

KARYA AKHIR

**ANALISIS STATUS GIZI, LAMA RAWAT DAN LUARAN
KLINIS DENGAN *RED CELL DISTRIBUTION WIDTH* PADA
PASIEN PENYAKIT GINJAL KRONIS**

***ANALYSIS OF NUTRITIONAL STATUS, LENGTH OF STAY AND
CLINICAL OUTCOMES WITH RED CELL DISTRIBUTION WIDTH IN
CHRONIC KIDNEY DISEASES PATIENTS***

Layle Rahmiyanti



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS GIZI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2021

**ANALISIS STATUS GIZI, LAMA RAWAT DAN LUARAN
KLINIS DENGAN *RED CELL DISTRIBUTION WIDTH* PADA
PASIEN PENYAKIT GINJAL KRONIS**

Karya akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi Ilmu Gizi Klinik
Pendidikan Dokter Spesialis

Layle Rahmiyanti

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
PROGRAM STUDI ILMU GIZI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

LEMBAR PENGESAHAN KARYA AKHIR

ANALISIS STATUS GIZI, LAMA RAWAT DAN LUARAN KLINIS TERHADAP
RED CELL DISTRIBUTION WIDTH PADA PASIEN PENYAKIT GINJAL KRONIS

Disusun dan diajukan oleh:

Layle Rahmiyanti
Nomor Pokok: C117216201

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk
dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Gizi Klinik
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Pada tanggal 26 April 2021
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing I

Pembimbing II

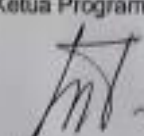
 
Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, Sp.PD-KGH, Sp.GK Prof. Dr. dr. Nurpudji A Taslim, MPH, Sp.GK(K)


NIP. 196805301996032001

NIP. 195610201985032001

Ketua Program Studi,

Dekan Fakultas,


Prof. Dr. dr. Nurpudji A Taslim, MPH, Sp.GK(K)


Prof. Dr. dr. Nurpudji A Taslim, Ph.D., Sp.M., M.Med.Ed

NIP. 195610201985032001

NIP. 196612311995031009



PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Layle Rahmiyanti

Nomor Induk Mahasiswa : C117216201

Jenjang Pendidikan : Spesialis-1

Program Studi : Ilmu Gizi Klinik

Menyatakan bahwa karya akhir yang berjudul “Analisis status gizi, lama rawat dan luaran klinis dengan *red cell distribution width* pada pasien penyakit ginjal kronis” adalah BENAR merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan tulisan atau pemikiran orang lain.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan isi Karya Akhir ini karya orang lain atau dikutip tanpa menyebut sumbernya, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, April 2021

Yang menyatakan,



Layle Rahmiyanti

PRAKATA

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT atas limpahan karunia-Nya sehingga karya akhir ini dapat diselesaikan. Karya akhir ini merupakan salah satu persyaratan untuk menyelesaikan Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Gizi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Penulis menyadari bahwa karya akhir ini tidak akan dapat terselesaikan tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu dalam kesempatan ini penulis dengan tulus menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK sebagai ketua komisi penasihat yang senantiasa mendukung penulis melalui bimbingan dan nasihat selama masa pendidikan dan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.
2. Prof. Dr. dr. Nurpudji A. Taslim, M.Ph, Sp.GK (K) sebagai sekretaris komisi penasehat dan juga Ketua Program Studi Ilmu Gizi Klinik yang senantiasa memberikan motivasi, masukan, dan bimbingan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.
3. Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc, Sp.GK (K) sebagai Ketua Departemen Ilmu Gizi, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar yang senantiasa memberikan motivasi, bimbingan dan nasihat selama masa pendidikan dan dalam proses penyelesaian karya akhir ini.
4. dr. Agussalim Bukhari, M.Med, Ph.D, Sp.GK (K) sebagai dosen pembimbing akademik dan penilai karya akhir yang senantiasa mendukung penulis melalui bimbingan, nasehat, dan motivasi selama masa pendidikan.

5. dr. Aminuddin, M.Nut & Diet, Ph.D, Sp.GK sebagai dosen penilai dan pembimbing statistik untuk semua masukan dan bimbingan selama proses penyelesaian karya akhir ini.
6. Orangtua tercinta, Bapak H.M. Shaleh dan Ibu Hj. Fauziah atas limpahan kasih sayang, kesabaran, dukungan, dan khususnya doa yang tak pernah terputus untuk penulis selama masa pendidikan
7. Teman seangkatan Januari 2017, Kita ber-12, jumlah angkatan terbanyak yang pernah diterima, atas kebersamaan, dukungan, bantuan dan do'a yang membersamai kita selama pendidikan, menjadikan keluarga kedua di Tanah Makassar.
8. Rekan peneliti dr. Andy Syurma Sari Ismail atas dukungan dan bantuannya selama proses penelitian.
9. Semua rekan-rekan residen Ilmu Gizi Klinik untuk semua dukungan dan kebersamaannya selama masa pendidikan.

Akhir kata, penulis berharap semoga apa yang tertulis dalam tesis ini dapat menjadi bagian dari pengembangan ilmu pengetahuan saat ini, serta dapat memberi kontribusi yang nyata bagi Universitas Hasanuddin dan bangsa Indonesia.

Penulis,

Layle Rahmiyanti

ABSTRAK

Objektif: *Red cell distribution width* (RDW) menunjukkan heterogenitas ukuran eritrosit yang dikaitkan dengan inflamasi dan berbagai kondisi klinis termasuk pada pasien penyakit ginjal kronik (PGK). Inflamasi sistemik dan stres oksidatif sering ditemukan pada pasien PGK. Penelitian ini bertujuan untuk menilai hubungan status gizi, lama rawat inap dan luaran klinis terhadap RDW pada pasien PGK.

Metode: Kami melakukan studi kohort retrospektif terhadap 1736 pasien PGK yang dirawat dari Januari 2017 hingga Agustus 2020, berusia antara 18-60 tahun dan dirawat di Rumah Sakit Umum Wahidin. Dari jumlah tersebut, 239 dikonsultasikan ke Departemen Gizi Klinik, dimana 59 pasien memenuhi kriteria inklusi. Data dikumpulkan melalui rekam medis dan melalui data elektronik (data biokimia). RDW dikategorikan ke dalam kelompok RDW normal dan tinggi, status gizi berdasarkan skor *subjective global assessment* (SGA), lama rawat inap kurang dari 10 hari dan hasil klinis berdasarkan kondisi pada saat keluar dari rumah sakit. Data dianalisis menggunakan SPSS versi 25.0.

Hasil: Data dari 59 pasien dianalisis, rerata usia adalah 50,42 tahun (RDW normal) dan 47,24 tahun (RDW tinggi), sebagian besar adalah perempuan (57,7% vs 60,6%). Ada 42 pasien gizi buruk sedang (23 RDW normal dan 19 RDW tinggi) dan 17 pasien gizi buruk berat (3 RDW normal dan 14 pasien RDW tinggi). Studi ini menemukan perbedaan yang signifikan antara RDW normal dan RDW tinggi ($p = 0,021$), tetapi tidak ada perbedaan signifikan pada lama rawat inap ($p = 0,890$) dan hasil klinis ($p = 0,968$). Terdapat perbedaan bermakna kadar hemoglobin ($p = 0,001$), glukosa darah sewaktu ($p = 0,030$), dan kadar natrium serum ($p = 0,010$). Pasien dengan lama rawat inap <10 hari memiliki kadar natrium yang lebih rendah dan anemia yang lebih berat bila dibandingkan dengan LOS >10

hari dan luaran klinis yang buruk memiliki derajat anemia yang lebih berat dibandingkan dengan luaran klinis yang baik.

Kesimpulan: Status gizi buruk berhubungan dengan peningkatan RDW, derajat anemia dan kadar natrium.

Kata kunci: status gizi, lama rawat, luaran klinis, RDW

ABSTRACT

Introduction: Red cell distribution width (RDW) show the heterogeneity of erythrocyte size associated with inflammation and various clinical conditions including in patients with chronic kidney disease (CKD). Systemic inflammation and oxidative stress were commonly found in CKD patients. This study aimed to examine the relationship of nutritional status, length of hospital stay (LOS), and clinical outcome to RDW in CKD patients.

Methods: We conducted a retrospective cohort study of 1736 patients CKD patients who admitted from January 2017 to August 2020, aged between 18-60 years and were hospitalized at Wahidin General Hospital. From those, 239 were consulted with Clinical Nutrition specialist, of which 59 patients eligible with the criteria inclusion. Data were collected through medical records and through electronic data (biochemical data). RDW was categorized into normal and high RDW group, Nutritional status based on subjective global assessment (SGA), LOS less than 10 days and clinical outcome based on conditions at the time of hospital discharged. Data were analysed using SPSS version 25.0.

Results: The data of 59 patients were analyzed, the mean age was 50.42 years (normal RDW) and 47.24 years (high RDW), most of them are women (57.7% vs 60.6%). There were 42 patients with moderate malnutrition (23 normal RDW and 19 high RDW) and 17 patients with severe malnutrition (3 normal RDW and 14 with high RDW). The study found significant differences between normal RDW and high RDW (p 0.021), but not significant differences in LOS (p 0.890) and clinical outcome (p 0.968). There were significant differences in the levels of haemoglobin (p = 0.001), RBG (p = 0.030), and serum sodium level (p = 0.010). Patient with LOS <10 days had lower sodium levels and more severe anemia when compared with LOS >10 days and the poor clinical

outcome had a heavier degree of anemia compared to the good clinical outcomes.

Conclusion: Poor nutritional status was associated with an increase in RDW, degree of anemia and sodium level.

Keywords: nutritional status, length of stay, clinical outcome, RDW

Daftar Isi

Halaman Judul.....	i
Lembar Pengesahan	ii
Pernyataan Keaslian Karya Akhir	iii
Prakata	iv
Abstrak	vi
Daftar Isi	x
Daftar Tabel.....	xiii
Daftar Gambar	xiv
Daftar Singkatan	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang Masalah.....	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	5
1.4 Hipotesis Penelitian.....	5
1.5 Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Penyakit Ginjal Kronik	6
2.1.1 Definisi dan klasifikasi penyakit ginjal kronis	6
2.1.2 Epideomiologi	7
2.1.3 Faktor risiko penyebab PGK	8
2.1.4 Malnutrisi dan PGK.....	10

2.2 <i>Red Cell Distribution Width</i> (RDW).....	12
2.2.1 <i>Red blood cell</i> dan <i>Red Cell Distribution Width</i>	12
2.2.2 RDW dan Status Gizi.....	15
2.2.3 RDW dan Lama Rawat.....	16
2.3.4 RDW dan Luaran Klinis.....	16
BAB III KERANGKA PENELITIAN.....	18
3.1 Kerangka Teori.....	18
3.2 Kerangka Konsep.....	19
BAB IV METODE PENELITIAN.....	20
4.1 Desain Penelitian.....	20
4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	20
4.3 Populasi Penelitian.....	20
4.4 Sampel Penelitian.....	20
4.5 Besar Sampel dan Teknik Pengambilan Sampel.....	21
4.6 Kriteria Sampel.....	21
4.6.1 Kriteria Inklusi.....	21
4.6.2 Kriteria Eksklusi.....	21
4.7 Izin Penelitian dan <i>ethical Clearance</i>	22
4.8 Teknik dan Prosedur Pengumpulan Data.....	22
4.9 Identifikasi dan Klasifikasi Variabel.....	23
4.9.1 Identifikasi variabel.....	23
4.9.2 Klasifikasi variabel.....	24
4.10 Definisi Operasional.....	24
4.11 Alur Penelitian.....	26
4.12 Pengolahan dan Analisis Data.....	26

BAB V HASIL PENELITIAN	28
5.1 Gambaran umum sampel penelitian	28
5.2 Hasil Penelitian	29
5.2.1 Karakteristik subyek penelitian.....	29
5.2.2 Hubungan data biokimia dengan RDW	31
5.2.3 Hubungan status gizi, lama rawat dan luaran klinis dengan RDW	33
BAB VI PEMBAHASAN	38
6.1 Karakteristik Umum Subyek Penelitian.....	38
6.2 Hubungan status gizi, lama rawat dan luaran klinis dengan RDW ..	38
6.2.1 Hubungan status gizi dan RDW	38
6.2.2 Hubungan lama rawat dan RDW	41
6.2.3 Hubungan luaran klinis dan RDW	44
6.3 Hal-hal yang berpengaruh terhadap hasil Penelitian	47
BAB VII PENUTUP	49
7.1 Ringkasan dan simpulan	49
7.2 Saran	50
Daftar Pustaka	51
Lampiran 1.....	58
Lampiran 2.....	59

Daftar Tabel

Tabel 2 1. Kategori GFR pada PGK(1)	6
Tabel 2 2. Kategori albuminemia pada PGK (1).....	7
Tabel 2 3. Faktor risiko penyebab PGK (20)	9
Tabel 5 1 Karakteristik umum, etiologi dan terapi pasien PGK dengan RDW normal dibandingkan dengan RDW tinggi	30
Tabel 5 2. Data biokimia pasien PGK berdasarkan RDW normal dan RDW tinggi.....	32
Tabel 5 3. Status gizi, lama rawat dan luaran klinis pada pasien PGK berdasarkan RDW normal dan RDW tinggi	34
Tabel 5 4. Hubungan GDS, kadar natrium serum dan hemoglobin terhadap status gizi, lama rawat dan luaran klinis pada pasien PGK berdasarkan RDW normal dan RDW tinggi	36

Daftar Gambar

Gambar 2 1. Prevalensi PGK berdasarkan RISKESDAS 2018(4).....	8
Gambar 2 2. Proporsi penyakit gagal ginjal yang pernah/sedang	8
Gambar 2 3. Interaksi berbagai faktor patologis yang	12
Gambar 2 4. Skematik erithropoiesis (32).....	13
Gambar 2 5. Hubungan antara anisositosis dan RDW (10).....	14
Gambar 3 1. Kerangka Teori RDW pada PGK.....	18
Gambar 3 2. Kerangka Konsep penelitian. BFU-E, Burst-forming unit- erythroid; CFU-E, Colony forming unit-erythroid; RBC, Red blood cell	19
Gambar 5 1. Alur Penelitian.....	29
Gambar 5 2. Kurva probabilitas survival Kaplan-meier terhadap lama rawat, berdasarkan kategori RDW normal dan RDW tinggi	35

Daftar Singkatan

Singkatan	Keterangan
ACE	<i>Angiotensin converting enzyme</i>
ACR	<i>Albumin to creatinine ratio</i>
AER	<i>Albumin excretion rate</i>
AKI	<i>Acute kidney injury</i>
BFU-E	<i>Burst-forming unit-erythroid</i>
BUN	<i>Blood urea nitrogen</i>
CFU-E	<i>Colony forming unit-erythroid</i>
CRP	<i>C-reactive protein</i>
CVS	<i>Cardiovascular system</i>
eLFG	Estimasi laju filtrasi glomerulus
EPO	Eritropoietin
Fe	Zat besi
fL	Fentoliter
GDS	Gula darah sewaktu
GFR	<i>Glomerular filtration rate</i>
HD	Hemodialisis
HIV	<i>Human immunodeficiency virus</i>
HSC	<i>Hematopoietic stem cell</i>
hsCRP	<i>High sensitivity C-reactive protein</i>
ICU	<i>Intensive care unit</i>
IDH	<i>Isolate diastole hypertension</i>
IL-1	<i>Interleukine 1</i>
IL-6	<i>Interleukine 6</i>
IMT	Indek massa tubuh
ISK	Infeksi saluran kemih
ISRNM	<i>The International Society of Renal Nutrition and Metabolism</i>
KDIGO	<i>The kidney diseases: improving global outcomes</i>
MAP	<i>Mean arterial pressure</i>
MCV	<i>Mean corpuscular volume</i>
MIS	<i>Malnutrition inflammation score</i>

n	Jumlah
PD	<i>Peritoneal dialysis</i>
PEW	<i>Protein energy wasting</i>
PGK	Penyakit ginjal kronis
RBC	<i>Red blood cell</i>
RDW	<i>Red cell distribution width</i>
RISKESDAS	Riset kesehatan dasar
RSUP	Rumah sakit umum pendidikan
SD-RBC	<i>Standard deviation red blood cell</i>
SGA	<i>Subjective global assessment</i>
SIRS	<i>Sistem informasi rumah sakit</i>
SPSS	<i>The Statistical Package for the Social Sciences Program</i>
TIBC	<i>Total iron binding capacity</i>
TLC	<i>Total lymphocyte count</i>
TNF- α	<i>Tumor necrosis factor-α</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Penyakit ginjal kronis (PGK) didefinisikan sebagai suatu keadaan kelainan struktur atau fungsi ginjal yang mempengaruhi kesehatan individu, yang dapat terjadi secara akut dan dapat disembuhkan atau berkembang menjadi kronis. Penyakit ginjal kronis adalah istilah umum untuk gangguan heterogen yang mempengaruhi struktur dan fungsi ginjal dengan presentasi klinis yang bervariasi, yang berhubungan dengan penyebab, tingkat keparahan dan laju progresivitasnya (1). Penyakit ginjal kronis adalah salah satu *non-communicable diseases* yang paling cepat berkembang dan memberikan banyak beban morbiditas dan mortalitas. Menurut studi *Global Burden of Diseases*, 2016, secara global PGK mempengaruhi 753 juta orang dimana perempuan sebanyak 417 juta orang sedangkan laki-laki sebanyak 336 juta orang (2). Tahun 2017, 1.2 juta orang meninggal akibat PGK. Angka kematian PGK untuk semua usia meningkat 41.5% antara tahun 1990 dan 2017 (3). Sedangkan data nasional menurut RISKESDAS 2018, prevalensi PGK usia ≥ 15 tahun berdasarkan diagnosis dokter terdapat peningkatan dari 2.0 menjadi 3.8 per mil, sementara Sulawesi Selatan menempati urutan 19 besar Propinsi dengan prevalensi tertinggi secara nasional, walaupun persentasinya

masih dibawah rata-rata nasional tetapi terdapat peningkatan dari tahun ke tahun (4).

Pasien PGK lazim mengalami keadaan inflamasi sistemik kronis (5,6) yang terkait dengan berbagai faktor mendasar, seperti insiden infeksi yang lebih tinggi, lingkungan uremik, keberadaan arteriosklerosis yang luas, dan meningkatnya kadar sitokin proinflamasi (6).

Hasil penelitian pada hewan dimana fungsi ginjalnya ditiadakan menunjukkan bahwa waktu paruh serum sitokin proinflamasi, termasuk TNF- α (*Tumor necrosis factor*) dan IL-1(*interleukine-1*) akan lebih tinggi. Selain itu, penurunan fungsi ginjal juga dapat mempengaruhi penanda inflamasi lainnya, seperti serum *C-reactive protein* (CRP) dan IL-6, yang konsentrasinya berkorelasi terbalik dengan bersihan kreatinin (6). Agusti A et al menilai kondisi inflamasi persisten pada pasien penyakit kronik (PPOK) dengan menggunakan 6 jenis penanda inflamasi (leukosit, CRP, IL-6, IL-8, fibrinogen dan TNF α) menunjukkan bahwa terdapat hasil yang signifikan dimana kondisi inflamasi meningkatkan luaran klinis yang lebih buruk yaitu tingkat eksaserbasi dan mortalitas (7). Penelitian lain yang terkait dengan kondisi inflamasi (dinilai menggunakan rasio CRP dan serum albumin) dikaitkan dengan lama rawat di Rumah Sakit menunjukkan secara signifikan berkorelasi positif antara keduanya ($r = 0,593$, $p < 0,001$) (8).

Kondisi inflamasi dan stres oksidatif juga sering dikaitkan sebagai salah satu penyebab terjadinya PEW pada pasien PGK, selain akibat

retribusi makanan (Na, K, P, dan cairan), anoreksia dan kehilangan nutrient akibat HD (hemodialisis) ataupun PD (*peritoneal dialysis*) (9). Pada PEW terjadi defisit energi dan atau protein, serta defisiensi multivitamin dan mineral. Secara umum, malnutrisi sering muncul pada pasien rawat inap, mungkin terkait dengan terjadinya heterogenitas eritrosit karena defisiensi nutrisi (misalnya kekurangan zat besi, vitamin B12 atau asam folat) yang penting dalam proses eritropoiesis (10,11).

Selain menggunakan penanda seperti CRP, IL-1, IL-6, IL-8, TNF α , lingkungan inflamasi dan stress oksidatif juga dapat diukur dengan parameter laboratorium yang lebih sederhana dan rutin ditemukan pada praktek klinis sehari-hari seperti *red cell distribution width* (RDW) (7–10). *Red cell distribution width* masih jarang tereksploitasi untuk tujuan diagnostik dan prognostik selama perawatan (16).

Red cell distribution width adalah suatu penanda kuantitatif yang mengukur heterogenitas ukuran eritrosit yang bersirkulasi. *Red cell distribution width* ini dilaporkan secara otomatis dalam pemeriksaan darah lengkap, diperoleh melalui hasil bagi antara *standard deviation* eritrosit (SD-RBC) dengan rata-rata volume korpuskular (*mean corpuscular volume* ~ MCV) (17). Awalnya RDW bersama dengan MCV digunakan untuk membantu dalam *diffrential diagnosis* anemia hipokromik (13,17), namun saat ini banyak data yang melaporkan bahwa peningkatan RDW dikaitkan sebagai penanda malnutrisi dan inflamasi (12–16) pada berbagai penyakit akut dan kronis termasuk pada pasien PGK (12,13,17,18).

Mekanisme bagaimana peningkatan RDW pada pasien PGK terkait dengan luaran klinis dalam hal ini lama rawat dan mortalitas serta derajat status gizi belum diketahui dengan pasti, namun dikaitkan dengan kondisi lingkungan proinflamasi dan stress oksidatif. Oleh karena belum ada data mengenai hal tersebut pada pasien PGK di Makassar, maka kami melakukan penelitian untuk menganalisis hubungan antara level RDW dengan status gizi, lama rawat dan luaran klinis pada pasien PGK.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan di atas maka dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut yaitu :

1. Apakah ada hubungan antara status gizi dengan level RDW pada pasien PGK?
2. Apakah ada hubungan antara lama rawat dengan level RDW pada pasien PGK?
3. Apakah ada hubungan antara luaran klinis dengan level RDW pada pasien PGK?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan antara status gizi, lama rawat, dan luaran klinis dengan level RDW pada pasien PGK di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menentukan kategori status gizi, lama rawat, luaran klinis dan RDW pasien PGK
2. Membandingkan status gizi dengan level RDW pada pasien PGK
3. Membandingkan lama rawat dengan level RDW pada pasien PGK
4. Membandingkan luaran klinis dengan level RDW pada pasien PGK

1.4 Hipotesis Penelitian

Hipotesis dari penelitian yang dilakukan adalah:

Ada hubungan antara status gizi, lama rawat dan luaran klinis dengan level RDW pada pasien PGK

1.5 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat-manfaat sebagai berikut:

1. Perkembangan ilmu pengetahuan

Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi ilmiah mengenai hubungan RDW dengan dampak klinis dan nilai prognostik pada pasien PGK.

2. Kepentingan praktisi

- a. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah informasi kepada praktisi sebagai salah satu pertimbangan dalam mengelola dan menentukan prognostik pasien PGK.

- b. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi yang akurat dalam upaya penelitian lebih lanjut.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Penyakit Ginjal Kronik

2.1.1 Definisi dan klasifikasi penyakit ginjal kronis

Penyakit ginjal kronis didefinisikan sebagai suatu gangguan pada struktur atau fungsi ginjal, selama lebih dari tiga bulan, yang memberikan dampak bagi kesehatan (1).

Menurut rekomendasi Perhimpunan praktisi klinis KDIGO, 2012 penyakit ginjal kronis diklasifikasikan berdasarkan penyebabnya, kategori GFR, dan kategori albuminemia. Klasifikasi penyakit ginjal kronis berdasarkan penyebabnya harus ditetapkan ada atau tidaknya penyakit sistemik dan penyakit dimana lokasinya dalam ginjal yang diduga atau ditemukan pada pemeriksaan patologi-anatomi. Klasifikasi berdasarkan kategori GFR dan albuminemia akan ditunjukkan pada tabel 1 dan tabel 2 sebagai berikut:

Tabel 2 1. Kategori GFR pada PGK(1)

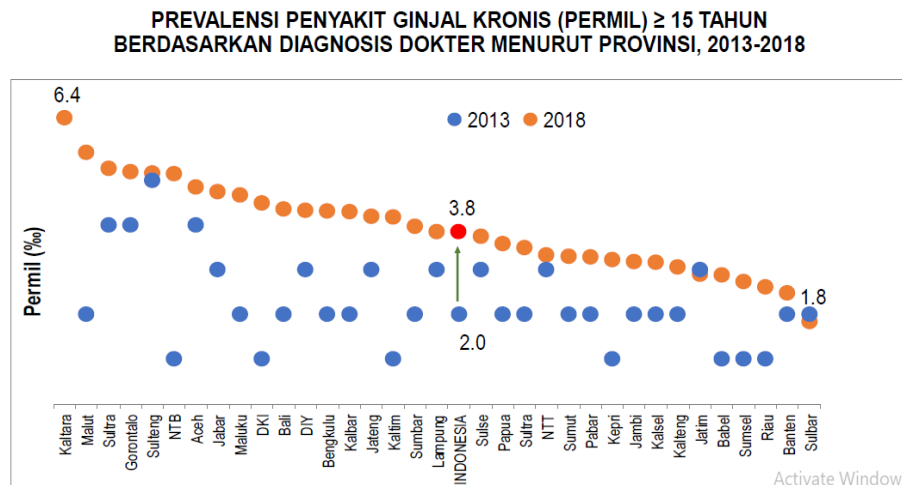
GFR category	GFR (mL/min/1.73 m ²)	Term
G1	≥ 90	Normal or high
G2	60-89	Mildly decreased
G3a	45-59	Mildly to moderately decreased
G3b	30-44	Moderately to severely decreased
G4	15-29	Severely decreased
G5	< 15	Kidney failure

Tabel 2 2. Kategori albuminemia pada PGK (1)

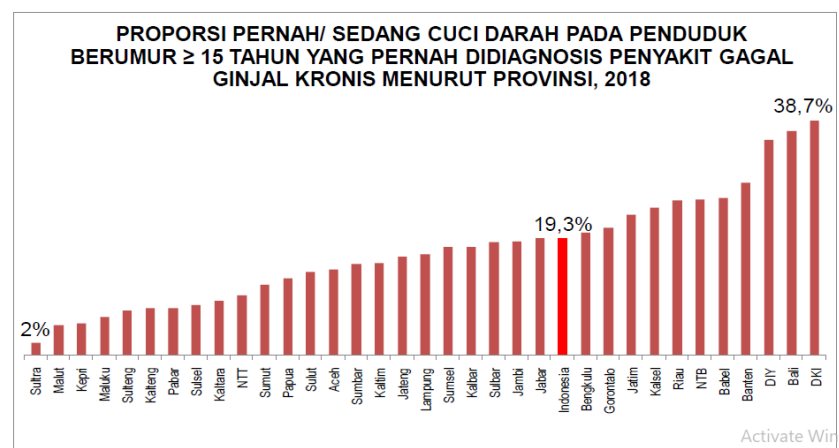
Category	AER (mg/24 hours)	ACR (approximate equivalent)		Term
		(mg/mmol)	(mg/g)	
A1	< 30	< 3	< 30	Normal to mildly increased
A2	30-300	3-30	30-300	Moderately increased
A3	>300	> 30	> 300	Severely increased

2.1.2 Epideomiologi

Penyakit ginjal kronis merupakan masalah kesehatan masyarakat di seluruh dunia, dengan rata-rata prevalensi global PGK (*stage 1-5*) sebesar 13.4% berdasarkan metaanalisis hampir 100 studi yang diterbitkan diseluruh dunia (19). Menurut studi *Global Burden of Diseases, 2016*, secara global PGK mempengaruhi 753 juta orang dimana perempuan sebanyak 417 juta orang sedangkan laki-laki sebanyak 336 juta orang (2). Tahun 2017, 1.2 juta orang meninggal akibat PGK. Angka kematian PGK untuk semua usia meningkat 41.5% antara tahun 1990 dan 2017 (3). Sedangkan data nasional menurut RISKESDAS 2018, prevalensi PGK usia ≥ 15 tahun berdasarkan diagnosis dokter terdapat peningkatan dari 2.0 menjadi 3.8 permil, sementara Sulawesi selatan menempati urutan 19 besar propinsi dengan prevalensi tertinggi secara nasional, walaupun presentasinya masih dibawah rata-rata nasional tetapi terdapat peningkatan dari tahun ke tahun (4).



Gambar 2 1. Prevalensi PGK berdasarkan RISKESDAS 2018(4)



Gambar 2 2. Proporsi penyakit gagal ginjal yang pernah/sedang menjalani hemodialisis (4)

2.1.3 Faktor risiko penyebab PGK

Penyebab PGK pada umumnya diklasifikasikan menjadi dua, yaitu ada/tidak adanya penyakit sistemik dan lokasi kelainan anatomi. Contoh penyakit sistemik termasuk diabetes, gangguan autoimun, infeksi kronis, keganasan, dan kelainan genetik dimana ginjal bukan satu-satunya organ terpengaruh. Lokasi anatomi dibagi menjadi glomerulus, tubulointerstitial, vaskuler, dan penyakit kistik / kongenital

(20). Manifestasi patologis terakhir dari PGK adalah fibrosis ginjal. Fibrosis ginjal merupakan penyembuhan luka jaringan ginjal setelah cedera kronis, cedera berkelanjutan, dan ditandai dengan glomerulosklerosis, atrofi tubular, dan fibrosis interstisial. Glomerulosklerosis dipicu oleh kerusakan endotel dan disfungsi, proliferasi sel otot polos dan sel mesangial, serta kerusakan podosit yang normalnya melapisi membran basal glomerulus. Faktor risiko untuk glomerulosklerosis progresif meliputi hipertensi, dislipidemia, merokok (21) dan usia tua (22). Tabel berikut menyajikan faktor-faktor risiko penyebab PGK yang dikelompokkan berdasarkan temuan klinis, sosiodemografi dan genetik (20).

Tabel 2 3. Faktor risiko penyebab PGK (20)

Klinis	Sosiodemografi	Genetik
Diabetes	Umur > 60 tahun	<i>APOL1 risk alleles</i>
Hipertensi	Ras kulit putih	<i>Sickle cell trait and disease</i>
Penyakit autoimun	Pendapatan rendah	<i>Polycystic kidney disease</i>
Infeksi sistemik (HIV, hepatitis B dan C)	Pendidikan rendah	<i>Alport syndrome</i>
ISK berulang		Anomali kongenital pada ginjal dan saluran kemih
Batu ginjal		
Obstruksi saluran kemih		
Malignansi		
Obesitas		
<i>Reduced kidney mass</i> (nefrektomi)		

Merokok		
Penggunaan obat intravena (heroin, kokain)		
Riwayat keluarga dengan penyakit ginjal		

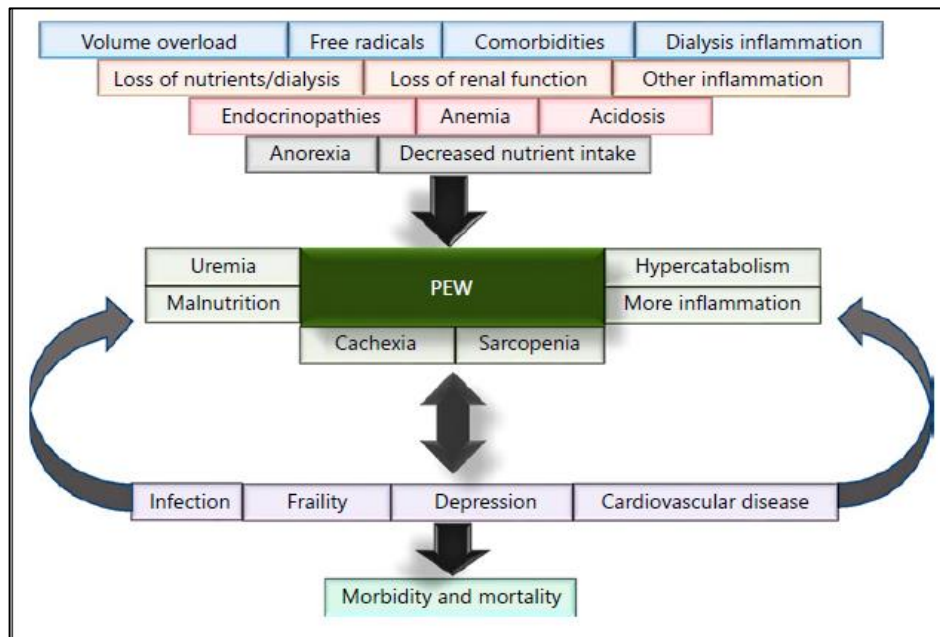
2.1.4 Malnutrisi dan PGK

The International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM) merekomendasikan istilah *Protein energy Wasting* (PEW) untuk merujuk malnutrisi pada pasien PGK. PEW didefinisikan sebagai suatu keadaan penurunan cadangan protein dan bahan bakar energi (protein dan massa lemak). Kelainan ini sering dikaitkan dengan kapasitas fungsional yang berkurang terkait dengan kondisi metabolisme (23).

Prevalensi PEW bervariasi menurut stadium penyakit ginjal, teknik dialisis, dan metode yang digunakan untuk mendiagnosa (24). Prevalensi PEW yang dinilai dengan *subjective global assessment* (SGA) pada pasien hemodialisis berkisar antara 28-80% (25,26) sedangkan pada pasien dengan dialisis peritoneal, berkisar antara 11,3-71,5% (27,28). Pérez-Torres et al melakukan studi *cross sectional* pada 186 pasien untuk mendiagnosa PEW dengan menggunakan kriteria PEW dan SGA menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan dalam mendiagnosa PEW antara kedua metode tersebut (kriteria PEW 30.1% sedangkan SGA 27.9%) (24). Studi metaanalisis terbaru yang dilakukan oleh Carrero et al untuk menilai prevalensi PEW berdasarkan SGA dan *malnutrition-inflammation score* (MIS) menunjukkan bahwa pada dua

penelitian (189 pasien AKI) melaporkan prevalensi PEW 60% dan 82%; Lima penelitian (1776 pasien PGK stadium 3-5) melaporkan prevalensi PEW antara 11% - 54%; Sembilan puluh penelitian dari 34 negara (16.434 pasien dialisis) melaporkan PEW antara 28-54% sedangkan dua penelitian (1.067 pasien yang menjalani transplantasi ginjal) melaporkan prevalensi PEW sebesar 28% dan 52% (29).

Penyebab terjadinya PEW tersebut antara lain dikaitkan dengan penurunan masukan energi dan protein akibat anoreksia, adanya retriksi makanan, depresi dan ketidakmampuan dalam memperoleh ataupun menyiapkan makanan; kondisi hiperkatabolisme/hipermetabolisme yang berhubungan dengan peningkatan *energy expenditure* (akibat kondisi inflamasi, peningkatan sitokin proinflamasi yang bersirkulasi, dan perubahan metabolisme adiponektin) dan gangguan hormonal; asidosis metabolik; menurunnya aktivitas fisik, penurunan anabolisme (akibat menurunnya masukan makanan, resistensi *growth hormone/insulin like growth factor 1*, defisiensi testosteron dan kadar hormone tiroid yang rendah); penyakit komorbid dan gaya hidup; serta dialisis (terkait kehilangan nutrient dalam dialisat, inflamasi serta hipermetabolisme yang terkait selama dialisis) (5,30). Mekanisme patologis malnutrisi pada pasien PGK bersifat kompleks dan melibatkan interaksi berbagai perubahan patofisiologis tersebut secara singkat ditunjukkan pada gambar berikut.



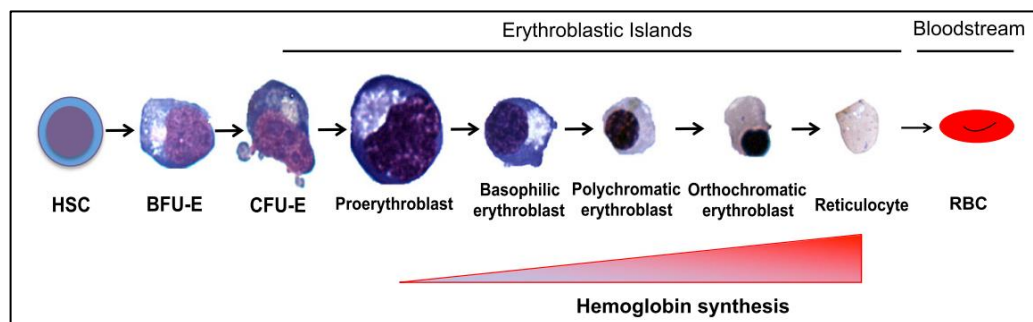
Gambar 2 3. Interaksi berbagai faktor patologis yang menyebabkan PEW pada PGK (31)

2.2 Red Cell Distribution Width (RDW)

2.2.1 Red blood cell dan Red Cell Distribution Width

Eritropoiesis adalah proses pembentukan eritrosit atau *Red blood cell* (RBC), pada kondisi fisiologis, proses tersebut bersifat stabil, dimana setiap detik memproduksi hingga 2 juta RBC. Langkah pertama dari proses eritropoiesis, yaitu diferensiasi *erythroid* dari *hematopoietic stem cell* (HSC) menjadi *burst-forming unit-erythroid* (BFU-E), yang merupakan sel progenitor pertama *erythroid lineage*. Selanjutnya BFU-E berdeferensiasi menjadi *colony forming unit-erythroid* (CFU-E), setelah itu, terjadi deferensiasi terminal. Tahap kedua dari pematangan eritroid melibatkan diferensiasi prekursor berinti dari proeritroblas menjadi eritroblast basofilik, polikromatofilik dan ortokromatik. Fase ini ditandai

dengan akumulasi hemoglobin secara bertahap, penurunan progresif dalam ukuran sel dan kondensasi inti yang pada akhirnya menjadi enukleasi. Fase terakhir dari perkembangan eritroid melibatkan pematangan retikulosit menjadi eritrosit. Proses ini ditunjukkan secara singkat pada Gambar 4 (32). Eritropoiesis yang efektif membutuhkan hormon eritropoetin, logam (besi, tembaga, kobalt), vitamin (B12 dan asam folat), androgen dan tiroksin. Fungsi utama eritrosit adalah untuk mengangkut oksigen ke jaringan dan karbon dioksida ke paru-paru. eritrosit difagositosis oleh makrofag di limpa dan hati pada akhir masa hidupnya (33).



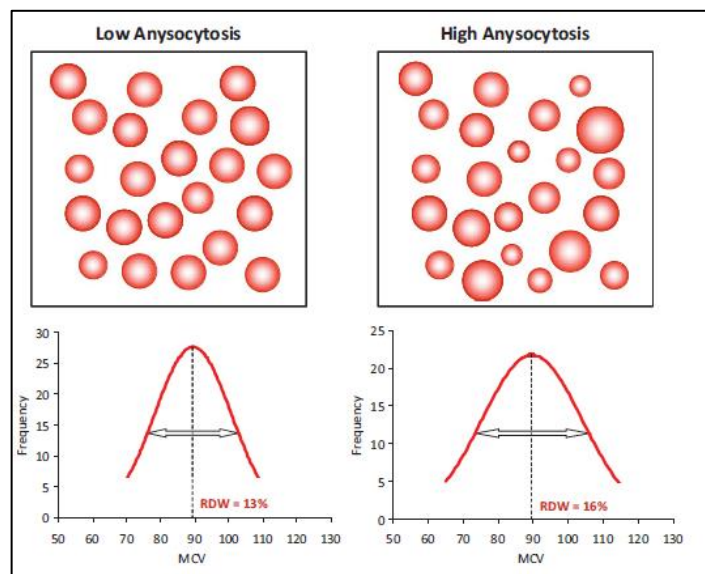
Gambar 2 4. Skematik erithropoiesis (32)

Eritrosit dalam kondisi fisiologi memiliki volume antara 80 dan 100 fL, dengan diameter antara 6-8 μm dan ketebalan sekitar 2 μm . Dalam kondisi tertentu, volume dan ukuran eritrosit dapat membesar atau mengecil. Pembesaran eritrosit bisa mencapai 150 fL, berbentuk bola (disebut makrositosis), atau ukurannya berkurang menjadi 60 fL atau bahkan lebih kecil (disebut mikrositosis) tanpa kehilangan kontinuitas

membran dan kerusakan selnya. Derajat heterogenitas volume eritrosit, dikenal sebagai anisositosis, diukur dengan persamaan:

$$\frac{SD\ RBC}{MCV} \times 100\%$$

dimana SD RBC adalah standar deviasi dari volume RBC; MCV adalah rerata volume eritrosit. Nilai tersebut kemudian dikalikan 100, sehingga menunjukkan data sebagai persentase. Hasil persamaan ini dikenal sebagai lebar distribusi eritrosit (RDW). Nilai RDW di bawah rentang normal tidak memiliki arti klinis dan jarang ditemukan. Sedangkan peningkatan nilai di atas *cut-off* spesifik instrumen mencerminkan adanya anisositosis, karena ada eritrosit yang berukuran kecil atau besar atau keduanya. Gambar berikut menunjukkan hubungan antara anisositosis dan RDW (10).



Gambar 2 5. Hubungan antara anisositosis dan RDW (10)

Peningkatan RDW secara fisiologis ditemukan pada keadaan penuaan, latihan fisik, kehamilan, ras kulit hitam dan adanya defisiensi atau hiporesponsif eritropoetin, sedangkan hubungan antara anisositosis dan jenis kelamin tampak kontradiktif di berbagai tempat investigasi epidemiologi (10).

2.2.2 RDW dan Status Gizi

Secara umum, pada penyakit kronis, malnutrisi dihubungkan dengan peningkatan prevalensi multimorbiditas/mortalitas (34) dan terdapat peningkatan RDW pada kondisi tersebut, dimana dianggap memiliki korelasi yang kuat antara RDW dan jalur biologis yang berbeda seperti inflamasi kronis dan malnutrisi menunjukkan bahwa RDW dapat dipandang sebagai hal yang tidak spesifik dan secara umum sebagai penanda prognostik pada penyakit kronis (35). Hal tersebut dibuktikan oleh Tekce et al. 2014 dalam studi retrospektif yang melibatkan 514 pasien PGK yang menjalani hemodialisis yang dianalisis berdasarkan empat subgrup berdasarkan parameter klinis, albumin dan CRP yaitu grup 1 tidak inflamasi-malnutrisi, grup 2 ada inflamasi, grup 3 ada malnutrisi, dan grup 4 ada inflamasi-malnutrisi. Hasil yang diperoleh menunjukkan RDW pada grup 1 adalah 13.2% dan RDW grup 2 adalah 14.7%. Meskipun masih dalam rentang normal, namun terdapat peningkatan yang signifikan (14.7% versus 13.2%, $P = 0.028$). Sementara RDW pada grup 3 yaitu 17.8% dan RDW pada grup 4 adalah 18.5% dimana meningkat secara signifikan jika dibandingkan dengan grup 1 dan

2 yang masih berada dalam rentang normal (36). Penelitian lain menunjukkan peningkatan RDW berkorelasi positif dengan umur, IMT dan malnutrisi serta hsCRP; dan berkorelasi negatif dengan kadar albumin, hemoglobin dan ferritin pada prevalensi fraktur vertebral (37). Föhrécz, Z et al menunjukkan bahwa peningkatan RDW berkorelasi secara signifikan selain dengan penanda eritropoiesis dan inflamasi tapi juga penanda status nutrisi seperti albumin dan kolesterol (38).

2.2.3 RDW dan Lama Rawat

Banyak faktor yang mempengaruhi lama rawat di Rumah Sakit pada pasien PGK antara lain derajat keparahan anemia (39), infeksi (40), menjalani dialisis atau tidak (16), tenaga ahli yang merawat (41), serta komplikasi yang didapat selama perawatan (42).

Data menunjukkan hubungan yang signifikan antara peningkatan RDW dengan lama rawat di rumah sakit dan lama rawat di ICU pada pasien kritis (43–45). Penelitian lain menunjukkan bahwa RDW > 15.2% memiliki lama rawat dengan rerata 12 hari (8-20 hari) dibandingkan dengan RDW < 13.3% dengan rerata 10 hari (6-15 hari) (*p value* 0.004) (46).

2.3.4 RDW dan Luaran Klinis

Studi observasional dengan desain penelitian kohort retrospektif yang menilai RDW preoperatif dalam 30 hari kematian pasca operasi pada pasien lanjut usia yang menjalani operasi non-jantung menunjukkan bahwa pasien yang meninggal dalam waktu 30 hari lebih tinggi pada

median RDW (15.0%) dibandingkan mereka yang masih hidup (13.4%) (47). Banyak data lain yang menunjukkan bahwa peningkatan RDW berhubungan dengan luaran klinis yang buruk (kematian) tanpa melihat penyebabnya dengan latarbelakang penyakit yang berbeda (35,43–46).

Meskipun RDW dihubungkan dengan *survival* pada penyakit akut dan kronis, namun mekanisme patofisiologi yang mendasarinya belum diketahui dengan jelas. Investigasi tentang mekanisme patofisiologi dihubungkan dengan dampak negatif kardiovaskular. Diduga bahwa variasi ukuran eritrosit menggambarkan status fungsional zat besi dan fungsi sumsum tulang (36).