

## LAPORAN AKHIR PENELITIAN

**Ringkasan penelitian** berisi: (i) latar belakang penelitian, (ii) tujuan penelitian, (iii) tahapan metode penelitian, (iv) luaran yang ditargetkan, (v) uraian TKT penelitian yang ditargetkan serta (vi) hasil penelitian yang diperoleh sesuai dengan tahun pelaksanaan penelitian.

### RINGKASAN

Penyakit ginjal kronis (PGK) merupakan masalah kesehatan di Indonesia dengan pembiayaan perawatan yang tinggi. Pasien PGK stadium akhir yang mendapat terapi hemodialisis (HD) sering disertai komplikasi anemia. Salah satu penyebab penurunan kadar hemoglobin (Hb) pada PGK disebabkan oleh inflamasi. Inflamasi kronis pada PGK menyebabkan penurunan fungsi endokrin ginjal dalam menghasilkan eritropoetin. Rasio Netrofil terhadap Limfosit (NLR) dan rasio Platelet terhadap Limfosit (PLR) memiliki korelasi positif dengan sitokin pro-inflamasi seperti IL-6 dan TNF- $\alpha$  sehingga dapat digunakan sebagai penanda inflamasi dengan biaya pemeriksaan yang terjangkau.

Penelitian ini akan mengkaji hubungan NLR dan PLR terhadap kadar Hb pada pasien PGK yang melakukan hemodialisis di RS PKU Muhammadiyah Bantul dan RS PDHI DIY. Pengambilan sampel penelitian dilakukan secara *purposive sampling* dengan menerapkan skrining awal dan sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Spesimen darah vena diambil dari sampel penelitian setiap dua minggu sesuai dengan jadwal HD. Pemeriksaan laboratorium yang dilakukan adalah kadar Hb, limfosit, netrofil, trombosit yang akan digunakan menghitung NLR dan PLR. Luaran yang diharapkan adalah pemeriksaan NLR dan PLR dapat menjadi penanda inflamasi yang mudah dilakukan dengan harga terjangkau serta dapat menjadi tulisan berupa artikel ilmiah yang di jurnal nasional terakreditasi.

Kata kunci: Hemoglobin; Inflamasi; NLR ; Penyakit ginjal kronis; PLR

**Kata kunci** maksimal 5 kata kunci. Gunakan tanda baca titik koma (;) sebagai pemisah dan ditulis sesuai urutan abjad.

**Hasil pelaksanaan penelitian** berisi: (i) kemajuan pelaksanaan penelitian yang telah dicapai sesuai tahun pelaksanaan penelitian, (ii) data yang diperoleh, (iii) hasil analisis data yang telah dilakukan, (iv) pembahasan hasil penelitian, serta (v) luaran yang telah didapatkan. Seluruh hasil atau capaian yang dilaporkan harus berkaitan dengan tahapan pelaksanaan penelitian sebagaimana direncanakan pada proposal. **Penyajian data** dan **hasil penelitian** dapat berupa gambar, tabel, grafik, dan sejenisnya, serta **pembahasan hasil penelitian** didukung dengan sumber pustaka primer yang relevan dan terkini.

### HASIL PELAKSANAAN PENELITIAN

#### A. Data Karakteristik Subyek

Penelitian ini menggunakan desain kohort dengan mengikuti subyek penelitian selama 6 minggu. Pemantauan terhadap subyek penelitian dilakukan saat pasien datang untuk hemodialisis. Pemantauan laboratorium dilakukan dengan ADVIA dengan hasil pemeriksaan Hb, neutrophil, limfosit dan trombosit. Jadwal hemodialisis (HD) seluruh pasien dalam 1 minggu sebanyak 3 kali sehingga terdapat 3 gelombang pasien per minggu. Pasien yang menjalani HD pada hari senin, akan menjalani HD lagi pada hari kamis.

Sementara pasien yang menjalani HD pada hari Selasa akan berlanjut HD pada hari Jumat, dan pasien yang menjalani HD pada hari Rabu akan berlanjut HD pada hari Sabtu. Setiap pasien mendapat terapi besi dan *erythropoetin stimulating agent* (ESA) berdasar algoritma pemberian terapi ESA pedoman penanganan anemia pada PGK Pernefri 2011 untuk memperbaiki kondisi anemia.

Jumlah subyek yang memiliki kelengkapan data dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi adalah sebanyak 103 orang. Terdiri dari 63 orang (61%) subyek berjenis kelamin laki-laki dan 40 orang (39%) subyek dengan jenis kelamin perempuan. Data karakteristik usia subyek menunjukkan sebanyak 76 orang (74%) berusia <60 tahun dan sebanyak 27 orang (26%) berusia >60 tahun.

Tabel.1 Data demografi subyek penelitian

Karakteristik	Frekuensi	Persentase (%)
Jenis kelamin		
Laki-laki	63	61
Perempuan	40	39
Total	103	100
Usia		
<60 tahun	76	74
>60 tahun	27	26
Total	103	100

## B. Data Hemoglobin

Pada penelitian ini diperoleh hasil rata-rata hemoglobin awal penelitian (Hb-pre) sebesar 8,48 g/dl. Kadar Hb maksimum saat awal penelitian adalah 12,5 g/dl sedangkan kadar Hb minimum adalah 5,7 g/dl dengan nilai median 8,4 g/dl. Sedangkan kadar Hb di akhir penelitian (Hb-post) adalah 8,44 g/dl. Kadar Hb maksimum pada akhir penelitian adalah 11,9 g/dl, kadar minimum 5,5 g/dl dengan nilai median 8,55 g/dl.

Tabel 2. Data kadar hemoglobin rata-rata di awal dan akhir penelitian

Variabel	Mean	Median (Min – Maks)
Kadar Hb Awal/Hb-Pre (g/dl)	8,48	8,4 (5,7 – 12,5)
Kadar Hb Akhir/Hb-Post (g/dl)	8,44	8,55 (5,5 – 11,9)

Dari hasil pemeriksaan kadar Hb sebelum dan sesudah penelitian didapatkan delta Hb untuk mengetahui peningkatan target respon kadar Hb dalam 6 minggu. Sebanyak 74,8% atau 77 subjek penelitian belum mencapai peningkatan kadar Hb <0,5 g/dl yang merupakan target respon. Sebanyak 19 subyek (18,4%) berhasil mencapai target respon Hb dengan peningkatan 0,5-1,5 g/dl. Terdapat 7 subyek (6,8%) yang melebihi target respon dengan peningkatan kadar Hb >1,5 g/dl. Peningkatan atau delta target respon Hb tersebut digambarkan dalam table berikut.

Tabel 3. Data delta hemoglobin

Delta Hb (g/dL)	Frekuensi	Persentase
<0,5	77	74,8
0,5 – 1,5	19	18,4
>1,5	7	6,8
Total	103	100

### C. Data nilai *neutrophil lymphocyte ratio* (NLR)

Rasio netrofil terhadap limfosit dapat menjadi nilai prediktor dan sebagai penentu prognosis pada inflamasi sistemik. Pada penelitian dilakukan pemeriksaan nilai NLR pada awal dan akhir penelitian. Rata-rata nilai NLR pada awal penelitian adalah 3,23 dengan nilai tertinggi 9,61, nilai terendah 0,86 dan nilai median 2,97. Pada akhir penelitian nilai NLR rata-rata yang diperoleh adalah 3,51 dengan nilai tertinggi 10,68, nilai terendah 0,70 dan nilai median 3,26. Hasil uji normalitas data rasio netrofil terhadap limfosit menunjukkan distribusi tidak normal sehingga perbedaan nilai NLR awal nilai NLR awal dianalisis dengan Wilcoxon. Hasil analisis menunjukkan perbedaan nilai NLR yang signifikan ( $p=0,016$ ).

Tabel 4. Data nilai NLR rata-rata di awal dan akhir penelitian

Variabel	Mean	Median (Min – Maks)
NLR Awal	3,23	2,97 (0,86 – 9,61)
NLR Akhir	3,51	3,26 (0,70 – 10,68)

Untuk uji normalitas pada penelitian ini digunakan *Kolmogorov-Smirnov* ( $n>50$ ). Hasil uji normalitas data rasio netrofil terhadap limfosit menunjukkan distribusi tidak normal sehingga perbedaan nilai NLR awal dengan nilai NLR akhir dianalisis dengan Wilcoxon. Hasil analisis menunjukkan perbedaan nilai NLR yang signifikan ( $p=0,016$ )

Tabel 5. Hasil analisis perubahan nilai NLR

Perubahan Nilai NLR	Frekuensi	Persentase (%)	Uji Wilcoxon
Positive rank	41	39,8	$p= 0,016$
Negative rank	62	60,2	
Total	103		

### D. Data nilai *platelet lymphocyte ratio* (PLR)

Selain NLR, rasio platelet terhadap limfosit (PLR) juga telah terbukti sebagai penanda inflamasi secara tidak langsung, meskipun belum banyak penelitian PLR pada PGK. Trombosit yang teraktivasi dapat memicu perekrutan leukosit ke dinding pembuluh darah menghasilkan inflamasi/peradangan.

Tabel 6. Data nilai PLR rata-rata di awal dan akhir penelitian

Variabel	Mean	Median (Minimum – Maksimum)
PLR Awal	185,72	169,18 (12,36– 496,08)
PLR Akhir	189,36	167,10 (81,61 - 595,12)

Hasil uji normalitas data rasio trombosit terhadap limfosit menunjukkan distribusi tidak normal sehingga perbedaan nilai TLR awal dengan nilai TLR akhir dianalisis dengan Wilcoxon. Hasil analisis menunjukkan perbedaan nilai TLR yang tidak signifikan ( $p=0,088$ ).

Tabel 7. Hasil Analisis Perubahan Nilai PLR

Perubahan Nilai PLR	Frekuensi	Persentase (%)	Uji Wilcoxon
Positive rank	54	52,4	$p= 0,880$
Negative rank	49	47,6	
Total	103		

### E. Data Hubungan Nilai NLR dan PLR Terhadap delta Hb

Perhitungan korelasi antara nilai NLR dengan variabel delta Hb dilakukan menggunakan uji Spearman. Hasil yang diperoleh menunjukkan tingkat signifikansi  $p=0,633$  yang berarti tidak terdapat hubungan yang signifikan antara nilai NLR dengan delta Hb. Adapun koefisien korelasi antar NLR dengan delta Hb adalah  $-0,48$  yang menunjukkan korelasi negative. Uji korelasi antara nilai PLR dengan delta Hb mendapatkan nilai  $p=0,218$ . Hasil tersebut juga menunjukkan tidak terdapat hubungan yang signifikan antara PLR dengan variabel delta Hb. Koefisien korelasi antara PLR dengan delta Hb adalah  $-1,22$  yang menunjukkan korelasi negative (table 8).

Tabel 8. Hasil Analisis Hubungan Nilai NLR dan PLR terhadap delta Hb

Variabel	Koefisien Korelasi	Uji Spearman
NLR- delta Hb	$-0,48$	$p=0,633$
PLR – delta Hb	$-1,22$	$p=0,218$

### F. Pembahasan Hasil Penelitian

Pada penelitian ini proporsi subyek dengan PGK lebih banyak dengan jenis kelamin laki-laki 63 orang (61%) dan 40 orang (39%) subyek dengan jenis kelamin perempuan. Hasil ini sesuai dengan penelitian Sanjaya *et.al* di RSUP Sanglah Bali tahun 2016, yang mendapatkan subyek PGK 32 laki-laki (59,3%) dan 22 perempuan (40,7%)<sup>1</sup>. Penelitian yang dilakukan oleh Salman *et.al* tahun 2016 di Malaysia juga menunjukkan jenis kelamin laki-laki lebih banyak mengidap PGK (64,1%) dibandingkan perempuan (35,9%)<sup>2</sup>. Prevalensi kejadian PGK lebih banyak terjadi pada laki-laki diduga berhubungan dengan usia yang menua dan kontrol yang kurang terhadap anemia, tekanan darah, dan proteinuria<sup>3</sup>. Proporsi usia subyek menunjukkan lebih banyak pada kelompok usia <60 tahun (74%) dibandingkan kelompok usia >60 tahun (26%). Hal tersebut menunjukkan bahwa angka PGK pada usia <60 tahun lebih tinggi. Yang dapat disebabkan oleh berbagai faktor antara lain risiko gaya hidup, riwayat komorbiditas keluarga seperti hipertensi dan diabetes melitus<sup>4</sup>.

*Neutrophyl Lymphocyte Ratio* (NLR) diketahui merupakan penanda prognostik dari kecacatan dan kematian pada berbagai penyakit. Netrofil sebagai salah satu komponen leukosit merupakan prediktor signifikan dari mortalitas terkait penyakit kardiovaskuler pada pasien yang menjalani *peritoneal dialysis*. Rasio netrofil terhadap limfosit dapat menjadi nilai predictor dan sebagai penentu prognosis pada inflamasi sistemik<sup>5</sup>. Hasil penelitian ini menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan pada nilai NLR di awal dan akhir penelitian. Meskipun perbedaan ini tidak semuanya merupakan perubahan nilai NLR yang lebih rendah (nilai NLR normal < 3,5) atau *negative rank*. Frekuensi *negative rank* yang diperoleh adalah sebanyak 62 subyek (60,2%) yang lebih tinggi dibandingkan *positive rank* 41 orang (39,8%). Penurunan nilai NLR pada *negative rank* ini dapat sebagai penanda penurunan inflamasi pada subyek penelitian.

Penelitian oleh Pineault *et.al* tahun 2017 menyatakan adanya hubungan antara NLR dan berbagai penanda inflamasi lain pada pasien yang menjalani hmeodialisis. Kemudahan dalam menghitung NLR dari hasil darah lengkap dengan biaya yang murah menjadi nilai tambah untuk digunakan dalam memantau kondisi pasien HD terutama terkait kondisi inflamasinya. Marker lain seperti Il-6, TNF- $\alpha$  membutuhkan biaya yang lebih mahal dan lebih sulit dalam melakukannya<sup>6</sup>. *Platelet Lymphocyte Ratio* (PLR) memiliki asosiasi independen terhadap index resistensi eritropoietin pada pasien hemodialisis dan merupakan penanda yang mudah dan murah untuk mendeteksi resistensi eritropoietin<sup>7</sup>. Pada penelitian ini tidak diperoleh perbedaan yang signifikan antara nilai PLR awal dan akhir penelitian. Frekuensi positive rank PLR lebih tinggi yaitu 54 orang (52,4%) sedangkan *negative rank* sebanyak 49 orang (47,6%).

Pemberian *erythropoetin stimulating factor* (ESA) dan suplemen besi diberikan berdasar algoritma pemberian terapi ESA pedoman penanganan anemia pada PGK Pernefri 2011 untuk memperbaiki kondisi anemia. Keberhasilan dalam pemberian terapi ESA dan suplementasi zat besi pada pasien PGK dalam meningkatkan kadar Hb dipengaruhi oleh kondisi inflamasi. NLR diketahui berhubungan dengan reaksi inflamasi pada pasien PGK menurut penelitian Okay *et.al* tahun 2011<sup>5</sup>. Penelitian lain menyatakan nilai rasio netrofil terhadap limfosit ini lebih baik dibandingkan hitung leukosit dalam memprediksi mortalitas pada pasien PGK<sup>8</sup>

**Status luaran berisi identitas dan status ketercapaian setiap luaran wajib dan luaran tambahan** (jika ada) yang dijanjikan. Jenis luaran dapat berupa publikasi, perolehan

kekayaan intelektual, hasil pengujian atau luaran lainnya yang telah dijanjikan pada proposal. Uraian status luaran harus didukung dengan **bukti kemajuan** ketercapaian luaran sesuai dengan luaran yang dijanjikan. Lengkapi isian jenis luaran yang dijanjikan serta **lampirkan bukti dokumen** ketercapaian luaran wajib dan luaran tambahan.

#### STATUS LUARAN

Sudah submit ke Medical Journal of Indonesia, SINTA 1, Q4

**Peran Mitra** berupa **realisasi kerjasama** dan **kontribusi Mitra** baik *in-kind* maupun *in-cash* (untuk Penelitian Terapan dan Pengembangan). **Bukti pendukung** realisasi kerjasama dan realisasi kontribusi mitra **dilaporkan** sesuai dengan kondisi yang sebenarnya. **Lampirkan bukti dokumen** realisasi kerjasama dengan Mitra.

#### PERAN MITRA

Tidak ada

**Kendala Pelaksanaan Penelitian** berisi **kesulitan** atau **hambatan** yang dihadapi selama melakukan penelitian dan mencapai luaran yang dijanjikan, termasuk **penjelasan jika** pelaksanaan penelitian dan luaran penelitian **tidak sesuai** dengan yang direncanakan atau dijanjikan.

#### KENDALA PELAKSANAAN PENELITIAN

Tidak ada

**Rencana Tindak Lanjut Penelitian** berisi uraian rencana tindak lanjut penelitian selanjutnya dengan melihat hasil penelitian yang telah diperoleh. Jika ada target yang belum diselesaikan pada akhir tahun pelaksanaan penelitian, pada bagian ini dapat dituliskan rencana penyelesaian target yang belum tercapai tersebut.

#### RENCANA TINDAK LANJUT PENELITIAN

Rencana tindak lanjut penelitian ini adalah mencari hubungan delta Hb dengan hepcidin dan status besi pasien. Hpcidin akan diperiksa dengan metode ELISA dan membutuhkan biaya yang lebih besar.

**Daftar Pustaka** disusun dan ditulis **berdasarkan sistem nomor** sesuai dengan urutan pengutipan. **Hanya pustaka yang disitasi/diacu** pada laporan kemajuan saja yang dicantumkan dalam Daftar Pustaka.

#### DAFTAR PUSTAKA

- 1 Sanjaya, A.A.G.B., Santhi, D.G.D.D. dan Lestari, A.A.W., 2019. Gambaran Anemia Pada Pasien Penyakit Gnjral Kronil Di RSUP Sanglah Pada Tahun 2016. *Jurnal Medika Udayana*, 8(6).
2. Salman M, Khan AH, Adnan AS, Sulaiman SAS, Hussain K, Shehzadi N, et al. 2016. Prevalence and management of anemia in pre-dialysis Malaysian patients :A hospital-based study.;62(Cvd):h.7427
3. Chang, P.Y., Chien, L.N., Lin, Y.F., Wu, M.S., Chiu, W.T. dan Chiou, H.Y., 2016. Risk factors of gender for renal progression in patients with early chronic kidney disease. *Medicine (United States)*, 95(30).

4. Sukandar, E., 2013. *Nefrologi Klinik*. IV ed. Bandung: IPEDE
5. Okyay GU, İnal S, Öneç K, Er RE, Paşaoğlu H, Derici Ü, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Evaluation of Inflammation in Patients with Chronic Kidney Disease Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Evaluation of Inflammation in Patients with Chronic Kidney Disease. *Ren Fail*. 2013;35(1):29–36.
6. Pineault J., Lamarche C., Bell R., Lafrance JP., Ouller G, Leblanc M., Pichette V., Bezzaoucha S., Valle M. 2017. Association of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio With Inflammation and Erythropoetin Resistance in Chronic Kidney Disease Patients. *Canadian Journal of Kidney Health and Disease* Vol.4:1-7
7. Taymez DG, Ucar E, Turkmen K, Ucar R, Afsar B, Gaipov A, et al. The Predictive Value of Platelet / Lymphocyte Ratio in Hemodialysis Patients With Erythropoietin Resistance. *Therapeutic Apher Dial*. 2016;20(2):118–21.
8. Turkmen K, Guney I, Yerlikaya FH, Zeki H, Turkmen K, Guney I, et al. The Relationship Between Neutrophil-to- Lymphocyte Ratio and Inflammation in End-Stage Renal Disease Patients The Relationship Between Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Inflammation in End-Stage Renal Disease Patients. *Ren Fail*. 2012;34(2):155–9.

### **Lampiran-Lampiran**

1. Bukti luaran wajib
2. Bukti luaran tambahan (Jika ada)
3. Bukti dokumen realisasi kerjasama dengan mitra (Jika ada)

# Lampiran

## 1. Bukti Luaran

