



**Hubungan Adekuasi dengan Kadar *Insulin-like Growth Factor-1*
(*IGF-1*), *Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-1 (IGFBP-1)*
dan Status Gizi Pasien Dialisis Peritoneal**

KARYA AKHIR

**Diajukan Guna Melengkapi Tugas-tugas dan Untuk Memenuhi Salah Satu
Syarat Memperoleh Gelar Dokter Spesialis Penyakit Dalam**



Oleh

dr. Herman Bagus Trianto
1280 70 2001 11 005

Pembimbing

dr. Atma Gunawan, Sp.PD-KGH
dr. Nursamsu, Sp.PD-KGH
dr. Putu Moda Arsana, Sp.PD-KEMD

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS BRAWIJAYA

RUMAH SAKIT UMUM Dr. SAIFUL ANWAR MALANG

2016

LEMBAR PENGESAHAN KARYA AKHIR

Hubungan Adekuasi dengan Kadar *Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1)*,
Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-1 (IGFBP-1) dan Status Gizi
Pasien Dialisis Peritoneal

Diajukan Guna Melengkapi Tugas-tugas dan Untuk Memenuhi Salah Satu Syarat

Memperoleh Gelar Dokter Spesialis Penyakit Dalam

Oleh

dr. Herman Bagus Trianto
NIM. 1280 70 2001 11 005

Pembimbing I

dr. Atma Gunawan, Sp.PD-KGH
NIP. 19651005 199503 1 001

Pembimbing II

dr. Nursamsu, Sp.PD-KGH
NIP. 19680813 200312 1 001

Pembimbing III

dr. Putu Moda Arsana, Sp.PD-KEMD
NIP. 19560503 198403 1 008

Mengetahui,

KPS PPDS-1 Ilmu Penyakit Dalam

Fakultas Kedokteran UNIBRAW-RSU dr. Saiful Anwar, Malang

dr. Putu Moda Arsana, Sp.PD-KEMD
NIP. 19560503 198403 1 008

Pernyataan Orisinalitas Penelitian

Saya menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa sepanjang pengetahuan saya, di dalam karya akhir ini tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diajukan oleh orang lain untuk memperoleh gelar akademik di suatu Perguruan Tinggi, dan tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis dikutip dalam naskah ini dan disebutkan dalam sumber kutipan dan daftar pustaka.

Apabila terdapat unsur-unsur plagiasi, saya bersedia karya akhir ini digugurkan serta diproses sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku.

Malang, 08 Juni 2016

Penulis

Nama : Herman Bagus Trianto

NIM : 1280 70 2001 11 005

PS : Ilmu Kedokteran

Prog. : PPDS-1

Fak. : Kedokteran UB

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur senantiasa kami panjatkan kehadirat Tuhan yang

Maha Kuasa atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga karya akhir dengan

judul “Hubungan Adekuasi dengan Kadar *Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1)*,

Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-1 (IGFBP-1) dan Status Gizi Pasien

Dialisis Peritoneal” ini dapat terselesaikan.

Ucapan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kami

sampaikan kepada semua pihak yang telah berjasa dalam menyelesaikan

penelitian ini, terutama kepada:

1. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang

2. Direktur RSU dr. Saiful Anwar Malang

3. dr. Budi D. Machsoos, SpPD-KHOM, FINASIM selaku Kepala

Laboratorium/SMF Ilmu Penyakit Dalam

4. dr. Putu Moda Arsana, SpPD-KEMD, FINASIM selaku Ketua Program Studi

dan dr. Djoko Heri Hermanto, SpPD-KHOM, FINASIM selaku Sekretaris

Program Studi PPDS 1 Ilmu Penyakit Dalam.

5. dr. Atma Gunawan, SpPD-KGH, dr. Nursamsu, SpPD-KGH, dan dr. Putu

Moda Arsana, Sp.PD-KEMD selaku pembimbing penelitian yang senantiasa

mengarahkan, memotivasi dan memberikan jalan keluar untuk segala

permasalahan yang muncul dalam proses pengerjaan penelitian ini.

6. Prof. DR. dr. Handono Kalim, SpPD-KR, Prof. DR. dr. Djangan Sargowo,

SpPD, SpJP, Prof. DR. dr. Harijono Achmad, SpPD-KGEH, Prof. dr. Djoko

Wahono Soeatmadji, SpPD-KEMD, Prof. DR. dr. A. Rudijanto, SpPD-KEMD,

dr. Gatoet Ismanoe, SpPD-KPTI, dr. B.P Putra Suryana, SpPD-KR, dr. C.

Singgih Wahono, SpPD-KR, dr. Supriono, SpPD-KGEH, dr. Bogi Pratomo,

SpPD-KGEH, dr. Niniek Budiarti, SpPD-KPTI, dr. Sri Sunarti, SpPD-KGer, dr.

Laksmi Sasiarini, SpPD-KEMD, dr. Didi Candradikusuma, SpPD, dr. Shinta

Oktya Wardani, SpPD, dr. Gadis Nurlaela Mattaliti, SpPD, dr. Rulli Rosandi,

SpPD, dr. Syifa Mustika, SpPD, dr. Dewi I, SpPD dan dr. Heri Sutanto, SpPD

atas segala saran, teladan, dukungan, serta ajaran Beliau semua yang dapat

menjadi motivasi.

7. Mbak Sari, Mbak Aini, Bu Ketut, Mbak Thia, Mbak Winda, Mbak Heni, Mbak

Eme, dan karyawan administrasi lainnya, selaku pegawai di lingkungan SMF

IPD RSSA yang telah membantu semua proses dalam penulisan karya akhir

ini.

8. Ayahanda Drs. H. Djuwahir Sudiarto, M.Si, MBA, Ibunda Hj. Siti Mariyam

Ulfah, kedua Kakakku Irma Fitriana, ST dan Irma Desy Wulansari, S.Si,

kedua kakak iparku H. Sya'dillah, ST dan Andre Cahyo Dalyono, SE, beserta

keponakan-keponakanku yang lucu-lucu; Saschya, Satriya, Syaira dan Brian,

yang selalu memberikan semangat, restu dan doa yang tiada henti.

9. dr. Hengki, dr. Betty, dr. Anshory, dr. Diana, dr. Deddy, dr. Zoraida, dan dr.

Saras yang senantiasa mendukung, bahu membahu, saling mengisi dan

memotivasi sebagai satu keluarga.

10. dr. Etik, dr. Ela, Mbak Ani, Bu Kus dan rekan-rekan sepenelitian lain yang

telah bahu-membahu dalam penyelesaian penelitian ini.

11. Seluruh rekan-rekan PPDS, dokter muda, perawat, farmasi, ahli gizi, dan

seluruh karyawan RSSA/FKUB yang telah membantu saya menjalankan

tugas sebagai residen selama 3 tahun 11 bulan terakhir.

12. Pasien-pasien di RSSA (terutama pasien di *Malang CAPD Center* sebagai

subjek penelitian), guru-guru terbaik saya yang telah mengaitkan perjalanan hidup dengan saya, membagi cerita yang menjadi pelajaran hidup, dan mengajari tidak hanya ilmu kedokteran, namun juga tentang hakikat hidup itu sendiri dari berbagai sudut pandang.

13. Rekan-rekan alumni Pendidikan Dokter FKUB angkatan 2004, yang selalu

mendukung dengan komentar konyol di Grup WA dan *social media* lainnya, serta masih menjaga kekompakan dan silaturahmi meskipun sudah 6 tahun mengambil setapak yang berbeda setelah mengucap Sumpah Dokter.

14. Tim CreaBlitZ, seksi Pubdekdok PPDS IPD, yang telah bekerja *beyond*

expectation, dan menjelma menjadi seksi multifungsi, mulai dari membuat dokumentasi *standstill* dan *moving objects*, narasi puitis, foto editorial, *announcement event*, video opening, website promosi suatu event, jingle suatu acara, publikasi di berbagai sosial media, hingga *youth health promotion video for Diabetes Campaign*, kemudian masih harus menjadi MC dadakan, narasumber di talkshow radio, narator suatu video, dan menyanyi *Malang Internist Voice*.

15. Kumpulan aksara, frase, kata, kalimat, alinea, dan tajuk, yang tersaji di atas

lembaran kertas dalam berbagai kualitas; dalam bentuk buku, kitab, jurnal, *guideline*; baik berupa fiksi maupun non-fiksi, yang mengisi imajinasi dan ambisi saya untuk mengkhayal, berpikir, kemudian mewujudkannya dalam realitas, setiap detiknya.

16. Spot *travelling* di seluruh sudut alam Indonesia, yang memberikan saya ruang

untuk bersembunyi, pulang, dan mengisi kembali energi untuk menghadapi

masa depan, serta tak henti-hentinya membuat saya bersyukur atas ciptaan-Nya yang Maha Megah.

17. Kamu dan Dia yang telah menemani pada alur waktu yang berbeda, namun memberikan stimulus yang simultan, untuk menempa saya agar menjadi lebih kuat dan bijaksana.

18. Semua pihak yang telah ikut andil membantu dalam penyusunan karya akhir ini yang tidak dapat penulis ungkapkan satu per satu, dari lubuk hati yang paling dalam terucap kata terima kasih sebesar-besarnya.

Penulis berharap semoga penelitian ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan ilmu kedokteran dan kepentingan masyarakat. Penulis menyadari bahwa penelitian ini jauh dari sempurna, untuk itu penulis memohon maaf dan berharap selanjutnya dilakukan penelitian dengan metode yang lebih baik.

Malang, Juni 2016

Herman Bagus Trianto

ABSTRAK

Hubungan Adekuasi dengan Kadar *Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1)*, *Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-1 (IGFBP-1)* dan Status Gizi Pasien Dialisis Peritoneal

Herman Trianto¹, Atma Gunawan², Nursamsu², Putu Arsana³

¹PPDS I Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Rumah Sakit Umum Daerah dr. Saiful Anwar, Malang.

²Konsultan Nefrologi, Divisi Ginjal Hipertensi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Rumah Sakit Umum Daerah dr. Saiful Anwar, Malang.

³Konsultan Endokrinologi, Divisi Endokrin, Metabolik & Diabetes, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Rumah Sakit Umum Daerah dr. Saiful Anwar, Malang

Latar Belakang. Malnutrisi kalori protein kerap ditemui pada pasien CAPD namun jarang terdiagnosa. 18-56% pasien CAPD dilaporkan mengalami malnutrisi berdasarkan pemeriksaan antropometrik dan biokimia. Disfungsi dari aksis endokrin *insulin like growth factor-1/insulin like growth factor binding protein (IGF-1/IGFBP)* diduga menjadi etiologi sekunder malnutrisi, dan perbaikan adekuasi dihipotesiskan akan memperbaiki gangguan metabolismik dan hormonal, termasuk aksis *IGF-1/IGFBP-1*.

Tujuan. Untuk mengetahui hubungan adekuasi dengan aksis *IGF-1/IGFBP-1* dan status gizi pada pasien CAPD.

Metode. Penelitian ini menggunakan metode survey observasional, yang dilaksanakan di CAPD Center RSSA, Malang pada bulan Mei-Agustus 2014. 68 pasien berpartisipasi dan dilakukan wawancara dan pemeriksaan fisik untuk menentukan karakteristik dasar. *eGFR* dihitung dengan menggunakan MDRD 6 variabel, kecepatan transpor membran diukur dengan PET (*Peritoneal Equilibration Test*) Twardowski, dan adekuasi ditentukan dengan mengukur *weekly Kt/V (wKtV)* dan *weekly creatinine clearance (wCrCl)*. Kadar *IGF-1* dan *IGFBP-1* diukur dengan *Human Quantikinine ELISA*. Status gizi diidentifikasi dengan mengukur status antropometri (tinggi badan (TB), berat badan (BB), indeks massa tubuh (IMT), luas permukaan tubuh (LPT), lingkar lengan atas (LLA), *mid arm muscle circumference* (MAMC), *triceps skinfold thickness* (TSF), *subscapular skinfold thickness* (SST)) dan penanda biokimia (albumin, prealbumin, transferrin). Korelasi antara adekuasi (*wKtV* dan *wCrCl*) dengan kadar *IGF-1*, *IGFBP-1*, dan status nutrisi dianalisa secara statistik. Analisis data menggunakan uji Pearson, Spearman, Point Biserial dan Regresi Multiple Linier.

Hasil. Rerata \pm SD usia pasien adalah 47.82 ± 11.17 tahun. Karakteristik transpor membran adalah *low* (10.29%), *low average* (47.05%), *high average* (33.82%), dan *high* (8.82%), sementara adekuasi *wKtV* adalah 1.84 ± 0.56 L/minggu dan *wCCr* 61.51 ± 23.69 L/minggu/m². Rerata serum *IGF-1* adalah 10.69 ± 4.85 μ g/L dan median serum *IGFBP-1* adalah 7.16 (0.99-56.72) μ g/L. Pengukuran status antropometri didapatkan rerata TB adalah 158.15 ± 7.92 cm, rerata BB adalah 59.81 ± 13.7 kg, median IMT adalah 23.55 (16.6-40.4) kg/m², median LPT adalah 1.6 (1.2-2.1) m², median LLA adalah 21.5 (7.5-36) cm, median MAMC adalah 17.25 (3.4-30.3) cm, median TSF adalah 12 (3-39) mm, dan median SST adalah 17 (2-33) mm. Pengukuran penanda biokimia menunjukkan hasil serum albumin 2.85 (1.3-5.8) g/dL, prealbumin 31.6 \pm 7 mg/dL, dan transferin 127.33 \pm 74.65 mg/dL. Didapatkan korelasi signifikan antara kadar *IGF-1* dengan glukosa darah puasa ($r = -0.516$, $p = 0.00$), bahkan dengan analisis multivariat ($r = -0.478$, $r^2 = 0.228$, $p = 0.00$), namun korelasi antara adekuasi dengan kadar *IGF-1* tidak signifikan. Kadar *IGFBP-1* signifikan berkorelasi dengan *wKtV* ($r = -0.711$, $p = 0.00$), *wCrCl* ($r = -0.867$, $p = 0.00$), ureum ($r = 0.244$, $p = 0.045$), dan kreatinin ($r = 0.329$, $p = 0.006$). Adekuasi *wKtV* berkorelasi positif dengan IMT ($r = 0.510$, $p = 0.008$), MAMC ($r = 0.503$, $p = 0.000$), TST ($r = 0.333$, $p = 0.006$), SST ($r = 0.360$, $p = 0.002$), dan albumin ($r = 0.317$, $p = 0.008$). Adekuasi *wCrCl* berkorelasi positif dengan IMT ($r = 0.260$, $p = 0.033$), MAMC ($r = 0.347$, $p = 0.004$), TST ($r = 0.244$, $p = 0.045$), dan albumin ($r = 0.242$, $p = 0.047$). Serum *IGF-1* berkorelasi positif dengan kadar prealbumin ($r = 0.296$, $p = 0.014$) dan transferin ($r = 0.342$, $p = 0.004$), sedangkan serum *IGFBP-1* berkorelasi negatif dengan MAMC ($r = -0.364$, $p = 0.002$).

Kesimpulan. Adekuasi dialisis (*wKtV* dan *wCrCl*) tidak berhubungan dengan kadar *IGF-1*, namun berkorelasi secara terbalik dengan kadar *IGFBP-1*. Peningkatan adekuasi dan kadar serum *IGF-1* berhubungan dengan perbaikan status gizi, sedangkan peningkatan *IGFBP-1* diasosiasikan dengan penurunan status gizi.

Kata Kunci: CAPD, adekuasi, *Kt/V*, kilens kreatinin, *IGF-1*, *IGFBP-1*, status gizi

ABSTRACT

The Relationship of Adequacy with Serum Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1), Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-1 (IGFBP-1) and Nutritional Status of Peritoneal Dialysis Patients

Herman Trianto¹, Atma Gunawan², Nursamsu², Putu Arsana³

¹ Internal Medicine Residency, Internal Medicine Department, Medical Faculty, Universitas Brawijaya, Saiful Anwar Public Hospital, Malang

² Renal and Hypertension Division, Internal Medicine Department, Medical Faculty, Universitas Brawijaya, Saiful Anwar Public Hospital, Malang

³ Endocrinology, Metabolic Disease & Diabetes Division, Internal Medicine Department, Medical Faculty, Universitas Brawijaya, Saiful Anwar Public Hospital, Malang

Background. Calory protein malnutrition is often found in patients with CAPD but underdiagnosed. 18-56% CAPD patients was reported to diagnosed as malnutrition based on antrophometric and biochemistry examinations. Endocrine insulin like growth factor-1/insulin like growth factor binding protein (IGF-1/IGFBP) axis was allegedly played role as a secondary etiology of malnutrition, and adequacy improvement was hypothesized to ameliorate metabolic and hormonal darrangement, including IGF-1/IGFBP-1 axis.

Objection. To ascertain correlation of adequacy with IGF-1/IGFBP-1 axis and nutritional status in patients with CAPD in Indonesia.

Method. This study is an observational survey, held in CAPD Center RSSA, Malang in May-August 2014. 68 patients participated and performed history taking and physical examinations to determine baseline characteristics. Membran transport characteristics was calculated with PET (*Peritoneal Equilibration Test*) Twardowski, and adequacy was determined by calculated weekly Kt/V (wKt/V) and weekly creatinine clearance ($wCrCl$). Serum IGF-1 and IGFBP-1 was measured with *Human Quantikinine ELISA*. Nutritional status was identified by measuring anthropometry status (body height(BH), body weight (BW), body mass index (BMI), body surface area (BSA), upper arm circumference (UAC), mid arm muscle circumference (MAMC), triceps skinfold thickness (TST), subscapular skinfold thickness (SST)) and biochemistry marker (albumin, prealbumin, transferrin). Correlation of adequacy (wKt/V and $wCrCl$) and serum IGF-1, IGFBP-1 and nutritional status was analyzed statistically. Data analysis used Pearson, Spearman, Point Biserial and Regresi Multiple Linier tests.

Result. Mean \pm SD age of the patients was 47.82 ± 11.17 years old. Membran transport characteristics were *low* (10.29%), *low average* (47.05%), *high average* (33.82%), and *high* (8.82%), whether adequacy wKt/V was 1.84 ± 0.56 L/week and $wCrCl$ 61.51 ± 23.69 L/week/m². Mean serum IGF-1 was 10.69 ± 4.85 μ g/L and median serum IGFBP-1 was 7.16 (0.99-56.72) μ g/L. Anthropometry measurement revealed mean BH was 158.15 ± 7.92 cm, mean BW was 59.81 ± 13.7 kg, median BMI was 23.55 (16.6-40.4) kg/m², median BSA was 1.6 (1.2-2.1) m², median UAC was 21.5 (7.5-36) cm, median MAMC was 17.25 (3.4-30.3) cm, median TSF was 12 (3-39) mm, and median SST was 17 (2-33) mm. Biochemistry marker measurement revealed serum albumin was 2.85 (1.3-5.8) g/dL, prealbumin 31.6 ± 7 mg/dL, and transferin 127.33 ± 74.65 mg/dL. Significant correlation was found between serum IGF-1 and plasma fasting glucose ($r=-0.516$, $p=0.00$), even after multivariate analysis ($r=-0.478$, $r^2=0.228$, $p=0.00$), but correlation of adequacy and serum IGF-1 was not statistically significant. Serum IGFBP-1 was significantly correlated with wKt/V ($r=-0.711$, $p=0.00$), $wCrCl$ ($r=-0.867$, $p=0.00$), ureum ($r=0.244$, $p=0.045$), and creatinine ($r=0.329$, $p=0.006$). Adequacy wKt/V was positively correlated with BMI ($r=0.510$, $p=0.008$), MAMC ($r=0.503$, $p=0.000$), TST ($r=0.333$, $p=0.006$), SST ($r=0.360$, $p=0.002$), and albumin ($r=0.317$, $p=0.008$). Adequacy $wCrCl$ was positively correlated with BMI ($r=0.260$, $p=0.033$), MAMC ($r=0.347$, $p=0.004$), TST ($r=0.244$, $p=0.045$), and albumin ($r=0.242$, $p=0.047$). Serum IGF-1 was positively correlated with serum prealbumin ($r=0.296$, $p=0.014$) and transferin ($r=0.342$, $p=0.004$), whether serum IGFBP-1 was negatively correlated with MAMC ($r=-0.364$, $p=0.002$).

Conclusion. Dialysis adequacy (wKt/V and $wCrCl$) is not correlated with serum IGF-1, but negatively correlated with serum IGF-1. Adequacy and serum IGF-1 improvement is correlated with nutritional status amelioration, whether increased serum IGFBP-1 is associated with reduction of nutritional status.

Keywords: CAPD, adequacy, Kt/V , creatinine clearance, IGF-1, IGFBP-1, nutritional status

DAFTAR ISI	
JUDUL	
LEMBAR PENGESAHAN KARYA AKHIR	ii
PERNYATAAN ORISINALITAS PENELITIAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
Bab 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Manfaat Klinis	4
1.4.2 Manfaat Akademis	4
Bab 2. TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Penyakit Ginjal Kronis	6
2.1.1 Definisi	6
2.1.2 Epidemiologi	6
2.1.3 Patofisiologi	8
2.1.4 Klasifikasi	8
2.1.5 Tanda dan Gejala	9
2.1.6 Terapi Pengganti Ginjal (<i>Renal Replacement Therapy</i>)	9
2.2 Peritoneal Dialisis	10

2.2.1 Komponen-Komponen Sistem Peritoneal Dialisis	11
2.2.2 Mekanisme Peritoneum Sebagai Sistem Dialisis	13
2.2.3 PET (<i>Peritoneal Equilibration Test</i>)	15
2.2.4 Jadwal Peritoneal Dialisis	17
2.2.5 Fase Pertukaran Cairan Dialisat	19
2.2.6 Adekuasi Peritoneal Dialisis	20
2.3 Malnutrisi pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik dengan CAPD	22
2.3.1 Patofisiologi	22
2.3.2 Pengukuran Status Gizi	24
2.3.3 Prevensi dan Terapi Malnutrisi pada Penyakit Ginjal Kronik	26
2.4 Aksis Growth Hormone – <i>Insulin-like Growth Factor-1</i>	29
2.4.1 Growth Hormone (GH)	30
2.4.2 <i>Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1)</i>	30
2.4.3 <i>Insulin-like Growth Factor-1 Binding Protein (IGFBP)</i>	33
2.4.4 Fisiologi Aksis GH - IGF-1	34
2.4.5 Aksis GH – IGF-1 pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik	39
2.4.6 Hubungan Adekuasi dengan Aksis IGF-1/IGFBP dan Status Gizi Pasien CAPD	45
2.4.7 Efek Anabolik Terapi GH/IGF-1 pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik	51
Bab 3. KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS	55
3.1 Kerangka Teori	55
3.2 Kerangka Konsep	56
3.3 Hipotesis	57
Bab 4. METODOLOGI PENELITIAN	58
4.1 Rancangan Penelitian	58
4.2 Populasi dan Sampel	58
4.2.1 Populasi	58
4.2.1.1 Populasi asal (<i>source</i>)	58
4.2.1.2 Populasi terjangkau (<i>eligible</i>)	58
4.2.1.3 Sampel	58

4.2.2 Sistem Sampling	58
4.3 Kriteria Inklusi	59
4.4 Kriteria Eksklusi	59
4.5 Perhitungan Besar Sampel	59
4.6 Lokasi	60
4.7 Variabel Penelitian	60
4.8 Teknik Pengumpulan Data	60
4.8.1 Anamnesa	61
4.8.2 Pemeriksaan Fisik	61
4.8.3 Pemeriksaan Laboratorium	61
4.8.3.1 Alat	61
4.8.3.2 Bahan	61
4.9 Definisi Operasional	62
4.10 Pengumpulan Data	65
4.11 Analisa Data	65
4.12 Alur Penelitian	66
Bab V. HASIL PENELITIAN	
5.1 Data Karakteristik	68
5.2 Data <i>Peritoneal Equilibration Test</i> dan Adekuasi	69
5.3 Kadar IGF-1 dan IGFBP-1 Pasien CAPD	71
5.4 Status Gizi Pasien CAPD	73
5.5 Faktor-faktor yang Berhubungan dengan IGF-1 & IGFBP-1	74
5.6 Hubungan Adekuasi dengan Status Gizi Pasien CAPD	75
5.6 Hubungan IGF-1 dan IGFBP-1 dengan Status Gizi Pasien CAPD	75
Bab VI. PEMBAHASAN	
6.1 Kecepatan Transpor Membran Pasien	76
6.2 Pencapaian Adekuasi Pasien	76
6.3 Kadar Serum IGF-1 dan IGFBP-1 Pasien CAPD	78
6.4 Status Gizi Pasien CAPD	79
6.5 Hubungan Adekuasi dan Faktor Lainnya dengan IGF-1	81
6.6 Hubungan Adekuasi dan Faktor Lainnya dengan IGFBP-1	84



6.7 Hubungan Adekuasi dengan Status Gizi Pasien CAPD	85
6.8 Hubungan IGF-1 dan IGFBP-1 dengan Status Gizi Pasien CAPD	86
Bab VII. KESIMPULAN DAN SARAN	
7.1 Kesimpulan	88
7.2 Saran	88
DAFTAR PUSTAKA.....	89
LAMPIRAN.....	96

DAFTAR GAMBAR

Halaman

Gambar 1. Jumlah Pasien dengan Terapi Pengganti Ginjal per tahun di RSUD dr. Saiful Anwar, Malang	7
Gambar 2. Peritoneal Dialisa	11
Gambar 3. Proses Difusi	14
Gambar 4. Proses Ultrafiltrasi	15
Gambar 5. Kurva <i>Peritoneal Equilibration Test</i>	17
Gambar 6. Macam Peritoneal Dialisis	18
Gambar 7. Jadwal CAPD	18
Gambar 8. Fase Pertukaran Cairan Dialisat	19
Gambar 9. Model 3D <i>Growth Hormone</i>	30
Gambar 10. Model 3D Insulin-like Growth Factor.....	32
Gambar 11. Aksis Somatotropik.....	38
Gambar 12. Gangguan Aksis Somatotropik pada Penyakit Ginjal Kronik	40
Gambar 13. Sinyal Transduksi JAK/STAT yang Dimediasi oleh Growth Hormone.....	44
Gambar 14. Distribusi Tipe Membran Peritoneal Pasien CAPD di Malang CAPD Center	70
Gambar 15. Perbandingan Adekuasi wKt/V Berdasarkan Kecepatan Transport Membran	71
Gambar 16. Perbandingan Adekuasi $wCrCl$ Berdasarkan Kecepatan Transport Membran	71
Gambar 17. Rerata IGF-1 Masing-masing kelompok Usia Pasien Dibandingkan dengan Nilai Referensi Normal	72
Gambar 17. Sebaran IGFBP-1 Dibandingkan dengan Nilai Referensi Normal	72

DAFTAR TABEL

Halaman

Tabel 1.	Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) dan Stadium Penyakit Ginjal Kronik	8
Tabel 2.	Komposisi Cairan Dialisat	12
Tabel 3.	Rekomendasi Diet Harian Pasien CAPD	27
Tabel 4.	Perkiraaan Kalori dari Glukosa yang Diabsorbsi dari Cairan Dialisat pada Pasien CAPD Dan CCPD	28
Tabel 5.	Faktor yang Menstimulasi dan Menginhibisi GH	31
Tabel 6.	Profil Aksis GH-IGF-IGFBP pada Serum dan Urine Pasien dengan CKD dan DN	42
Tabel 7.	Solut (<i>Uremic Toxin</i>) dengan Berat Molekul Kecil yang Larut dalam Air	47
Tabel 8.	Solut (<i>Uremic Toxin</i>) yang Terikat Protein	48
Tabel 9.	Solut (<i>Uremic Toxin</i>) dengan Berat Molekul Sedang	49
Tabel 10.	Solut (<i>Uremic Toxin</i>) yang Masih Dalam Penelitian	51
Tabel 11.	Nilai Normal IGF-1	63
Tabel 12.	Data karakteristik Pasien Berdasarkan Anamnesis	68
Tabel 13.	Data karakteristik Pasien Berdasarkan Pemeriksaan Fisik dan Laboratorium	69
Tabel 14.	Kecepatan Transport Membran dan Adekuasi pasien CAPD di <i>Malang CAPD Center</i>	70
Tabel 15.	Kadar IGF-1 dan IGFBP-1 Pasien CAPD	72
Tabel 16.	Status Gizi Pasien CAPD	73
Tabel 17.	Faktor-faktor yang Berhubungan Dengan IGF-1	74
Tabel 18.	Faktor-faktor yang Berhubungan Dengan IGFBP-1	74
Tabel 19.	Hubungan Adekuasi dengan Status Gizi Pasien CAPD	75
Tabel 20.	Hubungan IGF-1 dan IGFBP-1 dengan Status Gizi Pasien CAPD	75

DAFTAR SINGKATAN

AKI : Acute Kidney Injury

ALS : Acid-Labile Subunit

APD : Automated Peritoneal Dialysis

BMI : Body Mass Index

BSA : Body Surface Area

CANUSA : Canada-USA

CAPD : Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis

CCB : Calcium Channel Blocker

CCPD : Continuous Cycling Peritoneal Dialysis

CKD : Chronic Kidney Disease

CICr : Clearance Creatinine

D : Dalton

DPI : Dietary Calory Intake

DN : Diabetic Nephropathy

DM : Diabetes Mellitus

DOQI : Dialysis Outcome Quality Initiative

DPI : Dietary Protein Intake

D/Do : rasio glukosa dialisat jam ke-2 dibandingkan awal pembilasan

D/P : rasio dialisat/plasma kreatinin

eGFR : estimated Glomerular Filtration Rate

GH : Growth Hormone

GHR : Growth Hormone Receptor

GHIH : Growth Hormone Inhibitory Hormone

GHRH : Growth Hormone Releasing Hormone

GHRP : Growth Hormone Releasing Protein

HGH : Human Growth Hormone

IGF-1: Insulin-like Growth Factor-1

IGF-2: Insulin-like Growth Factor-2

IGF-1R : Insulin-like Growth Factor-1 Receptor

IGFBP-1 : Insulin-like Growth Factor Binding Protein-1

IGFBP-2 : Insulin-like Growth Factor Binding Protein-2

IGFBP-3 : Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3

IGFBP-4 : Insulin-like Growth Factor Binding Protein-4

IGFBP-5 : Insulin-like Growth Factor Binding Protein-5

IGFBP-6 : Insulin-like Growth Factor Binding Protein-6

IGFBP-7 : Insulin-like Growth Factor Binding Protein-7

IMT : Indeks Massa Tubuh

IRS-1 : Insulin Receptor Substrate-1

JAK : Janus Kinase

kDa : Kilo Dalton

KDQOI : Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

Kt/V : renal urea clearance

LFG : Laju Filtrasi Glomerulus

LLA : Lingkar Lengan Atas

LPT : Luas Permukaan Tubuh

MAC : Mid Arm Circumference

MAMC : Mid Arm Muscle Circumference

mTOR : Mammalian Target of Rapamycin

NIPD : Nocturnal Intermittent Peritoneal Dialysis

NKF-DOQI : *The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality*

Initiative

nPCR : *normalized Protein Catabolic Rate*

nPNA : *normalized Protein Nitrogen Appearance*

NREM : *Non Rapid Eye Movement*

PD : *Peritoneal Dialysis*

PGK : *Penyakit Ginjal Kronik*

PET : *Peritoneal Equilibration Test*

PI3K : *Phosphatidyl Inositol-3*

PTH : *Parathyroid hormone*

rHGH : *recombinant Human Growth Hormone*

rHuEPO : *recombinant Human Erythropoetin*

SGA : *Subjective Global Assessment*

SN : *Sindroma Nefrotik*

SOCS : *Supressor of Cytokine Signaling*

SST : *Subscapular Skinfold Thickness*

STAT : *Signal Transducer and Activator Signaling Transcription*

SUN : *Serum Urea Nitrogen*

TGF- β : *Tumor Growth Factor- β*

TNF- α : *Tumor Necrosis Factor- α*

TPD : *Tidal Peritoneal Dialysis*

TST : *Triceps Skinfold Thickness*

USRDS : *The United States Renal Data System*

wKt/V : *weekly Kt/V*

wCrCl : *weekly Creatinine Clearance*

ABSTRAK

Hubungan Adekuasi dengan Kadar *Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1)*, *Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-1 (IGFBP-1)* dan Status Gizi Pasien Dialisis Peritoneal

Herman Trianto¹, Atma Gunawan², Nursamsu², Putu Arsana³

¹PPDS I Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Rumah Sakit Umum Daerah dr. Saiful Anwar, Malang

²Konsultan Nefrologi, Divisi Ginjal Hipertensi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Rumah Sakit Umum Daerah dr. Saiful Anwar, Malang

³Konsultan Endokrinologi, Divisi Endokrin, Metabolik & Diabetes, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Rumah Sakit Umum Daerah dr. Saiful Anwar, Malang

Latar Belakang. Malnutrisi kalori protein kerap ditemui pada pasien CAPD namun jarang terdiagnosis. 18-56% pasien CAPD dilaporkan mengalami malnutrisi berdasarkan pemeriksaan antropometrik dan biokimia. Disfungsi dari aksis endokrin *insulin like growth factor-1/insulin like growth factor binding protein* (*IGF-1/IGFBP*) diduga menjadi etiologi sekunder malnutrisi, dan perbaikan adekuasi dihipotesiskan akan memperbaiki gangguan metabolismik dan hormonal, termasuk aksis *IGF-1/IGFBP-1*.

Tujuan. Untuk mengetahui hubungan adekuasi dengan aksis *IGF-1/IGFBP-1* dan status gizi pada pasien CAPD.

Metode. Penelitian ini menggunakan metode survey observasional, yang dilaksanakan di CAPD Center RSSA, Malang pada bulan Mei-Agustus 2014. 68 pasien berpartisipasi dan dilakukan wawancara dan pemeriksaan fisik untuk menentukan karakteristik dasar. eGFR dihitung dengan menggunakan MDRD 6 variabel, kecepatan transpor membran diukur dengan PET (Peritoneal Equilibration Test) Twardowski, dan adekuasi ditentukan dengan mengukur weekly *Kt/V* (*wKt/V*) dan weekly *creatinine clearance* (*wCrCl*). Kadar *IGF-1* dan *IGFBP-1* diukur dengan *Human Quantikinine ELISA*. Status gizi diidentifikasi dengan mengukur status antropometri (tinggi badan (TB), berat badan (BB), indeks massa tubuh (IMT), luas permukaan tubuh (LPT), lingkar lengan atas (LLA), *mid arm muscle circumference* (MAMC), *triceps skinfold thickness* (TST), *subscapular skinfold thickness* (SST) dan penanda biokimia (albumin, prealbumin, transferrin). Korelasi antara adekuasi (*wKt/V* dan *wCrCl*) dengan kadar *IGF-1*, *IGFBP-1*, dan status nutrisi dianalisa secara statistik. Analisis data menggunakan uji Pearson, Spearman, Point Biserial dan Regresi Multiple Linier.

Hasil. Rerata \pm SD usia pasien adalah 47.82 ± 11.17 tahun. Karakteristik transpor membran adalah *low* (10.29%), *low average* (47.05%), *high average* (33.82%), dan *high* (8.82%), sementara adekuasi *wKt/V* adalah 1.84 ± 0.56 L/minggu dan *wCrCl* 61.51 ± 23.69 L/minggu/m². Rerata serum *IGF-1* adalah 10.69 ± 4.85 µg/L dan median serum *IGFBP-1* adalah 7.16 (0.99-56.72) µg/L. Pengukuran status antropometri didapatkan rerata TB adalah 158.15 ± 7.92 cm, rerata BB adalah 59.81 ± 13.7 kg, median IMT adalah 23.55 (16.6-40.4) kg/m², median LPT adalah 1.6 (1.2-2.1) m², median LLA adalah 21.5 (7.5-36) cm, median MAMC adalah 17.25 (3.4-30.3) cm, median TSF adalah 12 (3-39) mm, dan median SST adalah 17 (2-33) mm. Pengukuran penanda biokimia menunjukkan hasil serum albumin 2.85 (1.3-5.8) g/dL, prealbumin 31.6 ± 7 mg/dL, dan transferin 127.33 ± 74.65 mg/dL. Didapatkan korelasi signifikan antara kadar *IGF-1* dengan glukosa darah puasa ($r=-0.516$, $p=0.00$), bahkan dengan analisis multivariat ($r=-0.478$, $r^2=0.228$, $p=0.00$), namun korelasi antara adekuasi dengan kadar *IGF-1* tidak signifikan. Kadar *IGFBP-1* signifikan berkorelasi dengan *wKt/V* ($r=-0.711$, $p=0.00$), *wCrCl* ($r=-0.867$, $p=0.00$), ureum ($r=0.244$, $p=0.045$), dan kreatinin ($r=0.329$, $p=0.006$). Adekuasi *wKt/V* berkorelasi positif dengan IMT ($r=0.510$, $p=0.008$), MAMC ($r=0.503$, $p=0.000$), TST ($r=0.333$, $p=0.006$), SST ($r=0.360$, $p=0.002$), dan albumin ($r=0.317$, $p=0.008$). Adekuasi *wCrCl* berkorelasi positif dengan IMT ($r=0.260$, $p=0.033$), MAMC ($r=0.347$, $p=0.004$), TST ($r=0.244$, $p=0.045$), dan albumin ($r=0.242$, $p=0.047$). Serum *IGF-1* berkorelasi positif dengan kadar prealbumin ($r=0.296$, $p=0.014$) dan transferin ($r=0.342$, $p=0.004$), sedangkan serum *IGFBP-1* berkorelasi negatif dengan MAMC ($r=-0.364$, $p=0.002$).

Kesimpulan. Adekuasi dialisis (*wKt/V* dan *wCrCl*) tidak berhubungan dengan kadar *IGF-1*, namun berkorelasi secara terbalik dengan kadar *IGFBP-1*. Peningkatan adekuasi dan kadar serum *IGF-1* berhubungan dengan perbaikan status gizi, sedangkan peningkatan *IGFBP-1* diasosiasi dengan penurunan status gizi.

Kata Kunci: CAPD, adekuasi, *Kt/V*, klirens kreatinin, *IGF-1*, *IGFBP-1*, status gizi



ABSTRACT

The Relationship of Adequacy with Serum Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1), Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-1 (IGFBP-1) and Nutritional Status of Peritoneal Dialysis Patients

Herman Trianto¹, Atma Gunawan², Nursamsu², Putu Arsana³

¹ Internal Medicine Residency, Internal Medicine Department, Medical Faculty, Universitas Brawijaya, Saiful Anwar Public Hospital, Malang

² Renal and Hypertension Division, Internal Medicine Department, Medical Faculty, Universitas Brawijaya, Saiful Anwar Public Hospital, Malang

³ Endocrinology, Metabolic Disease & Diabetes Division, Internal Medicine Department, Medical Faculty, Universitas Brawijaya, Saiful Anwar Public Hospital, Malang

Background. Calory protein malnutrition is often found in patients with CAPD but underdiagnosed. 18-56% CAPD patients was reported to diagnosed as malnutrition based on antrophometric and biochemistry examinations. Endocrine insulin like growth factor-1/insulin like growth factor binding protein (IGF-1/IGFBP) axis was allegedly played role as a secondary etiology of malnutrition, and adequacy improvement was hypothesized to ameliorate metabolic and hormonal dearrangement, including IGF-1/IGFBP-1 axis.

Objection. To ascertain correlation of adequacy with IGF-1/IGFBP-1 axis and nutritional status in patients with CAPD in Indonesia.

Method. This study is an observational survey, held in CAPD Center RSSA, Malang in May-August 2014. 68 patients participated and performed history taking and physical examinations to determine baseline characteristics. Membran transport characteristics was calculated with PET (*Peritoneal Equilibration Test*) Twardowski, and adequacy was determined by calculated weekly *Kt/V* (*wKt/V*) and weekly creatinine clearance (*wCrCl*). Serum IGF-1 and IGFBP-1 was measured with *Human Quantikinene ELISA*. Nutritional status was identified by measuring anthropometry status (body height(BH), body weight (BW), body mass index (BMI), body surface area (BSA), upper arm circumference (UAC), mid arm muscle circumference (MAMC), triceps skinfold thickness (TST), subscapular skinfold thickness (SST)) and biochemistry marker (albumin, prealbumin, transferrin). Correlation of adequacy (*wKt/V* and *wCrCl*) and serum IGF-1, IGFBP-1 and nutritional status was analyzed statistically. Data analysis used Pearson, Spearman, Point Biserial and Regresi Multiple Linier tests.

Result. Mean \pm SD age of the patients was 47.82 ± 11.17 years old. Membran transport characteristics were *low* (10.29%), *low average* (47.05%), *high average* (33.82%), and *high* (8.82%), whether adequacy *wKt/V* was 1.84 ± 0.56 L/week and *wCrCl* 61.51 ± 23.69 L/week/m². Mean serum IGF-1 was 10.69 ± 4.85 µg/L and median serum IGFBP-1 was 7.16 (0.99-56.72) µg/L. Anthropometry measurement revealed mean BH was 158.15 ± 7.92 cm, mean BW was 59.81 ± 13.7 kg, median BMI was 23.55 (16.6-40.4) kg/m², median BSA was 1.6 (1.2-2.1) m², median UAC was 21.5 (7.5-36) cm, median MAMC was 17.25 (3.4-30.3) cm, median TSF was 12 (3-39) mm, and median SST was 17 (2-33) mm. Biochemistry marker measurement revealed serum albumin was 2.85 (1.3-5.8) g/dL, prealbumin 31.6 ± 7 mg/dL, and transferin 127.33 ± 74.65 mg/dL. Significant correlation was found between serum IGF-1 and plasma fasting glucose ($r=-0.516$, $p=0.00$), even after multivariate analysis ($r=-0.478$, $r^2=0.228$, $p=0.00$), but correlation of adequacy and serum IGF-1 was ot statistically significant. Serum IGFBP-1 was significantly correlated with *wKt/V* ($r=-0.711$, $p=0.00$), *wCrCl* ($r=-0.867$, $p=0.00$), ureum ($r=0.244$, $p=0.045$), and creatinine ($r=0.329$, $p=0.006$). Adequacy *wKt/V* was positively correlated with BMI ($r=0.510$, $p=0.008$), MAMC ($r=0.503$, $p=0.000$), TST ($r=0.333$, $p=0.006$), SST ($r=0.360$, $p=0.002$), and albumin ($r=0.317$, $p=0.008$). Adequacy *wCrCl* was positively correlated with BMI ($r=0.260$, $p=0.033$), MAMC ($r=0.347$, $p=0.004$), TST ($r=0.244$, $p=0.045$), and albumin ($r=0.242$, $p=0.047$). Serum IGF-1 was positively correlated with serum prealbumin ($r=0.296$, $p=0.014$) and transferin ($r=0.342$, $p=0.004$), whether serum IGFBP-1 was negatively correlated with MAMC ($r=-0.364$, $p=0.002$).

Conclusion. Dialysis adequacy (*wKt/V* and *wCrCl*) is not correlated with serum IGF-1, but negatively correlated with serum IGF-1. Adequacy and serum IGF-1 improvement is correlated with nutritional status amelioration, whether increased serum IGFBP-1 is associated with reduction of nutritional status.

Keywords: CAPD, adequacy, *Kt/V*, creatinine clearance, IGF-1, IGFBP-1, nutritional status



1.1 Latar Belakang

Penyakit ginjal kronik merupakan gangguan ginjal yang progresif atau irreversible dimana tubuh gagal untuk mempertahankan metabolisme, keseimbangan cairan dan elektrolit sehingga terjadi sindrom uremia.¹ Prevalensi penyakit ginjal kronik di Indonesia semakin meningkat dengan angka insidensi 350 per 1.000.000 populasi, dan data dari *Indonesian Renal Registry* pada tahun 2012 terdapat 16.040 pasien penyakit ginjal kronik.²

Data dari senter CAPD (*Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis*) RSUD dr. Saiful Anwar

Malang, pada tahun 2009 sampai 2013 jumlah pasien penyakit ginjal kronik dengan CAPD rata-rata 176 pasien per tahun.

Tercapainya adekuasi peritoneal dialisis akan dapat mempertahankan kondisi fisik pasien sebaik mungkin dan mencegah komplikasi akibat toksitas uremia. Faktor-faktor yang mempengaruhi adekuasi peritoneal dialisa adalah faktor pasien antara lain kecepatan transpor membran peritoneal (*transport-rate type*) dan faktor dosis dialisa (*prescription*).^{3,4}

Pada aspek lain, malnutrisi kalori protein pada penyakit ginjal kronik merupakan suatu masalah yang kerap ditemui pada pasien yang sedang menjalani terapi dialisis, namun jarang terdiagnosis. Berdasarkan data sebelumnya, 18-56% pasien CAPD dilaporkan terdiagnosa malnutrisi berdasarkan pemeriksaan antropometrik dan biokimia. *Kidney disease wasting* mempengaruhi kurang lebih sepertiga pasien hemodialisis atau dialisis peritoneal. Malnutrisi dapat terjadi sekunder akibat intake nutrisi yang rendah, peningkatan kehilangan nitrogen melalui gastrointestinal dan dialisis, serta peningkatan katabolisme protein, salah satunya karena disfungsi dari aksis endokrin *growth hormone-insulin like growth factor-I/GH/IGF-1/IGFBP*.^{5,6}

Aksis GH/IGF-1/IGFBP adalah modulator metabolisme dan pertumbuhan di dalam tubuh. Penyakit ginjal kronik diasosiasikan dengan gangguan metabolik dan hormonal, termasuk perubahan aksis *growth hormone-insulin like growth factor-1*. Gangguan aksis

BAB I PENDAHULUAN

tersebut meliputi efektor perifer hormon peptida GH, IGF-1, IGFBP (*Insulin-like Growth Factor Binding Protein*), dan mekanisme umpan balik hormonal. IGF-1 memiliki efek seperti insulin dan menginduksi proses anabolik pada berbagai organ sehingga dapat memperbaiki status nutrisi.^{5,6}

Data di jurnal terbaru saat ini hanya meneliti hubungan antara penyakit ginjal kronik dan aksis GH/IGF-1/IGFBP. Sangat sedikit sekali data yang tersedia di Indonesia, bahkan di seluruh dunia, mengenai aksis GH/IGF-1/IGFBP pada pasien penyakit ginjal kronik yang menjalani CAPD. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk meneliti hubungan antara adekuasi dialisis dengan aksis GH/IGF-1/IGFBP dan korelasinya terhadap status gizi pasien CAPD di center CAPD RSUD dr. Saiful Anwar Malang.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah peningkatan adekuasi dialisis berhubungan dengan peningkatan kadar IGF-1?
2. Apakah peningkatan adekuasi dialisis berhubungan dengan penurunan kadar IGFBP-1?
3. Apakah peningkatan adekuasi dialisis berhubungan dengan peningkatan IMT (indeks massa tubuh), MAMC (*mid arm muscle circumference*), TSF (*triceps skinfold thickness*), SST (*subscapular skinfold thickness*), serum albumin, prealbumin dan transferin pasien CAPD?
4. Apakah peningkatan kadar IGF-1 berhubungan dengan peningkatan IMT (indeks massa tubuh), MAMC (*mid arm muscle circumference*), TSF (*triceps skinfold thickness*), SST (*subscapular skinfold thickness*), serum albumin, prealbumin dan transferin pasien CAPD?
5. Apakah peningkatan kadar IGFBP-1 berhubungan dengan peningkatan IMT (indeks massa tubuh), MAMC (*mid arm muscle circumference*), TSF (*triceps skinfold thickness*), SST (*subscapular skinfold thickness*), serum albumin, prealbumin dan transferin pasien CAPD?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan adekuasi dengan aksis *IGF-1/ IGFBP-1* dan status gizi pasien CAPD.

1.3.2 Tujuan Khusus

1.3.2.1 Untuk mengetahui hubungan adekuasi dialisis dengan kadar *IGF-1*.

1.3.2.2 Untuk mengetahui hubungan adekuasi dialisis dengan kadar *IGFBP-1*.

1.3.2.3 Untuk mengetahui hubungan adekuasi dialisis dengan IMT (indeks massa tubuh), *MAMCs* (*mid arm muscle circumference*), *TSF* (*triceps skinfold thickness*), *SST* (*subscapular skinfold thickness*), serum albumin, prealbumin dan transferin pasien CAPD.

1.3.2.4 Untuk mengetahui hubungan kadar *IGF-1* dengan IMT (indeks massa tubuh), *MAMC* (*mid arm muscle circumference*), *TSF* (*triceps skinfold thickness*), *SST* (*subscapular skinfold thickness*), serum albumin, prealbumin dan transferin pasien CAPD.

1.3.2.5 Untuk mengetahui hubungan kadar *IGFBP-1* dengan IMT (indeks massa tubuh), *MAMC* (*mid arm muscle circumference*), *TSF* (*triceps skinfold thickness*), *SST* (*subscapular skinfold thickness*), serum albumin, prealbumin dan transferin pasien CAPD.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Klinis

1.4.1.1 Dapat menjadi masukan kepada klinisi tentang prediktor status gizi pada pasien CAPD

1.4.1.2 Dapat menjadi masukan untuk memperbaiki adekuasi sebagai salah satu cara untuk meningkatkan status gizi

1.4.1.3 Dapat menjadi dasar bagi klinisi untuk mempertimbangkan intervensi *recombinant human-insulin like growth factor-I* untuk menginduksi respon



1.4.2 Manfaat Akademis

- 1.4.2.1 Dapat diperoleh data faktor-faktor yang mempengaruhi aksis *IGF-1/IGFBP-1* pasien CAPD
- 1.4.2.2 Dapat diperoleh data adekuasi peritoneal dialisa pasien CAPD
- 1.4.2.3 Dapat diperoleh data tipe kecepatan transport membran pasien CAPD
- 1.4.2.4 Dapat menjadi dasar penelitian-penelitian selanjutnya untuk pengembangan pengetahuan dibidang terapi CAPD, terutama mengenai aksis *IGF-1/IGFBP*

terhadap status gizi pasien CAPD.



2.1 Penyakit Ginjal Kronik

2.1.1 Definisi

Penyakit ginjal kronik merupakan gangguan ginjal yang progresif dimana tubuh gagal untuk mempertahankan metabolisme dan keseimbangan cairan dan

elektrolit sehingga menyebabkan sindrom uremia.¹ Penyakit ginjal kronis menurut NKF-DOQI 2006 didefinisikan sebagai:⁷

- 1) Kerusakan ginjal yang terjadi lebih dari 3 bulan, berupa kelainan struktural dan fungsional, dengan atau tanpa penurunan laju filtrasi glomerulus dengan manifestasi : kelainan patologis, kelainan dalam komposisi darah atau urin atau kelainan dalam tes pencitraan
- 2) Laju filtrasi glomerulus kurang dari 60 ml/menit/1,73m² selama 3 bulan, dengan atau tanpa kerusakan ginjal.

Penyebab gagal ginjal kronis antara lain: diabetes mellitus, hipertensi, glomerulonefritis, penyakit autoimun, infeksi sistemik kronis, infeksi saluran kemih, kanker, riwayat keluarga, penurunan masa ginjal, paparan obat dan kondisi sesudah gagal ginjal akut^{6,7}

2.1.2 Epidemiologi

LaporanUSRDS (*The United States Renal Data System*) tahun 2011 menunjukkan insiden penyakit ginjal kronik pada tahun 2009 di Amerika Serikat sebesar 371/1.000.000 penduduk, di Taiwan sebesar 347/1.000.000 penduduk, sedangkan di Jepang sebesar 287/1.000.000 penduduk.⁸ Pada survei yang

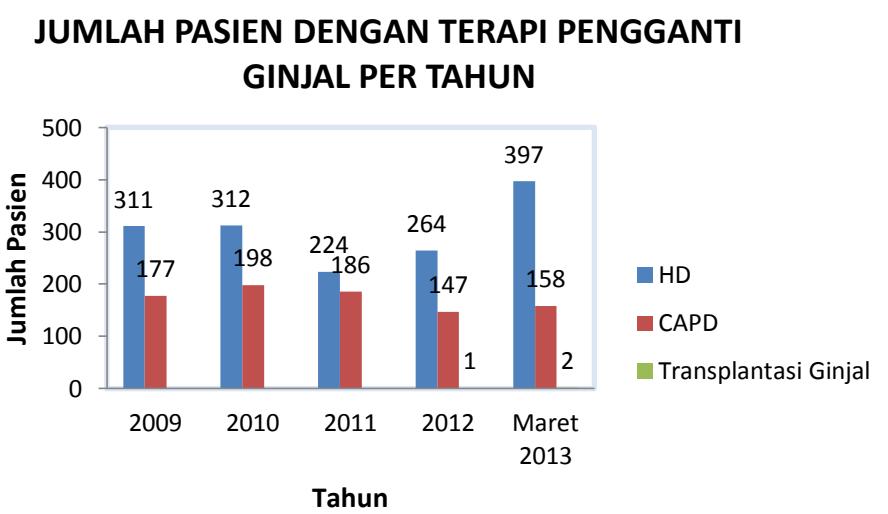
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

dilakukan oleh Pernefri (Perhimpunan Nefrologi Indonesia) pada tahun 2009

menunjukkan prevalensi penyakit ginjal kronik di Indonesia sekitar 12,5%.⁹ Data dari *Indonesian Renal Registry* pada tahun 2012 terdapat 16.040 pasien penyakit ginjal kronik.²

Di RSUD dr. Saiful Anwar Malang, pada tahun 2009 jumlah pasien yang menjalani HD 311 dan CAPD 177 pasien dan pada tahun 2013 jumlah pasien yang menjalani HD meningkat menjadi 397, dan CAPD 158 pasien. Data dari center CAPD pada tahun 2009 sampai 2013 didapatkan rata-rata 176 pasien per tahun dengan rata-rata 59 pasien baru per tahun. Pada tahun 2003 didapatkan 5 pasien CAPD dan meningkat pada tahun 2006 dengan 64 pasien CAPD dan tahun 2011 dengan 92 pasien CAPD namun terjadi penurunan pada tahun 2013 dimana didapatkan 64 pasien CAPD, dan pada tahun 2009 - 2013 didapatkan 295 pasien baru CAPD di RSUD dr. Saiful Anwar.



Gambar 1. Jumlah Pasien dengan Terapi Pengganti Ginjal per tahun di RSUD dr. Saiful Anwar, Malang

2.1.3 Patofisiologi

Patofisiologi penyakit ginjal kronik pada awalnya tergantung pada etiologi yang mendasarinya. Pengurangan masa ginjal mengakibatkan hipertrofi struktur dan fungsi nefron yang masih tersisa sebagai upaya kompensasi, yang diperantarai oleh molekul vasoaktif seperti sitokin dan *growth factors*. Hal ini mengakibatkan terjadinya hiperfiltrasi, yang diikuti oleh peningkatan tekanan kapiler dan aliran darah glomerulus. Proses adaptasi berlangsung singkat, lalu diikuti oleh proses maladaptasi berupa sklerosis nefron yang masih tersisa. Proses ini akhirnya diikuti dengan penurunan fungsi nefron yang progresif, walaupun penyakit dasarnya sudah tidak aktif lagi.^{10,11}

2.1.4 Klasifikasi

Pada pasien dengan penyakit ginjal kronik, klasifikasi stadium ditentukan oleh laju filtrasi glomerulus (LFG), yaitu stadium yang lebih tinggi menunjukkan nilai LFG yang lebih rendah. Klasifikasi tersebut membagi penyakit ginjal kronis dalam 5 stadium.¹²

Tabel 1. Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) dan Stadium Penyakit Ginjal Kronik¹²

Stadium	Deskripsi	LFG (mL/menit/1.73m ²)
0	Risiko meningkat	≥ 90 dengan faktor risiko
1	Kerusakan ginjal disertai LFG normal atau meninggi	≥ 90
2	Penurunan ringan LFG	60-89
3	Penurunan moderat LFG	30-59
4	Penurunan berat LFG	15-29
5	Gagal Ginjal	<15

2.1.5 Tanda dan Gejala

Penurunan fungsi renal menyebabkan produk akhir metabolisme protein

tertimbun dalam darah. Akibatnya, terjadi uremia dan mempengaruhi setiap sistem tubuh. Semakin banyak timbunan produk sampah, maka gejala akan semakin berat. Tanda dan gejala penyakit ginjal kronik antara lain :¹³

1. Kardiovaskuler: hipertensi, *pitting edema* (kaki tangan), edema periorbital, pembesaran vena leher.
2. Integumen: warna kulit abu-abu mengkilat, kulit terang dan bersisik, pruritus, ekimosis, kuku tipis dan rapuh, rambut tipis dan kasar.
3. Pulmoner: *crackles*, sputum kental, napas dangkal dan *kusmaul*.
4. Gastrointestinal: nafas berbau amonia, ulcerasi dan perdarahan pada mulut, anoreksia, mual, muntah, konstipasi, diare dan perdarahan saluran gastrointestinal.
5. Neurologi: kelemahan, keletihan, disorientasi, kejang, kelemahan pada tungkai, rasa panas pada telapak kaki.
6. Muskuloskeletal: kram otot, kekuatan otot hilang.
7. Reproductif: amenore dan atrofi testikuler.¹³

2.1.6 Terapi Pengganti Ginjal (*Renal Replacement Therapy*)

Pasien yang mempunyai laju filtrasi glomerulus < 30 mL/menit/1.73 m²

harus diberikan penjelasan tentang gagal ginjal dan pilihan terapinya (peritoneal dialisis, hemodialisis atau transplantasi ginjal) serta diberikan terapi diet dan farmakologi untuk mengurangi gejala uremia dan menjaga keseimbangan cairan.¹⁴



Pada laju filtrasi glomerulus $< 15 \text{ mL/menit}/1.73 \text{ m}^2$ (stadium 5) maka pasien harus memulai memilih terapi pengganti ginjal, baik dalam kondisi akut mengancam jiwa maupun kronik untuk mengurangi gejala uremia dan kelebihan cairan.⁷

Indikasi dialisa adalah:^{1,7}

A. Laju filtrasi glomerulus $\leq 15 \text{ mL/menit}/1.73 \text{ m}^2$ dengan

- Adanya gejala uremia

- Hipokalemia yang tidak berespon dengan pengobatan konservatif

- Kelebihan cairan yang tidak bisa dikoreksi dengan diuretika

- Asidosis yang refrakter dengan terapi obat

- Kecenderungan terjadinya perdarahan

- Hiperfosfatemia

- Anemia

- Disfungsi neurologis (neuropati, ensefalopati)

- Pleuritis atau perikarditis

- Penurunan fungsi atau kondisi yang tidak dapat dijelaskan

- Disfungsi gastrointestinal (mual, muntah, diare, gastroduodenitis)

- Penurunan berat badan atau adanya tanda malnutrisi yang lain

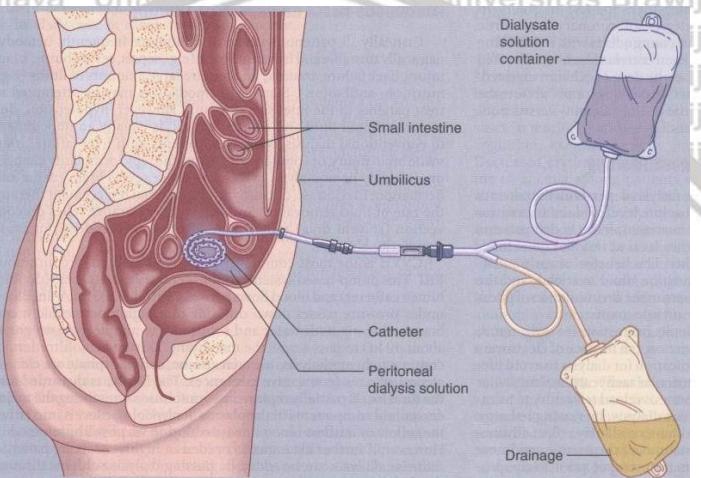
- Hipertensi

B. Laju filtrasi glomerulus kurang dari $10 \text{ mL/menit}/1.73 \text{ m}^2$.

2.2 Peritoneal Dialisis

Peritoneal dialisis adalah salah satu bentuk dialisis untuk membantu penanganan pasien penyakit ginjal kronik menggunakan membran peritonium yang bersifat *semipermeable*. Peritoneal dialisis dilakukan dengan cara

memasukkan 1-3 liter cairan dialisat (cairan garam yang mengandung glukosa) ke dalam kavum peritoneal, melalui proses difusi dan ultrafiltrasi, bahan-bahan toksik berpindah dari darah dan diantara jaringan peritoneal ke dalam cairan dialisat. Perpindahan bahan-bahan yang tidak berguna bagi tubuh dan kelebihan cairan ini kemudian dialirkan keluar dari kavum peritoneal.¹



Gambar 2. Peritoneal Dialisa⁴

2.2.1 Komponen-Komponen Sistem Peritoneal Dialisis

Komponen-komponen dalam sistem peritoneal dialisis meliputi kateter, cairan dialisat, dan membran peritoneal.¹

1. Kateter

Akses ke dalam kavum peritoneal dengan menggunakan kateter yang ditanam secara permanen. Bahan yang sering digunakan adalah silikon dan poli uretan yang relatif *biocompatible* dan *inert*. Kateter yang masuk ke dalam kavum peritoneal mempunyai lubang dengan diameter 1 mm serta dapat dimodifikasi kateter ekstra peritoneal berupa fiksasi eksternal

dan sudut kateter yang masuk ke subkutan untuk mencegah infeksi, migrasi dan kebocoran cairan.^{1,15,16}

2. Cairan dialisat

Cairan dialisat terdiri dari cairan fisiologis yang terdiri dari elektrolit, prekursor bikarbonat (seperti laktat) dan glukosa dengan konsentrasi bervariasi (1,5%, 2,5%, 4,25%) atau *polyglucose (icodextrin)* sebagai agen osmotik.^{1,15}

Tabel 2. Komposisi Cairan Dialisat¹⁷

Konsentrasi	1.5%	2.5%	4.25%
Dekstrosa (%)	1.36	2.27	3.86
Osmolaritas (mmol/L)	346	396	485
pH	5.2	5.2	5.2
Natrium	132-134	132-134	132-134
Kalium	1.0-1.75	1.0-1.75	1.0-1.75
Magnesium	0.25-0.75	0.25-0.75	0.25-0.75
Klorida	96	96	96
Laktat	35-40	35-40	35-40

3. Membran Peritoneum

Membran peritoneum secara primer menghubungkan antara komponen darah dan cairan dialisat, dimana cairan mengalami ultrafiltrasi dan *solute* (toksin terlarut dalam darah) mengalami difusi. Membran peritoneum terdiri dari peritoneum parietalis (10 % dari jumlah total) dan peritoneum viseralis (90 % dari total peritoneum) dengan luas permukaan 1-2 m² pada orang dewasa. Kavum peritoneal dalam kondisi normal terisi 100 cc cairan, namun pada orang dewasa normal bisa mentolerir cairan sampai 2 liter atau lebih tanpa menyebabkan ketidaknyamanan ataupun mengganggu fungsi paru.^{1,11}

2.2.2 Mekanisme Peritoneum Sebagai Sistem Dialisis

Proses yang terjadi pada peritoneal dialisis sebagai berikut:

1. Difusi

Difusi merupakan mekanisme utama untuk mengeluarkan sisa-sisa

metabolisme pada peritoneal dialisis. Pada proses difusi terjadi

pertukaran solut dari dua larutan yang dipisahkan oleh membran

semipermeabel, yaitu pertukaran solut yang berada dalam darah

kapiler pada peritoneum dan cairan dialisat dalam rongga peritoneum.

Secara mikroskopis, membran peritoneum merupakan lapisan

heterogen yang berupa jaringan ikat fibrosa elastik yang diliputi oleh

sel mesotel, sehingga dalam proses perpindahan air dan solut dari

darah ke cairan dialisat dalam rongga peritoneum harus melewati

lapisan tahanan, yaitu selaput darah, endotel pembuluh darah,

membrana basalis, jaringan interstitial, mesotel dan selaput

dialisat.^{19,20}

Faktor yang mempengaruhi kecepatan difusi:²¹

a. Perbedaan konsentrasi : bila perbedaan konsentrasi mengecil,

transpor solut tidak terjadi lagi, sehingga untuk kelangsungan proses

ini diperlukan perbedaan konsentrasi yang tinggi antara dialisat dan

darah.

b. Berat molekul : berat molekul mempengaruhi kecepatan difusi.

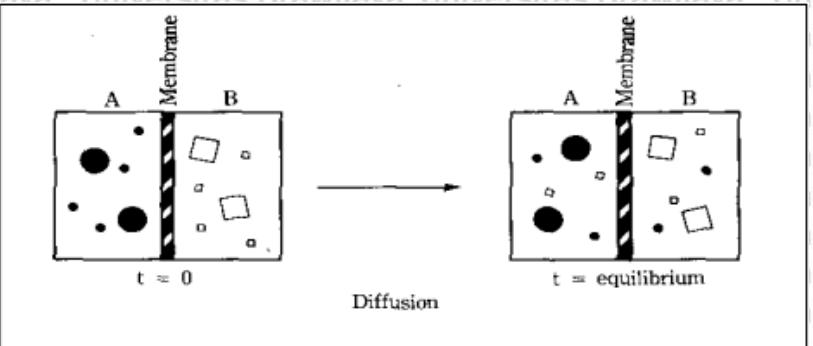
Solut dengan berat molekul kecil kecepatan difusinya lebih cepat

dibandingkan dengan yang mempunyai berat molekul lebih besar,

seperti urea dengan BM 60, lebih cepat difusinya dibandingkan

dengan kreatinin yang mempunyai BM 116.

c. Tahanan membran: peritonitis akan meningkatkan permeabilitas membran terhadap air dan solut.^{19,22}

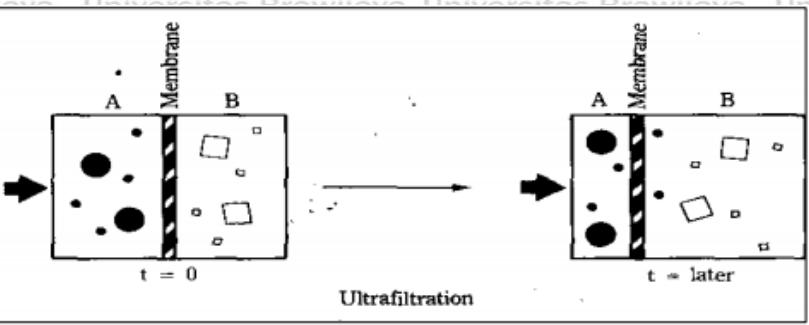


Gambar 3. Proses Difusi¹⁹

2. Ultrafiltrasi

Ultrafiltrasi yaitu terjadinya pergerakan zat terlarut dan pelarut melalui membran semipermeabel yang terjadi akibat adanya perbedaan tekanan osmotik atau tekanan hidrostatik. Proses ini terjadi bila konsentrasi larutan di salah satu sisi membran lebih rendah, artinya molekul air lebih banyak dari molekul solut dan sisi lain membran mempunyai konsentrasi larutan lebih tinggi, artinya molekul air lebih sedikit dari molekul solut, maka air akan bergerak dari konsentrasi larutan rendah ke konsentrasi larutan tinggi. Dalam pergerakannya

molekul air akan menarik solut kecil melalui membran sehingga tercapai keseimbangan.^{19,20,22}



Gambar 4. Proses Ultrafiltrasi¹⁹

Dalam peritoneal dialisis, proses ini terjadi akibat penambahan glukose ke dalam cairan dialisat berupa dekstrosa 1,5%, atau 2,5%, atau 4,25%. Tekanan osmotik yang disebabkan glukosa ini menyebabkan penarikan air dari darah ke dialisat. Dalam proses ini glukosa dalam dialisat diabsorpsi ke dalam darah. Sebanyak 60% dari glukosa yang ada di cairan dialisat akan diserap ke dalam darah dalam waktu 4 jam, seiring waktu terjadi keseimbangan dan tidak ada lagi glukosa yang terserap maka berhentilah ultrafiltrasi.^{1,15}

Ultrafiltrasi dicapai secara klinis dengan menciptakan gradien osmotik (kristaloid atau koloid) antara darah dengan cairan dialisat dan dipengaruhi juga oleh : luas permukaan efektif peritoneum, koefisien Bragent osmotik (range 0-1), gradien tekanan onkotik, dengan memperpendek dwell time, obat-obatan, dan mekanisme yang lain.^{1,15,16}

2.2.3 PET (Peritoneal Equilibration Test)

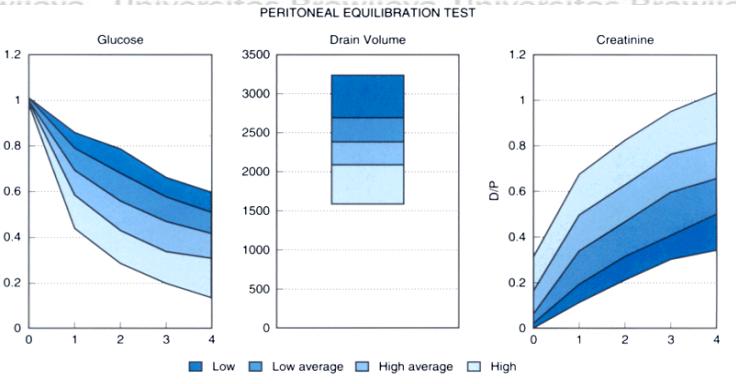
Permeabilitas peritoneum terhadap zat terlarut dengan berat molekul kecil bisa dilakukan melalui pengukuran PET (*peritoneal equilibration test*). PET diperkenalkan oleh Twardowski sejak tahun 1983 dan membagi tipe transpor

membran peritoneum ke dalam tipe : *low, low average, high average dan high.*

Hasil pengukuran PET dapat digunakan untuk menentukan regimen dialisis pada pasien dengan peritoneal dialisa.¹

Pengukuran PET dengan cara:

1. Melakukan *dwell* sebelumnya (malam hari) selama 8-12jam
2. Melakukan *drain in (fill)* dialisat 2 liter yang mengandung glukosa 2.5% tiap 400 ml dengan posisi berpindah-pindah (terlentang, miring kanan, terlentang, miring kiri) tiap 2 menit sampai total waktu 10 menit.
3. Sesudah semua cairan masuk, mengambil sampel 200 ml cairan dari kavum peritoneum dan mengeluarkannya sebanyak 10 cc untuk sampel dialisat jam ke-0, sebanyak 190 ml dimasukkan kembali dengan metode aseptik dan steril
4. Dengan cara yang sama dengan no. 3 , ambil sampel dialisat jam ke2 dan ke-4
5. Sampel darah diambil jam ke-2
6. *Drain out* sesudah jam ke-4
7. Memasukkan hasil pengukuran ke dalam kurva PET
8. Menentukan tipe kecepatan transpor membran peritoneum secara individual.¹



Gambar 5. Kurva Peritoneal Equilibration Test²³

Rasio dialisat/plasma kreatinin (D/P) dan rasio glukosa pada waktu cairan di drainase dan pada waku awal dialisa (D/Do) serta volume drainage pada beberapa tipe transpor membran peritoneum sesudah dilakukan dwell period 2 liter dektrosa 2.5%.

2.2.4 Jadwal Peritoneal Dialisis

Peritoneal dialisis dibagi menjadi 2 yaitu CAPD (*Continuous Ambulatory*

Peritoneal Dialysis) dan APD (*Automated Peritoneal Dialysis*). CAPD merupakan

bentuk manual dari peritoneal dialisis. Sedangkan APD merupakan bentuk

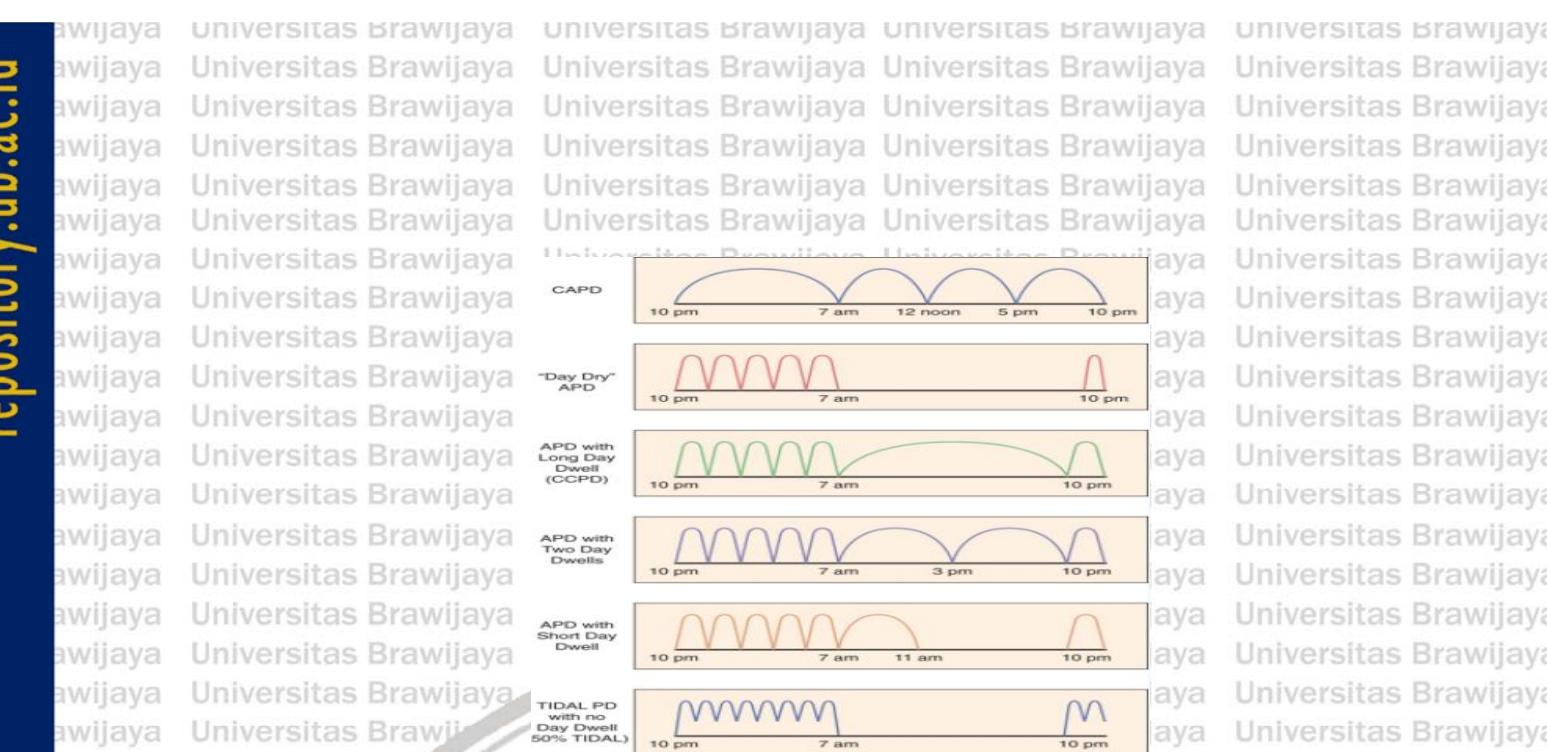
peritoneal dialisis dengan menggunakan mesin pada malam hari. Mesin akan

memasukkan maupun mengeluarkan cairan dialisat selama 10-12 jam, sehingga

dilakukan pada malam hari. Pada pasien dengan gagal ginjal kronik, APD dibagi

menjadi :

- *Continuous cycling peritoneal dialysis/CCPD*
- *Nocturnal intermittent peritoneal dialysis/NIPD*
- *Tidal peritoneal dialysis/TPD*
- *Hybrid Systems.*



Gambar 6. Macam Peritoneal Dialisis¹

Keterangan :

Continuous cycled peritoneal dialysis : 3-7 siklus dengan dialisat 1.5 sampai 2.5L selama 9 jam pada malam hari, waktu dwell selama 45 menit sampai 3 jam, dwell dibiarkan pada setiap akhir siklus dan drain out setelah 15 jam kemudian

Nocturnal intermittent peritoneal dialysis or day dry APD : tanpa dwell siang hari karena sisa fungsi ginjal masih bagus atau kontraindikasi mekanik

High-dose APD or PD plus or APD : Lebih dari 1 kali dwell

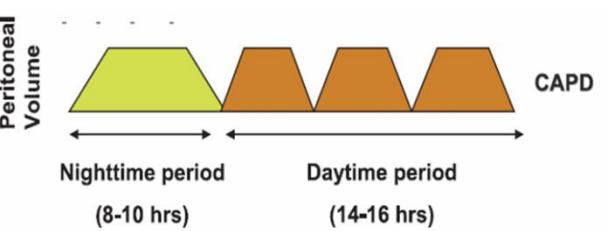
APD with sort dwell : Siang hari dibuat menjadi kering untuk memfasilitasi ultrafiltrasi atau untuk kenyamanan atau alasan mekanis

Tidal PD : drain out secara tidak komplit sebelum drain in siklus selanjutnya, digunakan untuk meminimalkan waktu atau menghindari nyeri saat drain out.

Jadwal CAPD dilakukan secara kontinyu (cairan tetap berada dalam

rongga perut selama 24 jam sehari). Secara spesifik, dilakukan 4 kali 2.0 sampai

3.0 liter dwell tiap hari, dengan lama dwell 4-8 jam.



Gambar 7. Jadwal CAPD¹

Peritoneal dialisis membutuhkan tube penghubung dan 1 kantong cairan dialisat yang berisi 2-3 liter, menggunakan gaya gravitasi mengisi dan mengosongkan rongga peritoneum, dengan pembilasan 4 kali sehari. Namun

beberapa pasien yang anuria dan mempunyai *Body Mass Index* (BMI) yang besar bisa menggunakan 5 kali pertukaran sehari dengan ukuran kantung yang lebih besar (2,5 atau 3 liter) yang bertujuan untuk meningkatkan klirens. Beberapa pasien (BMI rendah, sisa cadangan fungsi ginjal bagus) mungkin hanya membutuhkan 3 kali pembilasan, namun pada rata-rata pasien gagal ginjal kronik hal ini tidak memberikan hasil yang bagus, sehingga saat *dwell* malam hari dengan waktu 8-10 jam bisa dibantu dengan alat bantu malam hari (*nighttime assist device*).^{1,25}

2.2.5 Fase Pertukaran Cairan Dialisat

Pada peritoneal dialisis terdapat 3 prosedur setiap 1 siklus pertukaran cairan dialisat, meliputi:¹

1. *Drain out*

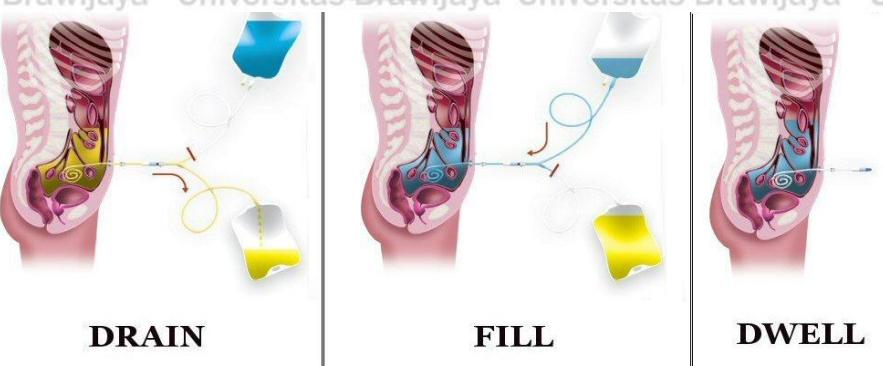
Yaitu proses pengeluaran cairan dialisat malam yang telah dimasukkan selama 8-10 jam.

2. *Drain in (Fill)*

Yaitu proses pemasukan cairan dialisat ke dalam rongga peritoneum.

3. *Dwell*

Yaitu proses di mana cairan dialisat berada di dalam rongga peritoneum dan terjadi proses difusi serta ultrafiltrasi.



Gambar 8. Fase Pertukaran Cairan Dialisat¹

2.2.6 Adekuasi Peritoneal Dialisa

Adekuasi peritoneal dialisa adalah tingkat kecukupan dosis suatu teknik dialisis. Dosis dialisis didefinisikan sebagai dosis dimana pasien merasa sehat dan bebas dari gejala uremia sehingga kualitas hidup meningkat. Pada tahun 1997 berdasarkan data dari penelitian CANUSA dan penelitian *Dialysis Outcome Quality Initiative* (DOQI) ditetapkan target minimum untuk dosis dialisis yang dibutuhkan untuk mencapai adekuasi peritoneal dialisis. Kt/V sebesar 1.7

L/minggu dan ClCr (klirens kreatinin) >60 L/minggu/ $1.73m^2$ merupakan target yang diharapkan.^{7,18}

Pada tahun 2006, NKF-DOQI telah memberikan evidence based guidelines untuk pencapaian adekuasi peritoneal dialisa khususnya tentang : indikasi memulai dialisa, bagaimana dan kapan mengukur dosis peritoneal dialisis serta rekomendasi adekuasi peritoneal dialisa. Awal pengukuran adekuasi harus dimulai 4 minggu sesudah memulai peritoneal dialisa dan diulang tiap 4 bulan.⁷

Pengukuran ini termasuk menilai komponen peritoneum dan komponen sisa fungsi ginjal. Sisa fungsi ginjal didefinisikan sebagai kemampuan ginjal yang masih tersisa untuk membersihkan toksin setelah inisiasi dialisis. Sisa fungsi ginjal akan menurun secara eksponensial dengan waktu. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa sisa fungsi ginjal lebih terselamatkan dengan pemakaian peritoneal dialisis terutama CAPD dibandingkan hemodialisis. Hal ini dikarenakan pada pemakaian hemodialisis terjadi peningkatan iskemia ginjal selama terapi intermiten dengan perubahan hemodinamik yang cepat dan hipotensi intradialisis serta kontak dengan sitokin inflamasi dari penggunaan membran hemodialisa yang *incompatible*.²⁷

Pengukuran adekuasi peritoneal dialisa dengan menilai komponen peritoneum dan komponen sisa fungsi ginjal dengan penghitungan Kt/V dan klirens kreatinin, sebagai berikut:⁷

I. Pengukuran Kt/V

Renal urea clearance (Kt/V) dihitung dengan rumus di bawah dengan target adekuasi Kt/V urea $\geq 1,7 \text{ L/minggu}$.^{1,7}

$$\text{Total Kt/V} = \text{Peritoneal Kt/V} + \text{Renal Kt/V}$$

$$\text{Peritoneal Kt/V per minggu (L/minggu)} = \left(\frac{\text{total drain volum}}{\text{volume distribusi}} \times \frac{\text{urea dialisat}}{\text{urea plasma}} \right) \times 7$$

$$\text{Renal Kt/V per minggu (L/minggu)} = \left(\frac{\text{total urine 24 jam}}{\text{Volume distribusi}} \times \frac{\text{urea urine}}{\text{urea plasma}} \right) \times 7$$

V (dengan formula Watson):

$$V = 2.447 - 0.09516 A + 0.1704 H + 0.3362 W \text{ (pria)}$$

$$V = -2.097 + 0.1069 H + 0.2466 W \text{ (wanita)}$$

A = age (usia dalam tahun); H = height (tinggi badan dalam cm); W = weight (berat badan dalam kg)

II. Pengukuran CrCl

Clearance Creatinine (CrCl) dihitung dengan rumus di bawah dengan target

adekuasi klirens kreatinin $> 60 \text{ L/minggu}/1.73\text{m}^2$.^{1,7}

$$CrCl = \text{total CrCl ternormalisasi tiap } 1.73 \text{ m}^2 \text{ BSA}$$

$$CrCl/\text{total} = \text{peritoneal CrCl} + \text{renal CrCl}$$

$$\text{Peritoneal CrCl per minggu (L/minggu)} = \text{total drain volum} \times \frac{\text{kreatinin dialisat}}{\text{kreatinin plasma}} \times 7$$

$$\text{Renal CrCl per minggu (L/minggu)} = (0.5 \times (\text{total urin} \times \frac{\text{kreatinin urin}}{\text{kreatinin plasma}} \times 7) + rKt) \times 7$$

$$\text{BSA (du Bois formula, m}^2\text{)} = 0.007184 \times W^{0.425} \times H^{0.725}$$

$$\text{BSA} = \text{Body Surface Area (m}^2\text{)}, W = \text{weight (kg)}, H = \text{height (cm)}$$

2.3 Malnutrisi pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik dengan CAPD

Status gizi suboptimal diasosiasikan dengan peningkatan morbiditas dan

dapat menurunkan kualitas hidup pasien dengan penyakit ginjal kronis. Terdapat

prevalensi yang tinggi pada pasien dengan terapi pengganti ginjal, dimana 18%-

56% pasien CAPD menunjukkan bukti malnutrisi secara antropometrik dan

biokimia. Dan seperti disebutkan di depan, bahwa *kidney wasting disease* terjadi

pada 1/3 pasien CAPD atau HD.^{5,28}

Insidensi malnutrisi pada pasien dialisis bervariasi bergantung pada

metode pengukuran yang digunakan. Pada studi pasien CAPD, persentasi berat

badan dan indeks massa tubuh yang rendah ditemukan pada 10%-30% pasien,

triceps skinfold thickness yang rendah pada 20-60% pasien, dan *arm muscle*

circumference yang rendah pada 0%-44%. Albumin yang rendah (13-70%),

serum transferrin yang rendah (30-60%) ditemukan pada pasien dialisis.

Pengukuran cadangan nitrogen dengan metode aktivasi neuron maupun biopsi

otot menunjukkan insidensi yang lebih tinggi dan ketidakmampuan untuk koreksi

sepenuhnya pada pasien dialisis.^{5,28}

2.3.1 Patofisiologi

Malnutrisi pada pasien dialisis merupakan konsekuensi dari banyak

faktor, diantaranya gangguan metabolisme protein dan energi, gangguan

hormon, infeksi, gangguan nutrisi akibat penyakit lain yang terjadi bersamaan

dengan penyakit ginjal kronik, dan intake makanan yang rendak akibat anoreksia,

mual dan muntah yang diakibatkan oleh toksitas ureum karena dialisis yang

tidak adekuat. Sebagai tambahan, faktor iatrogenik berkontribusi terhadap status

nutrisi yang rendah.^{1,5,29}



Pembagian lain menyebutkan bahwa malnutrisi dapat terjadi sekunder akibat intake makanan yang menurun, kehilangan nutrisi via dialisat, dan peningkatan katabolisme protein. Sekuel dari *kidney disease wasting* antara lain malaise, kelelahan, waktu rehabilitasi yang lebih lama, gangguan penyembuhan luka, peningkatan kerentanan terhadap infeksi, dan peningkatan jumlah rawat inap pasien ginjal kronik serta mortalitas. Kadar petanda inflamasi serum meningkat dan inflamasi kronis terjadi pada pasien dengan malnutrisi. Sitokin proinflamasi menyebabkan anoreksia dengan menekan intake protein. Inflamasi kronis juga diasosiasikan dengan hipermetabolisme terkait sitokin. Gangguan aksis GH dan IGF-1 menyebabkan kondisi penurunan sintesis protein. Peningkatan konsentrasi leptin dapat memperburuk anoreksia melalui efek sentral. Penyebab *kidney disease wasting* selengkapnya adalah:^{1,5,29}

- Penurunan intake nutrisi
 - Restriksi diet yang terlalu ketat
 - Pengosongan lambung yang lambat dan diare
 - Faktor komorbid medis yang lain
 - Adanya penyakit lain yang sering terjadi serta rawat inap
 - Penurunan asupan makanan pada hari hemodialisis
 - Obat-obatan yang menyebabkan dispepsia (pengikat fosfor, preparat besi)
 - Supresi asupan per oral karena beban glukosa dialisis peritoneal
 - Dialisis yang inadekuat, dapat dipengaruhi oleh tipe kecepatan transport membran
 - Masalah biaya
 - Depresi



- Perubahan sensasi indera pengecap
- Peningkatan kehilangan nutrisi
 - Kehilangan protein via perdarahan gastrointestinal (100 mL darah = 14-17 g protein)
 - Kehilangan nitrogen saat dialisis (hemodialisis 6-8 gram asam amino tiap prosedur, 8-10 gram protein per hari pada pasien CAPD)
- Peningkatan katabolisme protein
 - Adanya penyakit lain yang serang terjadi serta rawat inap
 - Penyakit komorbid lainnya
 - Kondisi dengan peningkatan sitokin pro inflamasi
 - Asidosis metabolik (menginduksi katabolisme protein)
 - Katabolisme yang dikaitkan dengan hemodialisis (kontroversial)
 - Gangguan aksis endokrin *growth hormone – insulin growth factor*
 - Efek katabolik dari hormon yang lain (hormon paratiroid, kortisol, glukagon).^{1,5,29}

2.3.2 Pengukuran Status Gizi

Meskipun banyak metode dipakai untuk mengukur nutrisi energi protein,

metode yang paling praktis untuk penggunaan klinis secara rutin adalah dengan cara menilai asupan nutrisi melalui laporan diet dan wawancara, atau melalui *urea nitrogen appearance* atau serum kimia darah seperti albumin, transferin, pre-albumin, dan lipid (kolesterol yang rendah pada malnutrisi); penilaian komposisi tubuh, serta *subjective global nutritional assessment* (SGA).^{5,28}



Wawancara pasien meliputi gejala mual, muntah, dan anoreksia, perubahan berat badan yang harus dievaluasi penyebabnya. Perlu diingat etiologi non-uremik seperti gagal jantung kongestif, diabetes melitus, penyakit gastrointestinal, dan depresi. *Food frequency questionnaire* dapat membantu laporan diet pasien. Pemeriksaan fisik dan antropometri meliputi berat badan bebas edema, indeks massa tubuh, *skinfold thickness* untuk memprediksi lemak tubuh, *mid upper arm circumference*, *mid upper arm muscle circumference* yang didapatkan dari pengurangan *mid arm circumference* (MAC) dan pemeriksaan antropometrik lainnya yang dibandingkan dengan populasi normal, dimana nilai di bawah persentil 25 mengarah pada kondisi malnutrisi.^{5,28,30,31}

SGA adalah kuesioner untuk mengevaluasi status nutrisi yang mencakup anamnesis, gejala klinis dan komponen pemeriksaan fisik. SGA memiliki reproduksibilitas yang baik dan secara kuat berkorelasi dengan keluaran klinis pasien penyakit ginjal kronik. Teknik pemeriksaan antropometri standar dan *subjective global assessment* bila dikombinasikan bermanfaat untuk mendeteksi malnutrisi pada pasien CAPD.^{5,28}

Akan tetapi, penggunaan parameter biokimia seperti albumin dan prealbumin, cenderung lambat dalam mendiagnosa perubahan status nutrisi. Serum albumin dan transferin adalah *acute-phase protein*, dimana konsentrasi bisa turun bermakna sebagai respon terhadap stress akut. Serum albumin juga dapat dipengaruhi oleh status volume pasien. Serum *urea nitrogen predialisis* (SUN) menggambarkan keseimbangan antara pembentukan dan pembuangan urea, sehingga kadar SUN yang rendah dapat terjadi pada pasien yang memiliki adekuasi dialisis yang baik dengan intake protein cukup, atau pada pasien yang memiliki adekuasi inadequat dengan intake protein yang rendah.

Urea nitrogen appearance digunakan untuk memperkirakan asupan protein.

Protein equivalent of total nitrogen appearance menggambarkan protein yang

ekuivalen dengan persentase total nitrogen (urea) di dalam tubuh dan didapatkan

dari beberapa formula. *Dual energy X-ray absorptiometry* dan analisis

bioimpedans bioelektrik merupakan pemeriksaan baru yang hasilnya tidak

bergantung observer, memiliki sensitivitas dan spesifitas yang cukup baik, serta

bermanfaat secara klinis.^{5,28,30,31}

2.3.3 Prevensi dan Terapi Malnutrisi pada Penyakit Ginjal Kronik

Pencegahan primer dan sekunder malnutrisi pada pasien penyakit ginjal kronik dengan CAPD mencakup pemberian nutrisi yang tepat, latihan fisik dan mengeliminasi penyebab yang mungkin menyebabkan malnutrisi pada pasien secara individu. Pasien tersebut seharusnya mendapatkan dialisis yang adekuat dan jumlah kalori (minimal 35 kcal/kg/hari) dan protein (minimal 1.2 g/kgBB/hari) yang cukup. Latihan fisik harus diberdayakan dan penyakit penyerta diterapi hingga paripurna. Asidosis metabolik sebaiknya dikoreksi dengan suplementasi per oral Natrium Bikarbonat (atau meningkatkan konentrasi buffer dialisat, misalnya laktat 40 mMol/L). Prevensi terjadinya peritonitis dan komplikasi infeksi yang lain juga penting untuk memelihara kecukupan pasien CAPD. Peranan eliminasi inflamasi non spesifik dan terapi penyakit kardiovaskuler untuk mengkoreksi malnutrisi adalah logis meskipun masih diperdebatkan.³²⁻³⁴

Nutrien	Jumlah nutrisi harian
Protein (g/kg)	1.2 - 1.3
Kalori (kCal/kg)	30 – 35
Protein (%)	15 – 25
Karbohidrat (%)	50 – 60
Lemak (%)	25 – 35
Kolesterol	< 200 mg (0.52 mmol)
Lemak jenuh (%)	< 7
Serat (g)	20 – 30
Sodium	< 2.0 g (< 87 mmol)
Potassium	4.0 g (100 mmol) + 1 g (25 mmol)/LUO
Kalsium	2.0 g (50 mmol)
Fosfor	0.8 – 1.0 g (26 – 32 mmol)
Magnesium	0.2 – 0.3 g (8-12 mmol)
Zat besi	Sesuai kebutuhan zat besi
Vitamin A	Tidak ada
B-carotene	Tidak ada
Retinol	Tidak ada
Thiamin (mg)	1.5
Riboflavin (mg)	1.7
Vitamin B6 (mg)	10
Vitamin B12 (mg)	0.006
Niacin (mg)	20
Asam folat (mg)	>1.0
Asam pantothenat (mg)	10
Biotin (mg)	0.3
Vitamin C (mg)	60-100
Vitamin E	Tidak ada
Vitamin D	Sesuai kebutuhan Vit D

Jika malnutrisi berat terjadi pada pasien CAPD meskipun dialisis telah adekuat, upaya mengeliminasi faktor katabolik dan penyebab anoreksia, serta suplementasi makanan (suplementasi nutrisi enteral dan parenteral dengan kalori dan asam amino) mungkin diperlukan. Nutrisi enteral via sonde semi permanen lebih dipilih jika mungkin, karena pilihan ini lebih murah daripada nutrisi parenteral dan tidak membawa resiko sepsis via akses intravena. Pada pasien yang memerlukan nutrisi parenteral dengan asam amino, campuran asam amino esensial dan non esensial lebih baik daripada solusio yang mengandung asam amino esensial saja. Energi harus diberikan secara simultan dari campuran emulsi lemak dan glukosa.³²⁻³⁴

Tabel 4. Perkiraan Kalori dari Glukosa yang Diabsorbsi dari Cairan Dialisat pada Pasien CAPD Dan CCPD⁵

Volume Cairan	%D siang hari	%D malam hari	kCal yang Diabsorpsi
CAPD			
4 x 2.0 L	1.5% D	2.5% D	332
4 x 2.5 L	1.5% D	7.5% Icodextrin	187
4 x 2.5 L	1.5% D	2.5% D	386
4 x 3.0 L	1.5% D	2.5% D	432
CCPD			
3 x 2.0 & 2.0	2.5% D	1.5% D	299
3 x 2.5 & 2.5	2.5% D	1.5% D	350
3 x 3.0 & 3.0	2.5% D	1.5% D	396
3 x 2.5 & 2.5 + 2.5	Keduanya 1.5% D	1.5% D	342
3 x 2.5 & Ico	7.5% Icodextrin	1.5% D	144

Beberapa studi jangka pendek menunjukkan bahwa solusio dialisis

peritoneal yang mengandung asam amino dapat memberikan suplementasi pada

kondisi *protein loss* selama dialisis dengan solusio berbasis glukosa. Terapi

dengan solusio asam amino intraperitoneal memberikan dampak terhadap

keseimbangan nitrogen positif, peningkatan anabolisme protein yang signifikan,

kadar asam amino plasma yang normal saat puasa, peringkatan total protein

serum dan trasferin, dan perbaikan keseimbangan nitrogen secara keseluruhan.

Beberapa studi klinis mengindikasikan bahwa pemberian asam amino

intraperitoneal meningkatkan status nutrisi. Akan tetapi, temuan ini tidak

konsisten dengan beberapa penelitian yang lain, kemungkinan terjadi karena

perbedaan status nutrisi basal, asupan energi per oral yang buruk, dan faktor

katabolik yang bervariasi dan tidak dikontrol.³⁵⁻³⁷

Anemia merupakan gejala yang sering muncul pada pasien dialisis,

terutama pasien yang dialisisnya tidak adekuat. Anemia menimbulkan kelelahan,

penurunan kapasitas latihan dan inaktivitas fisik, yang dapat menginduksi muscle

wasting dan malnutrisi. Koreksi anemia dengan recombinant human

erythropoietin (rHuEPO) dilaporkan dapat memperbaiki status nutrisi pasien

penyakit ginjal kronik. Dampak positif (peningkatan berat badan, albumin serum, total protein, nafsu makan, kualitas tidur dan kualitas hidup) juga dilaporkan pada studi retrospektif pasien CAPD yang mendapat terapi rHuEPO.³⁸⁻³⁹

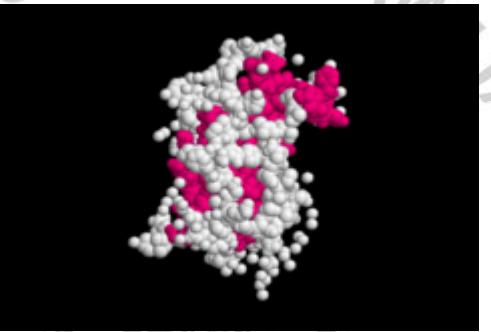
Beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa pemberian *recombinant human growth hormone* (rHGH) atau *insulin-like growth factor-I* (IGF-1) dapat memperbaiki beberapa parameter biokomia nutrisi (transferin dan albumin). Akan tetapi, penggunaan hormon ini masih dalam tahap eksperimental. Penelitian jangka panjang dan lebih besar diperlukan untuk mengklarifikasi dampak positif terapi rHGH dan IGF-1 dapat berlangsung dalam jangka waktu lama tanpa efek samping yang merugikan.⁴⁰⁻⁴¹

2.4 Aksis Growth Hormone – Insulin-like Growth Factor-1

Aksis GH/IGF adalah modulator endokrin utama untuk pertumbuhan dan metabolisme. GH disekresi oleh kelenjar hipofisis anterior secara pulsatif melalui efek stimulasi oleh *hypothalamic peptide GH-releasing hormone* (GHRH) dan diinhibisi oleh somatostatin. Penemuan *ghrelin*, suatu *GH-releasing peptide* (GHRP) yang diekspresikan oleh lambung dan hipotalamus, menunjukkan bahwa molekul ini terlibat dalam regulasi hormonal pelepasan GH. Akan tetapi, ada banyak hormon yang mempengaruhi sekresi GH, termasuk insulin, sehingga peranan *ghrelin* yang disekresi oleh lambung masih perlu diteliti lebih lanjut. Sekresi GH akan memicu pelepasan IGF-1 sehingga konsentrasi IGF-1 di dalam darah akan meningkat, dimana akan menimbulkan efek inhibisi sekresi GH di hipofisis.^{42,43}

2.4.1 Growth Hormone (GH)

GH, disebut juga dengan somatotropin atau *human growth hormone* (bGH atau HGH), adalah hormon peptida yang menstimulasi pertumbuhan, reproduksi sel, dan regenerasi sel pada manusia. GH adalah mitogen yang spesifik untuk sel-sel tertentu, dan merupakan suatu 191-asam amino dengan berat molekul 22,124 dalton, polipeptida rantai tunggal yang disintesis, disimpan, dan disekresi oleh sel somatotropik di kelenjar hipofisis anterior. Gen untuk GH, dikenal sebagai *growth hormone 1* dan *2*, terletak di q22-24 pada kromosom 17.^{43,44,45}



Gambar 9. Model 3D Growth Hormone⁴¹

Beberapa faktor mempengaruhi sekresi GH, misalnya usia, jenis kelamin, diet, latihan fisik, stress, dan hormon lainnya. Manusia remaja mensekresi GH dengan kecepatan 700 µg/hari, namun orang dewasa mengekskresikan 400 µg/hari. Berikut beberapa faktor yang dapat mempengaruhi sekresi GH.^{43,44,45}

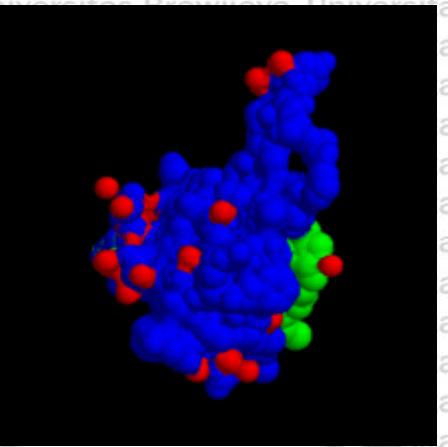


Faktor stimulasi GH	Faktor inhibisi GH
Hormon peptida (GHRH yang berikatan dengan reseptor GHRH, <i>ghrelin</i>)	GHIH (<i>somatostatin</i>) dari nukleus periventrikel
Hormon seks (peningkatan sekresi androgen selama pubertas, estrogen)	Konsentrasi GH dan IGF-1 (umpan balik negatif)
Clonidine dan L-DOPA dengan menstimulasi pelepasan GHRH	Hiperglikemia
Agonis $\alpha 4\beta 2$ <i>nicotinik</i> , termasuk nikotin, yang bekerja agonis dengan klonidin	Glukokortikoid
Hipoglikemi, arginin, dan propanolol dengan menginhibisi pelepasan somatostatin	<i>Dihidrotestosteron</i>
Tidur dalam	
Niacin, Vit B3	
Puasa	
Latihan fisik yang berat	
Endocrine disruptor (<i>xenobiotic</i>)	

2.4.2 Insulin-like Growth Factor-I (IGF-1)

IGF-1, juga disebut *somatomedin C*, adalah protein yang pada manusia dikode oleh gen *IGF1*. IGF-1 terdiri atas 70 asam amino dalam rantai tunggal dengan 3 jembatan disulfida intamolekuler dengan berat molekul 7.649 dalton.

IGF-1 utamanya diproduksi di hepar sebagai hormon endokrin, distimulasi oleh GH dan bisa berkurang akibat malnutrisi, insensitivitas GH, kurangnya reseptor GH, dan kegagalan *downstream signaling pathway* post reseptor GH termasuk *SHP2* dan *STAT5B*. Sekitar 98% IGF-1 terikat salah satu dari 6 protein pengikat (IGF-BP). IGFBP-3, adalah protein yang paling melimpah, meliputi 80% dari seluruh IGF binding protein. IGFBP-1 diregulasi oleh insulin. Produksi IGF-1 paling tinggi terjadi pada *pubertal growth spurt* dan produksi terendah terjadi pada bayi dan geriatri.^{42,46}



Gambar 10. Model 3D *Insulin-like Growth Factor*.⁴²

Asupan protein meningkatkan kadar IGF-1 pada manusia, independen dari konsumsi total kalori. Faktor yang dapat menyebabkan variasi pada kadar GH dan IGF-1 pada sirkulasi antara lain: kadar insulin, genetik, waktu dalam sehari, usia, jenis kelamin, latihan fisik, stress, nutrisi, IMT, adanya penyakit tertentu, ras, kadar estrogen, dan xenobiotik.^{42,46}

Peran utama IGF-1 dimediasi dengan berikatan pada reseptor spesifik, yaitu *insulin-like growth factor 1 receptor* (IGF1R), yang terdapat pada banyak jaringan. Setelah berikatan dengan IGF1R, reseptor tyrosin kinase memulai signal intraseluler, dimana IGF-1 adalah salah satu aktivator AKT *signalling pathway* yang poten, stimulator pertumbuhan dan proliferasi sel, dan inhibitor apoptosis yang poten. IGF-1 dapat berikatan dengan IGF1R dan reseptor insulin, meskipun afinitasnya lebih rendah. IGF-1 adalah mediator utama efek dari GH, yang dapat menstimulasi pertumbuhan tubuh secara sistemik. Sebagai tambahan efek insulin-like, IGF-1 juga dapat mestiimulasi pertumbuhan dan perkembangan sel juga sintesis DNA.^{42,46}

IGF-1R dan reseptor faktor pertumbuhan tyrosin kinase yang lain bekerja melalui jalur multipel. Kunci utama *pathway* diregulasi oleh *phosphatidylinositol-3*

kinase (PI3K) dan partner downstream, mammalian target of rapamycin (mTOR). Kompleks *rapamycin* dengan *FKBPP12* menghambat kompleks *mTORC1*. *mTORC2* tidak terganggu dan berespon terhadap upregulasi Akt, menjalankan sinyal melalui *mTORC1* yang terhambat. Fosforilasi faktor 4e (eif-4E/4EBP) oleh *mTOR* menghambat kapasitas 4EBP untuk menghambat eif-4E dan memperlambat metabolisme. Kadar IGF-1 normal di dala darah berkisar 10-1000 ng/mL. Kadarnya tidak berfluktuasi secara drastis sepanjang hari dan IGF-1 digunakan untuk tes penyaring defisiensi dan kelebihan GH. Interpretasi kadar IGF-1 disulitkan oleh rentang normal yang lebar.^{42,46}

2.4.3 Insulin-like Growth Factor-I Binding Protein (IGFBP)

IGFBP terdiri atas 7 jenis, yaitu IGFBP1, IGFBP2, IGFBP3, IGFBP4, IGFBP5, IGFBP6, dan IGFBP7. IGFBP berikatan dengan IGF-1, berfungsi sebagai inhibitor aksi IGF-1, dimana IGFBP-2, IGFBP-5, dan terutama IGFBP-3 mengikat IGF-1 dengan afinitas lebih tinggi dibanding reseptornya. Sehingga, peningkatan 3 IGFBP tersebut dapat menurunkan aktivitas IGF-1.^{47,48}

IGFBP-3, adalah protein yang dikode oleh gen *IGFBP3* dan pertama kali diisolasi dari plasma darah pada tahun 1986. IGFBP-3 memiliki fungsi untuk mentransport protein di dalam pembuluh darah, dimana protein ini membawa *growth factor* dalam kompleks yang stabil, yaitu IGF-1 atau IGF-2, dan protein ketiga yang disebut *acid-labile subunit* (ALS). Rasio IGF/IGFBP-3 digunakan untuk indeks *bioavailability* di dalam sirkulasi. Di dalam jaringan, IGFBP-3 dapat

berikatan dengan IGF-1 dan IGF-2 yang dilepaskan oleh berbagai jenis sel dan menutup akses ke IGF1R. IGFBP-3 juga berinteraksi dengan protein permukaan sel, mempengaruhi *signalling* dari luar sel atau setelah internalisasi, dan juga

masuk ke dalam nukleus dimana ia berikatan dengan reseptor hormon nukleus dan ligan yang lain.^{47,48}

IGFBP-3 mRNA diekspresikan di seluruh jaringan, namun ekspresi tertinggi terdapat pada ginjal, lambung, plasenta, uterus, dan hepar. mRNA

IGFBP-3 ditemukan di hepar tikus, termasuk endotel sinusoid, namun tidak di sel hepatosit. IGFBP-3 dalam serum dipengaruhi oleh GH, contohnya serum IGFBP-

3 akan meningkat pada akromegali dan rendah pada kondisi defisiensi GH. Akan

tapi, ekspresi gen IGFBP-3 di hepar adalah independen. Karena ia stabil dalam

bentuk kompleks dengan IGF-1 dan ALS, yang keduanya dependen GH, IGFBP-

3 serum nampaknya juga diregulasi oleh GH. Ada beberapa faktor yang meningkatkan produksi IGFBP-3 oleh sel, yaitu TGF-β, TNF-α, vitamin D, asam retinoat, IGF-1, uremia dan stimulus seperti kemoterapi yang mengaktifkan tumor

suppressor p53. Estrogen menurunkan produksi IGFBP-3. *Immunoassay* IGFBP-

3 serum sering digunakan untuk diagnosis defisiensi GH pada masa pediatri.

IGFBP-3 juga dapat diidentifikasi di limfonodi, air susu ibu, cairan amnion, cairan folikel, cairan seminalis, urine, dialisat peritoneal, cairan sinovial, dan cairan serebrospinal. Ligan utama IGFBP-3 adalah IGF-1, IGF-2, dan subunit ALS, meskipun transferin, fibronekton, dan plasminogen dilaporkan dapat berikatan dengan IGFBP-3.^{47,48}

2.4.4 Fisiologi Aksis GH- IGF-1

Sekresi GH diregulasi oleh nukleus neurosekretorik hipotalamus. Sel-sel tersebut merilis *growth hormone releasing hormone* (GHRH atau somatocrinin) dan *growth hormone inhibiting hormone* (GHIH atau somatostatin) ke dalam vena portal *hypophyseal* yang mengelilingi hipofisis. Sekresi GH terutama ditentukan

oleh keseimbangan 2 peptida tersebut, yang jumlahnya ditentukan oleh banyak stimulator fisiologis (contohnya latihan fisik, nutrisi, dan kualitas tidur) dan inhibitor (contohnya asam lemak bebas). Sel somatotropik di hipofisis anterior kemudian mensintesis dan mensekresi GH secara pulsatif, sebagai respon terhadap hipotalamus. Puncak sekresi GH terjadi 1 jam setelah onset tidur dengan kadar GH plasma mencapai 13-72 ng/mL. Sekitar 50% sekresi GH terjadi pada stadium 3 dan 4 NREM saat tidur. Lonjakan sekresi saat siang hari terjadi dalam interval 3-5 jam. Diantara puncak, GH basal biasanya rendah, kurang dari 5 ng/mL untuk periode siang dan malam hari. Analisis tambahan dari profil *pulsatile* GH pada semua kasus adalah kurang dari 1 ng/mL untuk basal dan puncak maksimum berkisar antara 10-20 ng/mL.^{43,44,45}

Efek sekresi GH pada jaringan secara umum adalah anabolik yang berinteraksi dengan reseptor spesifik di permukaan sel. Paling tidak ada 2 mekanisme yang mendasari:^{43,44,45}

- Karena hormon polipeptida tidak larut dalam lemak, GH tidak dapat penetrasi kedalam sel. GH menimbulkan efek dengan berikatan dengan reseptor di sel target dan mengaktifasi jalur MAPK/ERK. Melalui mekanisme ini, GH menstimulasi pertumpuhan kondrosit di tulang rawan.
- GH juga menstimulasi produksi IGF-1, melalui *JAK-STAT signalling pathway*, sebagai hormon homolog dengan proinsulin. Hati adalah target organ utama GH dan tempat pembentukan utama IGF-1. IGF-1 juga diproduksi oleh jaringan yang lain menjadikannya sebagai hormon endokrin, parakrin, dan autokrin. IGF-1 kemudian meneruskan aktivitas proses anabolik.^{43,44,45}

Growth hormone memiliki banyak efek pada sistem organ, antara lain:
^{43,44,45}

- Meningkatkan retensi kalsium, dan meningkatkan mineralisasi tulang
- Meningkatkan massa otot melalui hipertrofi sarkomer
- Meningkatkan lipolisis
- Meningkatkan sintesis protein
- Menstimulasi pertumbuhan organ internal, kecuali otak
- Memiliki peran dalam homeostasis
- Menurunkan ambilan glukosa di hepar
- Menginduksi glukoneogenesis di hepar
- Berkontribusi dalam menjaga homeostasis fungsi sel islet pankreas
- Menstimulasi sistem imun
- Meningkatkan deiodinasi T4 menjadi T3.

IGF-1 disekresi oleh banyak sel, baik oleh jaringan epithelial maupun mesenchymal. Sekresi hepatal adalah produsen utama IGF-1 serum. Di serum, IGF-1 hampir seluruhnya (97%) terikat pada IGFBP. 7 IGFBP telah diidentifikasi, dimana yang paling melimpah adalah IGFBP-3, diikuti oleh IGF-BP 1, 2,dan 4, dan IGFBP-5, 6, dan 7 hampir tidak terdeteksi. IGFBP yang melimpah di jaringan

lunak berbeda konsentrasiannya di dalam serum, dan berbeda antar jaringan satu dengan jaringan yang lain. Ada banyak faktor yang mempengaruhi IGF-1 dan IGFBP. Growth hormon adalah stimulus yang paling kuat untuk sekresi IGF-1.

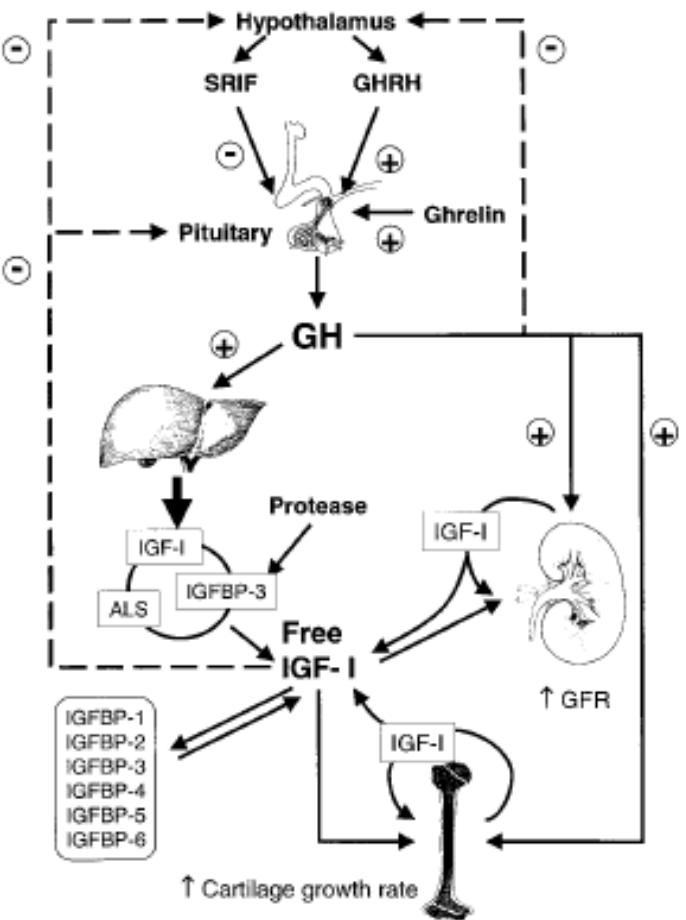
Puasa, malnutrisi, asupan protein atau kalori yang rendah, infeksi berat dan sepsis serta insulin dapat mensupresi IGF-1 serum. Growth hormone, insulin,

awijaya universitas Brawijaya awijaya IGF-1 dan puasa menurunkan IGFBP-1 serum, dan IGF-1 meningkatkan IGFBP-

2, IGFBP-3 serum diturunkan oleh puasa dan IGF-1 serta ditingkatkan oleh *growth hormone*.^{49,50}

Hanya free IGF-1 aktif secara biologis di serum, dan IGFBP berfungsi sebagai *reservoir* dan regulator bioaktivitas IGF-1. Mekanisme aksi IGFBP belum sepenuhnya dipahami. Pada beberapa studi eksperimental, IGFBP dapat meningkatkan aktivitas IGF-1 di jaringan. IGF-1 bekerja melalui ikatan dengan reseptor IGF-1 yang mengaktifkan sistem *tyrosin kinase*. Konsentrasi farmakologis IGF-1 dapat *crossreact* dengan reseptor insulin, namun afinitas reseptor insulin untuk insulin 1000x lebih kuat dibanding untuk IGF-1, begitupun sebaliknya. Pada sebuah studi, pemberian IGFBP-1 mengeblok efek GH dan IGF-1 untuk pertumbuhan, dan tikus transgenik IGFBP-1 dan IGFBP-2 pertumbuhannya terhambat meskipun memiliki konsentrasi IGF-1 yang normal.

49,50



Gambar 11. Aksis Somatotropik⁵⁰

Sintesis dan rilis GH dari hipofisis dikontrol oleh GHRH (*growth hormone releasing hormone*) oleh hipotalamus dan SRIF (*somatostatin*), yang akan mengalami umpan balik (garis putus-putus) oleh konsentrasi GH dan IGF-1. *GH-releasing peptide*, yang disebut dengan *ghrelin*, juga menstimulasi rilis GH. GH yang bersirkulasi bekerja secara langsung terhadap banyak organ atau menstimulasi sekresi IGF-1, dengan produksi IGF-1 di hati menjadi sumber utama IGF-1 di dalam darah. Sebagian besar IGF-1 yang bersirkulasi terikat dengan IGFBP-3 dalam kompleks tersier bersama *acid labile subunit* (ALS); fraksi yang lebih kecil IGF-1 terikat dengan IGFBP yang lain. Hanya fraksi yang kecil dari IGF-1 total berada dalam bentuk bebas yang aktif. Di ginjal, IGF-1 meningkatkan *renal plasma flow* dan GFR, sedangkan di tulang IGF-1 bekerja di *epiphyseal plate*, yang akan menginduksi pertumbuhan tulang panjang. Seperti diilustrasikan, GH juga memiliki efek pada berbagai organ, yaitu ginjal dan kartilago, yang independen dari aktivitas IGF-1⁵⁰.

IGF-1 memediasi hampir semua efek fisiologis *growth hormone*, sehingga

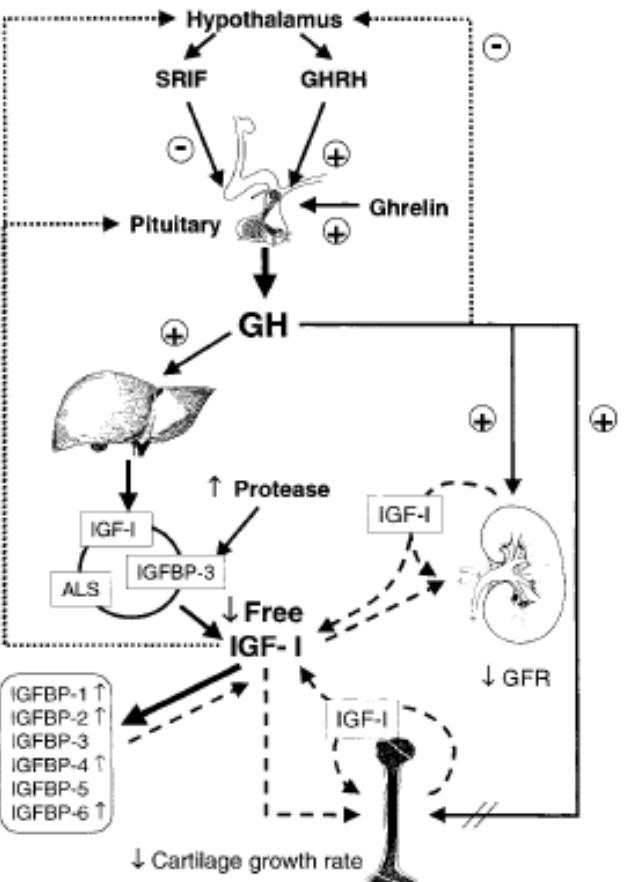
lebih penting diperiksa sebagai penapis. IGF-1 memiliki banyak efek *insulin-like* dan mendorong beberapa proses anabolik, yaitu:

- Menurunkan glukosa darah dengan meningkatkan ambilan glukosa oleh otot skeletal, otot miokard dan jaringan adiposa, serta mensupresi produksi glukosa hepatal dengan menurunkan glukoneogenesis dan glikogenolisis. IGF-1 hanya ~ 7% poten bila dibandingkan dengan insulin sebagai agen penurun gula darah.
- Menstimulasi transport asam amino
- Meningkatkan sintesis protein dan mensupresi degradasi protein pada berbagai jaringan
- Menstimulasi sintesis *1,2-dihydroxycholecalciferol* renal dan reabsorpsi fosfat dan sodium di tubulus renal
- Meningkatkan replikasi dan sintesis kolagen tulang oleh osteoblas dan formasi tulang
- Mendorong hipertrofi dan hiperplasi sel
- Meningkatkan *renal blood flow* dan *glomerular filtration rate* dan menyebabkan hipertrofi renal
- Meningkatkan pertumbuhan dan perkembangan organ dan sistem organ termasuk tulang, ginjal, thymus, dan limpa
- Mengurangi penurunan berat badan selama periode starvasi
- Mempercepat penyembuhan luka.^{49,50}

2.4.5 Aksis GH – IGF-1 pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik

Penyakit ginjal kronik diasosiasikan dengan beberapa abnormalitas dalam aksis GH/IGF/IGFBP (Gambar 12), yang nantinya bertanggung jawab terhadap beberapa komplikasi yang sering terlihat pada PGK, yaitu retardasi pertumbuhan dan malnutrisi akibat peningkatan katabolisme. Kadar GH di dalam sirkulasi

adalah keseimbangan antara kecepatan produksi dan klirens metabolismik. Sintesis GH bisa turun, normal, atau meningkat pada PGK, bergantung pada usia. Namun pada orang dewasa, terjadi peningkatan pelepasan *pulsatile* GH dan penurunan kecepatan klirens GH, sehingga terjadi peningkatan konsentrasi atau kadar GH yang normal di dalam sirkulasi darah.^{50,51}



Gambar 12. Gangguan Aksis Somatotropik pada Penyakit Ginjal Kronik⁵⁰

Aksis GH-IGF-1 pada penyakit ginjal kronik berubah bermakna bila dibandingkan dengan aksis normal, yang ditunjukkan pada Gambar 11. Pada PGK, konsentrasi total hormon tidak terlalu berubah, hanya didapatkan penurunan efektivitas GH dan IGF-1 endogen, yang mana memainkan peranan penting pada penurunan aktivitas pertumbuhan. Penurunan efektivitas terjadi karena penurunan kadar IGF-1 bebas akibat peningkatan IGFBP dalam sirkulasi. Sebagai tambahan, terjadi peningkatan proteolisis IGFBP-3, menyebabkan sedikitnya IGF-1 yang bersirkulasi dalam kompleks IGFBP-3 dan ALS. Hal tersebut menyebabkan penurunan aktivasi reseptor IGF-1 dan menurunkan umpan balik ke hipotalamus dan hipofisis.



Aktivitas GH tersebut seharusnya menyebabkan peningkatan konsentrasi IGF-1 atau penurunan konsentrasi IGF-1 yang dimediasi oleh leptin, namun pada kondisi uremia sintesis IGF-1 di hati berkurang, sehingga menyebabkan konsentrasi IGF-1 di sirkulasi berkisar dalam jumlah yang normal atau menurun, terutama pada pasien dengan kaheksia. Akan tetapi, *bioavailability* IGF-1 berkurang pada kondisi gagal ginjal disebabkan peningkatan kadar IGFBP-1, 2, 4, dan 6 di dalam plasma. Pada kondisi gagal ginjal, terdapat peningkatan jumlah fragmen *low molecular weight* IGFBP-3 imunoreaktif, yang akan menurunkan afinitas IGF-1 terhadap reseptornya dan terakumulasi karena penurunan klirens ginjal.^{49,50,51}

Kemudian, akibat peningkatan proteolisis IGFBP-3 intak menjadi bentuk imunoreaktif, hanya sedikit IGF-1 yang bersirkulasi dalam bentuk kompleks IGF-1, IGFBP-3 intak, dan ALS dengan massa 150 kDa. Sebagai konsekuensinya sirkulasi efektif IGF-1 menuju jaringan terhambat. Oleh karena itu, *bioavailability* IGF-1 secara signifikan menurun pada PGK akibat peningkatan produksi dan penurunan klirens IGFBP, sehingga terjadi penurunan bioaktivitas IGF-1 meskipun kadar IGF sedikit menurun atau normal. Pada sebuah studi, pemberian analog IGF-1 inaktif dapat digunakan untuk menggeser ikatan IGF-1 terhadap IGFBP sehingga memperbaiki bioaktivitas IGF-1.^{49,50,51}

Kadar IGF dan IGFBP di dalam serum berubah bergantung pada stadium penyakit ginjal kronis, kecepatan onset, jumlah proteinuria, dan potensi remisi. Peningkatan kadar IGFBP-1 dan 2 pada gagal ginjal kronis berbanding terbalik dengan residual GFR dan tinggi badan. Kadar IGF-1 bebas berbanding terbalik dengan fungsi renal. Sehingga, kadar IGFBP-1 dan IGFBP-2 berkontribusi

terhadap resistensi aktivitas pertumbuhan dan metabolisme GH dan IGF-1 pada kondisi gagal ginjal.^{49,50,51}

Pasien dengan diabetik nefropati dan mikroalbuminuria juga mengalami perubahan pada sistem GH-IGF-IGFBP, dimana terjadi peningkatan kadar IGF-1 renal dan aktivitas *IGFBP-3 protease*, peningkatan ekskresi GH, IGF-1 dan IGFBP-3 bioaktif, tetapi penurunan kadar IGFBP-3 intak. Pasien dengan DM tipe 1 memiliki peningkatan GH dan GH-binding protein *high-affinity – ektodomain soluble reseptor GH* - yang lebih sedikit, sehingga terjadi penurunan jumlah reseptor GH pada pasien tersebut. Hal ini mendorong pada kondisi resistensi GH dan akan menurunkan kadar IGF-1 dan IGFBP-3. Namun, kadar IGFBP-1 cenderung lebih tinggi pada diabetes dan proteinuria dibanding pada populasi normal, karena konsentrasi IGFBP-1 berbanding terbalik dengan kadar insulin, dimana terjadi insuliopenia relatif pada pasien DM.^{49,50,51}

Tabel 6. Profil Aksis GH-IGF-IGFBP pada Serum dan Urine Pasien dengan CKD dan DN⁵¹

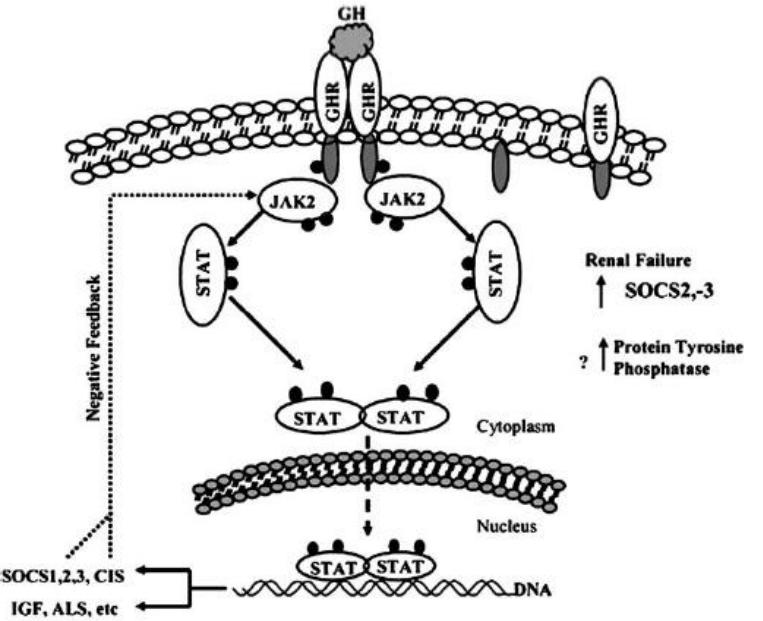
GH-IGF-IGFBP	Kadar serum		Kadar urine	
	CKD	DN	CKD	DN
GH	=,↑	=, ↓	↓, (↑ pada SN)	↑
IGF-1	=, ↓	↓	↓, (↑ pada SN)	↑
IGF-2	Tidak ada data	Tidak ada data	Tidak ada data	Tidak ada data
IGFBP-1	↑	↑	↓, (↑ pada SN)	↑
IGFBP-2	↑	Tidak ada data	↓, (↑ pada SN)	↑
IGFBP-3	↓	↓	↓, (↑ pada SN)	↑
IGFBP-4	=	↓	↓, (↑ pada SN)	↑
IGFBP-5	=	↓	↓, (↑ pada SN)	↑
IGFBP-6	↑	Tidak ada data	↓, (↑ pada SN)	↑

Terdapat beberapa bukti adanya resistensi reseptor GH dan IGF-1 pada

PGK. Pada sebuah studi, terdapat bukti adanya penurunan reseptor GH di *epiphyseal disc tibia* dan ginjal, dan adanya defek *signaling IGF-1* di otot bergaris. Satu mekanisme resistensi GH adalah penurunan densitas reseptor GH pada target organ. Menentukan konsentrasi serum *growth hormone binding*

protein (GHBP), yang merupakan produk sampingan yang melingkupi reseptor GH, dapat digunakan untuk mengukur densitas reseptor GH di jaringan, terutama di hati, karena GHBP diproduksi terutama oleh hati. GHBP rendah pada pasien penyakit ginjal kronik dan berbanding lurus dengan derajat disfungsi renal. GHBP serum berkorelasi dengan kecepatan pertumbuhan dan respon terhadap terapi GH, serta merupakan indikator tidak langsung terhadap sensitivitas GH eksogen dan endogen.^{49,52}

Mekanisme lain dari resistensi GH pada kondisi uremia adalah defek *post-receptor GH-activated Janus Kinase/Signal Transducer and Activator Signaling Transcription (JAK/STAT)*. Aktivitas GH dimediasi dengan ikatan GH terhadap reseptor GH (GHR), yang menghasilkan dimerisasi dan autofosforilasi tyrosin kinase, *Janus kinase 2 (JAK2)*, dimana kemudian menstimulasi fosforilasi signaling protein, protein STAT; STAT1, STAT3, dan STAT5. Selama aktivasi, protein STAT tersebut translokasi ke dalam nukleus dan mengaktifasi gen yang diregulasi oleh GH. *Signaling pathway JAK2-STAT5b* yang intak penting untuk stimulasi ekspresi gen IGF-1. Pada kondisi uremia, defek *post receptor GH-activated JAK2 signal transducer and STAT transduction* dijelaskan sebagai salah satu mekanisme resistensi GH. Jalur JAK2/STAT diregulasi oleh berbagai faktor, salah satunya adalah protein *supressor of cytokine signaling (SOCS)*, yang diinduksi oleh GH. Protein tersebut berikatan dengan JAK2 dan menghambat fosforilasi STAT. Upregulasi SOCS telah dijelaskan pada beberapa kondisi inflamasi kronis dan mungkin berperan pada kondisi penyakit ginjal kronis.^{49,52}



Gambar 13. Sinyal Transduksi JAK/STAT yang Dimediasi oleh Growth Hormone⁵²

GH mengaktifasi beberapa *signaling pathway* via JAK2, termasuk jalur JAK/SAT. Ikatan GH dengan GHR mengaktifasi JAK2 yang kemudian berfosforilasi, dan diikuti fosforilasi GHR, dan secara berurutan STAT 1a, STAT 3, STAT 5a, dan STAT 5b, anggota keluarga faktor transkripsi sitoplasma. STAT yang sudah berfosforilasi membentuk dimer yang masuk ke dalam nukleus, dimana ia berikatan dengan sekuen DNA spesifik dan mengaktifkan target gen mereka, IGF-1, dan *supressor of cytokine signaling* (SOCS). Delesi ekspresi STAT5 mengakibatkan pertumbuhan yang terhambat, dan STAT5b diperlukan untuk ekspresi gen IGF-1 yang dimediasi oleh GH. Pada gagal ginjal kronis, fosforilasi JAK2 dan *downstream* molekul signal STAT 5, STAT1, dan STAT3 terganggu, seperti halnya kadar protein STAT yang terfosforilasi di nukleus. Hal yang penting sebagai penyebab resistensi GH pada uremik adalah upregulasi ekspresi SOCS2 dan SOCS 3 dengan supresi signaling GH dan juga dari peningkatan aktivitas protein *tyrosin phosphatase*, yang meningkatkan defosforilasi dan deaktivasi *signaling protein*.⁵²

Resistensi tidak hanya terjadi pada reseptor GH, namun juga pada reseptor IGF-1. Secara lengkap, berikut beberapa mekanisme penyebab resistensi reseptor IGF-1 yang berhasil diidentifikasi:^{49,53,54,55}

- Gangguan fosforilasi tyrosin kinase pada β -subunit reseptor IGF-1 di otot bergaris tikus dengan penyakit ginjal kronis
- Gangguan fosforilasi reseptor insulin substrate 1 (IRS-1) oleh kinase pada reseptor IGF-1 otot bergaris



• Peningkatan kalsium (Ca^{2+}) sitosol basal pada kardiomiosit tikus dengan PGK dan penurunan respon peningkatan Ca^{2+} terhadap stimulasi IGF-1.
• Adanya konsentrasi *somatomedin inhibitor* plasma yang berupa peptida dan meningkat pada kondisi gagal ginjal kronik akibat penurunan klirens, namun dapat diperbaiki dengan dialisis yang adekuat.
Percobaan Ding et al pada otot bergaris tikus yang mengalami gagal ginjal kronik, bila dibandingkan dengan kontrol, didapatkan adanya resistensi IGF-1, upregulasi jumlah reseptor IGF-1, struktur dan afinitas reseptor IGF-1 terhadap ligan pada *ligand-binding domain (subunit a)* normal, gangguan aktivasi domain tyrosin kinase instrinsik pada β -subunit reseptor IGF-1, dan penurunan fosforilasi IRS-1 oleh domain tyrosin kinase.⁵³

Percobaan Qing et al pada otot jantung tikus yang mengalami gagal ginjal kronik menunjukkan bahwa Ca^{2+} basal meningkat, stimulasi rhIGF-1 untuk sintesis protein terganggu, PTX atau *calcium channel blocker* (CCB) felodipine mengurangi Ca^{2+} basal hingga kadar pada tikus kontrol, PTX dan CCB meningkatkan stimulasi rhIGF-1 untuk menginduksi sintesis protein, dan gangguan respon IGF-1 diakibatkan oleh peningkatan Ca^{2+} basal di dalam sitosol.⁵⁴

2.4.6 Hubungan Adekuasi dengan Aksis IGF-1/IGFBP dan Status Gizi Pasien CAPD

Adekuasi dialisis dan status gizi telah diketahui berperan sebagai faktor prediktif morbiditas dan mortalitas pasien CAPD. Kt/V diasosiasikan dengan tingkat kesintasan yang lebih baik antara 1.5 – 2.1. Studi kohort dengan jumlah sampel yang paling besar dilakukan oleh CANUSA, yaitu 680 pasien CAPD baru,

dimana dilaporkan perbaikan sintasan pasien yang cukup tinggi dengan total Kt/V yang mencapai 2.3 L/minggu dan klirens kreatinin hingga 70 L/minggu/1.73 m².

Peningkatan mortalitas dikaitkan dengan penurunan serum albumin dan prealbumin, sedangkan malnutrisi sendiri erat kaitannya dengan dialisis yang inadekuat.⁵⁶

Aksis IGF-1/IGFBP menjadi salah satu faktor yang dihipotesiskan menjembatani antara adekuasi dan malnutrisi pada pasien dialisis. Terdapat

beberapa teori dan penelitian yang mendukung hipotesis tersebut, terkait patofisiologi aksis IGF-1/IGFBP pada pasien CKD. Klirens IGFBP menurun pada kondisi CKD sesuai dengan penurunan fungsi ginjal. Berat molekul IGFBP yang besar (25-150 kDa) tidak memungkinkan untuk proses difusi dan ultrafiltrasi di membran peritoneum. Adekuasi total merupakan gabungan dari adekuasi renal dan adekuasi peritoneal, dan adekuasi renal yang lebih baik akan mampu mengekskresi IGFBP, terutama IGFBP-1 dan IGFBP-3 yang konsentrasianya terdapat paling banyak dalam plasma darah. Peningkatan ekskresi IGFBP akan menurunkan konsentrasiya di dalam plasma, menurunkan jumlah kompleks IGF-1/IGFBP, dan akan meningkatkan kadar free IGF-1 yang aktif secara biologis bagi sel reseptor.^{49,50,51}

Mekanisme kedua berkaitan dengan *uremic toxin* yang mengakibatkan anoreksia dan resistensi reseptor GH dan IGF-1. Hingga saat ini telah diteliti terdapat > 90 uremic toxin yang telah diketahui. Berat molekul berkisar antara 60

D (urea) hingga 32.000 D (IL-1 β), dan konsentrasi bervariasi mulai dalam satuan g/L (urea) hingga konsentrasi terendah dalam kisaran satuan ng/L (methionine-enkephalin). Konsentrasi yang tinggi tidak selalu dikaitkan dengan aktivitas biologis yang kuat. 2 molekul dengan konsentrasi terbesar, yaitu urea dan

kreatinin memiliki aktivitas biologis yang relatif terbatas. Jenis-jenis *uremic toxin* secara lengkap ditampilkan pada Tabel 7-10.^{50,52,57}

Tabel 7. Solut (*Uremic Toxin*) dengan Berat Molekul Kecil yang Larut dalam Air⁵⁷

Solute	C _n	C _u	C _{MAX}	MW	Ref	Group
1-methyladenosine $\mu\text{g/L}$	17.1 ± 5.1/10	104.0 ± 56.2/17	216.4	281	[12]	Ribonucleosides
1-methylguanosine $\mu\text{g/L}$	13.7 ± 16.9/10	41.6 ± 23.8/17	89.2	297	[12]	Ribonucleosides
1-methylinosine $\mu\text{g/L}$	13.5 ± 3.9/10	620.4 ± 203.4/14	1027.2	282	[12]	Ribonucleosides
ADMA mg/L	0.2 ± 0.06/6	1.6 ± 1.2/10	73 ^a	202	[13, 14]	Guanidines
α -keto- β -guanidinovaleic acid $\mu\text{g/L}$	<30.266	—	1404 ^a	151	[15]	Guanidines
α -N-acetylarginine $\mu\text{g/L}$	18.1 ± 24.8/16	328.3 ± 142.6/13	4580.0 ^a	216	[16, 17]	Guanidines
Arabitol mg/L	<0.6/3	15.0 ± 9.0/2	33.0	152	[18, 19]	Polyols
Arginine acid $\mu\text{g/L}$	<77.056	80.5 ± 56.0/11	197.8 ^a	175	[15, 16]	Guanidines
Benzylalcohol $\mu\text{g/L}$	—	27.0 ± 50.7/17	187.9 ^a	108	[20]	—
β -guanidinoacrylic acid $\mu\text{g/L}$	<3.3/24	28.8 ± 18.3/29	65.4	131	[21]	Guanidines
β -lipotropin $\mu\text{g/L}$	<55.3/10	62.7/22	1088 ^a	461	[22]	Peptides
Creatine mg/L	9.7 ± 3.3/24	134.0 ± 30.3/29	235.8 ^a	131	[21]	Guanidines
Creatinine mg/L	<12.0/23	136.0 ± 46.0/19746	240.0 ^a	113	[23, 24]	Guanidines
Cytidine $\mu\text{g/L}$	<46.0	683.3 ± 287.8/7	1263.6 ^a	234	[25]	Parines
Dimethylglycine $\mu\text{g/L}$	<38.1/13	576.8/18	1040.3 ^a	103	[26]	—
Erythritol mg/L	<0.7/33	9.8 ± 14.0/12	37.0 ^a	122	[18, 19]	Polyols
γ -guanidinobutyric acid $\mu\text{g/L}$	<3.6/24	33.3 ± 16.0/30	1750.0 ^a	145	[27, 17]	Guanidines
Guanidine $\mu\text{g/L}$	<11.8/16	172.9 ± 83.8/13	800.0 ^a	59	[16, 17]	Guanidines
Guamidinoacetic acid $\mu\text{g/L}$	222.3 ± 79.6/24	383.8 ± 143.9/29	693.8 ^a	117	[21]	Guanidines
Guamidinosuccinic acid mg/L	0.03 ± 0.01/16	6.5 ± 3.4/13	47.0 ^a	175	[16, 17]	Guanidines
Hypoxanthine mg/L	1.5 ± 0.5/45	2.0 ± 1.6/65	5.3	136	[28, 29]	Parines
Mannitol mg/L	257.7 ± 81.7/20	428.8 ± 170.4/16	769.6	71	[30]	—
Mannosidase $\mu\text{g/L}$	<1.3/33	26.0 ± 25.0/12	76.0	182	[18, 19]	Polyols
Methylguanidine $\mu\text{g/L}$	<7.3/24	773.8 ± 508.8/5	1820.0 ^a	73	[21, 17]	Guanidines
Myoinositol mg/L	<10.0/8	94.0 ± 69.0/17	232.0	180	[18]	Polyols
N,N'-dimethylguanosine $\mu\text{g/L}$	9.0 ± 4.7/10	236.4 ± 89.7/14	415.8	311	[12]	Ribonucleosides
N ⁶ -acetylcytidine $\mu\text{g/L}$	57.0 ± 17.0/10	159.6 ± 30.8/14	221.2	285	[12]	Ribonucleosides
N ⁶ -methyladenosine $\mu\text{g/L}$	18.5 ± 8.4/10	70.3 ± 53.3/17	176.9	281	[12]	Ribonucleosides
N ² -threonylcarbamoyladenosine $\mu\text{g/L}$	35.5 ± 27.2/10	378.0 ± 151.2/17	680.4	378	[12]	Ribonucleosides
Orotic acid mg/L	0.5 ± 1.4/30	6.7 ± 16.0/22	38.7	174	[31]	Pyrimidines
Orotidine $\mu\text{g/L}$	1.2 ± 1.6/30	20.2 ± 13.5/22	47.2	288	[31]	Pyrimidines
Oxalate mg/L	0.3 ± 0.1/8	4.9 ± 1.4/8	7.6	90	[32]	Pyrimidines
Phenylacetylglutamine mg/L	<4.7	53.3 ± 44.7/6	1206 ^a	264	[33]	—
Pseudouridine mg/L	0.5 ± 5.8/30	13.1 ± 21.4/7	86.6 ^a	244	[25, 31]	Ribonucleosides
SDMA $\mu\text{g/L}$	76.1 ± 21.0/66	640.3 ± 171.3/8	1232.2 ^a	202	[15]	Guanidines
Sorbitol mg/L	<0.4/3	3.1 ± 2.1/12	7.3	182	[18, 19]	Polyols
Taurocyamine $\mu\text{g/L}$	<52.2/24	—	121.8 ^a	174	[17]	Guanidines
Thriost $\mu\text{g/L}$	<319.6/33	990.0 ± 920.0/12	56974 ^a	122	[18, 19]	Polys
Thymine mg/L	—	2.8 ± 4.2/22	11.2	126	[31]	Pyrimidines
Uracil $\mu\text{g/L}$	<224.0	252.0 ± 154.8/7	448.0 ^a	112	[25]	Parines
Urea g/L	<0.4/23	2.3 ± 1.1/16	4.6 ^a	60	[24]	—
Uric acid mg/L	<67.2	83.4 ± 44.5/7	146.7 ^a	168	[25]	Parines
Uridine mg/L	1.5 ± 1.3/30	9.8 ± 11.4/22	32.6	244	[31]	Pyrimidines
Xanthine mg/L	0.5 ± 1.4/190	1.5 ± 0.8/65	3.0	152	[28, 29]	Parines
Xanthosine $\mu\text{g/L}$	23.9 ± 12.8/10	96.6 ± 62.9/11	222.4	284	[12]	Ribonucleosides

Abbreviations are: C_n, normal concentration; C_u, mean/median uremic concentration; C_{MAX}, maximal uremic concentration; MW, molecular weight; ref, reference; ADMA, asymmetric dimethylarginine; SDMA, symmetrical dimethylarginine. The underlined numbers behind the slash point to the number of data on which the means or medians have been obtained. No underlined number indicates that no data about the number of samples were available. Normal values are reported as mean ± SD, or in the case of a single value as a maximum (accompanied by <); uremic values are reported as mean ± SD or, in the case of a single value, as a median.

^a C_{MAX} values are original data (all other values were calculated as mean + 2 SD based on C_u).

Anoreksia adalah manifestasi uremia utama pada pasien CKD progresif,

yang akan membaik beberapa hari/minggu setelah inisiasi dialisis. Berdasarkan observasi tersebut, *small solute* berupa *uremic toxin* diduga bertanggung jawab terhadap anoreksia, dimana perbaikan klimens dari *uremic toxin* post dialisis akan

menurunkan anoreksia, meningkatkan DPI (*Dietary Protein Intake*) dan memperbaiki status gizi pasien CKD dengan dialisis.^{57,58,59}

Tabel 8. Solut (*Uremic Toxin*) yang Terikat Protein⁵⁷

Solute	C _N	C _U	C _{MAX}	MW	Ref	Group
2-methoxyresorcinol $\mu\text{g/L}$	—	19.6 ± 81.2 ¹⁷	322.0 ^a	140	[20]	Phenols
3-deoxyglucosone mg/L	0.3 ± 0.1 ³⁰	1.7 ± 1.0 ²⁷	3.5	162	[34]	AGE
CMPF mg/L	7.7 ± 3.3 ²⁷	61.0 ± 16.5 ¹⁵	94.0 ^a	240	[35]	
Fructoselysine mg/L	—	58.1 ± 10.8 ¹⁰	79.7	308	[10]	AGE
Glyoxal $\mu\text{g/L}$	67.0 ± 20.0	221.0 ± 28.0 ²⁰	277.0	58	[36]	AGE
Hippuric acid mg/L	<5.0	247.0 ± 112.0 ⁷	471.0	179	[37]	Hippurates
Homocysteine mg/L	<1.7 ²⁴	8.1 ± 1.6 ⁷	26.4 ^a	135	[38-40]	
Hydroquinone $\mu\text{g/L}$	—	50.6 ± 84.7 ¹⁷	286.0 ^a	110	[20]	Phenols
Indole-3-acetic acid $\mu\text{g/L}$	17.5 ± 17.5 ⁷	875.0 ± 560.0 ⁴²	9076.9 ^a	175	[41,42]	Indoles
Indoxyl sulfate mg/L	0.6 ± 5.4 ⁴⁰	53.0 ± 91.5 ²⁰	236.0	251	[35]	Indoles
Kinurenone $\mu\text{g/L}$	<39 ¹⁷	686.4 ± 178.9 ²¹	952.6	208	[43]	Indoles
Kynurenic acid mg/L	<1.0	—	9.5 ^a	189	[44]	Indoles
Leptin $\mu\text{g/L}$	8.4 ± 6.7 ⁵⁶	72.0 ± 60.6 ⁸	490.0 ^a	16000	[45, 46]	Peptides
Melatonin ng/L	26.5 ± 7.1 ³⁵	175.8 ± 130.2 ¹³	436.2	126	[47]	Indoles
Methylglyoxal $\mu\text{g/L}$	47.0 ± 12.0 ¹⁵	110.0 ± 18.0 ²⁰	146.0	72	[36]	AGE
N ⁻⁽ carboxymethyl)lysine mg/L	1.1 ± 0.3 ²⁴	4.3 ± 1.3 ⁴⁴	6.9	204	[11]	AGE
p-cresol $\mu\text{g/L}$	0.6 ± 1.0 ¹²	20.1 ± 10.3 ²⁰	40.7	108	[48]	Phenols
Pentosidine $\mu\text{g/L}$	51.6 ± 18.8 ¹⁹	896.0 ± 448.0 ²⁴	2964.0 ^a	342	[49]	AGE
Phenol mg/L	0.6 ± 0.2 ¹²	2.7 ± 3.9 ¹⁰	10.5	94	[48]	Phenols
P-OHhippuric acid mg/L	—	18.3 ± 6.6 ¹³	31.5	195	[50]	Hippurates
Putrescine $\mu\text{g/L}$	21.1 ± 7.9 ¹⁰	77.4 ± 27.3 ²⁵	132.0	88	[51]	Polyamines
Quinolinic acid mg/L	0.1 ± 0.05 ¹⁰	1.5 ± 0.9 ⁵⁴	3.3	167	[52]	Indoles
Retinol-binding protein mg/L	<80	192.0 ± 78.0 ¹²	369.2 ^a	21200	[53]	Peptides
Spermidine $\mu\text{g/L}$	—	97.2 ± 45.0 ²⁵	187.2	145	[51]	Polyamines
Spermine $\mu\text{g/L}$	—	18.2 ± 16.2 ²⁵	66.7 ^a	202	[51]	Polyamines

Abbreviations are: C_N, normal concentration; C_U, mean/median uremic concentration; C_{MAX}, maximal uremic concentration; MW, molecular weight; ref, reference; CMPF, 3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropionic acid; AGE, advanced glycation end products. The underlined numbers behind the slash point to the number of data on which the means or medians have been obtained. No underlined number indicates that no data about the number of samples were available. Normal values are reported as means ± SD, or in the case of a single value as a maximum (accompanied by <); uremic values are reported as means ± SD.

^aC_{MAX} values are original data (all other values were calculated as mean + 2 SD based on C_U).

Uremic toxin juga diduga berperan dalam resistensi reseptor GH melalui

defek post-receptor GH-activated JAK/STAT. Pada klirens *uremic toxin* yang

inadekuat, terjadi upregulasi SOCS-2 dan SOCS-3, serta peningkatan aktivitas

protein tyrosin phosphatase, yang meningkatkan defosforilasi dan deaktivasi

signaling protein. Dampak dari resistensi reseptor tersebut adalah penurunan

aktivitas GH di jaringan (termasuk proses anabolik) dan penurunan sekresi IGF-

1, terutama pada jaringan hati.^{52,59}

Uremic toxin tidak hanya menginduksi resistensi reseptor GH, namun juga

diduga berperan pada resistensi reseptor hormon IGF-1 di jaringan perifer,

terutama di jaringan otot bergaris. Telah disebutkan di atas, bahwa resistensi

pada kondisi uremia terjadi akibat gangguan fosforilasi tyrosin kinase pada β-

subunit dan IRS-1, dan penurunan respon peningkatan Ca²⁺. Hipotesis tersebut

ditunjang dengan peningkatan konsentrasi somatomedin inhibitor yang

konsentrasi meningkat akibat penurunan klirens pada kondisi inadekuat

dialisis. Diduga terdapat *uremic toxin* multipel yang berperan dalam patogenesis

tersebut. Namun, solut *uremic toxin* yang mengakibatkan resistensi reseptor GH dan IGF-1 masih belum diidentifikasi hingga saat ini, baik secara immunohitokimia maupun elektroforesis. Bahkan beberapa uremic toxin masih belum dianalisis peranan dan konsentrasiannya pada pasien penyakit ginjal kronik.^{53-55,57,59}

Tabel 9. Solut (*Uremic Toxin*) dengan Berat Molekul Sedang⁵⁷

Solute	C _N	C _U	C _{MAX}	MW	Ref	Group
Adrenomedullin ng/L	13.2 ± 4.6/17	41.8 ± 19.7/29	81.2	5729	[54]	Peptides
Atrial natriuretic peptide ng/L	28.0 ± 12.2/23	202.0 ± 117.3/27	436.6	3080	[55]	Peptides
β ₂ -microglobulin mg/L	<2.0	55.0 ± 7.9/10	100.0*	11818	[53, 56]	Peptides
β-endorphin ng/L	<173.3/10	301.5/22	492.0*	3465	[22]	Peptides
Cholecystokinin ng/L	<20.0	45.9 ± 32.3/38	131.5*	3866	[57]	Peptides
Clara cell protein (CC16) mg/L	<0.1	3.3 ± 2.0/12	12.5*	15800	[53]	Peptides
Complement factor D mg/L	1.9 ± 0.5/5	19.8 ± 4.1/5	26.0*	23750	[58]	Peptides
Cystatin C mg/L	<1.6	11.8 ± 3.0/12	20.0*	13300	[53]	Peptides
Degranulation inhibiting protein I ^a µg/L	321.7 ± 59.7/23	713.7 ± 390.0/125	1631.4*	14100	[59] ^b	Peptides
Delta-sleep inducing peptide µg/L	—	1.5 ± 0.9/7	3.3	848	[60]	Peptides
Endothelin ng/L	20.8 ± 3.8/23	63.0 ± 33.7/12	129.4	4283	[55]	Peptides
Hyaluronic acid µg/L	<124.0/86	215.0 ± 257.0/184	1843.0*	25000	[61]	Peptides
Interleukin-1β ng/L	<160.0/15	428.0 ± 134.0/29	1700.0	32000	[62]	Cytokines
Interleukin-6 ng/L	13.3 ± 3.1/28	92.3 ± 117.9/230	328.1	24500	[63]	Cytokines
κ-Ig light chain mg/L	34.0 ± 15.0/15	70.0 ± 60.9/104	287.0*	25000	[64]	Peptides
λ-Ig light chain mg/L	31.0 ± 11.2/15	87.0 ± 60.9/104	328.0*	25000	[64]	Peptides
Leptin µg/L	8.4 ± 6.7/56	72.0 ± 60.6/8	490.0*	16000	[45, 46]	Peptides
Methionine-enkephalin ng/L	<18.3/10	32.2/22	75.5*	555	[22]	Peptides
Neuropeptide Y ng/L	<80.0	64.9 ± 25.5/19	115.9	4272	[57]	Peptides
Parathyroid hormone µg/L	<0.06	1.2 ± 0.6/10	2.4	9225	[65]	Peptides
Retinol-binding protein mg/L	<80	192.0 ± 78.0/12	369.2*	21200	[53]	Peptides
Tumor necrosis factor-α ng/L	13.3 ± 3.0/28	114.0 ± 147.0/230	408.0	26000	[63, 66]	Cytokines

Abbreviations are: C_N, normal concentration; C_U, mean/median uremic concentration; C_{MAX}, maximal uremic concentration; MW, molecular weight; ref, reference. The underlined numbers behind the slash point to the number of data on which the means or medians have been obtained. No underlined number indicates that no data about the number of samples were available. No number indicates that no n value was given. Normal values are reported as mean ± SD, or in the case of a single value as a maximum (accompanied by <); uremic values are reported as mean ± SD or, in the case of a single value, as a median.

*C_{MAX} values are original data (all other values were calculated as mean + 2 SD based on C_U).

^aS. Schmidlein, Vienna: personal communication

^bDegranulation inhibiting protein I corresponds to angiogenin

Salah satu *uremic toxin* yang telah diteliti berperan dalam aksis IGF-1

adalah leptin. Leptin memiliki aktivitas *inhibitor appetite* dengan mempengaruhi neuropeptida Y dan sistem *melanocortin*, sehingga diduga peningkatan serum leptin akan berkontribusi terhadap anoreksia dan status gizi yang rendah pada pasien CKD. Hiperleptinemia belum dievaluasi secara elaboratif, meskipun terdapat bukti bahwa penurunan ekskresi renal, inflamasi, dan hiperinsulinemia (akibat resistensi insulin/IGF-1) berkaitan dengan peningkatan serum leptin.

Korelasi positif antara serum leptin dan kadar insulin pada pasien CKD telah didokumentasikan pada populasi CKD, menunjukkan bahwa resistensi insulin dan hiperinsulinemia berkontribusi terhadap hiperleptinemia, dan sebaliknya. Hal tersebut diduga terjadi kondisi hiperleptinemia, serum leptin yang tinggi dapat

menghambat fungsi sel β pankreas sebagai umpan balik negatif. Hipotesis

tersebut diperkuat dengan adanya reseptor leptin (Ob-Rb) pada pankreas. Hal

tersebut diduga juga terjadi pada reseptor IGF-1 di jaringan perifer dan reseptor

GH di hipofisis.^{57,59,60}

IGF-1 sendiri adalah penanda yang berkaitan erat dengan malnutrisi.

Kadar IGF-1 diketahui berkorelasi secara signifikan dengan status antropometri

dan penanda biokimia nutrisi yang lain, pada anak-anak dan dewasa. Telah

disebutkan bahwa sintesis IGF-1 dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk

faktor hormonal dan nutrisi. Penelitian Fontan et al (1999) menunjukkan bahwa

kadar serum leptin dapat mempengaruhi regulasi sekresi IGF-1 secara primer,

dan korelasi yang berbanding terbalik menunjukkan adanya umpan balik negatif.

Pemberian rh-IGF1 secara berkelanjutan diasosiasikan dengan penurunan kadar

serum leptin. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa IGF-1 memiliki efek

inhibisi sekresi leptin pada manusia dengan menurunkan rilis leptin dari adiposit

sebagai mekanisme umpan balik negatif. Hal tersebut menunjukkan adanya

peranan leptin sebagai salah satu *uremic toxin* dalam menurunkan sekresi IGF-1.

Kadar *free IGF-1* yang relatif rendah akibat berbagai mekanisme terkait

inadekuat dialisis bertanggung jawab terhadap penurunan sintesis protein dan

proses anabolik lainnya, serta menurunkan inhibisi proses katabolik pada pasien

penyakit ginjal kronis.^{57,59,60}



Universitas Brawijaya	Tabel 10. Solut (<i>uremic toxin</i>) yang Masih dalam Penelitian⁵⁷
Universitas Brawijaya	1-alkyl-2-formyl-3,4-glycosyl-pyrrole
Universitas Brawijaya	2-(2-fuoryl)-4(5)-(2-furanyl)-1H-imidazole
Universitas Brawijaya	3-deoxyfructosone
Universitas Brawijaya	3-hydroxykinurenine
Universitas Brawijaya	4-hydroxynonenal
Universitas Brawijaya	Advanced oxidation protein products (AOPP)
Universitas Brawijaya	Advanced glycation end products- β_2 -microglobulin
Universitas Brawijaya	Anthranilic acid
Universitas Brawijaya	β_2 -microglobulin fragments
Universitas Brawijaya	Cadaverine
Universitas Brawijaya	Crossline
Universitas Brawijaya	Dimethylamine
Universitas Brawijaya	Guanosine
Universitas Brawijaya	Imidazolone
Universitas Brawijaya	Malonaldehyde
Universitas Brawijaya	Malondialdehyde
Universitas Brawijaya	Methylamine
Universitas Brawijaya	N ^ε -carboxyethyllysine
Universitas Brawijaya	Organic chloramines
Universitas Brawijaya	Oxidized low-density-lipoprotein (oxLDL)
Universitas Brawijaya	Parathyroid hormone fragments
Universitas Brawijaya	Pyrraline
Universitas Brawijaya	Pyrrole aldehyde
Universitas Brawijaya	Trimethylamine

2.4.7 Efek Anabolik Terapi GH/IGF-1 pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik

Studi sebelumnya menunjukkan bahwa terapi dengan *recombinant*

human growth hormone (rhGH) pada pasien PGK aman dan memberikan efek yang cukup baik, meningkatkan pertumbuhan dan tinggi badan pada anak-anak

yang menjalani terapi dialisis. Diantara efek pertumbuhan pada terapi rhGH pada PGK, efek enabolik mendapat perhatian utama, yang didemonstrasikan dengan peningkatan berat badan dan MAMC. Dosis yang direkomendasikan pada anak-

anak PGK dengan gagal tumbuh adalah 0.35 mg/kg per minggu (28 IU/m² per minggu). Rekomendasi FDA menyebutkan dosis awal untuk terapi GH adalah 3-4 µg/kgBB yang diberikan secara subkutan sekali sehari dengan dosis maksimal 25 µg/kgBB untuk usia hingga 35 tahun dan 12,5 µg/kgBB untuk usia di atas 35 tahun. Berdasarkan *Growth Hormone Research Society* pengobatan dapat

dilakukan dengan memulai dosis yang rendah, yaitu 0,15 - 0,30 mg/hari (0,45 - 0,90 IU/hari).^{51,52}

Pada orang dewasa, rhGH memberikan efek anabolik dan memacu keseimbangan nitrogen positif. Akan tetapi, beberapa studi pada pasien yang tidak memiliki penyakit ginjal atau bahkan pasien penyakit ginjal kronik sekalipun, mengindikasikan bahwa jika pasien memiliki infeksi berat atau sepsis, kanker, atau memiliki asupan kalori dan protein yang rendah, respon *growth hormone* mungkin terganggu. Kurangnya respon anabolik diasosiasikan dengan kadar IGF-1 serum, dimana reduksi sekresi IGF-1 sebagai respon GH yang menumpulkan efek anabolik GH pada individu yang septik atau malnutrisi. Terdapat hubungan antara asupan kalori dan protein yang rendah dengan konsentrasi IGF-1 serum yang terjadi. Korelasi ini cukup kuat sehingga beberapa peneliti menggunakan IGF-1 sebagai penanda status nutrisi.^{50,51,52}

Selain itu, adanya efek samping rhGH membatasi penggunaan rhGH secara luas. 2 studi multisenter, *double blind, placebo controlled* pada pasien *critical ill*, dengan pemberian dosis 0.10 mg/kg (2x lipat dibanding dosis pasien PK dengan malnutrisi) menunjukkan keseluruhan mortalitas 2x lipat dibanding placebo. Penyebabnya masih belum diketahui, diduga akibat respon sitokin dan metabolismik. Efek samping lainnya mencakup *benign intracranial hypertension* dan *diabetes tipe II* saat dewasa, edema, athralgia dan mialgia, *carpal tunnel syndrome*, ginekomastia, *glucose intolerance*, infeksi saluran pernafasan, kaku otot, nyeri ekstremitas, sakit kepala dan migrain. Efek samping ini sangat tergantung kepada dosis, umumnya ditemukan pada pasien yang menerima GH dalam dosis besar. Efek samping ini dapat berkurang dengan mengurangi dosis yang diberikan. Namun, kombinasi rhGH dan rhIGF-1 atau rhIGF-1 saja pada

pasien dengan stress katabolik, seperti PGK, *critical ill*, serta AIDS tidak dikaitkan dengan peningkatan mortalitas.^{50,51,52} Studi yang menganalisis efek anabolik dan nutrisi dari IGF-1 pada PGK dilakukan karena beberapa alasan: proporsi pasien malnutrisi yang cukup besar, sulitnya memperbaiki status nutrisi pada pasien tersebut dengan edukasi diet atau suplementasi makanan saja, dan resistensi aktivitas insulin dan IGF-1 pada pasien dengan PGK, serta pasien PGK yang malnutrisi memiliki asupan makanan yang buruk dan cenderung memiliki penyakit katabolik, sehingga terapi rhIGF-1 secara langsung dipandang lebih efektif daripada terapi dengan rhGH sendiri.^{61,62,63}

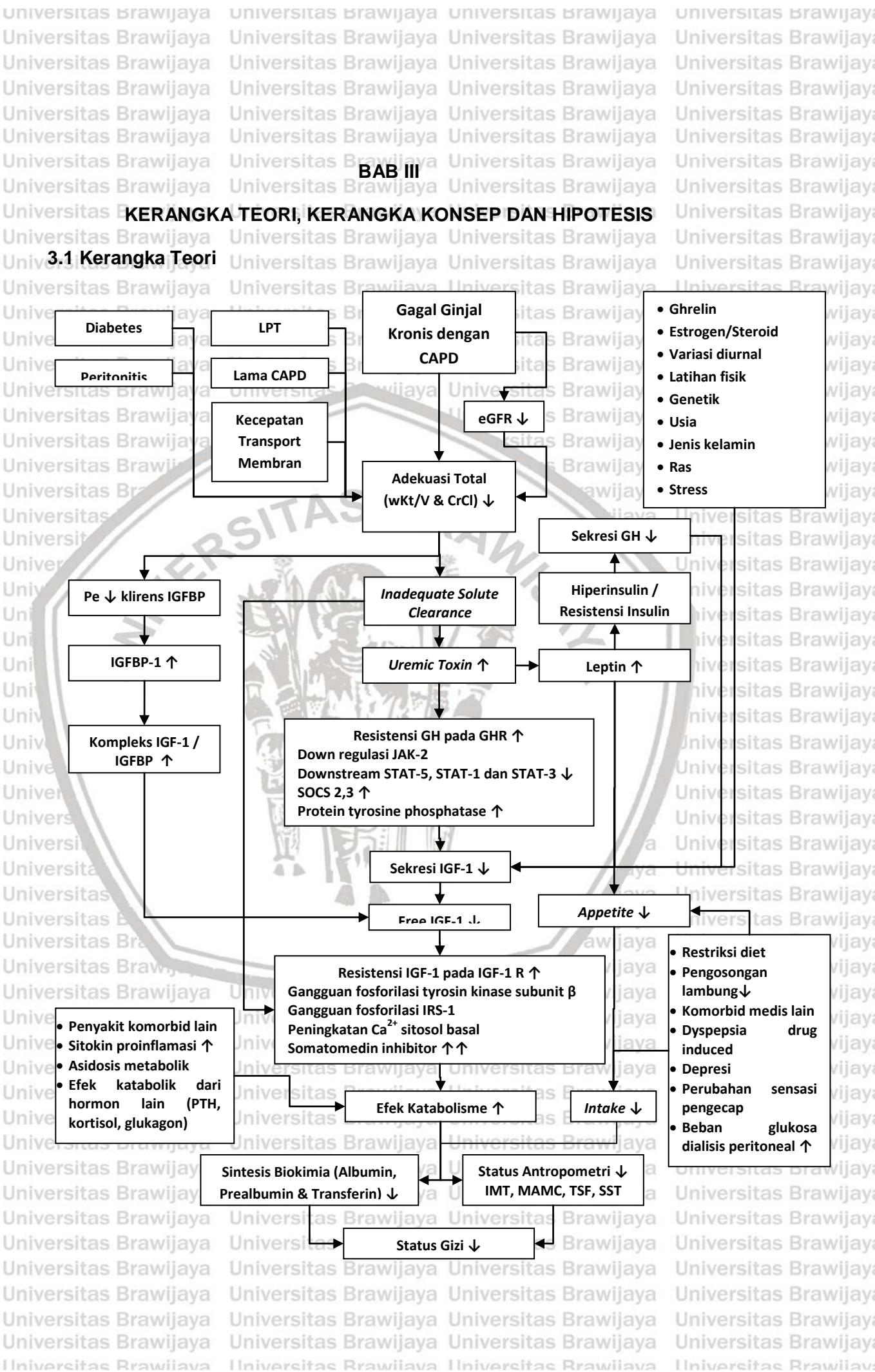
Dengan dosis 50 µg/kg farmakokinetik rhIGF-1 pada pasien hemodialisis dan CAPD tidak berbeda dengan pasien normal. Namun dengan dosis 100 µg/kg, puncak konsentrasi serum IGF-1 jauh lebih tinggi secara signifikan pada pasien hemodialisis, dan CAPD. Namun, waktu paruh dan volume distribusi juga lebih rendah pada pasien hemodialisis/CAPD. *T max area under the curve* dan klirens IGF-1 tidak berbeda antara pasien CAPD, hemodialisis, dan pasien normal. Perubahan serum IGF-1 terjadi sementara, dan setelah 12-24 jam setelah injeksi, IGF-1 serum tidak berbeda pada ketiga kelompok. Temuan ini mengindikasikan bahwa dosis rhIGF-1 tidak perlu diubah pada pasien dengan PGK.^{61,62,63}

Penelitian Fouque *et al* (2000) menunjukkan bahwa rhIGF-1 memacu respon anabolik pada pasien CAPD yang dalam kondisi malnutrisi, dimana terjadi reduksi degradasi protein yang dilihat dari penurunan total nitrogen dialisat dan urine tanpa perubahan asupan protein. Hal tersebut menunjukkan adanya balans nitrogen positif. Efek anabolik IGF-1 terjadi beberapa jam setelah injeksi pertama

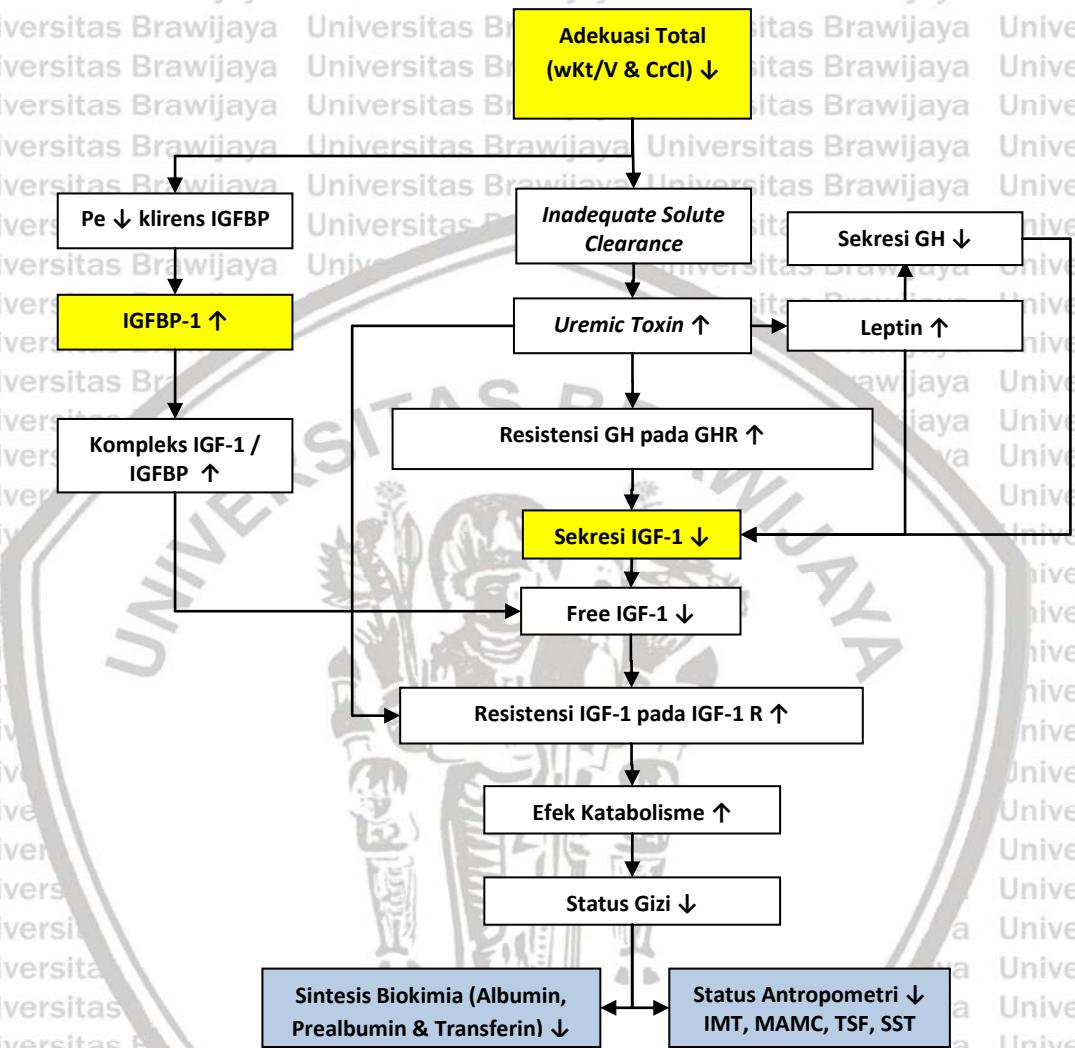


pada pasien yang dimonitor output nitrogen tiap hari. Namun, tidak terjadi peningkatan berat badan, albumin serum atau pengukuran antropometrik lainnya dalam jangka pendek dengan dosis 50-100 µg/kgBB/hari. Penelitian yang lain (Fouque et al, 1995) menunjukkan bahwa kombinasi rhGH dan rhIGF-1 meningkatkan status nutrisi dan kadar albumin lebih signifikan dibanding rhGH atau rhIGF-1 saja, hal tersebut disebabkan rendahnya reseptor IGF-1 di hepar yang memproduksi albumin. Namun, banyaknya reseptor IGF-1 di otot bergaris menunjukkan bahwa rhIGF1 bermanfaat untuk terapi miopati atau atrofi otot yang kerap terjadi pada pasien PGK.^{61,62,63}

Beberapa efek samping dapat terjadi pada pemberian rhIGF-1, termasuk nyeri pada rahang, hipoglikemia, hipotensi, dan pernah dilaporkan perubahan kesadaran. Efek samping tersebut begantung pada tingginya dosis dan rute pemberian (terutama intravena). Pemberian secara sub cutan dan dosis interval dilaporkan tidak menimbulkan efek samping yang bermakna sehingga pemberian rhIGF-1 dapat menjadi alternatif terapi pada kondisi PGK dengan malnutrisi dan *muscle wasting*, namun diperlukan penelitian lebih lanjut tentang profil status klinis, rehabilitasi, keamanan dan mortalitas pasien jangka panjang.^{61,62,63}



3.2 Kerangka Konsep



Keterangan Kerangka Konsep :

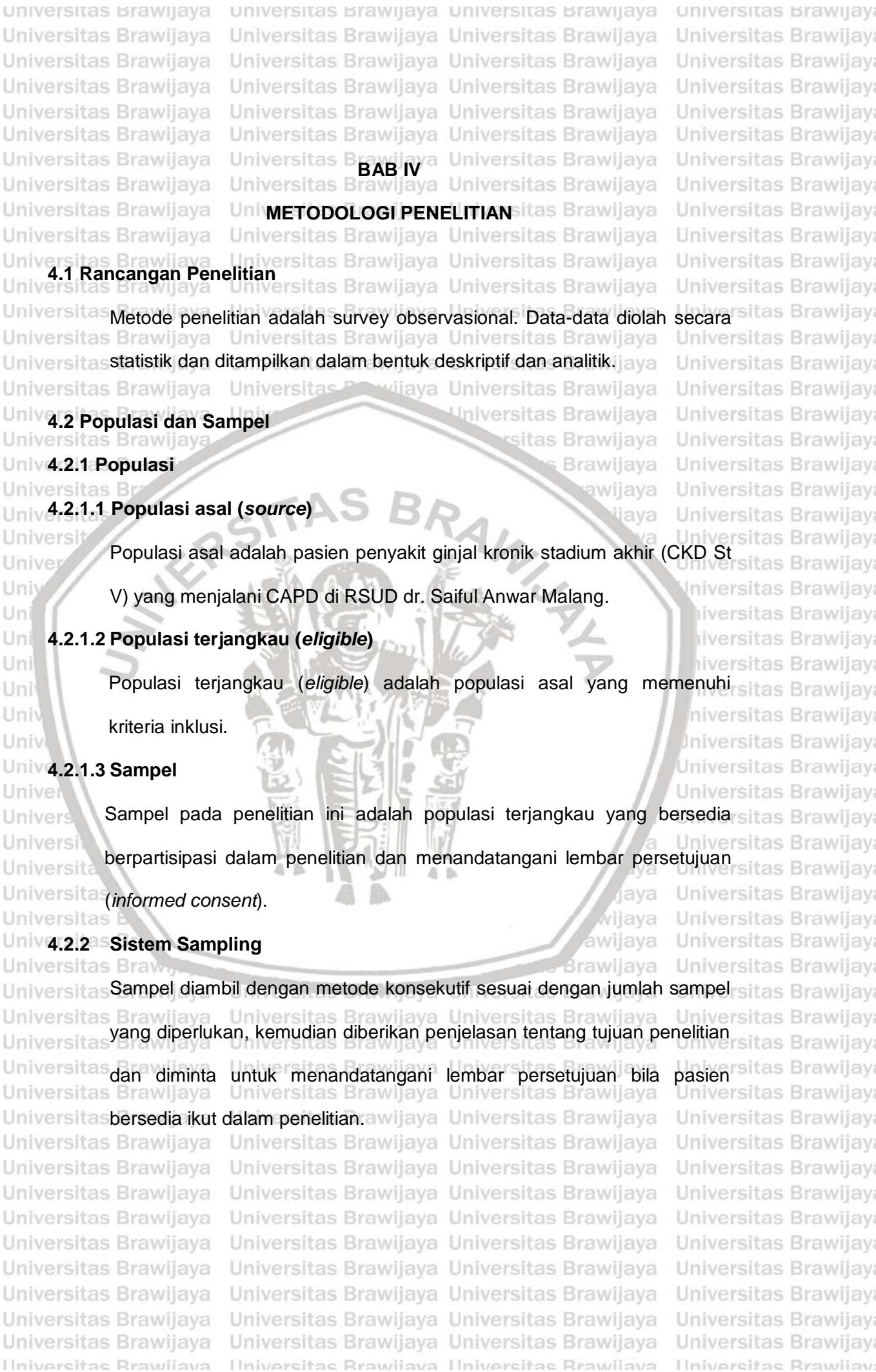
Kotak kuning merupakan variabel yang diukur dalam penelitian.

Kotak biru merupakan tujuan utama penelitian.



3.3 Hipotesis

1. Peningkatan adekuasi dialisis berhubungan dengan peningkatan kadar IGF-1.
2. Peningkatan adekuasi dialisis berhubungan dengan penurunan kadar IGFBP-1.
3. Peningkatan adekuasi dialisis berhubungan dengan peningkatan IMT, MAMC, TSF, SST, serum albumin, prealbumin, dan transferin pasien CAPD.
4. Peningkatan kadar IGF-1 berhubungan dengan peningkatan IMT, MAMC, TSF, SST, serum albumin, prealbumin, dan transferin pasien CAPD.
5. Peningkatan kadar IGFBP-1 berhubungan dengan penurunan IMT, MAMC, TSF, SST, serum albumin, prealbumin, dan transferin pasien CAPD.



4.1 Rancangan Penelitian

Metode penelitian adalah survey observasional. Data-data diolah secara statistik dan ditampilkan dalam bentuk deskriptif dan analitik.

4.2 Populasi dan Sampel

4.2.1 Populasi

4.2.1.1 Populasi asal (source)

Populasi asal adalah pasien penyakit ginjal kronik stadium akhir (CKD St V) yang menjalani CAPD di RSUD dr. Saiful Anwar Malang.

4.2.1.2 Populasi terjangkau (eligible)

Populasi terjangkau (*eligible*) adalah populasi asal yang memenuhi kriteria inklusi.

4.2.1.3 Sampel

Sampel pada penelitian ini adalah populasi terjangkau yang bersedia berpartisipasi dalam penelitian dan menandatangani lembar persetujuan (*informed consent*).

4.2.2 Sistem Sampling

Sampel diambil dengan metode konsekutif sesuai dengan jumlah sampel yang diperlukan, kemudian diberikan penjelasan tentang tujuan penelitian dan diminta untuk menandatangani lembar persetujuan bila pasien bersedia ikut dalam penelitian.

BAB IV

METODOLOGI PENELITIAN

4.3 Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi pasien pada penelitian ini adalah:

- Pasien terdiagnosis penyakit ginjal kronis menurut NKF-DOQI 2006 dan telah menjalani CAPD lebih dari 1 bulan
- Berusia diatas 20 tahun
- Pasien bersedia diikutkan dalam penelitian ini dan menandatangani *informed consent*.

4.3 Kriteria Eksklusi

Sampel tidak diikutkan dalam penelitian apabila:

- Pasien sedang mendapatkan perawatan di rumah sakit
- Pasien sedang dalam kondisi *overload*
- Pasien mengalami gangguan *inflow* dan *outflow*
- Pasien Diabetes Mellitus dengan glukosa darah yang tidak terkontrol
- Pasien yang sedang menderita peritonitis, gagal jantung, dan sepsis.

Kriteria eksklusi ditegakkan berdasarkan kondisi klinis dan hasil pemeriksaan laboratorium.

4.5 Perhitungan Besar Sampel

Perhitungan besar sampel berdasarkan rumus Slovin:

$$n = \frac{N}{1+Ne^2}$$

Dimana n = jumlah sampel; N = jumlah populasi/sampling frame; dan e = presisi

Jumlah pasien CAPD 178 dan presisi ditentukan 10% (0.1) oleh peneliti, maka apabila dimasukkan ke dalam rumus Slovin:



$$n = \frac{178}{1+178 \times 0.1^2} = 64.03 \approx 64 \text{ pasien}$$

Dengan demikian, jumlah sampel minimum yang dibutuhkan adalah 64 pasien.

4.6 Lokasi

Lokasi penelitian adalah senter CAPD RSUD dr. Saiful Anwar, Kota Malang, Jawa Timur.

4.7 Variabel Penelitian

4.7.1 Variabel Bebas

- Adekuasi peritoneal dialisa

4.7.2 Variabel Tergantung

- IGF-1
- IGFBP-1
- MAMC
- TSF
- SST
- Serum albumin
- Serum prealbumin
- Serum transferin



4.8 Teknik Pengumpulan Data

Data diambil dari catatan medis rekam medis, buku harian observasi pasien, data anamnesa, pemeriksaan fisik, pengisian kuisioner dan pengambilan sampel laboratorium.



4.8.1 Anamnesa

Dibutuhkan lembar kuesioner mengenai identitas, riwayat penyakit dan status gizi. Pengisian kuesioner dilakukan oleh peneliti dengan cara anamnesa pasien (terlampir).

4.8.2 Pemeriksaan Fisik

Dibutuhkan timbang badan, tensimeter, stetoskop, meteran, pengukur *skinfold caliper* dan kamar periksa.

4.8.3 Pemeriksaan Laboratorium

4.8.3.1 Alat

1. Satu botol sampel urin
2. Spuit ukuran 10cc sebanyak 8 buah dan 5cc sebanyak 5 buah
3. Dua buah kantong sampel dialisat steril
4. Kertas label
5. Blangko pengiriman laboratorium
6. Gelas ukur
7. Tabel *Peritoneal Equilibration Test*

4.8.3.2 Bahan

1. Dialisat 24 jam
2. Dialisat jam-0, jam ke-2 dan jam ke-4, masing-masing 10 cc
3. Urin 24 jam
4. Sampel darah, diambil pada jam ke-2 (setelah puasa 10-12 jam), diambil dalam 2 spuit masing-masing 10 cc

4.9 Definisi Operasional

- Adekuasi peritoneal dialisa berdasarkan Kt/V dihitung dengan rumus:

$$\text{Total Kt/V} = \text{Peritoneal Kt/V} + \text{Renal Kt/V}$$

$$\text{Peritoneal Kt/V per minggu (L/minggu)} = \left(\frac{\text{total drain volum}}{\text{volume distribusi}} \times \frac{\text{urea dialisat}}{\text{urea plasma}} \right) \times 7$$

$$\text{Renal Kt/V per minggu (L/minggu)} = \left(\frac{\text{total urine 24 jam}}{\text{Volume distribusi}} \times \frac{\text{urea urine}}{\text{urea plasma}} \right) \times 7$$

V (dengan formula Watson):

$$V = 2.447 - 0.09516 A + 0.1704 H + 0.3362 W \text{ (pria)}$$

$$V = -2.097 + 0.1069 H + 0.2466 W \text{ (wanita)}$$

A = age (usia dalam tahun); H = height (tinggi badan dalam cm); W = weight (berat badan dalam kg)

Skala ukur rasio dengan satuan L/minggu. Target adekuasi peritoneal dialisa adalah Kt/V ≥ 1.7 L/minggu^{1,7,64}

- Adekuasi peritoneal dialisa berdasarkan CrCl (klirens kreatinin) dihitung dengan rumus:

$$\text{CrCl} = \text{total CrCl ternormalisasi tiap } 1.73 \text{ m}^2 \text{ BSA}$$

$$\text{CrCl total} = \text{peritoneal CrCl} + \text{renal CrCl}$$

$$\text{Peritoneal CrCl per minggu (L/minggu)} = \text{total drain volum} \times \frac{\text{kreatinin dialisat}}{\text{kreatinin plasma}} \times 7$$

$$\text{Renal CrCl per minggu (L/minggu)} = (0.5 \times (\text{total urin} \times \frac{\text{kreatinin urin}}{\text{kreatinin plasma}} \times 7) + \text{rKt}) \times 7$$

$$\text{BSA (du Bois formula, m}^2\text{)} = 0.007184 \times W^{0.425} \times H^{0.725}$$

$$\text{BSA} = \text{Body Surface Area (m}^2\text{)}, W = \text{weight (kg)}, H = \text{height (cm)}$$

Skala ukur rasio dengan satuan L/minggu/m². Target adekuasi peritoneal dialisa adalah CrCl >60L/minggu/m²^{1,7,64}

- Kadar serum *Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1)* adalah kadar serum IGF-1 yang diambil pagi hari setelah berpuasa selama 10-12 jam dan diperiksa dengan *Human Quantikinine ELISA*. Skala ukur rasio dengan



satuan $\mu\text{g/L}$. Nilai normal bergantung pada usia pasien ditampilkan pada Tabel 11.^{65,66}

Tabel 11. Nilai normal IGF-1⁶⁶

Age	Reference values
21-25 years	115-345 $\mu\text{g/L}$
26-30 years	116-324 $\mu\text{g/L}$
31-35 years	112-300 $\mu\text{g/L}$
36-40 years	105-280 $\mu\text{g/L}$
41-45 years	97-263 $\mu\text{g/L}$
46-50 years	90-249 $\mu\text{g/L}$
51-55 years	84-236 $\mu\text{g/L}$
56-60 years	78-222 $\mu\text{g/L}$
61-65 years	72-210 $\mu\text{g/L}$
66-70 years	66-198 $\mu\text{g/L}$
71-75 years	61-186 $\mu\text{g/L}$
76-80 years	57-174 $\mu\text{g/L}$
81-85 years	52-164 $\mu\text{g/L}$

- Kadar serum IGFBP-1 adalah kadar serum IGFBP-1 yang diambil pagi hari setelah berpuasa selama 10-12 jam dan diperiksa dengan *ELISA*. Nilai normal pada individu dewasa 0.6 – 14.4 $\mu\text{g/L}$. Skala ukur rasio dengan satuan $\mu\text{g/L}$.^{65,67}
- Indeks Massa Tubuh adalah pembagian berat badan (dalam kg) dengan tinggi badan (dalam m^2) yang diukur saat pasien dalam keadaan tanpa cairan dialisat (setelah *dwell out* dan sebelum *drain in*). Nilai normal adalah 18.5-23 kg/m^2 . Skala ukur rasio dengan satuan kg/m^2 .^{31,65}
- *Mid Arm Muscle Circumference (MAMC)* adalah perkiraan lingkar otot pada lengan atas yang diukur melalui persamaan:

$$\text{MAMC} = \text{MUAC} - \pi(\text{TSF})$$



- Dengan MUAC (*Mid Upper Arm Circumference*) adalah lingkar lengan atas (dalam cm), TSF (*Triceps Skinfold Thickness*) adalah tebal lipatan kulit pada area *triceps* (dalam cm), dan $\pi = 3.14$. Nilai normal MAMC pada pria dewasa adalah 23-25 cm dan pada wanita dewasa adalah 20-23 cm. Skala ukur rasio dengan satuan cm.^{31,65}
- *Triceps Skinfold Thickness (TSF)* adalah tebal lipatan kulit di sekitar *m. triceps brachii*, yaitu di pertengahan antara *processus olecranon cubiti* dan *processus acromioni scapula*, dengan menggunakan *skin caliper* terkalibrasi. Nilai normal TSF pada pria dewasa adalah 11 – 12.5 mm dan pada wanita dewasa adalah 15-16.5 mm. Skala ukur rasio dengan satuan mm.^{31,65}
- *Subscapular Skinfold Thickness (SST)* adalah tebal lipatan kulit di bawah *scapula*, yang diukur dengan sudut 45° dengan menggunakan *skin caliper* terkalibrasi. Nilai normal SST pada pria dewasa adalah 6-24 mm dan pada wanita dewasa adalah 6.5 – 33 mm. Skala ukur rasio dengan satuan mm.^{31,65}
 - Kadar serum albumin adalah kadar serum albumin yang diambil pagi hari setelah berpuasa selama 10-12 jam. Nilai normal pada individu dewasa 3.5 – 5 g/dL. Skala ukur rasio dengan satuan g/dL.⁶⁵
 - Kadar serum prealbumin adalah kadar serum prealbumin yang diambil pagi hari setelah berpuasa selama 10-12 jam. Nilai normal pada individu dewasa 16-40 mg/dL. Skala ukur rasio dengan satuan mg/dL.⁶⁵
 - Kadar serum transferin adalah kadar serum transferin yang diambil pagi hari setelah berpuasa selama 10-12 jam. Nilai normal pada individu dewasa 170 -370 mg/dL. Skala ukur rasio dengan satuan mg/dL.⁶⁵

4.10 Pengumpulan Data

Pengumpulan data primer dengan melakukan wawancara untuk pengisian kuisioner, mengukur langsung antropometri (LPT, IMT, TSF, SST, MAMC), kecepatan transport membran, wKt/V dan $wCrCl$, serta pengambilan sampel darah untuk marker biokimia (albumin, prealbumin, dan transferin).

4.11 Analisa Data

- Data dasar disajikan dalam bentuk frekuensi dan prosentase untuk variabel kategori dan $mean \pm standar\ deviasi$ ($median \pm range\ interquartile$) untuk variabel numerik. Nilai serum IGF-1 dibandingkan dengan *range* normal berdasarkan usia.
- Langkah-langkah uji hipotesis adalah sebagai berikut:
 - 1) Uji normalitas data Kolmogorov – Smirnov test untuk menganalisis distribusi data
 - 2) Uji Levene untuk mengetahui ragam homogenitas data
 - 3) Uji korelasi Pearson (parametrik) dan Spearman (non-parametrik) untuk mengetahui hubungan antara adekuasi (wKt/V dan $wCrCl$) dengan kadar IGF-1 dan IGFBP-1; hubungan antara adekuasi (wKt/V dan $wCrCl$) dengan IMT, MAMC, TSF, SST, serum albumin, prealbumin, dan transferin; dan hubungan antara IGF-1 dengan IMT, MAMC, TSF, SST, serum albumin, prealbumin, dan transferin.

4) Uji regresi multiple linier dan *Point Biserial* untuk mengetahui variabel yang berhubungan secara bermakna dengan kadar serum IGF-1.

5) Hasil pengujian dapat dikatakan bermakna (signifikan) apabila nilai signifikansi $p < 0.05$, dalam pengujian data menggunakan *SPSS for Windows software version 22.0*.

4.12 Alur Penelitian

Pasien penyakit ginjal kronik dengan CAPD

↓
Memenuhi kriteria inklusi dan tidak dalam kriteria eksklusi

↓
Menandatangani *informed consent*

↓
Anamnesis karakteristik dasar responden

↓
Pengumpulan & penghitungan cairan dialisat drain 24 jam

↓
Pengambilan sampel urea dan kreatinin cairan dialisat

↓
Pengumpulan urine 24 jam dan pengambilan sampel urea dan kreatinin urine

↓
Pengukuran status antropometri (TB, BB, LPT, IMT, TSF, MAMC, SST)

↓
Pengambilan serum darah (darah lengkap, kimia darah, IGF-1, IGFBP-1, serum albumin, prealbumin, dan transferin)

Peritoneal Equilibration Test

FASE 1 : DRAIN OUT DIALISAT MALAM

- Posisi duduk, drain out dialisat 2.5% setelah dwell malam 8-10 jam

FASE 2 : DRAIN IN DIALISAT PEMBILAS

- Posisi berbaring, drain in dialisat 2.5% 2liter, sekitar 10 menit.
Setiap 400ml pasien miring kanan-kiri

FASE 3 : DWELL dan DRAIN OUT DIALISAT PEMBILAS

- Drain out dialisat pembilas 200cc dalam kantong, bolak-balik. Bersihkan medication port dengan betadine , aspirasi 10cc, taruh ke dalam tabung, masukkan sisanya 190cc ke dalam peritoneum.
Setelah dwell 2jam, lakukan prosedur tersebut lagi dan pengambilan darah
Jam ke-4 drain out semua dialisat.

FASE 4: DRAIN IN DIALISAT RUTIN

Penghitungan kecepatan transpor membran

Penghitungan wKt/V dan $wCrCl$

Analisis Data

Penyusunan Laporan

Presentasi hasil akhir



5.1 Data Karakteristik

Pada penelitian dilakukan analisa adekuasi dengan kadar *Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1)*, *Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-1 (IGFBP-1)* dan status gizi pasien dialisis peritoneal. Terdapat 68 pasien CAPD yang berpartisipasi dan dilakukan pengukuran sesuai prosedur.

Tabel 12. Data Karakteristik Pasien Berdasarkan Anamnesis

Karakteristik	Hasil
Usia	47.82 ± 11.17
Jenis Kelamin (n %)	
- Laki-Laki	40 (58.8%)
- Perempuan	28 (41.2%)
Status Pendidikan (n %)	
Tidak Sekolah	1 (1.47%)
SD	7 (10.2%)
SMP	9 (13.24%)
SMA	24 (35.3%)
D1	1 (1.47%)
D2	2 (2.9%)
D3	2 (2.9%)
S1	19 (27.94%)
S2	3 (4.41%)
Lama CAPD (bulan)	10 (1-120)
Etiologi (N %)	
Hipertensi	54 (79.41%)
MI/CAD	0 (0%)
CHF	16 (23.53%)
DM	23 (33.82%)
Merokok	25 (36.76%)
GNC	0 (0%)
PNC	1 (1.47%)
Nefrolithiasis	4 (5.88%)
DM Nefropati	23 (33.82%)
HT Nefrosklerosis	40 (58.82%)
Single Kidney	1 (1.47%)
NSAID Nefropati	2 (2.94%)
Idiopatik	6 (8.82%)
Rokok (n)	24 (37%)

[†] Median (Nilai Minimal – Nilai Maksimal).



Usia rata-rata pasien pada penelitian ini adalah 47.82 ± 11.17 tahun, dimana perbandingan laki-laki dan perempuan kurang lebih sama, yaitu sebesar 58.8% : 41.2%. Pemakaian CAPD berkisar antara 1 bulan hingga 3 tahun. Penyebab penyakit ginjal kronik mayoritas adalah hipertensi nefrosklerosis (58.82%) dan DM nefropati (33.82%). Karakteristik pasien berdasarkan anamnesis disajikan pada Tabel 12, sedangkan karakteristik pasien berdasarkan pemeriksaan fisik dan laboratorium selengkapnya disajikan pada Tabel 13.

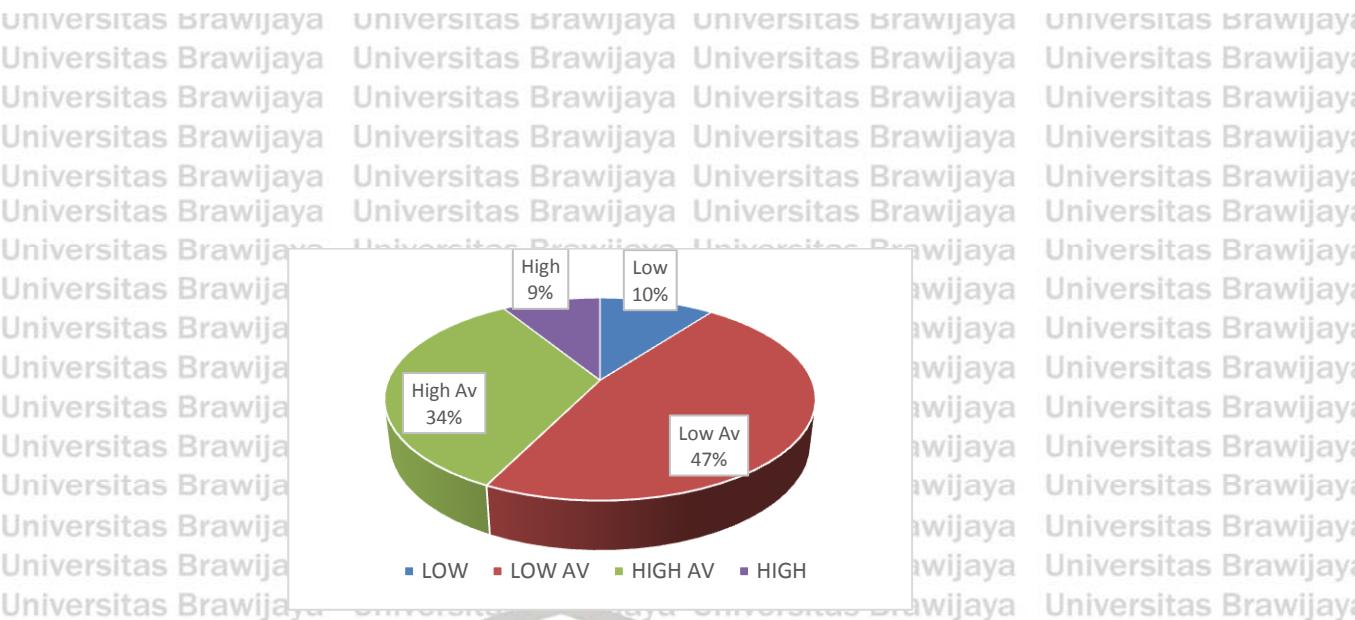
Tabel 13. Data Karakteristik Pasien Berdasarkan Pemeriksaan Fisik dan Laboratorium

Karakteristik	Hasil	p
Tekanan Darah (mmHg)		
Sistole	150.83 ± 29.84	0.200*
Diastole	$92.5 (60-160)^t$	0.042
Nadi (x/menit)	88.07 ± 11.28	0.091*
MAP (mmHg)	113.86 ± 21.20	0.200*
Berat Badan (Kg)	59.8 ± 13.7	0.200*
Hb (g/dL)	9.69 ± 1.83	0.200*
LDL-C (mg/dL)	$119 (61-180)^t$	0.000
Trigliserida (mg/dL)	$145 (57-578)^t$	0.000
Gula Darah Puasa (mg/dL)	$144 (81-227)^t$	0.029
CRP (mg/L)	$0.86 (0-12)^t$	0.000
pH	$7.31 (7.11-7.53)^t$	0.029
HCO3 (mmol/L)	$23.6 (17.5-31)^t$	0.050
Kalsium (mmol/L)	8.2 ± 0.89	0.091*
Fosfor (mmol/L)	4.25 ± 1.19	0.200*
Asam urat (mg/dL)	6.9 ± 1.48	0.091*
GFR (mL/min/1.73 m ²)	$5.31 (2.43-11.68)^t$	0.010

* Median (Nilai Minimal – Nilai Maksimal)

5.2 Data Peritoneal Equilibration Test dan Adekuasi

Hasil PET (Peritoneal Equilibration Test) disajikan pada Gambar 14, dimana tipe membran terbanyak adalah *low average* sebesar 47%, diikuti *high average* 34%, sedangkan *low* dan *high* berturut-turut adalah 10% dan 9%.



Gambar 14. Distribusi Tipe Membran Peritoneal Pasien CAPD di Malang CAPD Center

Pencapaian adekuasi dari subjek penelitian dapat dilihat di Tabel 14.

Berdasarkan data tersebut, didapatkan adekuasi wKt/V adalah 1.84 ± 0.55 L/minggu dan wCrCl $61.51 (14.3 - 181.4)$ L/minggu/m².

Tabel 14. Kecepatan Transport Membran dan Adekuasi Pasien CAPD di Malang CAPD Center

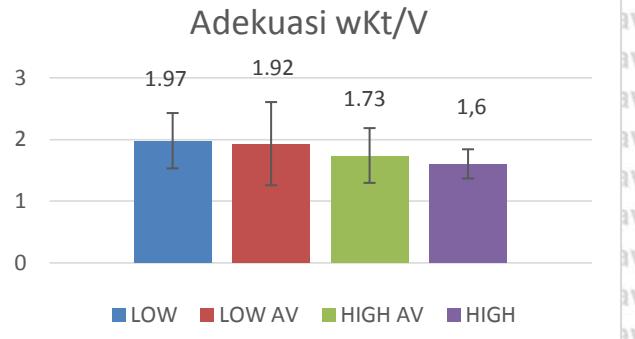
Variabel	Hasil	p
Kecepatan Transport Membran		
Low	7 (10.29%)	
Low Average	32 (47.05%)	
High Average	23 (33.82%)	
High	6 (8.82%)	
D/P jam 4	0.68 ± 0.12	0.200*
Ultrafiltrasi (mL)	400 (0-900) [†]	0.032
Urine 24 jam (mL)	150 (0-2000) [†]	0.000
Adekuasi wKt/V (L/minggu)	1.84 ± 0.55	0.200*
Adekuasi wCrCl (L/minggu/m ²)	$61.51 (14.3-181.4)^{†}$	0.009

[†] Median (Nilai Minimal – Nilai Maksimal)

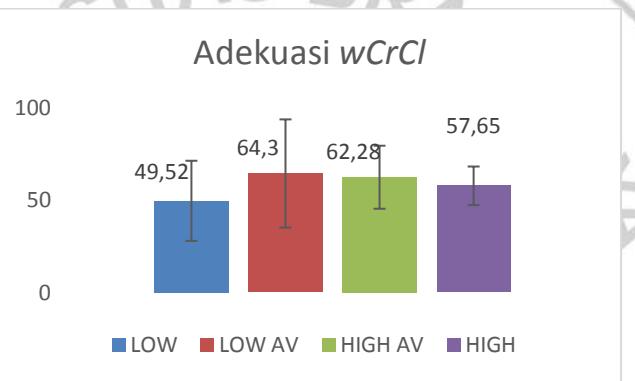
Dari hasil data adekuasi yang diperoleh, dilakukan perbandingan

adekuasi berdasarkan kecepatan transport membran seperti ditunjukkan pada

Gambar 15 dan 16.



Gambar 15. Perbandingan Adekuasi wKt/V Berdasarkan Kecepatan Transport Membran



Gambar 16. Perbandingan Adekuasi $wCrCl$ Berdasarkan Kecepatan Transport Membran

5.3 Kadar IGF-1 dan IGFBP-1 Pasien CAPD

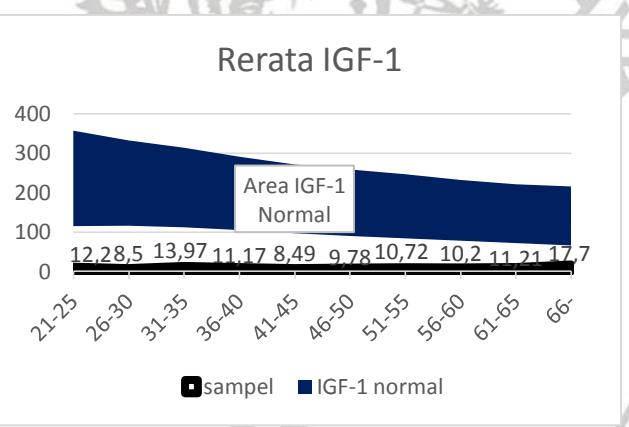
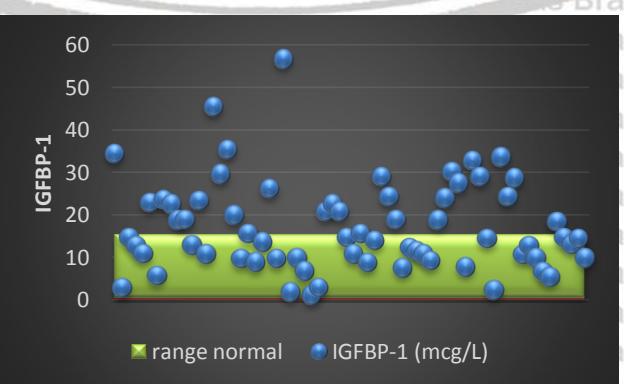
Kadar *IGF-1* dan *IGFBP-1* ditampilkan dalam Tabel 15. Rerata kadar *IGF-1* pada masing-masing kelompok usia lebih rendah dibanding rentang kadar normal. Median *IGFBP-1* masih dalam rentang normal meskipun distribusinya tidak merata ($7.16 (0.99 - 56.72) \mu\text{g/L}$). Perbandingan rerata *IGF-1* masing-masing kelompok usia dan sebaran *IGFBP-1* ditampilkan dalam Gambar 17 dan

18. Terdapat kecenderungan peningkatan nilai serum *IGFBP-1* pada pasien CAPD.

**Tabel 15. Kadar *IGF-1* dan *IGFBP-1* Pasien CAPD**

Variabel	Mean ± SD	Nilai Normal (μg/L)
<i>IGF-1</i>	10.69 ± 4.85	
<i>IGF-1</i> per Usia (Tahun)		
21-25	12.2 ± 3.07	115 – 345
26-30	8.5 ± 2.80	116 – 324
31-35	13.97 ± 9.25	112 – 300
36-40	11.17 ± 2.87	105 – 280
41-45	8.49 ± 2.96	97 – 263
46-50	9.78 ± 3.37	90 – 249
51-55	10.72 ± 6.63	84 – 236
56-60	10.2 ± 3.35	78 – 222
61-65	11.21 ± 3.18	72 – 210
66-70	17.7	66 – 198
<i>IGFBP-1</i>	$7.16 (0.99 – 56.72)^+$	0.6 – 14.4

⁺ Median (Nilai Minimal – Nilai Maksimal)

**Gambar 17. Rerata *IGF-1* Masing-masing Kelompok Usia Pasien Dibandingkan dengan Nilai Referensi Normal****Gambar 18. Sebaran *IGFBP-1* Dibandingkan dengan Nilai Referensi Normal**

5.4 Status Gizi Pasien CAPD

Status gizi pasien CAPD, baik antropometrik maupun penanda biokimia, ditampilkan dalam Tabel 16. Median indeks massa tubuh pasien secara umum adalah overweight ($23.55 (16.6-40.4) \text{ kg/m}^2$), terutama pada pria ($23.9 (16.6-35.7) \text{ kg/m}^2$). Median lingkar lengan atas dan MAMC berada di bawah rentang normal ($21.5 (7.5-36) \text{ cm}$ dan $(17.25 (3.4-30.3) \text{ cm}$), baik secara umum, pada pria, maupun wanita.

Untuk penanda biokimia, median serum albumin dan rerata serum transferin juga berada di bawah rentang normal ($2.85 (1.3-5.8) \text{ g/dL}$ dan $31.6 \pm 7 \text{ mg/dL}$). Sedangkan median atau rerata indikator antropometrik (luas permukaan tubuh, *triceps skinfold thickness*, *subscapular skinfold thickness*) dan biokimia (serum prealbumin) lainnya masih dalam batas normal, meskipun sebagian besar variabel berada dalam rentang bawah nilai normal.

Tabel 16. Status Gizi Pasien CAPD

Variabel	Mean \pm SD	Mean \pm SD (Pria)	Mean \pm SD (Wanita)	Nilai Normal
Status Antropometrik				
Tinggi Badan (cm)	158.15 ± 7.92	162.41 ± 6.32	$152 (48-164)^+$	-
Berat Badan Kering (kg)	59.81 ± 13.7	63.98 ± 14.12	53.84 ± 10.75	-
Indeks Massa Tubuh (Kg/m^2)	$23.55 (16.6-40.4)^+$	$23.9 (16.6-35.7)^+$	$23.25 (17.3-40.4)^+$	$18.5-23$
Luas Permukaan Tubuh (m^2)	$1.6 (1.2-2.1)^+$	$1.7 (1.2-2)^+$	$1.6 (1.4-2.1)^+$	$1.6-1.9$
Lingkar Lengan Atas (cm)	$21.5 (7.5-36)^+$	22.26 ± 4.79	$20.5 (16-36)^+$	$28-30$
MAMC (cm)	$17.25 (3.4-30.3)^+$	$17.9 (3.4-30.3)^+$	16.60 ± 2.59	$20-25$
<i>Triceps Skinfold Thickness</i> (mm)	$12 (3-39)^+$	12.1 ± 5.42	$12 (4-39)^+$	$11-16.5$
<i>Subscapular Skinfold Thickness</i> (mm)	$17 (2-33)^+$	16.47 ± 6.93	16.43 ± 6.65	$6-33$
Penanda Biokimia				
Serum Albumin (g/dL)	$2.85 (1.3-5.8)^+$			$3.5-5$
Serum Prealbumin (mg/dL)	31.6 ± 7			$16-40$
Serum Transferin (mg/dL)	127.33 ± 74.65			$170-370$

⁺ Median (Nilai Minimal – Nilai Maksimal)

5.5 Faktor-faktor yang Berhubungan Dengan IGF-1 dan IGFBP-1

Tabel 17 mendeskripsikan faktor-faktor yang berhubungan dengan *IGF-1*, termasuk variabel adekuasi *wKt/V* dan *wCrCl*. Dari hasil analisis bivariat tersebut, hanya gula darah puasa yang signifikan memiliki hubungan kuat dengan *IGF-1* ($r=-0.516$, $p=0.00$). Analisis multivariat dilakukan untuk mengevaluasi hubungan antara variabel numerik (*wKt/V*, *wCrCl*, usia, gula darah puasa, ureum, kreatinin, dan eGFR) dengan *IGF-1*, dan didapatkan hanya gula darah puasa yang signifikan ($r=-0.478$, $r^2=0.228$, $p=0.00$). Tabel 18 menunjukkan hubungan adekuasi, ureum, kreatinin, dan tinggi badan dengan *IGFBP-1*. Baik *wKt/V* maupun *wCrCl* memiliki korelasi terbalik yang sangat kuat dengan *IGFBP-1*. Kadar ureum, kreatinin, dan tinggi badan memiliki korelasi positif yang moderat dengan serum *IGFBP-1*.

Tabel 17. Faktor-faktor yang Berhubungan dengan *IGF-1*

No	Variabel	<i>IGF-1</i>	
		<i>r</i>	<i>p</i>
1	<i>wKt/V</i>	0.057	0.643
2	<i>wCrCl</i>	-0.021	0.865
3	Jenis Kelamin (Pria)	-0.013	0.917
4	Usia	0.038	0.760
5	Diabetes Mellitus	-0.181	0.139
6	Gula Darah Puasa	-0.516	0.000*
7	Ureum	-0.084	0.496
8	Kreatinin	0.131	0.287
9	GFR	-0.204	0.095

Tabel 18. Faktor-faktor yang Berhubungan dengan *IGFBP-1*

No	Variabel	<i>IGFBP-1</i>	
		<i>r</i>	<i>p</i>
1	<i>wKt/V</i>	-0.711	0.000*
2	<i>wCrCl</i>	-0.867	0.000*
3	Ureum	0.244	0.045*
4	Kreatinin	0.329	0.006*

5.6 Hubungan antara Adekuasi dengan Status Gizi Pasien CAPD

Hubungan adekuasi dengan status gizi pasien CAPD ditampilkan pada

Tabel 19. Didapatkan signifikansi hubungan antara adekuasi *wKt/V* dengan IMT, MAMC, *Triceps Skinfold Thickness*, *Subscapular Skinfold Thickness*, dan serum albumin pada penelitian ini. Adekuasi *wCrCl* signifikan berhubungan dengan IMT, MAMC, *Triceps Skinfold Thickness*, dan serum albumin.

Tabel 19. Hubungan Adekuasi dengan Status Gizi Pasien CAPD

No	Variabel	Adekuasi <i>wKt/V</i>		Adekuasi <i>wCrCl</i>	
		r	p	r	p
1	IMT	0.510	0.008*	0.260	0.033*
2	MAMC	0.503	0.000*	0.347	0.004*
3	<i>Triceps Skinfold Thickness</i>	0.333	0.006*	0.244	0.045*
4	<i>Subscapular Skinfold Thickness</i>	0.360	0.002*	0.234	0.054
5	Albumin	0.317	0.008*	0.242	0.047*
6	Prealbumin	0.093	0.451	0.034	0.780
7	Transferin	0.062	0.616	0.190	0.122

5.7 Hubungan *IGF-1* dan *IGFBP-1* dengan Status Gizi Pasien CAPD

Hubungan *IGF-1* dan *IGFBP-1* dengan status gizi ditampilkan pada Tabel

20. Pada hasil penelitian, didapatkan korelasi yang signifikan antara *IGF-1* dengan penanda nutrisi biokimia, yaitu prealbumin dan transferin. Sedangkan korelasi *IGF-1* dengan status antropometri memiliki arah yang positif yang lemah meskipun tidak signifikan secara statistik. Dari Tabel 8, juga dapat diperoleh informasi bahwa hanya MAMC yang berkorelasi negatif moderat dengan kadar *IGFBP-1* ($r = -0.364$, $p=0.002$).

Tabel 20. Hubungan *IGF-1* dan *IGFBP-1* dengan Status Gizi Pasien CAPD

No	Variabel	<i>IGF-1</i>		<i>IGFBP-1</i>	
		r	p	r	p
1	IMT	0.036	0.772	0.217	0.076
2	MAMC	0.047	0.702	-0.364	0.002*
3	<i>Triceps Skinfold Thickness</i>	0.046	0.710	0.177	0.149
4	<i>Subscapular Skinfold Thickness</i>	0.078	0.526	0.123	0.317
5	Albumin	0.139	0.257	-0.171	0.163
6	Prealbumin	0.296	0.014*	-0.011	0.927
7	Transferin	0.342	0.004*	0.085	0.490



awijaya universitas Brawijaya
awijaya **BAB VI**
awijaya **PEMBAHASAN**

6.1 Kecepatan Transpor Membran Pasien

Pada penelitian ini didapatkan pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan

tidak termasuk dalam kriteria eksklusi sebanyak 68 pasien dan dilakukan pengukuran adekuasi. Rerata D/P Kreatinin jam ke-4 (0.68 ± 0.12) dengan

karakteristik tipe membran *low average* sebesar 47.05%, diikuti *high average* 33.82%. Hasil penelitian ini berbeda dengan *CANUSA (Canada-USA) Peritoneal*

Dialysis Study Group pada tahun 1998 dimana pada penelitian tersebut sebagian

besar pasien mempunyai tipe membran *high transporter*. Namun, hasil pada penelitian ini mirip dengan penelitian Alfonzo M., et al di Meksiko dimana didapatkan hasil tipe membran *low average* dan *high average* pada 68% pasien.

Pada penelitian ini didapatkan hasil tipe membran *low average* dan *high average*

sebanyak 80.87% pasien.^{8,18,19}

6.2 Pencapaian Adekuasi Pasien

Pencapaian adekuasi rata-rata untuk klirens urea (*wKt/V*) adalah 1.84 ± 0.55 liter/minggu, dan median klirens kreatinin (*wCrCl*) sebesar 61.51 (14.3-181.4 liter/minggu/m² dengan menggunakan dialisat yang mengandung 2,5%/

1,5% glukosa volume 2 liter, dengan 4 kali penggantian tiap hari. Hasil ini telah memenuhi standar yang direkomendasikan NKF DOQI untuk mencapai *outcome*

klinis yang baik ($wKt/V \geq 1.7$ liter/minggu dan $wCCr \geq 60$ liter/minggu/m²). Hasil ini juga lebih baik dari penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Sri Sunarti et al pada tahun 2009, dimana pencapaian adekuasinya masih kurang dari target

(wKt/V $0,92 \pm 0,32$ liter/minggu dan $wCCr$ $46,45 \pm 7,52$ liter/minggu/ m^2) dengan

menggunakan dialisat yang mengandung 2,5% / 1,5% glukosa volume 2 liter

dengan 3 kali penggantian tiap hari sesuai kebijakan asuransi saat itu. Sehingga,

kebijakan BPJS untuk menambah standar 4 bag cairan dialisat per hari

merupakan keputusan yang tepat karena dapat meningkatkan adekuasi yang

dapat meningkatkan *outcome* pasien CAPD.^{19,20,21}

Perbandingan adekuasi berdasarkan tipe membran menunjukkan bahwa

wKt/V tertinggi didapatkan pada kelompok *low* dan *low average* (1.97 dan 1.92

liter/minggu), meskipun pada hampir semua kelompok kecuali kelompok *high*,

rerata wKt/V telah mencapai target. Sedangkan pada pencapaian adekuasi $wCrCl$,

didapatkan kelompok yang memenuhi target hanya *low average* dan *high*

average (64.3 dan 62.28 liter/minggu/ m^2), dengan kelompok *low* memiliki rerata

adekuasi terendah (49.52 liter/minggu/ m^2). Hasil yang bervariasi pada penelitian

ini disebabkan tidak dievaluasinya dosis/peresepan CAPD dan faktor-faktor lain

yang dapat mempengaruhi adekuasi, seperti luas permukaan tubuh, glukosa

darah puasa, diabetes mellitus, lama CAPD, dan riwayat peritonitis.^{19,20,21}

Median produksi urine/24 jam sebanyak 400 (0-900) mL. Pada sampel

penelitian didapatkan sebaran yang tidak merata dimana didapatkan pasien yang

produksi urine-nya masih normal (> 0.5 mL/kgBB/jam, atau >600 mL/24 jam)

hingga pasien yang anuria. Hasil ultrafiltrasi pun bervariasi dengan median 150

(0-2000) mL. Hal ini menunjukkan terdapat pasien yang hanya bergantung pada

fungsi ultrafiltrasi ginjal saja atau bergantung pada fungsi ultrafiltrasi membran

peritoneal saja. Meskipun tidak semua pasien memiliki adekuasi yang baik,

rerata adekuasi sampel penelitian ini telah mencapai target seperti diuraikan di

atas.^{19,20,21}

6.3 Kadar Serum *IGF-1* dan *IGFBP-1* Pasien CAPD

Aksis somatotropik yang normal ditampilkan pada Gambar 11. Sintesis dan rilis GH dari hipofisis dikontrol oleh GHRH (*growth hormone releasing hormone*) oleh hipotalamus dan SRIF (*somatostatin*), yang akan mengalami umpan balik oleh konsentrasi GH dan *IGF-1*. *GH-releasing peptide*, yang disebut dengan *ghrelin*, juga menstimulasirilis GH. GH yang bersirkulasi bekerja secara langsung atau menstimulasi sekresi *IGF-1*, dengan produksi *IGF-1* di hati menjadi sumber utama *IGF-1* di dalam darah. Sebagian besar *IGF-1* yang bersirkulasi terikat dengan IGFBP-3 dalam kompleks tersier bersama *acid labile subunit* (ALS); fraksi yang lebih kecil *IGF-1* terikat dengan IGFBP yang lain, terutama *IGFBP-1*. Hanya sedikit fraksi *IGF-1* yang berada dalam bentuk bebas dan aktif. Di ginjal, *IGF-1* meningkatkan *renal plasma flow* dan GFR; di tulang; *IGF-1* bekerja di *epiphysial plate* yang akan menginduksi pertumbuhan tulang panjang, di jaringan hati akan meningkatkan sintesis protein serum, termasuk albumin, prealbumin, dan transferin, dan di jaringan otot akan meningkatkan proliferasi dan hipertrofi sel miosit.^{49,50,51}

Aksis GH/*IGF-1* pada penyakit ginjal kronik mengalami abnormalitas dibandingkan dengan aksis normal, yang ditunjukkan pada Gambar 12. Pada CKD, didapatkan penurunan efektivitas GH dan *IGF-1* endogen akibat resistensi reseptor GH dan *IGF-1*. Meskipun terjadi penurunan ekskresi GH, adanya resistensi reseptor GH terutama di jaringan hati menyebabkan penurunan rilis *IGF-1* yang akan mempengaruhi penurunan aktivitas pertumbuhan. Penurunan ekskresi IGFBP pada kondisi CKD, terutama *IGFBP-1*, mengakibatkan peningkatan jumlah total *IGFBP-1* dalam sirkulasi darah. Penurunan efektivitas juga terjadi karena penurunan kadar *IGF-1* bebas akibat peningkatan IGFBP

dalam sirkulasi yang mengikat *IGF-1* menjadi bentuk kompleks *IGF-1/IGFBP* yang tidak aktif. Sebagai tambahan, terjadi peningkatan proteolisis *IGFBP-3*,

yang menyebabkan sedikitnya *IGF-1* yang bersirkulasi dalam kompleks *IGFBP-3* dan ALS. Hal tersebut menyebabkan penurunan aktivasi reseptor *IGF-1* dan

menurunkan umpan balik ke hipotalamus dan hipofisis.^{49,50,51}

Kadar *IGF* dan *IGFBP* di dalam serum berubah bergantung pada stadium

penyakit ginjal kronis, kecepatan onset, jumlah proteinuria, dan potensi remisi.

Peningkatan kadar *IGFBP-1* dan 2 pada gagal ginjal kronis berbanding terbalik

dengan *residual GFR* dan tinggi badan. Kadar *IGF-1* bebas berbanding terbalik

dengan fungsi renal. Sehingga, kadar *IGFBP-1* dan *IGFBP-2* berkontribusi

terhadap resistensi aktivitas pertumbuhan dan metabolisme GH dan *IGF-1* pada

kondisi gagal ginjal.^{49,50,51}

Secara menyeluruh, pasien CKD st 5 yang menjalani CAPD memiliki

kadar serum *IGF-1* di bawah rentang normal ($10.69 \pm 4.85 \mu\text{g/L}$), meskipun

sudah disesuaikan untuk rentang normal pada kelompok usia. Median serum

IGFBP-1 masih dalam rentang normal meskipun sebarannya tidak merata,

dimana didapatkan sampel dengan kecenderungan peningkatan kadar *IGFBP-1*.

Hasil penelitian ini sesuai dengan teori aksis *IGF-1* dan *IGFBP-1* pada pasien

CKD. Data tersebut sesuai dengan penelitian Mahesh et al (2008) dan

Youngman O (2012) dimana pada kondisi CKD didapatkan penurunan serum

free IGF-1 dan peningkatan serum *IGFBP-1*, seperti ditampilkan pada Tabel 6.⁵¹

6.4 Status Gizi Pasien CAPD

Hasil pemeriksaan status gizi pasien CAPD didapatkan kecenderungan pasien untuk mengalami malnutrisi, meskipun kriteria untuk mendiagnosa

malnutrisi kalori protein bervariasi. SGA adalah penilaian subjektif yang sering digunakan untuk penapis malnutrisi. *Nutritional Composite Index* menggabungkan parameter antropometrik dan biokimia untuk mendeteksi malnutrisi. Namun kedua parameter tersebut tidak digunakan pada penelitian ini.

Indeks Massa Tubuh tidak menggambarkan perbandingan komposisi lemak dan otot, sehingga seringkali didapatkan IMT yang normal atau meningkat pada pasien CAPD. Hasil IMT pada pasien penelitian kami yang cenderung *overweight*

serupa dengan penelitian Flanigan et al (1998) di AS dimana didapatkan IMT *overweight* dengan rerata $27 \pm 8.91 \text{ kg/m}^2$ ^{5,28,30,31,68}

Massa otot adalah indikator yang cukup *reliable* untuk mendeteksi malnutrisi kalori protein dan memprediksi keluaran klinis. Pada penelitian ini, didapatkan median lingkar lengan atas dan MAMC di bawah rentang normal, baik secara umum, pada pria, maupun wanita. 77.94% pasien CAPD memiliki MAMC < 20 cm dengan median TSF yang normal. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian Heymsfield et al (2012) dimana massa otot merupakan indikator antropometrik yang lebih sensitif dibanding dengan metode pengukuran lainnya, meskipun kadang indikator antropometrik lain masih dalam batas normal atau bahkan meningkat, pada kondisi *sarcopenic obesity*. Prevalensi malnutrisi pada penelitian ini berdasarkan MAMC jauh lebih tinggi bila dibandingkan prevalensi

malnutrisi di Korea oleh Kang et al (2002), dimana didapatkan malnutrisi ringan sedang 34.7% dan malnutrisi berat 6.3%, meskipun metode pengukurannya berbeda. Namun, hasil penelitian ini selaras dengan hasil penelitian

Krishnamoorthy et al (2015) dimana *protein-energy wasting* terjadi pada 80-85% pasien CAPD dengan metode pengukuran yang bervariasi.^{30,31,69,74}

Serum protein (albumin, prealbumin, transferin) menjadi prediktor utama malnutrisi pada berbagai jurnal, karena merupakan produk sintesis protein oleh sel, terutama hepatosit. Namun, kadar serum albumin sering tidak sensitif dengan perubahan status gizi, tidak berkorelasi dengan perubahan parameter status gizi yang lain, dan dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor non-nutrisi (infeksi, inflamasi, status hidrasi, *albumin loss via urine/peritoneal*, dan asidosis).

Serum prealbumin lebih sensitif untuk menilai perubahan status nutrisi karena memiliki waktu paruh 48 jam. Serum albumin dikombinasikan dengan dengan status antropometri atau *marker* biokimia yang lain untuk menilai status gizi yang lebih holistik. Serum prealbumin dan serum transferin melengkapi marker biokimia untuk *Composite Nutrition Index*. Pada penelitian ini, didapatkan penurunan rerata serum albumin dan serum transferin, dan serum prealbumin yang normal. Hasil tersebut serupa dengan penelitian Ekim et al (2003) dimana didapatkan penurunan kadar albumin pasien CAPD sebesar 3.1 ± 0.72 g/dL.

Hasil penelitian ini juga selaras dengan hasil penelitian Krishnamoorthy et al (2015) dimana didapatkan penurunan kadar albumin (3.0 ± 0.5 g/dL), penurunan kadar transferrin (130.6 ± 39.70 mg/dL) dan hasil serum prealbumin yang normal (21.11 ± 7.70 mg/dL). Hasil tersebut juga sama pada kelompok pria dan wanita.

69,70,71,72,73,74

6.5 Hubungan Adekuasi dan Faktor Lainnya dengan *IGF-1*

Resistensi reseptor GH di hati dan jaringan perifer lainnya menjadi hipotesis yang menghubungkan adekuasi dan *IGF-1*. GH mengaktifasi beberapa *signaling pathway* via JAK2, termasuk jalur JAK/SAT. Ikatan GH dengan GHR mengaktifasi JAK2 yang kemudian berfosforilasi, dan diikuti fosforilasi GHR, dan

secara berurutan STAT 1a, STAT 3, STAT 5a, dan STAT 5b, anggota keluarga faktor transkripsi sitoplasma. STAT yang sudah berfosforilasi membentuk dimer yang masuk ke dalam nukleus, dimana ia berikatan dengan sekuen DNA spesifik dan mengaktifkan target gen mereka, *IGF-1*, dan *supressor of cytokine signaling (SOCS)*. Delesi ekspresi STAT5 mengakibatkan pertumbuhan yang terhambat, dan STAT5b diperlukan untuk ekspresi gen *IGF-1* yang dimediasi oleh GH. Pada gagal ginjal kronis, fosforilasi JAK2 dan *downstream* molekul signal STAT 5, STAT1, dan STAT3 terganggu, seperti halnya kadar protein STAT yang terfosforilasi di nukleus. Hal yang penting sebagai penyebab resistensi GH pada uremik adalah upregulasi ekspresi SOCS-2 dan SOCS-3 dengan supresi signaling GH dan juga dari peningkatan aktivitas protein *tyrosin phosphatase*, yang meningkatkan defosforilasi dan deaktivasi *signaling protein*.⁵²

Pada sebuah studi, terdapat bukti adanya penurunan reseptor GH di *epiphysial disc* tibia dan ginjal, dan adanya defek *signaling IGF-1* di otot bergaris. Satu mekanisme resistensi GH adalah penurunan densitas reseptor GH pada target organ. Menentukan konsentrasi serum *growth hormone binding protein* (GHBP), yang merupakan produk sampingan yang melingkupi reseptor GH, dapat digunakan untuk mengukur densitas reseptor GH di jaringan, terutama di hati, karena GHBP diproduksi terutama oleh hati. GHBP rendah pada pasien penyakit ginjal kronik dan berbanding lurus dengan derajat disfungsi renal. GHBP serum berkorelasi dengan kecepatan pertumbuhan dan respon terhadap terapi GH, serta merupakan indikator tidak langsung terhadap sensitivitas GH eksogen dan endogen.^{49,52}

Kedua mekanisme resistensi reseptor GH diperantasai oleh *uremic toxin*. Peningkatan uremic toxin akan meningkatkan resistensi dan perbaikan adekuasi



dihipotesiskan akan memperbaiki resistensi dan akan menaikkan kadar *IGF-1* serum. Namun, hipotesis tersebut tidak terbukti pada penelitian ini. Baik adekuasi *wKt/V*, *wCrCl*, kadar ureum dan kreatinin serum tidak bermakna secara statistik berhubungan dengan kadar serum *IGF-1*. Hal tersebut kemungkinan dapat dijelaskan bahwa diduga terdapat *uremic toxin* multipel yang berperan dalam patogenesis tersebut, bukan ureum dan kreatinin saja. Adekuasi hanya mengukur kadar ureum dan kreatinin yang mungkin tidak terlalu berperan pada patogenesis resistensi reseptor GH. Leptin, salah satu *uremic toxin* yang dihipotesiskan berhubungan dengan kondisi malnutrisi, memiliki BM 16.000 D yang mungkin tidak diekskresikan dengan baik pada adekuasi ureum (BM 63 D) yang adekuat. Bahkan, solut *uremic toxin* yang mengakibatkan resistensi reseptor GH dan *IGF-1* secara pasti masih belum diidentifikasi hingga saat ini, baik secara immunohitokimia maupun elektroforesis. Terdapat >90 *uremic toxin* dengan berat molekul 60-32.000 D yang telah diidentifikasi, dan secara lengkap ditampilkan dalam Tabel 7-10.^{50,52,57}

Kadar *IGF-1* juga dipengaruhi kadar insulin, genetik, variasi diurnal, usia, jenis kelamin, latihan fisik, stress, nutrisi, IMT, ras, hormon estrogen, penyakit tertentu, dan xenobiotik.^{42,46} Literatur lain menyebutkan bahwa kadar IGF dipengaruhi oleh stadium penyakit ginjal kronis, kecepatan onset, jumlah proteinuria, fungsi renal, dan potensi remisi.^{49,50,51} Namun, dari hasil penelitian kami, hanya gula darah puasa yang signifikan berkorelasi secara terbalik dengan kadar *IGF-1* serum. Peningkatan glukosa darah diidentikkan dengan kondisi hiperinsulinisme yang akan menjadi feedback negatif bagi hipofisis untuk mensekresi GH. Penurunan sekresi GH akan menurunkan sekresi *IGF-1*. Leptin, salah satu *uremic toxin*, juga dapat menimbulkan resistensi insulin dan

hiperinsulinemia, dan sebaliknya. Peningkatan leptin telah didokumentasikan pada pasien CKD. Penelitian Fontan et al (1999) menunjukkan bahwa kadar serum leptin dapat mempengaruhi regulasi sekresi *IGF-1* secara primer, dan korelasi yang berbanding terbalik menunjukkan adanya umpan balik negatif. Sayangnya, kami tidak mengukur leptin dan *uremic toxin* lainnya pada penelitian ini.^{57,59,60}

6.6 Hubungan Adekuasi dan Faktor Lainnya dengan *IGFBP-1*

Peningkatan *IGFBP-1* dipengaruhi oleh berbagai faktor, yaitu TGF- β , TNF- α , kadar vitamin D, asam retinoat, *IGF-1*, uremia, dan stimulus kemoterapi yang mengaktifkan tumor supresor p53.^{47,48} Literatur lain menyebutkan bahwa peningkatan kadar *IGFBP-1* berbanding terbalik dengan tinggi badan dan kadar GFR. Kadar *IGFBP-1* juga didapatkan lebih tinggi pada pasien DM dan proteinuria. Pada penelitian ini, didapatkan korelasi negatif yang bermakna antara *IGFBP-1* dengan adekuasi *wKt/V* dan *wCrCl*, serta korelasi positif yang bermakna antara *IGFBP-1* dengan kadar ureum dan kreatinin. Hasil tersebut sesuai dengan hipotesis bahwa pada penyakit ginjal kronik, akan terjadi penurunan ekskresi *IGFBP*. Berat molekul *IGFBP* yang cukup besar (25-150kDa) tidak memungkinkan untuk proses difusi dan ultrafiltrasi di peritoneum. Adekuasi, terutama adekuasi renal yang lebih baik, akan mampu mengekskresi kadar *IGFBP-1* di dalam darah, sehingga diharapkan nantinya meningkatkan kadar *free IGF-1*.^{49,50,51}

6.7 Hubungan Adekuasi dengan Status Gizi Pasien CAPD

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat korelasi positif yang signifikan antara adekuasi wKt/V dengan IMT, MAMC, TSF, SST, dan serum albumin. Korelasi positif yang signifikan juga didapatkan antara adekuasi $wCrCl$ dengan IMT, MAMC, TSF, dan serum albumin. Hasil tersebut mendukung dugaan bahwa adekuasi ureum dan kreatinin mempengaruhi status gizi pasien CAPD melalui *multiple pathway*, selain sekresi *IGF-1*.⁶⁹

Hubungan pasti antara adekuasi dan status gizi sukar dipahami, namun beberapa penelitian terdahulu mendukung hasil penelitian di atas. Pasien dengan dialisis yang tidak adekuat memiliki nafsu makan yang rendah dan nafsu makan pasien membaik setelah dosis dialisis dinaikkan. Hal ini berkaitan dengan *uremic toxin*, kondisi asidosis metabolismik, dan inflamasi yang kurang setelah dialisis adekuat. Leptin, juga diduga sebagai *inhibitor appetite* dengan mempengaruhi *peptida Y* dan sistem melanocortin, sehingga diduga peningkatan serum leptin akan berkontribusi terhadap anoreksia dan status gizi yang rendah pada pasien CKD. Hiperleptinemia belum dievaluasi secara elaboratif, meskipun terdapat bukti bahwa penurunan ekskresi renal, inflamasi, dan hiperinsulinemia berkaitan dengan peningkatan serum leptin.^{57,59,60,69}

Penelitian McCusker (1996) menunjukkan bahwa selama 6 bulan setelah inisiasi CAPD, didapatkan perbaikan skor SGA dan *lean body mass*, yang mendukung hipotesis bahwa peningkatan klirens *uremic toxin* berkontribusi terhadap perbaikan status nutrisi.⁷⁵ Studi CANUSA mengkonfirmasi tingkat kesintasan pasien yang lebih baik pada wKt/V yang adekuat dan status nutrisi yang baik.⁷⁶ Penelitian Harty (1996) mendukung hipotesis tersebut dimana peningkatan Kt/V akan meningkatkan normalized protein catabolic rate (nPCR)

dan meningkatkan dietary protein intake (DPI) serta dietary calory intake (DCI).⁷⁷

Pada penelitian dengan populasi ras Cina, didapatkan peningkatan dosis dialisis akan meningkatkan Kt/V (dari 1.82 menjadi 2.02) yang diasosiasikan dengan peningkatan nPNA (dari 1.10 g/kg/hari menjadi 1.24 g/kg/hari).⁷⁸

Adekuasi yang baik juga berhubungan dengan penurunan sitokin pro inflamasi dan asidosis metabolik, yang dapat menjadi stimulus katabolik. Bergstrom (1996)

melaporkan bahwa asidosis ringan sedang dapat menstimulasi katabolisme valine di otot bergaris, menyebabkan deplesi valine yang secara potensial menurunkan sintesis protein.^{69,79}

6.8 Hubungan *IGF-1* dan *IGFBP-1* dengan Status Gizi Pasien CAPD

Hasil penelitian didapatkan adanya hubungan yang signifikan antara kadar *IGF-1* dengan serum prealbumin dan transferin, serta korelasi negatif antara *IGFBP-1* dengan MAMC. Hasil tersebut menunjukkan bahwa aksis *IGF-1/IGFBP-1* berhubungan dengan status gizi, meskipun tidak seluruhnya.

Resistensi reseptor *IGF-1* akibat *uremic toxin* menjadi hipotesis utama yang bisa menjelaskan keadaan tersebut.

Secara lengkap, berikut beberapa mekanisme penyebab resistensi reseptor *IGF-1* yang berhasil diidentifikasi:^{49,53,54,55}

- Gangguan fosforilasi *tyrosin kinase* pada β -subunit reseptor *IGF-1* di otot bergaris tikus dengan penyakit ginjal kronis
- Gangguan fosforilasi reseptor *insulin substrate 1 (IRS-1)* oleh *tyrosin kinase* pada reseptor *IGF-1* otot bergaris
- Peningkatan kalsium (Ca^{2+}) sitosol basal pada kardiomiosit tikus dengan PGK dan penurunan respon peningkatan Ca^{2+} terhadap stimulasi *IGF-1*.



• Adanya konsentrasi *somatomedin inhibitor* plasma yang berupa peptida dan meningkat pada kondisi gagal ginjal kronik akibat penurunan klirens,

namun dapat diperbaiki dengan dialisis yang adekuat.

Konsentrasi *IGFBP-1* yang meningkat juga menyebabkan peningkatan kompleks *IGF-1/IGFBP-1* yang tidak aktif, penurunan kadar *free IGF-1*, dan peningkatan bentuk *IGF-1* yang tidak aktif untuk berikatan dengan reseptor *IGF-1* di jaringan. Hal tersebut sesuai dengan hasil penelitian ini dimana hubungan antara *IGFBP-1* dan MAMC berbanding terbalik.^{49,50,51}

Serum prealbumin merupakan biomarker yang lebih sensitif terhadap perubahan status gizi, sehingga bisa menurun sebelum albumin di dalam serum darah. Sedangkan MAMC merupakan indikator antropometrik yang paling reliable dibanding parameter yang lain, karena perkembangan massa otot memerlukan sintesis protein dan pertumbuhan/proliferasi sel yang merupakan efek utama dari aktivitas *IGF-1* di jaringan.^{42,46,74}



7.1 Kesimpulan

1. Peningkatan adekuasi dialisis (wKt/V dan $wCrCl$) tidak berhubungan dengan kadar *IGF-1*.
2. Peningkatan adekuasi dialisis berhubungan dengan penurunan kadar *IGFBP-1*.
3. Peningkatan adekuasi dialisis wKt/V berhubungan dengan peningkatan IMT, MAMC, TSF, SST, dan serum albumin, sedangkan peningkatan adekuasi dialisis $wCrCl$ berhubungan dengan peningkatan IMT, MAMC, TSF, dan serum albumin.
4. Peningkatan kadar *IGF-1* berhubungan dengan peningkatan prealbumin dan transferin.
5. Peningkatan *IGFBP-1* berhubungan dengan penurunan MAMC.

7.2 Saran

Perbaikan adekuasi dan kemungkinan terapi rh/*GF-1* diperlukan untuk memperbaiki status gizi, mencegah morbiditas dan mortalitas akibat malnutrisi kalori protein, dan mencapai keluaran klinis pasien CAPD yang lebih baik.

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

DAFTAR PUSTAKA

1. Brenner BM, Rector FC (eds). *The Kidney*. WB Saunders. 2003;7:2625-74.
2. 5th Report of Indonesian Renal Registry. [internet] 2012. [cited 2015 July 22]. Available from: <http://www.pernefri-inasn.org/Laporan/5th%20Annual%20Report%20Of%20IRR%202012.pdf>
3. Paniagua R, Amato D, Vonesh E et al, 2002. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rate in Peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 13: 1307-20.
4. Bargman JM, Skorecki K, 2008. Chronic Kidney Disease in Harrison's Principles of Internal Medicine. Fauci et al (eds). 17th. Mc Graw Hill. New York. pp.1761-71.
5. Daugirdas J, Blake PG, Ing TS, 2007. *Handbook of Peritoneal Dialysis*. 4th ed. LWW. Philadelphia..pp 323-409.
6. CANADA-USA (CANUSA) peritoneal dialysis study group. Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7:198-207.
7. NFK-K/DOQI. Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendation 2006 Updates. *AJKD*. 2006;48(1):1.
8. Goodkin DA, Young EW, Kurokawa K, Prutz KG, Levin NW. Mortality among hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: case-mix effects. *Am J Kidney Dis*. 2004;44(2):16–21.
9. Pernefri. Konsensus Dialisis. Perhimpunan Nefrologi Indonesia. 2011.
10. Prince SA, Wilson LM. Patofisiologi konsep klinik proses penyakit. Edisi 6. Jakarta: EGC. 2003.

11. Suwitra. Gagal ginjal Kronis. Buku ajar penyakit dalam. Jakarta. 2009;5:1035-40.

12. Perazella. Prevention of chronic kidney and vascular disease. *Kidney International Suppl*. 2005.
13. Smeltzer SC, Bare BG. Buku ajar medikal Bedah. Volume 5. EGC. Jakarta. 2002.



14. Goodkin DA, Young EW, Kurokawa K, Prutz KG, Levin NW. Mortality among hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: case-mix effects. *Am J Kidney Dis.* 2004;44(2):16–21.
15. Swartz C, Onesti G, Mailloux L, Neff M, Ramirez O, Germon P, dkk. The acute hemodynamic and pulmonary perfusion effects of peritoneal dialysis. *ASAIO Trans.* 1969;15:367–72.
16. Nissenson AR, Fine RN. Dialysis Therapy. Hanley and Belfus Inc. Philadelphia. 2002;3.
17. Baxter Healthcare. Dianeal® Peritoneal Dialysis Solutions. [internet] 2014. [cited 2015 June 22]. Available from: http://www.baxterhealthcare.com.au/downloads/healthcare_professionals/cmi_pi/dianeal_pi.pdf.
18. Li PKT, Chun C. How to Optimize Peritoneal Dialysis in Asia Country in 13th Asia Colloquium Nephrology. Bali. 2000.
19. Gruskin AB, Baluarte HJ, Dabbagh S. Hemodialysis and peritoneal dialysis. Dalam: Edelmann CM., Bernstein J., penyunting. Pediatric kidney disease. Boston: Little Brown and Co. 1992:827-916.
20. Nolph KD. Peritoneal anatomy and transport physiology. Dalam: Maher FJ, penyunting. Replacement of renal function by dialysis: A textbook of dialysis. Edisi ke-3. Boston: Kluwer Academic. 1989:516-36.
21. Fine RN. Peritoneal dialysis update. *The J of Ped.* 1982;100:1-7.
22. Paul TT, Ramprasad KS. Acute peritoneal dialysis using stylet catheter. Practical procedure.1994;5:184-9.
23. Twardowski ZJ, Nolph KD, Khanna R. Peritoneal equilibration test. *Perit Dial Bull.* 1987;7:138-47.
24. Bakewell A, Higgins R, Edmund M. Nutrition, adequacy of dialysis and clinical outcome in Indo-Asian and white European patients on peritoneal dialysis. *QJ Med.* 2002;95:811-20.
25. Blood Pressure Association. How to use a blood pressure monitor. [internet 2008]. [cited 2015 July 7]. Available from: http://www.bloodpressureuk.org/BloodPressureandyou/Homemonitoring/H_owtomeasure.
26. Gotch FA. The CANUSA study. *Perit Dial Int.* 1997; 17(2):S11-4.
27. Venkataraman V, Nolph KD. Preservation of residual renal function – an important goal. *Perit Dial Int.* 2000;20:392-5.

28. Young GA, Kopple JD, Lindholm B et al. Nutritional assessment of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: an international study. *Am J Kidney Dis* 2011; 17: 462-471.
29. Jones MR. Etiology of severe malnutrition: results of an international cross sectional study in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2004; 23: 412-420.
30. Bergstrom J, Furst P, Alvestrand A, et al. Protein and energy intake, nitrogen balance, and nitrogen losses in patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2013; 44: 1048-1051.
31. Heymsfield SB, McManus C, Stevens V, et al. Muscle mass: reliable indicator of protein-energy malnutrition severity and outcome. *Am J Clin Nutr* 2012; 35: 1192-1199.
32. Lindholm B, Bergström J. Nutritional requirements of peritoneal dialysis. In: Gokal R, Nolph KD, eds. *The Textbook of Peritoneal Dialysis*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 2014:443 72.
33. Young GA, Kopple JD, Lindholm B, Vonesh EF, De Vecchi A, Scalamogna A, et al. Nutritional assessment of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: An international study. *Am J Kidney Dis*. 1991; 17:462-71.
34. Heimburger O, Lindholm B, Bergström J. Nutritional effects and nutritional management of chronic peritoneal dialysis. In: Kopple J, Massry S, eds. *Nutritional Management of Renal Disease*. Baltimore: Williams & Wilkins; 2006:619-68.
35. Jones MR, Gehr TW, Burkart JM, Hamburger RJ, Kraus AP, Piraino BM, et al. Replacement of amino acid and protein losses with 1.1% amino acid peritoneal dialysis solution. *Perit Dial Int*. 1998; 18:210-16.
36. Kopple JD, Bernard D, Messana J, Swartz R, Bergström J, Lindholm B, et al. Treatment of malnourished CAPD patients with an amino acid based dialysate. *Kidney Int*.1995;47:1148-57.
37. Rubin J, Garner T. Positive nitrogen balance after intraperitoneal administration of amino acids in three patients. *Perit Dial Int*. 2004; 14:223-6.
38. Berny P, Pettersson E, Ahlberg M, Hultman E, Bergstrom J. Nutritional assessment in anemic hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Clin Nephrol*. 2011; 35:270-9.

39. Balaskas EV, Melamed IR, Gupta A, Bargman J, Oreopoulos DG. Effect of erythropoietin treatment on nutritional status of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2013; 13(Suppl 2): S544-9.
40. Soliman G, Oreopoulos DG. Anabolic steroids and malnutrition in chronic renal failure. *Perit Dial Int.* 1994; 14:362-5.
41. Schulman G, Wingard RL, Hutchison RL, Lawrence P, Hakim RM. The effects of recombinant human growth hormone and intradialytic parenteral nutrition in malnourished hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2013; 21:527-34.
42. Jones JI, Clemons DR: Insulin-like growth factors and their binding proteins: Biological actions. *Endocr Rev* 16: 3–34, 1995.
43. Clark RG, Robinson IC: Up and down the growth hormone cascade. *Cytokine Growth Factor Rev* 7: 65–80, 1996.
44. Ranabir S, Reetu K. Stress and hormones. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013 **15** (1): 18–22.
45. Greenwood FC, Landon J. Growth hormone secretion in response to stress in man. *Nature* 2010 (5035): 540–1.
46. Daughaday WH, Rotwein P: Insulin-like growth factors I and II. Peptide, messenger ribonucleic acid and gene structures, serum, and tissue concentrations. *Endocr Rev* 10: 68–91, 1989.
47. Rajaram S, Baylink DJ, Mohan S. Insulin-like growth factor-binding proteins in serum and other biological fluids: regulation and functions. *Endocr Rev.* 18 (6): 801–31, 2008.
48. Ferry RJ, Cerri RW, Cohen P. Insulin-like growth factor binding proteins: new proteins, new functions. *Horm. Res.* 51 (2): 53–67, 1999.
49. Kopple JD, Ding H, Qing DP. Physiology and potential use of insulin-like growth factor 1 in acute and chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* (1998) 12 [Suppl 1]: 34-39.
50. Roelfsema V, Clark RG. The growth hormone and insulin-like growth factor axis: Its manipulation for the benefit of growth disorders in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 12: 1297-1306, 2001.
51. Youngman O. The insulin-like growth factor system in chronic kidney disease: pathophysiology and therapeutic opportunities. *Kidney Res Clin Pract* 31 (2012) 26-37.



52. Mahesh S, Kaskel F. Growth hormone axis in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* (2008) 23:41-48.
53. Ding H, Gao XL, Hirschberg R, Vadgama JV, Kopple JD. Impaired actions of insulin-like growth factor 1 on protein synthesis and degradation in skeletal muscle of rats with chronic renal failure. *J Clin Invest* 1996;97:1064-1075.
54. Qing DP, Vadgama J, Ding H, Wu Y, Kopple JD. Elevated cytosolic calcium impairs actions of IGF-1 on myocardial cells in rats with CRF. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:1862.
55. Phillips LS, Fusco AC, Unterman TG, et al. Somatomedin inhibitor in uremia. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:764-772.
56. Wai KL, Kwok LT, Chun SL, et al. Relationship between adequacy of dialysis and nutritional status, and their impact on patient survival on CAPD in Hong Kong. *Peritoneal Dialysis International*, Vol.21, pp 441-447.
57. Vanholder R, De Smet R, Glorieux G. Review on uremic toxins: classifications, concentration, and interindividual variability. *Kidney International*, Vol. 63 (2003), pp. 1934-1943.
58. Mehrotra R, Kopple JD. Nutritional management of maintenance dialysis patients: why aren't we doing better?. *Annu. Rev. Nutr.* 2011. 21:343-79.
59. Fontan MP, Rodriguez-Carmona A, Cordido F, et al. Hyperleptinemia in uremic patients undergoing conservative management, peritoneal dialysis, and hemodialysis: a comparative analysis. *Am J Kidney Dis* 34:824-831.
60. Besbas N, Ozaltin F, Coskun T, et al. Relationship of leptin and insulin-like growth factor I to nutritional status in hemodialyzed children. *Pediatr Nephrol* (2003) 18:1255-1259.
61. Fouque D, Peng SC, Shamir E, et al. Recombinant human insulin-like growth factor-1 induces an anabolic response in malnourished CAPD patients. *Kidney International* Vol. 57 (2000) pp.646-654.
62. Fouque D, Tayek JA, Kopple JD. Altered mental function during intravenous infusion of recombinant human insulin-like growth factor-1. *J Parenter Enteral Nutr* 19:231-233. 2015.
63. Fouque D, Peng SC, Kopple JD. Pharmacokinetics of recombinant human insulin-like growth factor-1 in dialysis patients. *Kidney international* Vol. 47 (2015), pp.869-875.



64. Sunarti S, Gunawan A, Nursamsu, Hadi S. Hubungan antara kecepatan transport membrane peritoneal dengan adekuasi peritoneal dialisa. Malang: Universitas Brawijaya. 2008.
65. Guyton AC, Hall, John E. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran Edisi 11. Rachman LY, et al, editor. Jakarta: EGC Medical Publisher. 2007.
66. Rosario PW. Normal values of serum IGF-1 in adults: results from a Brazilian population. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2010; 54/5.
67. Anonymous. ALPCO IGFBP-1 ELISA. Catalog number 11-IGFHU-E01 Version 5.1 –ALPCO. 2013. www.alpcocom. Diakses tanggal 21 April 2016.
68. Flanigan MJ, Frankenfield DL, Prowant BF, et al. Nutritional markers during peritoneal dialysis: data from the 1998 peritoneal dialysis core indicators study. *Peritoneal Dialysis International* Vol. 21 (2001), pp. 345-354.
69. Kang DH, Kang EW, Choi SR, et al. Nutritional problems of asian peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2003; 23(S2):S58-S64.
70. Lo WK, Tong KL, Li CS. Relationship between adequacy of dialysis and nutritional status, and their impact on patient survival on CAPD in Hong Kong. *Peritoneal Dialysis International*, Vol.21, pp.441-447.
71. Shenkin, A. Serum prealbumin: is it a marker of nutritional status or of risk of malnutrition?. *Clinical Chemistry* 52, No.12, 2006.
72. Ekim M, Ikinciogullari A, Ulukol B, et al. Evaluation of nutritional status and factors related to malnutrition in children on CAPD. *Perit Dial Int* 2003; 23:557-562.
73. Young GA, Kopple JD, Lindholm B, Vonesh EF, De Vecchi A, Scalamogna A, et al. Nutritional assessment of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: An international study. *Am J Kidney Dis*. 1991; 17:462-71.
74. Krishnamoorthy V, Sunder S, Mahapatra HS, et al. Evaluation of protein-energy wasting and inflammation on patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis and its correlations. *Nephro Urol Mon*, 2015 November; 7(6):e33143.
75. McCusker FX, Teehan BP, Thorpe KE, Keshaviah PR Churchill DN. How much peritoneal dialysis is required for the maintenance of a good nutritional state? Canada–U.S.A. (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. *Kidney Int* 1996; 56:S56–61.



76. Churchill DN, Taylor DW, Keshaviah PR, and the CANUSA Peritoneal Dialysis Study Group. Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:198–207.
77. Harty J, Boulton H, Faragher B, Venning M, Gokal R. The influence of small solute clearance on dietary protein intake in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: a methodologic analysis based on crosssectional and prospective studies. *Am J Kidney Dis* 1996; 28:553–60.
78. Mak SK, Wong PN, Lo KY, Tong GM, Fung LH, Wong AK. Randomized prospective study of the effect of increased dialytic dose on nutritional and clinical outcome in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 36:105–14.
79. Bergström J. Metabolic acidosis and nutrition in dialysis patients. *Blood Purif* 1996; 13:361–7.