

## **Korelasi Rasio Neutrofil/Limfosit dengan Handgrip Strength pada Penyakit Ginjal Kronik Tahap Akhir**

Sriyani<sup>1</sup>, Muhammad Sulchan<sup>2</sup>, Shofa Chansani<sup>2</sup>

<sup>1</sup>PPDS, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

<sup>2</sup>Staf Pengajar, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

### **ABSTRAK**

**Latar Belakang:** Pada PGK tahap akhir biasa terjadi melnutrisi energi protein. Inflamasi yang berkelanjutan akan memengaruhi status gizi, massa dan kekuatan otot yang diukur dengan HGS. Salah satu indikator inflamasi adalah rasio neutrofil/ limfosit. Secara teoritik ada hubungan negatif antara rasio neutrofil/ limfosit dan handgrip strength.

**Tujuan:** Membuktikan adanya korelasi negatif rasio neutrofil/limfosit dengan HGS padapenyakit ginjal kronik tahap akhir.

**Metode Penelitian:** Penelitian korelasi ini, dilakukan di unit hemodialisa RSUP Dr, Kariadi Semarang selama bulan November 2016. Subjek 40 orang, ditetapkan dengan metode consecutive sampling, diwawancarai dan menjalani pemeriksaan antropometri, HGS, pemeriksaan laboratorium darah. Uji korelasi dilakukan dengan Uji Spearman.

**Hasil:** NLR normal pada laki- laki 52,5% dan perempuan 15%. NLR buruk pada laki-laki 17,5% dan perempuan 15%. HGS normal pada laki- laki 7,5% dan rendah 60%. Kategori HGS normal pada perempuan adalah 14kg/f dan 34kg/f dan 24kg/f. Uji Spearman menunjukkan tidak ada korelasi antara rasio neutrofil/ limfosit dengan HGS ( $r=0,27$ ;  $p:0,08$ )

**Kesimpulan:** Korelasi negatif antara nilai handgrip strength dan rasio neutrofil/ limfosit tidak dapat dibuktikan

**Kata Kunci:** rasio neutrofil/ limfosit, HGD, penyakit ginjal kronik.

## PENDAHULUAN

Penyakit ginjal kronik (PGK) tahap akhir merupakan penyakit yang ditandai dengan adanya penurunan fungsi ginjal pada tahap akhir. Penilaian fungsi ginjal dinilai melalui laju filtrasi glomerulus (LFG), pada PGK berat nilai LFG kurang dari 15 mL/menit/1.73 m<sup>2</sup>. Penyakit ginjal kronik tahap akhir memerlukan terapi hemodialisis dan transplantasi ginjal bila terjadi kerusakan berat. Penurunan LFG menyebabkan komplikasi penyakit kardiovaskuler, infeksi, gangguan kognitif dan gangguan fungsi fisik. Progresivitas penurunan fungsi ginjal meningkatkan komplikasi sehingga perlu pencegahan dan tatalaksana pada penyakit ini.<sup>1, 2</sup>

Penyakit ginjal kronik tahap akhir berkaitan dengan usia tua, diabetes, hipertensi, obesitas dan penyakit kardiovaskuler. Kasus PGK tahap akhir semakin meningkat berhubungan dengan morbiditas dan mortalitas.<sup>1, 2</sup> Penyakit ini berdampak negatif pada perekonomian, menghabiskan dana sekitar 24 miliar USD per tahun di negara Amerika.<sup>3</sup> Prevalensi PGK tahap akhir di dunia diperkirakan sekitar 6-8 % dari penduduk dunia.<sup>1</sup> Insiden dan prevalensi PGK tahap akhir dengan hemodialisis mencapai 200 kasus/juta/tahun pada beberapa negara. Negara Amerika Serikat, Taiwan dan Meksiko mencapai 400 kasus/juta penduduk. Prevalensi di Amerika Serikat mencapai 1800 kasus/juta penduduk, sedangkan di Taiwan mencapai 2400 kasus/juta penduduk.<sup>2</sup> Prevalensi PGK tahap akhir di Indonesia tahun 2013 paling tinggi pada provinsi Sulawesi Tengah diikuti provinsi Gorontalo, Aceh dan Sulawesi Utara. Daerah Jawa khususnya Jawa Tengah sebanyak 0.3 %.<sup>4</sup>

Peran penting dalam perjalanan perkembangan PGK tahap akhir adalah proses inflamasi. Marker inflamasi yang dapat dilihat yaitu rasio neutrofil/limfosit, sel darah putih, serum *C-reactive protein*, TNF- $\alpha$  dan IL-6. Penelitian oleh Shankar dkk (2011) menunjukkan hasil bahwa adanya hubungan signifikan antara tingkat biomarker inflamasi dengan perubahan LFG pada penderita PGK tahap akhir.<sup>8</sup> Peran inflamasi dengan menilai jumlah sel darah putih khususnya rasio neutrofil/limfosit sebagai faktor prediksi dan progresivitas pada pasien PGK tahap akhir telah diteliti di Turki tahun 2013.<sup>9</sup>

Gizi kurang yang terjadi pada PGK tahap akhir berupa malnutrisi energi protein. Istilah *protein energy wasting* (PEW) merupakan malnutrisi yang *handgrip strength* digunakan pada pasien PGK tahap akhir. Proses tersebut dikarenakan banyak faktor, salah satunya adalah inflamasi. Inflamasi yang berkelanjutan akan mempengaruhi massa dan kekuatan otot, secara langsung memberikan efek negatif bagi status gizi pasien HD berkala.<sup>10</sup> Pengukuran kekuatan otot dilakukan menggunakan (HGS) merupakan salah satu indikator untuk menilai gizi kurang. Penelitian oleh Garcia dkk menunjukkan HGS dapat

digunakan sebagai diagnosis gizi kurang.<sup>11</sup>

Penelitian penggunaan marker inflamasi seperti CRP dan interleukin pada populasi PGK telah banyak dilakukan, sedangkan penggunaan rasio neutrofil/limfosit sebagai penanda inflamasi masih terbatas. Belum ada penelitian mengenai korelasi rasio neutrofil/limfosit dengan HGS pada PGK tahap akhir. Diharapkan dari penelitian ini dapat diketahui korelasi keduanya dan digunakan sebagai dasar untuk penilaian awal kondisi inflamasi dan gizi kurang pada bidang klinik.

## **METODE PENELITIAN**

### **Subyek Penelitian**

Penelitian ini dilakukan di Unit Hemodialisa RSUP dr.Kariadi setelah mendapatkan *ethical clearance* dari Komisi Etik Penelitian Kedokteran Universitas Diponegoro/RSDK. Penelitian dilakukandari bulan November 2016. Subyek penelitian mengisi *informed consent* setelah mendapat penjelasan tentang penelitian. Subyek penelitian yang diikuti sertakan dalam penelitian adalah pasien yang menjalani hemodialisa rawat jalan di Unit Hemodialisa, yang dipilih menggunakan metode *consecutive sampling* dengan usia 30-55 tahun, pasien HD rutin 2-3 kali seminggu, selama lebih dari 3 bulan, kesadaran penuh dan bersedia mengikuti penelitian. Subyek akan dieksklusi jika terdapat Amputasi atau luka pada kedua lengan, demam (suhu tubuh lebih dari 37.5<sup>0</sup>C), penggunaan obat antipiretik, sedang dalam penggunaan obat-obat *immunocompromised*, penyakit autoimun, keganasan dan penyakit hematologi

### **Pengukuran Antropometri.**

Pengukuran HGS menilai kekuatan maksimum otot tangan yang diukur dalam satuan kg. Berguna untuk diagnosis kurang gizi melalui penilaian penurunan massa otot. Hasil penilaian penurunan kekuatan otot pada Laki-laki :  $\leq 28.5$  kg; Perempuan  $\leq 18$ kg.

### **Pengukuran lain.**

Rasio neutrofil/limfosit menggunakan instrumen hematologi *analyzer*. Rasio neutrofil/limfosit merupakan komponen sel darah putih, hasil hitung jenis, yang diukur dalam satuan mm<sup>3</sup>. Jumlah neutrofil absolut dilakukan pembagian terhadap limfosit absolut. Interpretasi : nilai abnormal :  $>3.5$

### **Analisis Statistik.**

Analisis data meliputi analisis deskriptif dan uji hipotesis. Data tentang karakteristik sampel meliputi usia, jenis kelamin, HGS dan rasio neutrofil/limfosit disajikan secara deskriptif. Masing- masing variabel tergantung dan variabel

bebas akan dilakukan analisis bivariat. Batas kemaknaan adalah apabila  $p \leq 0,05$  dengan interval kepercayaan 95%. Analisis dilakukan dengan program SPSS.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Total subyek penelitian adalah 40 orang Berdasarkan jenis kelamin pada sampel penelitian ini tiga perempat jumlah sampel didominasi oleh laki-laki. Subyek berusia antara 30 -55 tahun. Data berdasarkan anamnesis didapatkan jenis komorbid sebanyak 6 jenis, yaitu diabetes, hipertensi, infeksi, batu ginjal, kista ginjal dan dehidrasi. Karakteristik sampel penelitian disajikan dalam tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Variabel	Frekuensi	Presentase (%)	Rerata $\pm$ SD
Usia	40		45,4 $\pm$ 7,27
<b>Jenis Kelamin</b>			
Laki- laki	27	67,5	
Perempuan	13	32,5	
<b>Jenis Komorbid</b>			
Diabetes	16	60	
Hipertensi	14	35	
Infeksi	4	10	
Batuginjal	3	7,5	
Kista ginjal	2	5	
Dehidrasi	1	2,5	

Titik potong nilai HGS normal pada laki-laki  $>28,5$  kg/f dan perempuan  $>18$  kg/f.<sup>10</sup> Berdasarkan kategori HGS normal pada laki-laki sebanyak 7,5 % dan kategori rendah sebanyak 60%. Kategori HGS normal pada perempuan 12,5% dan HGS rendah sebanyak 20%. Nilai HGS terendah subyek laki-laki dan perempuan adalah 14 kg/f dan tertinggi 34 kg/f dan 24 kg/f. Kategori nilai HGS disajikan dalam tabel 2.

Tabel 2. Nilai HGS Berdasarkan Jenis Kelamin

Jenis Kelamin	HGS Normal		HGS Rendah		Median ( min- max)
	f	%	F	%	
Laki- laki	3	7,5	24	60	20( 14-34)
Perempuan	5	12,5	8	20	18 (14-24)
Total	8	20	32	80	

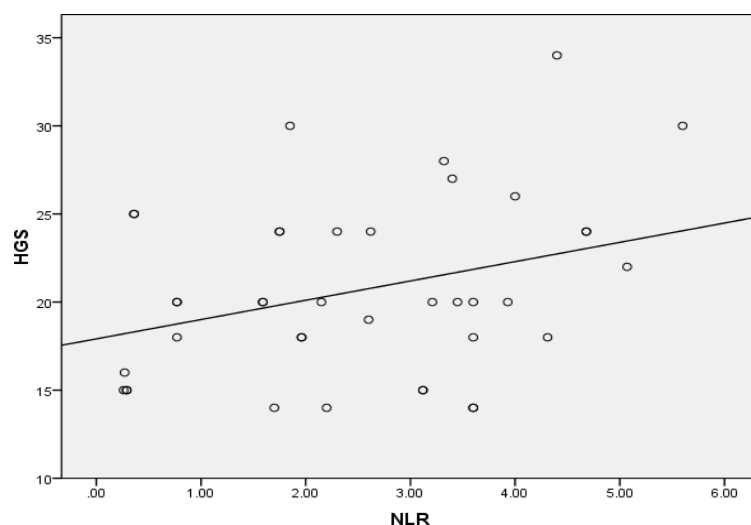
Nilai rasio neutrofil/limfosit normal  $> 3,5$ , berdasarkan kategori nilai rasio neutrofil/limfosit diperoleh kategori normal pada laki-laki sebanyak 52,5 % dan perempuan 15 %. Kategori rasio neutrofil/limfosit buruk pada laki-laki sebanyak 17,5 % dan perempuan 15 %. Kategori nilai HGS disajikan dalam tabel 3.

Tabel 3. Nilai Rasio Neutrofil/ Limfosit berdasarkan Jenis Kelamin

Jenis Kelamin	NLR Normal		NLR buruk		Median ( min- max)
	f	%	f	%	
Laki- laki	21	52,5	6	15	2,6( 0,3-5,6)
Perempuan	7	17,5	6	15	12,3(0,3-4,3)
Total	28	70	12	30	

Variabel rasio neutrofil/limfosit dan HGS pada sampel tidak terdistribusi normal sehingga dilakukan uji non parametrik Spearman. Hasil uji Spearman menunjukkan tidak ada korelasi antara rasio neutrofil/limfosit dengan HGS ( $r=0,27$ ,  $p=0,08$ ).

Penelitian ini menggunakan sampel dengan usia rerata 45 tahun. Jenis komorbid pada sampel penelitian secara berurutan dari yang terbanyak adalah diabetes, hipertensi, infeksi, batu ginjal, kista ginjal dan dehidrasi. Penelitian ini sesuai dengan penelitian oleh Sungjin dkk (2012), bahwa penyakit diabetes dan hipertensi merupakan komorbid terbanyak pada PGK. Kasus PGK akan meningkat sesuai dengan peningkatan penyakit tersebut. Perubahan metabolik pada PGK mendasari komobiditas dan prosedur HD akan memperberat komplikasi malnutrisi.<sup>21</sup>



Gambar 1. Scatter Plot Hasil Uji Korelasi antara Rasio Neutrofil/ Limfosit dengan HGS

Sampel laki-laki lebih banyak daripada sampel perempuan. Total sampel 40 dengan jumlah laki-laki 27 dan perempuan 13. Berdasarkan jenis kelamin, median HGS pada laki-laki 20 kg/f dan pada perempuan 18 kg/f. Kategori nilai HGS rendah untuk laki- laki dan perempuan sebanyak 24 subyek dan 8 subyek. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya ( Sengupta dkk, 2011 ), beberapa faktor yang mempengaruhi nilai HGS adalah jenis kelamin, usia, massa

tubuh dan tangan dominan. Pengaruh jenis kelamin dimungkinkan karena perbedaan tipe aktivitas diantara keduanya. Laki-laki lebih aktif dibandingkan perempuan dan lebih banyak melakukan pekerjaan fisik. Faktor lainnya adalah perbedaan komposisi tubuh, pada laki-laki memiliki massa otot bebas lemak sekitar 60%, sedangkan pada perempuan memiliki persentase lemak tubuh lebih tinggi.<sup>45</sup> Penelitian HGS pada pasien HD menyatakan bahwa pengukuran HGS dapat digunakan sebagai alat untuk asesmen lanjutan untuk menilai kekuatan otot dan berhubungan dengan status gizi pasien PGK.<sup>10</sup>

Nilai HGS berperan sebagai penilaian status gizi dengan mengukur kekuatan otot. Nilai HGS dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti yaitu usia, jenis kelamin, penyakit komorbid, massa indeks tubuh, riwayat merokok, tingkat pendidikan dan penggunaan tangan dominan dan non dominan.<sup>41</sup>

Rasio neutrofil/limfosit sebagai penanda inflamasi, memegang peran penting pada PGK dengan HD berkala. Hasil penelitian Ismail dkk (2013), menyatakan bahwa rasio neutrofil/limfosit merupakan faktor prediktor progresi pada pasien PGK. Kecepatan progresi lebih rendah pada kelompok pasien dengan rasio neutrofil/limfosit  $\geq 3$ .<sup>9</sup> Penelitian ini menunjukkan hasil rasio neutrofil/limfosit sebanyak 2/3 jumlah sampel memiliki nilai rasio neutrofil/limfosit normal. Pada 1/3 jumlah sampel nilai rasio neutrofil/limfosit  $> 3.5$ . Penelitian oleh Emre dkk (2013) menunjukkan hasil median rasio neutrofil/limfosit adalah 3,48, pada kelompok rasio neutrofil/limfosit lebih tinggi, terdapat serum albumin lebih rendah dan kadar CRP lebih tinggi. Peningkatan kadar neutrofil dan penurunan limfosit berhubungan dengan peningkatan mortalitas pada pasien PGK.<sup>32</sup>

Rasio neutrofil/limfosit dipengaruhi dari nilai absolut neutrofil dan limfosit. Neutrofil sebagai respon imun bawaan dan limfosit sebagai respon imun adaptif. Beberapa faktor yang mempengaruhi adanya neutrofilia dan limfositopenia yang bisa terjadi pada kondisi penggunaan kortikosteroid, kondisi *immunocompromised*, keganasan, sepsis, trauma, dan penyakit kritis.<sup>9</sup>

Hasil analisis statistik pada penelitian ini menunjukkan bahwa rasio neutrofil/limfosit tidak berkorelasi dengan besarnya nilai HGS ( $r = 0,27$ ,  $p=0,08$ ). Penelitian ini tidak membuktikan adanya korelasi antara peningkatan kadar rasio neutrofil/limfosit dengan besar nilai HGS pada subyek PGK dengan HD berkala. Hal ini mungkin disebabkan kurangnya identifikasi faktor perancu. Faktor yang bisa menyebabkan perancu pada hasil NLR yaitu infeksi, penyakit keganasan, penggunaan obat-obatan. Sedangkan faktor yang mempengaruhi nilai HGS adalah jenis kelamin, usia, pekerjaan dan merokok.

## KESIMPULAN

Simpulan penelitian ini adalah bahwa hubungan negatif antara nilai rasio neutrofil/limfosit dengan hasil pengukuran HGS tidak terbukti. Kelemahan pada penelitian ini perlu dilakukan identifikasi variabel-variabel perancu untuk 2 variabel tersebut.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B *et al.* Global Kidney Disease : global dimension and perspectives. *Lancet* 2013; **382**: 260-72.
2. .Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *The Lancet* 2012; **379**(165-80).
3. Seaghdha CMO, Hwang S-J, Muntner P, Melamed ML, Fox CS. Serum phosphorus predicts incident chronic kidney disease and end- stage renal disease. *Journal Nephrology Transplant* 2011: 1-6.
4. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. *Riset Kesehatan Dasar 2013*: 85-6.
5. Carrero JJ, Stenvinkel P. Inflammation in End-Stage Renal Disease—What Have We Learned in 10 Years? *Seminars in Dialysis* 2010; **23**(5): 498-509.
6. Meuwese CL, Stenvinkel P, Dekker FW, Carrero JJ. Monitoring of inflammation in patients on dialysis: forewarned is forearmed. *National Review Nephrology* 2011; **7**: 166-76.
7. Streja E, Kovesdy CP, Molnar MZ, Norris KC, Greenland S, Nissenson AR *et al.* Role of Nutritional Status and Inflammation in Higher Survival of African American and Hispanic Hemodialysis Patients. *American Journal Kidney* 2010; **57**(8): 883-93.
8. Shankar A, Sun L, Klein BEK, Lee KE, Muntner P, Nieto FJ *et al.* Markers of inflammation predict the long-term risk of developing chronic kidney disease:a population-based cohort study. *International Society of Nephrology* 2011; **80**: 1231-8.
9. .Kocyigit I, Eroglu E, Unal A, Sipahioglu MH, Tokgoz B, Oymak O *et al.* Role of neutrophil/lymphocyte ratio in prediction of disease progression in patients with stage-4 chronic kidney disease. *Journal Nephrology* 2013; **26**(02): 358-65.
10. Leal VO, Mafra D, Fouque D, Anjos LA. Use of handgrip strength in the assessment of the muscle function of chronic kidney disease patients on dialysis: a systematic review. *Nephrology Dialysis Transplant Journal* 2010: 1-6.
11. Garcia MF, Wazlawik E, Moreno YMF, Führ LM, González-Chica DA. Diagnostic accuracy of handgrip strength in the assessment of malnutrition in hemodialyzed patients. *e-SPEN Journal* 2013: 181-86.
12. Filiopoulos V, Vlassopoulos D. Inflammatory Syndrome in Chronic Kidney Disease: Pathogenesis and Influence on Outcomes. *Inflammation and Allergy-Drug Targets* 2009; **8**: 369-82.
13. Heng A-E, Cano NJM. A general overview of malnutrition in normal kidney function and in chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2009; **3**: 118-24.
14. Carrero JJ, Stenvinkel P, Cuppari L, Ikizler TA, Kalantar-Zadeh K, Kaysen G *et al.* Etiology of the Protein-Energy Wasting Syndrome in Chronic Kidney Disease:



- A Consensus Statement From the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). *Journal of Renal Nutrition* 2013; **23**(2): 77-90.
15. Mak RH, Ikizler AT, Kovesdy CP, Raj DS, Stenvinkel P, Kalantar-Zadeh K. Review : Wasting in chronic kidney disease. *Journal Cachexia Sarcopenia Muscle* 2011; **2**: 9-25.
  16. Kovesdy CP, George SM, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Outcome predictability of biomarkers of protein-energy wasting and inflammation in moderate and advanced chronic. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2009; **90**: 407-14.
  17. Thomas SS, Mitch WE. Mechanisms Stimulating Muscle Wasting in Chronic Kidney Disease: The Roles of the Ubiquitin-Proteasome System and Myostatin. *Clin Exp Nephrol Journal* 2013; **17**(2): 174-82.
  18. Slee AD. Exploring Metabolic Dysfunction in Chronic Kidney Disease. *Nutrition and Metabolism Journal* 2012; **9**(36): 1-16.
  19. Rattanasompattikul M, Molnar MZ, Zaritsky JJ, Hatamizadeh P, Jing J, Norris KC *et al.* Association of malnutrition–inflammation complex and responsiveness to erythropoiesis-stimulating agents in long-term hemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplant* 2013; **28**: 1936-45
  20. Anand N, Sitra C, Alam N. The Malnutrition Inflammation Complex Syndrome-The Missing Factor in the Perio-Chronic Kidney Disease Interlink. *Journal of Clinical Diagnostic Research* 2013; **7**(4): 763-7.
  21. Chung S, Koh ES, Shin SJ, Park CW. Malnutrition in patients with chronic kidney disease. *Journal of Internal Medicine* 2012; **2**: 89-99.
  22. Tucker PS, Scanlan AT, Dalbo VJ. Review Article Chronic Kidney Disease Influences Multiple Systems: Describing the Relationship between Oxidative Stress, Inflammation, Kidney Damage, and Concomitant Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity Hindawi Publishing Corporation* 2015: 1-8.
  23. Dungey M, Hull KL, Smith AC, Burton JO, Bishop NC. Review Article : Inflammatory Factors and Exercise in Chronic Kidney Disease. *International Journal of Endocrinology* 2013: 1-12.
  24. Upadhyay A, Larson MG, Guo C- Y, Vasan RS, Lipinska I, O'Donnell CJ *et al.* Inflammation, kidney function and albuminuria in the Framingham Offspring cohort. *Nephrology Dialysis Transplantation Journal* 2011; **26**: 920-6.
  25. Zyga S, Kolovos P. Cardiovascular Disease and Chronic Inflammation in End Stage Kidney Disease. *International Journal of Caring Sciences* 2013; **5**(1): 29-37.
  26. Azab B, Camacho-Rivera M, Taiol E. Average Values and Racial Differences of Neutrophil Lymphocyte Ratio among a Nationally Representative Sample of United States Subjects. *PLoS ONE* 2014; **9**(11): 1-6.
  27. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Introduction to the Immune System. In: Meritt J, (ed) *Basic immunology Functions and Disorders of the Immune System*. 4 ed. USA: Elsevier, 2014. pp 1-13.
  28. Solak Y, Yilmaz MI, Sonmez A, Saglam M, Cakir E, Unal HU *et al.* Neutrophil to lymphocyte ratio independently predicts cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2012: 1-9.
  29. Azab B, Daoud J, Naem FB, Nasr R, Ross J, Ghimire P *et al.*