



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**PROFIL INTEGRITAS MEMBRAN SEL SEBAGAI PREDIKTOR  
MALNUTRISI AWAL PADA PENYAKIT GINJAL KRONIK  
STADIUM 3-5 NON-DIALISIS BERDASARKAN *PHASE ANGLE***

**TESIS**

**dr. ARIE ROZZAQI NURRAFIANI**

**1806262000**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**PROGRAM STUDI SPESIALIS-1 ILMU PENYAKIT DALAM**

**JAKARTA**

**2023**



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**PROFIL INTEGRITAS MEMBRAN SEL SEBAGAI PREDIKTOR  
MALNUTRISI AWAL PADA PENYAKIT GINJAL KRONIK  
STADIUM 3-5 NON-DIALISIS BERDASARKAN *PHASE ANGLE***

**TESIS**

**dr. ARIE ROZZAQI NURRAFIANI**

**1806262000**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**PROGRAM STUDI SPESIALIS ILMU PENYAKIT DALAM**

**JAKARTA**

**OKTOBER 2023**

i

## HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

**Tesis ini adalah hasil karya saya sendiri, dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar**

**Nama : dr. Arie Rozzaqi Nurrafiyani**

**NPM :1806262000**

**Tanda Tangan :**



**Tanggal : 20 Oktober 2023**

## LEMBAR PERNYATAAN BEBAS PLAGIARISME

Saya yang bertanda tangan di bawah ini, Arie Rozzaqi Nurrafiani, Peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Penyakit Dalam semester gasal 2018/2019 dengan sebenarnya menyatakan bahwa tugas proposal penelitian ini saya susun tanpa Tindakan plagiarisme sesuai dengan peraturan yang berlaku di Universitas Indonesia.

Jika di kemudian hari saya melakukan Tindakan Plagiarisme, saya akan bertanggung jawab sepenuhnya dan menerima sanksi yang dijatuhkan oleh Universitas Indonesia kepada saya.

Jakarta, 20 Oktober 2023



dr. Arie Rozzaqi Nurrafiani

## HALAMAN PENGESAHAN

Menerangkan bahwa Peserta Didik berikut :

Nama : dr, Arie Rozzaqi Nurrafiyani

NPM : 1806262000

Program Studi : Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Penyakit Dalam

Telah melakukan penelitian di lingkungan Departemen Ilmu Penyakit Dalam dengan

Judul Tesis : Profil Integritas Membran Sel Pada Penyakit Ginjal Kronik

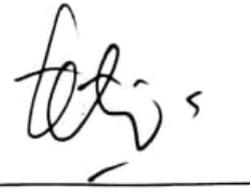
Stadium 3-5 Non-Dialisis Berdasarkan *Phase Angle*.

Dan disetujui untuk melanjutkan ke tahap Ujian Tesis Tertutup.

**Ketua Program Pendidikan Profesi Dokter Spesialis-1**

Prof. Dr. dr. RR. Dyah Purnamasari, Sp. P. D., K.E.M.D.

NIP. 197605132009122001



**Ketua Divisi Ginjal Hipertensi**

dr. Aida Lydia, PhD., Sp.P.D., K.G.H.

NIP.195807161984032001



**Pembimbing 1**

dr. Ni Made Hustrini, Sp.P.D., K.G.H.

NIP. 198008302014122001



**Pembimbing 2**

dr. Nurul Ratna Mutu Menikam, M.Gizi, Sp.G.K. (K)

NIP. 100220710252509791



**Pembimbing Metodologi**

dr. Pringgodigdo Nugroho, Sp.P.D., K.G.H

NIP. 100140310252404791



## UCAPAN TERIMA KASIH

### **Assalamu'alaikum Warohmatullahi Wabarokatuh**

Puji dan syukur saya panjatkan kepada Allah SWT, karena atas berkat dan rahmatNya, saya dapat menyelesaikan tesis ini sebagai syarat untuk menyelesaikan Pendidikan saya di Program Studi Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Saya menyadari bahwa apa yang sudah saya capai hingga saat ini, baik selama proses Pendidikan maupun selama proses pengerjaan tesis ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan, masukan, dukungan, serta kerja sama dan doa restu dari berbagai pihak. Oleh karena itu izinkanlah saya menyampaikan ucapan terima kasih dan apresiasi yang sebesar-besarnya kepada

- **Prof. Dr. dr. Ari Fahrial Syam, Sp. PD, KGEH** sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia saat ini yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk menjalani proses pendidikan dokter spesialis di Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- **Dr. dr. Lies Dina Liastuti, Sp.JP(K), MARS** selaku Direktur Utama RSCM atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk menjalani proses pendidikan, pelayanan, dan penelitian di RSCM.
- **Prof. Dr. dr. H. Dadang Makmun, Sp. PD, KGEH** sebagai Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk menjalani proses pendidikan dokter spesialis di Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI-RSCM.
- **Dr. dr. Dyah Purnamasari, Sp. PD, KEMD** selaku Ketua Program Studi Sp-1 Ilmu Penyakit Dalam FKUI, dan **Dr. dr. Kuntjoro Harimurti, Sp. PD, K.Ger, M.Sc.** selaku Ketua Program Studi Sp-1 terdahulu, serta kepada seluruh Staf Program Studi Sp-1 dan Koordinator Pendidikan, atas bimbingan dan bantuannya yang diberikan kepada saya selama menempuh studi di Program Studi Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
- Saya ucapkan terima kasih banyak serta penghargaan yang setinggi-tingginya kepada pembimbing akademik sekaligus pembimbing penelitian saya, **dr.**

**Ni Made Hustrini, SpPD-KGH** atas kesediaannya untuk membimbing saya selama Pendidikan di PPDS Ilmu Penyakit Dalam FKUI- RSCM ini, baik di dalam dan di luar penelitian. Ucapan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya juga saya ucapkan kepada **dr. Nurul Ratna Mutu Menikam, SpGK(K)** yang telah bersedia menjadi pembimbing saya. Terima kasih atas kesediaan untuk meluangkan waktu, kesabaran, serta masukan dalam penelitian saya ini. Saya juga mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada **dr. Pringgodigdo Nugroho, Sp.PD-KGH, FINASIM** atas kesediaan untuk menjadi pembimbing statistik dan metodologi. Terima kasih atas kesediaan Dokter yang telah membimbing saya selama PPDS, baik di dalam maupun di luar penelitian.

- Ucapan terima kasih dan penghargaan saya aturkan kepada **Prof. dr. Aida Lydia, PhD, SpPD-KGH** selaku Ketua Divisi Ginjal Hipertensi FKUI/RSCM yang telah menyetujui dan mendukung saya untuk melakukan penelitian di Divisi Ginjal Hipertensi.
- Ucapan terima kasih dan penghargaan saya ucapkan kepada **dr. Elizabeth Yasmine Wardoyo, SpPD-KGH** yang telah bersedia menjadi pembimbing penelitian saya di RSUP Fatmawati dan telah membantu pelaksanaan pengambilan sampel penelitian tesis saya. Ucapan terima kasih dan penghargaan juga kepada **dr. Aryan Yohanes Djojo, SpPD** yang telah bersedia membantu pelaksanaan pengambilan saya di RSUP Fatmawati. Terima kasih atas kesediaannya telah meluangkan waktu untuk berdiskusi dan memberikan masukan dalam penelitian saya.
- Terima kasih dan penghargaan saya ucapkan kepada **dr. Muhammad Syafiq, SpPD-KGH** yang telah bersedia menjadi pembimbing penelitian saya di RSUP Persahabatan dan telah membantu pelaksanaan pengambilan sampel penelitian tesis saya. Terima kasih atas kesediaannya telah meluangkan waktu untuk berdiskusi dan memberikan masukan dalam penelitian saya.
- Ucapan terima kasih dan penghargaan saya ucapkan kepada para penguji tesis **Prof. Dr. dr. RR. Dyah Purnamasari, SpPD-KEMD, Dr. dr. Maruhum Bonar Marbun, SpPD-KGH, Dr. dr. Nina Kemalasari, SpPD-KGer, dr. Chyntia Olivia Maureen Jasirwan, PhD, SpPD-KGEH, Dr. dr. Em Yunir, SpPD-KEMD** yang telah bersedia menjadi penguji dan memberikan kritik dan saran yang membangun sehingga tesis saya menjadi lebih baik.

- Terima kasih saya ucapkan kepada Para Guru Besar, seluruh Ketua Divisi dan Staf Pengajar di lingkungan Departemen Ilmu Penyakit Dalam, baik di RSCM maupun di rumah sakit jejaring, atas ilmu, teladan, serta bimbingannya selama proses pendidikan PPDS.
- Terima kasih kepada para staf administrasi Pendidikan PPDS Sp1 (**Bu Yanti, Mbak Aminah, Pak Heri, dan Mbak Sheruni**), juga kepada para staf administrasi semua divisi di lingkungan Departemen Ilmu Penyakit Dalam, atas semua bentuk perhatian, bantuan dan kerja sama yang diberikan selama saya menjalani proses pendidikan dokter spesialis.
- Terima kasih dan penghargaan sebesar-besarnya saya ucapkan kepada kedua orang tua saya, **Ir. Tadjuddin Nur Kadir, MS** dan **Dr. Dra. RR. Poedji Lestari, Apt**, atas cinta dan kasih sayang, didikan, doa yang tidak pernah putus, dan dukungan terbesarnya selama hidup saya. Terima kasih atas kesabaran dan pengorbanan selama pendidikan saya ini. Terima kasih juga saya ucapkan kepada kedua kakak saya **Andy Hakiim Arrasyid, ST., MSc.** dan **dr. Andriani Putri Bestari, SpS** atas segala dukungan yang diberikan kepada saya.
- Terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya saya ucapkan kepada suami saya tercinta, **Adhita Rianto Suhadi, BSc., MEng** atas cinta dan kasih sayang, pengorbanan, doa, dan dukungan yang sangat besar terhadap saya dalam menuntut ilmu yang setinggi-tingginya. Terima kasih juga saya ucapkan kepada anak saya **Aydin Alzahier Pasha** atas kesabarannya dan pengorbanannya atas waktu kebersamaan yang menjadi berkurang selama saya menjalani PPDS ini.
- Terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada kedua mertua saya **Ir. Suhadi Dwijomartono** dan **Ir. Dollaris Riauaty, PhD** atas kasih sayang, doa, dan dukungannya selama ini. Terima kasih juga saya ucapkan kepada adik ipar saya **Hazim Rahmanto Suhadi, BA, BM** atas dukungan yang diberikan kepada saya.
- Terima kasih saya ucapkan kepada semua chief saya terdahulu **dr. Rudy Kurniawan, SpPD, dr. Abirianty Priandani Araminta, SpPD, dr. Fachrull, SpPD, dr. Meutia Gabrina, SpPD, dr. M. Shiddiq Al-Hanif, SpPD**, serta para senior, dan semua PPDS Ilmu Penyakit Dalam atas pertemanan, bantuan dan kerjasamanya selama saya menjalani PPDS.
- Saya mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada teman-teman PPDS Ilmu Penyakit Dalam angkatan Juli 2018. Terima kasih atas persaudaraan,

pertemanan, bantuan dan kerjasamanya, baik dalam suka maupun duka yang telah kita lalui bersama. Terima kasih sudah menjadi bagian dari perjalanan hidup saya dan memberi warna dalam proses pendidikan PPDS ini. Saya ucapkan terima kasih banyak kepada: **dr. Adelia Nova Praharsari, dr. Adi Radityo Prabowo, dr. Andhiky Raymonanda Madangsai, dr. Danny Darmawan, dr. Dekta Filantropi Esa, dr. Eko Yuli Prianto, dr. Fira Tania Khasanah, dr. Gracia Jovita Kartiko, dr. Ilham Nugroho WK, dr. Ivan Banjuradja, dr. Jordan Sardjan, dr. Muhammad Maulana, dr. Nadim Marchian, dr. Nurhidayat Mohammad, dr. Purnamandala, dr. Radinal Mauludi, dr. Rahmanu Restaputra, dr. Rangga Novandra, dr. Rizka Ramadhani, dr. Wicaksono Narendro Utomo, dr. Yogi Umbarawan, dan dr. Zahra Farhanni.** Saya mendoakan yang terbaik untuk semua.

- Terima kasih sebesar-besarnya kepada semua pasien dan keluarga pasien yang pernah saya rawat dan saya tangani selama saya menjalani pendidikan spesialis Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih sudah menjadi bagian dalam proses pendidikan saya, semoga senantiasa diberikan kesehatan.
- Terakhir, saya ingin mengucapkan terima kasih kepada semua orang yang telah hadir dalam hidup saya, yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu. Semoga Tuhan Yang Maha Kuasa selalu menyertai langkah kita. Amin.

**Wa'alaikumsalam Warohmatullahi Wabarokatuh.**

**LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR  
UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas Indonesia, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Arie Rozzaqi Nurrafiani  
NPM : 1806262000  
Program Studi : Ilmu Penyakit Dalam  
Fakultas : Kedokteran  
Jenis Karya : Tesis

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty-Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul:

“Profil Integritas Membran Sel Sebagai Prediktor Malnutrisi Awal Pada Penyakit Ginjal Kronik Stadium 3-5 Non-Dialisis Berdasarkan *Phase Angle*”

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Royalti non eksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalih-media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di: Jakarta  
Pada tanggal 20 Oktober 2023



(dr. Arie Rozzaqi Nurrafiani)

## ABSTRAK

Nama : dr. Arie Rozzaqi Nurrafiyani  
Program Studi : Ilmu Penyakit Dalam  
Judul : Profil Integritas Membran Sel Sebagai Prediktor Malnutrisi  
Awal Pada Penyakit Ginjal Kronik Stadium 3-5 Non-Dialisis Berdasarkan *Phase Angle*

**Latar Belakang** Malnutrisi energi protein sering terjadi pada penyakit ginjal kronik, terutama stadium lanjut (prevalensi 11-54% pada stadium 3 sampai 5). *Phase angle* (PA) pada BIA menggambarkan integritas membran sel yang nilai rendahnya dapat menjadi prediktor kuat malnutrisi di tingkat seluler.

**Tujuan** Mengetahui sebaran nilai *phase angle* pada masing-masing stadium lanjut PGK yaitu stadium 3-5 non-dialisis, mengetahui gambaran komposisi tubuh meliputi indeks massa lemak, indeks massa bebas lemak, cairan tubuh, dan indeks edema yang bermanfaat untuk deteksi dini malnutrisi dan kelebihan cairan.

**Metode** Penelitian ini menggunakan desain potong lintang di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM), RSUP Fatmawati, dan RSUP Persahabatan pada Maret sampai Juli 2023. Pengambilan sampel menggunakan *consecutive sampling* pada pasien PGK stadium 3-5 non-dialisis, usia 18-60 tahun, tanpa keganasan, sirosis hati, infeksi, maupun autoimun, dengan ADL normal. Kemudian dilakukan pemeriksaan BIA dan SGA pada seluruh subjek.

**Hasil** Didapatkan 138 sampel, dengan dominasi wanita (58%) kategori obesitas derajat 1, dengan median eLFG 23,2 ml/menit. Proporsi malnutrisi berdasarkan SGA sebesar 19,5%. Profil *phase angle* mengalami tren penurunan seiring dengan meningkatnya stadium tanpa kemaknaan statistik ( $p=0,072$ ). Indeks massa lemak menurun dengan  $p=0,038$ . Sedangkan ECW dan TBW meningkat bermakna ( $p=0,001$  dan  $0,031$ ).

**Kesimpulan** Profil *phase angle* pada PGK non-dialisis cenderung sedikit menurun seiring dengan peningkatan stadium PGK. Profil ECW dan TBW mengalami peningkatan signifikan seiring dengan meningkatnya stadium PGK, tanpa disertai perubahan indeks edema (ECW/TBW). Profil FM dan FM-I mengalami penurunan seiring peningkatan stadium PGK.

**Kata Kunci** Penyakit ginjal kronik, predialisis, non-dialisis, malnutrisi, komposisi tubuh, *bioimpedance analysis*

## ABSTRACT

Name : dr. Arie Rozzaqi Nurrafiani  
Study Program : Internal Medicine  
Title : Cell Membrane Integrity Profile as a Predictor of Early Malnutrition in Non-Dialysis Stages 3-5 Chronic Kidney Disease Based on Phase Angle.

**Background** Chronic kidney disease, especially in its advanced stages, often coincide with protein and energy malnutrition with a prevalence of 11-54% in stages 3 to 5. The *phase angle* (PA) in BIA describes the integrity of cell membranes whose low values can be a strong predictor of malnutrition at the cellular level.

**Objective** Firstly, to determine the distribution of *phase angle* values in each advanced stage of CKD, namely the non-dialysis stages 3-5. Secondly, to identify the profile of body composition including fat mass index, fat-free mass index, body fluids, and oedema index which are useful for early detection of malnutrition and fluid excess.

**Method** This research is a cross sectional study. It was carried out at Cipto Mangunkusumo Hospital (RSCM), Fatmawati Hospital, and Persahabatan Hospital between March and July 2023. *Consecutive sampling* method was used with non-dialysis stages 3-5 CKD patients, aged 18-60 years, without malignancy, liver cirrhosis, infection, nor autoimmune, with normal ADLs. Then BIA and SGA examinations were performed on all subjects.

**Results** 138 samples were collected, which dominated by women (58%) and stage 1 obesity with a median eGFR of 23.2 ml/minute. The proportion of malnutrition based on SGA is 19.5%. Phase angle profile shows a decreasing trend with increasing stage of CKD without a statistical significance ( $p=0.072$ ). Fat mass index decreased significantly ( $p=0.038$ ). ECW and TBW increased significantly ( $p=0.001$  and  $0.031$ ) as the increasing stage of CKD.

**Conclusion** The phase angle profile in non-dialysis CKD tends to decrease slightly with increasing CKD stage. ECW and TBW profiles increased as the CKD stage increased, but there was no change in oedema index (ECW/TBW). The FM and FM-I profiles decreased as the CKD stage increased.

**Keywords** Chronic kidney disease, pre-dialysis, non-dialysis, malnutrition, body composition, bioimpedance analysis.

## DAFTAR ISI

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS .....	ii
LEMBAR PERNYATAAN BEBAS PLAGIARISME .....	iii
HALAMAN PENGESAHAN .....	iv
UCAPAN TERIMA KASIH .....	v
LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR       UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS .....	ix
ABSTRAK.....	x
ABSTRACT .....	xi
DAFTAR TABEL DAN GAMBAR.....	xv
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GAMBAR .....	xv
DAFTAR SINGKATAN .....	xvi
BAB 1.....	1
1.1 Latar Belakang Masalah.....	1
1.2 Identifikasi dan Rumusan Masalah .....	3
1.3 Pertanyaan Penelitian.....	3
1.4 Tujuan Penelitian.....	4
1.5 Manfaat Penelitian.....	4
BAB 2.....	5
2.1 Epidemiologi Penyakit Ginjal Kronik dan Malnutrisi pada PGK.....	5
2.2 Kondisi Sel Ginjal pada Penyakit Ginjal Kronik .....	5
2.3 Malnutrisi pada Penyakit Ginjal Kronik .....	7
2.4 Faktor-faktor Yang Berperan Terhadap Malnutrisi Pada Penyakit Ginjal Kronik	8
2.5 Protein-Energy Wasting (PEW) .....	16
2.6 Gangguan Keseimbangan Elektrolit dan Air.....	18
2.7 Penapisan Status Nutrisi .....	19
2.8 BIA (Bioimpedance Analyzer) .....	20
2.9 Perbandingan DXA dan BIA .....	21
2.10 Panduan Pengukuran Komposisi Tubuh .....	22
2.11 Interpretasi <i>Phase Angle</i> .....	22
2.12 Titik Potong <i>Phase Angle</i> Terhadap Status Nutrisi Pada PGK .....	24

2.13	Kerangka Teori.....	25
2.13	Kerangka Konsep.....	26
<b>BAB 3</b>	.....	27
3.1	Desain Penelitian.....	27
3.2	Tempat dan Waktu Penelitian.....	27
3.3	Populasi dan Sampel Penelitian.....	27
3.4	Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	27
3.5	Variabel Penelitian.....	28
3.6	Besar Sampel.....	28
3.7	Cara Kerja dan Alur penelitian.....	29
3.8	Pengolahan Data dan Analisis Data.....	31
3.9	Etika Penelitian.....	31
3.10	Pembiayaan.....	32
3.11	Definisi Operasional.....	33
<b>BAB 4</b>	.....	37
4.1	Karakteristik Dasar Subjek.....	37
4.2	Profil Phase Angle antar Stadium PGK.....	39
4.3	Hasil Tambahan.....	40
<b>BAB 5</b>	.....	45
5.1	Profil Subjek dan Data Dasar.....	45
5.2	Malnutrisi pada PGK.....	47
5.3	Profil <i>Phase Angle</i> .....	48
5.4	Profil <i>Phase Angle</i> Pada PGK Dengan Malnutrisi.....	51
5.5	Profil BIA Lainnya.....	51
5.6	Kelebihan dan Kelemahan Studi.....	55
5.7	Generalisasi Penelitian.....	55
<b>BAB 7</b>	.....	57
7.1	Kesimpulan.....	57
7.2	Saran.....	57
<b>DAFTAR REFERENSI</b>	.....	58
<b>Lampiran 1.</b>	Uji post-hoc FM(kg), FM-I antar subgroup.....	71
<b>Lampiran 2.</b>	Uji post-hoc ECW dan TBW antar subgroup.....	72
<b>Lampiran 3.</b>	Uji post-hoc <i>Phase Angle</i> pada kelompok DM antar subgroup.....	73

**Lampiran 4. Uji chi-square malnutrisi berdasarkan SGA pada masing-masing stadium PGK74**

## DAFTAR TABEL DAN GAMBAR

### DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Kriteria yang mudah digunakan untuk mendiagnosis PEW pada penyakit ginjal kronik.....	17
Tabel 3.1 Biaya Penelitian .....	31
Tabel 3.2 Definisi Operasional .....	33
Tabel 4.1 Karakteristik Dasar Subjek Penelitian.....	38
Tabel 4.2 Nilai Phase Angle antar Stadium PGK, dibagi menurut kelompok ada tidaknya DM.....	39
Tabel 4.3 Berat Badan dan BMI antar stadium PGK .....	40
Tabel 4.4 FM dan FM-I antar stadium PGK .....	41
Tabel 4.5 FFM dan FFM-I antar stadium PGK.....	41
Tabel 4.6 <i>Skeletal Muscle Mass</i> (SMM) antar stadium PGK.....	42
Tabel 4.7 ECW antar stadium PGK.....	42
Tabel 4.8 TBW antar stadium PGK.....	43
Tabel 4.9 Indeks edema (ECW/TBW) .....	43
Tabel 4.10 Proporsi malnutrisi berdasarkan SGA pada masing-masing stadium PGK..	44
Tabel 4.11 Proporsi <i>phase angle</i> rendah berdasarkan alat BIA pada masing-masing stadium PGK.....	44

### DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1: Jalur sistem <i>ubiquitin-proteasome</i> .....	11
Gambar 2.2 Model konseptual untuk perkembangan CKD, PEW, dan komplikasinya..	17
Gambar 2.3 Kerangka Teori .....	25
Gambar 2.4 Kerangka Konsep.....	26
Gambar 3.1 peletakan elektroda pada pemeriksaan bia .....	30
Gambar 3.2 Alur Penelitian .....	31
Gambar 4.1 Alur Seleksi Subjek Penelitian .....	37

## DAFTAR SINGKATAN

ACE = *Angiotensin-converting enzyme*

ADL = *Activity Daily Living*

ADPKD = *Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease*

ATP = *Adenosine Triphosphate*

AUC = *Area Under Curve*

BIA = *Bioimpedance Analyzer*

CSF = *Colony Stimulating Factor*

DXA = *Dual-energy X-Ray Absorptiometry*

DM = *Diabetes Mellitus*

ECW = *Extracellular Water*

FKUI = *Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia*

FM = *Fat Mass*

FFM = *Fat-Free Mass*

FFM-I = *Fat-Free Mass Index*

GH = *Growth Hormone*

GH-IGF-IGFBP = *Growth Hormone-Insulin-like Growth Factor-Insulin-like-Growth Factor Binding Protein*

GN = *Glomerulonefritis*

HD = *Hemodialisis*

HIV = *Human Immunodeficiency Virus*

HT = *Hipertensi*

IGF = *Insulin-like Growth Factor*

IGFBP = *Insulin-like-Growth Factor Binding Protein*

IGF-1 = *Insulin-like Growth Factor-1*

IL-1 = *Interleukin-1*

IL-1 $\beta$  = *Interleukin-1 $\beta$*

IL-4 = *Interleukin-4*

IL-6 = *Interleukin-6*

IL-10 = *Interleukin-10*

IL-13 = *Interleukin-13*

IMT = Indeks Massa Tubuh  
IQR = *Interquartile Range*  
IRR = *Indonesian Renal Registry*  
IRS-1 = *Insulin Receptor Substrate-1*  
IS = *Indoxyl sulphate*  
ISRNM = *International Society Renal Nutrition and Metabolism*  
KDOQI = *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*  
LFG = Laju Filtrasi Glomerulus  
MBCA = *Medical Body Composition Analyzers*  
MF-BIA = *Multi-Frequency Bioelectrical Impedance*  
MMP = *Matrix Metalloproteinase*  
MNA = *Mini Nutrition Assessment*  
mRNA = *messenger-Ribonucleic Acid*  
MUST = *Malnutrition Universal Screening Tool*  
myoD = *Myoblast Determination Protein 1*  
Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase = natrium-kalium adenosin trifosfatase  
NF-κB = Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells  
NH<sub>4</sub><sup>+</sup> = Amonium  
NP = *Natriuretic peptide*  
NRS = *Nutrition Risk Screening*  
OR = *Odds Ratio*  
PA = *Phase Angle*  
pCS = *p-Cresyl Sulphate*  
PEM = *Protein-Energy Malnutrition*  
PEW = *Protein-Energy Wasting*  
PEW-PGK = *Protein-Energy Wasting - Penyakit Ginjal Kronik*  
PGK = Penyakit Ginjal Kronik  
PGK 5D = Penyakit Ginjal Kronik Stadium 5 yang menjalani terapi pengganti ginjal  
RAAS = *Renin Angiotensin Aldosterone System*  
RSCM = Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo  
RSUP = Rumah Sakit Umum Pusat  
RSUPN = Rumah Sakit Umum Pusat Nasional

SD = Standar Deviasi  
SGA = *Subjective Global Assessment*  
SMM = *Skeletal Muscle Mass*  
SPSS = *Statistical Package for Social Science*  
TBW = *Total Body Water*  
TGF- $\beta$  = *Transforming Growth Factor- $\beta$*   
TGF- $\beta$ 1 = *Transforming Growth Factor- $\beta$ 1*  
TGF- $\beta$ 2 = *Transforming Growth Factor- $\beta$ 2*  
TIMPS = *Tissue Inhibitor of Metalloproteinase*  
TNF = *Tumor Necrosis Factor*  
TNF- $\alpha$  = *Tumor Necrosis Factor- $\alpha$*   
TPG = Terapi Pengganti Ginjal  
UPS = *Ubiquitin-proteasome system*  
25-OH = *25-hydroxy Vitamin D*

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang Masalah

Penyakit ginjal kronik (PGK) masih menjadi masalah utama di bidang kesehatan secara global. Prevalensi PGK di dunia sebesar 13,4% dengan stadium terminal yang menjalani terapi pengganti ginjal berkisar antara 4.902 dan 7.083 juta jiwa. Prevalensi PGK di Indonesia mengalami peningkatan dari 2 per mil menjadi 3,8 per mil dalam 5 tahun sejak tahun 2013 hingga 2018 berdasarkan Riskesdas. Perawatan pasien dengan PGK menjadi beban pembiayaan terbesar bagi jaminan kesehatan nasional di Indonesia dan merupakan peringkat kedua penyakit terbanyak setelah penyakit jantung.<sup>1-3</sup>

Pada PGK utamanya stadium lanjut telah terjadi perubahan massa sel tubuh dan penumpukan cairan. Hal ini menyebabkan terjadinya perubahan komposisi tubuh dan *phase angle* pada *bioimpedance analyzer* (BIA) yang dapat menjadi prediktor malnutrisi maupun prognosis suatu penyakit. Pada PGK sering terjadi malnutrisi pada stadium lanjut. Malnutrisi dapat menyebabkan efek multifaktorial yang akan berdampak pada progresivitas PGK dan luaran klinis pasien diantaranya yaitu uremia, berkurangnya absorpsi nutrisi pada usus, asidosis metabolik, inflamasi, kehilangan protein yang berat, stres oksidatif, dan kelainan hormon. Adanya malnutrisi disertai dengan komplikasi tersebut pada PGK disebut sebagai *protein energi wasting* (PEW). Prevalensi PEW yaitu sebesar 11-54% pasien PGK stadium 3 sampai 5, dan lebih banyak dijumpai pada pasien yang menjalani hemodialisis yaitu sekitar 28-54%. Hal ini akan menyebabkan komplikasi klinis diantaranya infeksi, penyakit kardiovaskuler, kerentanan, hingga kematian. Oleh karena itu penting bagi klinisi untuk mengetahui komposisi tubuh dan *phase angle* sejak dini untuk dilakukan intervensi sejak awal stadium dengan pendekatan yang lebih akurat dan individual sehingga dapat mencegah progresivitas PGK sebagai upaya mengurangi morbiditas dan mortalitas PGK.<sup>4-6</sup>

Untuk melakukan penapisan malnutrisi diperlukan pendekatan holistik dan memerlukan beberapa alat ataupun parameter untuk saling melengkapi. Penapisan

malnutrisi yang telah direkomendasikan oleh KDOQI untuk PGK adalah *Subjective Global Assessment* (SGA), namun alat ini memiliki kekurangan diantaranya kurang obyektif, kurang sensitif, dan kurang akurat terhadap perubahan status nutrisi, sehingga tidak dapat mendeteksi malnutrisi yang prosesnya sudah terjadi pada stadium dini PGK (stadium 3) akibat adanya uremia dan asidosis metabolik yang menyebabkan keseimbangan protein negatif.<sup>7,8</sup>

Pada PGK terutama populasi dialisis biasa menggunakan *Bioimpedance Analyzer* (BIA) untuk menilai status hidrasi dan manajemen cairan, namun alat ini juga dapat mendeteksi malnutrisi melalui salah satu parameternya yaitu *Phase Angle*. PA dapat digunakan sebagai prediktor malnutrisi. Penelitian oleh Rimsevicius dkk<sup>9</sup> pada populasi hemodialisis menyatakan bahwa PA merupakan prediktor malnutrisi yang sangat potensial dengan OR=3,69 (1,59-8,62; p=.005) yang telah disesuaikan dengan status hidrasi. Zhou dkk<sup>10</sup> juga menggunakan parameter PA untuk memprediksi PEW pada pasien dengan terapi pengganti ginjal didapatkan titik potong 4,45° yang dinyatakan memiliki risiko lebih tinggi terjadinya PEW dengan sensitivitas 83,3 dan spesifisitas 37,5, OR 6.333, p=0.002. Escobar dkk<sup>11</sup> meneliti PA sebagai prediktor PEW dibandingkan dengan lingkaran lengan, didapatkan titik potong PA 4.64° dengan sensitivitas 77,8% dan spesifisitas 76,2%.<sup>9-11</sup>

*Phase angle* (PA) dihasilkan dari refleksi atau sudut yang dibentuk oleh resistensi cairan relatif dengan reaktan dari membran sel. PA menggambarkan integritas membran sel sehingga hasil yang rendah menggambarkan kerusakan sel. Hal ini yang menyebabkan PA dapat digunakan sebagai salah satu indikator status nutrisi pada tingkat molekuler. PA juga memiliki hubungan yang signifikan dengan PEW ketika digabungkan dengan beberapa kriteria. PA sendiri telah luas digunakan untuk mengkaji nutrisi pada pasien sirosis dan kanker. Selain dapat menjadi prediktor malnutrisi, PA juga dapat digunakan untuk menilai kesintasan penyakit.<sup>12</sup>

Sejak stadium awal PGK telah terjadi kerusakan sel yang berdiferensiasi menjadi jaringan fibrotik. Hal ini digambarkan dengan menurunnya integritas membran sel yang dapat dideteksi oleh PA dan menjadi prediktor malnutrisi, namun data tersebut pada pasien PGK non-dialisis masih sangat terbatas. Hal ini penting untuk diteliti karena apabila status nutrisi di tingkat molekuler telah terdeteksi sejak

awal sebelum munculnya tanda klinis maka dapat berkontribusi dalam mencegah progresivitas hingga mengurangi angka hemodialisis dan angka kematian.<sup>10,13</sup>

Di Indonesia belum ada penelitian mengenai profil integritas membran sel berdasarkan *phase angle* pada pasien PGK stadium 3-5 non-dialisis. Penelitian ini ditujukan untuk mengetahui profil integritas membran sel pada PGK stadium 3-5 non-dialisis yang berguna secara klinis untuk menggambarkan risiko malnutrisi dan membantu klinisi dalam melakukan intervensi lebih awal untuk mencegah progresivitas PGK.

## 1.2 Identifikasi dan Rumusan Masalah

- Malnutrisi merupakan masalah yang sering dijumpai pada PGK non-dialisis, namun sering tidak terdiagnosis secara obyektif dengan parameter yang direkomendasikan saat ini (SGA).<sup>14</sup>
- Tingginya kasus malnutrisi yang terjadi pada pasien PGK non-dialisis berdampak pada peningkatan angka dialisis hingga kematian.<sup>15</sup>
- Malnutrisi dapat ditandai dengan adanya kerusakan integritas membran sel yang dapat diukur dengan *phase angle* menggunakan BIA.<sup>10</sup>
- *Phase angle* menggambarkan integritas membran sel dan dapat menjadi prediktor terjadinya malnutrisi sejak stadium awal PGK sebelum dapat terdeteksi melalui alat skrining yang umum digunakan.<sup>9</sup>
- Selama ini BIA digunakan pada PGK untuk populasi dialisis dalam manajemen cairan, namun belum luas digunakan untuk menentukan status nutrisi.<sup>8</sup>

## 1.3 Pertanyaan Penelitian

1. Bagaimana profil integritas membran sel berdasarkan *phase angle* pada pasien PGK stadium 3-5 non-dialisis?
2. Bagaimana gambaran komposisi tubuh pada PGK stadium 3-5 non-dialisis yang meliputi *fat mass* (FM), *fat mass index* (FMI), *fat-free mass* (FFM), *fat-free mass index* (FFMI), *skeletal muscle mass* (SMM), *extracellular water* (ECW), *total body water* (TBW), dan indeks edema (ECW/TBW)?

## 1.4 Tujuan Penelitian

### 1.4.1 Tujuan Umum

Mengetahui profil integritas membran sel berdasarkan *phase angle* pada pasien PGK stadium 3-5 non-dialisis.

### 1.4.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui sebaran nilai *phase angle* pada masing-masing stadium PGK yaitu stadium 3-5 non-dialisis.
2. Mengetahui gambaran komposisi tubuh pada PGK stadium 3-5 non-dialisis yang meliputi *fat mass* (FM), *fat mass index* (FMI), *fat-free mass* (FFM), *fat-free mass index* (FFMI), *skeletal muscle mass* (SMM), *extracellular water* (ECW), *total body water* (TBW), dan indeks edema (ECW/TBW).

## 1.5 Manfaat Penelitian

### 1.6.1 Manfaat Dalam Bidang Pelayanan

Mengetahui nilai *phase angle*, komposisi tubuh, dan status hidrasi pada PGK stadium 3-5 non-dialisis yang menggambarkan risiko malnutrisi sehingga dapat dilakukan intervensi lebih awal dan spesifik untuk mencegah progresivitas PGK.

### 1.6.2 Manfaat Dalam Bidang Pendidikan dan Penelitian

1. Menambah data mengenai pentingnya *phase angle* dan komposisi tubuh terhadap status nutrisi pada PGK stadium 3-5 non-dialisis untuk melengkapi pengkajian status nutrisi agar lebih obyektif dan akurat.
2. Dapat digunakan sebagai dasar untuk penelitian lebih lanjut mengenai progresivitas, luaran, dan prognosis pada PGK non-dialisis berdasarkan profil *phase angle*.

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Epidemiologi Penyakit Ginjal Kronik dan Malnutrisi pada PGK**

Prevalensi PGK di dunia yakni sebesar 13,4% dan stadium terminal yang menjalani terapi pengganti ginjal berkisar antara 4.902 dan 7.083 juta jiwa. Prevalensi PGK di Indonesia mengalami peningkatan dari 2 per mil menjadi 3,8 per mil dalam 5 tahun sejak tahun 2013 hingga 2018 berdasarkan Riskesdas. Meningkatnya prevalensi PGK seiring dengan meningkatnya prevalensi diabetes mellitus, hipertensi, obesitas, dan proses penuaan. Perawatan pasien dengan PGK menjadi beban pembiayaan terbesar bagi jaminan kesehatan nasional di Indonesia dan merupakan peringkat kedua penyakit terbanyak setelah penyakit jantung.<sup>1-3</sup>

Malnutrisi berupa kondisi *protein-energy wasting* (PEW) sering dijumpai pada PGK baik pada populasi pradialisis maupun populasi pasien dengan terapi pengganti ginjal. Sebuah studi metaanalisis melaporkan prevalensi terjadinya PEW berkisar antara 11-54% pada PGK stadium 3-5. Sedangkan pada populasi dialisis didapatkan prevalensi PEW sebesar 28-54%. Hal ini dihubungkan dengan proses penyembuhan yang buruk, meningkatnya risiko infeksi, berkurangnya kualitas hidup, dan meningkatkan mortalitas.<sup>5,14</sup>

#### **2.2 Kondisi Sel Ginjal pada Penyakit Ginjal Kronik**

Pada penyakit ginjal kronik terjadi inflamasi sistemik kronik. Sebagai responnya maka saat terjadi kerusakan sel digantikan oleh tipe sel yang sama atau dengan jaringan fibrotik. Ginjal sendiri memiliki kemampuan untuk memperbaiki sel mati dengan dediferensiasi dan proliferasi sel epitel tubular. Apabila proses tersebut gagal maka terbentuklah jaringan fibrosis saat terjadi iskemia atau adanya toksin.<sup>13</sup>

Pada setiap stadium PGK telah terjadi fibrosis ginjal dimana pada matriks ekstraselulernya terjadi akumulasi dan deposit yang berlebih. Sebagai respon awal inflamasi pada interstisial terjadi infiltrasi dari makrofag, yang dapat bersifat

merugikan (makrofag M1) atau menguntungkan (makrofag M2), dan berhubungan negatif dengan fungsi ginjal. Hal ini diikuti dengan populasi sel interstisial yang bertransdiferensiasi menjadi myofibroblas. Myofibroblas berperan penting dalam perbaikan sel dan juga terjadinya fibrosis, yang memiliki sifat seperti sel otot halus dan sel fibroblas yang memproduksi protein matriks ekstraseluler seperti kolagen atau fibronectin hingga akhirnya menghasilkan jaringan parut. Pada kondisi hiperglikemia atau hipoksia akan merangsang sel endotel, sel epitel, dan leukosit myeloid khususnya yang berasal dari monosit untuk mengeluarkan faktor-faktor fibrogenik diantaranya yaitu makrofag M1 dan M2. M1 terlibat dalam kerusakan jaringan yang mengeluarkan sitokin-sitokin proinflamasi seperti IL-1, IL-23, IL-6, interferon tipe 1, dan juga memproduksi oksigen reaktif intermedia dan nitrit oksida. Sedangkan M2 berperan terhadap reparasi jaringan dan merangsang pengeluaran IL-4, IL-10, IL-13, kortikosteroid, vitamin D, CSF (*colony stimulating factor*), dan TGF  $\beta$ .<sup>13</sup>

Epitel tubular berperan dalam produksi ROS dan mediator inflamasi yang menghindari interstisium melalui sekresi basolateral atau jalur parakrin, lalu mengekskresikan mediator seperti MCP-1, IL-8, TGF $\beta$ , fraktaline, dan endotelin dengan merangsang protein endositosis saat terjadi kelebihan protein. Selain itu juga mengaktifasi jalur spesifik dengan koreseptor lain sehingga menyebabkan inflamasi interstisial, fibrosis, dan hilangnya nefron.<sup>13</sup>

TGF- $\beta$ 1 disintesis oleh seluruh tipe sel di ginjal dan merupakan faktor kuat yang memediasi aktivasi myofibroblast yang juga terintegrasi dengan faktor-faktor fibrogenik lainnya. TGF-  $\beta$ 1 berperan pada transdiferensiasi sel-sel ginjal dengan tipe yang berbeda-beda menjadi sel-sel myofibroblast. TGF-  $\beta$ 1 juga berperan pada terjadinya podositopenia dimana podosit mengalami apoptosis sehingga terlepas dari membran basal glomerular yang menyebabkan hilangnya integritas mikrovaskular.<sup>13</sup>

Larutan uremik pada penyakit ginjal kronik lebih tinggi dibandingkan individu yang sehat. Larutan uremik yang tinggi ini terakumulasi di darah dan jaringan selama perkembangan PGK menjadi stadium terminal. Peningkatan ini tidak hanya terjadi pada pasien dialisis, namun juga pada PGK stadium awal. Hal ini menyebabkan terganggunya apoptosis pada sel dan transisi epitel menjadi

mesenkimal pada tubulus proksimal, terhambatnya transport protein tubular yang berperan dalam ekskresi obat dan produk akhir, serta dapat mengganggu fungsi mitokondria sehingga menyebabkan peningkatan superoksida dan produksi radikal hidroksil dan meningkatkan laju apoptosis. Pada PGK tidak hanya apoptosis yang terjadi namun juga nekrosis sel yang menyebabkan pengeluaran molekul-molekul intrasel yang menyebabkan inflamasi. Secara klinis hal ini akan berperan besar pada morbiditas dan mortalitas terutama yang berkaitan dengan kardiovaskuler.<sup>16</sup>

### 2.3 Malnutrisi pada Penyakit Ginjal Kronik

Malnutrisi ditandai dengan adanya perubahan integritas membran sel dan perubahan keseimbangan cairan. Pada penurunan fungsi ginjal terjadi akumulasi dari gangguan ekskresi asam, inflamasi sistemik, resistensi hormon, dan toksin uremik. Mekanisme terjadinya progresivitas malnutrisi pada PGK yaitu multifaktorial dan banyak terjadi pada PGK stadium lanjut. Beberapa penyebabnya diantaranya adalah berkurangnya asupan makan karena penurunan nafsu makan akibat toksisitas uremik, proses inflamasi, dan berkurangnya hormon-hormon anabolik. Selain itu juga karena adanya restriksi diet yang tidak diawasi. Pada proses inflamasi juga terjadi katabolisme protein, penekanan sintesis albumin, anoreksia, terganggunya hormon pertumbuhan dan IGF-1, dan peningkatan *resting energy expenditure*. Fungsi gastrointestinal juga berperan dimana terjadi pelambatan pengosongan lambung, gangguan motilitas, dan perubahan flora bakteri di dalam usus. Selain itu asidosis metabolik serta respon hormon yang abnormal juga berperan pada terjadinya malnutrisi. Untuk lebih jelasnya akan dijelaskan pada sub-bab berikutnya.<sup>17,18</sup>

Malnutrisi dan hilangnya massa tubuh sering terjadi pada penyakit ginjal yang disebut dengan *protein-energy wasting (PEW)*. PEW sering terjadi pada PGK yang ditandai dengan hilangnya massa protein tubuh dan cadangan energi pada pasien PGK sejak stadium awal hingga stadium terminal yang merupakan prediktor kuat dari morbiditas dan mortalitas yang tinggi.<sup>18</sup>

Pasien PGK stadium lanjut mengalami peningkatan risiko berkurangnya sejumlah nutrisi diantaranya kalsium, zat besi, seng, vitamin B6, vitamin C dan asam folat, *1,25-dihydroxycholecalciferol*, dan karnitin. Pada pasien hemodialisis,

parameter nutrisi yang masing-masing secara independen berkorelasi dengan mortalitas 12 bulan termasuk konsentrasi protein viseral rendah (serum albumin pradialisis), berkurangnya massa protein otot (konsentrasi kreatinin serum yang rendah), menurunnya asupan nutrisi (rasio nitrogen urea rendah), dan konsentrasi serum pradialisis rendah (kalium, fosfor, dan kolesterol).<sup>19</sup>

Ada beberapa faktor yang berkontribusi terhadap perkembangan PEW pada PGK. Anoreksia merupakan faktor prognostik negatif pada pasien hemodialisis, namun patogenesisnya sebagian besar masih belum jelas. Hormon-hormon dan molekul seperti *leptin*, *ghrelin*, *triptopan*, dan *serotonin*, serta retensi senyawa uremik berpotensi dalam terjadinya anoreksia, namun masih didominasi oleh sitokin proinflamasi.<sup>19</sup>

Respon inflamasi sistemik juga berpengaruh pada terjadinya lipolisis, serta meningkatkan metabolisme dan katabolisme protein. Katabolisme protein yang meningkat memengaruhi perjalanan klinis pasien dengan gagal ginjal akut, penyakit ginjal kronik, dan pasien dialisis.<sup>19</sup>

Menurunnya simpanan protein dengan albumin serum yang rendah, berat badan menurun, dan penurunan massa otot umum terdapat pada PGK stadium lanjut, dengan atrofi otot menjadi ciri fenotipe yang paling relevan secara klinis yang merupakan hasil dari peningkatan proteolisis otot.<sup>19</sup>

Suatu penelitian kohort KNOW-CKD di Korea pada pasien PGK pradialisis telah menunjukkan bahwa faktor-faktor yang memengaruhi PEW secara bermakna diantaranya adalah LFG, diabetes, dan aktifitas fisik.<sup>20</sup>

## **2.4 Faktor-faktor Yang Berperan Terhadap Malnutrisi Pada Penyakit Ginjal Kronik**

### **2.4.1 Anoreksia**

Anoreksia disebabkan oleh kombinasi beberapa faktor yaitu perubahan rasa pada lidah, refluks gastroesofageal, pengosongan lambung yang lambat, dan peningkatan kadar sitokin diantaranya IL-1, IL-6, dan TNF- $\alpha$ . Gangguan hormon regulasi nafsu makan seperti leptin dan ghrelin juga berkontribusi pada anoreksia pada pasien PGK. Sebagaimana ginjal mendegradasi leptin, maka pada PGK terjadi peningkatan konsentrasi leptin pada sirkulasi yang sangat berhubungan dengan LFG pada anak.<sup>21</sup>

Data leptin dan PEW-PGK pada manusia sejauh ini masih inkonklusif. Hiperleptinemia belum dapat dihubungkan dengan buruknya nafsu makan pada pasien yang menjalani hemodialisis. Pada PGK yang mengalami anoreksia maka terjadi hilangnya massa lemak tubuh, dan leptin juga akan menggunakan simpanan lemak ini sehingga menutupi semua yang berkaitan dengan nafsu makan.<sup>21</sup>

Meningkatnya kadar *ghrelin* total pada pasien PGK terjadi karena menurunnya degradasi *ghrelin* pada ginjal. Pada beberapa penelitian menemukan peningkatan kadar *ghrelin* pada pasien dialisis, sedangkan pada penelitian lain kadar *ghrelin*nya normal atau bahkan rendah, hal ini dapat dipengaruhi oleh faktor-faktor perancu. Dua bentuk pada *ghrelin* dalam sirkulasi ada yang mengalami penambahan asil dan tidak. *Ghrelin* yang memiliki asil meningkatkan asupan makanan sedangkan *ghrelin* yang tidak memiliki ujung asil menginduksi keseimbangan energi yang negatif. Hanya *ghrelin* yang tidak berhasil yang meningkat pada pasien PGK dibandingkan dengan pasien dengan fungsi ginjal yang normal.<sup>21</sup>

#### **2.4.2 Peran Asidosis Metabolik**

Pada PGK masing-masing nefron fungsi residualnya mengalami hipertrofi sebagai kompensasi, dan menghasilkan amonia yang berlebih sebagai upaya untuk mengeluarkan asam dalam bentuk  $\text{NH}_4^+$ . Amonia yang dihasilkan tersebut dapat mengaktivasi komplemen, sehingga menyebabkan inflamasi pada tubulus interstisial, yang kemudian mengalami kerusakan dan fibrosis. Asidosis juga dapat meningkatkan produksi endotelin-1 dan aldosteron seiring dengan progresivitas PGK.<sup>22</sup>

Asidosis metabolik pada PGK berperan penting dalam katabolisme protein, keseimbangan nitrogen negatif, dan hilangnya massa bebas lemak. Asidosis mengaktivasi proteolisis melalui sistem ubiquitin-proteasome (UPS) dan *caspase-3*. Asidosis juga berkontribusi terhadap resistensi insulin, hormon pertumbuhan, dan hipersekresi glukokortikoid yang menyebabkan katabolisme dari protein.<sup>22</sup>

Risiko peningkatan asidosis metabolik dengan penurunan fungsi ginjal dan hipobikarbonatemia terbentuk ketika fungsi ginjal berkurang hingga kurang dari 25% dari normal. Konsentrasi bikarbonat serum serendah 20 mmol/l dihubungkan dengan transkripsi gen yang meningkat pada komponen sistem ubiquitin-proteasome dan meningkatnya penguraian protein otot. Proteolisis otot yang diinduksi oleh asidosis memerlukan peningkatan kadar glukokortikoid dalam darah. Asidosis metabolik menstimulasi sekresi glukokortikoid, dimana koreksinya dapat menurunkan degradasi protein, memperbaiki regenerasi protein dan meningkatkan massa otot pada pasien penyakit ginjal tahap terminal dan dialisis, meskipun tidak secara aktif.<sup>19</sup>

Mvilli *dkk*<sup>23</sup> menunjukkan bahwa normalisasi asidosis pada pasien dengan gagal ginjal sebelum dan setelah inisiasi dialisis meningkatkan kadar albumin dan mengurangi katabolik protein. Karena apabila asidosis terkoreksi hanya sebagian, kadar albumin serum tidak mengalami peningkatan.<sup>24</sup>

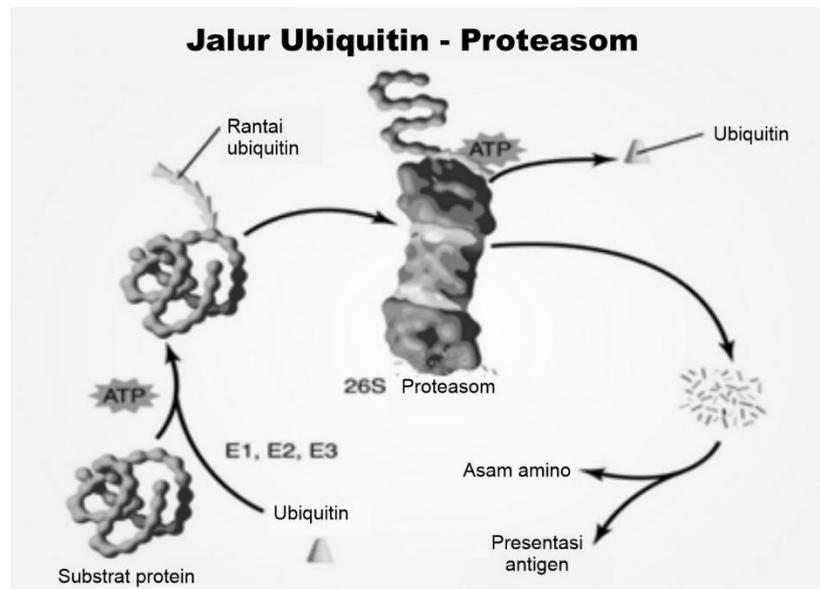
### 2.4.3 Proteolisis Otot

Terdapat empat jalur proteolisis mayor dalam degradasi protein otot. Sistem *ATP-dependent ubiquitin-proteasome* dan sistem *cathepsin* yang dapat mengubah protein menjadi asam amino dan peptida kecil, sedangkan sistem *caspase-3* dan sistem sitosolik kalsium-dependen kalpain hanya dapat menghasilkan proteolisis yang terbatas karena spesifisitasnya yang terbatas. Asidosis yang terjadi pada PGK sejak stadium awal menyebabkan terjadinya proteolisis dengan mengaktivasi sistem ubiquitin-proteasome (UPS) dan *caspase-3*.<sup>19</sup>

#### a. Sistem Ubiquitin-proteasome (UPS)

Keterlibatan sistem *ubiquitin-proteasome* pada PGK banyak dihubungkan dengan atrofi otot. Inhibisi jalur UPS pada blokade otot, peningkatan degradasi yang disebabkan karena uremia, dan pengkodean komponen UPS juga meningkat pada jaringan otot. UPS membutuhkan aktivasi dari tiga kelas protein (E1, *ubiquitin-activating*; E2, *ubiquitin-conjugating* dan E3, *ubiquitin-ligases*) yang menkonjugasi *ubiquitin* pada protein intraseluler yang selanjutnya dikenali dan terdegradasi dalam *proteasome*.<sup>19</sup> Skemanya dapat dilihat pada Gambar 2.1.

Sistem *ubiquitin-proteasome* diaktivasi sejak awal stadium PGK sejak terjadinya asidosis dan dihiperaktivasi pada PGK stadium akhir yang menjalani peritoneal dialisis. Apabila asidosis dikoreksi maka proteolisis otot melalui UPS dapat berkurang secara signifikan. Sebaliknya, data lain menunjukkan bahwa otot ubiquitin pada level mRNA tidak di ekspresikan berlebihan pada pasien hemodialisis, dan tidak berhubungan dengan parameter nutrisi dan derajat asidosis.<sup>19</sup>



Gambar 2.1: Jalur sistem *ubiquitin-proteasome*.<sup>25</sup>

b. *Caspase-3*

*Caspase-3* adalah protease yang mengkatabolisme struktur kompleks dari protein otot sebelum sistem *ubiquitin-proteasome* dapat sepenuhnya terurai. *Caspase-3* membelah protein otot, *actomyosin*, dan mengkatabolisme struktur kompleks dari myofibril dalam massa otot terkultur dan di dalam otot tikus pada kondisi katabolik. Pada pasien dengan PGK atau penyakit lain yang dihubungkan dengan *muscle wasting*, level *caspase-3* otot meningkat. Kadar *caspase-3* pada PGK berkurang setelah program latihan pada kondisi stamina pasien yang membaik. Peningkatan ekspresi gen pada *caspase-3*, terutama bila dihubungkan dengan status inflamasi telah dibuktikan pada pasien dialisis.<sup>19</sup>

c. *Cathepsin*

Sistem *cathepsin* lisosomal berkontribusi untuk degradasi protein otot rangka, namun perannya dalam hiperkatabolisme protein otot pada gangguan *wasting* masih belum jelas. Pada pasien hemodialisis, aktivitas *cathepsin* B berhubungan langsung pada tingkat mRNA *cathepsin* B, menjelaskan bahwa jalur ini diregulasi pada tingkat transkripsi gen.<sup>19</sup>

d. *Calcium-activated proteases (calpains)*

*Proteolisis calcium-dependent* bergantung pada aktivitas proteasis sistein yang disebut *calpains*. Fisiologi dari sistem proteolisis *calpains* ini masih belum diketahui secara menyeluruh pada perannya dalam PGK yang berhubungan dengan hilangnya massa otot.<sup>19</sup>

#### 2.4.4 Sintesis Protein di Hepar

Pada penyakit ginjal tahap terminal ketika status nutrisi telah berubah terjadi penurunan fibrinogen dan albumin. Sintesis albumin, fibrinogen, dan protein otot meningkat saat hemodialisis. Hal ini terjadi karena tidak adanya aliran masuk asam amino, dimana sintesis protein difasilitasi oleh pelepasan asam amino yang konstan yang berasal dari katabolisme otot dan peningkatan IL-6 intradialisis. Sebaliknya, asidosis metabolik kronik dapat menurunkan sintesis albumin secara drastis dan meningkatkan degradasi protein otot. Terdapat pula hubungan yang signifikan antara bikarbonat serum dan pengurangan albumin *rate*, terutama saat konsentrasi bikarbonat kurang dari 22 mmol/l.<sup>19</sup>

#### 2.4.5 Peran Inflamasi

Pada PGK terjadi inflamasi sistemik yang berlangsung terus-menerus. Pada stadium awal maupun stadium akhir juga telah terjadi perubahan profil dari mikrobiota usus yang berperan penting pada inflamasi. Terganggunya penyerapan protein di usus meningkatkan fermentasi protein melalui preteolisis bakteri dan peningkatan toksin metabolik diantaranya amonia yang dapat merusak mukosa usus. Kerusakan pada epitel mukosa tersebut

mengakibatkan translokasi toksin metabolik serta endotoksin dari bakteri yang berasal dari usus keluar ke sirkulasi. Hal ini menyebabkan sitokin-sitokin inflamasi menjadi terstimulasi melalui ikatan lipopolisakarida dan *toll-like receptors*.<sup>22</sup>

Ekskresi asam urat yang menjadi terganggu turut mendorong pemilihan bakteri usus yang menghasilkan urea dan urat. Bakteri tersebut menghasilkan racun yang berkontribusi pada terjadinya uremia pada PGK. Pembentukan dan akumulasi sistemik dari toksin uremik ini menunjukkan peran penting dari flora usus pada patogenesis terjadinya sindroma uremik. Bakteri usus menghasilkan toksin *indole* dan *p-cresol* yang mengalami sulfonasi di dalam liver, membentuk toksin uremik, *Indoxyl Sulphate (IS)*, dan *p-Cresyl Sulphate (pCS)*. Terjadinya fibrosis pada tubulointerstisial dimediasi oleh IS melalui upregulasi dan aktivasi TGF- $\beta$ 1. Sedangkan pCS meningkatkan produksi proinflamasi dan stres oksidatif pada PGK, dan berdasarkan penelitian *in vitro*, pCS dapat menginduksi aktivasi dari makrofag namun terganggu oleh proses antigen, dimana hal ini berkontribusi pada respon imun adaptif. Toksin tersebut juga mengaktifkan RAAS yang dapat mengaktifkan jalur TGF dan berkontribusi pada progresivitas PGK akibat transformasi dari mesangial epitel.<sup>22</sup>

Distribusi lemak juga berhubungan dengan inflamasi terutama distribusi lemak pada abdomen. Selain itu juga berhubungan terhadap terjadinya resistensi insulin, dislipidemia, dan stres oksidatif pada PGK. Keseimbangan protein negatif pada PGK dapat mengaktifkan mediator inflamasi yaitu TNF, IL-1, dan IL-6, yang selanjutnya akan mengaktifkan kaskade degradasi protein otot dan pada akhirnya menyebabkan atrofi.<sup>22</sup>

Gangguan hormonal juga terjadi pada inflamasi dimana terjadi efek peningkatan glukokortikoid dan resistensi insulin. IL-6 juga berinteraksi dengan amiloid A yang mengganggu sinyal insulin-IGF-1 melalui aktivasi penekan sinyal sitokin dan penurunan reseptor insulin substrat (IRS-1) di otot. IL-6 juga dapat mengganggu asimilasi asam amino endogen pada sintesis protein dan meningkatkan aktivitas *caspase-3* sehingga berdampak pada keseimbangan protein otot menjadi negatif.<sup>22</sup>

Pada pasien dialisis, kadar sirkulasi IL-6, TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$  meningkat dan berhubungan dengan perubahan status nutrisi. Khususnya IL-6 berpengaruh dalam mengontrol regulasi nafsu makan melalui hipotalamus dan diekspresikan juga di dalam jaringan lemak, regulasi otot, dan sintesis protein di hepar. Peningkatan kadar IL-6 dihubungkan dengan naiknya kadar IL-6 mRNA dan ekspresi protein pada otot rangka. Degradasi protein otot pada tikus terstimulasi langsung oleh IL-6, dan terdapat hubungan positif antara IL-6, albumin, sintesis fibrinogen, dan penguraian protein otot pada hemodialisis.<sup>19</sup>

TNF- $\alpha$  mengaktifasi NF- $\kappa$ B untuk menekan faktor diferensiasi otot, MyoD. Pada pasien dialisis peritoneal dengan muntah-muntah dan anoreksia, kadar TNF- $\alpha$  lebih tinggi daripada yang tidak mengalami komplikasi klinis. Konsentrasi TNF- $\alpha$  memperbanyak faktor transkripsi, NF- $\kappa$ B, mengganggu diferensiasi dan perbaikan sel otot.<sup>19</sup>

Sitokin proinflamasi juga dapat meningkatkan permeabilitas dinding vaskular sehingga menyebabkan edema pada pasien PGK stadium lanjut.<sup>26</sup>

#### 2.4.6 Gangguan Hormon

Proses asidosis, inflamasi, toksin uremik pada PGK berkontribusi pada terjadinya disregulasi hormon. Gangguan hormon yang terjadi diantaranya adalah resistensi insulin, gangguan aksis *growth hormone-insulin-like growth factor-insulin-like-growth factor binding protein* (GH-IGF-IGFBP), testosteron, dan vitamin D. Pada PGK juga terjadi peningkatan aktivitas katabolik dari glukokortikoid.<sup>22</sup>

Insulin merupakan hormon anabolik dan mempunyai efek antikatabolik pada otot rangka. Pada PGK terjadi resistensi insulin sehingga terjadi katabolisme protein akibat aktivasi UPS dan kerusakan *post-receptor* yang menyebabkan degradasi protein. Nitrogen yang berkurang dan asam amonia yang berlebih akibat kerusakan protein dapat dikembalikan dengan adanya insulin.<sup>22</sup>

Pada PGK terjadi gangguan pada aksis GH-IGF-IGFBP yang berperan pada terjadinya penyakit ginjal dimana aktivitasnya akan meningkatkan aliran

darah ke ginjal dan memperbaiki LFG, serta menyebabkan ekspansi volume akibat retensi natrium. Pada PGK walaupun kadar GH dapat normal ataupun meningkat karena pembersihan GH yang terbatas, namun terjadi resistensi GH di jaringan. Kadar IGF-1 dalam darah dapat normal, namun pada PGK stadium lanjut akan berkurang. IGFBP di sirkulasi cenderung meningkat akibat produksi liver yang naik dan bersihan ginjal yang menurun. IGFBP kemudian berikatan pada IGF-1 di sirkulasi sehingga bioavailabilitas IGF menjadi menurun. Gangguan hormon ini akan mempercepat proses katabolisme protein dan malnutrisi protein. Gangguan sinyal pada aksis tersebut juga akan mengganggu fungsi sel satelit di otot, sehingga akan menghambat proses perbaikan otot yang rusak dan sulit mempertahankan massa otot. Dapat disimpulkan bahwa disfungsi aksis GH-IGH-IGFBP ini berperan sangat penting tidak hanya dalam pertumbuhan namun juga keseimbangan nitrogen dan protein otot. Pada penelitian terbaru ditemukan bahwa pada otot pasien PGK terjadi gangguan ekspresi dari mikro RNA sehingga miogenesis menjadi menurun. Sehingga di masa mendatang berpotensi dapat melakukan intervensi pada mikro RNA untuk pencegahan dan memperbaiki hilangnya protein otot dan malnutrisi otot.<sup>22</sup>

Testosteron merupakan hormon anabolik, yang dapat menginduksi hipertrofi otot dan peningkatan nitrogen. Testosteron berperan menghambat ekspresi dari miostatin untuk degradasi otot, menginduksi respon terhadap IGF, ekspresi mRNA IGF-1, dan merekrut diferensiasi dari pluripoten sel punca menjadi miosit. Pada PGK kadar testosteron menjadi berkurang akibat akumulasi prolaktin, sehingga pelepasan hormon gonadotropin dari pituitari anterior menjadi terganggu. Pada stadium awal, hilangnya masa otot dihubungkan dengan berkurangnya testosteron endogen yang berkontribusi pada keseimbangan protein negatif pasien PGK. Pada stadium akhir juga akhirnya sering terjadi hipogonadisme terutama pada pasien dialisis setelah transplantasi ginjal berhasil.<sup>22</sup>

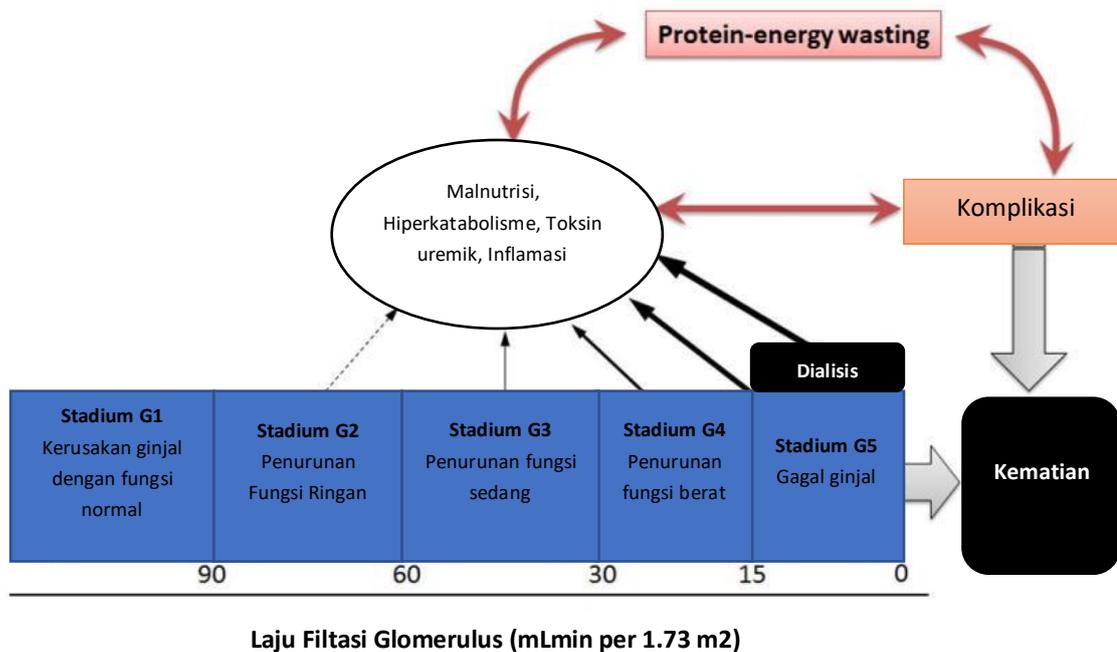
Produksi glukokortikoid pada adrenal meningkat pada pasien PGK melalui aktivasi reseptor dan ikatan dengan fosfatidilinositol 3-kinase yang menekan fosforilasi dari Akt, sehingga berkontribusi pada degradasi protein otot

melalui jalur proteolitik dan jalur sinyal gangguan hormon, sebagai akibat dari asidosis metabolik.<sup>22</sup>

Kadar vitamin D yang rendah pada PGK juga dihubungkan dengan katabolisme dan ketidakseimbangan protein otot. Berkurangnya vitamin D 25-OH dan resistensi pada jarungan meningkatkan pertumbuhan fibroblas dan memperburuk hiperparatiroidisme sekunder yang berkontribusi pada degradasi otot. Defisiensi vitamin D juga menyebabkan hiperaktivasi RAAS sehingga menyebabkan status mental menjadi terganggu, dan hal ini dapat menyebabkan asupan diet berkurang, nutrisi berkurang, dismikrobia usus, akumulasi toksin uremi, dan memperberat malnutrisi protein.<sup>22</sup>

## **2.5 Protein-Energy Wasting (PEW)**

Konsep PEW ditemukan pada tahun 2007 oleh Komunitas *International Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM)* sebagai kondisi gangguan nutrisi dan metabolik pada pasien dengan PGK yang ditandai dengan hilangnya protein tubuh dan cadangan energi secara simultan, yang menyebabkan hilangnya massa otot dan lemak serta kaheksia. Pada pasien PGK, berkurangnya jaringan bebas lemak termasuk berkurangnya massa sel tubuh digantikan oleh peningkatan cairan ekstra seluler.<sup>6,27</sup>



Gambar 2.2 Model konseptual untuk perkembangan CKD, PEW, dan komplikasinya. Komplikasi termasuk hipertensi, anemia, malnutrisi, gangguan tulang dan mineral, infeksi, dan penurunan kualitas hidup serta penyakit kardiovaskular.<sup>6</sup>

Kriteria diagnostik PEW tercantum dalam Tabel 2.1 PEW disebabkan oleh status hiperkatabolik, racun uremik, malnutrisi, dan inflamasi, serta berkaitan erat dengan mortalitas dan morbiditas pada pasien PGK. PEW terjadi terutama pada stadium G3b, G4 dan G5 (LFG <45 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup> BSA) dan PGK stadium akhir yang membutuhkan hemodialisis (Gambar 2.2). Konsep PEW harus dipisahkan dari malnutrisi karena faktor-faktor terkait PGK dapat berkontribusi pada perkembangan PEW, yang tidak bergantung dari asupan gizi yang tidak memadai karena anoreksia dan / atau pembatasan diet.<sup>6</sup>

Tabel 2.1 Kriteria yang mudah digunakan untuk mendiagnosis PEW pada penyakit ginjal kronik.<sup>28</sup>

Kimia Darah	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Albumin serum &lt;3.8 g/dL<sup>a</sup></li> <li>• Prealbumin serum (transthyretin) &lt;30 mg/dL (untuk pasien hemodialisis)<sup>a</sup></li> <li>• Kolesterol serum &lt;100 mg/dL<sup>a</sup></li> </ul>
Massa tubuh	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IMT (bebas edema) &lt;23<sup>b</sup></li> <li>• Penurunan berat badan 5% &gt;3 bulan atau 10% &gt;6 bulan</li> <li>• Total presentasi lemak tubuh &lt;10%</li> </ul>

---

Massa otot	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Penurunan massa otot 5% &gt;3 bulan atau 10% &gt;6 bulan</li> <li>• Penurunan lingkar lengan<sup>c</sup> &gt;10% (hubungannya dengan persentil ke-50 pada referensi populasi)</li> <li>• Munculnya kreatinin<sup>d</sup></li> </ul>
Asupan Makanan	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diet rendah protein &lt;0.80 g/kg/hari selama minimal 2 bulan untuk pasien dialysis atau &lt;0.6 g/kg/hari pada pasien stadium 2-5</li> <li>• Diet rendah kalori &lt;25 kkal/kg/dhari selama minimal 2 bulan</li> </ul>

---

## 2.6 Gangguan Keseimbangan Elektrolit dan Air

Volume cairan ekstraselular dijaga untuk selalu mendekati normal pada PGK sampai mencapai stadium terminal dimana kemampuan ekskresi ginjal menjadi jauh berkurang. Hal ini ditandai dengan meningkatnya fraksi ekskresi natrium yang berbanding terbalik dengan penurunan filtrasi glomerulus. Penyesuaian ekskresi natrium terjadi terutama di *loop* dan segmen nefron bagian distal. Kadar *natriuretic peptide* (NP) meningkat pada PGK sebagai hasil dari penurunan *clearance* dan sebagai respon terhadap perubahan status natrium dan status volume. NP memodulasi ekskresi natrium dan juga berperan terhadap hiperfiltrasi glomerulus sehingga memperberat penyakit ginjal. Pengambilan natrium yang terus menerus secara konstan akan berpengaruh terhadap berkurangnya fungsi nefron dan mengakibatkan keseimbangan natrium menjadi positif sehingga kapasitas ekskresinya menjadi berkurang. Keimbangan natrium positif akan meningkatkan volume cairan ekstraseluler dan meningkatkan tekanan darah.<sup>29</sup>

Pasien PGK tidak dapat mencairkan urin secara memadai sehingga rentan terjadi kelebihan air dan hiponatremia. Osmolalitas urin normal berkisar 1200 mOsm/L, namun dengan penurunan LFG osmolalitas urin jatuh hingga 400 mOsm/L pada LFG 15 mL/menit. Ketidakmampuan ginjal untuk mengkonsentrasi urin menyebabkan gejala nokturia.<sup>29</sup>

Dalam mempertahankan homeostasis kalium dengan adanya asupan kalium yang terus menerus dan berkurangnya fungsi nefron maka ekskresi kalium per nefron harus ditingkatkan. Pada ginjal, semua kalium yang disaring akan diserap kembali dalam tubulus proksimal dan *loop of Henle* dan hal ini terutama ditentukan oleh sekresi distal. Penurunan LFG sejalan dengan penurunan aktivitas  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  sehingga sering terjadi hiperkalemia pada pasien PGK setelah pengobatan dengan antagonis aldosteron atau penyekat ACE.<sup>29</sup>

## 2.7 Penapisan Status Nutrisi

Penilaian status nutrisi yang biasa digunakan antara lain antropometri dan pengukuran komposisi tubuh untuk mendiagnosis beberapa masalah nutrisi seperti berat badan berlebih, obesitas, malnutrisi, osteoporosis, sarkopenia, dan *sarcopenic obesity*. Penentuan status nutrisi dimulai dari skrining risiko, namun karena belum ada alat yang baku sehingga digunakan pendekatan holistik untuk meningkatkan validitas. Pengukuran yang umum digunakan diantaranya pengurangan berat badan terakhir, massa tubuh terakhir, asupan diet, dan kuesioner riwayat penyakit pada pengkajian rutin.<sup>30</sup>

Penambahan alat skrining diantaranya NRS 2002, MUST, MNA, dan SGA bergantung pada populasinya. Namun semuanya memiliki kelemahan diantaranya subjektivitas, kurangnya sensitivitas dan akurasi pada perubahan status nutrisi, serta ketidak mampuan untuk menghitung komposisi tubuh. Sehingga dibutuhkan alat untuk menentukan komposisi tubuh yang spesifik terhadap status nutrisi secara individual. Komposisi tubuh/massa tubuh dibagi dalam proporsi massa lemak (FM), dan massa bebas lemak (FFM). Massa bebas lemak terdiri dari otot, tulang, organ-organ, ligamen, tendon, dan air.<sup>30</sup>

SGA saat ini masih menjadi alat yang direkomendasikan oleh KDOQI untuk menilai status nutrisi pada PGK. Pada SGA terdiri dari aspek subyektif dan obyektif yang secara keseluruhan terdapat dua bagian, yaitu 5 komponen dari riwayat medis seperti perubahan berat badan, asupan makan, gejala gastrointestinal, kapasitas fungsional, dan penyakit serta kebutuhan nutrisinya dan 3 komponen pemeriksaan fisik yang terdiri dari gejala PEW dan pergantian keseimbangan cairan yang berhubungan dengan nutrisi. Klasifikasi SGA dibagi

menjadi tiga, yaitu SGA A disebut normal/non-malnutrisi, SGA B disebut malnutrisi ringan-sedang, dan SGA C disebut sebagai malnutrisi berat. Validasi SGA pada PGK yang menjalani dialisis pertama kali dilakukan pada tahun 1993. Pada penelitian tersebut dilaporkan pasien dengan PEW berdasarkan SGA didapatkan albumin serum yang rendah, presentasi lemak tubuh yang rendah, lingkaran lengan yang rendah, dan asupan protein yang rendah. Kemudian dilakukan modifikasi pada tahun 1996 dengan model yang lebih baru yaitu *7-points scale* SGA dan telah divalidasi oleh Steiber dkk<sup>31</sup> pada pasien hemodialisis. Versi inilah yang kemudian direkomendasikan oleh KDOQI sebagai metode yang valid untuk menilai status nutrisi pasien PGK hingga saat ini.<sup>8,31,32</sup>

Baku emas untuk menilai komposisi tubuh yaitu DXA yang paling direkomendasikan karena dapat mengukur mineral tulang, massa lemak, jaringan non tulang, massa bebas lemak, sehingga mengurangi asumsi pada pemeriksaan lipatan kulit, *air displacement plethysmography*, dan *hydrostatic weighing*. Namun DXA tidak dapat menilai total cairan tubuh sehingga kadar hidrasi FFM dan pengukuran kelebihan cairan tubuh sebagai tambahan massa otot dapat mengindikasikan hasil yang tidak valid. Kelemahan DXA juga karena menggunakan radiasi (meskipun dalam dosis kecil) dan waktu pemeriksaan lebih lama.<sup>30</sup>

## 2.8 BIA (Bioimpedance Analyzer)

BIA merupakan alat untuk mengevaluasi komposisi tubuh yang bersifat noninvasif, cepat, dan dapat dimobilisasi yang dapat digunakan untuk mengkaji status cairan tubuh dan komposisi tubuh. BIA telah banyak digunakan pada pasien PGK dialisis untuk manajemen cairan. Pengkajian sistematis oleh Graham dkk<sup>33</sup> menyatakan bahwa hidrasi berlebihan yang absolut dan relatif didapatkan lebih rendah signifikan pada pasien yang dievaluasi menggunakan pengukuran komposisi tubuh dibandingkan dengan metode klinis standar. Hidrasi yang berlebihan juga dihubungkan dengan mortalitas pasien PGK yang menjalani dialisis. Dengan pengukuran komposisi tubuh diharapkan dapat mempertahankan status euvolemia dan mencegah turunnya indeks jaringan

bebas lemak sehingga berpotensi memperbaiki luaran seperti tekanan darah sistolik, menurunkan *protein-energy wasting* hingga mortalitas.<sup>33,34</sup>

## 2.9 Perbandingan DXA dan BIA

DXA dan BIA merupakan dua metode yang sering digunakan untuk mengukur komposisi tubuh pada pasien PGK. DXA merupakan baku emas yang standar digunakan untuk populasi umum, namun DXA tidak dapat mengukur cairan tubuh secara terpisah sehingga kurang optimal untuk digunakan pada pasien PGK. *Bioimpedance* terdiri dari *bioimpedance analysis* dan *bioimpedance spectroscopy* sehingga kompartemen pengukurannya lebih banyak dan dapat mengukur cairan tubuh.<sup>35</sup>

Pada pasien yang menjalani dialisis hasil DXA dan *bioimpedance* saling bertentangan. Pada *bioimpedance* menunjukkan hasil massa lemak yang *overestimate* pada pasien hemodialisis dan *underestimate* pada pasien peritoneal dialisis.<sup>35</sup>

Pada DXA terdapat perbedaan pengurangan dua energi, yaitu energi tinggi dan rendah, yang digunakan untuk memperkirakan kandungan mineral tulang dan komposisi jaringan lunak. Kemudian massa lemak dan massa otot dipisahkan dengan rasio pengurangan massa tubuh. Adanya penambahan cairan tubuh didapatkan kesamaan dengan peningkatan pengukuran massa otot, sehingga pengukuran cairan diukur sebagai massa otot. Oleh karena itu pada DXA dapat terjadi peningkatan massa otot yang berlebih saat terdapat hidrasi pada jaringan lunak. *Bioimpedance* dapat mendeteksi total cairan tubuh, cairan ekstraselular, cairan intraselular, dan kelebihan hidrasi. Sedangkan untuk pengukuran massa otot dihitung dari persamaan setelah memasukkan cairan tubuh kedalam perhitungan. Massa lemak dihitung dengan mengurangi massa bebas lemak dari total berat badan, sehingga pengukuran massa lemak pada *bioimpedance* menjadi kurang akurat dibandingkan DXA.<sup>35</sup>

Dari sini dapat disimpulkan bahwa dalam tujuannya untuk pengukuran kelebihan cairan dan massa otot maka lebih akurat menggunakan *bioimpedance* dibandingkan DXA, sedangkan untuk pengukuran massa lemak lebih baik menggunakan DXA.<sup>35</sup>

## 2.10 Panduan Pengukuran Komposisi Tubuh

Dalam pengukuran kalorimetri terdapat beberapa tahapan sebelum dilakukan pemeriksaan agar hasil yang diperoleh lebih optimal. Tata cara pengukuran untuk mengkaji komposisi tubuh dengan akurat dan optimal adalah dengan sebagai berikut:<sup>14</sup>

1. Puasa 8 jam sebelum pemeriksaan.
2. Tidak minum air dalam 2 jam menjelang pemeriksaan.
3. Tidak latihan fisik dalam 48 jam terakhir.
4. Pengosongan buli/usus dalam 30 menit sebelum pemeriksaan.

Direkomendasikan untuk pengukuran pada pagi hari setelah puasa sejak malam hari agar memungkinkan kriteria-kriteria tersebut terpenuhi. Hidrasi yang adekuat namun tidak berlebihan penting untuk pengukuran yang akurat dan dapat diestimasi dengan menilai warna urin, bila warna lebih gelap sebaiknya pasien minum terlebih dahulu dan menunggu 30-45 menit sebelum pemeriksaan bila memungkinkan.<sup>14</sup>

## 2.11 Interpretasi *Phase Angle*

Pada BIA terdapat teknik analisis vektor impedansi bioelektrik (BIVA) yang dapat membandingkan parameter resistensi ( $R_z$ ), reaktan ( $X_c$ ), impedansi ( $Z$ ), *phase angle*, dan massa sel tubuh yang dihasilkan dari persamaan total kapasitansi tubuh. Teknik tersebut memiliki cara kerja yang mirip dengan elektrogram sehingga disebut sebagai elektroselgram. Dasar bioelektrik ini berguna untuk mengatur arus listrik melalui organisme, melakukan evaluasi penurunan resistensi ( $R$ ), sehingga dari volume air dan hidrasi sampai dengan pengukuran rangkaian kapasitansi yang diperoleh melalui *total body parallel* ( $X_c$ ) dapat mengevaluasi sel dan integritas membran sel. Model ini membuat PA dapat mengevaluasi perubahan membran sel dan status hidrasi dari suatu organisme.<sup>4</sup>

*Phase angle* adalah parameter bioelektrik yang merupakan hasil analisis akhir pada BIA yang diperoleh baik dari data demografi seperti usia dan jenis

kelamin, maupun hasil komposisi tubuh yang terbaca oleh mesin tersebut. Terdapat banyak faktor yang dapat mempengaruhi PA diantaranya kondisi inflamasi kronis, infeksi, keganasan, obesitas, hemodialisis rutin, dan penyakit kronis lainnya. Selain itu data demografi seperti usia dan jenis kelamin juga dapat mempengaruhi PA. Seiring bertambahnya usia, penurunan PA diakibatkan oleh penurunan massa otot yang menyebabkan reaktan berkurang, dan penurunan cairan yang bersifat meningkatkan resistensi. PA pada perempuan lebih rendah karena memiliki massa otot tubuh yang rendah. Sedangkan peningkatan PA sejalan dengan kenaikan IMT pada IMT <30 kg/m<sup>2</sup>, karena didapatkan lebih banyak otot dan sel lemak. Komposisi tubuh yang dapat mempengaruhi PA diantaranya jumlah cairan tubuh, kondisi hidrasi pada jaringan, permeabilitas sel, dan massa lemak. Pada studi lain oleh Marra dkk.<sup>36</sup> juga menyebutkan bahwa IMT dan FFM atau massa otot pada atlet juga berhubungan dengan PA. Karena sifat PA yang sangat bergantung dari banyak faktor tersebut sehingga tidak ada titik potong baku PA secara umum untuk menentukan kondisi tertentu, karena hasilnya sangat bergantung pada kondisi individu dan masing-masing penyakit sehingga baru dapat dikatakan rendah atau normal berdasarkan persentil. Contohnya pada mesin MF-BIA yang digunakan secara umum pada penelitian ini yaitu nilai PA kurang dari persentil 5 yang disebut sebagai PA yang rendah.<sup>4,36-39</sup>

Hasil PA dapat memprediksi malnutrisi di tingkat molekuler, namun dalam menentukan status nutrisi tidak dapat berdiri sendiri, perlu dikonfirmasi dengan parameter malnutrisi yang lain seperti albumin, prealbumin, dan penanda inflamasi, maupun alat diagnostik malnutrisi lain seperti GLIM dan MIS. Apabila hasil PA rendah, dapat dilakukan evaluasi lebih lanjut mengenai faktor-faktor penyebab yang ada pada individu tersebut seperti faktor inflamasi, infeksi, restriksi diet, dan sebagainya, serta bila diperlukan dapat berkolaborasi dengan ahli gizi klinik, agar progresivitasnya dapat dihambat.<sup>12,40</sup>

## 2.12 Titik Potong *Phase Angle* Terhadap Status Nutrisi Pada PGK

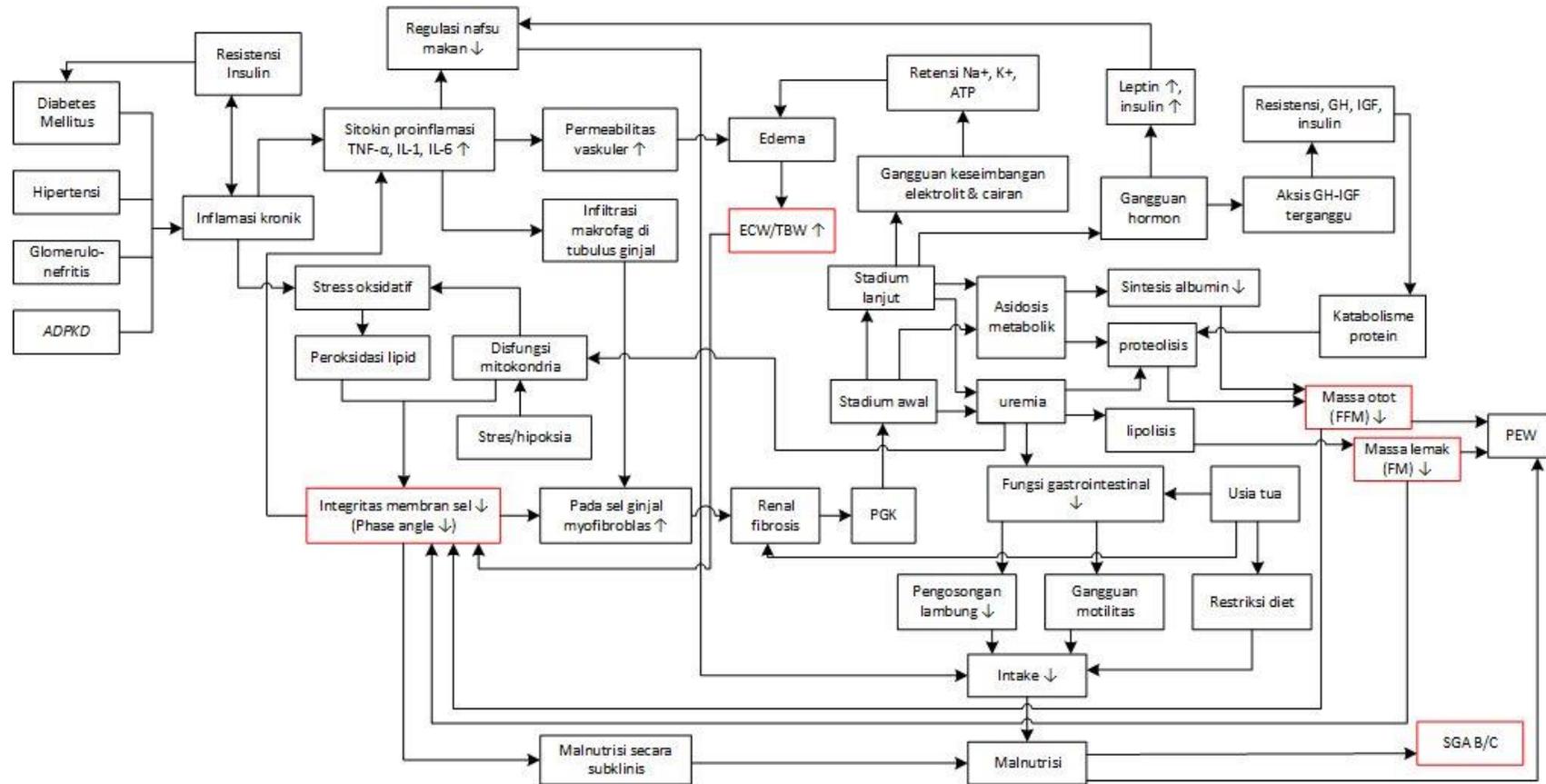
*Phase angle* (PA) merupakan parameter pada BIA yang merefleksikan resistensi cairan relatif dan reaktan membran sel. PA menggambarkan integritas membran sel sehingga hasil yang rendah menggambarkan kerusakan sel. Hal ini menyebabkan PA dapat digunakan sebagai indikator status nutrisi. PA memiliki hubungan yang signifikan dengan PEW ketika digabungkan dengan beberapa kriteria. PA sendiri telah luas digunakan untuk mengkaji nutrisi pada pasien sirosis, kanker, dan pasien PGK yang menjalani hemodialisis kronik maupun yang non dialisis. PA juga dapat memprediksi kekakuan arteri dan kalsifikasi vaskular pada pasien dialisis peritoneal yang stabil. Selain itu PA dapat digunakan sebagai prediktor luaran klinis pada pasien hemodialisis maupun non-dialisis. Pasien dialisis peritoneal memiliki PA yang lebih tinggi dibandingkan pasien hemodialisis. Namun belum ada konsensus mengenai nilai titik potong PA untuk menentukan atau memprediksi luaran.<sup>12</sup>

Penelitian oleh Rimsevicius dkk<sup>9</sup> pada populasi hemodialisis menyatakan bahwa PA merupakan prediktor malnutrisi yang sangat potensial dengan OR=3,69 (1,59-8,62; p=.005) yang telah disesuaikan dengan status hidrasi. Malnutrisi sedang berada pada persentil <25 (AUC=0.74; (0,62-0,81; p=.001), dan malnutrisi berat pada persentil <15 (AUC=0,74 (0,62-0,85; p=.005). Namun belum ada penelitian yang menyatakan persentil malnutrisi pada populasi predialisis.<sup>9</sup>

Escobar dkk<sup>11</sup> meneliti PA sebagai prediktor PEW dibandingkan dengan lingkaran lengan, didapatkan titik potong PA 4.64° dengan sensitivitas 77,8% dan spesifisitas 76,2% dibandingkan lingkaran lengan pada titik potong 29,6 cm dengan sensitivitas 66,6% and spesifisitas 69%.<sup>11</sup>

Zhou dkk<sup>10</sup> dalam penelitiannya untuk memprediksi PEW menggunakan parameter PA pada pasien dengan terapi pengganti ginjal didapatkan titik potong 4,45° yang dinyatakan memiliki risiko lebih tinggi terjadinya PEW dengan sensitivitas 83,3 dan spesifisitas 37,5, OR 6.333 (1,956-20,505); p=.002. Titik potong ini sejalan dengan penelitian Shin dkk<sup>41</sup> dengan PA <4,5°. Sedangkan Karavetian dkk<sup>40</sup> mendapatkan titik potong 4,46.<sup>10,40,41</sup>

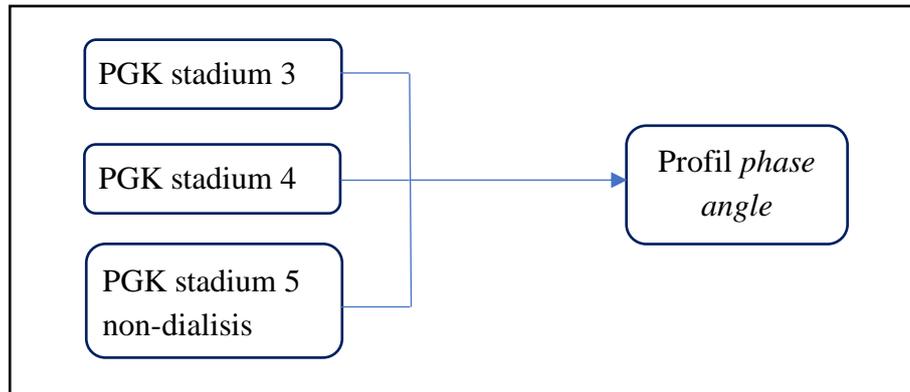
2.13 Kerangka Teori



ADPKD : Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease, PGK : Penyakit Ginjal Kronik; IGH: Insulin-like Growth Hormone; GH: Growth Hormone; PTH: Paratiroid Hormone; Na+K+ATPase: Natrium-kalium-adenosin trifosfatase; TGF-β1= Transforming Growth Factor-Beta 1; TNF-α: Tumor Necrosis Factor-Alpha; IL-1: Interleukin-1; IL-6: Interleukin-6; ECW/TBW:Rasio cairan ekstraseluler terhadap cairan tubuh (indeks edema); PEW: Protein-energy wasting; FFM: Free Fat Mass; FM: Fat Mass; -: Yang diteliti

Gambar 2.3 Kerangka Teori

### 2.13 Kerangka Konsep



Gambar 2.4 Kerangka Konsep

## BAB 3

### METODE PENELITIAN

#### 3.1 Desain Penelitian

Desain yang digunakan pada penelitian ini adalah penelitian potong lintang.

#### 3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan multi senter di RS Dr. Cipto Mangunkusumo, RSUP Fatmawati, dan RSUP Persahabatan dari bulan Maret 2023 sampai dengan Juli 2023.

#### 3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi target adalah pasien PGK stadium 3-5 yang belum pernah menjalani terapi pengganti ginjal/TPG (hemodialisis atau peritoneal dialisis atau transplantasi ginjal) dan berobat jalan di rumah sakit. Populasi terjangkau adalah pasien PGK stadium 3-5 yang belum pernah menjalani TPG dan berobat jalan di Unit Rawat Jalan Penyakit Dalam Umum, Ginjal Hipertensi, Endokrin Metabolik dan Diabetes, Kardiovaskuler, Perioperatif, Gizi Klinik, Neurologi, dan Bedah Urologi RSUPN Cipto Mangunkusumo, RSUP Fatmawati, dan RSUP Persahabatan periode Maret 2023 sampai dengan Juli 2023.

Pengambilan sampel dilakukan secara *consecutive sampling*. Sampel penelitian adalah pasien penyakit ginjal kronik stadium 3-5 dengan klinis baik (rawat jalan) yang belum pernah menjalani TPG.

#### 3.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

##### Kriteria Inklusi :

- Pasien PGK Stadium 3-5 yang belum pernah mendapat TPG.
- Usia 18 – 60 tahun.
- Syarat pemeriksaan SGA Bahasa Indonesia (Pasien *compos mentis*, komunikatif, dapat berbahasa Indonesia, tidak pre/post partum)

**Kriteria Eksklusi :**

- Pasien dengan keganasan.
- Pasien dengan Sirosis Hepatis.
- Pasien dengan infeksi akut/kronik.
- Pasien dengan penyakit autoimun.
- Pasien dengan ADL <20.
- Kontraindikasi pemeriksaan BIA (asites, edema anasarca, pemakaian *pacemaker, implant, plate and screw*, luka bakar, luka ekstremitas pada tempat pemeriksaan, amputasi ekstremitas).

**3.5 Variabel Penelitian****3.5.1. Variabel Bebas**

- PGK stadium 3
- PGK stadium 4
- PGK stadium 5 non-dialisis

**3.5.2. Variabel Terikat**

- Profil *phase angle*

**3.6 Besar Sampel**

Besar sampel menggunakan rumus dibawah ini. Nilai alfa (kesalahan tipe I) yang dipilih yaitu sebesar lima persen. Angka presisi 0,2 ditentukan oleh peneliti. Simpang baku *phase angle* diambil dari penelitian Zhou dkk<sup>10</sup> yang menilai kemampuan *phase angle* untuk memprediksi *protein energy wasting* pada penyakit ginjal kronik yang menjalani terapi pengganti ginjal di China, dengan sampel 40 pada PEW dan 24 pada kontrol (non-PEW), didapatkan nilai *phase angle* 4.3 dengan deviasi  $\pm 0,67$ .

Presisi merupakan kesalahan penelitian yang masih dapat diterima untuk memprediksi proporsi yang akan diperoleh, ditentukan oleh peneliti yaitu 20%.

Rumus perhitungan besar sampel untuk deskriptif numerik sebagai berikut:

$$N = \left( \frac{(Z_{\alpha} \times S)}{d} \right)^2$$

$$N = \left( \frac{(1,96 \times 0,67)}{0,2} \right)^2$$

$$N = 43$$

Kesalahan tipe I = 5%,  $Z_{\alpha} = 1,96$

Presisi =  $d = 0,2$

Simpang baku *phase angle* = SD = 0,67

Dari perhitungan tersebut diperoleh besar sampel pada masing-masing stadium yaitu sebesar 43, sehingga total sampel menjadi 129.

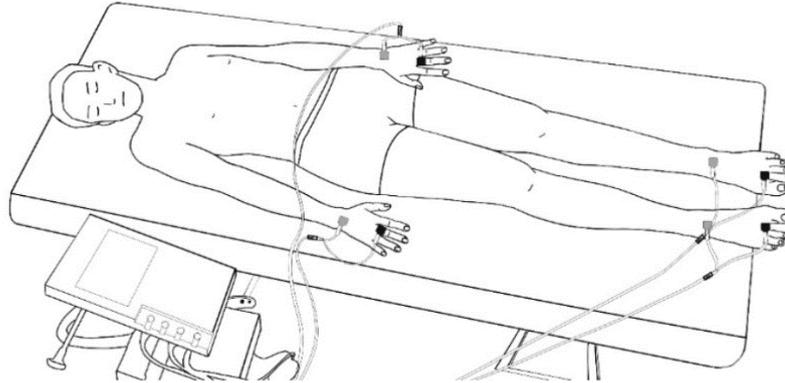
### 3.7 Cara Kerja dan Alur penelitian

Mengajukan permohonan ijin penelitian dan persetujuan *informed consent* kepada Komisi Etik Penelitian FKUI-RSCM, RSUP Fatmawati, dan RSUP Persahabatan. Setelah ijin penelitian, *informed consent*, dan ijin lokasi disetujui, dilakukan skrining sampel di Unit Rawat Jalan Penyakit Dalam Umum, Ginjal Hipertensi, Endokrin Metabolik dan Diabetes, Kardiovaskuler, Perioperatif, Gizi Klinik, Neurologi, dan Bedah Urologi RS Cipto Mangunkusumo, poli penyakit dalam RSUP Fatmawati, dan poli penyakit dalam RSUP Persahabatan.

Subyek menandatangani lembar *informed consent* pada saat datang ke poliklinik di hari pengambilan data. Selanjutnya dilakukan pengambilan data sebisa mungkin pada pagi hari dengan melakukan anamnesis, pemeriksaan SGA, dan pemeriksaan BIA. Pengambilan sampel darah untuk pemeriksaan ureum dan kreatinin dilakukan bila hasil fungsi ginjal terakhir lebih dari enam bulan.

Peralatan yang dibutuhkan adalah timbangan berat badan dan alat pengukur tinggi badan untuk mengukur antropometri. Untuk pemeriksaan BIA menggunakan alat BIA MBCA 525. Setiap subjek diperlukan elektroda 8 buah (diletakkan di kedua dorsum manus, kedua distal antebrakii, kedua dorsum pedis, kedua distal *kruris*), alat ukur lingkaran pinggang, dan alas tempat tidur pasien. Pemeriksaan dilakukan dengan posisi berbaring. Langkah-langkah pemeriksaan BIA sebagai berikut :

1. Posisi pasien berbaring diatas tempat tidur pasien.
2. Ukur lingkar perut.
3. Nyalakan alat BIA dan masukkan data identitas, antropometri, dan lingkar perut subjek.
4. Letakkan 8 elektroda sesuai gambar berikut

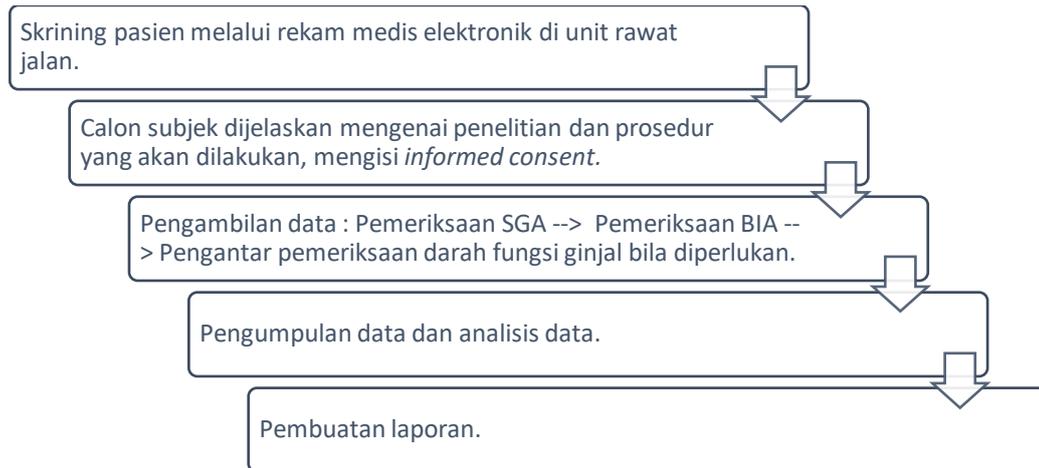


Gambar 3.1 peletakan elektroda pada pemeriksaan BIA

5. Mulai analisis BIA dengan menekan tombol oke.
6. Pemeriksaan selesai dan elektroda dicabut kembali.

Pemeriksaan yang pertama kali dilakukan adalah pengukuran tekanan darah, antropometri, kemudian pemeriksaan SGA, dan dilanjutkan dengan pemeriksaan BIA. Pada masing-masing pemeriksaan diukur durasinya untuk mengetahui lama pengerjaan. Untuk mengurangi subjektivitas maka pemeriksaan SGA dilakukan oleh pemeriksa yang sama untuk semua subjek, dan SGA dilakukan sebelum pemeriksaan BIA. . Data laboratorium fungsi ginjal diambil dari Rekam medik.

Data yang diperoleh kemudian diolah dengan menggunakan SPSS versi 20.0. Hasil yang telah diperoleh didiskusikan dengan pembimbing penelitian dan ditarik kesimpulan.



Gambar 3.2 Alur Penelitian

### 3.8 Pengolahan Data dan Analisis Data

Data dikumpulkan dengan menggunakan perangkat *Microsoft Excel*. Setelah itu data dimasukkan ke dalam sistem *Statistic Product and Service Solution (SPSS)* versi 20.0.

Pelaporan data dilakukan dalam bentuk tabular dan naratif. Data berupa numerik dilakukan analisis normalitas data dan diperoleh hasil *mean* dan *median*. Sedangkan data kategorik diperoleh hasil proporsi. Variabel utama penelitian ini adalah nilai rerata *phase angle* per stadium PGK. Sebagai data tambahan, seluruh parameter BIA dilakukan analisis menggunakan one-way Anova dan bila hasilnya bermakna dilanjutkan dengan uji *post-hoc* antar subgroup. Dari data *phase angle* juga dikategorikan dengan titik potong tertentu yang didapatkan dari penelitian terdahulu untuk dibandingkan dengan SGA, dan disajikan dalam bentuk tabel dua kali dua untuk dilakukan analisis menggunakan *Chi-square*.

### 3.9 Etika Penelitian

Penelitian telah memiliki *ethical clearance* dari Panitia Tetap Etik Penelitian Kedokteran pada masing-masing lokasi penelitian sebagai berikut :

1. RSUPN Ciptomangunkusumo : No. KET-156/UN2.F1/ETIK/PPM.00.02/2023  
Surat amandemen : No. ND-360/UN2.F1/ETIK/PPM.00.02/2023
2. RSUP Fatmawati : No. S-53/UN2.F1.S.18/PPM.00.02/2023

## 3. RSUP Persahabatan : 96/KEPK-RSUPP/06/2023

Seluruh data yang diperoleh akan dijaga kerahasiaannya oleh peneliti.

**3.10 Pembiayaan**

Pembiayaan penelitian ini berasal dari dana pribadi peneliti sendiri. Tabel 3.2 berikut menyajikan rincian estimasi biaya penelitian ini.

Tabel 3.1 Biaya Penelitian

<b>Komponen</b>	<b>Biaya Satuan</b>	<b>Jumlah</b>	<b>Total</b>
Elektroda	Rp 155.000	25 pack	Rp 3.875.000
Biaya Publikasi	Rp 13.000.000	1	Rp 13.000.000
Biaya Asisten Penelitian	Rp 50.000	150 subjek	Rp 7.500.000
Biaya Transportasi	Rp 1.000.000	5 bulan	Rp 5.000.000
Biaya Etik RSCM	Rp 300.000	1	Rp 300.000
Biaya Etik dan Penelitian RS	Rp 550.000	1	Rp 550.000
Persahabatan			
Biaya Etik dan Penelitian RS	Rp 1.350.000	1	Rp 1.350.000
Fatmawati			
<b>Total</b>			<b>Rp 31.575.000</b>

### 3.11 Definisi Operasional

Tabel 3.2 Definisi Operasional

Variabel	Definisi	Cara pengukuran	Skala
Usia	Periode waktu seseorang telah hidup dalam tahun, didapatkan dari data identitas pada rekam medik.	Kelompok usia dewasa berdasarkan WHO Asia Tenggara yaitu 18-60 tahun dan >60 tahun.	Numerik
Jenis Kelamin	Laki-laki atau perempuan.	Dilihat dari rekam medis. 0 = Perempuan 1 = Laki-laki	Nominal
Indeks Massa Tubuh (IMT)	Berat badan dibagi dengan kuadrat tinggi badan dalam meter ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ).	Digunakan klasifikasi berdasarkan WHO Asia Pasifik. 0= 18,5-22,9 = Normal 1= < 18,5 = Kurus 2= $\geq 23$ = <i>Overweight</i> 3= 25-29,9 =Obesitas 1 4= $\geq 30$ = Obesitas 2	Ordinal
<i>Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD)</i>	Memiliki riwayat ADPKD berdasarkan diagnosis dari rekam medik.	Dilihat dari data rekam medis. 0 = Tidak terdapat ADPKD 1 = Terdapat ADPKD	Nominal
Diabetes Mellitus (DM)	Memiliki riwayat diabetes atau mengkonsumsi obat anti-diabetes berdasarkan anamnesis dan diagnosis dari rekam medik.	Dilihat dari data rekam medis. 0 = Tidak terdapat DM 1 = Terdapat DM	Nominal

Variabel	Definisi	Cara pengukuran	Skala
Glomerulonefritis (GN)	Memiliki riwayat glomerulonefritis berdasarkan diagnosis dari rekam medik.	Dilihat dari data rekam medis. 0 = Tidak terdapat GN 1 = Terdapat GN	Nominal
Hipertensi (HT)	Memiliki riwayat hipertensi atau mengkonsumsi obat anti-hipertensi berdasarkan anamnesis dan diagnosis dari rekam medik.	Dilihat dari data rekam medis. 0 = Tidak terdapat HT 1 = Terdapat HT	Nominal
PGK stadium 3	Terdiri dari stadium 3a (LFG 45-59 ml/mnt/1.73 m <sup>2</sup> disertai kelainan struktur/fungsi ginjal ≥ 3 bulan) dan stadium 3b (LFG 30-44 ml/mnt/1.73 m <sup>2</sup> disertai kelainan struktur/fungsi ginjal ≥ 3 bulan).	Hasil laboratorium (ml/mnt/1.73 m <sup>2</sup> )	Numerik
PGK stadium 4	LFG 15-29 ml/mnt/1.73 m <sup>2</sup> disertai kelainan struktur/fungsi ginjal ≥ 3 bulan.	Hasil laboratorium (ml/mnt/1.73 m <sup>2</sup> )	Numerik
PGK stadium 5 non-dialisis	LFG <15 ml/mnt/1.73 m <sup>2</sup> disertai kelainan struktur/fungsi ginjal ≥ 3 bulan, dan belum mendapat TPG.	Hasil laboratorium (ml/mnt/1.73 m <sup>2</sup> )	Numerik

<b>Variabel</b>	<b>Definisi</b>	<b>Cara pengukuran</b>	<b>Skala</b>
<i>Subjective Global Assessment (SGA)</i>	SGA memiliki beberapa penilaian dan sistem skoring. Parameter SGA dijelaskan dalam lampiran. Nilai SGA didapat dari anamnesis dan pemeriksaan fisik, dilakukan oleh 1 pemeriksa yang sama.	Berdasarkan hasil SGA SGA-A = Normal SGA-B = Malnutrisi Ringan-Sedang SGA-C = Malnutrisi Berat	Ordinal
<i>Phase Angle (PA)</i>	Pemeriksaan dilakukan dengan : - Alat BIA MBCA 525 - 8 elektroda - Posisi berbaring	Berdasarkan hasil BIA (°). Klasifikasi berdasarkan hasil pada mesin BIA Rendah = <persentil 5.	Numerik
<i>Fat-Free Mass (FFM)</i>	Pemeriksaan dilakukan dengan : - Alat BIA MBCA 525 - 8 elektrode - Posisi berbaring	Berdasarkan hasil BIA ( %)	Numerik
<i>Fat-Free Mass Index (FFM-I)</i>	Pemeriksaan dilakukan dengan : - Alat BIA MBCA 525 - 8 elektroda - Posisi berbaring	Berdasarkan hasil BIA (kg/m <sup>2</sup> )	Numerik
<i>Skeletal muscle mass (SMM)</i>	Pemeriksaan dilakukan dengan : - Alat BIA MBCA 525 - 8 elektroda - Posisi berbaring	Berdasarkan hasil BIA (kg)	Numerik

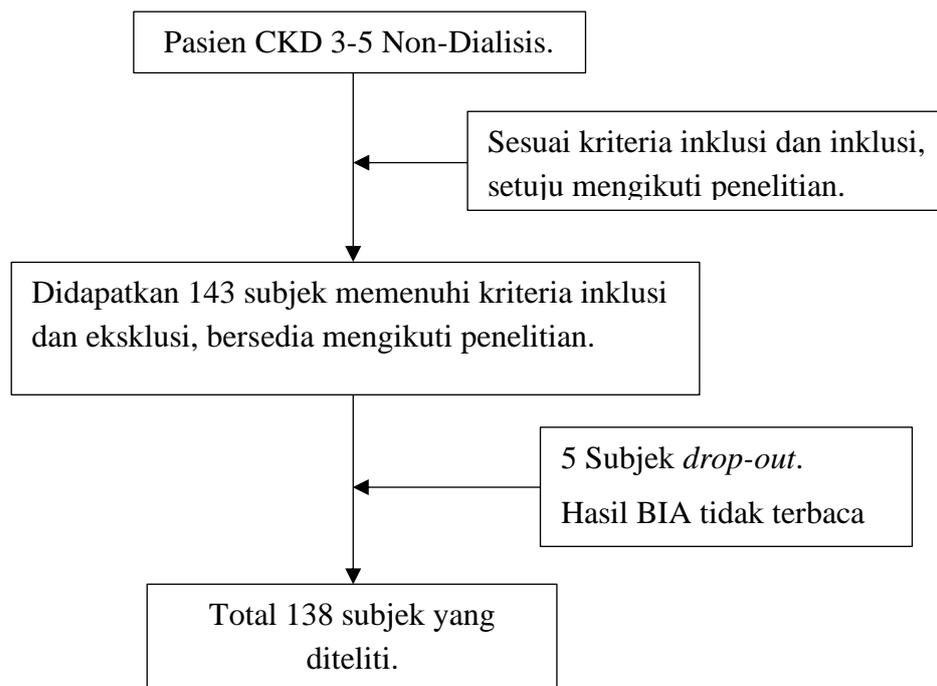
<b>Variabel</b>	<b>Definisi</b>	<b>Cara pengukuran</b>	<b>Skala</b>
<i>Fat Mass</i> (FM)	Pemeriksaan dilakukan dengan : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alat BIA MBCA 525</li> <li>- 8 elektroda</li> <li>- Posisi berbaring</li> </ul>	Berdasarkan hasil BIA (kg) dan ( %)	Numerik
<i>Fat Mass Index</i> (FM-I)	Pemeriksaan dilakukan dengan : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alat BIA MBCA 525</li> <li>- 8 elektroda</li> <li>- Posisi berbaring</li> </ul>	Berdasarkan hasil BIA ( %)	Numerik
<i>Total Body Water</i> (TBW)	Pemeriksaan dilakukan dengan : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alat BIA MBCA 525</li> <li>- 8 elektroda</li> <li>- Posisi berbaring</li> </ul>	Berdasarkan hasil BIA (%)	Numerik
<i>Extracelullar Water</i> (ECW)	Pemeriksaan dilakukan dengan : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alat BIA MBCA 525</li> <li>- 8 elektroda</li> <li>- Posisi berbaring</li> </ul>	Berdasarkan hasil BIA (%)	Numerik
Indeks Edema (ECW/TBW)	Pemeriksaan dilakukan dengan : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alat BIA MBCA 525</li> <li>- 8 elektroda</li> <li>- Posisi berbaring</li> </ul>	Berdasarkan hasil BIA (%)	Numerik

## BAB 4

### HASIL PENELITIAN

#### 4.1 Karakteristik Dasar Subjek

Pengambilan sampel studi ini telah dilakukan secara konsekutif di Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Cipto Mangunkusumo, Rumah Sakit Umum Pusat Fatmawati, dan Rumah Sakit Umum Pusat Persahabatan selama bulan Maret sampai Juli 2023. Sebanyak 143 subjek yang mengikuti penelitian, namun terdapat 5 subjek yang dimasukkan ke dalam kelompok *drop out* karena hasil BIA tidak terbaca. Total didapatkan 138 subjek yang sesuai kriteria inklusi dan eksklusi serta dapat dimasukkan ke dalam penelitian ini (Gambar 4.1).



Gambar 4.1 Alur Seleksi Subjek Penelitian

Data karakteristik penelitian ini dirangkum dalam tabel 4.1 dibawah ini. Data nominal pada tabel tersebut dilaporkan dalam bentuk proporsi dan persentase, sedangkan data numerik dilaporkan dalam bentuk rerata (SD) bila persebaran normal atau median (IQR) bila persebaran tidak normal.

Tabel 4.1 Karakteristik Dasar Subjek Penelitian

Variabel	Luaran, N = 138
<b>Jenis Kelamin</b>	
Perempuan, N(%)	80 (58)
Usia (tahun), median (IQR)	51 (45,5;56,5)
<b>Komorbiditas, n(%)</b>	
Diabetes Melitus tipe 2	78 (56,5)
Hipertensi	111 (80,4)
Penyakit Ginjal Polikistik	8 (5,79)
Glomerulonefritis	4 (2,89)
Berat Badan (kg), rerata (SD)	64,42 (14,13)
Tinggi Badan (cm), median (IQR)	158 (152,5; 163,5)
Lingkar Perut (cm), rerata (SD)	92,01 (13,73)
<b>IMT (n,%)</b>	
Kurus (<18,5 kg/m <sup>2</sup> )	11 (8)
Normal (18,5 – 22,9 kg/m <sup>2</sup> )	31 (22,5)
Overweight (23 – 24,9 kg/m <sup>2</sup> )	23 (16,7)
Obesitas 1 (25 – 29,9 kg/m <sup>2</sup> )	49 (35,5)
Obesitas 2 (≥ 30 kg/m <sup>2</sup> )	24 (17,4)
Tekanan darah sistolik (mmHg), mean(SD)	133,96 (26,08)
Tekanan darah diastolik (mmHg), mean(SD)	77,88 (12,61)
Median eLFG (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ) (IQR)	23,2 (27,4)
<b>Stadium PGK, n(%)</b>	
Stadium 3	49 (35,5)
Stadium 4	46 (33,3)
Stadium 5	43 (31,2)
<b>Status Nutrisi, n(%)</b>	
SGA - A	111 (80,4)
SGA - B	22 (15,9)
SGA - C	5 (3,6)
<b>Komposisi Tubuh Berdasarkan Parameter BIA</b>	
Phase Angle (°), rerata (SD)	5,01 (1,12)
FM (%), median (IQR)	29,8 (20,18;39,43)
FM (Kg), median (IQR)	19,9 (12,92;26,87)
FM - I (Kg/m <sup>2</sup> ), median (IQR)	7,4 (4,4;10,4)
FFM (%), median (IQR)	70,1 (60,35;79,85)
FFM (Kg), rerata (SD)	46,22 (12,57)
FFM- I (kg/m <sup>2</sup> ), rerata (SD)	18,05 (5)
ECW (%), median (IQR)	23,6 (20,7;26,5)
TBW (%), median (IQR)	51,3 (44,18;58,43)
ECW/TBW (%), rerata (SD)	47,34 (3,27)
SM, rerata (SD)	20,28 (6,58)

Subjek penelitian ini didominasi oleh perempuan (58%). Proporsi subjek berdasarkan IMT sesuai dengan temuan median berat badan dan lingkaran perut, yang didominasi kelompok obesitas 1 (35,5%). Bila eLFG dianalisis secara numerik, didapatkan persebaran tidak normal dengan median 23,2 ml/menit.

Hampir semua subjek memiliki hipertensi (80,4%). Namun bila dilihat dari rerata tekanan darah baik sistolik maupun diastolik ditemukan hasil yang cukup terkontrol. Lebih dari separuh pasien memiliki komorbid diabetes melitus tipe 2 (56,2%). Proporsi penyakit ginjal polikistik dan glomerulonephritis hanya didapatkan minimal.

Analisis status gizi berdasarkan SGA memperlihatkan sebagian besar pasien tidak memiliki malnutrisi (SGA-A). Proporsi malnutrisi ringan sedang dan berat masing-masing 15,9% dan 3,6%.

#### 4.2 Profil Phase Angle antar Stadium PGK

Luaran utama penelitian ini adalah profil PA pada masing-masing stadium PGK. Derajat PGK dibagi menjadi stadium 3, 4, dan 5. Pada tabel 4.2. di bawah terlihat nilai PA pada setiap stadium PGK memiliki persebaran yang normal. Selain itu, terdapat tren penurunan phase angle antara stadium 3 dengan stadium 4 dan 5 seiring peningkatan stadium PGK walaupun tidak berbeda bermakna ( $p=0,072$ ).

Tabel 4.2 Nilai *phase angle* antar stadium PGK, dibagi menurut kelompok ada tidaknya DM

Stadium PGK	Keseluruhan	DM	Non-DM
Stadium 3, rerata (SD)	5,31 (0,983)	5,37 (0,69)	5,28 (1,08)
Stadium 4, rerata (SD)	4,84 (1,26)	4,37 (1,37)	5,12 (1,14)
Stadium 5, rerata (SD)	4,85 (1,08)	4,29 (0,95)	5,21 (1,01)

Nilai PA juga dilihat antar sub grup DM dan Non DM. Rerata PA pada grup DM adalah 4,62 (SD 1,14), sedangkan pada grup non DM 5,2 (SD 1,07). Pada uji T didapatkan nilai  $p$  0,003. Selain itu dilakukan analisis perbedaan PA berdasarkan stadium PGK pada masing-masing subgrup DM. Pada grup DM didapatkan nilai PA semakin menurun seiring peningkatan stadium dan nilai  $p$  dari uji Anova 0,017.

Pada uji *post-hoc* subgrup DM didapatkan perbedaan PA yang bermakna antara grup PGK stadium 3 dengan 5 saja.

Pada subgrup Non-DM tidak didapatkan pola PA seiring peningkatan stadium PGK. Selain itu pada uji Anova didapatkan nilai PA antar grup PGK pada subjek non DM memiliki nilai  $p$  0,839.

### 4.3 Hasil Tambahan

#### 4.3.1 Perbedaan Berat Badan dan IMT antar stadium PGK

Pada tabel 4.3. dibawah ini terlihat tren penurunan berat badan dan IMT seiring dengan meningkatnya stadium PGK, namun tidak didapatkan perbedaan bermakna dengan nilai  $p$  0,86 dan 0,226 pada masing-masing berat badan dan IMT antar stadium PGK.

Tabel 4.3 Berat Badan dan IMT antar stadium PGK

Variabel dependen	Hasil
Berat Badan, kg, rerata(SD)	
Stadium 3	67,93 (15,2)
Stadium 4	63,14 (13,44)
Stadium 5	61,77 (13,21)
IMT, kg/m <sup>2</sup> , rerata(SD)	
Stadium 3	26,49 (5,32)
Stadium 4	24,98 (4,38)
Stadium 5	24,92 (5,17)

\*Nilai  $p$  (one-way Anova) BB= 0,86 dan IMT=0,226.

#### 4.3.2 FM dan FFM antar stadium PGK

Pada tabel 4.4 tampak profil FM dan FM-I mengalami penurunan dengan perbedaan yang bermakna seiring dengan semakin meningkatnya stadium PGK.

Tabel 4.4 FM dan FM-I antar stadium PGK

<b>Stadium</b>	<b>FM (%)</b>
Stadium 3, median(IQR)	33,7 (12)
Stadium 4, rerata (SD)	26,7 (13,79)
Stadium 5, rerata (SD)	25,19 (14,51)
<b>FM (kg)</b>	
Stadium 3, rerata (SD)	46,18 (10,08)
Stadium 4, rerata (SD)	47,48 (15,01)
Stadium 5, rerata (SD)	44,92 (12,32)
<b>FM- I (kg/m<sup>2</sup>)</b>	
Stadium 3, rerata (SD)	8,69 (3,96)
Stadium 4, rerata (SD)	6,93 (4,02)
Stadium 5, median(IQR)	6,3 (5,6)

\*Nilai p (kruskal wallis) FM(%) = 0,053 dan FM-I = 0,038. Nilai p (one way anova) FM(kg) = 0,003.

Setelah dilakukan uji *post-hoc* (lampiran 1) didapatkan adanya perbedaan bermakna pada FM (kg) dan FM-I antara stadium 3 dengan stadium 4 dan 5, namun tidak ada perbedaan bermakna antara stadium 4 dengan stadium 5.

Sedangkan profil FFM dan FFM-I pada tabel 4.5 tampak adanya tren peningkatan seiring dengan meningkatnya stadium PGK, namun tidak didapatkan perbedaan bermakna antar stadium PGK.

Tabel 4.5 FFM dan FFM-I antar stadium PGK

<b>Stadium</b>	<b>FFM (%), median (IQR)</b>
Stadium 3	66,3 (12)
Stadium 4	72,74 (14,39)
Stadium 5	74,82 (14,5)
<b>FFM-I (kg/m<sup>2</sup>), median(IQR)</b>	
Stadium 3	17,79 (3,07)
Stadium 4	17 (5,17)
Stadium 5	18,34 (3,99)

\*Nilai p (Kruskal wallis) FFM = 0,066, FFM-I = 0,972

Untuk melihat penyebab tren FFM yang cenderung naik dengan meningkatnya stadium, kami menambahkan parameter *skeletal muscle mass* (SMM) pada tabel 4.6. Terlihat bahwa tidak ada perubahan SMM antar stadium atau cenderung stagnan sehingga kemungkinan SMM tidak memengaruhi peningkatan FFM.

Tabel 4.6 *Skeletal Muscle Mass* (SMM) antar stadium PGK.

	SMM (kg)
Stadium 3, rerata (SD)	20,58 (6,25)
Stadium 4, rerata (SD)	20,04 (7,3)
Stadium 5, rerata (SD)	20,18 (6,29)

\*Nilai p (*one-way anova*)=0,918

#### 4.3.3 Profil ECW, TBW, dan EBW/TBW (Indeks Edema) antar stadium PGK

Profil cairan ekstraseluler antar stadium PGK disajikan pada tabel 4.7. Tampak adanya peningkatan ECW yang bermakna seiring dengan peningkatan stadium PGK.

Tabel 4.7 ECW antar stadium PGK

Stadium	ECW
Stadium 3, median(IQR)	22,7 (4,35)
Stadium 4, median(IQR)	23,9 (6,63)
Stadium 5, mean (SD)	26,63 (5,44)

\*Nilai p (Kruskal wallis) = 0,001.

Selanjutnya dilakukan uji *post-hoc* (lampiran 2) didapatkan adanya perbedaan bermakna antara stadium 3 dengan stadium 4, dan antara stadium 3 dengan stadium 5. Namun, tidak ada perbedaan bermakna antara stadium 4 dan 5.

Tabel 4.8 memperlihatkan hasil total cairan tubuh yang semakin meningkat berdasarkan stadium PGK dengan perbedaan yang bermakna. Selanjutnya dilakukan uji *post-hoc* antar subgroup (lampiran 2) didapatkan perbedaan bermakna antara stadium 3 dengan stadium 5. Namun tidak ada perbedaan yang bermakna antara stadium 3 dan 4, serta antara stadium 4 dan 5.

Tabel 4.8 TBW antar stadium PGK

Stadium	TBW
Stadium 3, median(IQR)	48,6 (8,86)
Stadium 4, median(IQR)	50,55 (15,45)
Stadium 5, rerata (SD)	55,01 (10,09)

\*Nilai p (Kruskal wallis) = 0,031.

Tabel 4.9 menunjukkan adanya tren peningkatan indeks edema berdasarkan ECW/TBW yang berbanding lurus dengan stadium PGK, namun tidak didapatkan perbedaan bermakna.

Tabel 4.9 Indeks edema (ECW/TBW)

Stadium	ECW/TBW	P (one-way anova)
Stadium 3, mean (SD)	46,59 (3,05)	0,137
Stadium 4, mean (SD)	47,59 (3,53)	
Stadium 5, mean (SD)	47,87 (3,11)	

\*Nilai p (one-way anova) = 0,137.

#### 4.4.4. Proporsi malnutrisi berdasarkan SGA dan proporsi *phase angle* antar stadium PGK.

Tabel dibawah ini menunjukkan bahwa pada stadium 3 terdapat malnutrisi ringan dan sedang-berat berdasarkan SGA masing-masing hanya sebesar 6%, sedangkan bila dibandingkan dengan kondisi *phase angle* yang tidak normal berdasarkan interpretasi mesin BIA (kurang dari persentil 5) didapatkan sebesar 53%. Begitu juga pada stadium 4 didapatkan malnutrisi ringan dan sedang-berat berdasarkan SGA masing-masing sebesar 22% dan 2%, namun apabila dibandingkan dengan kondisi *phase angle* yang tidak normal didapatkan sebesar 65%. Hal ini juga tampak tidak jauh berbeda pada stadium 5 yaitu berdasarkan SGA masing-masing sebesar 21% dan 2%, tetapi berdasarkan *phase angle* sebesar 62%.

Tabel 4.10 Proporsi malnutrisi berdasarkan SGA pada masing-masing stadium PGK.

	SGA-A	SGA-B	SGA-C
Stadium 3	43/49 (88%)	3/49 (6%)	3/49 (6%)
Stadium 4	35/46 (76%)	10/46 (22%)	1/46 (2%)
Stadium 5	33/43 (77%)	9/43 (21%)	1/43 (2%)

Tabel 4.11 Proporsi *phase angle* rendah berdasarkan alat BIA pada masing-masing stadium PGK.

	<i>Phase angle</i> tidak normal
Stadium 3	26/49 (53%)
Stadium 4	30/46 (65%)
Stadium 5	27/43 (62%)

## BAB 5

### DISKUSI

#### 5.1 Profil Subjek dan Data Dasar

Pada studi ini didapatkan 138 subjek dengan PGK non-dialisis stadium 3 sampai 5 dari RSUPN Cipto Mangunkusumo, RSUP Fatmawati, dan RSUP Persahabatan. Proporsi derajat PGK yang diperoleh antar derajat relatif seimbang, namun perbandingan data tersebut dengan data nasional sulit untuk dilakukan. Indonesia telah memiliki data mengenai gagal ginjal oleh Perhimpunan Nefrologi Indonesia (Pernefri), namun data yang diperoleh hanya pada pasien gagal ginjal tahap akhir yang menjalani terapi pengganti ginjal.<sup>42</sup> Data dari Direktorat Penyakit Tidak Menular Kementerian Kesehatan Indonesia juga tidak melaporkan data pasien PGK non-dialisis. Pada buku Pedoman Manajemen Penyakit Tidak Menular hanya dilaporkan bahwa prevalensi penyakit ginjal kronis di Indonesia adalah 3,8 per mil.<sup>43</sup>

Berdasarkan demografi, data terdekat yang dapat dijadikan perbandingan penelitian ini adalah data dari *Indonesian Renal Registry (IRR)*, meskipun data ini hanya melaporkan subjek gagal ginjal dengan terapi pengganti ginjal. Data IRR 2018 menunjukkan jenis kelamin pasien PGK didominasi pria (proporsi 57%). Hasil tersebut berkebalikan bila dibandingkan dengan penelitian ini, yaitu proporsi perempuan 58%. Kemungkinan penyebab perbedaan tersebut selain perbedaan stadium PGK, adalah lebih bervariasinya sumber data IRR yang tidak hanya meliputi rumah sakit tersier. Kemungkinan penyebab lain adalah metode sampling studi ini yang menggunakan *non-random sampling*.<sup>43</sup>

Komorbiditas yang diteliti dalam penelitian ini adalah diabetes melitus tipe 2, hipertensi, penyakit ginjal polikistik, dan glomerulonephritis. Proporsi penyakit tersebut dalam penelitian ini secara berurutan sebesar 56,5 %; 80,4%; 5,79%; dan 2,89%. Menurut IRR 2018 proporsi penyakit tersebut secara berurutan adalah 26%, 38%, 10%, dan 1%. Penelitian ini menunjukkan proporsi DM tipe 2, hipertensi, dan penyakit ginjal polikistik yang lebih tinggi dibandingkan data IRR 2018, sedangkan glomerulonephritis lebih rendah. Kemungkinan penyebab DM tipe 2, hipertensi, dan penyakit ginjal polikistik yang lebih tinggi dalam penelitian ini adalah status RSCM, RS Fatmawati

dan RS Persahabatan yang merupakan rumah sakit rujukan tersier, sehingga pasien memiliki kasus kompleks atau banyak komorbiditas. Alternatif penyebab lainnya adalah perbedaan waktu. Masih ada kemungkinan data dari IRR 2018 tersebut sudah berubah saat ini, namun data IRR 2023 hingga saat ini belum dipublikasikan.<sup>42</sup>

Studi ini mendapatkan proporsi gizi baik berdasarkan SGA sebesar 80,4%. Perbandingan langsung sulit dilakukan dengan data IRR 2018. Selain hanya melaporkan pasien dengan PGK yang menjalani terapi pengganti ginjal, laporan tersebut melaporkan status nutrisi berdasarkan kadar albumin serum. Data IRR 2018 menunjukkan bahwa 53% pasien dialisis memiliki kadar albumin di atas 3,5 gram/dl. Hipoalbuminemia merupakan salah satu komponen dari kriteria diagnosis PEW yang diajukan oleh Fouque dkk.<sup>28</sup> Kriteria tersebut meliputi empat *domain*, yaitu kimia serum, massa tubuh, massa otot, dan asupan makan. Sedangkan data IRR 2018 tidak melaporkan kriteria diagnosis PEW selain albumin.<sup>43</sup>

Untuk membandingkan data dasar penelitian ini dengan kelompok PGK yang lebih setara (PGK stadium 3-5), diperoleh data potong lintang pada tahun 2012 di sebuah rumah sakit tersier di Ghana oleh Amoako dkk.<sup>44</sup> yang menunjukkan proporsi jenis kelamin yang didominasi pria, atau berkebalikan dengan penelitian ini. Sebagian besar PGK meliputi stadium 4 atau 5 (84 persen). Di antara semua subjek hanya 4,3% pasien yang menjalani dialisis. Usia rerata subjek pada penelitian tersebut adalah 43,7 tahun, sedangkan median usia di penelitian ini adalah 51 tahun. Terdapat perbedaan pola penyebab penyakit ginjal pada penelitian tersebut, tiga teratas berupa glomerulonephritis (33%), diabetes melitus (22%) dan hipertensi (21%). Penelitian tersebut tidak melaporkan status nutrisi.<sup>44</sup>

Studi profil pasien PGK di Nigeria dilakukan oleh Fasipe dkk.<sup>45</sup> Studi tersebut melibatkan 123 pasien dan didominasi pria. Rerata usia subjek penelitian tersebut 53,8 tahun, tidak jauh berbeda dengan penelitian ini. Komorbiditas yang paling sering ditemukan pada studi Fasipe dkk. adalah hipertensi (83,7 %), diabetes melitus (31,7%), obesitas (19,51%), dan gagal jantung (8,9%).<sup>45</sup>

Tidak dapat dielakkan adanya perbedaan demografi yang mungkin juga menyebabkan perbedaan berbagai karakteristik klinis pasien PGK. Akan tetapi karena belum adanya data yang merangkum secara umum sehingga sulit untuk menyimpulkan berbagai perbedaan tersebut. Penelitian oleh Ng dkk.<sup>46</sup> merangkum berbagai registri

pasien gagal ginjal yang ada di seluruh dunia. Didapatkan variasi jenis dan sistematika pelaporan. Selain itu terdapat variasi cakupan registri, seperti tingkat nasional dan regional. Laporan oleh Ng dkk. sendiri juga tidak menyatukan keseluruhan data dengan meta-analisis. Oleh sebab itu masih sulit untuk disimpulkan perbedaan karakteristik antar studi tersebut.<sup>46</sup>

## 5.2 Malnutrisi pada PGK

Dua parameter nutrisi yang diteliti pada studi ini, yaitu IMT dan SGA. Berdasarkan IMT, studi ini mendapatkan subjek dengan kategori sebanyak 22,5 persen. Berdasarkan SGA, didapatkan 80,4 persen subjek dengan status gizi normal. Dibandingkan dengan studi lainnya terdapat variasi dalam mendefinisikan malnutrisi. Pedoman penanganan nutrisi pada pasien penyakit ginjal kronik di Indonesia dan panduan praktik klinis oleh Wright dkk.<sup>14</sup> tidak menyebutkan definisi malnutrisi yang spesifik. Akan tetapi yang menjadi salah satu fokus tatalaksana kedua pedoman tersebut adalah malnutrisi energi dan protein, sebagaimana penelitian ini.<sup>14,47,48</sup>

Dari berbagai studi yang ada didapatkan variasi proporsi malnutrisi pada PGK, berkisar 38,5 sampai 46,7 persen. Kemungkinan penyebabnya adalah bervariasinya kriteria malnutrisi yang digunakan. Contoh kriteria yang digunakan oleh studi lain adalah IMT, albumin, kadar kolestrol, SGA, *malnutrition inflammation score* (MIS), dan *mini nutritional assessment* (MNA). Malnutrisi pada studi ini menggunakan SGA, dengan proporsi 19,6 persen. Studi ini sendiri tidak melihat etiologi malnutrisi secara menyeluruh. Selain perbedaan definisi di atas, hal tersebut yang mungkin menjelaskan perbedaan proporsi antar penelitian.<sup>14,45-48</sup>

Pola malnutrisi pada PGK juga beragam, contohnya adanya perbedaan antara *protein energy malnutrition* (PEM) dan *protein energy wasting*. Pada PEW didapatkan penurunan massa protein, lemak, dan kadar albumin. Sebaliknya pada PEM dapat terjadi atau tidak. Dengan demikian karakteristik komposisi tubuh pasien akan dibahas pada subbab selanjutnya.<sup>14,45-48</sup>

Studi ini tidak sepenuhnya menganalisis malnutrisi, yang digambarkan dengan SGA, dengan berbagai kondisi komorbid maupun etiologi PGK yang juga mungkin menyebabkan malnutrisi. Komorbiditas yang kami teliti antara lain DM tipe 2 dan hipertensi yang keduanya akan dibahas pada subbab selanjutnya. Namun juga terdapat

berbagai diagnosis yang jarang ditemukan namun ada pada subjek kami yang tidak termasuk dalam target analisis studi kami, dengan demikian beberapa kemungkinan interaksi atau perancu mungkin akan terlewat.

### 5.3 Profil *Phase Angle*

Luaran utama penelitian ini adalah profil *Phase Angle* (PA) antar stadium PGK, yang tidak menunjukkan tren tertentu seiring peningkatan stadium PGK. Median PA pada studi ini berdasarkan stadium secara berturut-turut dari stadium 3 sampai 5 adalah 5,31; 4,84; 4,85. Nilai kemaknaan pada uji Anova adalah 0,072. Dengan demikian perbedaan yang ada tidak bermakna secara statistik.

Studi lain melaporkan nilai rerata PA pada kelompok PGK non-dialisis, hemodialisis, dialisis peritoneal, dan transplantasi ginjal dengan jenis kelamin pria secara berurutan adalah 6,19; 6,34; 6,17; dan 6,30. Sedangkan pada wanita, rerata PA kelompok non-dialisis, hemodialisis, dialisis peritoneal, dan transplantasi ginjal secara berurutan adalah 5,64; 5,46; 5,6; dan 5,5. Studi kedua oleh Wang dkk.<sup>49</sup> melaporkan nilai rerata PA sebelum dialisis pada penelitian tersebut adalah 6,9 (95%CI 6,5; 7,2). Studi oleh Bhat dkk.<sup>50</sup> melihat perbedaan komposisi tubuh pada pasien PGK tanpa dialisis. Didapatkan rerata PA pada PGK awal 4,9 sedangkan PGK akhir 4,3 (nilai p 0,02). Dengan demikian penelitian tersebut menunjukkan hasil perbedaan bermakna PA pada PGK stadium awal dan akhir, yang berbeda dengan penelitian ini. Kemungkinan perbedaan hasil penelitian ini dengan Bhat dikarenakan: (1) perbedaan klasifikasi grup PGK; (2) median usia sampel Bhat dkk. lebih tinggi (57,8 vs 51); (3) Kemungkinan perbedaan komorbiditas, Bhat dkk. tidak melaporkan penyakit ginjal polikistik dan glomerulonephritis; (4) jumlah sampel yang jauh berbeda (40 vs 138 orang).<sup>49-51</sup>

PA hingga saat ini dianggap merupakan salah satu penanda kesehatan selular. Akan tetapi banyak faktor dan penyakit yang dapat berhubungan dengan penurunan PA. Salah satunya kerusakan atau kematian sel dapat menurunkan PA. Kondisi inflamasi kronis, obesitas, HIV, kanker, dialisis kronik, dan beberapa penyakit kronis lainnya berhubungan dengan PA yang lebih rendah. Selain adanya kondisi patologis tersebut, beberapa variasi demografis seperti usia dan jenis kelamin juga mempengaruhi PA. Penyakit kronis pada penelitian ini antara lain diabetes, hipertensi, glomerulonephritis,

dan penyakit ginjal polikistik. Dengan demikian kemungkinan terdapat perancu akibat komorbiditas tersebut.<sup>37,38</sup>

Pada lebih dari sebagian subjek terdapat komorbid yang meningkatkan inflamasi, seperti DM. Inflamasi subklinis sebaiknya dinilai dari pemeriksaan penunjang. Penelitian ini sendiri tidak menilai penanda inflamasi, sehingga mungkin saja terdapat variasi inflamasi yang dapat memengaruhi hasil. Atas dasar itu maka selanjutnya dilakukan analisis subjek ke dalam subgrup berdasarkan ada tidaknya DM tipe 2. Pada hasil uji subgrup tersebut didapatkan perbedaan bermakna PA antar grup PGK pada pasien DM. Setelah dilihat lebih jauh pada uji *post hoc* (lampiran 3), didapatkan perbedaan bermakna hanya pada pasien PGK stadium 3 dan 5 saja. Beberapa studi menunjukkan PA yang buruk dapat berhubungan dengan kadar gula darah yang buruk.<sup>14,45-48</sup>

Penelitian oleh Dittmar dkk.<sup>52</sup> menilai *phase angle* didapatkan bahwa PA pasien DM lebih rendah dibandingkan yang tidak, baik pada pria maupun wanita. Pada penelitian Kaur dkk.<sup>53</sup> juga diperoleh nilai PA yang lebih rendah pada pasien DM dan bermakna secara statistik (5,6 vs 6,3). Pada studi ini didapatkan rerata PA pada grup DM adalah 4,62 (SD 1,14), sedangkan pada grup non DM 5,2 (SD 1,07). Perbedaan antar grup tersebut sesuai dengan penelitian lainnya, dan angka yang didapatkan pada penelitian ini masih mendekati nilai kedua studi tersebut. Namun hingga saat ini belum ada penelitian yang menilai PA secara spesifik pada PGK dengan DM.<sup>52,53</sup>

PA juga dapat berhubungan dengan profil BIA lainnya selain jumlah air di tubuh. Perubahan komposisi tubuh yang dapat menurunkan PA adalah peningkatan hidrasi jaringan, abnormalitas permeabilitas sel, serta peningkatan massa lemak atau obesitas. Studi oleh Marra dkk. menunjukkan bahwa PA berkorelasi positif bermakna dengan berat badan, IMT, FFM, dan FM. Pada studi ini menunjukkan FM yang menurun seiring peningkatan stadium PGK, namun ECW dan TBW meningkat. Disimpulkan terdapat penurunan massa lemak dan peningkatan cairan pada studi ini. Berdasarkan hasil tersebut seharusnya menunjukkan penurunan PA, namun pada studi ini tidak ditemukan penurunan yang bermakna. Tidak bermaknanya penurunan PA dapat juga disebabkan karena peningkatan jumlah cairan tubuh (TBW dan ECW) dan indeks edema (ECW/TBW) pada PGK stadium 4 dan 5, sehingga profil PA pada kedua

stadium tersebut hampir sama. Kemungkinan lain adalah akibat tidak berubahnya massa otot pada setiap stadium PGK.<sup>36,39</sup>

PA mengukur perbedaan reaktan/konduktansi dengan resistensi membran sel. Secara umum PA dipakai untuk melihat integritas membran sel, sebaliknya nilai PA menjadi menurun apabila ada kecenderungan disintegrasi membran sel. Selain dipengaruhi oleh membran sel PA juga dipengaruhi oleh komposisi tubuh karena berbagai jenis komposisi tubuh memiliki konduktansi yang berbeda. Otot dan air secara umum memiliki konduktansi yang baik, sedangkan lemak memiliki sifat resistensi. Studi oleh Brunani dkk.<sup>54</sup> menunjukkan pola bahwa semakin tinggi IMT seseorang maka semakin rendah reaktansinya dan semakin tinggi resistensi tubuh seseorang. Pola tersebut sesuai dengan teori bahwa lemak bersifat resistensi dan semakin tinggi IMT maka semakin tinggi massa lemak seseorang.<sup>52-54</sup>

Kemungkinan penyebab tidak adanya perbedaan bermakna PA antar stadium PGK pada studi ini adalah karena populasi pada penelitian ini mayoritas obesitas sehingga hasil PA terkesan tidak berubah karena komposisi tubuh utamanya massa otot masih baik. Hal ini mendukung hipotesis *reverse epidemiology* obesitas pada PGK. Obesitas diketahui sebagai salah satu faktor risiko PGK, namun pada pasien PGK dengan obesitas memiliki luaran dan harapan hidup yang lebih baik dibandingkan yang memiliki berat badan rendah. Diperkirakan penjelasannya adalah pasien dengan obesitas memiliki cadangan lemak dan nutrisi yang lebih tinggi. Selain itu kebanyakan pada pasien yang obesitas juga memiliki massa otot yang relatif lebih tinggi dibandingkan yang memiliki IMT rendah. Dengan demikian efek IMT tinggi pada pasien PGK bersifat protektif. Pada studi ini didapatkan kebanyakan pasien PGK non-dialisis memiliki IMT berlebih (69,5 persen subjek memiliki IMT lebih dari normal). Dengan demikian kemungkinan sebagian besar pasien masih dalam status nutrisi yang baik dan cenderung homogen. Status gizi sebagian besar baik tersebut mungkin menyebabkan tidak adanya perbedaan PA yang bermakna antar derajat PGK pada studi ini. Sebagian besar subjek pada studi ini juga masih memiliki diuresis yang baik sehingga mungkin fungsi ginjal belum begitu buruk dan dengan demikian komposisi tubuh belum berubah ekstrim pada PGK dengan dialisis.<sup>63</sup>

Dengan seluruh analisis tersebut diatas menjelaskan bahwa PA yang tidak berbeda bermakna seiring dengan peningkatan PGK dikarenakan oleh 1) Tidak adanya

perubahan massa otot dan FFM, karena seluruh subjek masih aktif bergerak, mayoritas status nutrisi baik, dan mayoritas PGK belum memerlukan TPG, 2) ECW/TBW yang tidak berbeda bermakna karena ECW dan TBW keduanya mengalami peningkatan sehingga sebanding, yang menggambarkan adanya edema subklinis, 3) Dari hasil analisis SGA perstadium dengan *Chi Square* (lampiran 4) juga tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antar stadium. 4) Kemungkinan subjek homogen ke arah gizi baik.

#### **5.4 Profil *Phase Angle* Pada PGK Dengan Malnutrisi**

Saat ini kebanyakan studi penggunaan PA sebagai parameter malnutrisi dilakukan pada pasien PGK dengan terapi pengganti ginjal. Studi-studi tersebut menunjukkan PA memiliki AUC 0,712 – 0,718 untuk memprediksi kerentanan dan malnutrisi energi protein. Studi yang spesifik melihat performa BIA pada pasien predialisis dilakukan oleh Ryu dkk. Studi tersebut menggunakan desain potong lintang. Akan tetapi studi tersebut hanya menggunakan subjek PGK akibat penyakit ginjal polikistik autosomal dominan. Antar grup berdasarkan SGA tersebut terdapat tren penurunan yang bermakna secara statistik dalam karakteristik dasar fungsi ginjal, berat badan, tinggi badan, IMT, dan hemoglobin. Akan tetapi usia menunjukkan pola yang sebaliknya. Hasil PA antar grup di studi tersebut tidak menunjukkan perbedaan bermakna. Hasil ini berlawanan dengan studi kami. Kemungkinan perbedaan temuan disebabkan perbedaan populasi yang mana studi kami menggunakan pasien PGK non-dialisis disebabkan berbagai etiologik, sedangkan Ryu dkk. hanya pada penyakit ginjal polikistik.<sup>55-58</sup>

Pada studi ini juga melihat perbedaan status gizi berdasarkan SGA dengan stadium PGK (lampiran 4). SGA dibagi menjadi malnutrisi (B dan C) dan non-malnutrisi (A). Pada hasil uji *Chi square* didapatkan tidak ada perbedaan bermakna malnutrisi antar stadium PGK di studi kami. Mungkin hal tersebut juga menjelaskan mengapa PA pada studi kami tidak memiliki perbedaan bermakna antar stadium PGK.

#### **5.5 Profil BIA Lainnya**

Studi ini juga mendapatkan data BIA lainnya dari subjek penelitian. Didapatkan perbedaan bermakna FM(kg), FM-I(kg/m<sup>2</sup>), ECW, dan TBW antar stadium PGK. Uji

*post-hoc* mendapatkan perbedaan bermakna FM, ECW, dan FM-I antara stadium 3 dengan 4 dan 5, namun tidak antara 4 dan 5, sedangkan untuk TBW hanya berbeda bermakna antara stadium 3 dengan 5. Dari hasil tersebut didapatkan FM dan FM-I yang lebih rendah pada stadium 5, namun ECW dan TBW yang lebih tinggi pada stadium 5. Dengan demikian disimpulkan seiring peningkatan stadium, komposisi pasien mengalami peningkatan proporsi cairan total dan ekstraseluler serta penurunan massa lemak.

### 5.5.1 Profil Cairan (ECW, TBW, ECW/TBW)

Pasien PGK rentan untuk mengalami penumpukan cairan. Seiring peningkatan stadium semakin mungkin terjadi penurunan urin *output* sehingga kejadian edema semakin meningkat. Studi ini menunjukkan peningkatan ECW dan TBW yang bermakna secara statistik seiring peningkatan stadium PGK. Hasil tersebut sesuai dengan patofisiologi penumpukan cairan seiring penurunan fungsi ginjal. Rasio ECW/TBW di penelitian ini tidak menunjukkan perbedaan bermakna dikarenakan peningkatan ECW dan TBW yang sebanding.

Patofisiologi menyeluruh edema dapat dilihat dari rumus gaya Starling. Perpindahan cairan dari kapiler ke intersisial dipengaruhi hasil kali permeabilitas pembuluh darah dengan gaya Starling tersebut. Gaya Starling merupakan penjumlahan tekanan onkotik intravaskular dan intersisial dengan tekanan hidrostatik intravaskular dan interstitial. Tekanan yang menimbulkan perpindahan cairan dari intravaskular ke intersisial adalah tekanan hidrostatik kapiler dan onkotik intersisial. Pasien dengan PGK memiliki penurunan filtrasi cairan di ginjal, dengan demikian dapat terjadi retensi cairan. Retensi cairan tersebut meningkatkan volume intravaskular, dengan demikian tekanan hidrostatik intravaskular meningkat dan resiko edema meningkat.<sup>58-61</sup>

Profil peningkatan cairan tubuh pada studi ini menunjukkan peningkatan bersama antara ECW dan TBW, tanpa adanya peningkatan proporsi ECW/TBW yang bermakna. Dengan demikian proporsi cairan intra dan ekstra seluler relatif sama. Perpindahan cairan antara kedua kompartemen tersebut dipengaruhi oleh integritas membran yang baik, pompa NaK ATPase, serta perbedaan osmolaritas antara intra dan ekstra seluler. Karena kedua kompartemen sama-sama edema di studi ini, kemungkinan

penyebabnya adalah *overload*. Peningkatan cairan intravaskular akan diteruskan ke intersisial, lalu ke intraseluler.<sup>58-61</sup>

### 5.5.2 Profil Massa Otot

Pada studi ini tidak ditemukan perbedaan bermakna massa otot (SMM) antar stadium PGK. Hasil ini tidak sesuai dengan penelitian lainnya. Penelitian oleh Kitthiskhulnam dkk. melihat komposisi tubuh antar stadium PGK. Hasil penelitian tersebut adalah seiring penurunan fungsi ginjal didapatkan peningkatan proporsi pasien dengan obesitas sentral, peningkatan massa lemak, serta penurunan massa otot. Penelitian oleh Kumala dkk. juga melihat komposisi lemak pada pasien PGK non-dialisis. Hasil penelitian tersebut tidak didapatkan perbedaan bermakna FFM, FM, FM-I, persentase FM, dan ECW/TBW antar stadium 3,4, dan 5.<sup>57,62</sup>

Penelitian sebelumnya menunjukkan patofisiologi penurunan massa otot pada PGK bersifat multifaktorial. Secara umum patofisiologi yang ada dapat dibagi menjadi penurunan sintesis protein otot dan peningkatan degradasi protein otot. Penurunan sintesis protein otot pada PGK dapat terjadi karena kehilangan asam amino ke dialisat pada setiap sesi hemodialisis, gaya hidup tidak aktif, penuaan, perubahan hormon (penurunan testosteron, hormon pertumbuhan, atau resistensi insulin), dan penurunan nafsu makan. Peningkatan degradasi protein pada PGK dapat terjadi karena inflamasi sistemik (yang dapat disebabkan oleh penuaan, obesitas, atau resistensi insulin), asidosis metabolik, defisiensi vitamin D, dan stress oksidatif.<sup>63,64</sup>

Tidak ditemukan penurunan bermakna massa otot antar stadium pada studi ini dikarenakan subjek masih aktif bergerak, sebagian besar memiliki status nutrisi yang baik, serta pada studi ini PGK mayoritas belum sampai pada tahap paling akhir (memerlukan terapi pengganti ginjal).

### 5.5.3 Profil Massa Lemak

Pada studi ini didapatkan tren penurunan FM dan FMI seiring peningkatan stadium PGK. Hasil ini sesuai dengan teori atau penemuan pada studi lain. Kebanyakan studi menunjukkan peningkatan massa lemak seiring penurunan stadium fungsi ginjal. Akan tetapi terdapat temuan berbeda dari studi Kim dkk. yang menunjukkan hal sebaliknya. Dari patofisiologi yang telah diketahui penurunan massa lemak pada pasien PGK adalah adanya malnutrisi energi protein atau kaheksia. Efek PGK pada massa

lemak saat ini dapat meningkat atau menurun. Diperkirakan perubahan massa lemak juga dipengaruhi oleh perubahan massa otot, yaitu penurunan massa otot diikuti peningkatan massa lemak.<sup>59,63,64</sup>

Tidak dapat diprediksinya perubahan lemak pada PGK juga terlihat pada efek obesitas terhadap mortalitas PGK. Obesitas merupakan faktor resiko PGK, akan tetapi apabila PGK sudah terjadi pasien dengan obesitas memiliki faktor protektif terhadap mortalitas dibandingkan gizi kurang, atau disebut paradoks obesitas. Subjek pada studi ini didapatkan sebagian besar pasien memiliki SGA baik (status gizi baik), dengan demikian seharusnya massa otot baik dan massa lemak baik atau lebih. Sebagian besar subjek memiliki berat badan lebih, namun ketidak cocokannya adalah adanya penurunan FM dan FMI. Kemungkinan besar perbedaan tersebut terjadi karena peningkatan massa cairan tubuh (ECW dan TBW), sehingga meskipun memiliki berat badan lebih sebagian besar peningkatannya akibat peningkatan cairan tubuh. Perbandingan dari literatur yang ada dan hasil studi ini masih sulit menyimpulkan perubahan massa lemak yang seharusnya terjadi.<sup>59,63-65</sup>

#### **5.5.4 Profil Massa Bebas Lemak**

FFM merupakan massa bebas lemak, yaitu terdiri dari cairan tubuh, massa otot, dan massa tulang. Sebagaimana yang telah disebutkan di atas, pasien PGK rentan untuk mengalami penurunan massa otot, sedangkan massa cairan tubuh meningkat. Pada studi ini tidak ditemukan perbedaan bermakna FFM dan FFM-I antar stadium PGK. Kemungkinan penyebabnya adalah adanya peningkatan massa cairan yang saling mengimbangi penurunan massa otot. Bila kedua perubahan tersebut seimbang maka dapat saja tidak terjadi perubahan massa bebas lemak. FFM merupakan salah satu parameter untuk mengukur massa otot. Dengan demikian perlu diperhatikan bahwa FFM memiliki akurasi yang lebih rendah dibandingkan pengukuran SMM secara langsung. Kelebihan pengukuran FFM adalah biasanya memerlukan biaya dan teknik yang lebih mudah.<sup>66</sup>

Dari hasil studi ini tidak ditemukan perbedaan bermakna SMM. Selain itu studi ini juga tidak mengukur massa tulang. Kedua faktor tersebut kemungkinan menyebabkan tidak adanya perbedaan bermakna FFM dan FFM-I pada studi ini.

## 5.6 Kelebihan dan Kelemahan Studi

Kelebihan studi ini adalah merupakan studi pertama yang melihat perbedaan PA antar derajat PGK non-dialisis. Sebagaimana yang telah dijelaskan sebelumnya, studi oleh Bellafronte dan Wang dkk. tidak melihat PA antar stadium, sedangkan studi oleh Bhat menggabungkan beberapa stadium. Dengan demikian salah satu nilai *novelty* studi ini adalah nilai PA spesifik per stadium.

Kelebihan kedua studi ini adalah memperbarui profil malnutrisi pada pasien PGK. Sebagaimana telah dijelaskan, IRR hanya melaporkan berdasarkan nilai albumin sebagai parameter malnutrisi. Luaran penelitian ini menggunakan SGA dan IMT dapat menjadi masukan data untuk melengkapi atau menjadi saran untuk sistem pelaporan di masa yang akan datang.

Studi ini juga melengkapi informasi hubungan PA dengan malnutrisi pada subjek PGK non-dialisis. Sebagaimana dilihat di atas, kebanyakan studi melibatkan pasien dialisis maupun terapi pengganti ginjal lainnya. Studi yang melibatkan subjek non-dialisis telah dilakukan oleh Ryu dkk. namun pada populasi terbatas penyakit ginjal polikistik saja. Luaran studi ini memperluas efek ke subpopulasi PGK non dialisis akibat etiologi lain.

Kelemahan studi ini antara lain menggunakan cara *sampling* konsekutif di rumah sakit rujukan tersier. Kemungkinan terdapat *bias* atau subjek yang diambil kurang mewakili populasi. Populasi pada penelitian ini juga terlalu homogen hanya pada populasi dengan ADL baik dengan kriteria inklusi dan eksklusi yang sangat ketat sehingga kurang mewakili populasi PGK secara keseluruhan. Penelitian ini tidak membedakan berdasarkan komorbid selain DM dan tidak membedakan berdasarkan jenis kelamin pada setiap stadium. Kelemahan terakhir yaitu penelitian ini masih dalam tingkat seluler yang interpretasi klinisnya membutuhkan lebih banyak parameter agar dapat digunakan secara klinis.

## 5.7 Generalisasi Penelitian

Berdasarkan perhitungan sampel diperlukan 129 subjek, sedangkan pada akhirnya studi ini mendapatkan 138 subjek. Dengan demikian jumlah sampel terpenuhi dan validitas interna cukup baik.

Metode sampling digunakan adalah *consecutive sampling*. Metode tersebut tidak termasuk *random sampling*. Namun diantara *non-random sampling* dianggap yang paling baik. Dengan demikian validitas eksterna pertama sedang.

Populasi terjangkau yang kami pilih adalah RSCM, RS Fatmawati, dan RS Persahabatan. Jika dilihat pada data IRR, sudah banyak tempat fasilitas HD di Indonesia. Pelayanan pasien PGK yang kompleks (HD) sudah cukup tersebar, sehingga pasien PGK yang tidak menjalani HD tentu lebih tersebar lagi. Penggunaan ketiga rumah sakit tersier tersebut dapat menyebabkan generalisasi ke populasi luas mungkin kurang baik. Diperlukan studi berbasis komunitas untuk mengkonfirmasi temuan ini.

## BAB 7

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 7.1 Kesimpulan

1. Profil *phase angle* pada PGK non-dialisis tidak berbeda bermakna seiring dengan peningkatan stadium PGK.
2. Profil ECW dan TBW mengalami peningkatan seiring dengan meningkatnya stadium PGK, namun tidak terdapat perubahan indeks edema (ECW/TBW), sehingga menggambarkan adanya edema subklinis.
3. Profil FM dan FM-I mengalami penurunan seiring peningkatan stadium PGK.
4. Profil FFM dan FFM-I cenderung meningkat antar stadium PGK walaupun tidak signifikan, tanpa disertai dengan peningkatan SMM, yang disebabkan oleh peningkatan cairan.

#### 7.2 Saran

1. Diperlukan studi berbasis layanan primer dan sekunder yang mencakup seluruh stadium PGK dan juga populasi dialisis, agar lebih menggambarkan PGK secara keseluruhan, dengan sampel yang lebih besar, serta dibedakan berdasarkan jenis kelamin.
2. Diperlukan penelitian lanjutan untuk menentukan faktor-faktor perancu yang memengaruhi *phase angle* pada PGK non-dialisis.
3. Diperlukan studi lanjutan untuk menentukan titik potong *phase angle* pada PGK non-dialisis.
4. Diperlukan studi lanjutan untuk membandingkan *phase angle* dengan parameter malnutrisi yang lebih obyektif seperti GLIM, MIS, penanda inflamasi, albumin, dan prealbumin.

## DAFTAR REFERENSI

1. Lv, J. C., & Zhang LX. Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Renal Fibr. China: Springer Nature Singapore Pte Ltd; 2019. p. 3–15.
2. Kemenkes RI. Hasil Riset Kesehatan Dasar Tahun 2018 [Internet]. Vol. 53, Kementerian Kesehatan RI. 2018 [cited 2022 Jun 9]. p. 1689–99. Available from: [https://kesmas.kemkes.go.id/assets/upload/dir\\_519d41d8cd98f00/files/Hasil-riskesdas-2018\\_1274.pdf](https://kesmas.kemkes.go.id/assets/upload/dir_519d41d8cd98f00/files/Hasil-riskesdas-2018_1274.pdf)
3. Kemenkes RI. Situasi Penyakit Ginjal Kronis [Internet]. Infodatin Kementerian Kesehatan RI. Infodatin Kemenkes RI; 2017 [cited 2022 Jul 9]. p. 1–10. Available from: <https://pusdatin.kemkes.go.id/resources/download/pusdatin/infodatin/infodatin-ginjal-2017.pdf>
4. Bellido D, García-García C, Talluri A, Lukaski HC, García-Almeida JM. Future lines of research on phase angle: Strengths and limitations. *Rev Endocr Metab Disord* [Internet]. 2023;24(3):563–83. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11154-023-09803-7>
5. Carrero JJ, Thomas F, Nagy K, Arogundade F, Avesani CM, Chan M, et al. Global Prevalence of Protein-Energy Wasting in Kidney Disease: A Meta-analysis of Contemporary Observational Studies From the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *J Ren Nutr* [Internet]. 2018 [cited 2022 Jul 30];28(6):380–92. Available from: [https://www.jrnjournal.org/article/S1051-2276\(18\)30189-4/fulltext](https://www.jrnjournal.org/article/S1051-2276(18)30189-4/fulltext)
6. Obi Y, Qader H, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Latest consensus and update on protein-energy wasting in chronic kidney disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015;18(3):254–62.
7. Young AM, Kidston S, Banks MD, Mudge AM, Isenring EA. Malnutrition screening tools: Comparison against two validated nutrition assessment methods in older medical inpatients. *Nutrition* [Internet]. 2013;29(1):101–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2012.04.007>
8. Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, Campbell KL, Carrero J-J, Chan W, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2020 Sep [cited 2022 Jun 11];76(3):S1–107. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272638620307265>
9. Rimsevicius L, Gincaitė A, Vicka V, Sukackienė D, Pavinic J, Miglinas M. Malnutrition Assessment in Hemodialysis Patients: Role of Bioelectrical Impedance Analysis Phase Angle. *J Ren Nutr* [Internet]. 2016;26(6):391–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.jrn.2016.05.004>
10. Zhou H, Yao W, Pan D, Sun G. Predicational ability of phase angle on protein

- energy wasting in kidney disease patients with renal replacement therapy: A cross-sectional study. *Food Sci Nutr* [Internet]. 2021 Jul 7 [cited 2022 Aug 1];9(7):3573–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/fsn3.2310>
11. Osuna Padilla IA, Leal Escobar G, Cano Escobar KB, Moguel González B, Pérez Grovas HA, Ruiz Ubaldo S. Chronic kidney disease. Protein energy wasting. Nutritional assessment. Phase angle. Mid arm circumference. *Nutr Hosp* [Internet]. 2019 [cited 2022 Aug 1];36(3):633–9. Available from: <https://www.nutricionhospitalaria.org/articles/02463/show>
  12. Han B-G, Lee JY, Kim J-S, Yang J-W. Clinical Significance of Phase Angle in Non-Dialysis CKD Stage 5 and Peritoneal Dialysis Patients. *Nutrients* [Internet]. 2018 Sep 19 [cited 2022 Jul 16];10(1331):1–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC6165137>
  13. Gajjala PR, Sanati M, Jankowski J. Cellular and molecular mechanisms of chronic kidney disease with diabetes mellitus and cardiovascular diseases as its comorbidities. *Front Immunol*. 2015;6(JUN):1–15.
  14. Wright M, Southcott E, MacLaughlin H, Wineberg S. Clinical practice guideline on undernutrition in chronic kidney disease [Internet]. Vol. 20, *BMC Nephrology*. BMC Nephrology; 2019 [cited 2022 Jul 30]. p. 1–10. Available from: <https://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-019-1530-8>
  15. Adejumo O, Okaka EO. Malnutrition in pre-dialysis chronic kidney disease patients in a teaching hospital in Southern Nigeria. *African Heal Sci* [Internet]. 2016 [cited 2022 Jul 26];16(1):234–41. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4915439/>
  16. Van Den Brand JAJG, Mutsaers HAM, Van Zuilen AD, Blankestijn PJ, Van Den Broek PH, Russel FGM, et al. Uremic solutes in chronic kidney disease and their role in progression. *PLoS One*. 2016;11(12):1–16.
  17. Rosenthal VD, Bijie H, Maki DG, Mehta Y, Apisarnthanarak A, Medeiros EA, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 36 countries, for 2004–2009. *Am J Infect Control* [Internet]. 2012;40(5):396–407. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2011.05.020>
  18. Caravaca F, del Viejo CM, Villa J, Gallardo RM, Ferreira F. Estimation of hydration status by multifrequency spectroscopic bioimpedance in advanced chronic kidney disease. *Nefrologia* [Internet]. 2011 [cited 2022 Jul 20];31(5):537–44. Available from: <https://www.revistanefrologia.com/es-estimacion-del-estado-hidratacion-mediante-articulo-X0211699511052564>
  19. Muscaritoli M, Molino A, Bollea MR, Fanelli FR. Malnutrition and wasting in renal disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009;12(4):378–83.

20. Hyun YY, Lee K-B, Han SH, Kim YH, Kim Y-S, Lee SW, et al. Nutritional Status in Adults with Predialysis Chronic Kidney Disease: KNOW-CKD Study. *J Korean Med Sci* [Internet]. 2017 [cited 2019 Nov 10];32(2):257. Available from: <https://jkms.org/DOIx.php?id=10.3346/jkms.2017.32.2.257>
21. Mak RH, Ikizler AT, Kovesdy CP, Raj DS, Stenvinkel P, Kalantar-Zadeh K. Wasting in chronic kidney disease. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* [Internet]. 2011 Mar;2(1):9–25. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1007/s13539-011-0019-5>
22. Zha Y, Qian Q. Protein Nutrition and Malnutrition in CKD and ESRD. *Nutrients* [Internet]. 2017 Feb 27 [cited 2022 Aug 9];9(3):208. Available from: <http://www.mdpi.com/2072-6643/9/3/208>
23. Movilli E, Zani R, Carli O, Sangalli L, Pola A, Camerini C, et al. Correction of metabolic acidosis increases serum albumin concentrations and decreases kinetically evaluated protein intake in haemodialysis patients: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 1998 Jul 1 [cited 2022 Aug 9];13(7):1719–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9681718/>
24. Chung S, Koh ES, Shin SJ, Park CW. Malnutrition in patients with chronic kidney disease. *Open J Intern Med* [Internet]. 2012 [cited 2022 Aug 8];02(02):89–99. Available from: <http://www.scirp.org/journal/doi.aspx?DOI=10.4236/ojim.2012.22018>
25. Lecker SH, Goldberg AL, Mitch WE. Protein Degradation by the Ubiquitin–Proteasome Pathway in Normal and Disease States. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2006 Jul [cited 2019 Nov 11];17(7):1807–19. Available from: <https://jasn.asnjournals.org/lookup/doi/10.1681/ASN.2006010083>
26. Bobkova I, Chebotareva N, Kozlovskaya L, Shilov E. Edema in Renal Diseases – Current View on Pathogenesis. *Nephrol @ Point Care* [Internet]. 2016 Jan 13 [cited 2019 Nov 11];2(1):pocj.5000204. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.5301/pocj.5000204>
27. Rymarz A, Bartoszewicz Z, Szamotulska K, Niemczyk S. The Associations Between Body Cell Mass and Nutritional and Inflammatory Markers in Patients With Chronic Kidney Disease and in Subjects Without Kidney Disease. *J Ren Nutr* [Internet]. 2016 [cited 2022 Jul 20];26(2):87–92. Available from: [https://www.jrnjournal.org/article/S1051-2276\(15\)00180-6/fulltext](https://www.jrnjournal.org/article/S1051-2276(15)00180-6/fulltext)
28. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. [Internet]. Vol. 73, *Kidney international*. Mexico; 2008 Feb [cited 2019 Nov 11]. Available from: <http://www.kidney-international.org>
29. Skorecki K, Chertow GM, Marsden PA, Taal MW, Yu AS. *Brenner and Rector’s The Kidney*. Kansas City: Elsevier; 2015. 2784 p.

30. Holmes CJ, Racette SB. The Utility of Body Composition Assessment in Nutrition and Clinical Practice: An Overview of Current Methodology. *Nutrients* [Internet]. 2021 Jul 22 [cited 2022 Jul 16];13(8):2493. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34444653>
31. Steiber A, Leon JB, Secker D, McCarthy M, McCann L, Serra M, et al. Multicenter Study of the Validity and Reliability of Subjective Global Assessment in the Hemodialysis Population. *J Ren Nutr* [Internet]. 2007 Sep [cited 2022 Aug 22];17(5):336–42. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1051227607001197>
32. Bigogno FG uede., Fetter RL emo., Avesani CM ari. Applicability of subjective global assessment and malnutrition inflammation score in the assessment of nutritional status on chronic kidney disease. *J Bras Nefrol 'orgão Of Soc Bras e Latino-Americana Nefrol.* 2014;36(2):236–40.
33. Scotland G, Cruickshank M, Jacobsen E, Cooper D, Fraser C, Shimonovich M, et al. Multiple-frequency bioimpedance devices for fluid management in people with chronic kidney disease receiving dialysis: a systematic review and economic evaluation [Internet]. Vol. 22, *Health Technology Assessment.* United Kingdom; 2018 [cited 2022 Apr 19]. 1–138 p. Available from: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta22010>
34. Hwang SD, Lee JH, Lee SW, Kim JK, Kim M-J, Song JH. Risk of overhydration and low lean tissue index as measured using a body composition monitor in patients on hemodialysis: a systemic review and meta-analysis. *Ren Fail* [Internet]. 2018 Nov 15 [cited 2022 Apr 19];40(1):51–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29347876>
35. Zhou Y, Höglund P, Clyne N. Comparison of DEXA and Bioimpedance for Body Composition Measurements in Nondialysis Patients With CKD. *J Ren Nutr* [Internet]. 2018 [cited 2022 Apr 19];29(1):1–6. Available from: [https://www.jrnjournal.org/article/S1051-2276\(18\)30124-9/fulltext](https://www.jrnjournal.org/article/S1051-2276(18)30124-9/fulltext)
36. Marra M, Vincenzo O Di, Sammarco R, Morlino D, Scalfi L. Bioimpedance phase angle in elite male athletes: A segmental approach. *Physiol Meas.* 2020;41(12).
37. Gonzalez MC, Barbosa-Silva TG, Bielemann RM, Gallagher D, Heymsfield SB. Phase angle and its determinants in healthy subjects: Influence of body composition. *Am J Clin Nutr.* 2016;103(3):712–6.
38. da Silva<sup>1</sup> BR, Orsso<sup>1</sup> CE, Gonzalez<sup>2</sup> MC, Sicchieri<sup>3</sup> JMF, Mialich<sup>3</sup> MS, Jordao<sup>3</sup> AA, et al. Phase angle and cellular health: inflammation and oxidative damage. *Rev Endocr Metab Disord.* 2023;24(3):543–62.
39. Zhang J, Liu C, Xin H, Jiahe C, Hospital S, Li L, et al. Phase angle and body composition in patients with overweight and obesity. *Res Sq* [Internet]. 2022;1–14. Available from: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1431094/v1>

40. Karavetian M, Salhab N, Rizk R, Poulia KA. Malnutrition-Inflammation Score VS Phase Angle in the Era of GLIM Criteria: A Cross-Sectional Study among Hemodialysis Patients in UAE. *Nutrients* [Internet]. 2019 Nov 14 [cited 2022 Aug 22];11(11):2771. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31739568>
41. Shin J ho, Kim CR, Park KH, Hwang JH, Kim SH. Predicting clinical outcomes using phase angle as assessed by bioelectrical impedance analysis in maintenance hemodialysis patients. *Nutrition* [Internet]. 2017 [cited 2022 Aug 1];41:7–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2017.02.013>
42. IRR. 11th report Of Indonesian renal registry 2018. *Indones Ren Regist* [Internet]. 2018;14–5. Available from: [https://www.indonesianrenalregistry.org/data/IRR\\_2018.pdf](https://www.indonesianrenalregistry.org/data/IRR_2018.pdf)
43. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Peran pemerintah dalam pencegahan dan pengendalian gangguan ginjal [Internet]. *Penyakit Tropik di Indonesia*. Jakarta; 2018. p. 5–8. Available from: <https://p2ptm.kemkes.go.id/dokumen-p2ptm?download=SzFaVHRGSHV2L1BXdEMwdDFtcjB2dz09>
44. Amoako YA, Laryea DO, Bedu-Addo G, Andoh H, Awuku YA. Clinical and demographic characteristics of chronic kidney disease patients in a tertiary facility in Ghana. *Pan Afr Med J* [Internet]. 2014;18:274. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4258203/pdf/PAMJ-18-274.pdf>
45. Fasipe O, Akhideno P, Owhin S, Ilukho F, Ibiyemi-Fasipe O. The comorbidity profile among chronic kidney disease patients in clinical practice: A prospective study. *Int Arch Heal Sci*. 2019;6(1):46.
46. Ng MSY, Charu V, Johnson DW, O’Shaughnessy MM, Mallett AJ. National and international kidney failure registries: characteristics, commonalities, and contrasts. *Kidney Int* [Internet]. 2022;101(1):23–35. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.09.024>
47. Rashid I, Bashir A, Tiwari P, D’Cruz S, Jaswal S. Estimates of malnutrition associated with chronic kidney disease patients globally and its contrast with India: An evidence based systematic review and meta-analysis. *Clin Epidemiol Glob Heal* [Internet]. 2021;12:1–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213398421001639>
48. Pernefri. *Konsensus Nutrisi Pada Penyakit Ginjal kronik* [Internet]. 1st ed. Vol. 53, *Journal of Chemical Information and Modeling*. Pernefri; 2013. 1689–1699 p. Available from: [https://www.pernefri.org/konsensus/Konsensus\\_Nutrisi.pdf](https://www.pernefri.org/konsensus/Konsensus_Nutrisi.pdf)
49. Wang K, Zelnick LR, Chertow GM, Himmelfarb J, Bansal N. Body Composition Changes Following Dialysis Initiation and Cardiovascular and Mortality Outcomes in CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort): A Bioimpedance Analysis Substudy. *Kidney Med* [Internet]. 2021;3(3):327–334.e1. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2020.12.008>

50. Bhat PR, Urooj A, Nalloor S. Changes in body composition in relation to estimated glomerular filtration rate and physical activity in predialysis chronic kidney disease. *Chronic Dis Transl Med* [Internet]. 2022;8(4):305–13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9676115/pdf/CDT3-8-305.pdf>
51. Bellafronte NT, Diani LM, Vega-Piris L, Chiarello PG, Cuadrado GB. Chronic kidney disease under non-dialysis dependent, hemodialysis, peritoneal dialysis and kidney transplant treatment: Body composition data. *Data Br* [Internet]. 2020;33. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7721620/pdf/main.pdf>
52. Dittmar M, Reber H, Kahaly GJ. Bioimpedance phase angle indicates catabolism in Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2015;32(9):1177–85.
53. Kaur H. Matching Body Composition Confirms Decreased Phase Angle among Diabetics Compared to Controls. *J Adv Res Med*. 2022;09(3):1–6.
54. Brunani A, Perna S, Soranna D, Rondanelli M, Zambon A, Bertoli S, et al. Body composition assessment using bioelectrical impedance analysis (BIA) in a wide cohort of patients affected with mild to severe obesity. *Clin Nutr* [Internet]. 2021;40(6):3973–81. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.04.033>
55. Saitoh M, Ogawa M, Kondo H, Suga K, Takahashi T, Itoh H, et al. Bioelectrical impedance analysis-derived phase angle as a determinant of protein-energy wasting and frailty in maintenance hemodialysis patients: retrospective cohort study. *BMC Nephrol*. 2020;21(1):1–8.
56. Muñoz-Redondo E, Morgado-Pérez A, Pérez-Sáez MJ, Faura A, Sánchez-Rodríguez D, Tejero-Sánchez M, et al. Low Phase Angle Values Are Associated with Malnutrition according to the Global Leadership Initiative on Malnutrition Criteria in Kidney Transplant Candidates: Preliminary Assessment of Diagnostic Accuracy in the FRAILMar Study. *Nutrients* [Internet]. 2023;15(5):1–13. Available from: <https://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC10005429&blobtype=pdf>
57. Sukackiene D, Laucyte-Cibulskiene A, Vickiene A, Rimsevicius L, Miglinas M. Risk stratification for patients awaiting kidney transplantation: Role of bioimpedance derived edema index and nutrition status [Internet]. Vol. 39, *Clinical Nutrition*. Elsevier Ltd; 2020 [cited 2022 Jul 20]. p. 2759–63. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.12.001>
58. Kumala M, Lukito W, Sastroamidjojo S, Prodjosudjadi W. Fat free mass index as parameter for nutritional status in non-dialysis chronic kidney disease patients stage 3, 4 and 5. *Med J Indones* [Internet]. 2008 Nov 1 [cited 2022 Aug 1];17(4):240. Available from: <http://mji.ui.ac.id/journal/index.php/mji/article/view/325>

59. Ruperto M, Barril G. Nutritional Status, Body Composition, and Inflammation Profile in Older Patients with Advanced Chronic Kidney Disease Stage 4–5: A Case-Control Study. *Nutrients*. 2022;14(17).
60. L. F. Fluid and electrolyte homeostasis and imbalance. *Pathophysiology*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2013. 519–534 p.
61. Khan YH, Sarriff A, Adnan AS, Khan AH, Mallhi TH. Chronic kidney disease, fluid overload and diuretics: A complicated triangle. *PLoS One*. 2016;11(7).
62. Kittiskulnam P, Nitesnoppakul M, Metta K, Suteparuk S, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S. Alterations of body composition patterns in pre-dialysis chronic kidney disease patients. *Int Urol Nephrol* [Internet]. 2020 Aug 12 [cited 2022 Jun 12];53(1):137–45. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s11255-020-02599-4>
63. Kim B, Park H, Kim G, Isobe T, Sakae T, Oh S. Relationships of fat and muscle mass with chronic kidney disease in older adults: A cross-sectional pilot study. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2020;17(23):1–10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7731281/pdf/ijerph-17-09124.pdf>
64. Sabatino A, Cuppari L, Stenvinkel P, Lindholm B, Avesani CM. Sarcopenia in chronic kidney disease: what have we learned so far? *J Nephrol*. 2021;34(4):1347–72.
65. Kalantar-Zadeh K, Rhee CM, Chou J, Ahmadi SF, Park J, Chen JLT, et al. The Obesity Paradox in Kidney Disease: How to Reconcile It With Obesity Management. *Kidney Int Reports* [Internet]. 2017;2(2):271–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28439569/>
66. Carrero JJ, Johansen KL, Lindholm B, Stenvinkel P, Cuppari L, Avesani CM. Screening for muscle wasting and dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* [Internet]. 2016;90(1):53–66. Available from: [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(16\)30003-5/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(16)30003-5/fulltext)

## Ringkasan

Penyakit ginjal kronik (PGK) masih menjadi masalah utama di bidang kesehatan secara global. Prevalensi PGK di dunia sebesar 13,4% dengan stadium terminal yang menjalani terapi pengganti ginjal berkisar antara 4.902 dan 7.083 juta jiwa. Prevalensi PGK di Indonesia mengalami peningkatan dari 2 per mil menjadi 3,8 per mil dalam 5 tahun sejak tahun 2013 hingga 2018 berdasarkan Riskesdas.

Pada PGK utamanya stadium lanjut sering terjadi malnutrisi. Malnutrisi dapat menyebabkan efek multifaktorial yang akan berdampak pada progresivitas PGK dan luaran klinis pasien diantaranya yaitu uremia, berkurangnya absorpsi nutrisi pada usus, asidosis metabolik, inflamasi, kehilangan protein yang berat, stres oksidatif, dan kelainan hormon. Adanya malnutrisi disertai dengan komplikasi tersebut pada PGK disebut sebagai *protein energi wasting* (PEW). Prevalensi PEW yaitu sebesar 11-54% pasien PGK stadium 3 sampai 5, dan lebih banyak dijumpai pada pasien yang menjalani hemodialisis yaitu sekitar 28-54%. Hal ini akan menyebabkan komplikasi klinis diantaranya infeksi, penyakit kardiovaskuler, kerentanan, hingga kematian. Oleh karena itu perlu dilakukan deteksi dini terhadap malnutrisi sebagai upaya mengurangi morbiditas dan mortalitas pada PGK.

Untuk melakukan penapisan malnutrisi diperlukan pendekatan holistik dan memerlukan beberapa alat ataupun parameter untuk saling melengkapi. Penapisan malnutrisi yang telah direkomendasikan oleh KDOQI untuk PGK adalah *Subjective Global Assessment* (SGA), namun alat ini memiliki kekurangan diantaranya kurang obyektif, kurang sensitif, dan kurang akurat terhadap perubahan status nutrisi, sehingga tidak dapat mendeteksi malnutrisi yang prosesnya sudah terjadi pada stadium dini PGK (stadium 3) akibat adanya uremia dan asidosis metabolik yang menyebabkan keseimbangan protein negatif.<sup>7,8</sup>

Pada PGK terutama populasi dialisis biasa menggunakan *Bioimpedance Analyzer* (BIA) untuk menilai status hidrasi dan manajemen cairan, namun alat ini juga dapat mendeteksi malnutrisi melalui salah satu parameternya yaitu *Phase Angle* (PA) yang selama ini masih diabaikan. Beberapa penelitian mengemukakan bahwa PA dapat

digunakan sebagai prediktor malnutrisi. Penelitian oleh Rimsevicius dkk<sup>9</sup> pada populasi hemodialisis menyatakan bahwa PA merupakan prediktor malnutrisi yang sangat potensial dengan OR=3,69 (1,59-8,62; p=.005) yang telah disesuaikan dengan status hidrasi. Zhou dkk<sup>10</sup> juga menggunakan parameter PA untuk memprediksi PEW pada pasien dengan terapi pengganti ginjal didapatkan titik potong 4,45° yang dinyatakan memiliki risiko lebih tinggi terjadinya PEW dengan sensitivitas 83,3 dan spesifisitas 37,5, OR 6.333, p=0.002. Escobar dkk<sup>11</sup> meneliti PA sebagai prediktor PEW dibandingkan dengan lingkaran lengan, didapatkan titik potong PA 4.64° dengan sensitivitas 77,8% dan spesifisitas 76,2%.<sup>9-11</sup>

Penelitian ini merupakan studi deskriptif numerik menggunakan data primer pasien penyakit ginjal kronik stadium 3-5 non-dialisis dengan klinis baik yang menjalani rawat jalan di poli RSUPN Cipto Mangunkusumo, poli penyakit dalam RSUP Fatmawati dan RSUP Persahabatan periode Maret sampai dengan Juli 2023. Total subjek yang dimasukkan dalam penelitian ini sejumlah 138 subjek. Luaran utama penelitian ini berupa nilai parameter *phase angle* (PA) pada alat *Bioimpedance Analyzer* (BIA) multifrekuensi, dengan luaran tambahan berupa parameter lain yaitu *fat mass*, *free fat mass*, dan cairan tubuh.

Subjek penelitian ini didominasi oleh perempuan (58%). Proporsi subjek berdasarkan IMT sesuai dengan temuan median berat badan dan lingkaran perut, yang didominasi kelompok obesitas 1 (35,5%). Bila eLFG dianalisis secara numerik, didapatkan persebaran tidak normal dengan median 23,2 ml/menit.

Hampir semua subjek memiliki hipertensi (80,4%). Namun bila dilihat dari rerata tekanan darah baik sistolik maupun diastolik ditemukan hasil yang cukup terkontrol. Lebih dari separuh pasien memiliki komorbid diabetes melitus tipe 2 (56,2%). Proporsi penyakit ginjal polikistik dan glomerulonephritis hanya didapatkan minimal.

Analisis status gizi berdasarkan SGA memperlihatkan sebagian besar pasien tidak memiliki malnutrisi (SGA-A). Proporsi malnutrisi ringan sedang dan berat masing-masing 15,9% dan 3,6%.

Nilai rerata profil *phase angle* pada masing-masing stadium PGK 3-5 Non-Dialisis yaitu 5,31(0,983); 4,84(1,26); 4,85(1,08). Nilai PA juga dilihat antar sub grup DM dan Non DM. Rerata PA pada grup DM adalah 4,62 (SD 1,14), sedangkan pada grup non DM

5,2 (SD 1,07). Kemudian dilakukan analisis perbedaan PA berdasarkan stadium PGK pada masing-masing subgroup DM didapatkan penurunan nilai PA seiring dengan peningkatan stadium dengan hasil yang bermakna.

Nilai FM dan FM-I mengalami penurunan dengan perbedaan bermakna seiring dengan peningkatan stadium PGK dengan nilai rerata FM(kg) masing-masing stadium 46,18(10,08); 47,48(15,01); 44,92(12,32) dan FM-I masing-masing stadium 8,69(3,96); 6,93(4,02), 6,3(5,6). Sedangkan profil FFM dan FFM-I tidak mengalami perbedaan bermakna antar stadium.

Hasil luaran profil cairan antar stadium yaitu berupa ECW, TBW, dan ECW/TBW. Pada ECW antar stadium didapatkan peningkatan bermakna seiring dengan peningkatan stadium PGK dengan rerata/median masing-masing stadium yaitu 22,7(4,35); 23,9(6,63); 26,63(5,44). Profil TBW juga diperoleh hasil yang sejalan dengan ECW yaitu didapatkan median/rerata dengan peningkatan bermakna masing-masing stadium sebesar 48,6(8,86); 50,55(15,45); 55,01(10,09). Namun tidak ada perbedaan bermakna pada profil ECW/TBW karena ECW dan TBW peningkatannya sebanding.

Penelitian ini merupakan studi pertama yang melihat perbedaan PA antara derajat PGK non-dialisis. Namun perolehan sampel diambil secara konsekutif di rumah sakit tersier sehingga kemungkinan terdapat *bias* atau subjek yang diambil kurang mewakili populasi di komunitas atau layanan primer. Diperlukan penelitian lanjutan untuk menentukan faktor-faktor perancu yang dapat mempengaruhi *phase angle* pada PGK non-dialisis dengan sampel yang lebih besar yang juga mewakili populasi PGK di komunitas.

## Summary

Chronic kidney disease (CKD) remains a major health problem globally. The global prevalence of CKD is 13.4% with terminal stages undergoing renal replacement therapy ranging between 4,902 and 7,083 million. The prevalence of CKD in Indonesia has increased from 2 per mile to 3.8 per mile in 5 years from 2013 to 2018 based on Riskesdas.

In CKD, malnutrition often occurs especially in advanced stage. Malnutrition can cause multifactorial effects that impact the progressivity of CKD and the clinical outcomes of patients including uremia, reduced intestinal absorption of nutrients, metabolic acidosis, inflammation, heavy protein loss, oxidative stress, and hormonal abnormalities. The presence of malnutrition along with these complications in CKD is referred to protein energy wasting (PEW). The prevalence of PEW is 11-54% in CKD stages 3 to 5, and is more common in patients undergoing haemodialysis, which is around 28-54%. This will cause clinical complications including infection, cardiovascular disease, vulnerability, and death. Therefore, early detection of malnutrition is necessary to reduce morbidity and mortality in CKD.

Screening for malnutrition requires a holistic approach and requires several tools or parameters to complement each other. The malnutrition screening recommended by KDOQI for CKD is the Subjective Global Assessment (SGA), but this tool has shortcomings including less objective, less sensitive, and less accurate to changes in nutritional status, so it cannot detect malnutrition that has occurred in the early stages of CKD due to uremia and metabolic acidosis that cause negative protein balance.

In CKD, especially the dialysis population, Bioimpedance Analyzer (BIA) is commonly used to assess hydration status and fluid management, but this tool can also detect malnutrition through one of its parameters, Phase Angle (PA), which has been neglected. Several studies have suggested that PA can be used as a predictor of malnutrition. Research by Rimsevicius et al on haemodialysis population stated that PA is a very potential predictor of malnutrition with OR=3.69 (1.59-8.62; p=.005) which has been adjusted by hydration status. Zhou et al also used PA parameters to predict PEW in patients with renal replacement therapy, obtaining a cut-off point of  $4.45^\circ$  which was stated to have a higher risk of PEW with a sensitivity of 83.3 and specificity

of 37.5, OR 6.333,  $p=0.002$ . Escobar et al examined PA as a predictor of PEW compared to arm circumference, obtaining a PA cut-off point of  $4.64^\circ$  with a sensitivity of 77.8% and specificity of 76.2%.

This study is a descriptive numerical study using primary data of patients with stage 3-5 non-dialysis chronic kidney disease with good clinical condition who underwent outpatient care at Cipto Mangunkusumo Hospital, and internal medicine clinic in Fatmawati Hospital and Persahabatan Hospital from March to July 2023. The total number of subjects included in this study was 138 subjects. The main outcome of this study is the value of phase angle (PA) parameter on the Multifrequency Bioimpedance Analyzer (MF-BIA), with additional outputs in the form of other parameters (fat mass, free fat mass, and body fluids).

The subjects of this study were predominantly female (58%). The proportion of subjects based on BMI matched the findings of median body weight and abdominal circumference, which was dominated by obesity group 1 (35.5%). When eGFR was analyzed numerically, an abnormal distribution was found with a median of 23.2 ml/min.

Almost all subjects had hypertension (80.4%). However, from the mean blood pressure both systolic and diastolic, it was found to be quite in normal range. More than half of the patients had comorbid type 2 diabetes mellitus (56.2%). The proportion of polycystic kidney disease and glomerulonephritis was minimal.

Nutritional status based on SGA showed that most patients were not malnourished (SGA-A). The proportions of mild moderate and severe malnutrition were 15.9% and 3.6%, respectively.

The mean values of phase angle profile in each stage of CKD 3-5 Non-Dialysis were 5.31(0.983); 4.84(1.26); and 4.85(1.08). PA values were also examined between DM and Non-DM subgroups. The mean PA in the DM group was 4.62 (SD 1.14), while in the non-DM group it was 5.2 (SD 1.07). After analyzing the difference in PA based on the stage of CKD in each DM subgroup, it was found that the PA value decreased along with the increase in stage with significant results.

FM and FM-I values decreased with significant differences as the CKD stage increased with the mean value of FM (kg) of each stage 46.18 (10.08); 47.48 (15.01); 44.92 (12.32) and FM-I of each stage 8.69 (3.96); 6.93 (4.02), 6.3 (5.6) respectively.

Meanwhile, the FFM and FFM-I profiles did not experience significant differences between stages.

The results of fluid profile outcomes between stages are in the form of ECW, TBW, and ECW/TBW. ECW between stages was found to increase significantly along with the increase in CKD stage with the mean / median of each stage being 22.7 (4.35); 23.9 (6.63); and 26.63 (5.44). The result of TBW profile also in line with ECW, and the median / mean in each stage are 48.6 (8.86); 50.55 (15.45); and 55.01 (10.09) with a significant increase. However, there was no significant difference in the ECW/TBW profile as ECW and TBW increased comparably.

The novelty of this study is to look at the difference of PA between non-dialysis CKD degrees. However, the sample was obtained consecutively at a tertiary hospital, so there may be bias or the subjects may not representative of the population in the community or primary care. Further research is needed to determine confounding factors that may affect phase angle in non-dialysis CKD with a larger sample that also represents the CKD population in the community.

### Lampiran 1. Uji post-hoc FM(kg), FM-I antar subgroup

1. Tabel Uji post-hoc FM (kg) antar subgroup.

Kelompok	Pembandingan	Beda Rerata	P
Stadium 3	Stadium 4	5,63 (0,55; 10,71)	<b>0,024</b>
	Stadium 5	6,92 (1,75; 12,09)	<b>0,004</b>
Stadium 4	Stadium 5	1,29 (-3,95;6,54)	1,000

2. Tabel Uji post-hoc FM-I antar subgroup.

Kelompok	Pembandingan	Beda Rerata	P
Stadium 3	Stadium 4	-1,76 (-3,38 ; -0,14)	<b>0,034</b>
	Stadium 5	-0,88 (-3,71 ; 1,95)	<b>0,022</b>
Stadium 4	Stadium 5	0,88 (-2,03; 3,8)	0,648

## Lampiran 2. Uji post-hoc ECW dan TBW antar subgroup

1. Tabel Uji post-hoc ECW

Kelompok	Pembanding	Selisih TBW	P
Stadium 3	Stadium 4	1,70 (-2,95; 6,36)	0,306
	Stadium 5	5,12 ( 1,39 – 8,85)	<b>0,006</b>
Stadium 4	Stadium 5	2,61 (-1,77; 8,61)	0,179

Kelompok	Pembanding	Selisih ECW	P
Stadium 3	Stadium 4	4,54 (1,13 – 7,96)	<b>0,004</b>
	Stadium 5	3,5 (1,56 – 5,43)	<b>&lt;0,001</b>
Stadium 4	Stadium 5	-1,046 (-4,75 ; 2,65)	0,391

2. Tabel Uji post-hoc TBW

**Lampiran 3. Uji post-hoc *Phase Angle* pada kelompok DM antar subgroup**

Kelompok	Pembanding	Selisih TBW	P
Stadium 3	Stadium 4	0,99 (0,01-1,97)	<b>0,044</b>
	Stadium 5	1,08 (0,10-2,06)	<b>0,026</b>
Stadium 4	Stadium 5	0,08 (1,00- (-0,82))	1

#### Lampiran 4. Uji chi-square malnutrisi berdasarkan SGA pada masing-masing stadium PGK

1. Tabel uji chi-square malnutrisi berdasarkan SGA pada masing-masing stadium PGK

\*Nilai p (Chi-Square) = 0,170

Pada tabel diatas menunjukkan status gizi berdasarkan SGA tidak berbeda bermakna pada masing-masing stadium PGK.

2. Tabel uji chi-square malnutrisi berdasarkan kelompok malnutrisi dan nonmalnutrisi berdasarkan SGA pada masing-masing stadium PGK

	SGA B/C	SGA A	Total
PGK 5	10	33	43
PGK 4	11	35	46
PGK 3	6	43	49
Total *	27	111	138

\*Nilai p (Chi-Square)=0.273

Setelah dikelompokkan malnutrisi ringan-sedang dan berat dengan non-malnutrisi berdasarkan SGA juga tidak ada perbedaan bermakna pada masing-masing stadium PGK.