65 NF-κB nuclear translocation
	LPS-murine peritoneal macrophages	25 and 50 µg/mL	Decreased NO and ROS production as well as iNOS and COX-2 through MAPK and NF-κB pathways
Squalene	Human monocytes and neutrophils	50 µM	Down-regulated MPO, COX-2, iNOS and TLR4 mRNA levels Up-regulated HO-1 gene expression Decreased TNF-α, IL-1β, IL-6, and IFN-γ mRNA levels Down-regulated MMPs and up-regulates PPAR-γ gene expression
	Human macrophages differentiated from U937 human monocytic cell line	10, 75 and 200 µM	Inhibited oxidised Low density lipoprotein cholesterol uptake by reducing CD36 expression
	LPS-murine peritoneal macrophages Human	12.5, 25 or 50 µM	Reduced intracellular levels of ROS and NO and pro-inflammatory enzymes iNOS and COX-2 through MAPK and NF-κB pathways
UF	LPS-Murine peritoneal macrophages	100 µg/mL	Decreased NO and ROS production as well as iNOS and COX-2 through MAPKs, Nrf2 and NF-κB pathways

### 2.8.2 *Extra virgin olive oil* dan mikrobiota usus

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

Dalam studi terhadap hewan pengerat, konsumsi EVOO meningkatkan  $\alpha$ -diversity, ukuran kekayaan spesies, serta  $\beta$ -diversity, ukuran perbedaan komposisi antara sampel dibandingkan dengan kontrol. Hasil ini dikaitkan dengan efek menguntungkan pada kesehatan metabolik, karena berkurangnya keragaman mikroba dikaitkan dengan peningkatan inflamasi kronis dan perkembangan penyakit metabolik di kemudian hari. Konsumsi EVOO pada hewan pengerat juga dapat meningkatkan pertumbuhan jenis bakteri menguntungkan tertentu termasuk spesies *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, dan *Clostridium*, dan anggota family Erysipelotrichaeae. Selain itu, EVOO telah menunjukkan efek antibakteri dan bakteriostatik terhadap bakteri seperti yang ada di Desulfovibrionaceae, family patogen oportunistik yang terkait dengan obesitas dan inflamasi, dan *Blautia* spp., yang berkorelasi positif dengan akumulasi lemak visceral pada pria dan wanita Jepang. (Millman et al., 2021)

Tabel 9. Efek EVOO terhadap mikrobiota usus (Millman et al., 2021)

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

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

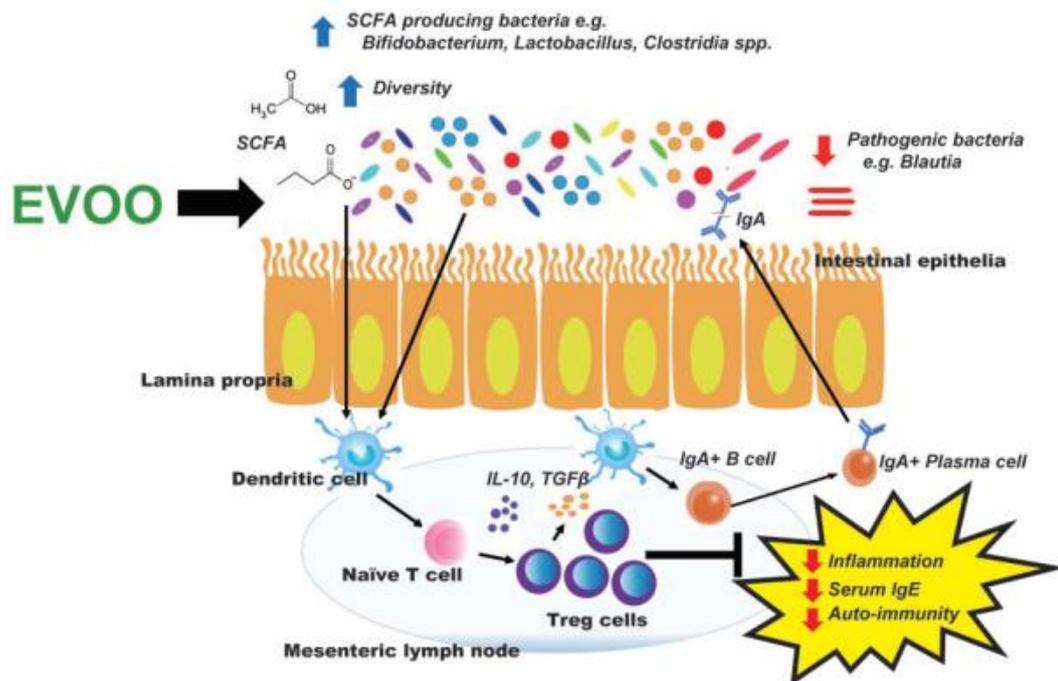
Kemampuan EVOO untuk bertindak sebagai prebiotik, merangsang pertumbuhan bakteri menguntungkan, dan sebagai antibakteri, menekan

pertumbuhan bakteri patogen, kemungkinan besar disebabkan oleh rangkaian senyawa fenolik yang dikandung EVOO. Sekitar 90% -95% senyawa fenolik yang diingesti lolos dari pencernaan di usus kecil dan mencapai usus besar, di mana senyawa tersebut dikatabolisme menjadi struktur sekunder bioaktif — metabolit dari senyawa fenolik induknya masing-masing yang telah diubah oleh mikrobiota usus dan dapat mengubah komposisi mikrobiota usus. (Millman et al., 2021)

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

SCFA seperti asetat, butirrat, dan propionat, yang diproduksi oleh bakteri, tidak hanya memberikan efek terapeutik pada sel-sel kolon dan merupakan sumber energi yang penting tetapi juga memiliki dampak dan pengaruh yang mendalam terhadap sistem imun mukosa. Selain itu, SCFA dapat membantu memperkuat barrier usus dan mencegah infiltrasi bakteri dan lipopolisakarida dan inflamasi selanjutnya dengan mengatur ekspresi protein taut kedap. Fenolat

EVOO juga dapat memberikan perlindungan terhadap barier usus dan mencegah invasi patogen melalui efek pada imunitas mukosa. (Millman et al., 2021)



Gambar 6. Dampak EVOO pada mikrobiota usus dan kekebalan mukosa. EVOO memodulasi mikrobiota usus dengan bertindak sebagai prebiotik (mendorong pertumbuhan bakteri menguntungkan) dan antibakteri (mengurangi pertumbuhan bakteri patogen). EVOO mendorong pertumbuhan bakteri tertentu yang mampu menghasilkan metabolit mikroba seperti SCFA. SCFA dan metabolit yang dihasilkan mikrobiota usus lainnya dapat secara positif mempengaruhi sistem imun mukosa dengan meningkatkan sel T-regulator serta produksi sitokin anti-inflamasi seperti IL-10 dan TGF- $\beta$ , yang membantu mengurangi inflamasi lokal dan meningkatkan toleransi imun terhadap komensal dan antigen makanan tidak berbahaya lainnya. EVOO juga dapat meningkatkan IgA usus, memberikan perlindungan lebih lanjut terhadap bakteri patogen dan meningkatkan homeostasis mikrobiota usus. (Millman et al., 2021)

## 2.9 Pemberian EVOO pada pasien PGK

Terdapat beberapa studi mengenai manfaat pemberian EVOO terhadap pasien PGK. Salah satu studi oleh Necib et al., dilakukan pada tikus yang diberikan merkuri klorida untuk menginduksi gangguan fungsi ginjal dan stress oksidatif, setelah itu tikus diberikan *virgin olive oil*, studi ini menyimpulkan bahwa pemberian *virgin olive oil* memiliki efek pencegahan dan perlindungan terhadap stres oksidatif yang diinduksi oleh merkuri klorida. Selain itu, *virgin*

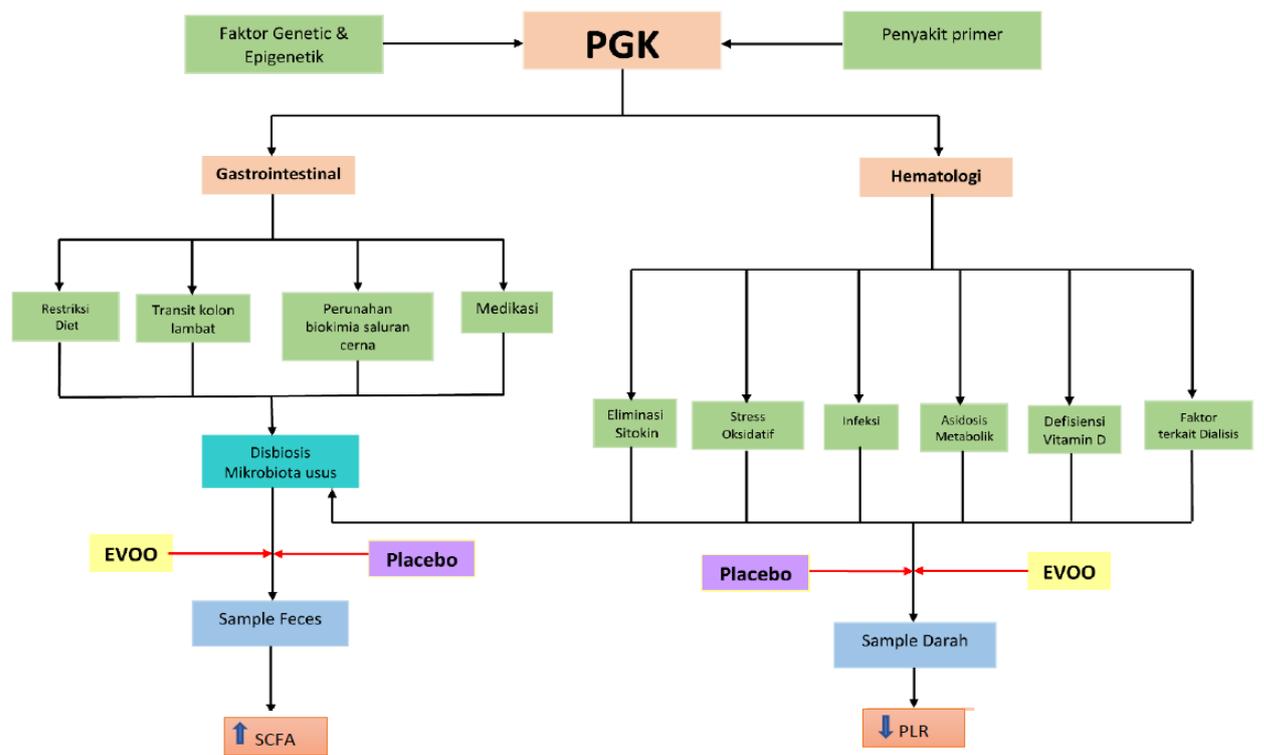
*olive oil* dapat melindungi dari disfungsi ginjal yang diinduksi merkuri klorida dan menjalankan peran modulatornya dalam produksi radikal bebas yang diinduksi merkuri. (Necib et al., 2013)

Studi oleh Noce *et al.*, dilakukan pada pasien PGK dengan pemberian EVOO sebanyak 40 mL per hari selama 9 minggu dilanjutkan dengan 2 bulan tanpa pemberian EVOO pada dua kelompok, dimana satu kelompok diberikan EVOO dengan kandungan senyawa minor sedang, dan kelompok yang lain diberikan EVOO dengan kandungan senyawa minor yang tinggi. Studi ini menemukan konsumsi EVOO memperbaiki biomarker fungsi ginjal dan disfungsi metabolik yang terkait dengan PGK. Pada pasien yang diberikan EVOO dengan kandungan senyawa minor yang tinggi, diamati peningkatan yang signifikan pada e-GFR dan penurunan azotemia setelah 9 minggu konsumsi EVOO, yang bertahan setelah periode tanpa pemberian EVOO. Noce et al. berhipotesis bahwa peningkatan biomarker fungsional ginjal terkait dengan tiga mekanisme. Pertama, penurunan stress oksidatif, diamati pada subkelompok yang diberikan EVOO dengan kandungan senyawa minor yang tinggi. Mekanisme kedua dapat dikaitkan dengan pengurangan inflamasi kronis tingkat rendah. Faktor-faktor yang berkontribusi terhadap perkembangan status inflamasi kronis tingkat rendah pada pasien nefropati, termasuk peningkatan produksi sitokin inflamasi, stress oksidatif, asidosis metabolik, disbiosis usus, dan perubahan metabolisme jaringan adiposa. Mekanisme ketiga terkait dengan pengurangan asam urat yang diamati setelah konsumsi EVOO. Faktanya, penelitian lain sebelumnya telah

menunjukkan bahwa terapi penurunan asam urat dikaitkan dengan lambatnya perkembangan PGK. (Noce et al., 2021)

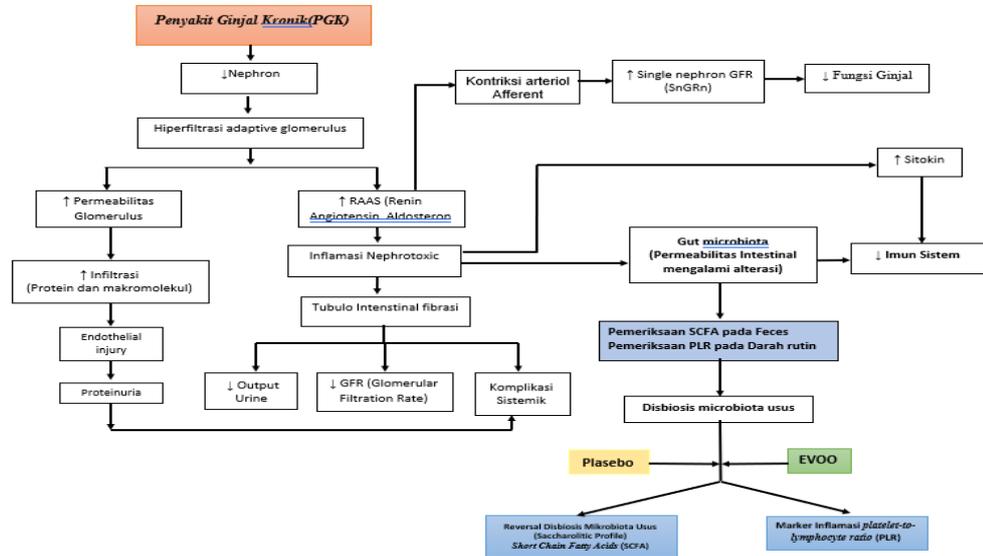
Hasil lain yang didapatkan adalah penurunan albuminuria signifikan yang diamati pada subkelompok EVOO dengan kandungan senyawa minor yang tinggi, yang masih menetap setelah periode tanpa pemberian EVOO. Perbaikan albuminuria penting dalam penatalaksanaan klinis pasien PGK karena merupakan biomarker kerusakan ginjal dan merupakan salah satu faktor utama yang terkait dengan perkembangan nefropati. Pemberian EVOO juga dapat menurunkan trigliserida pada pasien, namun penurunan ini dependen terhadap pemberian EVOO, karena setelah periode tanpa pemberian EVOO nilai dari trigliserida kembali ke nilai basalnya. Penurunan nilai asam urat juga ditemukan pada kedua subkelompok, namun penurunan asam urat tidak menetap setelah periode tanpa pemberian EVOO pada subkelompok EVOO dengan kandungan senyawa minor sedang. Nilai asam urat ditemukan kembali ke nilai dasarnya. Efek anti inflamasi dari EVOO juga ditemukan pada studi ini. Kedua subkelompok menunjukkan penurunan signifikan dari *C-Reactive Protein* (CRP) dan LED, dan hasil ini dapat bertahan setelah periode tanpa pemberian EVOO pada subkelompok EVOO dengan kandungan senyawa minor yang tinggi. (Noce et al., 2021)

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

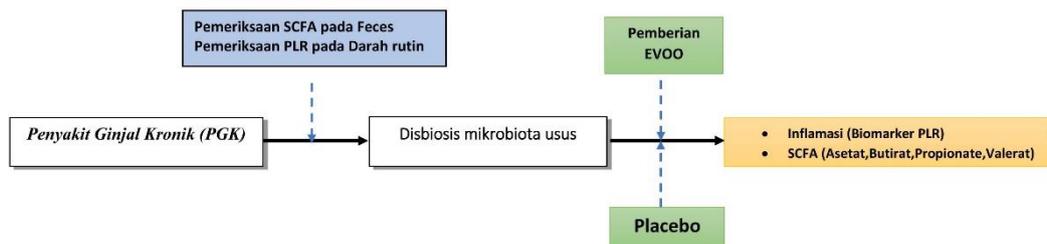


## BAB III KERANGKA PENELITIAN

### 3.1 Kerangka Teori



### 3.2 Kerangka Konsep



Keterangan :  
■ : Variabel Bebas  
■ : Variabel Tergantung

### 3.3. Hipotesis

Pemberian EVOO dapat menurunkan nilai PLR dan meningkatkan kadar SCFA menggambarkan adanya memperbaiki sistem imun dan mikrobiota usus pada pasien PGK