

MALNUTRISI DAN GANGGUAN VASKULAR

Pasal 113 Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta:

- (1) Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000 (seratus juta rupiah).
- (2) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
- (3) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf a, huruf b, huruf e, dan/atau huruf g untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 4 (empat) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).
- (4) Setiap Orang yang memenuhi unsur sebagaimana dimaksud pada ayat (3) yang dilakukan dalam bentuk pembajakan, dipidana dengan pidana penjara paling lama 10 (sepuluh) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp4.000.000.000,00 (empat miliar rupiah).

MALNUTRISI DAN GANGGUAN VASKULAR

Djoko Santoso
I Ketut Sudiana
Hermawan Susanto
Desca Medika Hertanto



MALNUTRISI dan GANGGUAN VASKULAR

Djoko Santoso... [dkk.]

ISBN: 978-634-7497-16-1 (PDF)

© 2025 Penerbit **Airlangga University Press**

Anggota IKAPI dan APPTI Jawa Timur
Kampus C Unair, Mulyorejo Surabaya 60115
E-mail: adm@aup.unair.ac.id

Redaktur (Anas Abadi)
Layout (Djaiful Eko Suharto)
Cover (Bagus Firmansah)
AUP (1611/01.26)

Hak Cipta dilindungi oleh undang-undang.
Dilarang mengutip dan/atau memperbanyak tanpa izin tertulis
dari Penerbit sebagian atau seluruhnya dalam bentuk apapun.

Prakata

Buku “**Malnutrisi dan Gangguan Vaskular**” ini hadir sebagai upaya untuk memberikan pemahaman komprehensif mengenai salah satu isu kesehatan global yang sering kali luput dari perhatian, namun memiliki implikasi klinis yang sangat luas. Memahami hubungan keduanya sangat penting karena malnutrisi merupakan faktor risiko yang independen dan dapat dimodifikasi untuk kejadian kardiovaskular berat dan bahkan mortalitas. Mereka dengan malnutrisi memiliki risiko mortalitas kardiovaskular dan semua penyebab yang jauh lebih tinggi dibandingkan dengan mereka yang berstatus gizi seimbang. Hal ini bisa dimengerti oleh karena semua sel organ sangat membutuhkan nutrisi yang seimbang, suatu zat sebagai kebutuhan dasar dalam keberlangsungan hidup sel organ, termasuk organ vaskular.

Adapun proses terjadinya kerusakan pembuluh darah bisa melalui beberapa mekanisme: inflamasi, perubahan homeostasis ke homeostenosis (seperti pada kasus obesitas, diabetes), dan defisiensi nutrisi (seperti pada kekurangan protein). Pada inflamasi, gizi buruk dikaitkan dengan peradangan sistemik kronis tingkat rendah, yang merupakan pendorong utama perkembangan dan progresi aterosklerosis (pengerasan arteri). Adapun mekanisme yang melalui perubahan homeostasis ketika dalam kondisi parah, malnutrisi dapat menyebabkan berkurangnya massa otot jantung, sirkulasi yang buruk ke ekstremitas, dan peningkatan resistansi perifer yang dapat mengakibatkan tekanan darah tinggi di kemudian hari. Sedangkan yang melalui jalur defisiensi nutrisi, ketika ini terjadi, defisiensi nutrisi esensial (seperti vitamin-mineral tertentu, protein) dapat mengganggu fungsi organ dan selanjutnya terjadi penurunan

kemampuan tubuh dalam memperbaiki jaringan dan melawan infeksi, sehingga memperburuk masalah pembuluh darah yang sudah ada seperti peradangan kronis.

Dengan demikian, malnutrisi baik dalam bentuk kekurangan maupun kelebihan gizi, merupakan kondisi multifaktorial yang memengaruhi hampir seluruh sistem tubuh, termasuk sistem vaskular yang berperan sentral dalam menjaga fungsi fisiologis dan kualitas hidup. Dalam konteks kualitas hidup, tidak bisa dipungkiri, hal tersebut akan tergantung dari kualitas vaskularnya dalam menjamin akses nutrisi ke organ. Jadi ketika zat dasar dari nutrisi tidak terpenuhi secara seimbang, maka tentu akan mengguncang kualitas vaskular dan berujung pada menurunnya kualitas hidup seseorang.

Di negara berkembang, malnutrisi banyak ditemukan dalam bentuk *wasting*, *stunting*, dan defisiensi mikronutrien akibat keterbatasan asupan dan paparan infeksi. Sebaliknya, di negara maju, malnutrisi lebih sering muncul sebagai *overweight* dan obesitas akibat ketidakseimbangan konsumsi energi dan aktivitas fisik. Walaupun berbeda penyebab, kedua bentuk ini berdampak pada meningkatnya risiko penyakit kardiovaskular, stroke, diabetes, dan berbagai komplikasi metabolik.

Isu malnutrisi menjadi semakin kompleks pada populasi lansia. Perubahan fisiologis akibat penuaan, penyakit kronis, gangguan mental, serta faktor sosial dapat memperburuk status gizi mereka. Data terkini menunjukkan bahwa hampir seperempat lansia mengalami atau berisiko mengalami malnutrisi, suatu kondisi yang berkontribusi terhadap percepatan penuaan pembuluh darah **seperti** meningkatnya insidensi *cerebral small vessel disease* (CSVD).

Selain itu, malnutrisi memiliki hubungan erat dengan penyakit ginjal kronis (PGK). Kondisi inflamasi kronis dan penurunan asupan yang sering terjadi pada PGK dapat menyebabkan *protein-energy wasting* (PEW), yang memperburuk prognosis pasien. Gangguan vaskular pada PGK juga berkaitan dengan CKD–*Mineral and Bone Disorder* (CKD-MBD), di mana

ketidakseimbangan mineral, hormon, serta perubahan struktur tulang turut berkontribusi terhadap kalsifikasi vaskular dan disfungsi endotel. Berbagai bukti demikian sudah sangat banyak dilaporkan oleh banyak peneliti dari berbagai jurnal bereputasi. Dengan demikian, keterkaitan antara malnutrisi, PGK, dan CKD-MBD menjadi area penting untuk dipahami dalam konteks kesehatan vaskular. Hal demikian ini kemudian dikenal sebagai sindrom MIA (Malnutrisi-Inflamasi-Aterosklerosis) pada PGK.

Melalui buku ini, penulis berharap dapat memperkaya wawasan para pembaca, baik praktisi kesehatan, peneliti, maupun mahasiswa serta para pihak yang berminat agar lebih memahami bahwa malnutrisi bukan hanya isu gizi, tetapi bagian integral dari berbagai gangguan vaskular dan penyakit kronis.

Menyadari dalam setiap langkah kehidupan terselip bagaikan tak ada gading yang tak retak. Maka pada buku ini pun demikian, tidak lepas dari suatu kelemahan bahkan jauh dari sempurna. Untuk itu, dengan senang hati menerima setiap kritikan membangun, masukan, dan koreksi demi mendapatkan berkahnya. Penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah berkontribusi dalam penyusunan buku ini, baik secara langsung maupun tidak langsung, kepada Ika dan tim kreator gambar serta juga kepada Saudara Mochammad Zuhdy yang telah berperan memberikan bantuan selama proses penulisan. Tak lupa, kepada keluarga, rekan sejawat, editor, penerbit, serta semua yang telah memberikan doa dan motivasi. Akhirnya, atas Rahmat-Nya, semoga buku ini memberikan landasan ilmiah yang kuat dalam upaya meningkatkan kualitas layanan kesehatan yang lebih holistik dan berbasis bukti serta penuh manfaat.

Salam hangat penuh berkah,

Penulis

Daftar Isi

Prakata	v
Daftar Singkatan	xiii
Bab 1 Memahami Peran Malnutrisi.....	1
Definisi dan Konteks Malnutrisi dalam Medis dan Gizi Klinis	1
Arti Penting Studi Dampak Malnutrisi terhadap Sistem Vaskular	5
Malnutrisi dalam Konteks Medis dan Gizi Klinis	6
Hubungan Penyakit dan Malnutrisi.....	6
Prevalensi Global dan Nasional	8
Klasifikasi Malnutrisi Makronutrien dan Mikronutrien ...	9
Peran Status Gizi terhadap Integritas Sistem Vaskular	10
Struktur dan Fungsi Pembuluh Darah dalam Mendukung Sistem Tubuh.....	13
Konsep Organ Vaskular dan Fungsi Endotelium.....	14
Bab 2 Mekanisme Keterkaitan Antara Malnutrisi dan Kerusakan Vaskular	17
Status Nutrisi dan Integritas Sistem Vaskular	17
Stres Oksidatif dan Perburukan Fungsi Pembuluh Darah	19
Inflamasi Kronis dan Malnutrisi Protein.....	22
Malnutrisi dapat Dipicu dan Memacu Inflamasi	25
Malnutrisi dapat Dipicu oleh Inflamasi	26
Malnutrisi dapat Memicu Inflamasi.....	26
Malnutrisi Memicu Disregulasi Sistem Imun.....	28

Peran Malnutrisi dalam Pembentukan dan Ketidakstabilan Plak Aterosklerotik	30
Remodeling dan Kekakuan Pembuluh Darah	31
Peran Malnutrisi dalam Angiogenesis dan Regenerasi Vaskular	33
Kerusakan Mikrovaskular dan Makrovaskular	34
Penurunan Jumlah dan Fungsi <i>Endothelial Progenitor Cells</i> (EPC).....	35
Malnutrisi dan Kondisi Ginjal.....	36
Malnutrisi Maternal Selama Kehamilan dan Menyusui	39
 Bab 3 Defisiensi Nutrisi Tertentu dan Dampaknya terhadap Vaskularisasi	 45
Pengaruh Defisiensi Vitamin D terhadap Fungsi Endotel dan Regulasi Tekanan Darah	45
Peran Vitamin C dalam Kolagen Vaskular dan Elastisitas Arteri.....	46
Defisiensi Zat Besi, Anemia, dan Stres Hipoksia.....	48
Peran MEP dalam Penurunan Perfusi Otot dan Pembuluh Darah.....	50
Peran Zinc dan Selenium dalam Sistem Vaskular.....	52
Kekurangan Vitamin B-kompleks, Peningkatan Homosistein, dan Risiko Vaskular.....	53
 Bab 4 Relevansi Klinis dan Kesehatan Masyarakat.....	 57
Malnutrisi Memperburuk Penyakit Vaskular Kronis.....	57
Malnutrisi dan PGK.....	58
IL-6 dan Malnutrisi	65
Malnutrisi pada PGK dengan Hemodialisis Kronis dan Indikator Status Gizi	67
Malnutrisi Iatrogenik.....	69
Malnutrisi Non-Iatrogenik.....	70
Penilaian Status Nutrisi pada Pasien PGK	71
FGF23 dan IL6 pada Malnutrisi Inflamasi Berat	72

Siklus Inflamasi–Metabolik yang Berulang	74
Dampak Status Gizi Anak terhadap Kesehatan Vaskular saat Dewasa	76
Kerentanan Lansia terhadap Malnutrisi dan Disfungsi Vaskular	77
Faktor Sosial-Ekonomi sebagai Determinan Malnutrisi	81
Tantangan Malnutrisi dan Implementasi Program Gizi di Negara Berkembang	84
Peran Sistem Pelayanan Kesehatan	86
Bab 5 Arah Pengembangan ke Depan.....	89
Strategi Pengembangan Nutrisi untuk Memperbaiki Fungsi Vaskular	89
Perkembangan Pangan Fungsional dan Suplemen Presisi Nutrigenomik dalam Pencegahan Penyakit Vaskular	91
Intervensi Komunitas dan Program Nasional	93
Kerja Sama Lintas Sektor: Kesehatan, Pendidikan, Pangan, dan Sosial.....	94
Tantangan dan Agenda Penelitian di Masa Depan.....	95
Bab 6 Penutup	101
Referensi	105

Daftar Singkatan

7p-SGA	: 7-point Subjective Global Assessment
AI	: Artificial Intelligence
APOE	: Apolipoprotein E
ASI	: Air Susu Ibu
ASMI	: Appendicular Skeletal Muscle Mass Index
ASPEN	: American Society for Parenteral and Enteral Nutrition
ATP	: Adenosine Triphosphate
AVF	: Arteriovenous Fistula
B6	: Vitamin B6
BB	: Berat Badan
BBLR	: Berat Badan Lahir Rendah
BCAA	: Branched-Chain Amino Acids
BFP	: Body Fat Percentage
BIA	: Bioelectrical Impedance Analysis
BMI	: Body Mass Index
BUN	: Blood Urea Nitrogen
CARI	: Caring for Australasians with Renal Impairment
CKD	: Chronic Kidney Disease
CKD-MBD	: Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder
CONUT	: Controlling Nutritional Status
CPP	: Calciprotein Particles
CRP	: C-Reactive Protein
CSVD	: Cerebral Small Vessel Disease
CT	: Computed Tomography

CV	: Cardiovascular
DASH	: Dietary Approaches to Stop Hypertension
DEI	: Dietary Energy Intake
DEXA	: Dual-Energy X-ray Absorptiometry
DHA	: Docosahexaenoic Acid
DMI	: Diabetes Mellitus Insipidus
DNA	: Deoxyribonucleic Acid
DOHaD	: Developmental Origins of Health and Disease
DPI	: Dietary Protein Intake
DRM	: Disease-Related Malnutrition
DWMH	: Deep White Matter Hyperintensities
DXA	: Dual-energy X-ray Absorptiometry
ECM	: Extracellular Matrix
eGFR	: Estimated Glomerular Filtration Rate
EPA	: Eicosapentaenoic Acid
EPC	: Endothelial Progenitor Cells
ER	: Endoplasmic Reticulum
ESPEN	: European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
ESRD	: End-Stage Renal Disease
FADS1	: Fatty Acid Desaturase 1
FFMI	: Fat-Free Mass Index
FGF23	: Fibroblast Growth Factor 23
GFR	: Glomerular Filtration Rate
GLIM	: Global Leadership Initiative on Malnutrition
GNRI	: Geriatric Nutritional Risk Index
GR	: Glucocorticoid Receptor
HD	: Hemodialysis
HGS	: Hand Grip Strength
HIF	: Hypoxia-Inducible Factor
HOO	: Hydroperoxyl Radical (HO ₂ •)
HPA	: Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (axis)
IBW	: Ideal Body Weight
ICAM	: Intercellular Adhesion Molecule (ICAM-1)
IDWG	: Interdialytic Weight Gain

IGF	: Insulin-like Growth Factor
IKK	: Inhibitor κ B Kinase
IL-1	: Interleukin-1
IL-6	: Interleukin-6
IMT	: Indeks Massa Tubuh
iPTH	: intact Parathyroid Hormone
ISR	: Integrated Stress Response
IUGR	: Intrauterine Growth Restriction
KDIGO	: Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KDOQI	: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
kkal	: kilokalori
L3	: Third Lumbar Vertebra (penanda otot pada CT/MRI)
LDL	: Low-Density Lipoprotein
LPS	: Lipopolysaccharide
MBD	: Mineral and Bone Disorder
MEP	: Mild Encephalopathic Pattern? (unclear)
MGP	: Matrix Gla Protein
MICS	: Malnutrition-Inflammation Complex Syndrome
MIS	: Malnutrition-Inflammation Score
MNA	: Mini Nutritional Assessment
MNA-SF	: Mini Nutritional Assessment – Short Form
MNT	: Medical Nutrition Therapy
MRI	: Magnetic Resonance Imaging
MTHFR	: Methylenetetrahydrofolate Reductase
MUAC	: Mid-Upper Arm Circumference
MUST	: Malnutrition Universal Screening Tool
MyoD	: Myogenic Differentiation 1
NAD(P)H	: Nicotinamide Adenine Dinucleotide (Phosphate)
NF- κ B	: Nuclear Factor Kappa-B
NK	: Natural Killer
NKF	: National Kidney Foundation
NO	: Nitric Oxide
NOS	: Nitric Oxide Synthase (eNOS/iNOS)
NRS-2002	: Nutritional Risk Screening 2002

OFC	: Osteitis Fibrosa Cystica
OH	: Hydroxyl Radical ($\bullet\text{OH}$)
OPG	: Osteoprotegerin
PAD	: Peripheral Artery Disease
PAH	: Para-Aminohippurate
PDGF	: Platelet-Derived Growth Factor
PEW	: Protein-Energy Wasting
PGK	: Penyakit Ginjal Kronis/Chronic Kidney Disease (CKD)
PGTA	: Penyakit Ginjal Tahap Akhir
PTH	: Parathyroid Hormone
PWMH	: Periventricular White Matter Hyperintensities
RAAS	: Renin-Angiotensin-Aldosterone System
RANK	: Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B
RANKL	: Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand
RBF	: Renal Blood Flow
RNA	: Ribonucleic Acid
ROS	: Reactive Oxygen Species
SES	: Socioeconomic Status
SGA	: Subjective Global Assessment
SMC	: Smooth Muscle Cell
SOD	: Superoxide Dismutase
SPPB	: Short Physical Performance Battery
SSGI	: Survei Status Gizi Indonesia
TD	: Tekanan Darah
TGF- β	: Transforming Growth Factor- β
TIBC	: Total Iron-Binding Capacity
TNF- α	: Tumor Necrosis Factor- α
VCAM	: Vascular Cell Adhesion Molecule (VCAM-1)
VDR	: Vitamin D Receptor
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	: World Health Organization
WMH	: White Matter Hyperintensities

Bab 1

Memahami Peran Malnutrisi

Definisi dan Konteks Malnutrisi dalam Medis dan Gizi Klinis

Istilah malnutrisi dan kurang gizi sering digunakan secara bergantian, tetapi keduanya tidak sama. Namun yang jelas, kurang gizi merupakan bagian dari malnutrisi. Jadi pengertian lengkap dan yang tepat, malnutrisi adalah ketidakseimbangan antara nutrisi atau zat gizi yang dibutuhkan tubuh untuk berfungsi dan nutrisi yang diterimanya (Cleveland Clinic, 2022). Jelas bahwa ini adalah suatu kondisi ketidakseimbangan antara zat gizi yang dibutuhkan tubuh dan yang diterimanya, hingga berdampak kontraproduktif pada tubuh dalam dua hal yaitu fungsi dan luaran klinis. Bentuknya bisa mencakup malnutrisi yang a) kekurangan gizi (tidak mendapatkan cukup zat gizi); dan b) kelebihan gizi (mendapatkan terlalu banyak zat gizi).

Dengan demikian mereka yang terlibat bisa tipe: yang mengalami malnutrisi karena kekurangan kalori secara keseluruhan atau mungkin mengalami kekurangan protein, vitamin, atau mineral seperti pada anak kecil di daerah/negara yang secara ekonomi kurang beruntung atau bisa jadi kondisi *cachexia* dari penyebab apapun. Dalam praktik klinik, tanda kekurangan gizi sering kali jelas, yaitu adanya kekurangan

berat badan, tulang sering menonjol, kulit kering dan tidak elastis, serta rambut kering dan mudah rontok. Selain itu mereka juga tidak dapat lagi mempertahankan fungsi tubuh alami, seperti pertumbuhan, melawan infeksi dan pemulihan dari penyakit, belajar dan bekerja fisik, serta kehamilan dan menyusui pada perempuan. Kekurangan gizi khususnya membuat anak-anak jauh lebih rentan terhadap penyakit dan kematian.

Sedangkan pada tipe satunya adalah malnutrisi dengan bentuk di mana mereka mungkin memiliki kalori berlebih yang melebihi kemampuan tubuh untuk mengolahnya, seperti pada kondisi "*overweight*", obesitas yang mana keduanya selanjutnya bisa berisiko tinggi terkait berbagai penyakit di antaranya: penyakit jantung, stroke, diabetes, dan kanker (Bloxham, 2020).

Di negara berkembang atau wilayah yang terbelakang sering ditemukan suatu malnutrisi karena asupan makanan yang tidak memadai, penyerapan yang buruk, atau peningkatan kebutuhan zat gizi (yang tidak tercukupi) akibat penyakit, cedera, atau penyakit kronis. Di antara mereka yang menderita ada yang berbentuk:

1. *Wasting*,
2. *Stunting*,
3. Berat badan kurang,
4. dan defisiensi vitamin dan mineral.

Mereka dengan berat badan rendah terhadap tinggi badan selanjutnya dikenal sebagai *wasting*. Kondisi ini biasanya menunjukkan penurunan berat badan yang baru terjadi dan parah, karena mereka tidak mendapatkan cukup makanan dan/atau menderita penyakit, seperti diare, yang menyebabkan penurunan berat badan. Sedang mereka dengan tinggi badan rendah terhadap usia dikenal sebagai *stunting*. Kondisi ini merupakan akibat dari kekurangan gizi kronis. *Stunting* dapat berdampak negatif, setidaknya pada fungsi otak, perkembangan organ, dan sistem kekebalan tubuh anak, serta menghambat mereka mencapai potensi penuhnya. Selanjutnya anak-anak dengan berat badan rendah terhadap usia dikenal sebagai berat badan kurang (*underweight*). Anak yang

kekurangan berat badan dapat mengalami *stunting*, *wasting*, atau keduanya. Itulah empat bentuk kekurangan gizi yang umum sebagaimana disebut di atas (*Malnutrition*, 2024).

Sedang di negara maju sering ditemukan kasus Malnutrisi yang tipe overweight dan obesitas. Keduanya tersebut terjadi ketika seseorang memiliki berat badan yang terlalu berat untuk tinggi badannya. Mereka mempunyai akumulasi lemak yang abnormal atau berlebihan hingga tentu dapat mengganggu kesehatan. Banyak bukti laporan penelitian tentang dampak negatifnya melalui berbagai jalur metabolik-molekuler. Keduanya disebabkan oleh ketidakseimbangan antara energi yang dikonsumsi (terlalu banyak) dan energi yang dikeluarkan (terlalu sedikit). Secara global, sekarang orang-orang cenderung mengonsumsi makanan dan minuman yang lebih padat energi (tinggi gula dan lemak) dan kurang melakukan aktivitas fisik (*Malnutrition*, 2024).

Kondisi malnutrisi demikian tentu berdampak buruk pada aktivitas sehari-hari, yang menyebabkan penurunan kualitas hidup dan fungsi fisik (La Torre *et al.*, 2013). Bahkan pada konteks ini menurut Besora *et al.*, digambarkan bahwa malnutrisi tipe ini adalah suatu penyakit multifaset yang ditandai dengan penurunan lemak tubuh dan/atau massa otot akibat asupan atau penyerapan nutrisi yang tidak memadai (Besora-Moreno *et al.*, 2020). Lebih lanjut, malnutrisi tipe demikian juga dikaitkan dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas akibat berbagai penyakit (Yu *et al.*, 2021). Dalam skala yang lebih luas, rawat inap berulang dan masa inap yang lama akibat malnutrisi setidaknya menimbulkan beban keuangan yang signifikan bagi sistem pelayanan kesehatan (Aloy dos Santos *et al.*, 2023).

Dari sisi demografi, malnutrisi dapat memengaruhi individu dari semua kelompok usia. Namun, lansia (≥ 65 tahun) sangat rentan karena kombinasi faktor risiko (Norman *et al.*, 2021). Hal ini dikuatkan oleh laporan dari Lancet, bahwa malnutrisi umum terjadi pada lansia dan memiliki konsekuensi buruk yang serius. Hal ini dapat dipahami dan bisa terlihat berbagai responsnya, di antaranya:

- ❖ Penyebab malnutrisi biasanya multifaktorial, akibat interaksi antara perubahan fisiologis akibat penuaan, gangguan fisik dan mental, penyakit, pengobatan, lingkungan sosial, dan faktor pola makan.
- ❖ Pembentukan kerangka kerja *Global Leadership Initiative on Malnutrition* (de van der Schueren *et al.*, 2020) untuk diagnosis sindromik malnutrisi. Setelah malnutrisi terkonfirmasi, pencarian yang cermat terhadap penyebab yang mendasarinya diindikasikan.
- ❖ Strategi berbasis pedoman yang efektif tersedia untuk mencegah dan menangani malnutrisi pada lansia.

Sebagaimana dilaporkan oleh La Torre *et al.* (2013), malnutrisi berkontribusi signifikan terhadap penurunan kemampuan fungsional dan kualitas hidup individu, terutama melalui gangguan aktivitas sehari-hari. Dampak malnutrisi terhadap fungsi fisik, termasuk implikasinya terhadap sistem vaskular telah pula diketahui, namun masih memerlukan kajian komprehensif yang menjelaskan mekanisme maupun spektrum gangguan pembuluh darah terkait dengan kondisi malnutrisi.

Laporan *The Lancet* menunjukkan bahwa sekitar seperempat populasi lanjut usia saat ini mengalami malnutrisi atau berada dalam kondisi berisiko malnutrisi (Dent *et al.*, 2023). Kelompok geriatri secara fisiologis telah terpapar proses penuaan alami, termasuk penuaan vaskular, yang dapat dipercepat oleh berbagai faktor, seperti penyakit kronis dan status gizi yang tidak adekuat. Meskipun demikian, kontribusi spesifik malnutrisi sebagai faktor independen terhadap percepatan disfungsi vaskular belum sepenuhnya dipahami.

Beberapa penelitian melaporkan bahwa insidensi *cerebral small vessel disease* (CSVD) meningkat seiring bertambahnya usia (Staals *et al.*, 2014). Namun, keterkaitan antara risiko malnutrisi dan perubahan vaskular, khususnya pada pembuluh darah kecil, masih jarang dibahas secara sistematis. Berangkat dari berbagai hal yang belum sepenuhnya terjawab tersebut, buku ini bertujuan untuk mengeksplorasi dan menyintesis bukti yang ada mengenai hubungan antara malnutrisi dan gangguan

vaskular, serta mengidentifikasi celah pengetahuan yang masih perlu diteliti lebih lanjut.

Arti Penting Studi Dampak Malnutrisi terhadap Sistem Vaskular

Pemahaman tentang dampak malnutrisi terhadap organ vaskular menjadi semakin penting di era modern ini, seiring dengan meningkatnya beban penyakit tidak menular seperti penyakit jantung, stroke, dan hipertensi yang secara langsung berkaitan dengan kesehatan pembuluh darah. Malnutrisi, baik dalam bentuk kekurangan maupun ketidakseimbangan nutrisi, bukan lagi isu terbatas pada negara berkembang atau populasi dengan akses pangan rendah. Saat ini, bentuk malnutrisi tersembunyi, seperti defisiensi mikronutrien atau malnutrisi energi-protein subklinis, juga ditemukan pada masyarakat urban, pasien dengan penyakit kronis, lansia, dan bahkan anak-anak.

Organ vaskular sangat peka terhadap perubahan metabolik dan status gizi. Banyak gangguan vaskular seperti disfungsi endotel, kekakuan arteri, dan mikroangiopati dapat dipicu atau diperparah oleh malnutrisi. Dalam konteks ini, pengabaian terhadap aspek nutrisi dapat menyebabkan keterlambatan diagnosis, pengobatan yang kurang efektif, dan peningkatan beban ekonomi pada sistem kesehatan.

Selain itu, malnutrisi sering menjadi kondisi yang tersembunyi pada pasien rawat inap dan penderita penyakit kronis. Padahal, kondisi ini dapat memperburuk prognosis, memperpanjang waktu penyembuhan, dan meningkatkan risiko komplikasi vaskular. Perpaduan semua itu tentu berujung pada peningkatan *morbidity* dan *mortality*. Oleh karena itu, pendekatan gizi klinis harus menjadi bagian integral dari evaluasi dan manajemen pasien, khususnya pada kelompok berisiko tinggi.

Dari sudut pandang kesehatan masyarakat, mempelajari keterkaitan ini juga membantu perumusan kebijakan pangan dan gizi yang lebih efektif, serta pengembangan intervensi berbasis komunitas untuk mencegah semua risiko medik yang tidak diinginkan, termasuk kerusakan

vaskular sejak dini. Dengan meningkatnya prevalensi penyakit vaskular global, riset, dan edukasi mengenai peran nutrisi menjadi investasi penting dalam upaya promotif dan preventif jangka panjang.

Malnutrisi dalam Konteks Medis dan Gizi Klinis

Hubungan Penyakit dan Malnutrisi

Saat kondisi kesehatan tubuh terganggu, cepat atau lambat akan terjadi paparan risiko ancaman utama terhadap asupan dan status gizi (misal, malnutrisi terkait penyakit). Hal ini dapat terjadi pada setiap orang, terutama pada lansia lebih tua yang memiliki kerentanan penyakit baik dalam bentuk akut maupun kronis dengan prevalensi lebih tinggi dibandingkan lansia lebih muda. Lansia tersebut akan mengalami gangguan nafsu makan. Di satu sisi tubuhnya membutuhkan energi dan nutrisi ekstra, namun di sisi lain terjadi gangguan faal seperti gangguan fungsi sistem pencernaan, terutama gangguan penyerapan nutrisi akibat terpapar sitokin inflamasi.

Kondisi ini tidak memandang negara manapun, termasuk negara maju. Dalam kumpulan data besar pasien geriatri yang dirawat di rumah sakit dari lima negara Eropa, dilaporkan terbukti ada peningkatan tingkat keparahan inflamasi dikaitkan dengan penurunan asupan makanan (Cruz-Jentoft & Volkert, 2025). Kondisi anoreksia perioperatif pun merupakan faktor risiko lain yang relevan tetapi sering diabaikan untuk malnutrisi dan luaran bedah yang buruk pada pasien lansia (Stretton *et al.*, 2025). Puasa yang berkepanjangan sebelum pemeriksaan dan operasi dapat memicu perkembangan malnutrisi pada pasien yang dirawat di rumah sakit.

Hal yang lebih tidak disadari adalah malnutrisi terkait penyakit ternyata kurang terdiagnosis dan kurang diobati pada semua usia, tetapi khususnya relevan pada lansia dengan berbagai kondisi kronis. Ini sebuah fakta yang mendorong Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) untuk mengeluarkan seruan untuk bertindak (2023) (World Health Organization, 2025).

Mekanisme yang menyebabkan berbagai penyakit kronis penyebab malnutrisi sangat banyak dan masih belum sepenuhnya dipahami, terutama pada kondisi inflamasi, ketika malnutrisi berkaitan dengan kaheksia. Setiap kondisi dapat memengaruhi nutrisi melalui jalur yang berbeda (misalnya, inflamasi, gangguan metabolisme-hormonal, nafsu makan, dan pengobatan).

Hubungan antara berbagai kondisi kesehatan dan malnutrisi kemungkinan merupakan jalur dua arah, karena malnutrisi meningkatkan risiko pasien terhadap perkembangan masalah kesehatan tambahan. Inflamasi merujuk pada suatu kondisi inflamasi kronis tingkat rendah yang berkaitan dengan penuaan dan dipengaruhi oleh pola makan seumur hidup, dapat termodulasi oleh nafsu makan, rasa, metabolisme protein, dan respons terhadap intervensi nutrisi. Sebagian besar obat memiliki setidaknya satu efek samping gastrointestinal (misalnya, penurunan nafsu makan, gangguan sensorik, mual, konstipasi, atau xerostomia) yang dapat mengurangi asupan makanan. Polifarmasi juga dapat berdampak buruk pada bioavailabilitas nutrisi. Risiko defisiensi nutrisi terkait obat umumnya meningkat seiring dengan jumlah obat dan durasi penggunaan. Itulah contoh kondisi malnutrisi dalam konteks medik.

Selanjutnya, malnutrisi, dalam konteks medis dan gizi klinis, merujuk pada kondisi ketidakseimbangan antara asupan nutrisi dengan kebutuhan tubuh untuk mempertahankan kesehatan, pertumbuhan, dan fungsi fisiologis yang optimal. Istilah ini mencakup baik kekurangan gizi (*undernutrition*) maupun kelebihan gizi (*overnutrition*), walau dalam praktik klinis, malnutrisi lebih sering dikaitkan dengan kondisi defisiensi nutrisi. Menurut definisi dari World Health Organization (WHO) (Cleveland Clinic, 2022; World Health Organization, 2025), dan *Global Leadership Initiative on Malnutrition* (GLIM) (Cederholm *et al.*, 2019), malnutrisi terjadi ketika tubuh tidak menerima cukup energi, protein, atau mikronutrien yang dibutuhkan untuk mendukung fungsi tubuh normal, perbaikan jaringan, dan respons imun.

Dalam praktik gizi klinis, malnutrisi tidak hanya dinilai berdasarkan berat badan atau indeks massa tubuh (IMT), tetapi juga melalui parameter

seperti kehilangan massa otot, status inflamasi, asupan makanan, dan kapasitas fungsional. Malnutrisi dapat bersifat akut atau kronis, dan dampaknya bisa ringan hingga berat, tergantung tingkat kekurangan nutrisi dan durasi terjadinya. Namun kondisi ini sering ditemukan pada pasien dengan penyakit kronis, infeksi berkepanjangan, gangguan gastro-intestinal, kanker, atau setelah prosedur medis yang membatasi asupan nutrisi (Cederholm *et al.*, 2017; Maastricht UMC, 2025).

Pentingnya mengenali malnutrisi dalam konteks klinis terletak pada implikasinya yang luas terhadap proses penyembuhan, risiko komplikasi, dan mortalitas. Oleh karena itu, deteksi dini dan intervensi nutrisi yang tepat merupakan bagian integral dari perawatan pasien secara menyeluruh, terutama pada populasi rentan seperti lansia, anak-anak, dan pasien rawat inap.

Prevalensi Global dan Nasional

Malnutrisi tetap menjadi tantangan kesehatan masyarakat yang signifikan, baik secara global maupun nasional. Menurut data Global Nutrition Report dan *World Health Organization* (WHO), lebih dari 820 juta orang di dunia mengalami kekurangan gizi kronis, dan sekitar 45 juta anak di bawah usia lima tahun mengalami *wasting* (berat badan rendah terhadap tinggi badan), suatu indikator malnutrisi akut. Di sisi lain, lebih dari 2 miliar orang mengalami defisiensi mikronutrien, suatu bentuk malnutrisi tersembunyi yang sering tidak terdiagnosis namun berdampak serius terhadap kesehatan, produktivitas, dan perkembangan kognitif (World Health Organization, 2025).

Fenomena *triple burden of malnutrition*, yaitu kekurangan gizi, kelebihan berat badan/obesitas, dan defisiensi mikronutrien yang terjadi secara bersamaan, semakin umum, terutama di negara-negara berpendapatan menengah dan rendah (Prentice, 2023). Faktor-faktor seperti transisi pola makan, urbanisasi cepat, serta ketimpangan akses terhadap pangan bergizi menjadi penyebab utama meningkatnya kompleksitas masalah malnutrisi.

Di Indonesia, berdasarkan Survei Status Gizi Indonesia (SSGI) 2022, prevalensi *stunting* pada anak-anak mencapai 21,6%, *wasting* sebesar 7,7%, dan *underweight* sebesar 17% (Munira, 2023). Meskipun tren menunjukkan penurunan, angka ini masih jauh dari target strategis nasional dan global. Selain itu, kelompok usia lanjut, pasien rawat inap, serta individu dengan penyakit kronis juga menunjukkan prevalensi malnutrisi yang tinggi, meskipun sering tidak terdeteksi secara sistematis (Sanjaya *et al.*, 2024).

Pentingnya memahami prevalensi ini bukan hanya untuk menggambarkan skala masalah, tetapi juga untuk merancang intervensi berbasis bukti yang dapat mencegah komplikasi jangka panjang, termasuk dampaknya terhadap sistem vaskular dan penyakit kardiometabolik.

Klasifikasi Malnutrisi Makronutrien dan Mikronutrien

Malnutrisi secara umum diklasifikasikan ke dalam dua bentuk utama: malnutrisi makronutrien dan malnutrisi mikronutrien. Keduanya mencerminkan ketidakseimbangan antara kebutuhan tubuh dengan asupan nutrisi yang tersedia, dan masing-masing memiliki dampak fisiologis yang berbeda.

Malnutrisi makronutrien mengacu pada kekurangan asupan energi, protein, dan lemak, yaitu nutrisi yang dibutuhkan dalam jumlah besar untuk mempertahankan fungsi tubuh, pertumbuhan, dan metabolisme. Bentuk paling umum dari malnutrisi makronutrien adalah kwashiorkor (defisiensi protein dengan asupan energi yang relatif cukup) dan marasmus (defisiensi energi dan protein secara keseluruhan) (Pham *et al.*, 2021). Pada kondisi klinis, istilah malnutrisi energi-protein (MEP) digunakan untuk menggambarkan spektrum gangguan yang melibatkan penurunan berat badan, kehilangan massa otot, lemak tubuh, serta gangguan imunitas (Marshall, 2016). Malnutrisi protein sejak dini menyebabkan gangguan kardiovaskular jangka panjang, termasuk peningkatan tekanan darah, denyut jantung, dan aktivitas simpatik. Efeknya bisa berasal dari pembatasan protein selama masa kehamilan, menyusui, atau periode

pasca penyapihan. Dilaporkan selanjutnya terdapat hubungan yang kuat antara berat badan lahir rendah (seringkali merupakan indikator kesehatan dan nutrisi janin) dan peningkatan insiden hipertensi di masa dewasa. Diet rendah protein eksperimental pada tikus selama masa perkembangan secara konsisten menyebabkan peningkatan tekanan darah. Selain itu, malnutrisi juga berdampak terhadap regulasi otonom dan neuroplastisitas (Silva *et al.*, 2015). Namun, mekanisme patofisiologis yang mendasarinya secara jelas masih dalam penyelidikan. Jelasnya sejauh mana pemahaman tentang perubahan kardiovaskular yang disebabkan oleh malnutrisi protein dengan mencakup dua hal: memahami mekanisme yang mengendalikan tekanan darah (TD) dalam kondisi nutrisi ini, dan mencari perubahan yang mendahului perubahan TD dan variabel lain yang memengaruhi homeostasis kardiovaskular.

Malnutrisi mikronutrien, di sisi lain, terjadi akibat kekurangan vitamin dan mineral esensial yang dibutuhkan tubuh dalam jumlah kecil tetapi memiliki peran vital dalam berbagai proses biokimia dan fisiologis. Contoh umum termasuk defisiensi zat besi (menyebabkan anemia), vitamin A (gangguan penglihatan), vitamin D (gangguan metabolisme kalsium dan kesehatan tulang), serta vitamin B-kompleks, zinc, dan selenium yang berperan dalam sistem saraf, imunitas, dan integritas jaringan.

Klasifikasi malnutrisi juga dapat dilihat berdasarkan durasi dan etiologi. Berdasarkan waktu, malnutrisi dibagi menjadi akut dan kronis. Sementara itu, menurut penyebabnya, malnutrisi dapat dibedakan menjadi primer (akibat asupan tidak adekuat) dan sekunder (disebabkan oleh kondisi medis seperti kanker, penyakit kronis, di antaranya penyakit ginjal kronis, infeksi kronis, atau gangguan pencernaan). Pemahaman klasifikasi ini penting untuk menentukan pendekatan diagnosis, pencegahan, dan intervensi gizi yang tepat dalam praktik klinis dan kesehatan masyarakat.

Peran Status Gizi terhadap Integritas Sistem Vaskular

Terdapat hubungan antara risiko malnutrisi dan CSVD serta penanda pencitraannya. Hasilnya menunjukkan bahwa individu yang berisiko

malnutrisi menunjukkan CSVD yang lebih parah dibandingkan dengan mereka yang tidak berisiko. Lebih lanjut, peningkatan risiko malnutrisi berkorelasi dengan peningkatan keparahan penanda pencitraan CSVD, bahkan setelah disesuaikan dengan variabel perancu (J. Liu *et al.*, 2025).

Masih sedikit penelitian tentang hubungan antara risiko malnutrisi atau malnutrisi dengan CSVD, dan hanya sedikit penelitian tentang *White Matter Hyperintensities* (WMH), yaitu lesi hiperintensitas substansia putih pada MRI, salah satu penanda CSVD, yang telah dilaporkan (de van der Schueren *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2025).

Berdasarkan penilaian *Geriatric Nutritional Risk Index* (GNRI), yaitu indeks untuk menilai risiko malnutrisi pada populasi lanjut usia, dan *Controlling Nutritional Status* (CONUT), yaitu sistem skor untuk menilai status nutrisi berdasarkan parameter laboratorium (albumin, limfosit, total kolesterol), risiko malnutrisi berkaitan dengan CSVD dan penanda pencitraan umumnya, yang menunjukkan bahwa malnutrisi mungkin merupakan faktor risiko potensial untuk CSVD. Namun, mekanisme yang mendasari hubungan ini masih belum jelas.

Penelitian lainnya juga melaporkan adanya interaksi kompleks antara malnutrisi, inflamasi, dan stres oksidatif. Patogenesis melibatkan inflamasi dan stres oksidatif (Low *et al.*, 2019) yang menunjukkan bahwa malnutrisi dapat memperburuk perkembangan CSVD melalui mekanisme ini. Skor GNRI dan CONUT juga memasukkan serum albumin sebagai indikator. Albumin merupakan protein penting yang memengaruhi fungsi fisiologis sistem peredaran darah dan memiliki karakteristik fisiologis seperti antiinflamasi, antioksidasi, dan antitrombosis (Manolis *et al.*, 2022). Lebih lanjut, kadar albumin juga berkaitan erat dengan penyakit kardiovaskular dan serebrovaskular (Bucci *et al.*, 2024; Chien *et al.*, 2017). Albumin berperan penting dalam menjaga stabilitas membran kapiler dan keseimbangan cairan (Arques & Ambrosi, 2011) serta memberikan efek protektif terhadap disfungsi endotel yang disebabkan oleh inflamasi dan stres oksidatif (Arques, 2020). Mengingat disfungsi endotel pada pembuluh darah kecil merupakan faktor signifikan dalam patogenesis CSVD (Arques, 2020), hal ini dapat menjelaskan lebih lanjut hubungan

antara risiko malnutrisi, sebagaimana dinilai oleh GNRI dan CONUT, dan CSVD. Penjelasan ini menggambarkan betapa pentingnya status gizi terhadap integritas sistem vaskular.

Analisis lebih lanjut menunjukkan bahwa risiko malnutrisi yang didefinisikan oleh CONUT berkaitan dengan *Periventricular White Matter Hyperintensity* (PWMH) tetapi tidak dengan *Deep White Matter Hyperintensity* (DWMH). Sebaliknya, risiko malnutrisi yang didefinisikan oleh GNRI berkaitan dengan PWMH dan DWMH. Perbedaan ini terutama disebabkan oleh penyertaan indikator yang berbeda dalam kedua sistem penilaian. Secara spesifik, pengukuran limfosit dan kolesterol dimasukkan dalam skor CONUT. Inflamasi berkaitan dengan PWMH tetapi tidak dengan DWMH, sementara limfosit sebagai penanda inflamasi dapat berkontribusi terhadap perbedaan ini. PWMH lebih dipengaruhi oleh hipotensi, hipoperfusi, dan atrofi, sedangkan DWMH lebih rentan terhadap arteriolosklerosis. Kolesterol memainkan peran penting dalam pembentukan dan pemeliharaan sinapsis baru di sistem saraf pusat dan membantu melindungi jaringan otak dari hipoksia setelah iskemia serebral. Oleh karena itu, kolesterol rendah dapat meringankan DWMH dan memperparah PWMH. Hubungan antara skor CONUT yang lebih tinggi dan kadar kolesterol yang lebih rendah dapat menjelaskan mengapa CONUT berkaitan dengan PWMH, bukan DWMH (J. Liu *et al.*, 2025; Zhuang *et al.*, 2025).

Terlihat adanya hubungan antara risiko malnutrisi, yang diukur dengan indeks nutrisi objektif GNRI dan CONUT, dengan CSVD beserta penanda pencitraan umumnya. Ini menunjukkan bahwa intervensi nutrisi dapat mencegah progresi CSVD. Lebih lanjut, hal ini menggarisbawahi potensi penggunaan penanda pencitraan CSVD sebagai indikator untuk menilai risiko malnutrisi. Oleh karena itu, skrining rutin untuk malnutrisi perlu dipertimbangkan dalam pengaturan klinis di mana pasien datang dengan CSVD. Diharapkan agar penyedia layanan kesehatan menerapkan penilaian nutrisi dan mengembangkan strategi intervensi yang terarah, seperti modifikasi pola makan atau suplemen nutrisi, untuk mengatasi risiko yang teridentifikasi. Penelitian di masa mendatang sebaiknya

berfokus pada evaluasi efektivitas intervensi ini terhadap luaran klinis pasien dengan CSVD.

Struktur dan Fungsi Pembuluh Darah dalam Mendukung Sistem Tubuh

Pembuluh darah adalah komponen vital dari sistem kardiovaskular yang berfungsi sebagai jalur distribusi utama untuk darah, oksigen, nutrisi, hormon, dan produk metabolik, baik anabolik maupun katabolik, ke seluruh jaringan tubuh. Struktur pembuluh darah yang kompleks dan beragam secara anatomi dirancang untuk mengakomodasi fungsinya yang spesifik di berbagai tingkat sirkulasi.

Secara umum, dinding pembuluh darah terdiri atas tiga lapisan utama. Pertama adalah tunica intima, yaitu lapisan terdalam yang dilapisi oleh sel endotel. Endotelium memainkan peran kunci dalam regulasi tonus vaskular, koagulasi, adhesi leukosit, dan permeabilitas kapiler. Kedua, tunica media, yaitu lapisan tengah yang terdiri atas otot polos dan serat elastin. Struktur ini memberikan kemampuan kontraksi dan relaksasi, memungkinkan pembuluh darah menyesuaikan diameter untuk mengatur aliran darah dan tekanan. Ketiga, tunica adventitia, yaitu lapisan terluar yang terdiri atas jaringan ikat dan pembuluh darah kecil (vasa vasorum) yang menyuplai nutrisi ke dinding pembuluh besar.

Fungsi utama pembuluh darah meliputi, pertama, fungsi sebagai alat transportasi. Pembuluh darah menyalurkan darah kaya oksigen dan nutrisi ke jaringan (melalui arteri) serta mengembalikan darah terdeoksigenasi ke jantung (melalui vena). Selain itu, pembuluh darah berfungsi dalam regulasi tekanan darah. Arteri dan arteriola dapat berkontraksi atau berdilatasi untuk menyesuaikan tekanan dan distribusi darah. Kemudian, ia berfungsi pula dalam pertukaran metabolit. Di kapiler, terjadi pertukaran oksigen, karbon dioksida, glukosa, asam amino, dan limbah sel. Di samping itu, terdapat pula fungsi imunologis dan inflamasi. Pembuluh darah berperan sebagai jalur migrasi sel imun dan mediator inflamasi saat terjadi infeksi atau cedera. Pembuluh darah juga berfungsi dalam homeostasis dan hemostasis. Sel endotel membantu

menjaga keseimbangan antara vasodilatasi dan vasokonstriksi, serta antara pembekuan dan fibrinolisis. Ketidakseimbangan fungsi struktur ini akibat faktor gizi, metabolik, atau inflamasi dapat memicu gangguan vaskular sistemik yang berdampak pada hampir seluruh organ tubuh.

Konsep Organ Vaskular dan Fungsi Endotelium

Secara fisiologi, organ vaskular merujuk pada struktur atau bagian tubuh yang secara fungsional dan anatomis tersusun atas komponen pembuluh darah serta berperan langsung dalam transportasi darah, oksigen, zat gizi, hormon, dan produk metabolik ke seluruh jaringan tubuh. Meskipun sistem vaskular bukan organ tunggal, ia dianggap sebagai sistem organ kompleks yang terdiri atas arteri, vena, kapiler, serta jaringan penunjang seperti endotelium dan otot polos vaskular. Keseluruhan sistem ini bekerja secara terintegrasi untuk menjaga homeostasis, tekanan darah, perfusi jaringan, dan keseimbangan metabolik.

Organ-organ vaskular utama meliputi: Pertama, jantung. Meskipun secara teknis merupakan organ kardiovaskular, jantung bertindak sebagai pompa utama yang menggerakkan aliran darah ke seluruh pembuluh vaskular. Kedua, arteri dan arteriola, yaitu pembuluh darah yang membawa darah beroksigen dari jantung ke jaringan tubuh. Arteri memiliki dinding tebal dan elastis untuk menahan tekanan tinggi. Kemudian, vena dan venula, yaitu pembuluh darah yang membawa darah terdeoksigenasi kembali ke jantung. Vena dilengkapi katup untuk mencegah aliran balik. Selanjutnya adalah kapiler, yaitu pembuluh darah mikroskopik dengan dinding sangat tipis, tempat terjadinya pertukaran oksigen, nutrisi, dan zat buangan antara darah dan jaringan. Berikutnya adalah endotelium vaskular, yaitu lapisan sel tipis yang melapisi bagian dalam semua pembuluh darah. Ia berperan penting dalam regulasi tonus pembuluh darah, hemostasis, inflamasi, dan angiogenesis. Organ-organ vaskular juga mencakup struktur mikro seperti pleksus kapiler di ginjal, retina, otak, dan jantung, yang sangat sensitif terhadap perubahan nutrisi dan status metabolik.

Fungsi optimal dari sistem vaskular sangat penting untuk mendukung fungsi seluruh organ tubuh. Gangguan pada pembuluh darah, baik dalam bentuk kekakuan arteri, disfungsi endotel, atau penyumbatan mikro, dapat menimbulkan konsekuensi serius seperti hipertensi, stroke, penyakit jantung koroner, dan gagal ginjal. Dengan demikian, menjaga integritas organ vaskular sangat bergantung pada banyak faktor, termasuk status gizi individu.

Bab 2

Mekanisme Keterkaitan Antara Malnutrisi dan Kerusakan Vaskular

Status Nutrisi dan Integritas Sistem Vaskular

Status nutrisi memiliki pengaruh langsung dan tidak langsung terhadap integritas sistem vaskular. Nutrisi yang adekuat menyediakan komponen penting bagi struktur pembuluh darah, seperti asam amino untuk sintesis protein struktural, vitamin C untuk produksi kolagen, serta berbagai mikronutrien yang berperan dalam regulasi fungsi endotel, sistem antioksidan, dan mekanisme inflamasi. Ketika tubuh mengalami defisiensi nutrisi, baik dalam bentuk malnutrisi makronutrien maupun mikronutrien, berbagai proses fisiologis yang menjaga kesehatan vaskular akan terganggu.

Sebagai contoh, malnutrisi protein-energi dapat menyebabkan penurunan massa otot polos vaskular dan mengurangi elastisitas pembuluh darah, yang pada akhirnya memperburuk perfusi jaringan. Defisiensi mikronutrien tertentu seperti vitamin B-kompleks (B6, B12, folat) berkaitan erat dengan peningkatan kadar homosistein, suatu zat yang bersifat aterogenik dan merusak endotelium. Begitu pula, kekurangan antioksidan alami seperti vitamin E, C, selenium, dan zinc akan meningkatkan kerentanan pembuluh darah terhadap stres oksidatif.

Inflamasi kronis tingkat rendah, yang sering muncul akibat malnutrisi, juga mempercepat kerusakan endotel dan mendukung terbentuknya plak aterosklerotik. Di sisi lain, nutrisi optimal berperan sebagai faktor protektif terhadap disfungsi vaskular dengan mendukung regenerasi endotel, menjaga tekanan darah, dan menghambat proses trombosis.

Oleh karena itu, hubungan antara nutrisi dan vaskularisasi bersifat timbal balik dan sangat penting dalam menjaga kesehatan sistemik. Gangguan nutrisi tidak hanya memperburuk kondisi vaskular yang sudah ada, tetapi juga dapat menjadi faktor risiko primer bagi munculnya penyakit vaskular di kemudian hari. Pendekatan nutrisi yang tepat menjadi salah satu pilar utama dalam strategi pencegahan dan manajemen penyakit kardiovaskular. Ringkasan mekanisme keterkaitan malnutrisi dan gangguan kesehatan vaskular dapat dilihat pada Tabel 2.1.

Tabel 2.1 Mekanisme keterkaitan malnutrisi dan gangguan kesehatan vaskular.

No	Aspek	Mekanisme Utama Malnutrisi → Kerusakan Vaskular	Konsekuensi pada Sistem Vaskular	Dampak Klinis Utama
1	Status nutrisi & integritas vaskular	↓ protein → ↓ kolagen/elastin; ↓ Vit C/E, Zn, Se → ↓ antioksidan; ↑ homosistein (↓ B6/B12/folat)	Endotel rusak, elastisitas ↓, perfusi ↓	Aterosklerosis, hipertensi, gangguan penyembuhan
2	Stres oksidatif	↓ Vit C/E, Se, Zn → ↓ SOD/GPx; ↑ ROS dari Nox, mitokondria → ox-LDL, ↓ NO, aktivasi NF-κB	Disfungsi endotel, oksidasi lipid membran, apoptosis sel endotel & SMC	Plak aterosklerotik ↑, infark miokard, strok
3	Inflamasi kronis & malnutrisi protein	↓ protein → “leaky gut”, ↑ LPS → sistemik inflamasi; ↓ fungsi imun → ↑ sitokin (TNF-α, IL-6)	Lingkar setan malnutrisi– inflamasi (MICS)	Sarkopenia, frailty, mortalitas ↑
4	Disregulasi sistem imun	↓ Zn, Vit A/D, protein → ↓ limfosit T/NK, ↑ sitokin pro- inflamasi → aktivasi NF-κB → DAMPs	Infiltrasi leukosit ke dinding vaskular, plak aterosklerotik	Penebalan intima- media, kekakuan arteri
5	Pembentukan & ketidakstabilan plak	↓ Vit C/E, Zn → ox-LDL ↑ → foam cells; ↓ protein/Vit C → fibrous cap tipis; ↑ homosistein	Plaque rupture ↑, trombus	Infark miokard akut, strok

No	Aspek	Mekanisme Utama Malnutrisi → Kerusakan Vaskular	Konsekuensi pada Sistem Vaskular	Dampak Klinis Utama
6	Remodeling & kekakuan vaskular	↓ protein → ↓ kolagen/elastin; ↓ Vit C/D, Mg → ↑ MMPs, fibrosis	Kekakuan arteri ↑, afterload jantung ↑	Hipertensi, gagal jantung, kerusakan organ target
7	Angiogenesis & regenerasi vaskular	↓ protein → ↓ VEGF/PDGF; ↓ Vit C, Zn, Cu → ↓ kolagen & SOD → EPC ↓	Penyembuhan luka lambat, iskemia kronis	Ulkus kronis, gangguan vaskular perifer
8	Kerusakan mikro & makrovaskular	Mikro: ↓ angiogenesis, leaky capillary; Makro: aterosklerosis, kekakuan arteri	Gangguan perfusi jaringan + plak besar	Retinopati, nefropati, PAD, strok
9	Penurunan jumlah & fungsi EPC	↓ arginin, BH4, Vit C/folat/Zn → ↓ NO; stres oksidatif → apoptosis EPC	↓ reparasi endotel	Kardiovaskular event ↑
10	Malnutrisi & ginjal	↓ protein → hipoksia ginjal, ↑ IL-6/TNF- α /TGF- β → inflamasi & fibrosis ginjal	Kalsifikasi vaskular, CKD progresif	Mortalitas CV pada CKD ↑
11	Malnutrisi maternal (DOHaD)	Kekurangan/kelebihan nutrisi ibu → programming janin (<i>thrifty phenotype</i> , epigenetik)	Rentan obesitas, hipertensi, aterosklerosis dini	Penyakit vaskular prematur pada keturunan

Stres Oksidatif dan Perburukan Fungsi Pembuluh Darah

Stres oksidatif terjadi ketika terdapat kelebihan spesies oksigen reaktif (ROS/radikal bebas) yang membebani mekanisme pertahanan antioksidan alami tubuh. Dalam banyak proses kimia dan biologi, ROS biasanya terbentuk sebagai molekul, ion, atau radikal, seperti hidrogen peroksida (H₂O₂), singlet oxygen (1O₂), *hydroxyl radical* (•OH), *hydroperoxyl radical* (HOO•), superoxide radical (•O₂⁻), *hypochlorite ion* (ClO⁻), atau peroxyxynitrite (ONOO⁻) (Lushchak, 2014). Bergantung pada jenisnya, ROS dapat memainkan peran yang sangat berbeda, berpartisipasi dalam banyak proses penting dan bereaksi dengan berbagai molekul target. Dalam proses biologis dan biokimia, ROS merupakan produk alami metabolisme oksigen, yang memainkan peran kunci dalam transduksi sinyal sel dan homeostasis. Di bawah tekanan lingkungan, peningkatan kadar ROS yang drastis dapat menyebabkan stres oksidatif, yang menyebabkan kerusakan

sel atau memicu berbagai penyakit, termasuk gangguan neurologis, penyakit kardiovaskular, atau berbagai jenis inflamasi dan kanker. Lebih jauh lagi, berkat reaktivitasnya yang tinggi, ROS terlibat dalam banyak proses (foto)kimia dengan segala bentuknya tergantung kapasitas aplikasi teknologi modern (Vitiello *et al.*, 2021).

ROS adalah singkatan dari *Reactive Oxygen Species*, yaitu molekul dan ion yang mengandung oksigen dan sifatnya sangat reaktif sekali serta dapat menyebabkan kerusakan yang meliputi seperti: sel, DNA, protein, dan lipid. Secara natural, ROS ini diproduksi selama metabolisme sel normal yang dimaksudkan untuk komunikasi molekuler, tetapi itu juga dapat merupakan produk sampingan dari stres lingkungan, yang menyebabkan kondisi yang dikenal sebagai stres oksidatif. Meskipun dapat membahayakan (jika melebihi rentang yang ditentukan alam), ROS juga berperan penting dalam pensinyalan dan homeostasis sel. Pada kasus Stres oksidatif dan perburukan fungsi pembuluh darah, stres oksidatifnya yang merupakan bagian dari ROS, punya sifat yang sama. Bedanya hanya dalam kontekstual di mana stres oksidatif mencerminkan kondisi ketidakseimbangan antara produksi spesies oksigen reaktif (*reactive oxygen species*/ROS) dengan kemampuan sistem antioksidan tubuh untuk menetralkannya. Pada individu dengan malnutrisi, kondisi ini sering ditemukan dan menjadi salah satu mekanisme utama yang mempercepat kerusakan pembuluh darah. Mengacu konsep biokimia, ROS merupakan bentuk molekul reaktif, yang terdiri atas satu atom oksigen yang terikat pada satu atom hidrogen. Gugus ini kemudian terikat pada atom lain (biasanya atom karbon dalam molekul organik) untuk membentuk senyawa yang lebih besar, seperti alkohol (R-OH). Atom oksigen dalam gugus ini biasanya membentuk dua ikatan (satu dengan H, satu dengan atom lainnya) untuk mencapai stabilitas. Dalam biologi termasuk ilmu kedokteran, ada berbagai jenis umum ROS termasuk anion superoksida (O_2^-), H_2O_2 : hidrogen peroksida, OH: radikal hidroksil, satu atas O_2 bawah: oksigen singlet. Mereka, ROS, adalah produk sampingan alami dari metabolisme oksigen, terutama selama proses seperti rantai transpor elektron dalam mitokondria. Jalur ini melalui proses metabolisme.

Ada lagi dari proses enzimatik, di mana ROS dihasilkan oleh berbagai enzim, seperti yang terlibat dalam respons inflamasi atau pemecahan molekul lainnya. Itulah setidaknya pemahaman dari Stres oksidatif dan contoh dampaknya. Selanjutnya dampak ini diamati dari sisi dampak malnutrisi terhadap kerusakan sel.

Lebih lanjut dikatakan oleh Zewen Liu bahwa malnutrisi menyebabkan stres oksidatif dengan mengganggu keseimbangan antioksidan dan radikal bebas dalam tubuh yang mengakibatkan kerusakan sel. Defisiensi nutrisi yang parah dapat meningkatkan radikal bebas dan merusak komponen seluler seperti DNA, protein, dan lipid. Sebaliknya, malnutrisi juga dapat mengganggu kemampuan tubuh untuk memproduksi antioksidan, sehingga tubuh lebih rentan terhadap kerusakan, baik dari proses metabolisme internal maupun faktor eksternal (Z. Liu *et al.*, 2018).

Malnutrisi menyebabkan penurunan asupan zat gizi antioksidan esensial seperti vitamin C, vitamin E, selenium, dan zinc. Zat-zat ini berperan penting dalam sistem pertahanan tubuh terhadap ROS. Vitamin C dan E, misalnya, merupakan antioksidan kuat yang bekerja di fase larut air dan larut lemak, sementara selenium dan zinc diperlukan sebagai kofaktor enzim antioksidan seperti *glutathione peroxidase* dan *superoxide dismutase*. Ketika asupan zat ini menurun secara kronis, akumulasi ROS tidak dapat dicegah, dan ini berdampak langsung pada struktur serta fungsi endotel pembuluh darah. Hal ini diperparah dengan ROS yang berlebihan yang dihasilkan dalam sel-sel vaskular dari pelepasan NAD(P)H oksidase (Nox), pelepasan oksida nitrat sintase (NOS), dan mitokondria, yang akhirnya menyebabkan peningkatan proses oksidasi berbagai unsur kimia tubuh termasuk LDL menjadi LDL teroksidasi (ox-LDL) (Ambrose & Barua, 2004; Madamanchi *et al.*, 2005).

Stres oksidatif merusak lapisan endotel melalui berbagai cara. Pertama, ROS mengoksidasi lipid membran, protein struktural, dan DNA sel endotel, yang menyebabkan disfungsi dan kematian sel. Kedua, ROS mengganggu aktivitas eNOS (enzim yang memproduksi nitric oxide), menyebabkan berkurangnya NO yang penting untuk vasodilatasi. Ketika kadar NO menurun, pembuluh darah menjadi lebih kaku, tekanan darah

meningkat, dan aliran darah menjadi tidak optimal. Ketiga, stres oksidatif memperkuat respons inflamasi melalui aktivasi jalur sinyal seperti NF- κ B, yang menginduksi ekspresi molekul adhesi sel endotel (ICAM-1, VCAM-1) dan mempercepat rekrutmen sel-sel inflamasi ke dinding pembuluh.

Dalam jangka panjang, stres oksidatif mempercepat pembentukan plak aterosklerotik dan meningkatkan risiko kejadian vaskular seperti infark miokard dan stroke. Pada anak-anak dan remaja dengan malnutrisi kronis, kerusakan vaskular akibat stres oksidatif bahkan dapat mengganggu perkembangan sistem kardiovaskular secara permanen.

Dengan demikian, stres oksidatif berperan sebagai penghubung utama antara malnutrisi dan disfungsi vaskular. Pencegahan dan perbaikan malnutrisi melalui intervensi nutrisi yang memperkaya antioksidan menjadi strategi penting untuk melindungi integritas pembuluh darah dan mencegah progresivitas penyakit vaskular yang diakibatkannya.

Inflamasi Kronis dan Malnutrisi Protein

Dengan prinsip ketika ada stres lingkungan, yang mana ini menyebabkan kondisi yang dikenal sebagai stres oksidatif, maka homeostasis akan terguncang secara bervariasi derajat responsnya. Ketika stres lingkungan membuat respons tubuh kedodoran, ROS ini tidak bisa diimbangi dengan anti ROS tubuh hingga tubuh dalam keadaan bahaya laten dan ketika itu terjadi maka yang dominan homeostenosisnya (proses penuaan dipercepat). Kondisi ini dikenal dengan kondisi inflamasi akibat dampak ROS yang merusak sel tubuh. Secara harfiah, Inflamasi sendiri merujuk suatu proses pensinyalan dari sistem imun tubuh sebagai bentuk pertahanan diri terhadap adanya antigen yang dianggap berbahaya oleh tubuh maupun suatu bentuk penyembuhan dan perbaikan terhadap jaringan yang rusak (Chen *et al.*, 2018; Kumar *et al.*, 2013). Respons inflamasi ini dapat diamati secara kasat mata dengan adanya tanda klinis seperti: tumor, rubor, calor, dolor, dan penurunan fungsi. Bila ditinjau pada masing-masing organ yang terekspos pada proses ini, perubahan struktur pada tiap jaringan bisa diamati secara mikroskopis dengan adanya fibrosis, sklerosis, atau

nekrosis yang memberikan pula perubahan fungsi dari organ tersebut (Santoso *et al.*, 2019; Stone & Basit, 2019).

Secara fisiologis, inflamasi dapat dicetuskan oleh beberapa penyebab seperti paparan mekanik (tekanan), kimia, radiasi, dan ikatan antigen dan antibodi yang biasa terjadi pada kasus infeksi maupun autoimun (Chen *et al.*, 2018; Kumar *et al.*, 2013; Stone & Basit, 2019). Penyebab-penyebab tersebut telah sejak lama dilaporkan memicu terjadinya suatu inflamasi, namun terdapat mekanisme lain penginduksi suatu inflamasi yang masih jarang dilaporkan yaitu malnutrisi yang berkepanjangan khususnya malnutrisi protein (Benabe & Martinez-Maldonado, 1998; Grover & Ee, 2009; Santoso *et al.*, 2019). Malnutrisi bentuk ini, apalagi jangka panjang sekali, bukti ilmiah nya tidak sebanyak dari laporan penelitian tentang Malnutrisi yang merujuk kelebihan nutrisi seperti pada *overweight*-obesitas. Maka dari itu, ke depan ini menjadi peluang banyak untuk para peneliti untuk menyajikan laporan ilmiah berbasis bukti yang berkualitas tinggi mengenai dampak malnutrisi tipe undernutrisi. Merujuk apa yang dikatakan oleh Vitiello *et al.*, 2021) ketika di bawah tekanan lingkungan, maka peningkatan dramatis dalam tingkat ROS dapat menyebabkan stres oksidatif, yang menyebabkan kerusakan sel atau memicu berbagai penyakit, termasuk gangguan neurologis, penyakit kardiovaskular, atau berbagai jenis inflamasi dan kanker. Yang menarik dari hal ini mereka tidak menyebut malnutrisi sebagai satu kelompok penyebab stres oksidatif. Namun hal tersebut tidak berarti bahwa malnutrisi dianggap tidak berdampak signifikan terhadap kesehatan sel. Berbagai laporan sering malnutrisi dikaitkan menjadi pemercepat kerusakan sel ketika jadi bagian suatu penyakit.

Selanjutnya, malnutrisi protein menggambarkan ketidakseimbangan antara kebutuhan dan asupan protein yang diterima oleh tubuh dalam proporsi yang bervariasi (Franco, 1999). Penyebab ketidakseimbangan tersebut dapat dibedakan menjadi malnutrisi primer, yaitu murni karena kurangnya asupan yang diterima, atau penyebab sekunder karena peningkatan kebutuhan seperti pada kasus infeksi kronis (Franco, 1999; Grover & Ee, 2009). Hal tersebut diketahui telah menjadi permasalahan

dunia yang sering terjadi pada negara berkembang. Berbagai sektor kehidupan seperti sosioekonomi dan lingkungan, ikut menjadi faktor risiko dari suatu malnutrisi ini (Franco, 1999).

Pada penelitian mengenai malnutrisi protein, banyak dibahas adanya keterkaitan malnutrisi dengan perkembangan otak pada seribu hari pertama kehidupan yang berakibat pada tingkat kecerdasan. Tentunya itu jelas terkait dengan kuantitas dan kualitas sel tersebut. Pada pengamatan pada subjek manusia, individu dengan kondisi malnutrisi protein dapat mengalami perubahan kerja fungsi luhur, kecerdasan intelektual (*intellectual quotient*) dan juga kecerdasan emosional (*emotional quotient*) (Laus *et al.*, 2011; Waber *et al.*, 2014). Hal ini seiring dengan *European Society of Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN) yang mendefinisikan malnutrisi sebagai “kondisi yang diakibatkan oleh kurangnya asupan atau penyerapan nutrisi yang menyebabkan perubahan komposisi tubuh (penurunan massa bebas lemak) dan massa sel tubuh yang mengakibatkan penurunan fungsi fisik dan mental serta gangguan hasil klinis akibat penyakit” (Cederholm *et al.*, 2017). Itulah setidaknya dampak buruknya sepanjang yang diketahui.

Pada hewan coba juga didapati hal yang cukup menyerupai, walaupun tidak bisa disamakan, yaitu tikus dengan pemberian diet rendah protein dengan kadar protein 6%, bila dibandingkan dengan tikus yang mendapat diet normal dengan kadar protein 16%, akan mengalami gangguan interaksi sosial dengan adanya keterlambatan maturitas perilaku tikus. Tikus tersebut mempertahankan kebiasaan seperti bermain pada tikus yang semestinya menghilang pada usia tikus tersebut (Laus *et al.*, 2011). Secara emosi dan kecerdasan, tikus normal bila diletakkan pada suatu labirin, menunjukkan respons yang konservatif dan lebih sabar dalam mengamati jalan yang tersedia, sedangkan pada tikus malnutrisi, tikus cenderung untuk bertindak gegabah dan menuju pusat labirin. Hal ini menunjukkan adanya peran penting kecukupan protein pada proses neurogenesis (Cornell & Toyo-oka, 2017).

Malnutrisi protein juga didapati berpengaruh dalam perubahan morfologi jaringan usus di mana pasien dengan malnutrisi mengalami

penurunan fungsi barier usus akibat rendahnya sintesis kolagen dan peningkatan permeabilitas dinding usus (Nakajima *et al.*, 2008). Hal ini berakibat pada mudahnya terjadi komplikasi sepsis pada suatu infeksi lokal organ pencernaan (Nakajima *et al.*, 2008; Welsh *et al.*, 1998). Mudahnya jatuh pada kejadian tersebut juga tak terlepas dari penurunan sistem (baik yang imun *innate immunity* maupun *adaptive immunity*) sebagai dampak dari malnutrisi (Woodward, 2009).

Pada bidang dermatologi, kondisi kekurangan protein juga dapat menimbulkan gejala yaitu rambut yang mudah rontok serta kulit yang mudah terserang infeksi dan regenerasi yang buruk (Basavaraj *et al.*, 2010). Itulah bukti tentang dampak malnutrisi protein (yang merujuk pada suatu ketidakseimbangan antara kebutuhan dan asupan protein yang diterima oleh tubuh) pada berbagai organ seperti otak, usus, sistem imun tubuh.

Malnutrisi dapat Dipicu dan Memacu Inflamasi

Malnutrisi dapat dipicu oleh inflamasi dan sebaliknya dapat memicu inflamasi (Lo Buglio *et al.*, 2024; Takele *et al.*, 2016). Dengan demikian itu jelas sekali, ada hubungan dua arah yang diakui antara malnutrisi dan inflamasi. Interaksi ini selanjutnya menciptakan lingkaran setan yang memperburuk kedua kondisi tersebut. Dengan demikian maka memahami interaksi antara inflamasi dan nutrisi sesungguhnya sangat penting dan bahkan telah menarik banyak perhatian akhir-akhir ini. Sebagai pemantik, diawali dengan penekanan pada inflamasi, di mana inflamasi sebagai penyebab utama malnutrisi terkait penyakit, yang menyebabkan anoreksia, berkurangnya asupan makanan, katabolisme otot, dan resistansi insulin, yang memicu keadaan katabolik. Inflamasi juga memodulasi respons terhadap terapi nutrisi. Studi telah menunjukkan bahwa pasien dengan inflamasi tinggi tidak menunjukkan respons terhadap intervensi nutrisi, sementara pasien dengan tingkat inflamasi yang lebih rendah menunjukkan respons (Stumpf *et al.*, 2023). Hal ini tampaknya merupakan hasil uji coba nutrisi yang kontradiktif. Beberapa studi pada populasi pada pasien kanker berbagai derajat, belum menemukan manfaat signifikan

terhadap luaran klinis. Sebaliknya, beberapa pola makan dan nutrisi dengan sifat pro- atau antiinflamasi diidentifikasi, telah menunjukkan bahwa nutrisi memengaruhi inflamasi. Pada kemajuan terbaru telah terdapat bukti adanya peran inflamasi dalam malnutrisi dan efek nutrisi terhadap inflamasi.

Malnutrisi dapat Dipicu oleh Inflamasi

Hal tersebut disebut DRM (*Disease-related malnutrition*) adalah sindrom kompleks yang diakibatkan oleh kurangnya asupan nutrisi yang dibutuhkan untuk mendukung fungsi fisiologis dan respons inflamasi sistemik terkait penyakit (Schuetz *et al.*, 2021). Ini berarti kondisi adanya inflamasi dulu dan bersamaan pula kondisi sel butuh dukungan nutrisi demi berlangsungnya fungsi fisiologis sel, namun dalam perjalanannya permasalahan tidak mudah terjawab dan bahkan jatuh ke kondisi yang sulit sembuh. Sementara inflamasi sendiri juga menyebabkan penurunan nafsu makan dan peningkatan produksi otot serta lipolisis, yang memperburuk malnutrisi dengan meningkatkan ekspresi faktor pro-inflamasi seperti faktor nekrosis tumor- α , protein kemoatraktan monosit-1, dan IL-6 (Cederholm & Bosaeus, 2024; Stumpf *et al.*, 2023). Ketika sitokin tersebut semakin meningkat dan berjalan terus maka akan berdampak pada mesin homeostasis hingga mengganggu proses metabolisme, dari kondisi anabolik menuju kondisi katabolik, lengkap diikuti dengan enzim enzimnya. Perlu dicatat, perubahan sel imun yang cepat juga membutuhkan pasokan nutrisi, dan ketika itu tidak terpenuhi maka berpotensi malnutrisi yang akan berdampak buruk pada fungsi imunitas bawaan maupun adaptif (Schaible & Kaufmann, 2007; Woodward, 2009), sehingga meningkatkan kerentanan terhadap infeksi.

Malnutrisi dapat Memicu Inflamasi

Skenario kedua, perubahan status gizi juga dikaitkan dengan peningkatan stres oksidatif (Mądra-Gackowska *et al.*, 2023). Terdapat mekanisme yang

menghubungkan malnutrisi dan inflamasi. Ini bisa melalui berbagai cara, meliputi seperti:

- ❖ kesehatan usus dan fungsi pertahanannya
- ❖ disfungsi sel imun
- ❖ lepasnya sitokin
- ❖ defisiensi mikronutrien
- ❖ dan kelebihan nutrisi
- ❖ perubahan metabolik

Malnutrisi dapat mengganggu integritas mukosa gastrointestinal, yang menyebabkan “usus bocor”. Hal ini memungkinkan produk bakteri seperti lipopolisakarida berpindah ke aliran darah, memicu respons imun dan inflamasi sistemik. Malnutrisi dapat mengganggu fungsi sel-sel imun, seperti sel dendritik dan monosit, serta sel T. Malnutrisi juga menyebabkan supresi imun melalui mekanisme yang melibatkan hormon dan aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA).

Disfungsi imun yang disebabkan oleh kekurangan gizi dapat menyebabkan produksi sitokin pro-inflamasi yang berlebihan, yaitu molekul sinyal yang mendorong inflamasi di seluruh tubuh. Kekurangan vitamin dan mineral penting dapat memengaruhi sistem kekebalan tubuh dan pencernaan, meningkatkan kerentanan terhadap infeksi dan memperburuk inflamasi kronis. Bahkan kelebihan gizi, terutama pola makan tinggi lemak tertentu, dapat menyebabkan inflamasi kronis. Hal ini merupakan komponen kunci dari Sindrom Kompleks Inflamasi Malnutrisi (MICS, *malnutrition inflammation complex syndrome*), di mana kombinasi malnutrisi dan inflamasi menciptakan lingkaran setan.

Inflamasi yang disebabkan oleh kekurangan gizi dapat mengubah proses metabolisme, meningkatkan pengeluaran energi, dan menyebabkan hilangnya massa otot. Bukti yang muncul juga menunjukkan bahwa fungsi sistem imun sangat dipengaruhi oleh sinyal stres seluler, termasuk sinyal ketersediaan nutrisi. Respons stres terintegrasi (ISR) adalah program seluler terkoordinasi yang memungkinkan sel merespons stresor lingkungan mikro tersebut, termasuk stres retikulum endoplasma (ER)

dan kekurangan nutrisi (Basavaraj *et al.*, 2010). Telah terbukti bahwa status nutrisi dapat memengaruhi respons inang terhadap patogen dan memengaruhi susunan genetik genom virus. Tikus yang mengalami defisiensi nutrisi dan terinfeksi kuasispesies virus mengalami patologi yang parah. Isolasi dan sekuensing virus yang diperoleh dari inang yang mengalami defisiensi nutrisi menunjukkan seleksi genotipe varian (Alaaraj *et al.*, 2021).

Malnutrisi meningkatkan kadar hidroksinonenal dan malondialdehid (Bellanti *et al.*, 2018), yang berfungsi sebagai penanda stres oksidatif dalam sirkulasi darah yang dapat menyebabkan perubahan struktural protein, hilangnya aktivitas enzim, kerusakan DNA, dan apoptosis (Dalleau *et al.*, 2013; Li *et al.*, 2022). Stres oksidatif berkorelasi negatif dengan status gizi pada populasi lansia (Moreira *et al.*, 2014) dan berkontribusi terhadap cedera dan disfungsi endotel vaskular (Litak *et al.*, 2020; Tardito *et al.*, 2015). Lebih lanjut, stres oksidatif dan inflamasi diketahui berinteraksi; metabolit oksidatif yang bersirkulasi dapat mengaktifkan jalur pensinyalan inflamasi, sementara inflamasi dapat memicu stres oksidatif (Ciancarelli *et al.*, 2022).

Malnutrisi Memicu Disregulasi Sistem Imun

Oleh karena nutrisi merupakan bahan baku utama keberlangsungan aktivitas kehidupan sel organ, dengan adanya malnutrisi aktivitas tubuh akan terganggu. Malnutrisi, terutama dalam bentuk defisiensi energi-protein dan kekurangan mikronutrien penting, memiliki dampak sistemik terhadap sistem imun dan keseimbangan inflamasi tubuh yang pada akhirnya memicu terjadinya kerusakan sel. Salah satu konsekuensi utama dari kondisi ini adalah timbulnya inflamasi kronis tingkat rendah (*low-grade chronic inflammation*) yang secara langsung berkontribusi terhadap kerusakan jaringan, termasuk jaringan vaskular.

Secara imunologis, malnutrisi menyebabkan penurunan jumlah dan fungsi sel-sel imun seperti limfosit T, sel NK (*natural killer*), dan makrofag. Namun, secara paradoks, kondisi ini juga dapat menyebabkan aktivasi

berlebihan dari jalur inflamasi karena gangguan mekanisme regulasi imun. Ketika asupan zat gizi yang dibutuhkan untuk sintesis protein sitokin dan regulasi transduksi sinyal, seperti zinc, vitamin A, vitamin D, dan asam lemak esensial, menurun, maka tubuh kehilangan kendali atas respons imun dan terjadi pelepasan sitokin proinflamasi secara terus-menerus, seperti TNF- α , IL-1 β , dan IL-6.

Inflamasi kronis ini memicu ekspresi molekul adhesi pada sel endotel dan peningkatan permeabilitas pembuluh darah, yang mempermudah infiltrasi sel imun ke dalam dinding vaskular. Akibatnya, terjadi perubahan struktur dan fungsi pembuluh darah, termasuk penebalan intima-media, kerusakan endotel, dan gangguan pada vasodilatasi fisiologis. Inflamasi juga meningkatkan risiko pembentukan plak aterosklerotik melalui akumulasi makrofag dan sel busa (*foam cells*) dalam dinding arteri.

Selain itu, disregulasi imun akibat malnutrisi memperlemah kemampuan tubuh dalam mengontrol infeksi dan stres metabolik, yang pada gilirannya memicu siklus inflamasi yang terus berulang. Defisiensi vitamin D, misalnya, telah diketahui menghambat diferensiasi sel T-regulator yang penting untuk mengendalikan autoimunitas dan inflamasi berlebih. Kondisi ini semakin kompleks bila terjadi pada populasi rentan seperti lansia, anak-anak, atau pasien dengan penyakit kronis. Pada kelompok ini, inflamasi kronis akibat malnutrisi sering menjadi faktor utama yang mempercepat progresi penyakit vaskular, gangguan metabolik, dan komplikasi sistemik lainnya. Contoh gangguan metabolik ini bisa dimulai dari kekurangan protein yang hebat dan ini akan mengakibatkan terjadi penurunan Hb, sehingga memicu hipoksia. Hipoksia ini akan mengakibatkan terjadi gangguan metabolisme sel seperti pembentukan asam laktat dan gangguan *sodium pump*. Bila hal ini terjadi berkepanjangan akhirnya akan memicu terjadinya kerusakan sel. Kerusakan sel ini akan terbentuk suatu bahan yang dikenal dengan DAMPs (*damage associated molecule patterns*). DAMPs ini kemudian difagositosis oleh makrofag. Sehingga di dalam tubuh makrofag akan terjadi signaling yaitu mulai dari aktifitas MyD88, kemudian protein ini akan mengaktifkan IKK (inhibitor kapaB kinase) selanjutnya IKK tersebut

akan menghambat mendegradasi IκB (inhibitor kappa B), sehingga mengakibatkan terlepasnya NF-κB sebagai akibat rusaknya IκB. Kelanjutan proses ini akan menjadikan NFκB masuk ke nucleolus yang selanjutnya akan terjadi proses transkripsi hingga berakhir pembentukan protein proinflamasi. Dengan demikian, inflamasi kronis dan disregulasi sistem imun merupakan jalur patofisiologis penting yang menghubungkan malnutrisi dengan disfungsi vaskular. Intervensi nutrisi yang menargetkan keseimbangan imun dan kontrol inflamasi dapat menjadi strategi preventif dan terapeutik dalam menjaga kesehatan vaskular.

Peran Malnutrisi dalam Pembentukan dan Ketidakstabilan Plak Aterosklerotik

Aterosklerosis adalah proses kronik yang ditandai oleh akumulasi lipid, sel inflamasi, dan jaringan fibrotik di dalam dinding arteri, yang membentuk plak aterosklerotik. Plak ini dapat menyempitkan lumen arteri, mengganggu aliran darah, dan menyebabkan komplikasi serius seperti infark miokard dan stroke. Malnutrisi, meskipun sering dikaitkan dengan penurunan berat badan, memiliki pengaruh mendalam terhadap proses aterogenesis dan stabilitas plak, terutama melalui mekanisme metabolik, imunologis, dan struktural.

Pada tahap awal, malnutrisi memperburuk disfungsi endotel, yang merupakan pintu masuk bagi lipoprotein aterogenik seperti LDL ke dalam lapisan intima pembuluh darah. Kekurangan mikronutrien antioksidan seperti vitamin C, vitamin E, selenium, dan zinc mempercepat oksidasi LDL, membentuk oxidized LDL (oxLDL) yang sangat pro-inflamasi dan merangsang rekrutmen makrofag. Makrofag kemudian menelan oxLDL dan berubah menjadi foam cells, membentuk inti lemak dari plak aterosklerotik.

Selain memicu pembentukan plak, malnutrisi juga berdampak negatif terhadap stabilitas plak yang sudah terbentuk. Kekurangan protein dan vitamin C, misalnya, menghambat sintesis kolagen yang diperlukan untuk membentuk fibrous cap (lapisan pelindung) pada plak. Fibrous cap yang

tipis dan rapuh lebih rentan pecah (*plaque rupture*), memicu pembentukan trombus dan menyebabkan oklusi vaskular akut. Selain itu, defisiensi vitamin B6, B12, dan folat meningkatkan kadar homosistein plasma, suatu senyawa yang bersifat toksik terhadap endotel dan mempercepat kerusakan plak.

Malnutrisi juga memengaruhi aktivitas sel otot polos vaskular (*vascular smooth muscle cells*), yang berperan dalam proses remodeling dan stabilisasi struktur pembuluhnya. Ketidakseimbangan nutrisi mengganggu proliferasi dan migrasi sel ini, serta meningkatkan ekspresi enzim proteolitik seperti MMPs (*matrix metalloproteinases*), yang dapat menghancurkan matriks ekstraseluler dan melemahkan integritas plak.

Di sisi imunologis, inflamasi kronis akibat malnutrisi memperkuat infiltrasi sel T dan makrofag ke dalam lesi aterosklerotik, memperbesar ukuran dan meningkatkan kerentanannya. Pada populasi yang mengalami malnutrisi bersamaan dengan kondisi inflamasi kronis (seperti penyakit autoimun, infeksi kronik, atau kanker), risiko ketidakstabilan plak meningkat tajam.

Dengan demikian, malnutrisi tidak hanya mempercepat pembentukan plak aterosklerotik, tetapi juga memperlemah struktur protektifnya, meningkatkan risiko kejadian vaskular akut. Hal ini menegaskan pentingnya evaluasi dan intervensi status nutrisi sebagai bagian integral dari pencegahan dan pengelolaan penyakit kardiovaskular.

Remodeling dan Kekakuan Pembuluh Darah

Remodeling vaskular adalah proses adaptasi struktural pembuluh darah terhadap perubahan hemodinamik atau lingkungan patologis. Dalam kondisi fisiologis, remodeling ini dapat bersifat adaptif. Namun, dalam konteks malnutrisi, remodeling sering bersifat maladaptif, menyebabkan kekakuan pembuluh darah (*arterial stiffness*) dan peningkatan resistansi vaskular perifer, yang berdampak buruk bagi fungsi organ vital seperti jantung, otak, dan ginjal.

Malnutrisi, baik karena defisiensi energi-protein maupun kekurangan mikronutrien, memengaruhi berbagai komponen struktural pembuluh darah. Kekurangan protein menghambat sintesis kolagen dan elastin, dua protein utama yang menjaga elastisitas dan kekuatan dinding arteri. Tanpa komponen ini, pembuluh darah kehilangan fleksibilitasnya dan menjadi kaku. Kekakuan arteri meningkatkan beban kerja jantung dan mempercepat kerusakan mikrovaskular di organ-organ target.

Defisiensi mikronutrien seperti vitamin C, vitamin D, magnesium, dan zinc juga memainkan peran penting dalam proses ini. Vitamin C, sebagai kofaktor pembentukan kolagen, penting untuk integritas struktural arteri. Kekurangannya menyebabkan lemahnya struktur dinding pembuluh darah dan memicu fibrosis. Vitamin D, melalui efeknya pada regulasi tekanan darah dan modulasi inflamasi, berperan dalam mempertahankan kelenturan vaskular. Magnesium berperan sebagai vasodilator alami, dan kekurangannya dikaitkan dengan peningkatan tonus otot polos vaskular serta kekakuan arteri.

Malnutrisi juga mengganggu keseimbangan antara proses sintesis dan degradasi matriks ekstraseluler (ECM) yang menjadi kerangka pembuluh darah. Aktivasi enzim matriks metalloproteinases (MMPs) yang tidak terkontrol akibat malnutrisi menyebabkan degradasi ECM dan ketidakaturan struktur dinding pembuluh. Hal ini berkontribusi pada penebalan intima-media dan hilangnya elastisitas arteri.

Selain itu, malnutrisi memperkuat respons inflamasi dan stres oksidatif yang mempercepat remodeling vaskular maladaptif. Sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-6 memengaruhi proliferasi sel otot polos vaskular dan memicu perubahan fenotip yang mendukung fibrosis serta pembentukan jaringan parut pada dinding pembuluh.

Dengan demikian, malnutrisi bukan hanya berdampak pada metabolisme umum tubuh, tetapi juga secara langsung memperburuk struktur dan fungsi sistem vaskular melalui mekanisme remodeling yang merusak dan peningkatan kekakuan arteri. Keadaan ini meningkatkan risiko hipertensi, gagal jantung, dan komplikasi vaskular lainnya, terutama pada populasi rentan seperti lansia dan pasien penyakit kronik.

Peran Malnutrisi dalam Angiogenesis dan Regenerasi Vaskular

Angiogenesis adalah proses fisiologis pembentukan pembuluh darah baru dari pembuluh yang sudah ada, sangat penting dalam penyembuhan luka, pertumbuhan jaringan, dan adaptasi terhadap hipoksia. Regenerasi vaskular mengacu pada perbaikan atau pembentukan kembali jaringan pembuluh darah setelah cedera. Kedua proses ini sangat bergantung pada keseimbangan nutrisi yang baik untuk mendukung aktivitas sel endotel, faktor pertumbuhan, dan lingkungan ekstraseluler yang mendukung.

Malnutrisi, terutama defisiensi protein, vitamin, dan mineral penting, secara signifikan menghambat proses angiogenesis dan regenerasi vaskular. Kekurangan protein mengurangi sintesis faktor pertumbuhan utama seperti *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dan *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF), yang merupakan sinyal utama dalam pemicu pembentukan kapiler baru. Tanpa asupan protein yang memadai, proliferasi dan migrasi sel endotel terganggu, sehingga pembuluh darah baru sulit terbentuk secara efektif.

Selain itu, mikronutrien seperti vitamin C, zinc, dan copper memiliki peran krusial dalam mendukung fungsi sel endotel dan integritas jaringan vaskular. Vitamin C mendukung pembentukan kolagen yang diperlukan untuk kestabilan struktur pembuluh darah baru. Zinc dan copper merupakan kofaktor enzim-enzim penting dalam proses pembelahan sel dan remodelling jaringan, termasuk enzim superoksida dismutase (SOD) yang mencegah stres oksidatif berlebihan. Tanpa perlindungan ini, sel endotel lebih rentan terhadap kerusakan, sehingga regenerasi terhambat.

Vitamin D juga berperan dalam modulasi imun dan respons inflamasi, serta mendukung ekspresi gen-gen yang terlibat dalam angiogenesis. Kekurangannya dikaitkan dengan penurunan kapabilitas angiogenik dan gangguan penyembuhan luka, khususnya pada pasien dengan penyakit vaskular perifer atau diabetes. Stres oksidatif dan inflamasi kronik akibat malnutrisi memperburuk keadaan dengan merusak sel progenitor endotel (*Endothelial Progenitor Cells/EPCs*) yang penting dalam proses regenerasi.

Penurunan jumlah dan fungsi EPCs telah dikaitkan dengan keterlambatan pemulihan vaskular pascaiskemik atau trauma.

Ringkasnya, malnutrisi melemahkan kapasitas tubuh untuk membentuk dan memperbaiki jaringan pembuluh darah. Ini menjelaskan mengapa pasien dengan status gizi buruk lebih rentan mengalami penyembuhan luka yang tertunda, gangguan vaskular kronik, dan komplikasi mikrovaskular, terutama dalam konteks penyakit metabolik dan infeksi.

Kerusakan Mikrovaskular dan Makrovaskular

Kerusakan vaskular akibat malnutrisi dapat terjadi pada dua level utama: mikrovaskular (pembuluh darah kecil seperti kapiler, arteriol, dan venula) dan makrovaskular (arteri besar seperti aorta, arteri koroner, dan karotis). Meskipun keduanya memiliki mekanisme dasar yang saling beririsan, terdapat perbedaan karakteristik dan dampak klinis dari masing-masing jenis kerusakan. Yang penting, keduanya seringkali terjadi bersamaan dan saling memperburuk dalam konteks malnutrisi kronik.

Kerusakan mikrovaskular umumnya memengaruhi perfusi jaringan dan pertukaran zat pada tingkat seluler. Dalam kondisi malnutrisi, terutama dengan kekurangan energi dan mikronutrien seperti vitamin B-kompleks, vitamin C, dan zinc, terjadi gangguan pada fungsi endotel kapiler, penurunan angiogenesis, dan peningkatan kebocoran vaskular. Hal ini menyebabkan hipoksia jaringan, penurunan kapasitas penyembuhan, serta gangguan fungsi organ seperti ginjal (nefropati), retina (retinopati), dan otak (*encephalopathy vaskular*). Mikrovaskulopati sering kali menjadi dasar terjadinya komplikasi kronis pada pasien dengan status gizi buruk.

Sebaliknya, kerusakan makrovaskular lebih berfokus pada perubahan struktural dan fungsional arteri besar. Malnutrisi dapat mempercepat proses aterosklerosis melalui peningkatan stres oksidatif, inflamasi kronik, dan disregulasi lipid, terutama bila disertai kekurangan antioksidan seperti vitamin E dan selenium. Kekakuan arteri, remodeling dinding

pembuluh, dan pembentukan plak aterosklerotik adalah ciri khas dari kerusakan makrovaskular yang meningkatkan risiko penyakit jantung koroner, stroke, dan penyakit arteri perifer.

Keduanya berinteraksi secara sinergis. Disfungsi mikrovaskular dapat memperburuk hemodinamika lokal dan mempercepat pembentukan plak pada arteri besar, sedangkan gangguan aliran dari arteri besar akan semakin menurunkan perfusi ke jaringan mikrovaskular. Dalam malnutrisi berat, kombinasi kedua bentuk kerusakan ini dapat mempercepat penurunan fungsi organ dan memperburuk prognosis klinis, terutama pada pasien dengan penyakit kronis seperti diabetes, gagal ginjal, atau penyakit autoimun. Dengan memahami perbedaan dan keterkaitan keduanya, pendekatan terapi gizi yang tepat dapat diarahkan untuk memelihara kesehatan vaskular secara menyeluruh, dari tingkat mikro hingga makro.

Penurunan Jumlah dan Fungsi *Endothelial Progenitor Cells* (EPC)

Disfungsi endotel adalah kondisi ketika lapisan endotel pembuluh darah kehilangan kemampuan normalnya untuk mengatur tonus vaskular, menjaga permeabilitas selektif, menghambat agregasi trombosit, dan merespons sinyal imun/inflamasi. Malnutrisi, baik berupa kekurangan energi-protein maupun defisiensi mikronutrien spesifik, berkontribusi signifikan terhadap gangguan fungsi endotel melalui berbagai mekanisme molekuler dan seluler.

Salah satu mekanisme utama adalah hilangnya keseimbangan antara faktor vasodilator seperti *nitric oxide* (NO) dan faktor vasokonstriktor seperti endotelin-1. NO disintesis oleh enzim eNOS (*endothelial nitric oxide synthase*), yang aktivitasnya sangat bergantung pada ketersediaan substrat (arginin) dan kofaktor seperti tetrahydrobiopterin (BH4), yang produksinya memerlukan asupan vitamin dan mineral tertentu, terutama vitamin C, folat, dan zinc. Malnutrisi mengurangi ketersediaan komponen ini, sehingga sintesis NO menurun dan menyebabkan vasokonstriksi serta peningkatan tekanan darah.

Malnutrisi dan Kondisi Ginjal

Hubungan antara malnutrisi, terutama kekurangan protein, dan kondisi ginjal menunjukkan bahwa meskipun penelitian masih terbatas, sejumlah bukti telah mengindikasikan dampak yang signifikan terhadap fungsi maupun struktur ginjal. Studi awal melaporkan bahwa diet rendah protein jangka panjang dapat meningkatkan risiko penyakit ginjal (Lloyd *et al.*, 2012). Risiko tersebut diperkuat oleh temuan bahwa malnutrisi protein kronis berhubungan dengan perubahan fungsi ginjal, termasuk penurunan *renal blood flow* (RBF) yang terukur melalui klirens para-aminohipuric acid (PAH), serta penurunan *glomerular filtration rate* (GFR) yang dapat diamati melalui klirens inulin atau kreatinin. Selain itu, terjadi peningkatan *blood urea nitrogen* (BUN) akibat menurunnya klirens urea. Gangguan juga terjadi pada fungsi tubulus, ditandai dengan penurunan reabsorpsi air dan garam di tubulus proksimal sehingga meningkatkan pembuangan air bebas (Klahr & Alleyne, 1973; Lloyd *et al.*, 2012).

Pada tingkat struktural, malnutrisi protein berkepanjangan dapat menimbulkan hipoksia ginjal akibat anemia kronis. Hipoksia yang persisten merupakan faktor penting dalam patogenesis chronic kidney disease (PGK) melalui mekanisme inflamasi (Fu *et al.*, 2016). Meski demikian, pembuktian hubungan langsung antara malnutrisi protein dan anemia pada manusia sulit dilakukan karena defisiensi protein sering disertai kekurangan mikronutrien seperti asam folat, vitamin B12, dan zat besi (Fu *et al.*, 2016; Ivan Bernat, 1965). Namun, sebuah penelitian pada monyet rhesus di Afrika menunjukkan bahwa kekurangan protein yang ekstrem, tanpa disertai defisiensi nutrisi lain, dapat menyebabkan anemia berat (Sood *et al.*, 1965).

Secara patofisiologis, penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa diet rendah protein dapat menginduksi jejas ginjal melalui peningkatan mediator inflamasi seperti IL-6, TNF- α , dan TGF- β (Santoso *et al.*, 2019). Mekanisme ini diduga berperan dalam proses kerusakan ginjal akibat malnutrisi protein, meskipun jalurnya belum sepenuhnya dipahami.

Pengamatan terhadap parameter seperti BUN, kreatinin, serta ketebalan kolagen ginjal diharapkan dapat memberikan kejelasan lebih lanjut.

Penelitian lain yang dilaporkan dalam sebuah jurnal internasional di Malaysia mengevaluasi peran sitokin dalam malnutrisi dan kerusakan organ (Santoso *et al.*, 2019). Studi tersebut menunjukkan peningkatan infiltrasi makrofag yang mengekspresikan sitokin proinflamasi (IL-6, TNF- α , dan TGF- β) pada jaringan ginjal tikus malnutrisi. Walaupun penelitian ini tidak menilai derajat kerusakan jaringan ginjal, temuan tersebut mengindikasikan bahwa inflamasi ginjal melalui infiltrasi makrofag dapat menjadi mekanisme awal terjadinya cedera ginjal akibat malnutrisi. Pada pewarnaan imunohistokimia, jumlah makrofag yang dihitung per luas bidang menggunakan kalibrasi skala *graticule*, menunjukkan peningkatan jumlah makrofag pada jaringan ginjal tikus malnutrisi. Penelitian eksperimental yang dilakukan menggunakan mencit Balb/c berusia 8 minggu memperkuat temuan tersebut. Tikus diberikan diet berprotein normal (19,9%) ($n = 10$) atau diet berprotein rendah (8,46%) ($n = 20$) selama 75 hari. Setelah periode perlakuan, dilakukan pemeriksaan ekspresi IL-6, TNF- α , dan TGF- β pada jaringan ginjal, pengukuran berat badan, serta pencatatan tingkat mortalitas. Hasilnya menunjukkan bahwa diet rendah protein meningkatkan angka kematian serta ekspresi sitokin proinflamasi pada ginjal. Hal ini mengindikasikan bahwa malnutrisi protein dapat memicu cedera ginjal melalui modulasi imun (Santoso *et al.*, 2019).

Temuan-temuan tersebut sejalan dengan bukti sebelumnya bahwa malnutrisi dapat menyebabkan disfungsi ginjal melalui berbagai mekanisme, termasuk perubahan aktivitas pompa natrium di tubulus proksimal dan peningkatan ekskresi natrium urin, sebagaimana dilaporkan dalam penelitian pada tikus malnutrisi yang menunjukkan penurunan massa ginjal dan hipertensi (Fu *et al.*, 2016). Penelitian sitokin di atas tidak menilai parameter darah, namun penurunan berat badan yang signifikan pada tikus malnutrisi diduga berkaitan dengan gangguan produksi ATP, disfungsi pompa natrium, serta peningkatan kematian

sel yang memicu aktivasi makrofag dan peningkatan produksi sitokin inflamasi.

Di sisi lain, obesitas dan inflamasi derajat rendah merupakan faktor yang berkontribusi besar terhadap risiko kardiovaskular pada penyakit ginjal kronis (PGK). Kelebihan lemak tubuh yang ditunjukkan melalui peningkatan *body fat percentage* (BFP), berkaitan erat dengan peningkatan kadar *high-sensitivity C-reactive protein* (hs-CRP), penanda inflamasi sistemik yang berhubungan langsung dengan kerusakan vaskular. Dalam konteks malnutrisi, pasien PGK sering berada dalam kondisi paradoks: tampak overweight menurut BMI, namun sebenarnya mengalami malnutrisi atau perubahan kualitas komposisi tubuh yang mengarah pada gangguan kesehatan vaskular (Thaha *et al.*, 2018).

Pada PGK, jaringan adiposa tidak hanya berfungsi sebagai penyimpan energi, tetapi juga bertindak sebagai organ endokrin yang aktif menghasilkan sitokin proinflamasi. Inflamasi kronis ini dapat mempercepat disfungsi endotel, meningkatkan kekakuan arteri, dan memperburuk progresivitas penyakit vaskular. Oleh karena BMI tidak mampu membedakan antara massa lemak, massa otot, dan kelebihan cairan, penggunaan BMI saja berisiko mengaburkan kondisi malnutrisi terselubung yang berkontribusi pada kerentanan vaskular.

Sebaliknya, BFP memberikan gambaran yang lebih akurat mengenai keseimbangan antara massa lemak dan massa bebas lemak, sehingga lebih mencerminkan derajat inflamasi yang relevan dengan kesehatan vaskular. BFP yang tinggi, meskipun BMI tampak normal atau hanya sedikit meningkat, dapat menjadi indikator bahwa pasien mengalami komposisi tubuh yang disfungsional, suatu bentuk malnutrisi kuantitatif dan kualitatif yang meningkatkan risiko inflamasi kronis dan kerusakan vaskular jangka panjang. Dengan demikian, BFP tidak hanya penting sebagai indikator status nutrisi, tetapi juga menunjukkan implikasi langsungnya terhadap kesehatan vaskular. Identifikasi dini malnutrisi berbasis komposisi tubuh, bukan sekadar BMI, berpotensi mengurangi beban inflamasi, memperbaiki fungsi endotel, dan menurunkan risiko komplikasi kardiovaskular pada pasien PGK (Thaha *et al.*, 2018).

Secara keseluruhan, literatur menunjukkan koherensi mekanistik bahwa malnutrisi protein berperan dalam perkembangan cedera ginjal dan PGK melalui kombinasi hipoksia, gangguan fungsi nefron, serta aktivasi proses inflamasi. Temuan peningkatan makrofag yang mengekspresikan sitokin IL-6, TNF- α , dan TGF- β pada model hewan memperkuat hipotesis bahwa modulasi imun merupakan jalur penting dalam patogenesis gangguan ginjal akibat malnutrisi. Sebagai contoh, hewan yang diberi diet protein sangat rendah mengalami penurunan densitas kapiler peritubular, menyebabkan hipoksia kronis. Hipoksia tersebut meningkatkan ekspresi HIF-1 α , yang kemudian memicu peningkatan sitokin proinflamasi dari makrofag, termasuk IL-6 dan TNF- α . Pada saat bersamaan, HIF-1 α meningkatkan transkripsi TGF- β , mempercepat diferensiasi fibroblas menjadi miofibroblas. Dalam beberapa minggu, terjadi penebalan interstisium ginjal dan penurunan GFR, sehingga menunjukkan hubungan langsung antara hipoksia, inflamasi, dan fibrosis akibat malnutrisi (Wang *et al.*, 2022).

Malnutrisi Maternal Selama Kehamilan dan Menyusui

Malnutrisi maternal selama kehamilan dan menyusui memainkan peran fundamental dalam membentuk risiko obesitas pada keturunan melalui mekanisme *developmental plasticity*, yaitu kemampuan janin untuk menyesuaikan perkembangan biologisnya dengan kondisi lingkungan yang diprediksi akan dihadapi setelah lahir. Secara evolusioner, plastisitas ini membantu keturunan bertahan hidup ketika berada dalam kondisi kekurangan pangan. Namun dalam konteks modern dengan kelimpahan kalori, adaptasi tersebut dapat menjadi maladaptif dan meningkatkan risiko obesitas serta penyakit metabolik.

Konsep *developmental origins of health and disease* (DOHaD) menjelaskan bahwa lingkungan intrauterin menetapkan lintasan metabolik jangka panjang. Ketika janin mengalami kekurangan nutrisi, ia mengembangkan “fenotipe hemat” (*thrifty phenotype*) yang memprioritaskan efisiensi penyimpanan energi. Sebaliknya, paparan nutrisi berlebih sejak masa

janin mempersiapkan tubuh anak untuk lingkungan yang padat energi. Masalah muncul ketika terjadi ketidaksesuaian antara kondisi prenatal dan lingkungan pascanatal. Janin yang diprogram untuk berhemat energi akan sangat rentan terhadap obesitas ketika dewasa hidup dalam lingkungan berkalori tinggi. Demikian pula, janin yang terbiasa dengan paparan nutrisi berlebih dapat mengalami pertumbuhan berlebih, hiperfagia, atau disfungsi metabolik.

Bukti epidemiologis memperkuat konsep ini. Kelaparan Belanda tahun 1944–1945 menunjukkan bahwa paparan kekurangan nutrisi pada trimester awal meningkatkan risiko obesitas di usia dewasa, sedangkan paparan pada trimester akhir lebih berkaitan dengan gangguan toleransi glukosa. Selain itu, hubungan antara berat lahir dan risiko obesitas dewasa sering mengikuti kurva berbentuk J atau U. Bayi dengan berat lahir sangat rendah maupun sangat tinggi sama-sama menunjukkan peningkatan risiko obesitas, meskipun variasi antar studi tetap ada. Pertumbuhan kompensatorik yang cepat (*catch-up growth*) setelah kelahiran merupakan salah satu faktor yang memperkuat risiko tersebut.

Model hewan memberikan gambaran mekanistik tentang bagaimana nutrisi maternal memprogram perkembangan metabolik. Restriksi nutrisi maternal, baik pembatasan global maupun diet rendah protein, menghambat pertumbuhan janin terutama melalui penurunan transfer asam amino plasenta, sementara transport glukosa relatif tidak berubah. Hal ini menghasilkan pola alokasi energi yang mempertahankan otak dan jaringan adiposa tetapi mengurangi ukuran organ lain. Setelah lahir, keturunan mengalami hiperfagia, pertumbuhan cepat, peningkatan massa adiposa, dan perkembangan resistansi insulin, hiperleptinemia, serta intoleransi glukosa.

Restriksi nutrisi juga mengganggu perkembangan sistem saraf pengatur nafsu makan di hipotalamus. Gangguan pada sinyal leptin, terutama penurunan aktivasi pSTAT3 atau perubahan waktu lonjakan leptin neonatal, menyebabkan leptin resistance yang meningkatkan ekspresi neuropeptida oreksigenik dan mendorong hiperfagia. Selain itu, pembatasan nutrisi maternal menurunkan massa sel β pankreas, menekan

proliferasinya, mengurangi vaskularisasi pulau, dan menyebabkan sekresi insulin yang tidak memadai. Kombinasi mekanisme ini mengarah pada intoleransi glukosa yang menetap hingga dewasa.

Sementara kekurangan nutrisi meningkatkan risiko obesitas melalui “program hemat energi,” kelebihan nutrisi maternal dan obesitas prakehamilan juga memprogram keturunan untuk beradipositas tinggi. Obesitas maternal merupakan prediktor kuat bayi besar menurut usia kehamilan. Perbandingan saudara kandung sebelum dan setelah ibu menjalani operasi bariatrik menunjukkan penurunan risiko obesitas pada anak yang lahir setelah operasi, menegaskan pengaruh lingkungan intrauterin terhadap risiko metabolik.

Pada model hewan, diet tinggi lemak selama gestasi dan laktasi meningkatkan hipertrofi adiposit, berat badan pasca-sapih, kadar glukosa, lipid, dan resistansi insulin pada keturunan. Plasenta pada induk obes mengalami inflamasi dan peningkatan ekspresi sitokin proinflamasi, yang dapat meningkatkan aktivitas transporter asam amino serta lipid, sehingga memperbesar suplai nutrisi ke janin dan berkontribusi pada pertumbuhan berlebih. Meski sebagian primata menunjukkan respons berbeda berupa penurunan transport nutrisi, keturunannya tetap mengalami *catch-up growth* dan adipositas tinggi, menyerupai mekanisme yang terjadi pada kekurangan nutrisi prenatal.

Paparan diet obesogenik maternal juga memengaruhi preferensi makanan dan perilaku makan keturunan. Anak tikus yang terpapar diet tinggi lemak sejak dalam kandungan menunjukkan peningkatan selera terhadap makanan berlemak dan manis, disertai sensitivitas leptin yang menurun. Gangguan pada perkembangan pankreas, termasuk penurunan massa sel β , turut memperburuk regulasi glukosa pada periode neonatal hingga dewasa awal.

Selain dampak jangka pendek, nutrisi maternal yang tidak seimbang dapat menimbulkan pewarisan metabolik antar generasi melalui perubahan epigenetik. Pembatasan protein maternal menurunkan metilasi promotor gen metabolik seperti GR dan PPAR α pada keturunan F1 dan F2, menyebabkan peningkatan ekspresi gen dan perubahan respons hormonal.

Diet tinggi lemak maternal juga dapat meningkatkan panjang tubuh serta mengubah regulasi IGF-1 hingga generasi ketiga, kemungkinan melalui perubahan metilasi DNA, RNA kecil, atau struktur kromatin dalam garis germinal.

Secara keseluruhan, nutrisi selama kehamilan dan menyusui merupakan elemen kunci yang membentuk risiko obesitas dan disfungsi metabolik pada keturunan. Baik kekurangan maupun kelebihan nutrisi dapat memprogram janin menuju fenotipe yang tidak sesuai dengan lingkungan hidup modern, dengan konsekuensi jangka panjang dan bahkan lintas generasi. Oleh karena itu, upaya memastikan pemenuhan nutrisi maternal yang seimbang menjadi prioritas penting dalam pencegahan obesitas pada populasi mendatang (Parlee & MacDougald, 2014).



Gambar 2.1 BBLR meningkatkan risiko diabetes dan obesitas saat dewasa.

Gaya hidup sehat perlu diterapkan bukan hanya untuk diri sendiri, tapi juga sebagai warisan bagi anak cucu kita. Kebiasaan hidup yang baik dapat diteruskan secara turun-temurun sehingga risiko penyakit dapat dicegah atau ditangani sejak dini melalui kesadaran kesehatan yang sudah tertanam sejak awal. Mengapa demikian? Karena kesehatan ayah dan ibu sebelum dan selama masa kehamilan terbukti dapat memengaruhi kondisi kesehatan bayi saat lahir, termasuk risiko terlahir dengan Berat Badan Lahir Rendah (BBLR).

Bukti ilmiah menunjukkan bahwa orang dewasa paruh baya yang lahir dengan BBLR memiliki prevalensi diabetes tipe 2 dan obesitas yang lebih tinggi, serta kadar leptin dan rasio massa leptin terhadap lemak yang juga lebih tinggi dibandingkan individu dengan berat badan lahir normal. Kondisi peningkatan leptin tersebut antara lain:

1. Terbukti menjadi faktor risiko independen penyakit kardiovaskular pada kelompok ini, yang diawali oleh perubahan fungsi endotel vaskular dan berkontribusi pada meningkatnya risiko obesitas serta diabetes tipe 2.
2. Berkaitan dengan faktor nutrisi pada masa kanak-kanak, atau muncul akibat perkembangan resistansi leptin dan/atau produksi leptin berlebih oleh jaringan lemak.

Selain itu, penelitian lain melaporkan adanya keterlibatan faktor genetik yang mendasari gangguan mekanisme homeostasis tubuh, terutama terkait regulasi glukosa.

Pada akhirnya, kelompok ini memiliki risiko yang lebih tinggi terhadap:

1. Peningkatan mortalitas semua penyebab, dan
2. Peningkatan mortalitas kardiovaskular, terutama pada pria.

Penelitian juga menyebutkan bahwa usia menarche yang lebih awal pada wanita dalam kelompok ini dapat menjadi faktor risiko independen terhadap perkembangan diabetes tipe 2 dan penyakit kardiometabolik. Individu yang lahir dengan berat badan rendah sebaiknya mendapatkan konseling mengenai risiko diabetes dan/atau penyakit kardiovaskular, yang keduanya memiliki potensi besar berujung pada Penyakit Ginjal Kronis (PGK).

Bab 3

Defisiensi Nutrisi Tertentu dan Dampaknya terhadap Vaskularisasi

Pengaruh Defisiensi Vitamin D terhadap Fungsi Endotel dan Regulasi Tekanan Darah

Vitamin D yang dikenal luas karena perannya dalam metabolisme kalsium dan kesehatan tulang, juga memainkan fungsi penting dalam sistem kardiovaskular, terutama dalam menjaga fungsi endotel dan mengatur tekanan darah. Defisiensi vitamin D telah diidentifikasi sebagai salah satu faktor risiko potensial untuk disfungsi vaskular, hipertensi, dan penyakit jantung iskemik.

Secara fisiologis, vitamin D aktif (1,25-dihydroxyvitamin D) berikatan dengan reseptor vitamin D (VDR) yang terdapat pada sel endotel dan otot polos vaskular. Aktivasi VDR memengaruhi ekspresi berbagai gen yang mengatur tonus vaskular, inflamasi, dan proliferasi sel. Salah satu mekanisme utama adalah peningkatan produksi *nitric oxide* (NO) oleh sel endotel. NO berperan sebagai vasodilator kuat, membantu relaksasi pembuluh darah dan mempertahankan tekanan darah dalam batas normal. Defisiensi vitamin D menurunkan sintesis NO, sehingga menyebabkan peningkatan resistansi vaskular perifer dan tekanan darah.

Selain itu, vitamin D memiliki efek imunomodulator dan anti-inflamasi yang melindungi sel endotel dari kerusakan. Tanpa cukup vitamin D, terjadi peningkatan ekspresi molekul adhesi dan sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-6, yang menyebabkan aktivasi endotel, rekrutmen leukosit, dan pembentukan plak aterosklerotik. Keadaan ini memperburuk kekakuan arteri dan mempercepat disfungsi vaskular.

Defisiensi vitamin D juga dikaitkan dengan aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), sebuah sistem hormonal utama dalam pengaturan tekanan darah. Vitamin D secara normal menghambat ekspresi renin; namun, bila kekurangan, terjadi peningkatan renin dan angiotensin II, yang menyebabkan vasokonstriksi, retensi natrium, dan peningkatan tekanan darah sistemik.

Beberapa studi observasional dan intervensi menunjukkan bahwa individu dengan kadar vitamin D rendah memiliki prevalensi hipertensi lebih tinggi. Suplementasi vitamin D pada individu defisien menunjukkan potensi dalam menurunkan tekanan darah, meskipun hasilnya bervariasi tergantung populasi dan tingkat defisiensi.

Secara keseluruhan, defisiensi vitamin D mengganggu keseimbangan vasodilatasi dan vasokonstriksi, meningkatkan inflamasi vaskular, dan mengaktifkan RAAS, yang semuanya berkontribusi pada disfungsi endotel dan disregulasi tekanan darah. Oleh karena itu, mempertahankan kadar vitamin D yang optimal menjadi strategi penting dalam pencegahan gangguan vaskular, terutama pada populasi berisiko tinggi seperti lansia dan pasien dengan penyakit kronis.

Peran Vitamin C dalam Kolagen Vaskular dan Elastisitas Arteri

Vitamin C (asam askorbat) merupakan vitamin larut air yang memiliki peran vital dalam menjaga integritas dan fungsi sistem vaskular, khususnya melalui perannya dalam sintesis kolagen dan perlindungan terhadap stres oksidatif. Dalam konteks vaskular, vitamin C berfungsi sebagai kofaktor esensial dalam proses hidroksilasi prolin dan lisin, dua asam amino penting yang diperlukan untuk pembentukan dan stabilisasi

heliks kolagen tipe I dan III, komponen utama dari matriks ekstraseluler pembuluh darah.

Kolagen memberikan kekuatan struktural dan fleksibilitas pada dinding pembuluh darah, terutama pada lapisan media dan adventisia. Tanpa jumlah vitamin C yang cukup, sintesis kolagen terganggu, menyebabkan jaringan pembuluh menjadi rapuh dan kehilangan elastisitasnya. Kondisi ini dapat menyebabkan perdarahan mikro, penurunan integritas dinding arteri, dan peningkatan risiko ruptur pembuluh, terutama pada pembuluh kecil dan kapiler.

Vitamin C juga berfungsi sebagai antioksidan kuat yang melindungi sel endotel dari kerusakan akibat radikal bebas dan stres oksidatif, yang sering meningkat pada kondisi malnutrisi atau penyakit kronis. Dengan menetralkan *reactive oxygen species* (ROS), vitamin C membantu mempertahankan fungsi vasodilatasi melalui pelestarian bioavailabilitas *nitric oxide* (NO). NO adalah molekul penting untuk relaksasi pembuluh darah, dan kerusakannya menyebabkan disfungsi endotel dan peningkatan tekanan darah.

Kekurangan vitamin C secara kronis, seperti yang terjadi pada skorbut, menunjukkan manifestasi klinis berupa perdarahan subkutan, hematoma spontan, dan kelemahan jaringan ikat pembuluh darah. Meskipun skorbut jarang terjadi saat ini, defisiensi subklinis vitamin C masih sering ditemukan, terutama pada kelompok rentan seperti lansia, perokok, atau individu dengan asupan makanan rendah buah dan sayur.

Beberapa studi juga menunjukkan bahwa suplementasi vitamin C dapat meningkatkan elastisitas arteri dan menurunkan kekakuan pembuluh darah, khususnya pada pasien hipertensi atau sindrom metabolik. Hal ini menegaskan pentingnya vitamin C tidak hanya sebagai antioksidan, tetapi juga sebagai elemen struktural yang mendukung kesehatan vaskular secara menyeluruh.

Dengan demikian, vitamin C berperan penting dalam menjaga kolagen vaskular dan elastisitas arteri melalui dua jalur utama: mendukung biosintesis jaringan ikat dan melindungi dinding pembuluh dari kerusakan oksidatif. Kekurangan vitamin ini dapat berkontribusi

pada kelemahan vaskular, disfungsi endotel, dan peningkatan risiko kardiovaskular.

Defisiensi Zat Besi, Anemia, dan Stres Hipoksia

Zat besi merupakan mineral esensial yang memainkan peran sentral dalam berbagai fungsi biologis, salah satunya adalah transportasi oksigen melalui hemoglobin dalam sel darah merah. Defisiensi zat besi menyebabkan penurunan kadar hemoglobin (anemia defisiensi besi), yang secara langsung mengurangi kemampuan darah untuk mengangkut oksigen ke jaringan, termasuk jaringan vaskular. Akibatnya, jaringan mengalami kondisi hipoksia, yaitu kekurangan oksigen, yang dapat menimbulkan serangkaian respons patologis pada sistem vaskular.

Pada kondisi hipoksia kronis, sel-sel endotel dan otot polos vaskular merespons dengan meningkatkan ekspresi faktor induksi hipoksia (*hypoxia-inducible factor*, HIF), khususnya HIF-1 α . Aktivasi jalur ini dapat merangsang angiogenesis sebagai upaya kompensasi, namun dalam konteks defisiensi nutrisi dan inflamasi yang sering menyertai anemia, angiogenesis ini cenderung tidak terkoordinasi dan berpotensi merusak integritas vaskular. Selain itu, hipoksia juga meningkatkan produksi *reactive oxygen species* (ROS), yang dapat menyebabkan stres oksidatif dan mempercepat disfungsi endotel.

Defisiensi zat besi juga berdampak pada fungsi mitokondria di sel endotel dan otot polos pembuluh darah. Zat besi diperlukan untuk kerja enzim-enzim mitokondria dalam rantai transport elektron. Kekurangan zat besi menghambat respirasi seluler, menurunkan produksi ATP, dan meningkatkan kebocoran elektron, yang memperburuk stres oksidatif dan mempercepat apoptosis sel endotel.

Selain itu, defisiensi zat besi dapat mengganggu keseimbangan vasodilatasi dan vasokonstriksi. Penurunan oksigenasi jaringan mengaktifkan sistem simpatis dan meningkatkan sekresi endotelin-1, sebuah peptida vasokonstriktor yang berperan dalam peningkatan tekanan darah dan kekakuan arteri. Kombinasi antara hipoksia, stres

oksidatif, dan gangguan regulasi vaskular menciptakan kondisi yang mempercepat kerusakan struktural dan fungsional pembuluh darah.

Secara klinis, anemia defisiensi besi sering ditemukan pada populasi dengan risiko vaskular tinggi seperti wanita usia subur, anak-anak dengan malnutrisi, serta pasien dengan penyakit kronis. Deteksi dini dan penanganan defisiensi zat besi bukan hanya penting untuk perbaikan status hematologi, tetapi juga untuk mencegah komplikasi vaskular jangka panjang akibat stres hipoksia.

Anemia defisiensi besi fungsional pada penyakit ginjal kronis (PGK) bukan hanya merupakan masalah hematologis, tetapi juga mencerminkan gangguan yang lebih luas pada status gizi dan kesehatan vaskular. Malnutrisi sering terjadi pada pasien PGK akibat inflamasi kronis, asidosis metabolik, penurunan asupan makan, serta perubahan penggunaan nutrien. Keadaan inflamasi ini merangsang hati untuk menghasilkan hepcidin dalam jumlah berlebih, suatu hormon yang membatasi pelepasan besi ke dalam sirkulasi. Akibatnya, meskipun cadangan besi dalam jaringan mencukupi, tubuh tidak mampu memobilisasi atau memanfaatkannya secara efektif, suatu kondisi yang dikenal sebagai defisiensi besi fungsional. Keadaan ini menyebabkan anemia, mengganggu metabolisme otot, menurunkan kapasitas fungsional, dan memperburuk status gizi secara keseluruhan.

Proses ini semakin kompleks seiring penurunan fungsi ginjal. Ketika eGFR menurun, kemampuan ginjal untuk membersihkan sitokin inflamasi dan hepcidin juga menurun, sehingga keduanya terakumulasi. Peningkatan hepcidin menghambat transport besi, memperburuk anemia, dan memperkuat lingkaran malnutrisi. Anemia sendiri menurunkan suplai oksigen ke jaringan, termasuk endotel vaskular, sehingga dapat memperburuk disfungsi endotel, menghambat kapasitas perbaikan vaskular, dan mempercepat kekakuan pembuluh darah. Dengan demikian, gangguan metabolisme besi tidak hanya berdampak pada aspek hematologi, tetapi juga memengaruhi integritas dan performa sistem vaskular.

Dalam konteks tersebut, penelitian pada pasien PGK yang belum menjalani dialisis menunjukkan bahwa memburuknya fungsi ginjal selalu disertai peningkatan kadar hepcidin (Hertanto *et al.*, 2019). Pasien dengan fungsi ginjal yang lebih rendah didapatkan memiliki kadar hepcidin jauh lebih tinggi, sehingga terdapat hubungan terbalik yang jelas antara eGFR dan hepcidin. Artinya, semakin buruk fungsi ginjal, semakin tinggi kadar hepcidin yang ditahan tubuh, dan akibatnya semakin sulit bagi tubuh memobilisasi besi untuk eritropoiesis. Temuan tersebut menegaskan bahwa anemia pada PGK lebih banyak disebabkan oleh hambatan inflamasi terhadap pemanfaatan besi daripada kekurangan besi absolut.

Karena hepcidin yang tinggi terkait erat dengan inflamasi kronis, peningkatannya juga mencerminkan beban inflamasi sistemik yang berkontribusi pada protein-energy wasting pada PGK. Malnutrisi dan inflamasi bersama-sama memperburuk kesehatan vaskular melalui peningkatan disfungsi endotel, stres oksidatif, dan kalsifikasi vaskular. Dengan demikian, peningkatan hepcidin yang sejalan dengan penurunan eGFR tidak hanya relevan untuk mendeteksi anemia, tetapi juga memberikan gambaran mengenai memburuknya status gizi dan fungsi vaskular pada PGK (Hertanto *et al.*, 2019). Hal tersebut menegaskan bahwa penurunan fungsi ginjal meningkatkan inflamasi dan kadar hepcidin, yang pada akhirnya mengakibatkan anemia defisiensi besi fungsional. Mekanisme ini menjembatani progresivitas PGK dengan malnutrisi dan gangguan vaskular, sehingga deteksi dini gangguan metabolisme besi menjadi penting untuk menunjang kesehatan metabolik dan vaskular pasien PGK.

Peran MEP dalam Penurunan Perfusi Otot dan Pembuluh Darah

Malnutrisi energi-protein (MEP) adalah kondisi defisiensi nutrisi yang mencakup kekurangan asupan kalori (energi) dan protein secara bersamaan. MEP umumnya terjadi pada individu dengan asupan makanan yang tidak mencukupi, kondisi medis kronis, seperti penyakit ginjal kronis, atau dalam situasi stres metabolik berat. Kondisi ini tidak hanya

berdampak pada komposisi tubuh secara umum, tetapi juga berpengaruh besar terhadap sistem vaskular dan perfusi jaringan, terutama jaringan otot.

Perfusi otot bergantung pada integritas struktural dan fungsional dari jaringan vaskular yang menyuplai darah, oksigen, dan nutrisi ke serat otot. Dalam kondisi MEP, terjadi atrofi otot yang disertai penurunan massa dan aktivitas metabolik. Ini bisa terlihat kontras pada mereka dengan usia geriatri yang menjalani hemodialisis reguler seperti dilaporkan dalam penelitian Mukti *et al.* (2025). Selanjutnya, penurunan permintaan metabolik ini secara fisiologis mengurangi aliran darah lokal. Namun, pada saat yang sama, MEP juga menyebabkan kerusakan endotel, gangguan pembentukan kapiler baru (angiogenesis), dan penurunan respons vasodilatasi akibat defisiensi substrat penting seperti asam amino, nitric oxide (NO), serta faktor pertumbuhan vaskular seperti VEGF (*vascular endothelial growth factor*).

Protein sangat penting untuk mempertahankan massa otot dan struktur dinding pembuluh darah. Dalam kekurangan protein, terjadi degradasi protein struktural vaskular (misalnya kolagen dan elastin), yang menyebabkan melemahnya dinding pembuluh dan mengganggu respons vasomotor terhadap perubahan kebutuhan jaringan. Selain itu, produksi albumin, protein plasma utama, menurun secara signifikan. Rendahnya kadar albumin menurunkan tekanan onkotik plasma, yang dapat menyebabkan edema interstisial dan menghambat difusi oksigen dan nutrisi ke jaringan.

MEP juga mengganggu fungsi mitokondria dan produksi energi seluler, yang memperburuk kontraktilitas otot polos pembuluh darah dan otot skeletal. Akibatnya, aliran darah dan oksigenasi jaringan menjadi tidak efisien, memperbesar risiko iskemia lokal dan gangguan metabolisme aerobik lengkap dengan dampak negatifnya pada organ tersebut.

Secara klinis, MEP berhubungan dengan penurunan kapasitas fungsional, kelelahan otot, dan peningkatan risiko luka iskemik atau dekubitus, terutama pada pasien geriatri atau pasien rawat inap jangka

panjang. Oleh karena itu, intervensi nutrisi yang tepat waktu dan memadai sangat penting untuk memulihkan perfusi jaringan dan mempertahankan integritas sistem vaskular.

Peran Zinc dan Selenium dalam Sistem Vaskular

Zinc (seng) dan selenium adalah dua mikronutrien esensial yang memiliki peran krusial dalam menjaga keseimbangan redoks dan integritas fungsi vaskular melalui mekanisme antioksidan. Kedua mineral ini terlibat dalam regulasi stres oksidatif, inflamasi, dan fungsi endotel, yang merupakan elemen kunci dalam pencegahan disfungsi vaskular.

Zinc berperan sebagai kofaktor untuk lebih dari 300 enzim, termasuk superoksida dismutase (Cu/Zn-SOD), salah satu enzim utama dalam sistem pertahanan antioksidan endogen. Enzim ini mengatalisis konversi radikal superoksida menjadi hidrogen peroksida, yang kemudian dinetralisasi oleh enzim antioksidan lainnya. Dengan demikian, zinc membantu menurunkan tingkat *reactive oxygen species* (ROS) yang merusak endotel dan struktur dinding pembuluh darah (Thaha *et al.*, 2018). Selain fungsi antioksidannya, zinc juga berperan dalam stabilisasi membran sel dan regulasi ekspresi gen antiinflamasi. Kekurangan zinc diketahui meningkatkan permeabilitas pembuluh darah, memicu aktivasi sitokin proinflamasi (seperti TNF- α dan IL-6), serta memperburuk disfungsi endotelial.

Selenium, di sisi lain, merupakan komponen penting dari enzim *glutathione peroksidase* (GPx), yang berperan dalam detoksifikasi hidrogen peroksida dan peroksida lipid, dua bentuk ROS yang sangat reaktif. Aktivitas GPx sangat bergantung pada ketersediaan selenium, dan defisiensinya menyebabkan peningkatan stres oksidatif serta kerusakan lipid membran vaskular, yang mempercepat aterosclerosis dan kekakuan pembuluh.

Selenium juga berkontribusi terhadap regulasi apoptosis sel endotel dan modulasi respons imun. Studi menunjukkan bahwa kadar selenium yang rendah berkorelasi dengan peningkatan risiko

penyakit kardiovaskular, hipertensi, dan penyakit arteri perifer. Dalam konteks apoptosis, pasien yang menjalani dialisis reguler mempunyai indeks apoptosis yang lebih tinggi dibandingkan yang normal. Pada berbagai penelitian disebutkan bahwa kelompok tersebut sangat dalam kondisi terparap malnutrisi sebagai konsekuensi dari penyakitnya dan malnutrisinya termasuk kekurangan selenium. Dampaknya bisa dilihat dari angka survivalnya yang menurun.

Defisiensi zinc dan selenium sering terjadi bersamaan dalam populasi dengan malnutrisi, penyakit kronis, atau pada pasien geriatri. Interaksi antara keduanya penting karena ketidakseimbangan redoks dan peningkatan ROS akan memperburuk proses inflamasi dan mempercepat kerusakan vaskular.

Dengan demikian, pemenuhan kebutuhan zinc dan selenium secara adekuat merupakan strategi penting dalam mencegah dan mengatasi kerusakan vaskular akibat stres oksidatif yang berlebihan.

Kekurangan Vitamin B-kompleks, Peningkatan Homosistein, dan Risiko Vaskular

Vitamin B-kompleks, khususnya vitamin B6 (piridoksin), B12 (kobalamin), dan folat (vitamin B9), memainkan peran penting dalam metabolisme homosistein, sebuah asam amino sulfur yang terbentuk sebagai produk antara dalam jalur metabolisme metionin. Ketiga vitamin ini bertindak sebagai koenzim dalam konversi homosistein menjadi metionin (dengan bantuan B12 dan folat) atau menjadi sistein (melalui jalur transsulfurasi yang memerlukan B6). Kekurangan salah satu atau lebih dari vitamin tersebut menyebabkan akumulasi homosistein dalam darah, suatu kondisi yang dikenal sebagai hiperhomosisteinemia.

Hiperhomosisteinemia telah diidentifikasi sebagai faktor risiko independen untuk penyakit kardiovaskular. Peningkatan kadar homosistein dapat menimbulkan efek toksik langsung terhadap endotel, memicu stres oksidatif, menurunkan bioavailabilitas *nitric oxide* (NO), dan merusak kemampuan pembuluh darah untuk melakukan vasodilatasi.

Selain itu, homosistein dapat meningkatkan agregasi trombosit, adhesi leukosit, dan proliferasi otot polos vaskular, yang semuanya berkontribusi terhadap perkembangan aterosklerosis dan trombosis.

Dalam konteks malnutrisi, defisiensi vitamin B-kompleks sering kali terjadi akibat pola makan yang tidak seimbang, malabsorpsi gastrointestinal, atau kondisi kronis seperti anemia megaloblastik dan sindrom malabsorpsi. Populasi lansia, penderita alkoholisme, dan pasien dengan penyakit gastrointestinal kronis memiliki risiko tinggi terhadap kekurangan vitamin B-kompleks.

Penelitian menunjukkan bahwa suplementasi dengan vitamin B6, B12, dan folat secara signifikan dapat menurunkan kadar homosistein plasma, meskipun dampaknya terhadap penurunan kejadian klinis penyakit jantung masih menjadi perdebatan. Meski demikian, dari sudut pandang preventif, upaya mempertahankan kadar vitamin B-kompleks dalam batas optimal sangat penting untuk menjaga kesehatan vaskular.



Gambar 3.1 Dampak ekonomi pada penyakit kronis.

Dengan demikian, deteksi dini dan koreksi defisiensi vitamin B6, B12, dan folat tidak hanya penting untuk mencegah anemia, tetapi juga untuk melindungi integritas sistem vaskular dan menurunkan risiko penyakit kardiovaskular yang berkaitan dengan hiperhomosisteinemia.

Krisis ekonomi sering kali memicu penurunan kualitas hidup masyarakat, terutama melalui berkurangnya akses terhadap pangan bergizi dan layanan kesehatan. Dalam kondisi ini, risiko malnutrisi meningkat karena individu sulit memenuhi kebutuhan gizi optimal. Malnutrisi, baik berupa defisiensi maupun ketidakseimbangan nutrisi, dapat menyebabkan inflamasi kronis tingkat rendah (chronic low-grade inflammation). Inflamasi ini berperan penting dalam kerusakan endotel, disfungsi vaskular, dan percepatan proses aterosklerosis. Akibatnya, ancaman penyakit kronis seperti penyakit jantung, hipertensi, dan penyakit ginjal kronis (PGK) menjadi semakin besar. Pada PGK, inflamasi dan malnutrisi saling memperburuk kondisi, menciptakan lingkaran patofisiologis yang sulit diputus. Situasi ekonomi yang memburuk juga sering menghambat deteksi dini serta kepatuhan terapi, mempertinggi laju komplikasi. Oleh karena itu, krisis ekonomi tidak hanya berdampak pada aspek finansial, tetapi juga menjadi pemicu penting meningkatnya beban penyakit kronis di masyarakat.

Bab 4

Relevansi Klinis dan Kesehatan Masyarakat

Malnutrisi Memperburuk Penyakit Vaskular Kronis

Malnutrisi memiliki peran yang signifikan dalam memperburuk prognosis penyakit vaskular, terutama pada pasien dengan komorbiditas kronis seperti diabetes melitus, hipertensi, penyakit ginjal kronis, dan gagal jantung. Kondisi-kondisi tersebut sudah menempatkan beban besar pada sistem vaskular, dan ketika disertai malnutrisi, kerusakan vaskular dapat berkembang lebih cepat dan lebih parah.

Pada pasien diabetes, terutama pasien dengan kondisi yang tak terawat dengan baik, misalnya, hiperglikemia kronis sudah menyebabkan stres oksidatif, glikasi protein, dan disfungsi endotel. Jika pasien ini juga mengalami defisiensi vitamin C, E, dan zinc yang berfungsi sebagai antioksidan, maka kerusakan oksidatif akan semakin memburuk. Akibatnya, penyembuhan luka melambat, risiko ulkus kaki diabetik meningkat, dan amputasi menjadi lebih mungkin terjadi karena gangguan vaskular perifer yang berat.

Dalam konteks hipertensi, malnutrisi protein dan defisiensi magnesium atau kalium dapat mengganggu regulasi tekanan darah melalui mekanisme yang melibatkan vasokonstriksi dan resistansi

perifer. Kombinasi ini meningkatkan kemungkinan krisis hipertensi dan komplikasi target organ seperti stroke atau infark miokard.

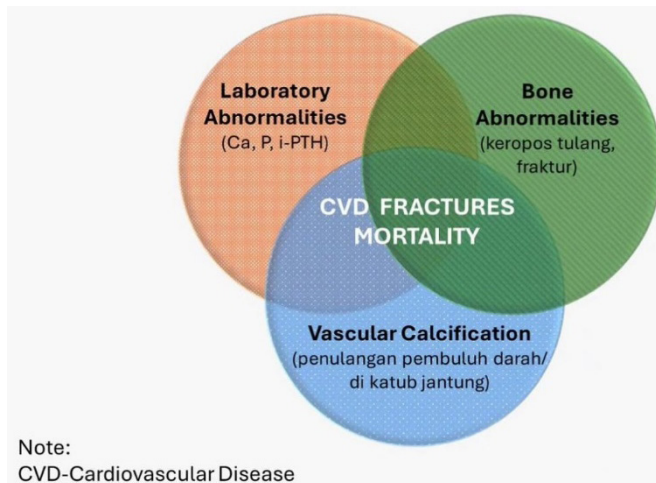
Pada pasien gagal jantung, malnutrisi memperparah *cachexia* jantung, yaitu kondisi katabolik progresif yang menyebabkan kehilangan massa otot dan penurunan fungsi metabolik. Kekurangan energi dan protein mengganggu sintesis enzim dan protein struktural pembuluh darah, serta mengurangi perfusi jaringan akibat berkurangnya curah jantung dan tonus vaskular yang buruk.

Malnutrisi dan PGK

Penderita penyakit ginjal kronis (PGK) sangat rentan terhadap malnutrisi akibat penurunan nafsu makan, pembatasan diet, dan kehilangan nutrisi selama dialisis. Kekurangan vitamin D, B12, dan folat, yang umum pada pasien PGK, berkontribusi pada peningkatan kadar homosistein dan kalsifikasi vaskular. Kombinasi ini mempercepat progresi aterosklerosis dan memperbesar risiko kardiovaskular, penyebab utama kematian pada pasien PGK.

Walaupun CKD-MBD umumnya dipahami sebagai gangguan metabolisme mineral dan kelainan turnover tulang pada pasien dengan penyakit ginjal kronik, peran malnutrisi dalam memengaruhi dan memperberat disfungsi vaskular yang terkait kondisi ini perlu mendapatkan perhatian yang lebih besar. Pada banyak pasien PGK, malnutrisi, khususnya bentuk *protein-energy wasting* (PEW), muncul akibat inflamasi kronik, anoreksia uremik, gangguan absorpsi, dan pembatasan diet yang tidak seimbang. Defisiensi protein, vitamin D, kalsium, magnesium, vitamin K, serta berbagai mikronutrien lain secara langsung memengaruhi integritas dan fungsi vaskular. Kekurangan nutrisi tersebut mengganggu mekanisme anti-kalsifikasi alami, termasuk penurunan aktivitas matrix Gla protein (MGP), fetuin-A, dan osteoprotegerin, sehingga mempercepat deposisi kalsium pada dinding pembuluh darah. Ketika dikombinasikan dengan hiperfosfatemia kronik, tingginya kadar FGF23, dan rendahnya Klotho, yaitu komponen sentral dalam CKD-MBD,

kondisi ini menciptakan lingkungan vaskular yang sangat rentan terhadap kalsifikasi media arteri, kekakuan vaskular, dan peningkatan afterload jantung (Waitupu *et al.*, 2025).



Gambar 4.1 Penyakit ginjal kronik dan gangguan mineral tulang (Chronic Kidney Disease - Mineral and Bone Disorder/CKD-MBD) (Moe *et al.*, 2007).

Penyakit Ginjal Kronis (PGK) berkontribusi pada kerapuhan tulang dan kalsifikasi pembuluh darah akibat gangguan metabolisme mineral serta perubahan hormon, termasuk peningkatan *intact parathyroid hormone* (iPTH). Kedua kondisi ini meningkatkan risiko patah tulang, penyakit kardiovaskular, dan kematian. Karena sering tidak disadari, deteksi dini melalui evaluasi kepadatan tulang, pemeriksaan biomarker mineral serum, penanda pergantian tulang, dan pencitraan sangat direkomendasikan. Pedoman KDIGO menekankan pentingnya pemeriksaan komprehensif tersebut untuk menilai risiko patah tulang dan kejadian kardiovaskular, sehingga intervensi preventif dan terapi dapat dilakukan lebih awal dan efektif.

Secara molekuler, malnutrisi juga memperkuat disfungsi poros FGF23–Klotho. Inflamasi kronik yang terkait malnutrisi meningkatkan

kadar FGF23, sementara stres oksidatif dan kekurangan nutrisi menurunkan ekspresi Klotho yang berfungsi sebagai faktor protektif terhadap kerusakan endotel dan kalsifikasi vaskular. Ketidadaan Klotho memperburuk disfungsi endotel, meningkatkan rigiditas arteri, dan memfasilitasi kalsifikasi vaskular berbasis sel otot polos yang mengalami transdiferensiasi osteogenik. Di sisi lain, *turnover* tulang yang abnormal menyebabkan ketidakmampuan rangka bertindak sebagai “buffer” kalsium-fosfat, sehingga memperbesar beban mineral yang akhirnya mengendap pada pembuluh darah (Waitupu *et al.*, 2025).

Dengan demikian, malnutrisi bekerja sebagai penguat patologi CKD-MBD yang berujung pada disfungsi vaskular berat. Integrasi pengelolaan nutrisi yang tepat, bersama pemahaman mendalam terhadap jalur FGF23–Klotho dan kelainan metabolisme mineral, menjadi strategi penting untuk memutus lingkaran patologis antara CKD-MBD, malnutrisi, dan kerusakan vaskular (Waitupu *et al.*, 2025).

Malnutrisi yang diinduksi melalui diet rendah protein menyebabkan gangguan imunologis yang signifikan pada jaringan ginjal. Hal ini menunjukkan bahwa defisiensi nutrisi dapat berkontribusi tidak hanya terhadap kerusakan ginjal, tetapi juga terhadap gangguan kesehatan vaskular secara lebih luas. Tikus yang dipaparkan pada defisiensi protein mengalami penurunan fisiologis berat, ditandai dengan tingginya angka kematian dan penurunan berat badan yang mencolok. Lebih jauh, jaringan ginjal mereka menunjukkan peningkatan bermakna ekspresi IL-6, TNF- α , dan TGF- β , yaitu sitokin yang berperan sentral dalam proses inflamasi, disfungsi endotel, dan remodeling jaringan (Santoso *et al.*, 2019).

Peningkatan IL-6 dan TNF- α mencerminkan kondisi inflamasi kronis yang dipicu oleh malnutrisi. Kedua sitokin ini diketahui mengaktifasi makrofag serta memperkuat kaskade inflamasi yang mengganggu metabolisme seluler dan meningkatkan stres oksidatif. Pada jaringan vaskular, IL-6 dan TNF- α dapat merusak integritas endotel, meningkatkan ekspresi molekul adhesi, dan mendorong infiltrasi leukosit. Mekanisme ini mempercepat cedera vaskular dan meningkatkan kerentanan terhadap proses iskemik. Profil sitokin pada kondisi tersebut menunjukkan adanya

kondisi inflamasi sistemik yang lazim terjadi pada malnutrisi dan berpotensi menimbulkan efek serupa pada sistem vaskular (Santoso *et al.*, 2019).

Peningkatan ekspresi TGF- β semakin memperkuat keterkaitan antara malnutrisi dan kesehatan vaskular. TGF- β merupakan regulator utama produksi matriks ekstraseluler dan fibrosis. Peningkatannya menandakan respons perbaikan jaringan akibat cedera inflamasi. Namun, bila berlangsung kronis, TGF- β dapat memicu fibrosis maladaptif, kekakuan vaskular, dan gangguan perfusi organ. Dalam kondisi malnutrisi, perubahan profibrotik ini kemungkinan mencerminkan proses serupa yang terjadi pada jaringan vaskular, sehingga berkontribusi terhadap penurunan elastisitas dan disfungsi mikrosirkulasi. Ringkasnya, malnutrisi defisiensi protein terbukti memicu profil imunologis merugikan yang ditandai oleh inflamasi dan sinyal fibrotik. Perubahan ini mencerminkan mekanisme sistemik yang dapat menyebabkan disfungsi vaskular, menurunkan ketahanan endotel, dan meningkatkan risiko cedera organ kronis (Santoso *et al.*, 2019).

Selain itu, malnutrisi merupakan salah satu komponen utama dari *protein-energy wasting* (PEW) pada pasien penyakit ginjal kronis (PGK) dan berperan besar dalam memperburuk gangguan mineral dan tulang yang mendasari terbentuknya osteitis fibrosa cystica (OFC) dan Brown tumour. Pada PGK, malnutrisi umumnya bersifat multifaktorial, dipengaruhi oleh inflamasi kronik, gangguan metabolisme protein, anoreksia uremik, serta restriksi diet yang terlalu ketat. Kondisi malnutrisi ini berdampak langsung pada homeostasis mineral, khususnya kalsium, fosfor, dan vitamin D, tiga komponen yang sangat penting dalam mengatur aktivitas osteoblas dan osteoklas (Santoso *et al.*, 2023).

Defisiensi vitamin D akibat asupan yang buruk maupun gangguan hidrosilasi ginjal menyebabkan penurunan kalsium serum dan merangsang peningkatan hormon paratiroid (PTH). PTH yang meningkat kronik mendorong resorpsi tulang dan aktivasi osteoklas, sehingga mempercepat terjadinya lesi OFC dan Brown tumour. Selain itu, inflamasi sistemik yang banyak ditemukan pada pasien dengan PEW meningkatkan

sekresi sitokin seperti IL-6 dan TNF- α , yang juga mengaktivasi osteoklas melalui jalur RANK/RANKL, memperburuk kerusakan tulang (Santoso *et al.*, 2023).

Hubungan malnutrisi dengan kondisi vaskular pada PGK tidak kalah signifikan. Status nutrisi pasien ditengarai mempengaruhi pola osteodistrofi renal (yang sekarang disebut CKD MBD) pada pasien hemodialisis. Studi pendahuluan oleh Santoso *et al.* (2003) mengevaluasi pola osteodistrofi renal menggunakan pengukuran intact-parathyroid hormone (i-PTH) dan pemeriksaan radiologis pada pasien hemodialisis di suatu sentra di Indonesia. Penelitian ini menunjukkan adanya variasi gangguan metabolisme mineral, dengan dominasi osteodistrofi renal bertipe turnover tulang rendah berdasarkan kadar i-PTH. Sebagian pasien menunjukkan turnover tulang normal, sedangkan sebagian lainnya mengarah pada hiperparatiroidisme sekunder. Hal ini mengindikasikan bahwa perbedaan pola osteodistrofi renal kemungkinan berkaitan dengan kondisi kesehatan umum dan status nutrisi pasien.

Kekurangan protein dan mikronutrien penting mengganggu integritas endotel, menyebabkan mudahnya terjadi disfungsi vaskular. Inflamasi kronik pada malnutrisi juga meningkatkan stres oksidatif dan mempercepat proses aterosklerosis. Pada PGK, ketidakseimbangan kalsium-fosfor dan tingginya PTH akibat malnutrisi memperparah kalsifikasi vaskular, sebuah kondisi yang secara klinis sejajar dengan mineral-bone disorder (CKD-MBD). Proses ini menyebabkan kekakuan arteri, penurunan aliran darah jaringan, dan meningkatnya morbiditas kardiovaskular (Santoso *et al.*, 2023).

Dengan demikian, malnutrisi bukan hanya memperburuk gangguan tulang seperti OFC dan Brown tumour, tetapi juga mempercepat kerusakan vaskular melalui mekanisme inflamasi, hormonal, dan metabolik. Ketiga kondisi tersebut merupakan bagian dari spektrum yang saling terkait dalam PGK, sehingga intervensi nutrisi yang adekuat menjadi strategi penting untuk mencegah komplikasi tulang maupun vaskular (Santoso *et al.*, 2023).

Pada pasien penyakit ginjal tahap akhir mempertahankan kecukupan hemodialisis merupakan faktor penting bagi kelangsungan hidup mereka. Namun pencapaian standar ini kadang menghadapi berbagai kendala, termasuk ketidakpatuhan pasien, rujukan yang terlambat, hambatan sosial-ekonomi, serta keterbatasan sistem pelayanan kesehatan. Suatu studi terhadap 508 pasien hemodialisis pada periode 1997–1999 di Surabaya, Indonesia, menunjukkan angka mortalitas yang sangat tinggi pada tahun pertama, khususnya pada pasien diabetes; bahkan 110 pasien (52%) meninggal dalam 12 minggu sejak memulai terapi hemodialisis. Temuan ini menegaskan bahwa keterlambatan memulai terapi, dosis dialisis yang tidak adekuat, dan ketimpangan struktural dalam sistem kesehatan berkontribusi signifikan terhadap tingginya angka kematian dini (Santoso, 2011). Melengkapi gambaran tersebut, penelitian lain di pusat yang sama mengevaluasi apoptosis leukosit sebagai penanda stres biologis pada 104 pasien hemodialisis nondiabetik dan 24 kontrol. Hasilnya menunjukkan bahwa tingkat apoptosis secara keseluruhan tidak berbeda bermakna antara kelompok ESRD dan kontrol; namun, setelah mengecualikan pasien diabetik, indeks apoptosis pada pasien perempuan ditemukan secara signifikan lebih tinggi dibandingkan laki-laki (0,7325 vs. 0,55175; $p < 0,05$), mengindikasikan adanya kerentanan biologis yang bersifat spesifik jenis kelamin (Santoso, 2013).

Jika dipadukan, kedua temuan tersebut memperlihatkan keterkaitan yang lebih luas antara ketidakcukupan dialisis, stres biologis, dan kerentanan pasien, di mana malnutrisi dan disfungsi vaskular berperan sebagai faktor penguat yang krusial. Malnutrisi, yang sangat umum pada pasien dengan dialisis tidak adekuat, memperburuk inflamasi, meningkatkan stres oksidatif, serta melemahkan fungsi imun dan endotel, sehingga meningkatkan kerentanan terhadap apoptosis dan cedera vaskular. “Protein–energy wasting” juga menyebabkan gangguan metabolisme mineral, mempercepat aterosklerosis, dan meningkatkan kekakuan arteri, yang pada akhirnya memperparah risiko kardiovaskular. Disfungsi vaskular bukan hanya memperburuk prognosis, tetapi

juga menghambat efektivitas dialisis melalui penurunan perfusi dan ketidakstabilan hemodinamik selama prosedur. Dengan demikian, ketidakcukupan dialisis, malnutrisi, dan patologi vaskular membentuk suatu triad yang saling memperkuat dalam mendorong mortalitas, terutama pada kelompok rentan seperti pasien diabetes dan perempuan. Hal ini menegaskan perlunya rujukan lebih awal, optimalisasi kecukupan dialisis, dukungan nutrisi yang agresif, serta pemantauan ketat kesehatan vaskular untuk menurunkan angka kematian yang dapat dicegah pada populasi hemodialisis.

Secara keseluruhan, malnutrisi pada pasien dengan komorbiditas kronis menciptakan lingkaran setan yang memperburuk status vaskular, menurunkan respons terhadap terapi, meningkatkan frekuensi rawat inap, serta memperpendek harapan hidup. Oleh karena itu, penilaian dan intervensi gizi harus menjadi bagian integral dari manajemen penyakit vaskular kronis. Ringkasan hubungan malnutrisi, CKD–MBD, dan disfungsi vaskular terdapat pada Tabel 4.1.

Tabel 4.1 Hubungan malnutrisi, CKD–MBD, dan disfungsi vaskular.

Aspek	Temuan Utama	Implikasi Klinis/Dampak
<i>Malnutrisi pada CKD</i>	Penurunan nafsu makan, pembatasan diet, kehilangan nutrisi selama dialisis; defisiensi vitamin D, B12, folat.	Meningkatkan homosistein, mempercepat aterosklerosis, meningkatkan risiko kardiovaskular.
<i>Protein–Energy Wasting (PEW)</i>	Berasal dari inflamasi kronik, anoreksia uremik, gangguan absorpsi, dan diet ketat.	Menurunkan cadangan protein tubuh, melemahkan endotel, memperburuk kapasitas perbaikan jaringan vaskular.
<i>Defisiensi Mikronutrien</i>	Kekurangan protein, vitamin D, K, kalsium, magnesium.	Menurunkan aktivitas anti-kalsifikasi (MGP, fetuin-A, OPG) → mempercepat kalsifikasi vaskular.
<i>CKD–MBD dan Mineral Disequilibrium</i>	Hiperfosfatemia kronik, FGF23 meningkat, Klotho menurun.	Kalsifikasi media arteri, kekakuan vaskular, peningkatan afterload jantung.
<i>FGF23–Klotho Axis Dysfunction</i>	Malnutrisi dan inflamasi meningkatkan FGF23 & menurunkan ekspresi Klotho.	Disfungsi endotel, rigiditas arteri, transdiferensiasi osteogenik sel otot polos.

Aspek	Temuan Utama	Implikasi Klinis/Dampak
<i>Turnover tulang abnormal</i>	Gangguan tulang tidak mampu lagi menjadi buffer Ca–P.	Beban mineral meningkat → deposisi pada pembuluh darah.
<i>Efek imunologis defisiensi protein</i>	Peningkatan IL-6, TNF- α , TGF- β ; penurunan BB; mortalitas tinggi pada hewan.	Inflamasi sistemik, kerusakan endotel, fibrosis vaskular.
<i>Efek inflamasi sitokin</i>	IL-6, TNF- α mengaktivasi makrofag, meningkatkan stres oksidatif.	Percepatan aterosklerosis; gangguan integritas endotel.
<i>Peran TGF-β</i>	Meningkat pada malnutrisi; memicu fibrosis maladaptif.	Kekakuan vaskular, gangguan perfusi, disfungsi mikrosirkulasi.
<i>Malnutrisi & Gangguan Tulang</i>	Defisiensi vitamin D → PTH meningkat; inflamasi → aktivasi osteoklas.	Resorpsi tulang, lesi OFC & Brown tumour, memperburuk CKD–MBD.
<i>Malnutrisi & Disfungsi Vaskular</i>	Kekurangan protein & mikronutrien; inflamasi sistemik.	Aterosklerosis, kekakuan arteri, risiko kardiovaskular meningkat.
<i>Ketidakcukupan Dialisis</i>	Mortalitas tinggi HD; apoptosis tinggi pada pasien perempuan.	Malnutrisi & stres biologis memperburuk kerentanan vaskular.

IL-6 dan Malnutrisi

IL-6 yang merupakan bagian dari kelompok prositokine dilaporkan sering menimbulkan kondisi malnutrisi. Demikian sebaliknya juga bisa terjadi. Pada penyakit ginjal kronis yang dari penyakit dasarnya sudah terganggu mesin homeostasis nya tidak lepas dari keberadaan paparan IL-6. Keberlangsungan ini juga sejalan dengan retensi fosfat, retensi racun metabolisme, retensi hormon parathyroid, gangguan natrium-air, gangguan kalium, turunnya klotho, gangguan kesehatan tulang dan metabolisme mineral serta sejenis lainnya yang mana semuanya saling memengaruhi dan khususnya IL-6 dilaporkan sangat dekat dengan timbulnya malnutrisi. Bahkan semakin jelas ini mempercepat penurunan status gizi berkaitan dengan gangguan metabolisme protein–energi, perubahan hormonal dengan akibat turunnya asupan makanan hingga masuk ke siklus kompleks yang tidak mudah di atasi. Adapun mekanisme spesifik yang mengubah nafsu makan terkait kondisi malnutrisi masih belum sepenuhnya dipahami dengan baik, namun banyak laporan menyatakan bahwa sitokin proinflamasi IL-6 diduga sangat berperan penting.

Mengacu pada lansia yang mengalami kanker dengan cachexia namun padanya tidak mengalami penyakit ginjal kronis, dilaporkan berbagai sitokin sangat aktif. Adapun jenis yang dilaporkan mencakup tingginya kadar TNF- α , IL-1, dan IL-6. Disebutkan ini, IL-6nya dilaporkan lebih berkontribusi besar dalam merangsang pemecahan protein otot, mengaktifkan katepsin, dan ujungnya akan memperberat cachexia kanker. Antibodi reseptor IL-6 bahkan terbukti mencegah atrofi otot pada tikus transgenik IL-6, yang itu mengarah semakin kuatnya IL-6 berdampak malnutrisi terkait inflamasi. Secara klinis, kadar IL-6 yang tinggi inipun dilaporkan juga terkait erat dengan malnutrisi pada pasien PGTA, bahkan disebutkan IL-6 dapat memprediksi hipoalbuminemia, serta berhubungan dengan berbagai indikator malnutrisi. Kaizu dan kolega melaporkan bahwa pasien dialisis dengan IL-6 tinggi mengalami penurunan berat badan lebih besar dan memiliki albumin serum lebih rendah (Kaizu *et al.*, 1998). Jadi keberadaan IL-6 dan malnutrisi sangat terbukti secara ilmiah.

Selain meningkatkan katabolisme protein, sitokin proinflamasi juga memengaruhi nafsu makan, suatu faktor yang penting dalam asupan makanan. Namun mekanisme anoreksia akibat sitokin ini belum jelas, tetapi peningkatan leptin diduga terlibat. Leptin dan reseptornya memiliki kemiripan struktural dan fungsional dengan keluarga sitokin IL-6. Grunfeld *et al.*, menemukan bahwa pemberian sitokin meningkatkan mRNA leptin dan berkorelasi terbalik dengan asupan makanan berikutnya (Grunfeld *et al.*, 1996). Namun, data pada pengamatan dengan subjek manusia masih saling bertentangan dalam hal ini.

Penyakit ginjal stadium akhir merupakan kondisi mikroinflamasi yang diperburuk oleh hemodialisis. Studi in-vitro dan in-vivo menunjukkan bahwa sitokin dapat menginduksi penyusutan otot. Aktivasi nuclear factor- κ B (NF- κ B), jalur akhir berbagai sitokin, dipandang sebagai mekanisme utama cachexia pada penyakit kronis, termasuk PGK. TNF- α mengaktifkan NF- κ B dan menekan MyoD, sehingga menghambat diferensiasi serta pemulihan otot rangka. IL-6 juga berperan dalam regulasi otot dan sintesis protein hati. Selain berasal dari makrofag dan limfosit teraktivasi, IL-6 juga disekresikan oleh adiposit dan otot rangka. Selama

hemodialisis, terjadi peningkatan efluks IL-6 dari otot ke sirkulasi semakin kuat keberlangsungannya, termasuk disertai kuatnya peningkatan mRNA dan ekspresi protein IL-6 pada otot (Raj *et al.*, 2008).

Pada pasien PGK atau PGTA yang stabil tanpa inflamasi atau asidosis, keseimbangan protein dapat terjaga, namun proses hemodialisis mengganggu. Katabolisme otot selama dialisis disebabkan oleh kombinasi penurunan asam amino dan aktivasi sitokin, yang diperlukan untuk mempertahankan kadar asam amino plasma dan mendukung produksi protein fase akut. IL-6 memediasi katabolisme ini dengan menurunkan efisiensi sintesis protein otot serta meningkatkan sintesis protein fase akut di hati (Raj *et al.*, 2008).

Malnutrisi pada PGK dengan Hemodialisis Kronis dan Indikator Status Gizi

Persepsi “malnutrisi” pada pasien PGK cenderung semakin kurang digunakan karena arti malnutrisi bisa ditafsirkan sebagai kondisi kelebihan gizi. Dalam konteks kurang gizi ketika disebut malnutrisi yang tidak spesifik maka bisa salah persepsi. Untuk itu, sebagai gantinya, maka diperkenalkan istilah *protein–energy wasting* (PEW) yang sangat spesifik menggambarkan penyusutan cadangan energi lemak dan protein/otot yang disertai inflamasi kronis, sehingga lebih sesuai dengan kondisi kompleks pasien PGK (Fouque *et al.*, 2008).

Secara konsep, malnutrisi menggambarkan gangguan akibat asupan nutrisi yang tidak memadai, namun tubuh masih menunjukkan respons adaptif untuk mempertahankan massa tubuh tanpa lemak dengan mengorbankan massa lemak. Sebaliknya, cachexia merupakan sindrom maladaptif dengan penurunan berat badan, massa otot, dan massa lemak yang lebih berat serta peningkatan katabolisme protein. Keadaan ini tidak dapat diperbaiki hanya melalui intervensi nutrisi dan sangat berkaitan dengan inflamasi (Cederholm *et al.*, 2017). Oleh karena itu, panel International Society for Renal Nutrition and Metabolism merekomendasikan istilah PEW untuk menggambarkan kehilangan massa protein dan cadangan energi pada PGK dan PGTA, yang berhubungan

dengan penurunan massa tubuh, sarkopenia, kelemahan fisik, serta meningkatnya kebutuhan layanan kesehatan dan kematian (Fouque *et al.*, 2008).

PEW mencakup spektrum patologi yang lebih luas dibanding sekadar malnutrisi, termasuk inflamasi persisten, stres oksidatif, hilangnya nafsu makan, hiperkatabolisme, asidemia, gangguan keseimbangan protein, sarkopenia, serta kehilangan nutrisi selama dialisis (Fouque *et al.*, 2008). Prevalensi PEW pada PGK stadium 3–5 dilaporkan 18–80%, dan pada PGK lanjut dapat mencapai 20–54%, bahkan hingga 60% pada pasien dialisis kronik. Mayoritas mengalami PEW ringan–sedang, sementara 6–8% mengalami bentuk berat.

Hemodialisis (HD) merupakan terapi utama bagi 89% pasien PGTA, namun prevalensi malnutrisi pada kelompok ini tetap tinggi (28–54%) dan terkait dengan peningkatan risiko kematian 1,61–4,08 kali lipat (Daugirdas *et al.*, 2015). Risiko kematian dini pada fase awal dialisis juga signifikan, terutama dalam dua bulan pertama, dengan status gizi buruk sebagai faktor risiko yang dapat dimodifikasi. Malnutrisi sering kali telah terjadi sejak progresi PGK stadium 3–5 akibat perubahan metabolik, keterlambatan akses nefrologi, dan kurangnya intervensi dietetik pra-dialisis (Sahathevan *et al.*, 2020).

Dulu, inisiasi dialisis pada PGTA kerap dipertimbangkan berdasarkan tanda malnutrisi seperti anoreksia dan mual, bukan berdasarkan penanda biokimia. Namun, data mengenai manfaat memulai dialisis lebih awal pada pasien dengan albumin rendah masih tidak konsisten. Pedoman Canada (Sahathevan *et al.*, 2020) tidak lagi merekomendasikan dialisis berdasarkan albumin, massa tubuh, atau SGA, sementara pedoman CARI menyarankan dialisis pada GFR <10 mL/menit/1,73 m² bila muncul gejala uremia atau tanda malnutrisi.

Dialisis seharusnya membantu memperbaiki status gizi melalui peningkatan asupan protein, tetapi perawatan ini juga dapat menyebabkan malnutrisi. Pasien baru HD rentan terhadap kematian dini terkait malnutrisi, yang dapat terdeteksi melalui SGA, BMI rendah, lingkaran otot

lengan atas rendah, albumin rendah, kolesterol rendah, serta penurunan asupan makanan (Kwon *et al.*, 2016).

Masalah nutrisi menjadi faktor penting yang memperburuk kondisi pasien HD kronik. Mereka mengalami uremia, penurunan asupan, penurunan sintesis protein, peningkatan katabolisme, asidosis metabolik, inflamasi kronis, resistansi insulin, kehilangan nutrisi intradialis, serta penurunan aktivitas fisik, yang menyumbang pada sarkopenia dan penurunan cadangan energi (Kalantar-Zadeh *et al.*, 2001). Faktor penyebab malnutrisi dapat bersifat iatrogenik, akibat proses dialisis, atau non-iatrogenik, yaitu faktor yang muncul selama progresi PGK dan tidak terkait langsung dengan terapi (Diniz & Frazão, 2013).

Malnutrisi Iatrogenik

Malnutrisi iatrogenik pada pasien penyakit ginjal stadium terminal yang menjalani hemodialisis (HD) terjadi akibat efek katabolik dari prosedur medis yang terus-menerus. Pasien dengan status gizi buruk berdasarkan SGA (kategori B dan C) memiliki risiko kematian hampir tiga kali lipat dalam 12 bulan, dan penurunan BMI maupun albumin serum selama enam bulan turut meningkatkan mortalitas (Kwon *et al.*, 2016).

Dialisis sendiri berkontribusi terhadap kehilangan nutrisi penting. Setiap sesi dapat menyebabkan hilangnya 6–12 g asam amino dan 7–8 g protein, yang berujung pada hipoalbuminemia, prediktor kuat malnutrisi dan kematian (Salame *et al.*, 2018). Asupan protein yang tidak memadai merupakan masalah umum pada pasien HD, memengaruhi hingga 81% pasien, sehingga memperburuk proteolisis dan kehilangan massa otot (Murtas *et al.*, 2019). Kehilangan nutrisi juga dipengaruhi oleh mekanisme pembersihan zat terlarut serta ukuran pori membran dializer; membran dengan permeabilitas tinggi bahkan dapat menyebabkan kehilangan albumin 2–14 g per sesi (Kohlová *et al.*, 2019).

Selain itu, sejumlah aspek teknis HD dapat memicu inflamasi, seperti membran yang kurang biokompatibel, akses dialisis melalui kateter

(dibandingkan AVF atau graft), serta kontaminasi dialisis oleh endotoksin yang merangsang produksi sitokin inflamasi (IL-1, IL-6, TNF- α) (Dukkipati *et al.*, 2014; El-Koraie *et al.*, 2013; Jofré *et al.*, 2006). Pasien dengan kateter memiliki tingkat inflamasi dan risiko kematian lebih tinggi.

Inflamasi kronis juga memicu stres oksidatif dengan peningkatan ROS dan aktivasi NF- κ B, yang memperkuat respons inflamasi sistemik (Biswas, 2016). Ketika malnutrisi beriringan dengan inflamasi, kondisi ini dikenal sebagai malnutrition-inflammatory complex syndrome, ditandai dengan nafsu makan rendah, penurunan produksi albumin, dan kadar CRP yang meningkat. Keterkaitan antara malnutrisi dan inflamasi terbukti kuat pada pasien HD ($r = 0,65$; $p = 0,040$) (Essadik *et al.*, 2017; Kalantar-Zadeh *et al.*, 2001).

Malnutrisi Non-Iatrogenik

Berbagai faktor non-iatrogenik berkontribusi terhadap malnutrisi pada pasien hemodialisis (HD). Komorbiditas seperti penyakit ginjal kronis (PGK) lanjut disertai cachexia atau PEW meningkatkan pengeluaran energi melalui kenaikan sitokin proinflamasi, yang menekan nafsu makan dan mengaktifkan katabolisme protein serta lipolisis. Sitokin juga memengaruhi neurotransmitter pusat sehingga mengubah regulasi nafsu makan dan metabolisme pada pasien penyakit ginjal terminal (Raj *et al.*, 2008b).

Asupan makanan yang tidak memadai merupakan penyebab utama malnutrisi dan dikaitkan dengan meningkatnya mortalitas pada pasien HD (Kang *et al.*, 2017). Rekomendasi kebutuhan energi (DEI 25–35 kkal/kg IBW/hari) dan protein (DPI 1,0–1,2 g/kg IBW/hari) sering tidak tercapai, sebagaimana ditunjukkan 70–90% pasien kekurangan DEI dan 30–80% kekurangan DPI (Cano *et al.*, 2006). Pola diet monoton, kualitas makanan buruk, anoreksia, serta perubahan rasa turut menghambat kecukupan nutrisi. Pola diet yang lebih seimbang dikaitkan dengan DMI dan risiko malnutrisi yang lebih rendah (Sualeheen *et al.*, 2020). Kekurangan DEI juga menyebabkan insufisiensi berbagai mikronutrien penting (Kim *et al.*, 2015).

Perubahan rasa, terutama rasa logam, mengurangi palatabilitas makanan dan memicu keengganan terhadap makanan berprotein tinggi. Pasien dengan nafsu makan buruk mengalami kualitas hidup lebih rendah, inflamasi lebih tinggi, dan angka rawat inap lebih besar (Lynch *et al.*, 2013). Disregulasi hormon nafsu makan seperti ghrelin turut memperburuk kondisi ini (Ronveaux *et al.*, 2015).

Resistensi insulin pada pasien HD yang dipicu uremia, inflamasi, asidosis, dan anemia mengganggu transport BCAA dan menurunkan efek anabolik insulin, sehingga meningkatkan proteolisis otot. Resistensi insulin terbukti berkorelasi dengan kehilangan massa otot pada pasien HD (Mak & De Fronzo, 1992; H.-L. Wang *et al.*, 2013).

Faktor psikososial seperti depresi, kurangnya dukungan sosial, dan keterbatasan keuangan juga berperan besar. Depresi umum terjadi dan terkait dengan rendahnya albumin, kreatinin, hemoglobin, serta peningkatan inflamasi (Choi *et al.*, 2013). Pasien dengan dukungan sosial buruk lebih rentan memiliki albumin rendah (Untas *et al.*, 2011). Kendala ekonomi dapat menghambat pembelian dan penyediaan makanan bergizi, sehingga meningkatkan risiko malnutrisi (Freitas *et al.*, 2014; St-Jules *et al.*, 2016).

Kelelahan akibat penyakit maupun proses dialisis membatasi kemampuan menyiapkan makanan dan menjalankan aktivitas harian. Kelelahan dikaitkan dengan DEI rendah dan penurunan fungsi fisik pada pasien malnutrisi (Abdulan *et al.*, 2019; Bossola *et al.*, 2018).

Penilaian Status Nutrisi pada Pasien PGK

Penilaian status gizi pada pasien PGK memerlukan pendekatan multidimensional yang menggabungkan skrining berkelanjutan dan metode evaluasi mendalam. Pemeriksaan skrining dipilih karena mudah, murah, dan praktis diterapkan di klinik (Hanna *et al.*, 2020). Tidak ada satu parameter tunggal yang cukup untuk menilai status nutrisi, sehingga evaluasi mencakup aspek antropometri, biokimia, klinis/fisik, riwayat makan, serta penggunaan alat skoring seperti MIS.

Parameter antropometri meliputi tinggi badan, berat badan, IMT, lingkaran lengan atas, dan tebal lipatan kulit. Pemeriksaan biokimia mencakup albumin, kolesterol total, kreatinin, transferin, prealbumin, bikarbonat, dan CRP. Aspek klinis/fisik mencakup IDWG, BIA, dan SGA, sementara riwayat makan dievaluasi melalui food recall atau food record. Teknik canggih seperti DEXA dan MRI lebih akurat untuk analisis komposisi tubuh tetapi mahal dan kurang praktis; pada pasien dialisis kronik, multi-frequency BIA lebih disukai meski alatnya belum tersedia luas (Hanna *et al.*, 2020).

Penilaian nutrisi bertujuan menentukan status dan derajat malnutrisi, memprediksi risiko komplikasi, serta memantau kecukupan intervensi nutrisi. Indikator malnutrisi mencakup SGA kategori B atau C, albumin < 3,8 g/dL, kreatinin < 10 mg/dL, IMT < 20 kg/m², kolesterol < 147 mg/dL, dan prealbumin < 30 mg/dL.

Berdasarkan tinjauan bukti, Panduan Klinis Gizi PGK 2020 dari NKF/KDOQI merekomendasikan penggunaan 7-point SGA (7p-SGA) dan MIS untuk menilai status nutrisi pada pasien PGK stadium 5, baik yang belum maupun sudah menjalani HD (Ikizler *et al.*, 2020). SGA menilai perubahan berat badan, pola makan, gejala gastrointestinal, fungsi fisik, dan komorbiditas, serta telah divalidasi pada pasien PGTA. Pada pasien dialisis, skor SGA yang dimodifikasi berkorelasi dengan rasio berat ekstraseluler menggunakan bioimpedansi.

MIS, atau Skor Kalantar, merupakan indeks komposit 30 poin yang menilai komponen nutrisi dan inflamasi. Skor ini menunjukkan keselarasan yang kuat dengan SGA dan berguna pada pasien dialisis maupun pasca-transplantasi (Hanna *et al.*, 2020). Sistem MIS menilai sepuluh komponen, tujuh di antaranya berasal dari SGA, sementara tiga lainnya meliputi IMT, albumin, dan TIBC. Setiap komponen diberi skor 0–3, sehingga total skor berkisar 0–30; nilai yang lebih tinggi mencerminkan malnutrisi dan inflamasi yang lebih berat (Kalantar-Zadeh *et al.*, 2001).

FGF23 dan IL6 pada Malnutrisi Inflamasi Berat

Pada pasien PGK, inflamasi kronis dan malnutrisi, termasuk bentuk paling beratnya, *protein-energy wasting* (PEW), sering hadir bersamaan dan saling memperburuk. Kedua kondisi ini membentuk lingkaran patologis yang dikenal sebagai *malnutrition–inflammation–atherosclerosis syndrome* atau *malnutrition–inflammation complex syndrome* (MICS). Bukti terbaru menunjukkan bahwa kelainan metabolisme mineral tulang pada PGK (CKD-MBD) dapat langsung memicu inflamasi dan malnutrisi/PEW. Kadar fosfat anorganik, FGF23, PTH, dan partikel kalsiprotein (CPP) yang tinggi bertindak sebagai pemicu inflamasi yang turut menyebabkan penyakit kardiovaskular dan komplikasi lain (Yamada *et al.*, 2022).

Ginjal bekerja dalam sumbu tulang–ginjal–usus yang mengatur metabolisme fosfat dan kalsium melalui FGF23, PTH, dan 1,25-dihidroksivitamin D. Fosfat makanan diserap dalam jumlah besar tergantung sumbernya: fosfat organik hewani memiliki biodisponibilitas tinggi, sedangkan fosfat nabati rendah karena ketiadaan enzim fitase pada manusia. Sebaliknya, fosfat anorganik dari aditif makanan diserap hampir 100%, sehingga berkontribusi signifikan terhadap fosfotoksitas. Konsumsi dosis tinggi fosfat telah terbukti mempercepat timbulnya PGK (Yamada *et al.*, 2022).

Untuk mencegah toksisitas fosfat, tubuh mengatur peningkatan FGF23 sesuai jumlah fosfat yang diserap. Namun saat fungsi ginjal menurun, homeostasis mineral terganggu. Ekspresi koreseptor α -Klotho berkurang, menimbulkan resistansi terhadap FGF23. Sebagai kompensasi, FGF23 meningkat sampai 1000 kali lipat, menekan pembentukan kalsitriol dan memicu hiperparatiroidisme sekunder. Pada stadium lanjut PGK, fosfat serum meningkat (hiperfosfatemia) akibat hilangnya respons ginjal terhadap FGF23 (Yamada *et al.*, 2022).

Perubahan metabolik ini mencetuskan berbagai komplikasi termasuk disfungsi imun, inflamasi sistemik, anemia, kalsifikasi vaskular, atrofi otot, dan hipertrofi jantung yang berkontribusi terhadap mortalitas

dini. Secara klinis, kadar FGF23 yang tinggi berhubungan erat dengan inflamasi, anemia, dan kematian kardiovaskular; FGF23 juga terbukti memicu inflamasi dan disfungsi imun secara langsung (Yamada *et al.*, 2022).

Dalam PGK, fosfat, FGF23, PTH, CPP, dan defisiensi Klotho membentuk jaringan gangguan yang saling menguatkan. CPP, terutama jenis sekunder, mengganggu fungsi imun dan memperburuk inflamasi. Defisiensi kalsitriol memperlemah imunitas sehingga risiko infeksi meningkat; infeksi berlanjut pada inflamasi kronis dan malnutrisi. Malnutrisi kemudian mempercepat pembentukan CPP, menciptakan lingkaran setan yang memperburuk CKD-MBD dan berujung pada sarkopenia dan frailty (Yamada *et al.*, 2022).

Siklus Inflamasi–Metabolik yang Berulang

Pada penyakit ginjal kronis (PGK), berbagai proses metabolik dan inflamasi yang saling berhubungan menciptakan kondisi patologis yang kompleks, di mana malnutrisi, inflamasi, dan gangguan metabolisme mineral-tulang (CKD-MBD) saling memperkuat satu sama lain. Interaksi ketiganya berlangsung secara berkesinambungan dan membentuk suatu lingkaran setan yang mempercepat progresivitas penyakit, memperberat komplikasi sistemik, serta meningkatkan risiko mortalitas. Pemahaman mengenai bagaimana lingkaran ini terbentuk dan beroperasi menjadi kunci untuk merumuskan strategi intervensi yang efektif.

Pada tahap awal PGK, proses inflamasi muncul sebagai salah satu pemicu utama gangguan nutrisi. Sitokin proinflamasi seperti IL-6 dan TNF- α meningkatkan pemecahan protein otot dan menurunkan kemampuan tubuh untuk menyintesis protein baru, sehingga terjadi kehilangan massa otot yang progresif. Efek inflamasi juga menjangkau pusat pengaturan nafsu makan melalui interaksi yang rumit dengan hormon leptin dan ghrelin, yang berkontribusi pada anoreksia uremik. Selain itu, prosedur hemodialisis yang rutin dijalani banyak pasien memperberat inflamasi melalui paparan endotoksin, bioinkompatibilitas

membran, dan infeksi terkait akses vaskular, sehingga memperpanjang keadaan stres metabolik dan inflamasi kronis.

Kondisi inflamasi kronis ini kemudian menjadi dasar terjadinya malnutrisi atau *protein-energy wasting* (PEW), suatu fenomena klinis yang lebih berat daripada malnutrisi sederhana. PEW mencakup hilangnya cadangan protein dan energi tubuh yang tidak dapat diperbaiki semata-mata dengan suplementasi nutrisi. Proses ini melemahkan sistem imun, menurunkan kapasitas fungsional, dan meningkatkan kerentanan terhadap infeksi. Infeksi baru yang muncul lalu memperkuat kembali respons inflamasi sistemik, sehingga keadaan inflamasi yang semula menjadi pemicu kini mendapatkan sumber pemeliharannya dari malnutrisi itu sendiri. Dengan demikian, terbentuk hubungan dua arah yang kuat antara inflamasi dan malnutrisi, yang mempercepat penurunan kondisi klinis pasien.

Di sisi lain, gangguan homeostasis mineral dan tulang yang dikenal sebagai CKD-MBD mulai berkembang seiring menurunnya fungsi ginjal. Akumulasi fosfat menyebabkan peningkatan kadar FGF23, PTH, serta pembentukan *calciprotein particles* (CPP). Meskipun beberapa hormon seperti FGF23 meningkat secara kompensatorik untuk mempertahankan keseimbangan fosfat, kadar yang sangat tinggi justru menimbulkan efek patologis tambahan. FGF23 dan CPP terbukti berperan dalam menginduksi inflamasi sistemik melalui mekanisme langsung pada hepatosit maupun sel imun, serta menyebabkan disfungsi imun dan kalsifikasi vaskular. PTH yang tinggi turut memperburuk keadaan dengan meningkatkan pengeluaran energi dan mendorong atrofi otot. Kombinasi faktor ini membuat CKD-MBD bukan sekadar komplikasi metabolik, tetapi bagian integral dari mekanisme yang memperberat inflamasi dan memperdalam derajat malnutrisi pada pasien PGK.

Interaksi antara inflamasi, malnutrisi, dan CKD-MBD pada akhirnya bergabung membentuk lingkaran patofisiologi yang saling memperkuat. Inflamasi mendorong terjadinya anoreksia, peningkatan katabolisme protein, dan penurunan kapasitas anabolik, sehingga malnutrisi dan PEW tak terhindarkan. Malnutrisi kemudian menurunkan daya tahan

tubuh dan merusak integritas imun, yang pada gilirannya meningkatkan risiko infeksi dan memperkuat proses inflamasi. Pada saat yang sama, CKD-MBD memperkuat kedua jalur tersebut melalui efek hormonal dan mineral yang menginduksi inflamasi serta menyebabkan kerusakan otot dan gangguan metabolisme energi. Ketika ketiga unsur ini bekerja secara simultan, laju kehilangan massa otot, sarkopenia, kerapuhan fisik, dan risiko komplikasi kardiovaskular meningkat secara signifikan.

Memahami lingkaran setan inflamasi–malnutrisi–CKD-MBD ini menegaskan bahwa pendekatan penatalaksanaan PGK tidak dapat hanya berfokus pada salah satu aspek saja. Upaya memutus rantai patologi ini membutuhkan strategi multidisipliner yang mencakup pengendalian inflamasi, optimalisasi status nutrisi, perbaikan kualitas dialisis, serta pengelolaan ketat CKD-MBD. Integrasi ketiga pendekatan ini menjadi esensial untuk memperlambat progresivitas penyakit, mengurangi komplikasi sistemik, dan pada akhirnya meningkatkan prognosis serta kualitas hidup pasien PGK.

Dampak Status Gizi Anak terhadap Kesehatan Vaskular saat Dewasa

Status gizi pada masa kanak-kanak memiliki dampak jangka panjang yang signifikan terhadap perkembangan dan kesehatan sistem vaskular saat dewasa. Masa anak-anak, khususnya 1.000 hari pertama kehidupan, merupakan periode kritis bagi pembentukan struktur dan fungsi organ, termasuk pembuluh darah. Gangguan nutrisi selama fase ini dapat menyebabkan perubahan permanen pada sistem kardiovaskular, suatu fenomena yang dikenal sebagai *developmental origins of health and disease* (DOHaD).

Malnutrisi energi-protein kronis pada anak, seperti *stunting*, dapat menyebabkan hipoplasia vaskular, yaitu pengurangan jumlah dan ukuran pembuluh darah, yang membatasi kapasitas perfusi jaringan di kemudian hari. Anak-anak yang mengalami kekurangan zat gizi mikro seperti vitamin D, zat besi, atau asam folat juga menunjukkan gangguan pada perkembangan sistem imun dan metabolisme endotelial, yang pada

akhirnya meningkatkan risiko hipertensi dan penyakit jantung koroner saat dewasa.

Studi longitudinal telah menunjukkan bahwa anak dengan berat badan lahir rendah atau pertumbuhan intrauterin terhambat (IUGR) akibat malnutrisi ibu memiliki ketebalan intima-media arteri karotis yang lebih tinggi saat remaja dan dewasa muda. Ini merupakan penanda awal aterosklerosis subklinis. Selain itu, anak-anak yang kekurangan nutrisi sejak dini cenderung memiliki sensitivitas insulin yang buruk, profil lipid yang tidak sehat, dan gangguan metabolik lain yang mempercepat disfungsi vaskular.

Di sisi lain, malnutrisi juga berhubungan dengan gangguan pertumbuhan jantung dan ginjal, dua organ utama yang berperan dalam pengaturan tekanan darah dan keseimbangan cairan. Ketidakseimbangan ini meningkatkan risiko hipertensi pada usia muda. Ketika faktor risiko ini berakumulasi, anak-anak yang mengalami malnutrisi berisiko lebih tinggi mengalami penyakit kardiovaskular prematur di usia produktif.

Dengan demikian, intervensi nutrisi pada masa kanak-kanak, termasuk perbaikan gizi ibu hamil, pemberian ASI eksklusif, suplementasi mikronutrien, dan pemantauan pertumbuhan yang ketat, sangat penting dalam mencegah kerusakan vaskular jangka panjang. Strategi ini bukan hanya upaya meningkatkan status gizi, tetapi juga investasi dalam menurunkan beban penyakit kardiovaskular nasional di masa depan.

Kerentanan Lansia terhadap Malnutrisi dan Disfungsi Vaskular

Lansia merupakan kelompok yang sangat rentan terhadap malnutrisi dan gangguan fungsi vaskular karena mengalami berbagai perubahan fisiologis, metabolik, dan sosial yang saling berinteraksi. Proses penuaan secara alami menyebabkan penurunan nafsu makan (*anorexia of aging*), penurunan kemampuan pencernaan dan penyerapan nutrisi, serta perubahan pada sensasi rasa dan bau. Bersama dengan itu, banyak lansia hidup dengan penyakit kronis seperti diabetes, hipertensi, dan gagal

ginjal, yang seringkali membatasi jenis makanan yang dapat dikonsumsi atau memengaruhi status metabolik tubuh.

Malnutrisi pada lansia, baik dalam bentuk defisiensi energi, protein, maupun mikronutrien penting seperti vitamin D, B12, dan folat, secara langsung berdampak pada kesehatan vaskular. Misalnya, defisiensi vitamin B12 dan folat berkontribusi pada peningkatan kadar homosistein dalam darah, yang mempercepat proses aterosklerosis dan memperburuk disfungsi endotel. Kekurangan vitamin D juga mengganggu regulasi tekanan darah dan meningkatkan risiko inflamasi kronis dalam sistem vaskular.

Selain itu, penuaan menyebabkan hilangnya elastisitas arteri dan peningkatan kekakuan pembuluh darah, yang merupakan tanda utama dari disfungsi vaskular. Malnutrisi mempercepat proses ini melalui penurunan sintesis kolagen dan elastin, serta peningkatan stres oksidatif akibat rendahnya asupan antioksidan seperti vitamin C dan E. Akibatnya, risiko terjadinya penyakit kardiovaskular seperti hipertensi, stroke, dan penyakit arteri perifer meningkat secara signifikan.

Secara sosial, lansia kerap mengalami isolasi, penurunan pendapatan, dan keterbatasan akses terhadap makanan bergizi, terutama jika tinggal sendiri atau memiliki keterbatasan fisik. Hal ini memperburuk ketidakseimbangan gizi dan menurunkan kepatuhan terhadap terapi medis dan nutrisi.

Malnutrisi pada kelompok usia lanjut dengan penyakit ginjal kronis (PGK) memiliki keterkaitan yang erat dengan terjadinya gangguan vaskular progresif. Defisiensi asupan protein dan energi, disertai inflamasi kronis serta gangguan metabolik, melemahkan fungsi endotel dan mengganggu sirkulasi mikrovaskular. Ketika perfusi vaskular menurun, suplai nutrisi dan oksigen ke jaringan, terutama otot rangka, menjadi semakin terbatas. Ketidakseimbangan antara kebutuhan metabolik dan kemampuan suplai ini menciptakan lingkaran patologis, di mana integritas vaskular yang buruk mempercepat wasting otot, sementara berkurangnya massa otot selanjutnya memperburuk ketidakstabilan metabolik. Pada akhirnya,

interaksi ini berkontribusi terhadap tingginya insidensi sarkopenia pada usia lanjut dengan PGK yang menjalani hemodialisis jangka panjang.

Pada populasi tersebut, penurunan status nutrisi sering bermula secara subtil. Parameter tradisional seperti indeks massa tubuh (IMT) kerap tampak normal atau bahkan meningkat, sehingga menutupi defisiensi massa otot dan gangguan asupan mikronutrien. Penilaian yang lebih sensitif, seperti Mini Nutritional Assessment (MNA), sering menunjukkan risiko malnutrisi atau malnutrisi yang sudah terjadi, meskipun berat badan tampak adekuat. Ketidaksesuaian ini mencerminkan pengaruh retensi cairan, perubahan komposisi tubuh, serta stres katabolik kronis, suatu kondisi yang lazim pada PGK dan mampu mengaburkan status nutrisi sebenarnya.

Disfungsi vaskular memegang peran penting dalam proses tersebut. Ketidakstabilan hemodinamik, beban aterosklerotik, dan asidosis metabolik menurunkan efisiensi perfusi jaringan, menyebabkan sintesis protein otot terhambat dan peningkatan pemecahan protein. Ketika fungsi mikrovaskular semakin menurun, serabut otot menerima suplai nutrisi yang tidak memadai, sehingga mempercepat atrofi dan menurunkan performa fungsional. Perburukan fisiologis ini dipertegas oleh toksin uremik, stres oksidatif, dan efek katabolik prosedur hemodialisis, yang memberi tekanan simultan pada sistem vaskular dan otot.

Seiring menurunnya massa otot, kekuatan genggam, dan kecepatan berjalan, pasien usia lanjut dengan PGK sering mengalami transisi dari kondisi awal atau “presarkopenia” menuju sarkopenia yang lebih berat. Pada banyak kasus, ketiga komponen inti, yaitu massa otot, kekuatan otot, dan performa fisik, mengalami penurunan bersamaan, mencerminkan dampak luas dari gangguan nutrisi dan vaskular jangka panjang. Sarkopenia berat kemudian menjadi indikator bukan hanya kelemahan fisik, tetapi juga kompromi metabolik dan vaskular yang sistemik (Mukti *et al.*, 2025).

Di antara berbagai dimensi geriatri, mulai dari fungsi kognitif, gejala depresi, beban komorbiditas, hingga kemandirian fungsional, status

nutrisi secara konsisten muncul sebagai salah satu prediktor terkuat terhadap derajat keparahan sarkopenia. Hubungan ini menunjukkan bahwa malnutrisi berkontribusi langsung terhadap katabolisme otot maupun secara tidak langsung melalui jalur vaskular yang menghambat transportasi nutrisi. Pendekatan penilaian komprehensif yang mencermati aspek diet, antropometri, dan fungsi nutrisi memberikan gambaran lebih akurat mengenai risiko sarkopenia dibanding ukuran tubuh semata (Mukti *et al.*, 2025).

Bukti yang ada menunjukkan bahwa malnutrisi merupakan faktor modifikabel utama yang menghubungkan disfungsi vaskular dengan percepatan sarkopenia pada kelompok usia lanjut dengan PGK yang menjalani hemodialisis kronis (Mukti *et al.*, 2025). Ketika cadangan nutrisi menurun, kesehatan vaskular memburuk, dan fisiologi otot mengalami kemunduran cepat. Sebaliknya, intervensi yang memperbaiki status nutrisi melalui optimalisasi asupan, deteksi dini defisiensi, dan manajemen suportif berpotensi mempertahankan massa otot, menstabilkan fungsi vaskular, dan menekan progresivitas sarkopenia. Upaya menjaga status nutrisi menjadi esensial tidak hanya untuk mempertahankan keseimbangan metabolik, tetapi juga untuk meningkatkan ketahanan fisik, kemandirian fungsional, dan kualitas hidup populasi geriatri yang rentan ini.

Pendekatan yang holistik sangat dibutuhkan untuk mengatasi malnutrisi dan disfungsi vaskular pada lansia. Intervensi gizi, skrining status nutrisi secara rutin, edukasi keluarga, serta dukungan sosial dan ekonomi merupakan bagian penting dari strategi kesehatan masyarakat yang berkelanjutan untuk menjaga kesehatan vaskular pada populasi lansia.

Di sisi lain, mortalitas kardiovaskular global terus meningkat dan menjadi tantangan besar bagi sistem kesehatan di seluruh dunia. Peningkatan ini terjadi meskipun terdapat perbaikan yang luas dalam upaya pencegahan dan pengobatan penyakit kardiovaskular, yang menunjukkan bahwa penurunan risiko pada tingkat individu saja tidak cukup untuk menekan beban penyakit secara keseluruhan. Permasalahan

utama terletak pada kombinasi pertumbuhan populasi dan, yang lebih penting, penuaan populasi, yang secara signifikan meningkatkan jumlah individu yang berisiko mengalami penyakit kardiovaskular (Roth *et al.*, 2015). Meskipun angka kematian penyakit kardiovaskular spesifik usia telah menurun di banyak wilayah, manfaat epidemiologis ini sering kali dinetralkan oleh perubahan demografis. Seiring pertambahan usia populasi, jumlah absolut kematian akibat penyakit kardiovaskular terus meningkat, terutama di wilayah yang mengalami transisi demografis yang cepat. Derajat keberhasilan perbaikan kesehatan kardiovaskular dalam mengimbangi kekuatan demografis tersebut sangat bervariasi antarwilayah. Hanya sejumlah kecil wilayah yang berhasil mencapai penurunan total kematian akibat penyakit kardiovaskular, yang mencerminkan efektivitas pencegahan, pengendalian faktor risiko, dan akses terhadap pelayanan kesehatan (Roth *et al.*, 2015).

Pembangunan ekonomi semata tidak secara konsisten menghasilkan perbaikan luaran kardiovaskular. Di banyak konteks, peningkatan pendapatan nasional tidak disertai dengan penurunan mortalitas kardiovaskular yang bermakna, sehingga menegaskan keterbatasan penggunaan pertumbuhan ekonomi sebagai proksi kemajuan kesehatan. Secara keseluruhan, temuan ini menekankan bahwa penanggulangan beban global penyakit kardiovaskular memerlukan strategi kesehatan masyarakat dan klinis yang berkelanjutan dan terarah, dengan secara eksplisit mempertimbangkan perubahan demografis, khususnya penuaan populasi, bukan hanya berfokus pada penurunan risiko penyakit spesifik usia (Roth *et al.*, 2015).

Faktor Sosial-Ekonomi sebagai Determinan Malnutrisi

Faktor sosial-ekonomi merupakan determinan utama dalam status gizi dan kesehatan vaskular populasi. Individu dari kelompok sosial-ekonomi rendah memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami malnutrisi akibat keterbatasan akses terhadap makanan bergizi, pelayanan kesehatan, dan pendidikan yang memadai. Ketimpangan ini menciptakan siklus yang

memperkuat risiko komplikasi vaskular, baik secara langsung melalui defisiensi nutrisi, maupun secara tidak langsung melalui peningkatan prevalensi penyakit kronis seperti hipertensi dan diabetes.

Keterbatasan daya beli menyebabkan banyak individu dan keluarga mengonsumsi makanan murah dengan kandungan energi tinggi namun miskin nutrisi penting. Pola makan ini dapat memicu malnutrisi tersembunyi (*hidden hunger*), yaitu kekurangan vitamin dan mineral esensial yang tidak selalu tampak secara fisik, namun berdampak signifikan pada kesehatan vaskular. Misalnya, kekurangan vitamin C, E, dan polifenol antioksidan dari buah dan sayuran dapat mempercepat stres oksidatif dalam pembuluh darah, yang merupakan faktor kunci dalam disfungsi endotel dan aterosklerosis.

Di samping itu, malnutrisi pada periode awal kehidupan semakin diakui sebagai determinan penting kesehatan pada tahap kehidupan selanjutnya, terutama terkait penyakit kronis tidak menular. Salah satu perhatian utama adalah apakah kekurangan nutrisi selama perkembangan janin dapat meningkatkan kerentanan individu terhadap penyakit kardiovaskular beberapa dekade kemudian. Paparan kelaparan berat selama masa kehamilan merupakan suatu stres biologis kritis yang berpotensi menyebabkan perubahan permanen pada struktur kardiovaskular, metabolisme, serta sistem regulasi melalui mekanisme *developmental programming* (H. Li *et al.*, 2025).

Individu yang mengalami paparan kelaparan pada periode fetal memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami penyakit kardiovaskular pada usia dewasa. Peningkatan risiko ini mencakup luaran kardiovaskular utama, termasuk penyakit jantung koroner dan stroke, serta peningkatan profil risiko kardiovaskular jangka panjang secara keseluruhan. Temuan tersebut mendukung konsep bahwa kondisi nutrisi yang buruk selama kehidupan intrauterin dapat memberikan dampak jangka panjang terhadap kesehatan kardiovaskular, terlepas dari banyak faktor risiko konvensional pada usia dewasa (H. Li *et al.*, 2025).

Dampak merugikan paparan kelaparan pada masa fetal tidak terdistribusi secara merata di antara populasi. Laki-laki tampak lebih

rentan dibandingkan perempuan, yang mengindikasikan adanya kemungkinan jalur biologis atau sosial yang spesifik berdasarkan jenis kelamin. Selain itu, individu yang tinggal di wilayah perdesaan menunjukkan kerentanan yang lebih tinggi dibandingkan mereka yang tinggal di wilayah perkotaan, yang kemungkinan mencerminkan perbedaan dalam status gizi pascakelahiran, akses terhadap pelayanan kesehatan, atau akumulasi kerugian sepanjang perjalanan hidup. Tampak jelas bahwa malnutrisi pada masa fetal merupakan kontribusi yang signifikan namun sering terabaikan terhadap terjadinya penyakit kardiovaskular pada usia dewasa, sehingga menekankan pentingnya pemenuhan gizi ibu dan intervensi dini kehidupan sebagai bagian dari strategi pencegahan penyakit kardiovaskular jangka panjang (H. Li *et al.*, 2025).

Di Indonesia, krisis ekonomi pada akhir 1990-an menyebabkan banyak keluarga miskin tidak mampu memenuhi kebutuhan gizi anak pada masa awal kehidupan. Malnutrisi pada periode kritis ini mengganggu perkembangan organ vital, termasuk ginjal dan sistem vaskular. Kekurangan nutrisi pada masa janin dan masa kanak-kanak dapat menyebabkan penurunan jumlah nefron, gangguan maturasi pembuluh darah, dan peningkatan kerentanan endotel, yang secara keseluruhan meningkatkan risiko gangguan ginjal dan penyakit vaskular di usia muda.

Survei terhadap 459 anak dan remaja di Surabaya menunjukkan bahwa 33,6% mengalami kelainan urin berupa hematuria, dengan prevalensi tertinggi pada kelompok usia 5–14 tahun. Hematuria, yang sering kali merupakan indikator cedera vaskular atau glomerular, ditemukan lebih banyak pada laki-laki, mereka tanpa asuransi kesehatan, serta mereka dengan riwayat keluarga penyakit kardiovaskular. Banyak dari individu ini juga menunjukkan tanda kecukupan gizi rendah serta prahipertensi atau hipertensi, yang keduanya merupakan faktor risiko kerusakan vaskular.

Temuan ini mendukung konsep *developmental origins of health and disease*, di mana malnutrisi awal kehidupan memprogram kerentanan jangka panjang terhadap disfungsi vaskular dan ginjal. Anak-anak yang

lahir dan tumbuh pada masa krisis ekonomi berpotensi mengalami gangguan vaskular yang baru terlihat saat remaja, dan dapat berkembang menjadi penyakit ginjal kronis atau komplikasi kardiovaskular di masa dewasa. Dari perspektif kesehatan masyarakat, bukti ini menegaskan pentingnya intervensi gizi pada ibu hamil dan anak usia dini, terutama pada situasi krisis. Kebijakan kesehatan harus mempertimbangkan faktor sosial-ekonomi, akses layanan kesehatan, dan risiko vaskular jangka panjang untuk mencegah timbulnya generasi dengan kondisi ginjal dan vaskular yang lebih rentan akibat malnutrisi awal kehidupan (Santoso, 2010).

Selain itu, pendidikan yang rendah berkontribusi terhadap kurangnya pengetahuan mengenai pentingnya gizi seimbang dan pencegahan penyakit vaskular. Hal ini menyebabkan rendahnya kesadaran akan pentingnya konsumsi makanan bergizi, kontrol berat badan, dan pemantauan tekanan darah. Di sisi lain, akses terbatas terhadap pelayanan kesehatan menyebabkan keterlambatan dalam deteksi dan penanganan dini malnutrisi serta komplikasi vaskular.

Lingkungan tempat tinggal juga memainkan peran penting. Masyarakat berpenghasilan rendah sering tinggal di wilayah dengan keterbatasan akses terhadap pasar segar atau fasilitas olahraga, serta paparan stres kronis akibat kemiskinan dan ketidakamanan ekonomi. Semua faktor ini berkontribusi terhadap disfungsi metabolik dan inflamasi sistemik yang memperburuk kondisi vaskular.

Oleh karena itu, intervensi untuk mengurangi beban malnutrisi dan komplikasi vaskular tidak dapat bergantung semata-mata pada pendekatan klinis. Pendekatan lintas sektor yang mencakup kebijakan pangan, perlindungan sosial, pendidikan gizi, dan pemerataan layanan kesehatan menjadi penting. Upaya ini harus menargetkan kelompok rentan secara spesifik untuk memutus siklus ketimpangan dan memperbaiki status gizi serta kesehatan vaskular masyarakat secara menyeluruh.

Tantangan Malnutrisi dan Implementasi Program Gizi di Negara Berkembang

Negara-negara berkembang menghadapi beban ganda malnutrisi, yaitu kekurangan gizi dan meningkatnya prevalensi obesitas serta penyakit tidak menular, termasuk penyakit vaskular. Ketidakseimbangan ini memperparah tantangan kesehatan masyarakat karena sistem kesehatan yang terbatas sering kali tidak mampu menangani kompleksitas masalah tersebut secara efektif.

Kekurangan gizi kronis pada anak-anak, termasuk *stunting* dan *wasting*, berdampak jangka panjang terhadap struktur dan fungsi sistem vaskular. Studi menunjukkan bahwa anak-anak yang mengalami kekurangan gizi berisiko lebih tinggi mengalami gangguan perkembangan pembuluh darah dan tekanan darah tinggi di usia dewasa. Malnutrisi selama masa prenatal dan awal kehidupan juga dikaitkan dengan perubahan epigenetik dan programing metabolik yang meningkatkan kerentanan terhadap hipertensi dan aterosklerosis di kemudian hari.

Di sisi lain, meningkatnya konsumsi makanan olahan tinggi garam, gula, dan lemak jenuh, terutama di wilayah urban, telah menyebabkan lonjakan obesitas dan sindrom metabolik di negara berkembang. Fenomena ini dikenal sebagai "*nutrition transition*", yaitu perpindahan pola makan tradisional ke pola makan modern yang tidak sehat. Ketidakseimbangan tersebut memicu inflamasi sistemik, stres oksidatif, dan resistansi insulin, yang mempercepat disfungsi endotel dan gangguan vaskular.

Masalah ini diperparah oleh keterbatasan akses terhadap pelayanan kesehatan preventif dan gizi, serta rendahnya kesadaran masyarakat tentang hubungan antara nutrisi dan kesehatan vaskular. Banyak individu tidak mendapatkan skrining gizi atau pemeriksaan tekanan darah secara rutin. Kekurangan sumber daya manusia dan logistik dalam pelayanan primer juga menghambat deteksi dini dan pengelolaan gangguan vaskular yang terkait malnutrisi.

Selain itu, determinan sosial seperti kemiskinan, urbanisasi cepat, dan ketimpangan pendidikan turut memperbesar risiko. Program intervensi yang ada seringkali terfragmentasi dan kurang berkelanjutan karena terbatasnya dana dan koordinasi lintas sektor.

Dengan demikian, situasi malnutrisi di negara berkembang tidak hanya berdampak pada status gizi individu, tetapi juga memperbesar beban penyakit vaskular secara nasional. Dibutuhkan strategi terpadu yang mencakup kebijakan gizi nasional, promosi pola makan sehat, dan penguatan sistem layanan kesehatan primer untuk mengatasi masalah ini secara efektif.

Peran Sistem Pelayanan Kesehatan

Sistem pelayanan kesehatan memiliki peran sentral dalam deteksi dini dan penanganan malnutrisi yang berkontribusi terhadap disfungsi vaskular. Identifikasi yang efektif dimulai dari pelayanan tingkat primer, di mana petugas kesehatan dapat melakukan skrining status gizi secara rutin sebagai bagian dari pemeriksaan kesehatan umum. Alat penilaian sederhana seperti *Body Mass Index* (BMI), pengukuran lingkar lengan atas (MUAC), dan instrumen seperti *Subjective Global Assessment* (SGA) atau *Mini Nutritional Assessment* (MNA) dapat digunakan untuk mengidentifikasi risiko malnutrisi, terutama pada kelompok rentan seperti lansia, pasien dengan penyakit kronis, dan anak-anak.

Selain itu, pendekatan interdisipliner yang melibatkan dokter, ahli gizi, perawat, dan pekerja sosial sangat penting dalam memastikan penanganan komprehensif. Misalnya, pasien dengan penyakit kardiovaskular harus menjalani evaluasi gizi secara berkala karena malnutrisi dapat memperburuk prognosis mereka melalui mekanisme seperti disfungsi endotel, inflamasi kronis, dan stres oksidatif. Intervensi gizi personal yang disesuaikan dengan kondisi klinis dan kebutuhan individu perlu dirancang oleh ahli gizi terlatih.

Pelayanan kesehatan juga harus dilengkapi dengan protokol atau pedoman klinis untuk penanganan malnutrisi yang mencakup pemberian

suplemen mikro dan makronutrien, makanan tambahan khusus, serta edukasi tentang pola makan sehat. Dalam konteks ini, teknologi informasi dapat dimanfaatkan untuk mendukung pencatatan status gizi, pemantauan nutrisi, dan pengingat tindak lanjut bagi pasien.

Selain pendekatan klinis, upaya promosi kesehatan dan edukasi masyarakat melalui fasilitas pelayanan kesehatan juga perlu diperkuat. Kampanye penyadaran tentang pentingnya nutrisi untuk kesehatan vaskular harus menjadi bagian dari program preventif nasional. Penyedia layanan kesehatan primer dapat menjadi ujung tombak dalam mendistribusikan informasi ini, terutama di daerah dengan prevalensi tinggi malnutrisi.

Terakhir, integrasi antara sektor kesehatan dan sektor lain seperti pendidikan dan ketahanan pangan sangat penting untuk mengatasi akar penyebab malnutrisi. Sistem pelayanan kesehatan harus berperan aktif dalam mengadvokasi kebijakan publik yang mendukung akses pangan bergizi dan pemerataan layanan kesehatan gizi. Ringkasan relevansi klinis & kesehatan masyarakat: malnutrisi dan disfungsi vaskular dapat dilihat pada Tabel 4.2.

Tabel 4.2 Ringkasan relevansi klinis dan kesehatan masyarakat: malnutrisi dan disfungsi vaskular.

No	Aspek	Kelompok Rentan/Konteks	Mekanisme Utama Malnutrisi → Kerusakan Vaskular	Dampak Klinis Utama
1	Penyakit vaskular kronis umum	Diabetes, hipertensi, PGK, gagal jantung	Defisiensi antioksidan (Vit C, E, Zn) → stres oksidatif ↑, disfungsi endotel, glikasi protein; defisiensi Mg/K → vasokonstriksi	Ulkus diabetik ↑, amputasi, krisis hipertensi, cachexia jantung, perfusi ↓
2	Penyakit Ginjal Kronik (PGK)	Pasien PGK (terutama dialisis)	PEW, defisiensi Vit D/B12/folat → homosistein ↑, kalsifikasi vaskular, gangguan FGF23–Klotho, ↓ MGP/fetuin-A	Aterosklerosis dipercepat, kalsifikasi media arteri, kekakuan vaskular ↑, CV mortality ↑
3	Inflamasi malnutrisi pada ginjal	Model defisiensi protein	↑ IL-6, TNF-α, TGF-β → inflamasi kronik, disfungsi endotel, fibrosis	Cedera vaskular sistemik, kekakuan arteri, risiko iskemik ↑

No	Aspek	Kelompok Rentan/Konteks	Mekanisme Utama Malnutrisi → Kerusakan Vaskular	Dampak Klinis Utama
4	CKD–MBD & PEW	Pasien CKD tahap lanjut	Defisiensi protein & mikronutrien → gangguan mineral (Ca, P, Vit D), ↑ PTH, inflamasi → aktivasi osteoklas & kalsifikasi vaskular	OFC, Brown tumour, kalsifikasi vaskular, sarkopenia, mortalitas kardiovaskular ↑
5	Hemodialisis tidak adekuat	Pasien HD (khususnya diabetes & perempuan)	Malnutrisi + inflamasi + stres oksidatif → apoptosis leukosit ↑, perfusi ↓, triad: dialisis inadekuat–malnutrisi–disfungsi vaskular	Mortalitas tahun pertama sangat tinggi (52% dalam 12 minggu), sarkopenia, CV event ↑
6	Siklus inflamasi–malnutrisi–CKD-MBD	Pasien PGK	Inflamasi → PEW → infeksi → inflamasi lagi; CKD-MBD (↑ FGF23, CPP, PTH) → inflamasi & wasting tambahan	Lingkar setan → sarkopenia, frailty, mortalitas ↑
7	Dampak gizi anak terhadap vaskular dewasa	Anak (1000 hari pertama, <i>stunting</i> , IUGR)	Hipoplasia vaskular, gangguan endotel, programming metabolik (DOHaD)	IMT karotis ↑, hipertensi prematur, penyakit jantung koroner dini
8	Lansia	Usia lanjut, terutama dengan PGK + HD	Anorexia of aging, defisiensi Vit D/B12/folat → homosistein ↑, ↓ kolagen/elastin, sarkopenia	Kekakuan arteri ↑, sarkopenia berat, mortalitas kardiovaskular ↑
9	Faktor sosial-ekonomi	Kelompok SES rendah, krisis ekonomi	Hidden hunger, akses pangan terbatas → defisiensi mikronutrien, programming janin/kanak-kanak	Hematuria pada anak ↑, pra-hipertensi, PGK & penyakit vaskular dini
10	Negara berkembang	Double burden malnutrition	<i>Stunting</i> + nutrition transition (makanan olahan) → inflamasi, resistansi insulin	Hipertensi, aterosklerosis, beban penyakit vaskular nasional ↑
11	Peran sistem kesehatan	Seluruh populasi rentan	Skrining (BMI, MUAC, MNA, SGA), intervensi gizi personal, edukasi, integrasi lintas sektor	Deteksi dini → pencegahan disfungsi vaskular & komplikasi

Bab 5

Arah Pengembangan ke Depan

Strategi Pengembangan Nutrisi untuk Memperbaiki Fungsi Vaskular

Kemajuan dalam ilmu nutrisi dan vaskular telah menghasilkan sejumlah strategi baru yang bertujuan memperbaiki dan menjaga integritas sistem pembuluh darah. Salah satu pendekatan utama adalah pengembangan formulasi nutrisi khusus yang mengandung kombinasi zat aktif seperti asam lemak omega-3, antioksidan, flavonoid, serta peptida bioaktif yang secara sinergis mendukung kesehatan endotel dan mengurangi proses inflamasi.

Penelitian mutakhir menunjukkan bahwa suplementasi dengan omega-3, terutama *eikosapentaenoat* (EPA) dan *dokosaheksaenoat* (DHA), secara signifikan dapat menurunkan tekanan darah, mengurangi kekakuan arteri, serta memperbaiki fungsi vasodilatasi melalui peningkatan produksi *nitric oxide* (NO) (Dao *et al.*, 2025). Di samping itu, senyawa bioaktif dari tanaman seperti polifenol yang terkandung dalam teh hijau, kakao, dan buah beri telah terbukti mampu menurunkan peroksidasi lipid dan meningkatkan kapasitas antioksidan vaskular.

Kemajuan juga terjadi dalam pengembangan suplemen mikro-nutrien yang diformulasikan secara presisi untuk mengatasi kekurangan

spesifik seperti vitamin D, vitamin B kompleks, dan mineral seperti magnesium, zinc, dan selenium. Penggunaan bentuk-bentuk *bioavailable* dari nutrisi tersebut, antara lain methylcobalamin untuk vitamin B12 atau cholecalciferol untuk vitamin D, memungkinkan absorpsi dan efektivitas yang lebih tinggi dalam perbaikan disfungsi vaskular subklinis.

Di bidang makanan medis, berbagai produk fungsional telah dirancang untuk mendukung pasien dengan risiko kardiovaskular, termasuk produk cair tinggi protein dengan tambahan arginin, vitamin C, dan E yang secara kolektif mendukung perbaikan jaringan vaskular dan mengurangi kerusakan akibat stres oksidatif. Selain itu, pendekatan yang lebih canggih seperti penggunaan “*time-restricted feeding*”, diet rendah glikemik, dan pola makan berbasis tanaman (*plant-based diets*) juga mendapatkan perhatian karena potensinya dalam memperbaiki profil lipid dan menurunkan inflamasi sistemik. Perkembangan ini menunjukkan pergeseran paradigma dari pendekatan kuratif ke preventif dalam pengelolaan kesehatan vaskular berbasis nutrisi.

Perkembangan Pangan Fungsional dan Suplemen Presisi

Pangan fungsional merupakan kategori makanan atau komponen bioaktif yang, selain nilai gizinya, memberikan manfaat kesehatan tambahan, termasuk dalam menjaga dan memperbaiki fungsi pembuluh darah. Salah satu kelompok pangan fungsional yang paling banyak diteliti dalam konteks vaskular adalah asam lemak omega-3, terutama eikosapentaenoat (EPA) dan dokosaheksaenoat (DHA), yang banyak ditemukan dalam ikan laut berlemak seperti salmon dan makarel. Omega-3 diketahui mampu meningkatkan produksi *nitric oxide* (NO), suatu molekul vasodilator yang berperan penting dalam menjaga elastisitas pembuluh darah dan menurunkan tekanan darah. Selain itu, omega-3 juga menekan ekspresi molekul adhesi endotel dan sitokin proinflamasi, sehingga mengurangi risiko aterosklerosis.

Polifenol, kelompok antioksidan alami yang terdapat pada berbagai buah, sayuran, teh hijau, cokelat hitam, dan minyak zaitun, juga

memainkan peran penting dalam kesehatan vaskular. Polifenol bekerja dengan meningkatkan bioavailabilitas NO, menurunkan stres oksidatif, serta menghambat oksidasi LDL yang merupakan tahap awal dalam proses pembentukan plak aterosklerotik. Studi epidemiologi dan uji klinis telah menunjukkan bahwa konsumsi rutin makanan kaya polifenol berkorelasi dengan penurunan risiko penyakit kardiovaskular dan peningkatan fungsi endotel.

Selain omega-3 dan polifenol, senyawa bioaktif lain seperti flavonoid, fitosterol, dan peptida bioaktif dari kedelai dan produk susu fermentasi juga dikembangkan sebagai bagian dari pangan fungsional yang menargetkan kesehatan pembuluh darah. Flavonoid, yang banyak ditemukan pada buah sitrus dan anggur, memiliki sifat vasoprotektif melalui mekanisme penghambatan agregasi trombosit, peningkatan aktivitas enzim antioksidan, serta pengurangan inflamasi pada dinding vaskular.

Dalam konteks intervensi diet, integrasi pangan fungsional ke dalam pola makan seimbang terbukti efektif dalam pendekatan preventif dan terapeutik terhadap penyakit vaskular. Misalnya, diet Mediterania yang kaya akan minyak zaitun, ikan, dan sayuran, yaitu semua sumber utama pangan fungsional, telah terbukti menurunkan kejadian infark miokard dan stroke dalam berbagai studi longitudinal.

Dengan semakin berkembangnya pemahaman terhadap interaksi antara zat bioaktif dan sistem vaskular, pangan fungsional kini menjadi pilar penting dalam strategi nutrisi modern untuk mendukung kesehatan kardiovaskular secara menyeluruh, tanpa ketergantungan pada terapi farmakologis jangka panjang.

Nutrigenomik dalam Pencegahan Penyakit Vaskular

Nutrigenomik adalah cabang ilmu yang mempelajari interaksi antara nutrisi dan genom individu, khususnya bagaimana zat gizi memengaruhi ekspresi gen dan, sebaliknya, bagaimana variasi genetik seseorang memengaruhi respons terhadap komponen makanan tertentu. Dalam

konteks kesehatan vaskular, nutrigenomik membuka pintu menuju pendekatan diet yang dipersonalisasi (*personalized nutrition*), yang dirancang secara spesifik untuk mencegah atau mengelola gangguan vaskular berdasarkan profil genetik masing-masing individu.

Sebagai contoh, variasi genetik pada enzim *methylenetetrahydrofolate reductase* (MTHFR) dapat memengaruhi metabolisme homosistein. Individu dengan mutasi pada gen ini memiliki risiko lebih tinggi terhadap hiperhomosisteinemia, yang diketahui berkontribusi terhadap kerusakan endotel dan peningkatan risiko aterosklerosis. Dengan mengetahui status genetik ini, intervensi diet berupa peningkatan asupan vitamin B6, B12, dan folat dapat disesuaikan secara presisi untuk menurunkan risiko vaskular.

Selain itu, respons individu terhadap asam lemak omega-3 juga dipengaruhi oleh polimorfisme genetik, seperti pada gen FADS1 dan APOE. Sebagian orang menunjukkan penurunan trigliserida dan inflamasi yang lebih signifikan dengan konsumsi omega-3 dibandingkan yang lain. Nutrigenomik membantu mengidentifikasi siapa yang paling diuntungkan oleh intervensi tersebut, sehingga terapi nutrisi dapat diarahkan lebih efektif.

Nutrigenomik juga berkontribusi pada pemahaman tentang bagaimana diet tinggi garam atau lemak jenuh memicu aktivasi gen proinflamasi atau stres oksidatif pada individu tertentu, yang secara langsung mempercepat disfungsi vaskular. Dengan informasi ini, penyusunan pola makan tidak lagi bersifat generik, melainkan dapat dipersonalisasi berdasarkan kerentanan genetik terhadap faktor diet yang merugikan. Penerapan nutrigenomik membutuhkan integrasi data genetik dengan kebiasaan makan, status metabolik, dan lingkungan sosial individu. Teknologi bioinformatika dan algoritma AI kini memungkinkan analisis kompleks ini secara efisien, mendukung implementasi diet presisi di tingkat klinis maupun masyarakat. Secara keseluruhan, nutrigenomik berpotensi merevolusi pencegahan penyakit vaskular dengan mengedepankan pendekatan nutrisi berbasis gen, yang lebih tepat sasaran, efisien, dan berkelanjutan dibandingkan strategi diet universal.

Intervensi Komunitas dan Program Nasional

Intervensi komunitas dan program nasional yang menargetkan malnutrisi dengan dampak pada kesehatan vaskular telah terbukti efektif di berbagai negara, terutama ketika melibatkan pendekatan multidisipliner dan partisipasi lintas sektor. Salah satu contoh yang menonjol adalah “Program Suplementasi Mikronutrien Terintegrasi” di Nepal yang menyalurkan suplemen zat besi, asam folat, dan vitamin A secara teratur kepada wanita usia subur dan anak-anak. Hasilnya tidak hanya menurunkan angka anemia dan defisiensi gizi, tetapi juga berkontribusi pada penurunan angka kejadian komplikasi vaskular kehamilan dan pertumbuhan janin yang buruk, dua kondisi yang sangat terkait dengan kesehatan vaskular ibu dan anak (Paudyal *et al.*, 2022).

Contoh lain adalah “Program DASH for Health” (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) di Amerika Serikat, yang meskipun awalnya difokuskan pada pencegahan hipertensi, telah diperluas menjadi program komunitas yang mengedukasi masyarakat tentang diet rendah natrium, tinggi kalium, magnesium, dan kalsium. Implementasi program ini di sekolah, puskesmas, dan tempat kerja telah menunjukkan penurunan tekanan darah populasi dan perbaikan biomarker fungsi vaskular secara signifikan (Bensaoud *et al.*, 2025).

Di Indonesia, inisiatif seperti “Program Gizi Seimbang” dan intervensi “fortifikasi pangan nasional” (seperti fortifikasi tepung terigu dengan zat besi dan folat) telah dijalankan untuk mengatasi kekurangan mikronutrien yang berdampak pada kesehatan vaskular. Evaluasi program menunjukkan perbaikan status gizi masyarakat dan penurunan risiko anemia dan gangguan sirkulasi darah di kalangan anak dan remaja (Dijkhuizen *et al.*, 2013; Indriasari *et al.*, 2021).

Model berbasis komunitas lainnya adalah “Posyandu Plus” di beberapa daerah pedesaan di Indonesia, yang kini tidak hanya memantau pertumbuhan balita, tetapi juga memberikan penyuluhan gizi dan deteksi dini gangguan metabolik pada ibu dan lansia. Dengan melibatkan kader kesehatan dan dukungan teknologi digital sederhana, program ini

memperkuat skrining dini malnutrisi yang dapat berdampak pada sistem kardiovaskular (Susanto *et al.*, 2017).

Keberhasilan intervensi semacam ini sangat bergantung pada keberlanjutan, dukungan kebijakan, dan keterlibatan aktif masyarakat. Kombinasi edukasi, akses pangan bergizi, dan skrining dini terbukti menjadi fondasi kuat dalam menurunkan beban penyakit vaskular akibat malnutrisi secara luas.

Kerja Sama Lintas Sektor: Kesehatan, Pendidikan, Pangan, dan Sosial

Mengatasi dampak malnutrisi terhadap sistem vaskular tidak dapat dilakukan oleh sektor kesehatan semata. Masalah ini bersifat multidimensional dan memerlukan kolaborasi lintas sektor yang terintegrasi, terutama antara sektor kesehatan, pertanian, dan pendidikan, untuk menghasilkan intervensi yang berkelanjutan dan menyentuh akar permasalahan.

Sektor “kesehatan” memiliki peran utama dalam deteksi dini, penatalaksanaan, dan edukasi gizi klinis kepada masyarakat. Namun, intervensi medis saja tidak cukup tanpa dukungan ketersediaan bahan pangan bergizi dan pemahaman masyarakat terhadap pentingnya pola makan seimbang. Di sinilah peran sektor “pertanian” menjadi sangat krusial. Ketahanan pangan berbasis lokal, diversifikasi tanaman pangan bergizi (seperti sayuran hijau, kacang-kacangan, dan buah), serta sistem distribusi yang menjamin akses masyarakat terhadap makanan sehat sangat menentukan keberhasilan upaya pencegahan gangguan nutrisi yang dapat memengaruhi kesehatan vaskular.

Sektor “pendidikan” memainkan peran penting dalam membentuk perilaku dan kesadaran sejak dini. Penerapan kurikulum pendidikan gizi di sekolah, pelatihan guru, dan program kantin sehat adalah beberapa contoh strategi yang mampu meningkatkan literasi gizi anak-anak dan remaja. Dengan pendekatan ini, generasi muda dapat membangun kebiasaan makan sehat yang berdampak positif terhadap fungsi vaskular mereka hingga usia dewasa.

Kerja sama antarsektor juga memungkinkan pengembangan program berbasis bukti yang menjangkau masyarakat luas. Misalnya, sektor pendidikan dapat bekerja sama dengan dinas kesehatan untuk melaksanakan skrining status gizi di sekolah, sementara sektor pertanian menyediakan dukungan bahan pangan lokal yang sesuai dengan rekomendasi gizi. Pendekatan ini juga mendorong munculnya inovasi lintas sektor, seperti pemanfaatan lahan sekolah untuk kebun gizi yang mengajarkan keterampilan menanam sekaligus menyediakan pangan sehat.

Selain itu, kebijakan publik yang mendorong integrasi antarsektor sangat penting. Regulasi tentang fortifikasi pangan, subsidi bahan makanan bergizi, serta insentif untuk produk pertanian bernilai gizi tinggi perlu dikembangkan bersama lintas kementerian.

Secara keseluruhan, kerja sama lintas sektor bukan hanya strategi tambahan, tetapi merupakan fondasi utama dalam menciptakan solusi komprehensif terhadap malnutrisi dan dampaknya terhadap sistem vaskular.

Tantangan dan Agenda Penelitian di Masa Depan

Penelitian mengenai hubungan antara nutrisi dan vaskularisasi berkembang pesat, namun masih menghadapi sejumlah tantangan konseptual, metodologis, dan implementatif. Salah satu tantangan utama adalah kompleksitas interaksi antara berbagai komponen nutrisi dengan jalur biologis vaskular. Banyak studi observasional yang menunjukkan asosiasi kuat antara kekurangan zat gizi dan gangguan vaskular, tetapi bukti kausalitas dari uji klinis masih terbatas dan seringkali tidak konsisten karena perbedaan desain studi, dosis, durasi intervensi, serta karakteristik populasi. Ke depan bisa saja dipertimbangkan kerangka konsep kekurangan zat gizi dimungkinkan terjadinya gangguan vaskular yang diawali kondisi anemia yang selanjutnya mencetuskan gangguan biomolekuler.

Selain itu, pendekatan nutrisi seringkali terlalu terfokus pada zat tunggal, padahal efek nutrisi terhadap pembuluh darah bersifat sinergis dan kontekstual. Penelitian masa depan perlu mempertimbangkan pola makan holistik, interaksi antar-mikronutrien, serta peran matriks pangan dalam menentukan bioavailabilitas zat gizi yang memengaruhi vaskularisasi.

Tantangan lainnya adalah kurangnya data longitudinal jangka panjang yang mengaitkan status gizi sejak masa anak-anak dengan kesehatan vaskular di usia dewasa. Hal ini menghambat kemampuan untuk menyusun strategi pencegahan dini berbasis bukti. Ditambah lagi, sebagian besar penelitian masih terpusat di negara maju, sementara beban malnutrisi dan penyakit vaskular terbesar justru berada di negara berkembang.

Padahal, negara tropis seperti Indonesia memiliki kekayaan sumber daya hayati yang sangat melimpah dan berpotensi besar sebagai sumber nutrisi, bahan bioaktif, serta bahan baku nutrasetikal yang bernilai tinggi. Keanekaragaman hayati ini mengandung berbagai senyawa fungsional, termasuk antioksidan, antimikroba, dan imunomodulator, yang relevan bagi pengembangan industri pangan dan kesehatan. Pemanfaatan sumber daya hayati tersebut berkembang secara bertahap, dimulai dari eksplorasi tanaman obat hingga sistem biologis yang lebih kompleks, termasuk ekosistem unik hasil simbiosis antara serangga dan mikroorganisme.

Salah satu temuan awal yang menegaskan potensi bahan alam Indonesia adalah aktivitas antiinflamasi fraksi etil asetat ekstrak tanaman galing (*Cayratia trifolia*). Pada model edema kaki tikus wistar yang diinduksi karagenan, fraksi ini terbukti mampu menurunkan volume pembengkakan secara signifikan pada dosis efektif 0,0065 mg/g berat badan, dengan efektivitas yang sebanding dengan diklofenak natrium sebagai kontrol positif. Hasil ini menunjukkan bahwa tanaman lokal Indonesia berpotensi dikembangkan sebagai sumber senyawa antiinflamasi alami (Santoso *et al.*, 2019).

Seiring perkembangan riset, perhatian ilmuwan kemudian beralih pada fungus comb, yaitu struktur khas dalam sarang rayap subfamili

Macrotermitinae, khususnya *Macrotermes gilvus*. Fungus comb merupakan kebun jamur yang dibangun dan dibudidayakan secara alami oleh koloni rayap sebagai sumber pakan. Struktur ini terbentuk dari hasil pencernaan jaringan kayu yang kemudian diekskresikan sebagai kotoran primer (*myelospheres*) yang mengandung fragmen tumbuhan dan spora jamur *Termitomyces*. Kondisi lingkungan mikro yang sangat spesifik di dalam sarang memungkinkan jamur ini tumbuh secara monokultur, sementara jamur lain tidak dapat berkembang (Kusumawardhani *et al.*, 2021).

Keunikan sistem biologis tersebut mendorong penelitian kolaboratif lintas institusi, termasuk IPB, UGM, ITB, dan UNAIR untuk mengkaji kandungan kimia dan aktivitas biologis fungus comb. Analisis kimia menunjukkan bahwa fungus comb kaya akan mineral, serat, pati, protein, asam amino esensial, serta senyawa bioaktif seperti fenol, terpenoid, steroid, dan saponin. Sejumlah senyawa aktif juga berhasil diidentifikasi, antara lain asetaminofen, friedelan-3-one, β -amirin, asam heksadekanoat, dan asam pentadekanoat (Nandika *et al.*, 2021, 2023).

Berbagai penelitian selanjutnya mengonfirmasi bioaktivitas luas dari ekstrak fungus comb. Ekstrak etil asetat dan metanol terbukti efektif menghambat jamur pewarna dan pelapuk kayu, termasuk *Aspergillus foetidus* dan *Schizophyllum commune* dengan tingkat toksisitas yang masih dapat diterima, sehingga berpotensi dikembangkan sebagai fungisida dan pengawet kayu alami (Nandika *et al.*, 2021, 2023). Selain itu, diketahui pula bahwa ekstrak metanol dan etil asetat memiliki kapasitas antioksidan yang tinggi, memperluas pemanfaatannya ke bidang pangan fungsional dan kesehatan (Rachmayanti *et al.*, 2022).

Aplikasi lain yang tidak kalah penting adalah aktivitas antimikroba fungus comb terhadap mikroorganisme perusak pangan. Ekstrak etil asetat menunjukkan daya hambat paling kuat terhadap bakteri dan jamur uji, dengan guaiakol dan siringol sebagai komponen aktif utama, sehingga berpotensi digunakan dalam sistem pengemasan pangan berbasis bahan alami (Witasari *et al.*, 2022). Perkembangan paling mutakhir menunjukkan bahwa ekstrak etil asetat fungus comb juga berperan

sebagai imunomodulator, mampu memengaruhi respons hematologis dan keseimbangan sitokin pada model inflamasi sistemik yang diinduksi lipopolisakarida (Caesario *et al.*, 2023; H. Susanto *et al.*, 2024). Rangkaian temuan ini menegaskan fungus comb sebagai sumber bioaktif multifungsi yang sangat prospektif untuk pengembangan produk kesehatan, pangan, dan material berbasis hayati di Indonesia.

Jamur pangan juga merupakan bahan pangan padat gizi yang menyediakan serat pangan, protein berkualitas tinggi, vitamin esensial, mineral, serta beragam senyawa bioaktif dengan kandungan kalori yang relatif rendah. Jamur Pelawan (*Heimioporus sp.*), sebagai jamur pangan endemik Indonesia, hingga kini masih relatif kurang dieksplorasi sebagai sumber pangan fungsional. Profil nutrisinya mendukung perannya sebagai bahan pangan bernilai gizi tinggi, sementara keberadaan berbagai senyawa bioaktif, termasuk asam organik, asam lemak, dan senyawa turunan karbohidrat. Hal ini menunjukkan adanya potensi aktivitas antioksidan yang relevan bagi kesehatan (Batubara *et al.*, 2025).

Selain itu, polisakarida yang berasal dari *Heimioporus* dilaporkan memiliki manfaat kesehatan yang melampaui pengendalian glikemik, dengan aktivitas prebiotik melalui dukungannya terhadap pertumbuhan dan metabolisme bakteri usus menguntungkan serta produksi asam lemak rantai pendek. Polisakarida ini juga menunjukkan sifat imunomodulator dengan memengaruhi respons imun makrofag, yang mengindikasikan perannya dalam regulasi sistem imun. Dominasi komponen fruktooligosakarida semakin memperkuat potensi fungsionalnya sebagai prebiotik (Alida *et al.*, 2025). Berbagai temuan ini menegaskan prospek jamur Pelawan sebagai pangan fungsional yang berkontribusi terhadap kesehatan saluran cerna, modulasi imun, pemenuhan gizi, dan perlindungan terhadap stres oksidatif.

Peluang besar juga makin terbuka seiring berkembangnya teknologi seperti nutrigenomik, metabolomik, dan imaging vaskular noninvasif. Teknologi ini memungkinkan pemahaman lebih mendalam terhadap mekanisme molekuler dan individualisasi pendekatan nutrisi berdasarkan profil genetik dan metabolik seseorang. Dengan demikian, konsep

“precision nutrition” berpotensi menjadi pilar baru dalam pencegahan gangguan vaskular berbasis nutrisi.

Peluang lain adalah integrasi big data dari rekam medis elektronik, survei gizi nasional, dan data lingkungan yang dapat digunakan untuk pemetaan risiko dan penyusunan intervensi populasi yang lebih akurat. Selain itu, kolaborasi multidisipliner antara pakar gizi, kardiolog, ahli biostatistik, dan epidemiolog sangat penting untuk menghasilkan studi berkualitas tinggi.

Dengan mengatasi tantangan ini dan memanfaatkan peluang yang ada, penelitian masa depan berpotensi besar untuk menghasilkan inovasi preventif dan terapeutik yang dapat mengurangi beban penyakit vaskular akibat malnutrisi secara global.

Bab 6

Penutup

Malnutrisi, baik makro maupun mikro, secara langsung berdampak pada fungsi dan struktur pembuluh darah. Kekurangan nutrisi penting menyebabkan disfungsi endotel, stres oksidatif, inflamasi, serta gangguan pada elastisitas dan regenerasi vaskular. Dampak ini terlihat lebih berat pada kelompok rentan dan memperburuk kondisi vaskular yang sudah ada hingga meningkatkan *morbidity* dan *mortality*. Selain itu, malnutrisi sering kali berkaitan erat dengan faktor sosial dan ekonomi. Keseluruhannya menegaskan bahwa status nutrisi adalah komponen krusial dalam menjaga kesehatan vaskular dan perlu menjadi fokus dalam upaya pencegahan penyakit vaskular.

Skrining nutrisi penting dalam pemeriksaan vaskular karena banyak gangguan pembuluh darah baik berkaitan dengan defisiensi nutrisi (seperti vitamin D, B kompleks, dan antioksidan) atau yang bentuk malnutrisi seperti pada obesitas, diabetes. Tanpa deteksi dini, malnutrisi dapat memperburuk disfungsi endotel, inflamasi, dan kekakuan pembuluh darah. Dengan memasukkan skrining gizi ke dalam evaluasi rutin, tenaga medis dapat mengidentifikasi risiko lebih awal, khususnya pada kelompok rentan seperti lansia dan pasien dengan penyakit kronis.

Ini memungkinkan intervensi gizi yang tepat, baik berupa edukasi, diet, atau suplementasi. Langkah ini juga dapat mencegah komplikasi jangka panjang dan menekan beban biaya layanan kesehatan. Oleh karena itu, skrining status nutrisi seharusnya menjadi standar dalam pemeriksaan vaskular sebagai bagian dari pendekatan preventif dan holistik dalam manajemen penyakit pembuluh darah.

Dokter dan tenaga gizi disarankan melakukan penilaian status nutrisi secara rutin, khususnya pada pasien dengan risiko vaskular tinggi. Rekomendasi meliputi pemberian edukasi gizi, penyusunan diet seimbang kaya antioksidan, vitamin D, B kompleks, serta mikronutrien penting lainnya. Suplementasi dapat diberikan bila diperlukan. Pemantauan tekanan darah, biomarker inflamasi, dan profil lipid juga perlu dikaitkan dengan intervensi gizi. Pendekatan multidisiplin antara klinisi, ahli gizi, dan perawat sangat dianjurkan untuk memastikan pencegahan dan pemulihan fungsi vaskular yang optimal.

Edukasi masyarakat berperan penting dalam meningkatkan kesadaran akan hubungan antara nutrisi dan kesehatan pembuluh darah. Kampanye publik, penyuluhan di fasilitas kesehatan, serta integrasi materi gizi dalam kurikulum sekolah dapat memperluas pemahaman tentang pentingnya asupan nutrisi seimbang. Informasi yang mudah diakses dan berbasis bukti membantu masyarakat mengenali tanda-tanda malnutrisi dan risiko vaskular sejak dini. Dengan meningkatkan literasi gizi, individu lebih mampu membuat keputusan sehat dalam pola makan dan gaya hidup, yang pada akhirnya menurunkan prevalensi gangguan vaskular terkait malnutrisi.

Kebijakan kesehatan harus fokus pada integrasi skrining gizi dalam layanan kesehatan primer, dengan perhatian khusus pada kelompok rentan. Prioritas penelitian harus mencakup studi tentang hubungan antara defisiensi nutrisi dan gangguan vaskular di berbagai populasi, serta pengembangan intervensi gizi yang efektif. Pendekatan berbasis teknologi, seperti penggunaan aplikasi untuk memantau status gizi,

juga perlu didorong. Kolaborasi antara sektor kesehatan, pertanian, dan pendidikan sangat penting untuk menciptakan program preventif dan promotif yang lebih efektif dalam mengurangi beban malnutrisi vaskular di tingkat populasi.

Referensi

- Abdulan, I.M., Onofriescu, M., Stefaniu, R., Mastaleru, A., Mocanu, V., Alexa, I.-D., & Covic, A. (2019). The predictive value of malnutrition for functional and cognitive status in elderly hemodialysis patients. *International Urology and Nephrology*, 51(1), 155–162. <https://doi.org/10.1007/s11255-018-2000-0>
- Alaaraj, N., Soliman, A., & Rogol, A.D. (2021). Growth of malnourished infants and children: how is inflammation involved? *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, 16(5), 213–216. <https://doi.org/10.1080/17446651.2021.1956903>
- Alida, F., Darmasiwi, S., Batubara, I., Santoso, D., & Witasari, L.D. (2025). Prebiotic and immunomodulatory potential of *Heimioporus* sp. polysaccharides: An in vitro study. *Food Bioscience*, 69, 106959. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2025.106959>
- Aloy dos Santos, T., Luft, V.C., Souza, G.C., de Albuquerque Santos, Z., Keller Jochims, A.M., & Carnevale de Almeida, J. (2023). Malnutrition screening tool and malnutrition universal screening tool as a predictors of prolonged hospital stay and hospital mortality: A cohort study. *Clinical Nutrition ESPEN*, 54, 430–435. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2023.02.008>
- Ambrose, J.A., & Barua, R.S. (2004). The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 43(10), 1731–1737. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.12.047>
- Arques, S. (2020). Serum albumin and cardiovascular disease: State-of-the-art review. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, 69(4), 192–200. <https://doi.org/10.1016/j.ancard.2020.07.012>

- Arques, S., & Ambrosi, P. (2011). Human Serum Albumin in the Clinical Syndrome of Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*, 17(6), 451–458. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2011.02.010>
- Basavaraj, K., Seemanthini, C., & Rashmi, R. (2010). Diet in dermatology: Present perspectives. *Indian Journal of Dermatology*, 55(3), 205. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.70662>
- Batubara, I., Anisa, A.S., Khotib, M., Achmadi, S.S., Witasari, L.D., & Santoso, D. (2025). Heimioporus sp. (Pelawan mushroom) as source of nutrition and antioxidant. *Food Chemistry Advances*, 6, 100946. <https://doi.org/10.1016/j.focha.2025.100946>
- Bellanti, F., Romano, A.D., Lo Buglio, A., Castriotta, V., Guglielmi, G., Greco, A., Serviddio, G., & Vendemiale, G. (2018). Oxidative stress is increased in sarcopenia and associated with cardiovascular disease risk in sarcopenic obesity. *Maturitas*, 109, 6–12. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.12.002>
- Benabe, J.E., & Martinez-Maldonado, M. (1998). The Impact of Malnutrition on Kidney Function. *Mineral and Electrolyte Metabolism*, 24(1), 20–26. <https://doi.org/10.1159/000057346>
- Bensaud, A., Seery, S., Gibson, I., Jones, J., Flaherty, G., McEvoy, J.W., Jordan, F., Tawfick, W., & Sultan, S.A. (2025). Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) for the primary and secondary prevention of cardiovascular diseases. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2025(5). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013729.pub2>
- Besora-Moreno, M., Llauradó, E., Tarro, L., & Solà, R. (2020). Social and Economic Factors and Malnutrition or the Risk of Malnutrition in the Elderly: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients*, 12(3), 737. <https://doi.org/10.3390/nu12030737>
- Biswas, S.K. (2016). Does the Interdependence between Oxidative Stress and Inflammation Explain the Antioxidant Paradox? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016(1). <https://doi.org/10.1155/2016/5698931>
- Bloxham, L. (2020, July 27). *What's the difference between malnutrition and undernutrition, and why is it important?* Concern Worldwide.
- Bossola, M., Marzetti, E., Di Stasio, E., Monteburini, T., Cenerelli, S., Mazzoli, K., Parodi, E., Sirolli, V., Santarelli, S., Ippoliti, F., Nebiolo,

- P.E., Bonomini, M., Melatti, R., & Vulpio, C. (2018). Prevalence and associated variables of post-dialysis fatigue: Results of a prospective multicentre study. *Nephrology*, 23(6), 552–558. <https://doi.org/10.1111/nep.13059>
- Bucci, T., Pastori, D., Pignatelli, P., Ntaios, G., Abdul-Rahim, A.H., Violi, F., & Lip, G.Y.H. (2024). Albumin Levels and Risk of Early Cardiovascular Complications After Ischemic Stroke: A Propensity-Matched Analysis of a Global Federated Health Network. *Stroke*, 55(3), 604–612. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.123.044248>
- Caesario, J., Hertanto, D.M., Susanto, H., Sudiana, K., Nandika, D., Arinana, A., Batubara, I., Witasari, L.D., Rachmayanti, Y., Firmasyah, D., & Santoso, D. (2023). Hematological Profile of Mice After Ethyl Acetate Extract of Fungus comb of Indo-Malayan Termite (*Macrotermes gilvus* Hagen) Mound Supplementation in Regulating Lipopolysaccharide-induced Inflammatory Response. *Malaysian Journal of Medicine and Health Sciences*, 19(SUPP3), 57–63.
- Cano, N., Fiaccadori, E., Tesinsky, P., Toigo, G., Druml, W., Kuhlmann, M., Mann, H., & Hörl, W.H. (2006). ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Adult Renal Failure. *Clinical Nutrition*, 25(2), 295–310. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2006.01.023>
- Cederholm, T., Barazzoni, R., Austin, P., Ballmer, P., Biolo, G., Bischoff, S. C., Compher, C., Correia, I., Higashiguchi, T., Holst, M., Jensen, G. L., Malone, A., Muscaritoli, M., Nyulasi, I., Pirlich, M., Rothenberg, E., Schindler, K., Schneider, S. M., de van der Schueren, M. A. E., ... Singer, P. (2017). ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clinical Nutrition*, 36(1), 49–64. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.09.004>
- Cederholm, T., & Bosaeus, I. (2024). Malnutrition in Adults. *New England Journal of Medicine*, 391(2), 155–165. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2212159>
- Cederholm, T., Jensen, G. L., Correia, M. I. T. D., Gonzalez, M. C., Fukushima, R., Higashiguchi, T., Baptista, G., Barazzoni, R., Blaauw, R., Coats, A., Crivelli, A., Evans, D. C., Gramlich, L., Fuchs-Tarlovsky, V., Keller, H., Llido, L., Malone, A., Mogensen, K. M., Morley, J. E., ... Yu,

- J. (2019). GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clinical Nutrition*, 38(1), 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.002>
- Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., Li, Y., Wang, X., & Zhao, L. (2018). Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*, 9(6), 7204–7218. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23208>
- Chien, S.-C., Chen, C.-Y., Lin, C.-F., & Yeh, H.-I. (2017). Critical appraisal of the role of serum albumin in cardiovascular disease. *Biomarker Research*, 5(1), 31. <https://doi.org/10.1186/s40364-017-0111-x>
- Choi, M.-J., Seo, J.-W., Yoon, J.-W., Lee, S.-K., Kim, S.-J., Lee, Y.-K., Noh, J.-W., & Koo, J.-R. (2013). The Malnutrition-Inflammation-Depression-Arteriosclerosis Complex Is Associated with an Increased Risk of Cardiovascular Disease and All-Cause Death in Chronic Hemodialysis Patients. *Nephron Clinical Practice*, 122(1–2), 44–52. <https://doi.org/10.1159/000348509>
- Ciancarelli, I., Morone, G., Iosa, M., Cerasa, A., Calabrò, R. S., Iolascon, G., Gimigliano, F., Tonin, P., & Tozzi Ciancarelli, M. G. (2022). Influence of Oxidative Stress and Inflammation on Nutritional Status and Neural Plasticity: New Perspectives on Post-Stroke Neurorehabilitative Outcome. *Nutrients*, 15(1), 108. <https://doi.org/10.3390/nu15010108>
- Cleveland Clinic. (2022, May 4). *Malnutrition*. <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/22987-malnutrition>.
- Cornell, B., & Toyooka, K. (2017). 14-3-3 Proteins in Brain Development: Neurogenesis, Neuronal Migration and Neuromorphogenesis. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 10. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00318>
- Cruz-Jentoft, A. J., & Volkert, D. (2025). Malnutrition in Older Adults. *New England Journal of Medicine*, 392(22), 2244–2255. <https://doi.org/10.1056/NEJMr2412275>
- Dalleau, S., Baradat, M., Guéraud, F., & Huc, L. (2013). Cell death and diseases related to oxidative stress: 4-hydroxynonenal (HNE) in the balance. *Cell Death & Differentiation*, 20(12), 1615–1630. <https://doi.org/10.1038/cdd.2013.138>

- Dao, T. K., Nerlekar, N., Nicholls, S. J., & Bubb, K. J. (2025). The effectiveness of intervention with omega-3 fatty acids, eicosapentaenoic and docosahexenoic acid in peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 104286. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2025.104286>
- Daugirdas, J. T., Depner, T. A., Inrig, J., Mehrotra, R., Rocco, M. V., Suri, R. S., Weiner, D. E., Greer, N., Ishani, A., MacDonald, R., Olson, C., Rutks, I., Slinin, Y., Wilt, T. J., Rocco, M., Kramer, H., Choi, M. J., Samaniego-Picota, M., Scheel, P. J., ... Brereton, L. (2015). KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 Update. *American Journal of Kidney Diseases*, 66(5), 884–930. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.07.015>
- de van der Schueren, M. A. E., Keller, H., Cederholm, T., Barazzoni, R., Compher, C., Correia, M. I. T. D., Gonzalez, M. C., Jager-Wittenaar, H., Pirlich, M., Steiber, A., Waitzberg, D., & Jensen, G. L. (2020). Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM): Guidance on validation of the operational criteria for the diagnosis of protein-energy malnutrition in adults. *Clinical Nutrition*, 39(9), 2872–2880. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.12.022>
- Dent, E., Wright, O. R. L., Woo, J., & Hoogendijk, E. O. (2023). Malnutrition in older adults. *The Lancet*, 401(10380), 951–966. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02612-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02612-5)
- Dijkhuizen, M. A., Wieringa, F. T., Soekarjo, D., Van, K. T., & Laillou, A. (2013). Legal Framework for Food Fortification: Examples from Vietnam and Indonesia. *Food and Nutrition Bulletin*, 34(2_suppl1), S112–S123. <https://doi.org/10.1177/15648265130342S113>
- Diniz, H., & Frazão, J. M. (2013). The role of fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *Nefrologia : Publicacion Oficial de La Sociedad Espanola Nefrologia*, 33(6), 835–844. <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2013.Jul.12091>
- Dukkipati, R., Molnar, M. Z., Park, J., Jing, J., Kovesdy, C. P., Kajani, R., & Kalantar-Zadeh, K. (2014). Association of Vascular Access Type with Inflammatory Marker Levels in Maintenance Hemodialysis Patients. *Seminars in Dialysis*, 27(4), 415–423. <https://doi.org/10.1111/sdi.12146>

- El-Koraie, A. F., Naga, Y. S., Saaran, A. M., Farahat, N. G., & Hazzah, W. A. (2013). Endotoxins and inflammation in hemodialysis patients. *Hemodialysis International*, 17(3), 359–365. <https://doi.org/10.1111/hdi.12007>
- Essadik, R., Msaad, R., Lebrazi, H., Taki, H., Tahri, E. H., Kettani, A., Madkouri, G., Ramdani, B., & Saïle, R. (2017). Assessing the prevalence of protein-energy wasting in haemodialysis patients: A cross-sectional monocentric study. *Néphrologie & Thérapeutique*, 13(7), 537–543. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2017.02.013>
- Fouque, D., Kalantar-Zadeh, K., Kopple, J., Cano, N., Chauveau, P., Cuppari, L., Franch, H., Guarnieri, G., Ikizler, T. A., Kaysen, G., Lindholm, B., Massy, Z., Mitch, W., Pineda, E., Stenvinkel, P., Trevinho-Becerra, A., & Wanner, C. (2008). A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein–energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney International*, 73(4), 391–398. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002585>
- Franco, V. (1999). Plasma fatty acids in children with grade III protein-energy malnutrition in its different clinical forms: marasmus, marasmic kwashiorkor, and kwashiorkor. *Journal of Tropical Pediatrics*, 45(2), 71–75. <https://doi.org/10.1093/tropej/45.2.71>
- Freitas, A. T. V. de S., Vaz, I. M. F., Ferraz, S. F., Peixoto, M. do R. G., & Campos, M. I. V. M. (2014). Prevalence of malnutrition and associated factors in hemodialysis patients. *Revista de Nutrição*, 27(3), 357–366. <https://doi.org/10.1590/1415-52732014000300009>
- Fu, Q., Colgan, S. P., & Shelley, C. S. (2016). Hypoxia: The Force that Drives Chronic Kidney Disease. *Clinical Medicine & Research*, 14(1), 15–39. <https://doi.org/10.3121/cmr.2015.1282>
- Grover, Z., & Ee, L. C. (2009). Protein Energy Malnutrition. *Pediatric Clinics of North America*, 56(5), 1055–1068. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2009.07.001>
- Grunfeld, C., Zhao, C., Fuller, J., Pollack, A., Moser, A., Friedman, J., & Feingold, K. R. (1996). Endotoxin and cytokines induce expression of leptin, the ob gene product, in hamsters. *Journal of Clinical Investigation*, 97(9), 2152–2157. <https://doi.org/10.1172/JCI118653>

- Hanna, R. M., Ghobry, L., Wassef, O., Rhee, C. M., & Kalantar-Zadeh, K. (2020). A Practical Approach to Nutrition, Protein-Energy Wasting, Sarcopenia, and Cachexia in Patients with Chronic Kidney Disease. *Blood Purification*, 49(1–2), 202–211. <https://doi.org/10.1159/000504240>
- Hertanto, D. M., Ashariati, A., Mardiana, N., & Santoso, D. (2019). The Relationship between Estimated Glomerular Filtration Rate (EGFR) with Hepcidin in CKD Patients That Have Not Undergone Dialysis. *Indian Journal of Public Health Research & Development*, 10(4), 1162. <https://doi.org/10.5958/0976-5506.2019.00867.2>
- Ikizler, T. A., Burrowes, J. D., Byham-Gray, L. D., Campbell, K. L., Carrero, J.-J., Chan, W., Fouque, D., Friedman, A. N., Ghaddar, S., Goldstein-Fuchs, D. J., Kaysen, G. A., Kopple, J. D., Teta, D., Yee-Moon Wang, A., & Cuppari, L. (2020). KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *American Journal of Kidney Diseases*, 76(3), S1–S107. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.05.006>
- Indriasari, R., Nadjamuddin, U., Arsyad, D. S., & Iswarawanti, D. N. (2021). School-based nutrition education improves breakfast-related personal influences and behavior of Indonesian adolescents: a cluster randomized controlled study. *Nutrition Research and Practice*, 15(5), 639. <https://doi.org/10.4162/nrp.2021.15.5.639>
- Ivan Bernat (Ed.). (1965). *Iron Metabolism* (1983rd ed.). Springer.
- Jofré, R., Rodriguez-Benitez, P., López-Gómez, J. M., & Pérez-Garcia, R. (2006). Inflammatory Syndrome in Patients on Hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 17(12_suppl_3), S274–S280. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006080926>
- Jornayvaz, F. R., Vollenweider, P., Bochud, M., Mooser, V., Waeber, G., & Marques-Vidal, P. (2016). Low birth weight leads to obesity, diabetes and increased leptin levels in adults: the CoLaus study. *Cardiovascular Diabetology*, 15(1), 73. <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0389-2>
- Kaizu, Y., Kimura, M., Yoneyama, T., Miyaji, K., Hibi, I., & Kumagai, H. (1998). Interleukin-6 may mediate malnutrition in chronic hemodialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases*, 31(1), 93–100. <https://doi.org/10.1053/ajkd.1998.v31.pm9428458>

- Kalantar-Zadeh, K., Kopple, J. D., Block, G., & Humphreys, M. H. (2001). A Malnutrition-Inflammation Score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases*, 38(6), 1251–1263. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2001.29222>
- Kang, S., Chang, J., & Park, Y. (2017). Nutritional Status Predicts 10-Year Mortality in Patients with End-Stage Renal Disease on Hemodialysis. *Nutrients*, 9(4), 399. <https://doi.org/10.3390/nu9040399>
- Kim, H., Lim, H., & Choue, R. (2015). A Better Diet Quality is Attributable to Adequate Energy Intake in Hemodialysis Patients. *Clinical Nutrition Research*, 4(1), 46. <https://doi.org/10.7762/cnr.2015.4.1.46>
- Klahr, S., & Alleyne, G. A. O. (1973). Effects of chronic protein-calorie malnutrition on the kidney. *Kidney International*, 3(3), 129–141. <https://doi.org/10.1038/ki.1973.21>
- Kohlová, M., Amorim, C. G., Araújo, A., Santos-Silva, A., Solich, P., & Montenegro, M. C. B. S. M. (2019). The biocompatibility and bioactivity of hemodialysis membranes: their impact in end-stage renal disease. *Journal of Artificial Organs*, 22(1), 14–28. <https://doi.org/10.1007/s10047-018-1059-9>
- Kumar, V., Abbas, A., Aster, J., & Robbins, S. (Eds.). (2013). *Robbins Basic Pathology* (9th ed.).
- Kusumawardhani, D., Nandika, D., Karlinasari, L., ARINANA, A., & BATUBARA, I. (2021). Architectural and physical properties of fungus comb from subterranean termite *Macrotermes gilvus* (Isoptera: Termitidae) mound. *Biodiversitas Journal of Biological Diversity*, 22(4). <https://doi.org/10.13057/biodiv/d220406>
- Kwon, Y. E., Kee, Y. K., Yoon, C.-Y., Han, I. M., Han, S. G., Park, K. S., Lee, M. J., Park, J. T., Han, S. H., Yoo, T.-H., Kim, Y.-L., Kim, Y. S., Yang, C. W., Kim, N.-H., & Kang, S.-W. (2016). Change of Nutritional Status Assessed Using Subjective Global Assessment Is Associated With All-Cause Mortality in Incident Dialysis Patients. *Medicine*, 95(7), e2714. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002714>
- La Torre, M., Ziparo, V., Nigri, G., Cavallini, M., Balducci, G., & Ramacciato, G. (2013). Malnutrition and pancreatic surgery: Prevalence and

- outcomes. *Journal of Surgical Oncology*, 107(7), 702–708. <https://doi.org/10.1002/jso.23304>
- Laus, M. F., Duarte Manhas Ferreira Vales, L., Braga Costa, T. M., & Sousa Almeida, S. (2011). Early Postnatal Protein-Calorie Malnutrition and Cognition: A Review of Human and Animal Studies. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 8(2), 590–612. <https://doi.org/10.3390/ijerph8020590>
- Li, Y., Zhang, P., Xu, Y., Zhong, J., Hu, M., Sun, W., & Zhang, B. (2025). Coexisting Obesity and Malnutrition and its Impact on Stroke and Brain structure: Insights from UK Biobank study. *Cerebrovascular Diseases*, 1–14. <https://doi.org/10.1159/000543819>
- Li, Y., Zhao, T., Li, J., Xia, M., Li, Y., Wang, X., Liu, C., Zheng, T., Chen, R., Kan, D., Xie, Y., Song, J., Feng, Y., Yu, T., & Sun, P. (2022). Oxidative Stress and 4-hydroxy-2-nonenal (4-HNE): Implications in the Pathogenesis and Treatment of Aging-related Diseases. *Journal of Immunology Research*, 2022, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2022/2233906>
- Litak, J., Mazurek, M., Kulesza, B., Szmygin, P., Litak, J., Kamieniak, P., & Grochowski, C. (2020). Cerebral Small Vessel Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(24), 9729. <https://doi.org/10.3390/ijms21249729>
- Liu, J., Lin, J., Zhuang, J., Luo, Q., Wang, H., Xiao, R., Yang, X., & Cai, J. (2025). Association between cerebral small vessel disease and malnutrition risk: a retrospective cross-sectional study. *Frontiers in Neurology*, 16. <https://doi.org/10.3389/fneur.2025.1512109>
- Liu, Z., Ren, Z., Zhang, J., Chuang, C.-C., Kandaswamy, E., Zhou, T., & Zuo, L. (2018). Role of ROS and Nutritional Antioxidants in Human Diseases. *Frontiers in Physiology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00477>
- Lloyd, L. J., Foster, T., Rhodes, P., Rhind, S. M., & Gardner, D. S. (2012). Protein-energy malnutrition during early gestation in sheep blunts fetal renal vascular and nephron development and compromises adult renal function. *The Journal of Physiology*, 590(2), 377–393. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.220186>
- Lo Buglio, A., Bellanti, F., Carmignano, D. F. P., Serviddio, G., & Vendemiale, G. (2024). Association between Controlling Nutritional

- Status (CONUT) Score and Body Composition, Inflammation and Frailty in Hospitalized Elderly Patients. *Nutrients*, 16(5), 576. <https://doi.org/10.3390/nu16050576>
- Low, A., Mak, E., Rowe, J. B., Markus, H. S., & O'Brien, J. T. (2019). Inflammation and cerebral small vessel disease: A systematic review. *Ageing Research Reviews*, 53, 100916. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.100916>
- Lushchak, V. I. (2014). Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *Chemico-Biological Interactions*, 224, 164–175. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2014.10.016>
- Lynch, K. E., Lynch, R., Curhan, G. C., & Brunelli, S. M. (2013). Altered Taste Perception and Nutritional Status Among Hemodialysis Patients. *Journal of Renal Nutrition*, 23(4), 288-295.e1. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2012.08.009>
- Maastricht UMC. (2025). *Clinical malnutrition*. <https://Nutritionalassessment.Mumc.nl/En/Clinical-Malnutrition>.
- Madamanchi, N. R., Vendrov, A., & Runge, M. S. (2005). Oxidative Stress and Vascular Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 25(1), 29–38. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000150649.39934.13>
- Mądra-Gackowska, K., Szewczyk-Golec, K., Gackowski, M., Woźniak, A., & Kędziora-Kornatowska, K. (2023). Evaluation of Selected Parameters of Oxidative Stress and Adipokine Levels in Hospitalized Older Patients with Diverse Nutritional Status. *Antioxidants*, 12(3), 569. <https://doi.org/10.3390/antiox12030569>
- Mak, R. H. K., & De Fronzo, R. A. (1992). Glucose and Insulin Metabolism in Uremia. *Nephron*, 61(4), 377–382. <https://doi.org/10.1159/000186953>
- Malnutrition. (2024, March 1). World Health Organization.
- Manolis, A. A., Manolis, T. A., Melita, H., Mikhailidis, D. P., & Manolis, A. S. (2022). Low serum albumin: A neglected predictor in patients with cardiovascular disease. *European Journal of Internal Medicine*, 102, 24–39. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2022.05.004>
- Marshall, S. (2016). Protein-energy malnutrition in the rehabilitation setting: Evidence to improve identification. *Maturitas*, 86, 77–85. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.01.014>

- Moe, S. M., Drüeke, T., Lameire, N., & Eknoyan, G. (2007). Chronic Kidney Disease–Mineral-Bone Disorder: A New Paradigm. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 14(1), 3–12. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2006.10.005>
- Moreira, P. L., Villas Boas, P. J. F., & Ferreira, A. L. A. (2014). Association between oxidative stress and nutritional status in the elderly. *Revista Da Associação Médica Brasileira*, 60(1), 75–83. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.60.01.016>
- Mukti, I., Widajanti, N., Firdausi, H., & Santoso, D. (2025). Components of geriatric assessment and degree of sarcopenia on maintenance hemodialysis patients. *Caspian Journal of Internal Medicine*, 16(3), 542–552. <https://doi.org/10.22088/cjim.16.3.542>
- Munira, S. L. (2023). Hasil Survei Status Gizi Indonesia (SSGI) 2022. In *Sosialisasi Kebijakan Intervensi Stunting*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Murtas, S., Aquilani, R., Deiana, M. L., Iadarola, P., Secci, R., Cadeddu, M., Salis, S., Serpi, D., & Bolasco, P. (2019). Differences in Amino Acid Loss Between High-Efficiency Hemodialysis and Postdilution and Predilution Hemodiafiltration Using High Convection Volume Exchange—A New Metabolic Scenario? A Pilot Study. *Journal of Renal Nutrition*, 29(2), 126–135. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2018.07.005>
- Nakajima, V., Kobayasi, S., Naresse, L. E., Leite, C. V. de S., Curi, P. R., & Montovani, J. C. (2008). Alterations in the intestinal wall due to protein malnutrition in rats: Evaluation of the rupture strength and the tissue's collagen. *Acta Cirurgica Brasileira*, 23(5), 435–440. <https://doi.org/10.1590/S0102-86502008000500008>
- Nandika, D., Arinana, A., Karlinasari, L., Batubara, I., Santoso, D., Witasari, L. D., Rachmayanti, Y., Firmansyah, D., Sudiana, I. K., Hertanto, D. M., Hadi, Y. S., & Rahman, M. M. (2023). Efficacy of Fungus comb Extracts Isolated from Indo-Malayan Termite Mounds in Controlling Wood-Decaying Fungi. *Forests*, 14(6), 1115. <https://doi.org/10.3390/f14061115>
- Nandika, D., Karlinasari, L., Arinana, A., Batubara, I., Sitanggang, P. S., Santoso, D., Witasari, L. D., Rachmayanti, Y., Firmansyah, D., Sudiana, I. K., & Hertanto, D. M. (2021). Chemical Components of Fungus comb from Indo-Malayan Termite *Macrotermes gilvus* Hagen Mound and

- Its Bioactivity against Wood-Staining Fungi. *Forests*, 12(11), 1591. <https://doi.org/10.3390/f12111591>
- Norman, K., Haß, U., & Pirlich, M. (2021). Malnutrition in Older Adults—Recent Advances and Remaining Challenges. *Nutrients*, 13(8), 2764. <https://doi.org/10.3390/nu13082764>
- Parlee, S. D., & MacDougald, O. A. (2014). Maternal nutrition and risk of obesity in offspring: The Trojan horse of developmental plasticity. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1842(3), 495–506. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.07.007>
- Paudyal, N., Parajuli, K. R., Garcia Larsen, V., Adhikari, R. K., Devkota, M. D., Rijal, S., Chitekwe, S., & Torlesse, H. (2022). A review of the maternal iron and folic acid supplementation programme in Nepal: Achievements and challenges. *Maternal & Child Nutrition*, 18(S1). <https://doi.org/10.1111/mcn.13173>
- Pham, T.-P.-T., Alou, M. T., Golden, M. H., Million, M., & Raoult, D. (2021). Difference between kwashiorkor and marasmus: Comparative meta-analysis of pathogenic characteristics and implications for treatment. *Microbial Pathogenesis*, 150, 104702. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104702>
- Prentice, A. M. (2023). *The Triple Burden of Malnutrition in the Era of Globalization* (pp. 51–61). <https://doi.org/10.1159/000529005>
- Rachmayanti, Y., Firmansyah, D., Umma, R. R., Hertanto, D. M., Sudiana, I. K., Santoso, D., Nandika, D., Karlinasari, L., Arinana, A., Batubara, I., & Witasari, L. D. (2022). Antioxidant Activity of Fungus comb Extracts Isolated from Indo-Malayan Termite & Macrotermes gilvus & Hagen (Isoptera: Termitidae). *Indonesian Journal of Chemistry*, 22(6), 1693. <https://doi.org/10.22146/ijc.77227>
- Raj, D. S., Sun, Y., & Tzamaloukas, A. H. (2008a). Hypercatabolism in dialysis patients. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 17(6), 589–594. <https://doi.org/10.1097/MNH.0b013e32830d5bfa>
- Raj, D. S., Sun, Y., & Tzamaloukas, A. H. (2008b). Hypercatabolism in dialysis patients. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 17(6), 589–594. <https://doi.org/10.1097/MNH.0b013e32830d5bfa>

- Ronveaux, C. C., Tomé, D., & Raybould, H. E. (2015). Glucagon-Like Peptide 1 Interacts with Ghrelin and Leptin to Regulate Glucose Metabolism and Food Intake through Vagal Afferent Neuron Signaling,. *The Journal of Nutrition*, 145(4), 672–680. <https://doi.org/10.3945/jn.114.206029>
- Sahathevan, S., Khor, B.-H., Ng, H.-M., Abdul Gafor, A. H., Mat Daud, Z. A., Mafra, D., & Karupaiah, T. (2020). Understanding Development of Malnutrition in Hemodialysis Patients: A Narrative Review. *Nutrients*, 12(10), 3147. <https://doi.org/10.3390/nu12103147>
- Salame, C., Eaton, S., Grimble, G., & Davenport, A. (2018). Protein Losses and Urea Nitrogen Underestimate Total Nitrogen Losses in Peritoneal Dialysis and Hemodialysis Patients. *Journal of Renal Nutrition*, 28(5), 317–323. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2018.01.016>
- Sanjaya, G. Y., Fauziah, K., Pratama, R. A., Fitriani, N. A., Setiawan, M. Y., Fauziah, I. A., Lazuardi, L., Sumarsono, S., Afrizal, S. H., Sibuea, F., & Manullang, E. V. (2024). Improving routine health data in Indonesia: Utilising the WHO data quality tool for Aplikasi Satu Data Kesehatan. *The Medical Journal of Malaysia*, 79(2), 176–183.
- Santoso, D. (2010, April 16). Krisis Ekonomi dan Ancaman Penyakit Kronis. *Jawa Pos*.
- Santoso, D. (2011). Difficulty in achieving hemodialysis adequacy in Hemodialysis Unit, Dr. Soetomo Hospital, Surabaya, Indonesia. *Folia Medica Indonesiana*, 47(1), 52–57.
- Santoso, D. (2013). Apoptosis index between females and males in regular hemodialysis. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*, 19(3), 150–155.
- Santoso, D., Sudiana, I. K., Rahayu, A. S., & Yunus, M. (2019). Anti-inflammatory effect of ethyl acetate fraction of galing plant extract (Cayratia trifolia) on male wistar rats induced by carrageenan. *Journal of Physics: Conference Series*, 1146, 012021. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1146/1/012021>
- Santoso, D., Sudiana, I. K., & Yunus, M. (2019). The effect of a low protein diet on the expression of IL-6, TNF- α and TGF- β in the kidney tissue of mice model. *Malaysian Journal of Medicine and Health Sciences*, 15(1), 46–52.

- Santoso, D., Thaha, M., Empitu, M. A., Kadariswantiningsih, I. N., Suryantoro, S. D., Haryati, M. R., Hertanto, D. M., Pramudya, D., Bintoro, S. U. Y., Nasronudin, N., Alsagaff, M. Y., Susilo, H., Wungu, C. D. K., Budhiparama, N. C., & Hogendoorn, P. C. W. (2023). Brown Tumour in Chronic Kidney Disease: Revisiting an Old Disease with a New Perspective. *Cancers*, 15(16), 4107. <https://doi.org/10.3390/cancers15164107>
- Santoso, D., Yogiartoro, M., & Tomino, Y. (2003). Osteodystrophy in Indonesian haemodialysis patients. *Nephrology*, 8(5), 261–265. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1797.2003.00155.x>
- Schaible, U. E., & Kaufmann, S. H. E. (2007). Malnutrition and Infection: Complex Mechanisms and Global Impacts. *PLoS Medicine*, 4(5), e115. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040115>
- Schuetz, P., Seres, D., Lobo, D. N., Gomes, F., Kaegi-Braun, N., & Stanga, Z. (2021). Management of disease-related malnutrition for patients being treated in hospital. *The Lancet*, 398(10314), 1927–1938. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01451-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01451-3)
- Silva, F. C., de Menezes, R. C., & Chianca, D. A. (2015). The implication of protein malnutrition on cardiovascular control systems in rats. In *Frontiers in Physiology* (Vol. 6, Issue SEP). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00246>
- Sood, S. K., Deo, M. G., & Ramalingaswami, V. (1965). Anemia in experimental protein deficiency in the rhesus monkey with special reference to iron metabolism. *Blood*, 26(4), 421–432.
- Staals, J., Makin, S. D. J., Doubal, F. N., Dennis, M. S., & Wardlaw, J. M. (2014). Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden. *Neurology*, 83(14), 1228–1234. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000837>
- St-Jules, D. E., Woolf, K., Pompeii, M. Lou, & Sevvick, M. A. (2016). Exploring Problems in Following the Hemodialysis Diet and Their Relation to Energy and Nutrient Intakes: The BalanceWise Study. *Journal of Renal Nutrition*, 26(2), 118–124. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2015.10.002>
- Stone, W., & Basit, H. (2019). *Pathology, Inflammation*. StatPearls.

- Stretton, B., Kovoov, J., Gupta, A., & Bacchi, S. (2025). Anorexia of Ageing, an Underappreciated Perioperative Concern? *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 16(1). <https://doi.org/10.1002/jcsm.13683>
- Stumpf, F., Keller, B., Gressies, C., & Schuetz, P. (2023). Inflammation and Nutrition: Friend or Foe? *Nutrients*, 15(5), 1159. <https://doi.org/10.3390/nu15051159>
- Sualeheen, A., Khor, B.-H., Balasubramanian, G. V., Sahathevan, S., Ali, M. S. M., Narayanan, S. S., Chinna, K., Daud, Z. A. M., Khosla, P., Gafor, A. H. A., Karupaiah, T., Cheak, B. B., Ahmad, G., Goh, B. L., Lim, S. K., Visvanathan, R., Yahya, R., Bavanandan, S., & Morad, Z. (2020). Habitual Dietary Patterns of Patients on Hemodialysis Indicate Nutritional Risk. *Journal of Renal Nutrition*, 30(4), 322–332. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2019.09.010>
- Susanto, H., Caesario, J., Hertanto, D., Sudiana, K., Hernugrahanto, K., Utomo, D., Budhiparama, N., Nurhan, A., Rahmadi, M., Nandika, D., Karlinasari, L., Arinana, A., Batubara, I., Witasari, L., Rachmayanti, Y., Firmasyah, D., Karim, S., Ariffin, I., & Santoso, D. (2024). Ethyl acetate extract of fungus comb from Malayan termite (*Macrotermes gilvus* Hagen) mound modulates splenic inflammatory responses in mice. *Open Veterinary Journal*, 14(9), 2269. <https://doi.org/10.5455/OVJ.2024.v14.i9.15>
- Susanto, T., Syahrul, Sulistyorini, L., Rondhianto, & Yudisianto, A. (2017). Local-food-based complementary feeding for the nutritional status of children ages 6–36 months in rural areas of Indonesia. *Korean Journal of Pediatrics*, 60(10), 320. <https://doi.org/10.3345/kjp.2017.60.10.320>
- Takele, Y., Adem, E., Getahun, M., Tajebe, F., Kiflie, A., Hailu, A., Raynes, J., Mengesha, B., Ayele, T. A., Shkedy, Z., Lemma, M., Diro, E., Toulza, F., Modolell, M., Munder, M., Müller, I., & Kropf, P. (2016). Malnutrition in Healthy Individuals Results in Increased Mixed Cytokine Profiles, Altered Neutrophil Subsets and Function. *PLOS ONE*, 11(8), e0157919. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157919>
- Tardito, S., Oudin, A., Ahmed, S. U., Fack, F., Keunen, O., Zheng, L., Miletic, H., Sakariassen, P. Ø., Weinstock, A., Wagner, A., Lindsay, S. L., Hock, A. K., Barnett, S. C., Ruppin, E., Mørkve, S. H., Lund-

- Johansen, M., Chalmers, A. J., Bjerkvig, R., Niclou, S. P., & Gottlieb, E. (2015). Glutamine synthetase activity fuels nucleotide biosynthesis and supports growth of glutamine-restricted glioblastoma. *Nature Cell Biology*, 17(12), 1556–1568. <https://doi.org/10.1038/ncb3272>
- Thaha, M., Empitu, M. A., Kadariswantiningsih, I. N., Nugroho, C. W., Hasanatuludhhiyah, N., Rasyid, H., Hakim, Z. El, Suryansyah, M. M., Alda, R. R., Alsagaff, M. Y., Amin, M., Santoso, D., & Suzuki, Y. (2018). Anthropometry-based Body Fat Percentage Predicts High hs-CRP in Chronic Kidney Disease Patients. *The Indonesian Biomedical Journal*, 10(2), 184–191. <https://doi.org/10.18585/inabj.v10i2.397>
- Untas, A., Thumma, J., Rasclé, N., Rayner, H., Mapes, D., Lopes, A. A., Fukuhara, S., Akizawa, T., Morgenstern, H., Robinson, B. M., Pisoni, R. L., & Combe, C. (2011). The Associations of Social Support and Other Psychosocial Factors with Mortality and Quality of Life in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 6(1), 142–152. <https://doi.org/10.2215/CJN.02340310>
- Vitiello, G., Serpe, L., & Blázquez-Castro, A. (2021). Editorial: The Role of Reactive Oxygen Species in Chemical and Biochemical Processes. *Frontiers in Chemistry*, 9. <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.642523>
- Waber, D. P., Bryce, C. P., Girard, J. M., Zichlin, M., Fitzmaurice, G. M., & Galler, J. R. (2014). Impaired IQ and academic skills in adults who experienced moderate to severe infantile malnutrition: A 40-year study. *Nutritional Neuroscience*, 17(2), 58–64. <https://doi.org/10.1179/1476830513Y.00000000061>
- Waitupu, A., Pratiwi, L., Sutanto, H., Santoso, D., & Hertanto, D. M. (2025). Molecular pathophysiology of chronic kidney disease–mineral and bone disorder: Focus on the fibroblast growth factor 23–Klotho axis and bone turnover dynamics. *Experimental Physiology*. <https://doi.org/10.1113/EP092401>
- Wang, B., Li, Z.-L., Zhang, Y.-L., Wen, Y., Gao, Y.-M., & Liu, B.-C. (2022). Hypoxia and chronic kidney disease. *EBioMedicine*, 77, 103942. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103942>

- Wang, H.-L., Ding, T.-T., Lu, S., Xu, Y., Tian, J., Hu, W.-F., & Zhang, J.-Y. (2013). Muscle mass loss and intermuscular lipid accumulation were associated with insulin resistance in patients receiving hemodialysis. *Chinese Medical Journal*, 126(24), 4612–4617.
- Welsh, F. K. S., Farmery, S. M., MacLennan, K., Sheridan, M. B., Barclay, G. R., Guillou, P. J., & Reynolds, J. V. (1998). Gut barrier function in malnourished patients. *Gut*, 42(3), 396–401. <https://doi.org/10.1136/gut.42.3.396>
- Witasari, L. D., Wahyu, K. W., Anugrahani, B. J., Kurniawan, D. C., Haryanto, A., Nandika, D., Karlinasari, L., Arinana, A., Batubara, I., Santoso, D., Rachmayanti, Y., Firmansyah, D., Sudiana, I. K., & Hertanto, D. M. (2022). Antimicrobial activities of fungus comb extracts isolated from Indomalayan termite (*Macrotermes gilvus* Hagen) mound. *AMB Express*, 12(1), 14. <https://doi.org/10.1186/s13568-022-01359-0>
- Woodward, B. (2009). Protein, Calories, and Immune Defenses. *Nutrition Reviews*, 56(1), S84–S92. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.1998.tb01649.x>
- World Health Organization. (2025). *Malnutrition*. https://www.who.int/Health-Topics/Malnutrition#tab=tab_1.
- Yamada, S., Tsuruya, K., Kitazono, T., & Nakano, T. (2022). Emerging cross-talks between chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD–MBD) and malnutrition–inflammation complex syndrome (MICS) in patients receiving dialysis. *Clinical and Experimental Nephrology*, 26(7), 613–629. <https://doi.org/10.1007/s10157-022-02216-x>
- Yu, Z., Kong, D., Peng, J., Wang, Z., & Chen, Y. (2021). Association of malnutrition with all-cause mortality in the elderly population: A 6-year cohort study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 31(1), 52–59. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.08.004>
- Zhuang, T., Xu, X., Huang, P., & Zhang, Y. (2025). Association between systemic inflammatory response index and cerebral small vessel disease. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 34(3), 108237. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2025.108237>