

Skor Malnutrisi-Inflamasi, *C-Reactive Protein* dan *Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor-1* pada pasien Hemodialisis yang mengalami Aterosklerosis

J. Sarwono¹, Suhardjono², Parlindungan Siregar², Suhendro Suwarto³

¹SMF Penyakit Dalam, RSUP Fatmawati Jakarta.

²Divisi Ginjal Hipertensi, RSUPN Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

³Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi, RSUPN Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

ABSTRAK

Pendahuluan. Hemodialisis (HD) berkaitan erat dengan proses inflamasi yang persisten, inflamasi ini berhubungan dengan terjadinya kontak darah dengan membran dialisis, cairan dialisat, akses vaskuler dan infeksi. Peningkatan sitokin pro-inflamasi berperan penting terhadap terjadinya aterosklerosis selain faktor tradisional Framingham. Inflamasi juga berakibat anoreksia dan kondisi hiperkatabolik yang menyebabkan malnutrisi. Keadaan ini disebut sebagai Sindrom Malnutrisi-Inflamasi-Aterosklerosis. Karakteristik HD di Indonesia berbeda dengan negara maju, perbedaan tersebut terkait penggunaan *dialyzer* pakai ulang dan tipe *low-flux*, belum menggunakan dialisat *ultrapure* dan dosis HD yang tidak adekuat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah terdapat beda rerata antara jumlah Skor-MI, hsCRP dan sTNFR-1 pada pasien HD yang mengalami aterosklerosis.

Metode. Desain studi potong lintang pada pasien HD yang dalam keadaan stabil yang sudah menjalani HD antara 3 bulan sampai 5 tahun di RSUP Fatmawati. Jumlah subyek 60 orang yang dikumpulkan dalam kurun waktu Desember 2013 sampai dengan Februari 2014. Pengambilan darah untuk memeriksa kadar hsCRP, albumin, TIBC dan sTNFR-1, selain itu menentukan status nutrisi dengan menggunakan skor malnutrisi-inflamasi dan pemeriksaan USG doppler arteri Karotis untuk menentukan penebalan intima-media (CIMT). Analisis statistik dengan uji T dan uji Mann-Whitney.

Hasil. Penelitian ini menunjukkan Skor-MI pada kelompok yang CIMT positif (aterosklerosis) memiliki nilai median lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok yang non aterosklerosis demikian juga dengan kadar sTNFR-1, akan tetapi tidak bermakna secara statistik ($p > 0,05$). Sedangkan kadar hsCRP didapatkan nilai median yang lebih rendah pada kelompok dengan CIMT yang positif tetapi tidak bermakna secara statistik ($p > 0,05$).

Simpulan. Tidak terdapat beda rerata antara Skor-MI, hsCRP dan sTNFR-1 dengan CIMT atau terjadinya aterosklerosis pada pasien HD.

Kata kunci. Hemodialisis, Skor Malnutrisi-Inflamasi, hsCRP, sTNFR-1, aterosklerosis

PENDAHULUAN

Penyakit ginjal kronik (PGK) saat ini merupakan masalah kesehatan yang perlu mendapat perhatian karena angka kejadiannya terus meningkat dan memerlukan pengobatan pengganti berupa dialisis atau transplantasi ginjal. Data dari National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) prevalensi PGK sebanyak 15% pada tahun 2003-2006, dan pada kelompok usia 60 tahun keatas didapatkan 38%.¹ Hasil survey dari Perhimpunan Nefrologi Indonesia didapatkan bahwa 12,5% populasi

sudah mengalami penurunan fungsi ginjal, dan data dari *Indonesian Renal Registry* 2013 jumlah pasien PGK yang menjalani hemodialisis (HD) sebanyak 13.213 pasien.^{2,3} Penyakit kardiovaskuler adalah penyebab mortalitas dan morbiditas utama pada PGK dan berhubungan erat dengan faktor inflamasi, dengan angka morbiditas sebesar 30% pada pasien yang menjalani dialisis reguler.⁴

Tindakan HD berkaitan erat dengan proses inflamasi persisten yang terjadi karena adanya kontak darah dengan membran dialisis, cairan dialisat, akses vaskuler maupun

infeksi hepatitis B atau C. Karakteristik hemodialisis di Indonesia berbeda dibandingkan dengan negara maju karena masih ada keterbatasan biaya. Perbedaan tersebut terkait dengan penggunaan *dialyzer* yang dipakai berulang dan tipe *low flux*, belum menggunakan dialisat jenis *ultrapure*, dan dosis hemodialisis yang tidak adekuat. Menurut *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) 2006, HD sebaiknya dilakukan seminggu tiga kali dengan durasi 4 jam setiap kali dialisis, dan akan mendapatkan dosis HD yang adekuat dengan perhitungan rumus adekuasi dialisis, yaitu Kt/V (Kt merupakan jumlah bersihan urea dari plasma persatuan waktu dan V merupakan volume distribusi dari ureum) : 1,2.^{5,6}

Pada pasien PGK juga terjadi peningkatan kadar ureum darah, yang kemudian akan meningkatkan respon pro-oksidan dan pro-inflamasi, juga penurunan ekskresi sitokin pro-inflamasi. Peningkatan sitokin pro-inflamasi berperan penting terhadap progresifitas terjadinya proses aterosklerosis selain faktor tradisional Framingham. Penanda aterosklerosis subklinis yang valid adalah *Carotid Internal Media Thickness* (CIMT) dari arteri karotis ekstrakranial.⁷ Selain komplikasi kardiovaskuler, inflamasi pada PGK akan berakibat anoreksia dan kondisi hiperkatabolik yang akan menyebabkan malnutrisi. Malnutrisi energi protein (MEP) merupakan suatu kondisi didapatkannya kehilangan massa otot, lemak dan cadangan protein visceral yang tidak sepenuhnya disebabkan oleh asupan nutrisi yang tidak adekuat. Keadaan ini akan meningkat secara progresif sejalan dengan hilangnya fungsi ginjal yang tersisa. Inflamasi akut maupun kronik pada pasien dialisis akan memicu proses katabolisme protein yang dapat berakhir pada kondisi malnutrisi. Keadaan malnutrisi, inflamasi dan aterosklerosis yang terjadi secara bersamaan ini yang disebut sebagai Sindrom Malnutrisi-Inflamasi-Aterosklerosis.⁸ Biomarker yang dapat digunakan untuk menilai adanya inflamasi pada pasien dialisis adalah kadar CRP yang diproduksi oleh hati dan mengatur berbagai macam sitokin. Kadar CRP akan meningkat pada kondisi inflamasi. *Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor1* (sTNF-R1) juga mengalami peningkatan yang nyata pada proses inflamasi kronik dan stabil pada sampel plasma uremik.⁹

Beda rerata antara biomarker malnutrisi, inflamasi dan aterosklerosis telah banyak diteliti di negara lain pada populasi pasien PGK yang menjalani HD dengan adekuat. Penelitian ini akan mengamati beda rerata antara biomarker inflamasi dan malnutrisi dengan aterosklerosis pada populasi pasien PGK yang menjalani HD dengan karakteristik yang berbeda.

METODE

Penelitian ini dilakukan secara potong lintang pada 60 pasien penyakit ginjal tahap akhir yang menjalani hemodialisis yang dalam keadaan stabil dalam jangka waktu 3 bulan sampai 5 tahun. Penelitian dilakukan di RSUP Fatmawati Jakarta dari bulan Desember 2013 sampai Februari 2014. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah jika pasien memiliki infeksi akut (klinis didapatkan : demam, batuk, sakit saat buang air kecil, sakit perut, diare), penyakit kronik (klinis didapatkan : tuberkulosis paru, sirosis hati, tanda keganasan), penyakit autoimun yang aktif dan mendapatkan obat anti inflamasi, dari pemeriksaan laboratorium didapatkan leukositosis, terdapat riwayat pemakaian obat antiinflamasi atau obat statin, terdapat riwayat merokok aktif, dan pasien yang mendapatkan nutrisi parenteral selama dialisis atau mendapatkan diet sonde.

Pengambilan sampel menggunakan tabung *Serum separator tube/SST6* cc, untuk memeriksa hsCRP menggunakan metode immunoturbidimetri, sTNF R1 dengan menggunakan teknik *quantitatif sandwich enzyme immuno-assay*. Penilaian malnutrisi menggunakan skor malnutrisi inflamasi, dan penilaian CIMT menggunakan USG doppler karotis.

Perhitungan dan analisis statistik program SPSS 16.0. Perbedaan antara 2 kelompok data numerik dengan distribusi normal menggunakan uji T tidak berpasangan. Uji Mann-Whitney digunakan jika distribusi data tidak normal. Dalam uji hipotesis nilai $p < 0,05$ dianggap bermakna. Dalam analisis multivariat digunakan regresi logistik.

HASIL

Penelitian dilakukan di Unit Hemodialisis RSUP Fatmawati sejak bulan Desember 2013 sampai dengan bulan Februari 2014. Pasien terdiri dari 27 (45%) laki-laki dan 33 (55%) perempuan, dengan usia rata-rata 49.67 tahun. Penyebab penyakit ginjal tahap akhir terbanyak adalah Glomerulonefritis 35%, diikuti dengan Diabetes Melitus 26.7%, Hipertensi 20% dan Infeksi-Obstruksi sebanyak 8.3%.

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Variabel	n (%)	Mean (SB)
JenisKelamin		
Laki-laki	27 (45)	
Perempuan	33 (55)	
Usia		50.27 (14.63)
Etiologi CKD		
- Glomerulonefritis	21 (35)	
- Diabetes Melitus	16 (26.7)	
- Hipertensi	12 (20)	

Variabel	n (%)	Mean (SB)
- Infeksi-Obstruksi	5 (8.3)	
- Tidak Jelas	4 (6.7)	
- Penyakit Ginjal Polikistik	2 (3.3)	
Indeks Massa Tubuh		21.53 (3.98)
Lama dialisis		23 (3.59)*
Tekanan darah Sistolik		135 (100-190)*
Tekanan darah Diastolik		80 (70-110)*
Hb		8.15 (6-13)*
Kt / V		1.49 (0.35)
CIMT		0.9 (0.5-1.4)*
MI Skor		6 (1-17)*
hsCRP		4.5 (0.35-43.7)*
sTNFR1		11743.5 (2962.9)

Tabel 2. Beda rerata antara skor-MI, hsCRP, sTNFR1 dengan CIMT

Variabel	CIMT		p value
	Positif	Negatif	
Skor-MI	7(3-16)	5(1-17)	0.130*
hsCRP	3.48(0.35-21.8)	5.32(0.45-43.70)	0.560*
sTNFR1	12126(3.608)	11657(2.834)	0.639

Hasil tersebut memperlihatkan Skor-MI (*p-value*: 0.130) pada kelompok CIMT positif memiliki nilai median (7) lebih tinggi dibandingkan pada kelompok Skor-MI dengan CIMT negatif (5). hsCRP (*p-value*=0.560) dengan nilai CIMT positif memiliki nilai median (3.48) lebih rendah daripada kelompok hsCRP dengan CIMT negatif (5.32).

Tabel 3. Beda rerata antara hsCRP, sTNFR1 dengan skor-MI

Variabel	Skor-MI		p value
	Tinggi (n=14)	Rendah (n=46)	
hsCRP	3.84(0.88-43.70)	6.46(0.35-41.90)	0.733*
sTNFR1	12442 (2221)	11586.9 (3146)	0.332

*Uji Mann Whitney (Distribusi data tidak normal)

Hasil tersebut memperlihatkan bahwa tidak ada beda rerata antara hsCRP dan sTNFR1 dengan Skor-MI. Uji Mann Whitney dilakukan pada hsCRP dengan Skor-MI (*p-value*: 0.733) dengan nilai median (3.84) pada kelompok Skor-MI tinggi, sedangkan pada kelompok Skor-MI rendah memiliki nilai median (6.46).

Uji t dilakukan antara Skor-MI dengan sTNFR1 dengan *p-value* 0.332 dengan rata-rata kelompok sTNFR1 dengan CIMT positif adalah 12442 dan rata-rata sTNFR1 dengan CIMT negatif adalah 11586.

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini didapatkan jumlah pasien HD pria lebih banyak dibandingkan pasien wanita, dengan rerata usia 50.27 ± 14.63 tahun. Data dari *National health and*

Nutrition Examination Survey (NHANES) 2013 di Amerika wanita lebih banyak menderita PGK dengan rata-rata rentang usia terbanyak 40-59 tahun. Etiologi PGK pada subjek penelitian ini terbanyak adalah Glomerulonefritis sebanyak 21 orang (35%),¹ sedangkan menurut *Centre of Disease Control* (CDC) berdasarkan data dari *National Health Interview Study*, diabetes mellitus adalah etiologi utama dari PGK di Amerika (44%). Namun hasil penelitian Pisetkul, dkk di Thailand memberikan hasil yang sama, etiologi utama PGK yang menjalani HD adalah glomerulonefritis.¹⁰ Perbedaan ini dapat dijelaskan bahwa pada penelitian ini tidak bersifat nasional namun hanya dilakukan pada satu pusat hemodialisis saja, sementara perbedaan rata-rata usia sepertinya juga mungkin disebabkan oleh etiologi yang berbeda dimana glomerulonefritis menyebabkan PGK pada usia yang lebih muda.

Rerata Kt/V pada seluruh subjek penelitian 1.49 ± 0.35 dengan dosis HD 2 kali seminggu dan lama HD 5 jam tiap kali HD. Menurut National Kidney Foundation nilai Kt/V : 1,2 dengan frekuensi HD tiga kali seminggu sedangkan untuk HD 2 kali seminggu Kt/V : 1,8, maka pasien masuk dalam kategori HD yang tidak adekuat. Pada populasi normal, proses penyakit kardiovaskular terjadi dalam jangka waktu yang lama namun pada populasi khusus seperti pada PGK, nampaknya sudah terjadi kelainan kardiovaskular bahkan sebelum terjadi PGK. Nilai hsCRP merupakan suatu petanda yang menghubungkan antara inflamasi dengan kejadian kardiovaskuler pada pasien PGK. Pada penelitian ini didapatkan median kadar hsCRP sebesar 4.5 mg/dL dengan kadar minimal 0.35 mg/dL dan maksimal 43.70 mg/dL. Subyek penelitian secara klinis stabil, 50% subjek memiliki kadar hsCRP > 3 mg/dL. Nilai hsCRP pada populasi penelitian ini lebih tinggi dibanding pada populasi normal hal ini sesuai dengan penelitian Johanna dkk. yang menunjukkan peningkatan nilai CRP selama hemodialisis dan nilai CRP berhubungan dengan risiko kematian.¹¹ Heidari menyebutkan bahwa tingginya kadar CRP mungkin lebih berhubungan dengan risiko trombotik dibanding dengan derajat aterosklerosis.¹² Johanna dkk menyebutkan bahwa penggunaan ACE-inhibitor, jenis *dialyzer*, dan durasi dialisis tidak berhubungan dengan peningkatan kadar CRP. Johanna menyebutkan bahwa terlepas dari nilai CRP sebelumnya, nilai CRP akan meningkat setelah *single dialysis* dan peningkatan nilai berkaitan dengan peningkatan risiko kematian dimana peningkatan 1 mg/dL berhubungan dengan risiko kematian 9%.^{11,13}

Rerata sTNFR1 sebesar 11743.5 ± 2962.9 pg/mL atau 11.74 ± 3 ng/mL. Nilai sTNFR1 ini lebih tinggi dibandingkan

dengan populasi normal. Penelitian-penelitian lain sudah menunjukkan bahwa proses penuaan berhubungan dengan proses inflamasi kronik dan menurunnya fungsi filtrasi glomerulus, *soluble TNF reseptor1* juga meningkat pada kondisi seperti sepsis bakterial dan penyakit autoimun kronis seperti SLE dan reumatoid arthritis semuanya menunjukkan bahwa TNFR1 berhubungan dengan proinflamasi maupun inflamasi kronik. Sel-sel ginjal seperti sel mesangial, sel podosit dan sel epitel intratubular juga menghasilkan TNF. TNF juga meregulasi set T dalam peranannya pada inflamasi dan autoimunitas.¹⁴

Pada penelitian ini nilai tengah Skor-MI sebesar 6 dengan variasi minimal 1 dan maksimal 17. Hal ini menunjukkan kondisi nutrisi populasi penelitian masih bagus. Chazot di Perancis menunjukkan bahwa HD jangka lama meningkatkan risiko malnutrisi yang ditunjukkan dengan penurunan berat badan dan IMT walaupun dengan pemberian kalori yang cukup, penelitian tersebut dilakukan pada populasi pasien yang sudah menjalani HD selama kurang lebih 25 tahun.¹⁵ Skor nutrisi yang masih bagus pada kelompok penelitian ini mungkin disebabkan karena jangka waktu HD pada penelitian ini paling lama 5 tahun. Pasien yang mengalami aterosklerosis (CIMT > 1 mm) sebesar 11 orang (18.3%) dan 49 orang (81.7%) tidak mengalami aterosklerosis (CIMT ≤ 1 mm). Pada pasien dengan PGK insiden Penyakit Jantung Koroner dan Gagal Jantung Kongestif jauh meningkat dibandingkan pada populasi normal namun pada populasi penelitian ini populasi yang mengalami aterosklerosis lebih sedikit mungkin hal ini disebabkan karena etiologi PGK pada penelitian ini berbeda dibanding dengan penelitian lainnya serta usia populasi penelitian ini lebih muda.

Perbedaan rerata antara MI Skor, hsCRP, sTNFR1 dengan CIMT

Hasil memperlihatkan bahwa tidak ada perbedaan rerata antara Skor-MI, hsCRP, sTNFR1 dengan CIMT. Hal ini mungkin bisa dijelaskan karena metode penelitian ini adalah studi potong lintang sehingga sulit mendapatkan hubungan antara inflamasi dan aterosklerosis. Namun jika dilihat tabel 4 nilai Skor-MI dan sTNFR1 meningkat pada CIMT yang positif (aterosklerosis) walaupun tidak bermakna, sementara nilai hsCRP tidak meningkat pada pasien dengan CIMT yang positif. Hal ini mungkin bisa dijelaskan bahwa hsCRP akan meningkat selama dialisis atau intradialisis sementara pada penelitian ini nilai hsCRP diambil pada saat predialisis hingga nilainya lebih rendah, bisa dikatakan bahwa nilai hsCRP kemungkinan bersifat fluktuatif sementara nilai sTNFR1 lebih tinggi karena

sitokin proinflamasi ini bersifat lebih stabil pada situasi uremik. Hal ini berbanding terbalik dengan penelitian yang dilakukan oleh Zoccali, yang menyatakan bahwa faktor inflamasi berperan penting dalam kejadian aterosklerosis pada pasien PGK.¹⁶ Pernyataan Zoccali juga didukung oleh Cao yang melibatkan 5.888 subyek dalam penelitiannya. Cao menyatakan bahwa peningkatan CRP berhubungan dengan risiko kejadian aterosklerosis yang dikonfirmasi dengan pemeriksaan doppler arteria karotis.¹⁷

Penelitian yang menghubungkan antara sTNFR1 dengan aterosklerosis pada pasien PGK sangat terbatas, tetapi jika merujuk pada penelitian yang dilakukan oleh Cortez-Cooper, didapatkan bahwa sTNFR1 berhubungan dengan aterosklerosis arteri karotis. Banyak faktor yang menyebabkan hsCRP pada kelompok dengan aterosklerosis lebih rendah daripada kelompok yang tidak aterosklerosis.¹⁸ Korish menyatakan pemberian antioksidan berupa vitamin E dan vitamin C pada hewan coba dapat menurunkan kadar sitokin inflamasi.¹⁹ Telaah sistematis oleh Coombes menyatakan pemberian antioksidan diantaranya vitamin E dan vitamin C dapat menurunkan stres oksidatif.²⁰ Oliviera menyatakan bahwa makanan yang mengandung serat dapat menurunkan hsCRP.²¹ Selain itu obat-obatan seperti penghambat ACE, Angiotensin Receptor Blocker dan N-acetyl Cystein juga dapat menurunkan respon inflamasi.

Pada pasien-pasien PGK sendiri akan mengalami peningkatan penebalan tunika intima media arteri karotis ketika menjalani hemodialisis, Jayanta P dkk melaporkan bahwa terdapat korelasi yang positif antara penebalan tunika intima media dengan HD yang independen dengan faktor-faktor tradisional. Banyak penelitian lain juga yang menyebutkan adanya hubungan antara marker pro inflamasi dengan penyakit kardiovaskular pada pasien PGK, sudah lama ditemukan bahwa pada pasien PGK terjadi kondisi *chronic low grade inflammation* dan malnutrisi.²² Penelitian Zaki A dkk pada pasien HD yang sudah menjalani HD lebih dari 6 bulan dengan dosis HD 3 kali seminggu dan durasi HD 4 jam setiap kali dialisis, didapatkan 30% telah mengalami aterosklerosis dengan pemeriksaan doppler arteri karotis. Selain itu Zaki A juga mendapatkan bahwa pada pasien dengan aterosklerosis plak arteri karotis mempunyai kadar CRP yang lebih tinggi.²³ Berbeda dengan penelitian Falaknazi dkk di Iran yang mendapatkan aterosklerosis plak arteri karotis sebesar 56% pada subyek yang 70% hipertensi dan 44% DM dan 16% dengan riwayat penyakit jantung koroner.²³ Penelitian Park AH dkk di Korea mendapatkan 12 pasien (20%) dengan aterosklerosis plak dari 60 subyek yang diteliti dan berhubungan secara signifikan dengan meningkatnya usia.²⁴

Jennifer K, Pai dkk melaporkan bahwa sTNFR1 meningkat secara signifikan pada wanita dengan *myocardial infarct* yang diikuti selama 8 tahun, sementara hsCRP meningkat pada wanita dan pria²⁵, sementara Cesari dkk melaporkan subyek penelitian usia lanjut dengan peningkatan TNF alfa mempunyai risiko relatif untuk penyakit kardiovaskular sebesar 1,79.²⁶ Ballantyn dkk melaporkan pada penelitian pada populasi umum bahwa risiko relatif untuk penyakit jantung koroner adalah 1,72 di antara subjek dengan kadar CRP lebih dari 3 mg/l.²⁷

Pada pasien HD dapat terjadi peningkatan aktivitas sistem TNF alfa yang ditunjukkan dengan peningkatan ekspresi mRNA, peningkatan protein bebas, peningkatan sTNFR1.²⁸ Kondisi *protein energy wasting* sering ditemukan pada pasien PGK dan sering juga berhubungan dengan inflamasi, Rafat dkk. melaporkan bahwa pada pasien PGK ditemukan peningkatan marker inflamasi dan penurunan yang signifikan dari status nutrisi meliputi albumin, ferritin, dan serum besi.²⁹ Pada penelitian ini tidak ditemukan korelasi antara skor malnutrisi inflamasi dengan penebalan tunika intima media namun dari tabel 8 didapatkan hubungan antara sTNFR-1 dengan skor malnutrisi. Pada pasien PGK paparan terhadap membran dialisis, infeksi yang berulang akan meningkatkan status inflamasi, pada akhirnya hal ini akan berpengaruh terhadap status nutrisi pasien PGK.

Tabel 4. Penelitian lain yang melihat beda rerata antara CIMT dengan hsCRP dan usia

Peneliti	Tahun	Wilayah	Pasien (n)	CIMT & hsCRP (p)	CIMT & Usia (p)
Akdag I, dkk ³¹	2008	Turkey	42	< 0.01	-
Ren H, dkk ³²	2013	China	62	< 0.05	> 0.05
Kiykim A A, dkk ³³	2004	Turkey	92	< 0.001	< 0.001
Park K A, dkk ²⁵	2013	Korea	60	0.209	0.008
Zaki A ²³	2008	Mesir	50	0.005	0.000

Kalantar-Zadeh dkk melaporkan mengenai *malnutrition-inflammation complex syndrome* (MICS) yang dialami oleh pasien yang menjalani HD reguler dan menyebutkan pasien HD yang mempunyai skor malnutri-inflamasi tinggi akan berakibat lebih buruk seperti angka perawatan di rumah sakit.³⁰ Pisetkul C dkk di Thailand mendapatkan bahwa Skor-MI yang tinggi berhubungan secara signifikan dengan terjadinya aterosklerosis pada arteri karotis, tetapi tidak ada korelasi dengan marker inflamasi hsCRP.¹⁰ Elsurer R dkk⁵⁰ di Turkey melaporkan bahwa Skor-MI pada pasien HD dengan Anti HCV yang positif lebih tinggi pada pasien yang mengalami aterosklerosis dibandingkan dengan pasien HD yang non-aterosklerosis.

Beda rerata antara hsCRP, sTNFR1 dengan Skor-MI

Tidak terdapat beda rerata antara penanda inflamasi kronik sTNFR1 dengan status nutrisi dalam hal ini Skor-MI, antara hsCRP dan Skor-MI juga tidak ada beda rerata. Hasil penelitian Avesani dkk³⁴ di Swedia, pada pasien PGK sering didapatkan malnutrisi energi protein yang disertai dengan proses inflamasi derajat rendah yang ditandai dengan meningkatnya kadar penanda pro inflamasi yang bersirkulasi seperti interleukin-6 dan CRP. Proses inflamasi akan mempengaruhi status nutrisi melalui beberapa hal : menurunnya selera makan, meningkatnya katabolisme protein, inflamasi juga akan menekan ekspresi gen albumin yang menyebabkan berkurangnya produksi albumin serum. Pada keadaan inflamasi juga terjadi katabolisme protein otot yang mengakibatkan pengurangan massa otot dan kadar kreatinin darah sehingga inflamasi akan berpengaruh besar pada komposisi tubuh. Meskipun tidak sebagai penyebab langsung kematian pasien HD, pasien dengan malnutrisi dari berbagai penelitian mempunyai resiko kematian yang tinggi. Selain itu pasien HD dengan hipoalbuminemia juga dilaporkan mempunyai resiko kematian yang tinggi. Malnutrisi pada pasien dialisis juga sering menyebabkan anemia dan pada keadaan inflamasi dan malnutrisi ini respon terhadap pemberian eritropoietin kurang baik, hal ini biasanya dikaitkan dengan tingginya kadar sitokin pro-inflamasi. Pada pasien dialisis hubungan antara kondisi nutrisi yang buruk dan dampaknya pada penyakit kardiovaskuler ini memberi data epidemiologi yang berbeda atau terbalik bila dibandingkan dengan populasi umum dan ini oleh Kalantar-Zadeh disebut *reverse epidemiology*, karena pada populasi umum justru kondisi obesitas yang dihubungkan dengan meningkatnya risiko penyakit kardiovaskuler.¹² Banyak usaha yang sudah dilakukan untuk memperbaiki nutrisi pada pasien HD seperti konseling nutrisi yang intensif, pemberian nutrisi secara enteral dan parenteral yang diberikan saat dialisis tetapi hasilnya masih kurang memuaskan.

Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan menggunakan desain studi kohort untuk mencari hubungan sebab akibat dengan besar sampel yang sesuai. Pada pasien HD perlu pengelolaan nutrisi yang optimal dan usaha pencegahan dan pengobatan inflamasi. Untuk evaluasi status nutrisi pasien HD sebaiknya dilakukan pemeriksaan Skor-MI secara berkala dan dapat dipakai sebagai target terapi. Untuk unit hemodialisis di Indonesia perlu dilakukan perubahan mengenai dosis HD, penggunaan *dialyzer* yang *non-reuse* dan *high-flux*.

KESIMPULAN

Tidak terdapat beda rerata antara Skor-MI, hsCRP dan tNFR-1 dengan CIMT atau terjadinya aterosklerosis pada pasien HD.

DAFTAR PUSTAKA

- Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, Van Lente, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007 ; 298 : 2038-47.
- Dharmeizar. Epidemiologi dan penatalaksanaan penyakit ginjal kronik. Dalam : Sja'bani M, Dharmeizar, Lestariningsih, Purwanto B, eds. Simposium nasional peningkatan pelayanan penyakit ginjal kronik masa kini, Joglosemar 2012, edisi 1, Yogyakarta : PERNEFRI wilayah Yogyakarta ; 2013.
- 5th Annual report of Indonesian Renal Registry 2013.
- Dewayani R. Penyakit jantung koroner pada 'chronic kidney disease'. *J Kardiologi* 2007 ; 28 : 387-95.
- Tao Li PK, Chow KM. Infectious complication in dialysis-epidemiology and outcome. *Nat. Rev. Nephrol* 2011 : 1-12.
- Depper TA, Daugirdas JT, Goldstein S, Ing TS, Kumar V, Meyer KB, Norris K. Hemodialysis adequacy 2006. *Am J Kidney Dis* 2006 ; Suppl 1: S6-S7.
- Sutarka N, Suwitra K, Loekman JS, Sudhana W, Kandarini Y, Martadiani ED, Margiani N. Hubungan penyakit ginjal kronis predialisis dengan beberapa parameter penyakit aterosklerosis arteri karotis. *J Peny Dalam* 2010 ; 11: 171-5.
- Kalantar-Zadeh K, Ikizler A, Block G, Avram MM, Kopple JD. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients : cause and consequences. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 42 : 864-81.
- Razeghi E, Omati H, Maziar S, Khashayar P, Mahdavi-Mazdeh M. Chronic Inflammation increases risk in hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2008 ; 19(5) : 785-9.
- Pisetkul C, Chanchairujira K, Chotipanvittayakul N, Ong-Ajyooth L, Chanchairujira T. Malnutrition-inflammation score associated with atherosclerosis, inflammation and short-term outcome in hemodialysis patients. *J Med Assoc Thai* 2010; 93 : S147-S56.
- Korevaar JC, Van Manen JG, Dekker FW, De Waart DR, Boeschoten EW, Krediet RT. Effect of an increase in C-Reactive Protein level during a hemodialysis session on mortality. *J Am Soc Nephrol* 2004 ; 15 : 2916-22.
- Heidari B. C-reactive protein and other markers of inflammation in hemodialysis patients. *Caspian J Intern Med* 2013 ; 4(1) : 611-6.
- Soska V, Sobotova D. C-reactive protein and hemodialysis treatment. *Klin Biochem Metab* 2008 ; 16(37) : 194-7.
- Vielhauer V, Mayadas TN. Functions of TNF and its receptors in renal disease distinct roles in inflammatory tissue injury and immune regulation. *Semin Nephrol* 2007 ; 27(3) : 286-308.
- Chazot C, Laurent G, Charra B, Blanc C, Vo Van C, Jean G, Vanel T, Terrat JC, Ruffet M. Malnutrition in long-term haemodialysis survivors. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 : 61-9.
- Zoccali C, Bernardetto FA, Mallamaci E, Tripepi G, Fermo I, Foci A, Paroni R, Malatino LS. Inflammation is associated with carotid atherosclerosis in dialysis patients. *J Hypertens* 2000 ; 18(9) : 1207-13.
- Cao JJ, Arnold AM, Manollo TA, Polak JF, Psati BM, Hirsch CH, Kuller LH, Cushman M. Association of carotid artery intima media thickness, plaques, and C-reactive protein with future cardiovascular disease and all cause mortality. *Circulation* 2007 ; 116(1) : 32-8.
- Cortez-Cooper M, Meaders E, Stallinos J, Haddow S, Kraj B, Sloan G, McCully KK, Cannon JG. Soluble TNF and IL-6 receptors : indicators of vascular health in women without cardiovascular disease. *Vasc Med* 2013 ; 18(5) : 282-9.
- Korish AA. Multiple antioxidants and L-arginine modulate inflammation and dyslipidemia in chronic renal failure rats. *Ren Fail* 2010 ; 32(2) : 203-13.
- Coombes JS, Fasset RG. Antioxidant therapy in hemodialysis patients : a systematic review. *Kidney Int* 2012 ; 81(3) : 233-40.
- Oliveira A, Rodriguez-Artalejo F, Lopes C. The association of fruit, vegetables, antioxidant vitamins and fibre intake with high-sensitivity C-reactive protein : sex and body mass index interactions. *Eur J Clin Nutr* (2009) ; 63 : 1345-52.
- Paul J, Dasgupta S, Ghosh MK. Carotid Artery intima media thickness as a surrogate marker of atherosclerosis in patients with chronic renal failure and hemodialysis. *North Am J Med Sci* 2012 ; 4(2) : 80-7.
- Zaki A, El-Hefni S, Saleh A, Ammar Y, El-Banawi H. The association between malnutrition, inflammation and atherosclerosis in hemodialysis patients. *J Med Res Ins* 2008 ; 29(2) : 150-61.
- Falaknazi K, Tajbakhsh R, Sheikholsalami FH, Taziki O, Fassihi F, Rahbar K, Haghighi AN. Evaluation of association between intima-media thickness of the carotid artery and risk factors for cardiovascular disease in patients on maintenance hemodialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2012 ; 23(1) : 31-6.
- Park KA, Jo, HM, Han JS, Kim MJ, Kwun DH, Park MY, Choi SJ, Kim JK, Hwang SD. Features of atherosclerosis in hemodialysis patients. *Kidney Res Clin Pract* 2013 ; 32 : 177-82.
- Cesari M, Kritchevsky SB, Baumgartner RN, Atkinson HH, Penninx BW, Lenchik L, Palla SL, Ambrosius WT, Tracy RP, Pahor M. Sarcopenia, obesity and inflammation- result from the trial of angiotensin converting enzyme inhibition and novel cardiovascular risk factors study. *Am J Clin Nutr* 2005 ; 82 : 428-34.
- Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, Coresh J, Folsom AR, Heiss G, Sharrett AR. Lipoprotein associated phospholipase A2, high sensitivity C-Reactive Protein, and risk for incident coronary heart disease in middle aged men and women in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) Study. *Circulation* 2004 ; 109 : 837-42.
- Van Riemdijk, Baan CC, Loonen EHM, Knoop CJ, Bettonico GN, Neisters HGM, Zeitze R, Weimar WT. Cells activate the tumor necrosis factor- α system during hemodialysis, resulting in tachyphylaxis. *Kidney Int J* 2001; 59 : 883-92.
- Raafat M, Metwaly A, Khalik AA, Abu-Zikri N, Madkour M, Hussein N. Inflammatory and nutritional biomarkers : role as non traditional risk factor for cardiovascular morbidity in patients with chronic kidney disease. *Life Sci J* 2012 ; 9(2) : 1109-16.
- Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Humphreys MH, Block G. Comparing outcome predictability of markers of malnutrition-inflammation complex syndrome in hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 : 1507-19.
- Akdag I, Yilmaz Y, Kahvecioglu S, Bolca N, Ercan I, Ersoy A, Gullulu M. Clinical value of the malnutrition-inflammation-atherosclerosis syndrome for long-term prediction of cardiovascular mortality in patients with end stage renal disease : a 5-year prospective study. *Nephron Clin Pract* 2008 ; 108: 99-105.
- Ren H, Zhou X, Luan Z, Luo X, Han S, Cai Q, Rui W, Li Y. The relationship between carotid atherosclerosis, inflammatory cytokines, and oxidative stress in middle-aged and elderly hemodialysis patients. *Int J Nephrol* 2013 : 1-5.
- Kiykim AA, Camsari A, Kahraman S, Arici M, Altun B, Cicek D, Erdem Y, Yasavul U, Turgan C, Caglar S, Oto A. Increased incidence of carotid artery wall changes and associated variables in hemodialysis patients without symptomatic cardiovascular disease. *Yonsei Med J* 2004 ; 45(2) : 247-54.
- Avesani CM, Carrero JJ, Axelsson J, Qureshi AR, Lindholm B, Stenvinkel P. Inflammation and wasting in chronic kidney disease : partner in crime. *Kidney Int* 2006 ; 70 : S8-13.