

**KARYA AKHIR**

**EFEK PEMBERIAN HEPARIN LOCK DAN GENTAMICIN LOCK PADA PASIEN  
PENYAKIT GINJAL KRONIS YANG TERPASANG KATETER DOBEL LUMEN JANGKA  
PENDEK DENGAN KEJADIAN *CATHETER RELATED BLOODSTREAM INFECTION*  
(CRBSI)**

*The Effect of Heparin Lock and Gentamicin Lock on Catheter Related Bloodstream Infection (CRBSI)  
events in Chronic Kidney Disease with Short Term Double Lumen Catheher Patients*

Muhammad Arief Muslim  
**C104215208**

Pembimbing:

dr. Muhammad Nuralim Mallapasi, SpB, SpBTKV  
dr Mulawardi, SpB(K)V  
Dr.dr. Burhanuddin Bahar, MSc



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I  
PROGRAM STUDI ILMU BEDAH  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

**KARYA AKHIR**

**EFEK PEMBERIAN HEPARIN LOCK DAN GENTAMICIN LOCK PADA PASIEN  
PENYAKIT GINJAL KRONIS YANG TERPASANG KATETER DOBEL LUMEN JANGKA  
PENDEK DENGAN KEJADIAN *CATHETER RELATED BLOODSTREAM INFECTION*  
(CRBSI)**

*The Effect of Heparin Lock and Gentamicin Lock on Catheter Related Bloodstream Infection (CRBSI)  
events in Chronic Kidney Disease with Short Term Double Lumen Catheter patients*

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis Bedah

Program Studi Ilmu Bedah

Disusun dan diajukan oleh

MUHAMMAD ARIEF MUSLIM

C104215208

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I  
PROGRAM STUDI ILMU BEDAH  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

LEMBAR PENGESAHAN KARYA TESIS

EFEK PEMBERIAN HEPARIN LOCK DAN GENTAMICIN LOCK  
PADA PASIEN GAGAL GINJAL KRONIS  
YANG TERPASANG KATETER DOBEL LUMEN JANGKA PENDEK DENGAN  
KEJADIAN CATHETER RELATED BLOODSTREAM INFECTION (CRBSI)

Disusun dan diajukan oleh


**Muhammad Arief Muslim**  
C104215208

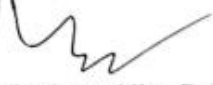
Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian  
yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi  
Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Bedah  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin  
pada tanggal 3 Januari 2022  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

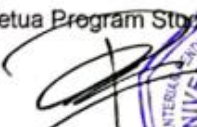
Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping


  
dr. Muhammad Nuralim Mallapasi, SpB, SpBTKV  
NIP. 19511108 197912 1 001

  
Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS  
NIP. 19491015 198601 1 001

Ketua Program Studi

  
Dr. dr. Prihantono, Sp.B(K)Onk.M.Kes  
NIP. 19740629 200812 1 001

Dekan Fakultas Kedokteran

  
Prof. dr. Ibnu, PhD, Sp.M (K), M.MedEd  
NIP. 19661231 199503 1009



## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : dr. Muhammad Arief Muslim

NIM : C104215208

Program Studi : Ilmu Bedah

Menyatakan dengan sebenar benarnya bahwa tesis yang saya tulis benar benar merupakan karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa Sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 3 Januari 2022

Yang Menyatakan  
  
MITRAH  
TEKSTIL  
D4P88AJX732748084  
dr. Muhammad Arief Muslim

## KATA PENGANTAR

Saya panjatkan segala puji dan syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas karunia dan kemurahan-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan karya akhir ini, sebagai salah satu prasyarat dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Bedah di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar.

Saya menyadari banyak hambatan dan tantangan yang saya hadapi selama menyusun karya akhir ini. Namun, saya bisa menyelesaikan karya akhir ini berkat motivasi, dukungan, dan masukan yang diberikan pembimbing saya, dr Muhammad Nuralim Mallapasi SpB, SpBTKV, dr Mulawardi, SpB(K)V, dr Jayarasti Kusumanegara, SpBTKV, dr Umar Usman, SpBTKV, Dr.dr. Burhanuddin Bahar, MS

Pada kesempatan kali ini, saya menyampaikan ungkapan terima kasih sebesar-besarnya kepada Prof. Dr. Dwia Aries Tina Palubuhu, MA selaku Rektor Universitas Hasanuddin, dr. Uleng Bahrn, Sp.PK(K), Ph.D selaku Manajer Program Pasca Sarjana Universitas Hasanuddin, Prof. dr. Budu, Ph.D, SP.M(K), M.MedEd sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes. sebagai Wakil Dekan Bidang Akademik, Riset dan Inovasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, dan Prof. Dr. dr. Andi Asadul Islam, Sp.BS(K) saat menjabat sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang telah memberi kesempatan kepada saya untuk dapat mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Saya juga mengucapkan terima kasih dan penghargaan sebesar-besarnya kepada Dr. dr. Warsinggih, SpB.-KBD selaku Kepala Departemen Ilmu Bedah Universitas Hasanuddin, Dr. dr. Prihantono, Sp.B(K)Onk selaku Ketua Program Studi Ilmu Bedah Universitas Hasanuddin, dan Dr. dr. William Hamdani, SpB(K)Onk saat menjabat sebagai Ketua Program Studi Ilmu Bedah Universitas Hasanuddin, serta seluruh Guru Besar dan Staf Pengajar Departemen Ilmu Bedah Universitas Hasanuddin yang dengan sabar mendidik, membimbing serta menanamkan ilmu, ketrampilan, rasa percaya diri, dan profesionalisme dalam diri saya sejak saya mulai pendidikan ini pada bulan Januari 2016. Saya tidak lupa mengucapkan terima kasih kepada seluruh staf Departemen Ilmu Bedah Universitas Hasanuddin, terutama Ibu Andi Esse Tenri Uleng, Kak Marlina Rajab (Lina) dan Kak Nunung Mujiwiyanti, yang selalu memberikan uluran tangan dan menyemangati tanpa henti selama masa pendidikan saya.

Terima kasih kepada saudara seperjuangan "Top 10" residen bedah periode Januari 2016 yang tanpa henti memotivasi dan mengingatkan untuk pantang menyerah dalam menyusun dan menyelesaikan karya akhir ini. Terima kasih saudara-saudaraku! Terima kasih atas dukungan dan bantuan dari segenap Residen Bedah Universitas Hasanuddin.

Saya juga mengucapkan terima kasih secara khusus untuk istri tercinta almh. Rizma Maricar, bapak tersayang alm. Opa Tadju, ibu terhebat Oma Cunna dan anakku Rayni Rafif serta keluarga besar di Jakarta dan Makassar yang senantiasa mendoakan saya, memberikan motivasi untuk menyelesaikan karya akhir ini, serta mencerahkan hari-hari jemu selama penelitian dan penyusunan karya akhir ini.

Penulis menyampaikan terima kasih dan permohonan maaf kepada semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu-persatu, yang telah membantu dalam menyelesaikan karya akhir ini.

Saya senantiasa berdoa kepada Tuhan Yang Maha Esa untuk melimpahkan karunia dan kemurahan-Nya kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan selama pendidikan, penelitian dan penyusunan karya akhir ini.

Makassar, 3 Januari 2022  
Yang Menyatakan,

Muhammad Arief Muslim

## ABSTRAK

**MUHAMMAD ARIEF MUSLIMIN.** *Efek Pemberian Heparin Lock dan Gentamicin Lock pada Pasien Gagal Ginjal Kronik (PGK) yang Terpasang Kateter Double Lumen (DLC) Jangka Pendek dengan Kejadian Catheter Related Bloodstream Infection (CRBSI)* (dibimbing oleh Muhammad Nuralim Mallapasi, Mulawardi, Jayarasti Kusumanegara, dan Burhanuddin Bahar).

Penelitian ini bertujuan menilai efektivitas pemberian *heparin lock* dan *gentamicin lock* terhadap tingkat kejadian CRBSI pada penderita gagal ginjal kronis yang menjalani hemodialisis dengan pemakaian DLC jangka pendek.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan *randomized pre-postcontrolled design* pada pasien hemodialisis yang memakai DLC jangka pendek. Pemberian *heparin lock* dilakukan kepada satu kelompok dan *gentamicin lock* kepada kelompok lainnya

Hasil penelitian menunjukkan bahwa karakteristik dasar sampel dari kedua kelompok relatif sama. Total jumlah sampel yang mengalami infeksi terkait dengan penggunaan DLC sebanyak sembilan sampel. Mikroorganisme yang teridentifikasi sebagai penyebab infeksi terkait penggunaan DLC jangka pendek adalah jenis *Staphylococcus*. Pemberian *gentamicin lock* berpengaruh signifikan terhadap menurunnya angka CRBSI dengan *mean* durasi lama pemakaian DLC di kelompok *heparin lock*  $9.25 \pm 2.69$  dan di kelompok *gentamicin lock*  $19.50 \pm 6.10$ . Kadar leukosit lebih rendah pada kelompok *gentamicin lock* dengan *mean*  $14.56 \pm 1.97$  dibandingkan dengan pemberian *heparin lock* dengan *mean*  $17.36 \pm 4.03$

Kata kunci: *double lumen catheter*, *heparin lock*, *gentamicin lock*, CRBSI, hemodialisis



## ABSTRACT

**MUHAMMAD ARIEF MUSLIM.** *The Effect Heparin Lock and Gentamicin Lock Administrations on Chronic Kidney Dysfunction (CKD) Patients Implanted Short-Term Double Lumen Catheter (DLC) with Catheter Related Bloodstream Infection (CRBSI) Incident* (supervised by Muhammad Nuralim Mallapasi, Mulawardi, Jayarasti Kusumanegara and Burhanuddin Bahar).

The research aims to assess the effectiveness of the heparin lock and gentamicin lock administrations on CRBSI incident level on the chronic renal dysfunction patients undergoing the haemodialysis with the use of short-term DLC.

This was the experimental research with the randomised pre – post controlled design on the haemodialysis patients who took the short-term DLC. The heparin lock delivery was conducted for one group and gentamicin lock delivery was carried out on another group.

The research result indicates that the basic characteristics of the samples of both groups are relatively the same. The total number of the samples undergoing the infection related to the use of DLC is 9 samples. The microorganism identified as a cause of the infection related to the short-term use of DLC is *Staphylococcus*. The gentamicin lock administration has the significant effect on decreasing the CRBSI number with the mean duration of DLC use in the heparin lock group of  $9.25 \pm 2.69$  and in the gentamicin lock group of  $19.50 \pm 6.10$ . The leukocyte content is lower in the ethanol lock group with the mean of  $14.56 \pm 1.97$  than those given the heparin lock with the mean of  $17.36 \pm 4.03$ .

**Key words:** Double lumen catheter, heparin lock, gentamicin lock, CRBSI, haemodialysis





## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	
HALAMAN PENGESAHAN.....	
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR.....	
KATA PENGANTAR .....	
ABSTRAK .....	
ABSTRACT .....	
DAFTAR ISI.....	iii
DAFTAR TABEL.....	vi
DAFTAR GAMBAR .....	vii
DAFTAR SINGKATAN .....	viii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang .....	1
B. Rumusan Masalah .....	2
C. Tujuan Penelitian.....	2
• Tujuan Umum.....	2
• Tujuan Khusus .....	2
D. Manfaat Penelitian.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
A. Telaah Pustaka.....	5
1. Gangguan Ginjal Kronik.....	5
a. Definisi .....	5
b. Etiologi .....	6
c. Epidemiologi .....	6
d. Patofisiologi .....	7
• Berkurangnya Jumlah Nefron.....	7
• Hipertrofi Nefron .....	8

•	Gangguan Filtrasi Glomerulus.....	10
•	Fibrosis.....	11
•	Faktor Predisposisi.....	12
e.	Manifestasi Klinis .....	13
f.	Diagnosis .....	13
g.	Terapi .....	16
h.	Stadium.....	19
2.	Dialisis .....	20
3.	<i>Double Lumen Catheter (DLC)</i> .....	27
4.	<i>Catheter Related Bloodstream Infection (CRBSI)</i> .....	28
5.	Terapi Heparin dan Antibiotik Lock pada pasien <i>CRBSI</i> ....	32
B.	Kerangka Konseptual .....	34
C.	Kerangka Teori.....	35
D.	Hipotesis.....	35
BAB III METODE PENELITIAN.....		36
A.	Rancangan Penelitian .....	36
B.	Lokasi dan Waktu.....	36
C.	Populasi dan Sampel Penelitian .....	36
D.	Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	38
E.	Kriteria Obyektif .....	39
F.	Instrumen Pengumpul Data.....	43
G.	Metode Pemeriksaan .....	44
1.	Alokasi Subjek.....	44
2.	Cara penelitian .....	44
H.	Alur Penelitian.....	50
I.	Analisis Data .....	51
J.	Ethical Clearance.....	51
K.	Jadwal Penelitian.....	52
L.	Personel Penelitian .....	52
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN .....		53
A.	Hasil Penelitian .....	53

B. Pembahasan.....	53
C. Kekuatan dan Kelemahan.....	53
BAB V PENUTUP.....	54
A. Kesimpulan .....	54
B. Saran .....	54
DAFTAR PUSTAKA .....	55

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Faktor risiko penyakit ginjal kronis .....	
Tabel 2. Tatalaksana terapi komplikasi gagal ginjal kronis(Romagnani et al., 2017) .....	13
Tabel 3. Tabel pemelihan pemeriksaan diagnostik dan terapi berdasarkan risiko yang dimiliki pasien.....	14
Tabel 4. Karakteristik sampel penelitian.....	42
Tabel 5. Analisis factor yang berhubungan dengan kejadian <i>CRBSI</i> .....	44
Tabel 6. Perbedaan kadar leukosit dan lama pemasangan <i>DLC</i> .....	46
Tabel 7. Hubungan jenis perlakuan dan pus .....	47
Tabel 8. Perbedaan kadar leukosit dan lama pemasangan .....	47

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Perubahan GFR berdasarkan usia pasien .....	6
Gambar 2 Proses terjadinya hipertrofi nefron .....	7
Gambar 3. Proses pembentukan fibrosis interstisial .....	8
Gambar 4. Faktor predisposisi yang berperan dalam patogenesis PGK.....	9
Gambar 5 Klasifikasi stadium KDIGO .....	15
Gambar 6. Mekanisme dialisis .....	
Gambar 7. Proses hemodialisis .....	18
Gambar 8. Fistula arteriovenosa (AV) .....	19
Gambar 9. Graft arteriovenosa (AV) .....	19
Gambar 10. Kateter .....	
Gambar 11. Patogenesis <i>CRBSI</i> .....	21
Gambar 12. Antimikrobia Lock .....	26
Gambar 13. Analisis Kaplan – Meier .....	49

## DAFTAR SINGKATAN

ACE-I	Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors
ARB	Angiotensin Receptor Blockers
AV	Atreriovenosa
CRBSI	Catheter Related Bloodstream Infection
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CFU	Colonitiation Forming Unit
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
DLC	Double Lumen Catheter
DM Tipe II	Diabetes Melitus tipe II
GD2PP	Gula Darah 2 jam Post Prandial
GDP	Gula Darah Puasa
GDS	Gula Darah Sewaktu
GFR/eGFR	Glomerulus Filtration Rate/ estimated Glomerulus Filtration Rate
HbA1C	Hemoglobin terglikasi
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IMT	Indeks Massa Tubuh
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
MRI	Magnetic Resonance Imaging
mTOR	<i>mechanistic target of rapamycin</i>
ODP	Orang Dalam Pemantauan
OTG	Orang Tanpa Gejala
PDP	Pasien Dalam Pemantauan
PGK	Penyakit ginjal kronik
RAS	Renin-angiotensin
RSUP	Rumah Sakit Umum Pendidikan
TTGO	Tes Toleransi Glukosa Oral
WHO	Organisasi Kesehatan Dunia



# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang Masalah

*Double lumen catheter (DLC)* merupakan akses vaskuler yang sering digunakan dan merupakan salah satu terapi medikal penting terutama pada pasien yang menjalani hemodialisis. *Non tunneled double lumen catheter* menjadi pilihan utama bila *long term double lumen catheter* tidak tersedia. Komplikasi dari pemasangan *double lumen catheter* seperti infeksi, disfungsi kateter, trombosis dan stenosis. (Pantelias et al ., 2016)

*Catheter Related Bloodstream Infection (CRBSI)* adalah salah satu komplikasi yang dapat ditemukan pada pasien yang menjalani hemodialisis, khususnya pada pasien yang menggunakan *double lumen catheter*. *CRBSI* dapat menyebabkan berbagai gejala yang merugikan pasien, antara lain ketidakstabilan hemodinamik, perubahan status mental, disfungsi kateter, hipotermia, mual/muntah, dan malaise. (Miller et al., 2016)

Antikoagulan heparin dan antibiotik gentamicin adalah beberapa dari berbagai macam *locking* yang sering digunakan untuk mencegah terjadinya infeksi dan *thrombus* setelah pemasangan dan selama penggunaan *double lumen catheter*. Dalam beberapa tahun ini, penggunaan *gentamicin lock* bisa dikatakan memiliki keefektifan yang lebih tinggi dibandingkan dengan pemberian *locking heparin* saja. (Moran et al., 2012)

Heparin bekerja secara tidak langsung pada berbagai bagian sistem pembekuan darah intrinsik dan ekstrinsik dengan mempotensiasi aktivitas *antithrombin III* dan menghambat faktor IX, X, XI, XII. Heparin juga dapat memacu pembentukan kompleks antitrombin III, trombin yang dapat mencegah konversi fibrinogen menjadi fibrin. Sehingga mempengaruhi kadar fibrinogen dalam darah.

Gentamicin merupakan aminoglikosida yang banyak dipilih dan digunakan secara luas untuk terapi infeksi serius. Gentamicin memiliki spektrum antibakteri yang luas, tapi tidak efektif terhadap kuman anaerob, serta memiliki aktifitas yang lemah terhadap *Streptococcus hemolyticus* dan *pneumococcus*. Bila digunakan



pada terapi infeksi berat yang tidak berdasarkan diagnosis yang belum diketahui penyebabnya, sebaiknya dikombinasi dengan antibiotik lain. Dalam beberapa penelitian terbaru, pemberian *gentamicin lock* memiliki efek yang signifikan dalam menurunkan kejadian *CRBSI* terutama terhadap kuman *Staphylococcus*, *P. aeruginosa* dan bakteri gram negatif. *Gentamicin lock* juga terbukti aman dan efektif pada beberapa pasien yang menjalani hemodialisis. (Moran et al., 2012)

*CRBSI* merupakan salah satu komplikasi yang disebabkan oleh pemasangan *double lumen catheter*, dan saat ini di Indonesia, penanganannya belum diteliti secara luas. Penelitian ini dilakukan untuk membuktikan efektifitas pemberian *heparin lock* dan *gentamicin lock* pada angka kejadian *CRBSI*.

## **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas, dapat ditarik rumusan masalah sebagai berikut: “Bagaimanakah pengaruh pemberian *heparin lock* dan *gentamicin lock* pada kejadian *CRBSI* pada pasien gagal ginjal kronis yang menjalani hemodialisis menggunakan *DLC* jangka pendek?”

## **C. Tujuan Penelitian**

- Tujuan Umum

Mengetahui kejadian *CRBSI* pada pasien gagal ginjal kronis yang menjalani hemodialisis menggunakan *DLC* jangka pendek dengan pemberian *heparin lock* dan *gentamicin lock* di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar

- Tujuan Khusus

- a. Menilai karakteristik pasien yang menjalani hemodialisis dengan menggunakan *DLC* jangka pendek di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.
- b. Menilai kejadian *catheter related bloodstream infection (CRBSI)* pada pasien penyakit ginjal kronis yang dilakukan hemodialisis menggunakan *DLC* jangka pendek di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.

- c. Menilai hubungan pemberian *heparin lock* terhadap kejadian *catheter related bloodstream infection (CRBSI)* pada pasien penyakit ginjal kronis yang dilakukan hemodialisis menggunakan *DLC* jangka pendek di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.
- d. Menilai hubungan pemberian *gentamicin lock* terhadap kejadian *catheter related bloodstream infection (CRBSI)* pada pasien penyakit ginjal kronis yang dilakukan hemodialisis menggunakan *DLC* jangka pendek di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.

#### **D. Manfaat Penelitian**

Adapun manfaat penelitian ini, yaitu sebagai berikut:

- Memberikan informasi ilmiah mengenai pengaruh pemberian *heparin lock* dan *gentamicin lock* pada kejadian *CRBSI* pasien penyakit ginjal kronis yang menggunakan *DLC* jangka pendek di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.
- Sebagai literatur untuk pengaplikasian pemberian *heparin lock* dan *gentamicin lock* pada kejadian *CRBSI* pasien penyakit ginjal kronis yang menggunakan *DLC* jangka pendek.
- Sebagai bahan referensi untuk penelitian selanjutnya.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Telaah Pustaka**

##### **1. Penyakit Ginjal Kronik**

###### **a. Definisi**

Penyakit ginjal kronis adalah suatu sindrom yang didefinisikan sebagai perubahan persisten pada struktur ginjal, fungsi ginjal atau keduanya yang berimplikasi pada kesehatan individu. Yang dimaksud dengan kelainan struktural termasuk kista, tumor, malformasi dan atrofi, yang terbukti pada pencitraan. Sebaliknya, disfungsi ginjal dapat bermanifestasi sebagai hipertensi, edema, perubahan output atau kualitas urin serta keterlambatan pertumbuhan pada anak-anak; yang dapat ditemukan melalui adanya peningkatan kadar serum kreatinin, cystatin C atau nitrogen urea darah (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group., 2013; Zoccali et al., 2017).

Menurut *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)* pasien dikatakan menderita *Chronic Kidney Disease (CKD)* jika memiliki kelainan struktur atau fungsi ginjal persisten selama >3 bulan (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group., 2013).

###### **b. Etiologi**

Gagal ginjal kronis dapat disebabkan oleh penyakit-penyakit kronis lainnya, seperti: diabetes mellitus, hipertensi, glomerulonefritis, penyakit ginjal polikistik, obstruksi saluran kemih yang berkepanjangan, refluks vesikoureter, pielonefritis berulang (Clements et al., 2020; Goksu dan Khattar, 2020). Penggunaan obat-obatan tertentu juga dapat menyebabkan penyakit ginjal kronis seperti obat antiinflamasi non-steroid (NSAID), inhibitor kalsineurin, dan antiretroviral. (Benjamin et al., 2020; Stanifer et al., 2017).

### c. Epidemiologi

Penyakit ginjal kronis memiliki prevalensi yang bervariasi antara 7-12% di berbagai wilayah dunia atau sekitar 20.000 kasus per tahun (Brück et al., 2016; Fraser et al., 2015; Girndt et al., 2016; Harding et al., 2019; Hill et al., 2016; Ishigami dan Matsushita, 2019). Di Asia Tenggara, beberapa negara Amerika Latin (seperti Meksiko) dan Afrika, prevalensi PGK konsisten dengan prevalensi sekitar 10-16% (Ene et al., 2016; Stanifer et al., 2016).

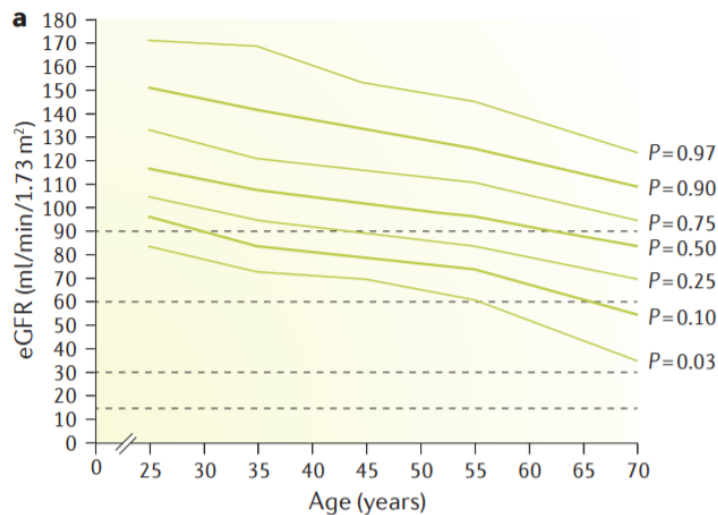
Berdasarkan literatur, diketahui bahwa prevalensi penyakit ginjal kronis lebih tinggi pada pasien berusia >65 tahun, namun pasien dengan usia ≤65 tahun lebih cenderung mengalami penyakit ginjal kronis stadium akhir (*End Stage Renal Disease/ESRD*). (Hill et al., 2016). Prevalensi penyakit ginjal kronis juga ditemukan berbeda pada tiap ras (Wyld et al., 2020).

### d. Patofisiologi

- **Berkurangnya Jumlah Nefron**

Secara embriologi, nefron dihasilkan pada minggu ke 12-36 kehamilan pada manusia, dengan rata-rata 950.000 nefron per ginjal (dengan kisaran ~ 200.000 hingga > 2,5 juta). Tidak ada nefron baru yang dapat dihasilkan setelah periode ini. Selama pertumbuhan, nefron yang tersedia bertambah besar untuk mengakomodasi peningkatan kebutuhan ginjal. Di sisi lain, GFR berkurang dengan bertambahnya usia. Meskipun nefron dapat bersaing dengan peningkatan sementara dalam beban filtrasi (seperti dengan asupan makanan dan cairan) dengan meningkatkan GFR (nefron tunggal) sementara tanpa perubahan struktural, peningkatan yang lebih lama atau persisten dalam massa tubuh (misalnya, selama kehamilan atau obesitas) dapat menyebabkan hipertrofi nefron (sebagian besar terdiri dari

peningkatan dimensi berkas serat glomerulus, kapsul Bowman, dan tubulus proksimal) sebagai mekanisme kompensasi. (Romagnani et al., 2017).



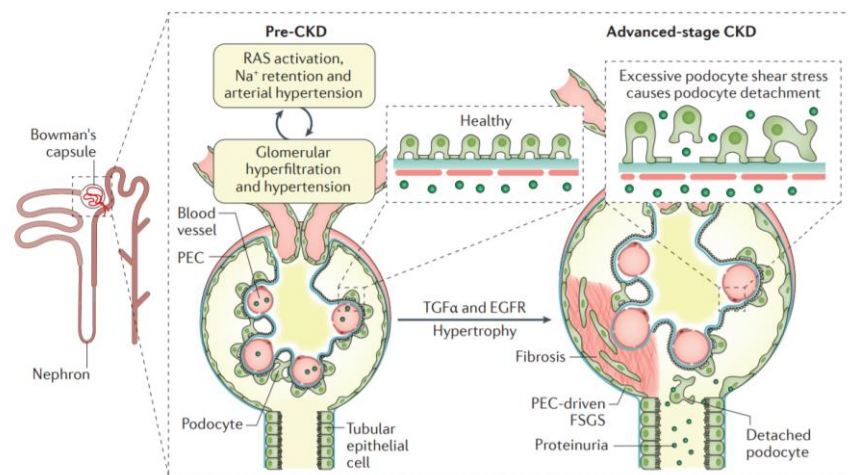
Gambar 1 Perubahan GFR berdasarkan usia pasien

Kehilangan nefron, misalnya karena cedera atau mendonasikan salah satu ginjal, dapat menyebabkan efek hipertrofi yang sama pada nefron yang tersisa. Trauma ginjal yang berat atau kombinasi trauma dan kehilangan nefron akibat penuaan dapat meningkatkan GFR (per nefron) dan menyebabkan lebih banyak lagi kerusakan nefron (Benghanem et al., 2016).

- **Hipertrofi Nefron**

Hipertrofi nefron yang tersisa dipicu oleh peningkatan GFR dan tekanan filtrasi yang persisten (hipertensi glomerulus) melintasi *barrier* filtrasi glomerulus, yang menyiratkan hiperfiltrasi glomerulus. Hiperfiltrasi glomerulus dan hipertensi glomerulus bersama-sama menginduksi ekspresi mengubah faktor pertumbuhan- $\alpha$  dan reseptor faktor pertumbuhan epitel, yang mendukung hipertrofi nefron. Selanjutnya terjadi perngurangan hipertensi glomerulus dengan meningkatkan permukaan filtrasi. (Romagnani et al., 2017).

Dalam keadaan lain, peningkatan yang didorong oleh hiperfiltrasi dalam ukuran glomerulus berpotensi membahayakan (D'Agati et al., 2016; Tonneijck et al., 2017). Melampaui ambang hipertrofi tertentu, meningkatkan tegangan geser pada podosit menyebabkan pelepasan podosit, glomerulosklerosis segmental fokal (FSGS, entitas patologis di mana cedera ginjal menyebabkan sklerotik pada sklerotik) lesi dalam segmen glomeruli), glomerulosklerosis global dan atrofi nefron berikutnya, yang selanjutnya mengurangi jumlah nefron dan meningkatkan GFR (singlenefron) dari nefron sisa. (Denic et al., 2017; Hodgin et al., 2015; Kriz et al., 2015).



Gambar 2 Proses terjadinya hipertrofi nefron

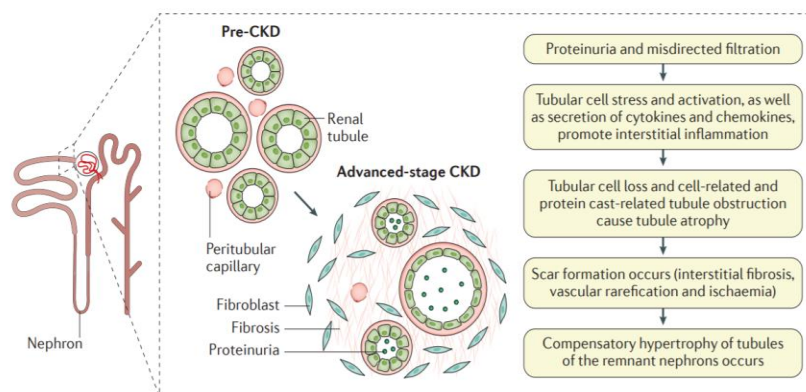
- **Gangguan Filtrasi Glomerulus**

Produksi angiotensin II dan pensinyalan *mechanistic target of rapamycin* (mTOR) menyebabkan hipertrofi podosit persisten dan hiperfiltrasi glomerulus yang pada akhirnya memperburuk kehilangan podosit dan proteinuria. Angiotensin II merupakan hormon peptida yang adalah bagian dari sistem renin-angiotensin (RAS) yang vasokonstriksi dan sekresi aldosteron (sehingga menyebabkan juga retensi natrium dan peningkatan tekanan darah). Aldosterone kemudian secara langsung merusak fungsi

filtrasi barrier glomerulus, melalui penghambatan ekspresi protein nefrin podosit, yang merupakan komponen struktural dari diafragma celah yang diperlukan untuk mempertahankan penghalang filtrasi glomerulus. Angiotensin II mungkin juga berkontribusi terhadap disregulasi respon sel progenitor epitel parietal di sepanjang kapsul Bowman, menghasilkan lesi FSGS alih-alih menggantikan podosit yang hilang. Renovasi struktural glomerulus ini menyebabkan gejala klinis berupa proteinuria, yang merupakan penanda kerusakan nefron dan merupakan prediksi perkembangan PGK yang didefinisikan sebagai penurunan  $GFR > 5 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$  per tahun atau tujuh kali lipat tingkat kehilangan normal dengan bertambahnya usia. (Romagnani et al., 2017).

- **Fibrosis**

Berkurangnya jumlah nefron melibatkan respons penyembuhan luka yang tidak spesifik yang mencakup fibrosis interstisial.



Gambar 3. Proses pembentukan fibrosis interstisial

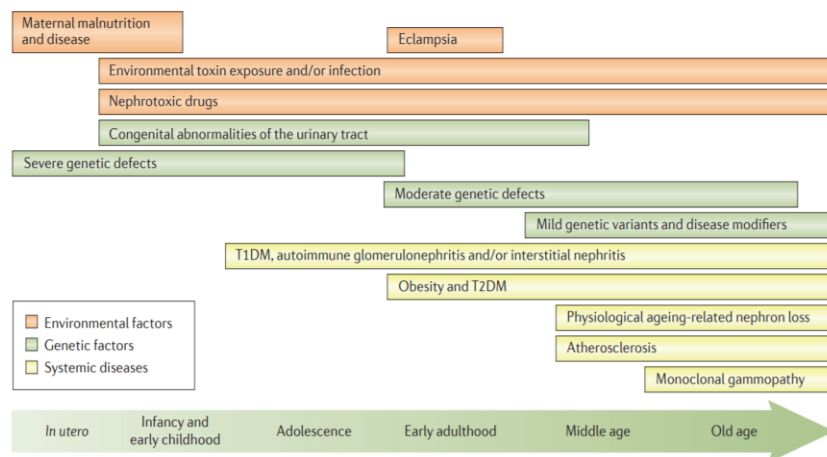
Sel imun infiltrasi, albuminuria dan, glukosuria, mengaktifkan sel epitel tubulus proksimal untuk menghasilkan sekresi mediator proinflamasi dan mediatorik yang mendukung terjadinya peradangan interstitial dan fibrosis (Schnaper, 2017).

Fibrosis interstisial tampaknya menyebabkan cedera nefron lebih lanjut melalui promosi iskemia ginjal (Schnaper, 2017), namun pembentukan parut juga secara mekanis menstabilkan nefron yang tersisa. (Romagnani et al., 2017)

Meningkatnya beban kerja transportasi tubular dari sisa nefron juga melibatkan metabolisme anaerob, asidosis intraseluler dan stress retikulum endoplasma, yang meningkatkan cedera sel tubular sekunder. (Romagnani et al., 2017)

- **Faktor Predisposisi**

Terdapat beberapa faktor yang dapat berkontribusi terhadap patogenesis penyakit ginjal kronis, seperti yang tertera pada gambar di bawah ini. Skenario ini berkontribusi berbagai faktor yang menyebabkan dan / atau memperburuk kehilangan nefron, mempromosikan siklus cedera dan akhirnya menyebabkan ESRD. (Romagnani et al., 2017)



Gambar 4. Faktor predisposisi yang berperan dalam patogenesis PGK

**e. Manifestasi Klinis**

Manifestasi klinis penyakit ginjal kronis tergantung pada penyakit yang mendasarinya dan tingkatan keparahan kerusakan ginjal yang dimiliki. Pasien pada stadium awal penyakit ginjal kronis (G1-G3) biasanya asimtomatik, sedangkan pasien pada stadium G3 ke atas biasanya mengalami anemia dan poliuria. (Romagnani et al., 2017)



## f. Diagnosis

Penyakit ginjal kronis biasanya ditemukan tidak sengaja pada pemeriksaan rutin orang-orang dengan faktor risiko (Tabel 1) atau pasien dengan gejala terkait ginjal dan saluran kemih (mis. hematuria). Parameter yang digunakan ialah laju filtrasi glomerulus (GFR) dan albuminuria yang mengalami kelainan dan secara persisten  $\geq 3$  bulan. (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group., 2013)

Tabel 1. Faktor risiko penyakit ginjal kronis

Box 2   Risk factors for chronic kidney disease onset
<ul style="list-style-type: none"><li>• Monogenic kidney disease (for example, autosomal dominant polycystic kidney disease, podocytopathies causing steroid-resistant nephrotic syndrome, Fabry disease, Alport syndrome and complementopathies such as atypical haemolytic-uraemic syndrome)</li><li>• Congenital abnormalities (for example, congenital anomalies of the kidney and the urinary tract and vesico-ureteric reflux)</li><li>• Type 1 or type 2* diabetes mellitus</li><li>• Poorly controlled arterial hypertension</li><li>• Obesity*</li><li>• Prolonged exposure to nephrotoxins* (for example, chemotherapy for cancer treatment, proton pump inhibitors, NSAIDs, antimicrobial agents, contaminated herbs and plant-based food, agricultural chemicals, heavy metals and irradiation)</li><li>• Climate (excessive heat exposure and dehydration)</li><li>• Infections and chronic inflammation* (for example, HIV, hepatitis virus, malaria, bacterial infections and autoimmune diseases)</li><li>• Malignancy* (for example, multiple myeloma)</li><li>• Episodes of acute kidney injury*</li><li>• Low nephron endowment at birth (due to low birthweight or fetal dysmaturity)</li><li>• Obstructive uropathy</li></ul> <p>*Denotes risk factors that also influence chronic kidney disease progression, which also include arterial hypertension, proteinuria, obstructive uropathy, smoking, hyperhomocysteinaemia and hyperuricaemia.</p>

Perkiraan laju filtrasi glomerulus (eGFR) untuk populasi Indonesia diperoleh berdasarkan rumus (Dewiasty et al., 2016):

$$eGFR (pria) = \frac{175 \times usia^{0.179}}{kreatinin\ plasma^{1.234}}$$

$$eGFR (wanita) = \frac{175 \times usia^{0.179} \times 0.79}{kreatinin\ plasma^{1.234}}$$

Untuk melakukan persamaan ini, terdapat beberapa hal yang perlu diperhatikan karena dapat mempengaruhi hasilnya, yaitu ukuran otot (hipertrofi atau atrofi), riwayat konsumsi daging merah, penggunaan obat-obat tertentu (trimetropin-sulfametoksazol) (Glassock et al., 2017). Setelah diperoleh hasilnya, eGFR dibagi menjadi (1) normal atau gangguan fungsi ginjal sedang-berat:  $\geq 60$  ml/menit/1,73 m<sup>2</sup> dan (2) gangguan fungsi ginjal sedang-berat:  $< 60$  ml/menit/1,73 m<sup>2</sup>. (Dewiasty et al., 2016)

Proteinuria atau albuminuria dapat diketahui berdasarkan beberapa pemeriksaan, termasuk metode kualitatif *dipstick*, uji konsentrasi albumin urin, pemeriksaan rasio protein kreatinin urin (UPCR) atau rasio albumin kreatinin urin (UACR), atau pemeriksaan protein/albumin absolut dalam urin 24 jam (Glassock, 2016). Beberapa hal yang harus diperhatikan dalam melakukan pemeriksaan proteinuria ialah bentuk tubuh, aktivitas, demam, penggunaan obat-obatan. (Romagnani et al., 2017)

Biopsi ginjal perkutaneus juga dapat dilakukan untuk menilai ada tidaknya penyakit ginjal kronis pada pasien. Pemeriksaan ini diindikasikan apabila pasien membutuhkan manfaat-manfaat tertentu seperti diagnosis yang pasti, prognosis, menentukan terapi yang sesuai. Pemeriksaan ini utamanya dilakukan pada pasien dewasa dengan sindrom nefrotik tanpa penyebab yang jelas, gangguan fungsi ginjal yang agresif, hematuria dan proteinuria ringan (0.5 – 3 gram per hari) serta proteinuria terisolasi (1 – 3 gram per hari). (Lees et al., 2017; Xu et al., 2017)

Pemeriksaan lain yang dibutuhkan ialah pencitraan ginjal melalui ultrasonografi, CT-scan, dan MRI. Pencitraan ginjal akan menunjukkan ukuran, kontur, lokasi dan densitas ginjal, serta keadaan anatomis sistem ekskresi urin (pelvis renal, ureter, dan buli-buli). Beberapa kelainan anatomis ginjal seperti kista, dilatasi ureter atau

pelvis, kalsifikasi, massa dan jaringan parut dapat muncul pada pencitraan ginjal. (Li et al., 2017)

#### **g. Terapi**

Semakin cepat terapi dilakukan, maka semakin baik pula prognosis pasien. Beberapa terapi dibawah ini dapat digunakan sebagai terapi pasien penyakit ginjal kronis.

- Terapi trauma nefron ginjal; pasien diminta untuk menghentikan obat-obatan yang bersifat nefrotoksin, seperti: OAINS, beberapa jenis antibiotik, *proton pump inhibitor*, menghindari hipovolemia, berhenti merokok. (Staplin et al., 2016)
- Menormalkan hiperfiltrasi per nefron, menggunakan *angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi)* atau *angiotensin receptor blockers (ARBs)*. (Romagnani et al., 2017)
- Mengontrol komplikasi penyakit ginjal kronis (Tabel 3).
- Mempersiapkan terapi pengganti ginjal; khususnya pada pasien yang sudah berada di stadium akhir penyakit ginjal kronis perlu dilakukan terapi pengganti ginjal seperti: transplantasi ginjal, hemodialisis, dialisis peritoneum. (Sumida dan Kovesdy, 2017)
- Pasien yang tidak dapat melakukan terapi pengganti ginjal dapat dilakukan terapi konservatif dan paliatif. (Sumida dan Kovesdy, 2017)

Tabel 2. Tatalaksana terapi komplikasi gagal ginjal kronis (Romagnani et al., 2017)

Box 4   Key strategies to managing CKD complications	
<p><b>Renal anaemia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Erythropoiesis stimulating agents (ESAs) are given only when all correctable causes of anaemia (such as iron deficiency and inflammatory states) have been addressed<sup>195</sup></li> <li>Adults receive iron supplementation when transferrin saturation is &lt;30% and ferritin &lt;500 ng per ml; children (&lt;18 years) receive iron supplementation when transferrin saturation is &lt;20% and ferritin &lt;100 ng per ml<sup>198</sup></li> <li>ESAs can be used to avoid haemoglobin levels that are &lt;9.0 g per dL with a maximum target of 11.5 g per dL<sup>197</sup></li> <li>Avoid blood transfusions, especially in potential transplant recipients to avoid sensitization and ESAs should be avoided in those at risk of stroke or who have malignancy<sup>198</sup></li> </ul> <p><b>Arterial hypertension</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Individual blood pressure targets are based on age and comorbidities, with special recommendations for people with diabetes mellitus<sup>199</sup></li> <li>Normalize body weight (body mass index of 20–25 kg per m<sup>2</sup>) and NaCl intake (&lt;5 g per day)<sup>199</sup></li> <li>Take regular physical exercise and limit alcohol intake to two drinks per day in men and one drink per day in women<sup>199</sup></li> </ul> <p><b>Mineral bone disorder</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Monitor calcium, phosphorus, parathyroid hormone (PTH) and alkaline phosphatase activities in adults beginning at CKD G3a and in children beginning at chronic kidney disease (CKD) G2; 25-hydroxyvitamin D levels might also be measured and corrected in these populations using vitamin D supplementation as for the general population<sup>196</sup></li> <li>In CKD G3a–G5 (including those on dialysis), lower elevated phosphate levels towards the normal range but avoid hypercalcaemia by restricting the dose of calcium-based phosphate binders<sup>196</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Avoid long-term exposure to aluminium in phosphate binders or dialysate<sup>190</sup></li> <li>Measure bone mass density in patients with CKD G3a–G5 (including those on dialysis) who show evidence of bone disease to assess fracture risk<sup>190</sup></li> <li>In adults, 25-hydroxyvitamin D and vitamin D analogues are no longer recommended for routine use unless secondary hyperparathyroidism in CKD G4–G5 is severe and progressive</li> <li>For patients on dialysis, PTH-lowering therapy, calcimimetics, 25-hydroxyvitamin D or vitamin D analogues are recommended<sup>190</sup></li> <li>Consider patients with vascular calcifications at high risk of cardiovascular disease; avoid calcium-based phosphate binders in these patients and limit dietary phosphate intake<sup>190</sup></li> </ul> <p><b>Hyperlipidaemia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Adults &gt;50 years of age with CKD who are not on chronic dialysis should receive a statin; when estimated glomerular filtration rate is &lt;60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, a statin or statin plus ezetimibe combination should be given<sup>200</sup></li> <li>Adults &lt;50 years of age with CKD and other cardiovascular risk factors should receive a statin<sup>204</sup></li> </ul> <p><b>Metabolic acidosis</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Oral bicarbonate can be used to correct mild metabolic acidosis</li> </ul> <p><b>Chronic hyperkalaemia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dietary potassium restriction should be implemented</li> <li>Loop diuretics and potassium-binding resins should be administered, or dose adjustments of renin–angiotensin system (RAS) inhibitors and aldosterone antagonists must be considered</li> </ul>

Tabel di bawah ini memudahkan pemeriksa untuk menentukan jenis pemeriksaan dan intervensi yang dapat digunakan untuk pasien terduga penyakit ginjal kronis berdasarkan faktor risiko yang dimiliki.

Tabel 3. Tabel pemelihan pemeriksaan diagnostic dan terapi berdasarkan risiko yang dimiliki pasien

Disease entity	Diagnostic test	Therapeutic interventions
<b>Genetic cause of CKD</b>		
Polycystic kidney disease	<ul style="list-style-type: none"> <li>Perform echography or MRI to detect cysts</li> <li>Genetic testing using next generation and Sanger sequencing</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tolvaptan (vasopressin V2 receptor antagonist that benefits selected patients)</li> </ul>
Alport syndrome	<ul style="list-style-type: none"> <li>Genetic testing for collagen mutations</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ACEi to reduce filtration pressure in remnant nephrons</li> </ul>
Fabry disease	<ul style="list-style-type: none"> <li>Measure serum <math>\alpha</math>-galactosidase activity</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>\alpha</math>-Galactosidase A replacement therapy</li> </ul>
Primary hyperoxaluria	<ul style="list-style-type: none"> <li>Perform echography to detect nephrocalcinosis</li> <li>Measure urinary oxalate levels</li> <li>Genetic testing for mutations in genes encoding serine-pyruvate aminotransferase, glyoxylate reductase/hydroxypyruvate reductase and dihydrodipicolinate synthase-like protein</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Increase fluid intake</li> <li>Supplementation with potassium citrate, magnesium oxide pyridoxine and orthophosphate</li> <li>Oxalate-reduced diet</li> <li>Liver transplantation</li> </ul>
Cystinosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>Measure leukocyte cystine levels</li> <li>Slit lamp exam of the eyes</li> <li>Genetic testing for mutations in cystinosis (CTNS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cysteamine substitution</li> </ul>
Coenzyme Q <sub>10</sub> -related gene mutations causing FSGS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Genetic testing for mutations in genes encoding AarF domain containing kinase 4, coenzyme Q<sub>2</sub>, coenzyme Q<sub>8</sub> and decaprenyl diphosphate synthase subunit 2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Coenzyme Q<sub>10</sub> replacement therapy</li> </ul>
C3 glomerulonephritis	<ul style="list-style-type: none"> <li>Perform kidney biopsy</li> <li>Specific complement tests</li> <li>Genetic testing for complement-related genes alterations</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Plasma exchange or blood transfusion</li> <li>Rituximab or eculizumab (depending on specific cause)</li> </ul>

<b>Immune-related cause of CKD</b>		
Acute or subacute immune complex glomerulonephritis	<ul style="list-style-type: none"> <li>Measure antibodies against nuclear autoantigens or ANCAs, such as those against proteinase 3 or myeloperoxidase</li> <li>Measure C3 and C4 serum levels</li> <li>Assess urinary sediment</li> <li>Perform kidney biopsy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Immunosuppressive drugs and plasma exchange (in certain settings)</li> </ul>
Renal vasculitis	<ul style="list-style-type: none"> <li>Measure ANCAs</li> <li>Assess urinary sediment</li> <li>Perform kidney biopsy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Immunosuppressive drugs and plasma exchange (in certain settings)</li> </ul>
Systemic lupus erythematosus	<ul style="list-style-type: none"> <li>Measure anti-nuclear antibodies and anti-dsDNA antibodies</li> <li>Measure C3 and C4 serum levels</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Steroids</li> <li>Chloroquine</li> <li>Immunosuppressive and immunomodulatory drugs</li> </ul>
<b>Vascular cause of CKD</b>		
Recent-onset renal artery stenosis (fibromuscular or vasculitic)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Angiography of the renal arteries</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Surgical revascularization or catheter-based angioplasty</li> </ul>
<b>Metabolic cause of CKD</b>		
Diabetic kidney disease	<ul style="list-style-type: none"> <li>Measure blood glucose and albuminuria levels</li> <li>Perform kidney biopsy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Antidiabetic drugs</li> <li>SGLT2 blockade and RAS inhibitors</li> </ul>
Chronic urate nephropathy	<ul style="list-style-type: none"> <li>Confirm clinical diagnosis of tophaceous gout</li> <li>Measure serum uric acid levels</li> <li>Perform kidney biopsy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Purine-reduced diet</li> <li>Uricosuric drugs, xanthine oxidase inhibitors or rasburicase</li> </ul>
<b>Toxic cause of CKD</b>		
Toxic nephropathies (caused by, for example, lead, aristolochic acid or phenacetin)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Take medical history</li> <li>Measure specific toxin levels</li> <li>Perform kidney biopsy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Abandon toxin exposure</li> </ul>

<b>Infectious cause of CKD</b>		
Bacterial pyelonephritis	<ul style="list-style-type: none"> <li>Assess urine culture</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Increased fluid intake</li> <li>Antibiotics</li> </ul>
Viral nephropathies	<ul style="list-style-type: none"> <li>Serological test for virus</li> <li>Measurement of CD4<sup>+</sup> T cell counts and viral RNA/DNA copies (in those with HIV)</li> <li>Perform kidney biopsy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Antiviral therapy</li> </ul>

Disease entity	Diagnostic test	Therapeutic interventions
<b>Malignant cause of CKD</b>		
Multiple myeloma*	<ul style="list-style-type: none"> <li>Measure serum or urinary free light chains</li> <li>Serum or urinary immunofixation assessment</li> <li>Measure serum albumin levels, serum phosphorous levels, total protein serum levels and serum albumin-to-globulin ratio</li> <li>Perform bone marrow aspirate</li> <li>Perform kidney biopsy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Myeloma-directed chemotherapy</li> <li>Myelosuppressive therapy</li> <li>Stem cell transplantation</li> </ul>
<b>Mechanical cause of CKD</b>		
Obstructive nephropathy	<ul style="list-style-type: none"> <li>Perform kidney imaging (echography)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Relieve obstruction</li> </ul>

\*Treatment for multiple myeloma can also be a toxic cause of CKD. ACE, angiotensin converting enzyme inhibitors; ANCA, anti-neutrophil cytoplasmic antibody; C3, complement 3; CKD, chronic kidney disease; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; RAS, renin-angiotensin system; SGLT2, sodium/glucose cotransporter 2.

## h. Stadium

KDIGO mengklasifikasi penyakit ginjal kronis berdasarkan tingkat keparahannya. Tingkat keparahan penyakit ginjal kronis dinilai melalui laju filtrasi glomerulus (GFR); baik diperkirakan (eGFR) atau diukur (mGFR), dan tingkat albuminuria seperti gambar di bawah ini. (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group., 2013).

		Persistent albuminuria categories			
		A1 Normal to mildly increased <30 mg/g <3 mg/mmol	A2 Moderately increased 30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	A3 Severely increased >300 mg/g >30 mg/mmol	
GFR categories (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	G1 Normal or high	>90	Low risk	Moderately increased risk	High risk
	G2 Mildly decreased	60-89	Low risk	Moderately increased risk	High risk
	G3a Mildly to moderately decreased	45-59	Moderately increased risk	High risk	Very high risk
	G3b Moderately to severely decreased	30-44	High risk	Very high risk	Very high risk
	G4 Severely decreased	15-29	Very high risk	Very high risk	Very high risk
G5 Kidney failure	<15	Very high risk	Very high risk	Very high risk	

Gambar 5 Klasifikasi Stadium KDIGO

GFR dan albuminuria digunakan untuk mengklasifikasikan CKD karena GFR dapat menggambarkan secara jelas fungsi ekskresi ginjal dan albuminuria merupakan indikator disfungsi sawar ginjal (cedera glomerulus). Keduanya merupakan prediktor yang dapat diandalkan untuk menilai penyakit ginjal kronis. (Romagnani et al., 2017)

## 2. Dialisis

Dialisis (sering juga disebut sebagai cuci darah) adalah suatu proses pembuangan limbah dan air ekstra dari darah. Dialisis merupakan pengganti fungsi ginjal buatan, yang terutama digunakan pada kasus gagal ginjal. Dialisis tidak dapat sepenuhnya menghilangkan fungsi ginjal yang hilang, tetapi, sampai batas tertentu, mengelola aktivitasnya dengan cara difusi dan ultrafiltrasi. (Lee, 2017; Vadakedath dan Kandi, 2017)

Dialisis diindikasikan pada pasien gagal ginjal kronis dengan laju filtrasi glomerulus berada di bawah 15 ml/menit/ 1,73m<sup>2</sup>. Dialisis dilakukan untuk menghilangkan akumulasi toksin dari tubuh yang dapat

meningkatkan stress oksidatif, karena ketidakseimbangan antara produksi berlebih spesies oksigen reaktif atau racun dan berkurangnya mekanisme pertahanan tubuh. (Vadakedath dan Kandi, 2017)

Untuk menjalani dialisis, pasien harus memiliki salah satu kriteria di bawah ini, yaitu : (Stegmayr, 2017; Vadakedath dan Kandi, 2017)

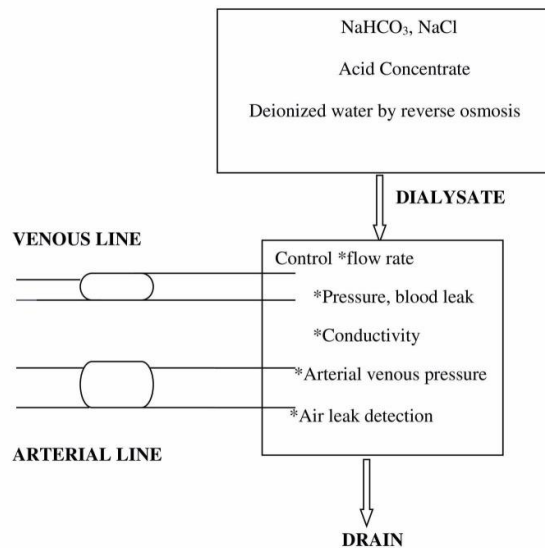
- Mengalami sindrom uremik,
- Mengalami hiperkalemia,
- Mengalami ekspansi volume ekstraseluler,
- Asidosis,
- Tidak respon terhadap terapi medis,
- eGFR < 15 ml/menit/ 1,73m<sup>2</sup>
- Diatesis perdarahan (kerentanan terhadap perdarahan akibat defek koagulasi)

Terdapat dua jenis prosedur dialisis, yaitu (1) hemodialisis (menggunakan mesin / alat seperti ginjal buatan) dan (2) dialisis peritoneal (menggunakan membran peritoneal sebagai filter). Dialisis peritoneal direkomendasikan untuk pasien yang lebih muda karena fleksibilitasnya dan dapat dilakukan di rumah. Hemodialisis dilakukan untuk pasien yang tidak memiliki fungsi ginjal residual. (Stegmayr, 2017)

Dalam hemodialisis, limbah dan kelebihan air dihilangkan dengan menggunakan filter eksternal yang disebut *dialyzer*, yang berisi membran semipermeable. Pemisahan limbah dilakukan dengan menciptakan gradien aliran arus berlawanan, di mana aliran darah berada dalam satu arah dan cairan *dialyzer* berada di arah yang berlawanan. Dialisis peritoneum menggunakan peritoneum sebagai membran semipermeabel alami dan menghilangkan limbah dan air ke dalam dialisat (bahan atau cairan yang melewati membran dialisis). (Stegmayr, 2017)

Prinsip dasar yang terlibat dalam dialisis adalah pergerakan atau difusi partikel terlarut melintasi membran semipermeabel (difusi). Produk limbah metabolik, seperti urea dan kreatinin, berdifusi ke bawah gradien konsentrasi dari sirkulasi ke dalam dialisat (natrium bikarbonat

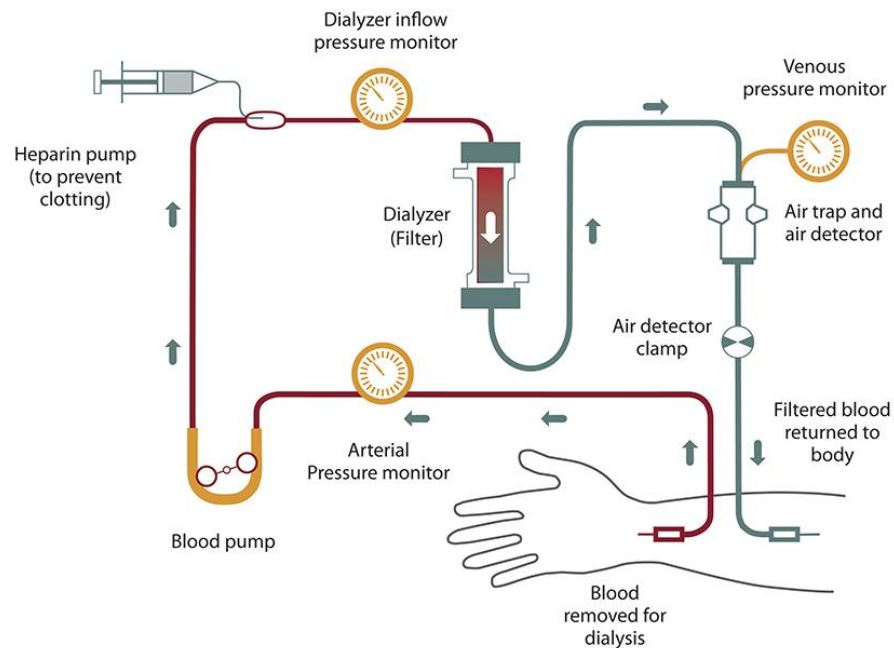
( $\text{NaHCO}_3$ ), natrium klorida ( $\text{NaCl}$ ), konsentrat asam, dan air deionisasi). Selama difusi mereka ke dalam dialisat, ukuran partikel, pada gilirannya, menentukan laju difusi melintasi membran. Semakin besar ukuran partikel terlarut, semakin lambat laju difusi melintasi membran. Di sini, arteri yang membawa darah beroksigen dari jantung terhubung ke vena yang membentuk *shunt* arteriovenosa, yang membuat vena kuat (dengan membentuk otot di sekitarnya seperti arteri) cukup untuk ditusuk berkali-kali; tekanannya juga dipantau selama proses dialisis. Representasi diagram *dialyzer* ditunjukkan pada Gambar 6. (Stegmayr, 2017)



Gambar 6. Mekanisme dialisis

Hemodialisis merupakan salah satu pilihan dialisis yang paling sering digunakan, yang pada prosesnya darah diangkut keluar dari tubuh melalui tabung dan dibersihkan di dalam mesin menggunakan cairan dialisis. Hemodialisis dapat dilakukan beragam, mulai dari 1-3 kali per minggu, dengan durasi 4-5 jam. Hemodialisis biasanya dilakukan di pusat dialisis, namun pada beberapa negara maju hemodialisis dapat dilakukan di rumah. (InformedHealth.org., 2018)



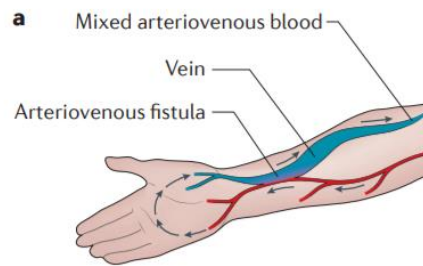


Gambar 7. Proses hemodialisis

Untuk menjalankan hemodialisis maka perlu dilakukan operasi minor untuk membuat akses vascular, yaitu suatu jalur yang akan menghubungkan pasien dengan mesin dialyzer. Terdapat tiga jenis akses vascular, yaitu:

- Fistula arteriovenosa (AV)

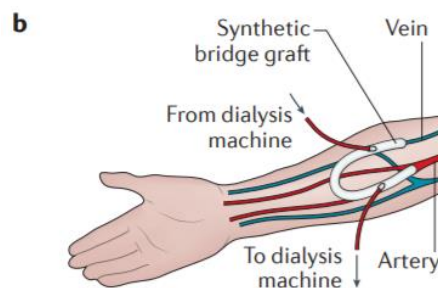
Jenis akses jangka panjang terbaik adalah fistula AV. Fistula AV memiliki diameter besar yang memungkinkan darah pasien mengalir keluar dan kembali ke tubuh Anda dengan cepat. Tujuannya adalah untuk memungkinkan aliran darah tinggi sehingga jumlah darah terbesar dapat melewati *dialyzer*. Selain itu, fistula AV juga memiliki tingkat infeksi dan pembekuan darah minimal. (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK), 2018)



Gambar 8. Fistula arteriovenosa (AV)

- *Graft* arteriovenosa

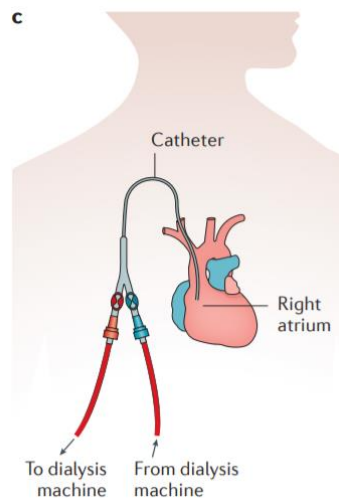
Bila pasien memiliki kontraindikasi penggunaan fistula AV, maka dapat dilakukan pemasangan *graft* AV. Untuk membuat *graft* AV, ahli bedah menggunakan tabung buatan untuk menghubungkan arteri ke vena. Namun, masalah dengan infeksi dan pembekuan darah dapat terjadi pada metode ini. Gumpalan darah yang berulang dapat menghalangi aliran darah melalui *graft* dan menyulitkan atau menghambat dialisis. (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK)., 2018)



Gambar 9. Graft arteriovenosa (AV)

- Kateter

Kateter biasanya digunakan apabila harus dilakukan hemodialisis segera dan tidak ada waktu yang cukup untuk melakukan operasi akses vaskular. Kateter dapat diletakkan pada leher, dada, atau kaki di dekat pangkal paha sebagai akses sementara. (Basri dan Patrianef, 2017)



Gambar 10. Kateter

### 3. *Double Lumen Catheter (DLC)*

*Double lumen catheter (DLC)* merupakan salah satu rute akses hemodialisis untuk jangka waktu sementara. *DLC* pertama kali ditemukan pada tahun 1987, merupakan sebuah kateter yang bersifat radio-opak, terbuat dari *silicon* atau *polyurethane*. Terdapat beberapa komplikasi terkait penggunaan *DLC* yang sering dilaporkan pada literatur yang ada, seperti infeksi, *thrombosis*, aritmia jantung, *entrapped guide wire*, dan malposisi. (Chen et al., 2019)

### 4. *Catheter Related Bloodstream Infection (CRBSI)*

*Catheter Bloodstream Related Infection (CRBSI)* merupakan salah satu komplikasi yang terbanyak ditemukan pada penggunaan *DLC*. *CRBSI* merupakan bakteremia yang terkait dengan pemasangan kateter intravena. *CRBSI* memiliki insiden 1.1 hingga 5.5 kasus per 1000 kateter per hari disertai dengan peningkatan morbiditas, rawat inap, bahkan kematian. Berdasarkan penelitian empiris, diketahui bahwa *CRBSI* disebabkan oleh bakteri gram positif, yaitu *Staphylococcus aureus* yang mencakup 40 – 80% kasus yang telah dilaporkan (Miller et al., 2016). Di Indonesia, angka

kejadian *CRBSI* mencapai 2,1 – 30,2 kasus per 1000 hari penggunaan kateter vena sentral (Bangun et al., 2016).

Infeksi paling sering muncul dari pemasangan *double lumen catheter*. Patogen yang masuk melalui kateter menyebar ke permukaan bagian dalam kateter, di mana mereka dapat membentuk biofilm yang melekat. Dengan masuknya infus melalui kateter, patogen diangkut ke sirkulasi. Ini dapat menjadi lebih rumit dengan pembentukan *trombosis* terkait kateter, di mana patogen dapat menyebabkan infeksi *thrombus*. (Bond et al., 2020).

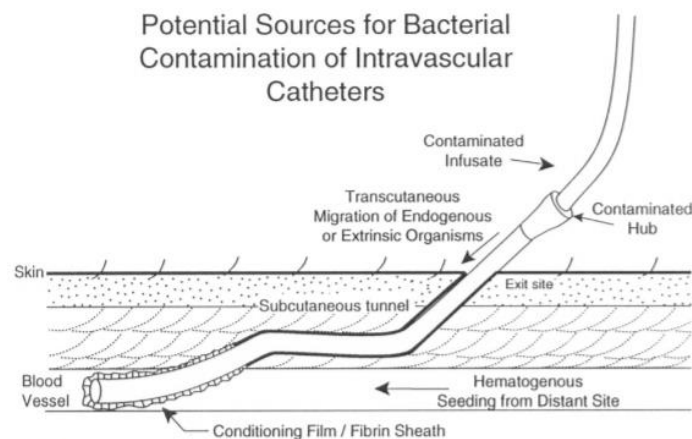


Fig. 4. Pathogenesis of CRBSI. Microbes gain access to the catheter by the following routes: external/dermal surface from transcutaneous migration and internal/luminal surface from contamination of the catheter hub, contamination of the infusate, and hematogenous seeding. (From Rupp ME. Infections of intravascular catheters. In: Crossley KB, Archer GL, editors. The staphylococci in human disease. New York: Churchill Livingstone; 1997. p. 381; with permission.)

Gambar 11. Patogenesis CRBSI

Manifestasi klinis yang ditemukan pada pasien yang mengalami *CRBSI* biasanya berupa demam atau meriang, di mana terdapat 60 – 80% pasien memiliki hasil kultur darah yang positif. Manifestasi klinis lain yang mungkin ditemukan ialah ketidakstabilan hemodinamik, perubahan status mental, disfungsi kateter, hipotermia, mual/muntah, dan malaise. (Miller et al., 2016).

Definisi klinis *CRBSI* ialah infeksi yang ditemukan setelah mengeksklusi sumber infeksi lain yang melalui pemeriksaan pasien dan

peninjauan catatan pasien, dan temuan kultur ujung kateter positif (jika tersedia) dengan organisme yang sama seperti yang terlihat pada kultur darah pasien. Terdapat beberapa definisi klinis yang umum digunakan dan diterima dalam literatur, yaitu : (Miller et al., 2016)

- Menurut KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative)
  - (a) Definitif; apabila ditemukan organisme yang sama pada hasil kultur semikuantitatif ujung kateter tip ( $> 15$  CFU/segmen kateter) dan kultur darah pasien dengan gejala tanpa disertai adanya infeksi di daerah lainnya.
  - (b) *Probable*; apabila hasil kultur darah terkonfirmasi infeksi, tetapi ujung kateter tidak (atau ujung kateter positif, tetapi darah tidak), pada pasien dengan gejala tanpa sumber infeksi yang jelas lainnya.
  - (c) *Possible*; apabila tidak ditemukan hasil kultur darah yang positif pada pasien dengan gejala tanpa sumber infeksi yang jelas lainnya.
- Menurut CDC (Centers for Disease Control and Prevention)
  - (a) Manifestasi klinis dan setidaknya 1 BC positif dari vena perifer dan tidak ada sumber lain yang jelas, dengan kultur semikuantitatif positif ( $> 15$  CFU / kateter) atau kuantitatif ( $> 103$  CFU / kateter), di mana organisme yang sama (spesies dan antibiogram) diisolasi dari segmen kateter dan sampel darah tepi;
  - (b) Biakan kuantitatif simultan sampel darah dengan rasio  $\geq 3: 1$  (kateter vs perifer);
  - (c) Perbedaan periode kultur kateter versus positifitas BC perifer 2 jam;

**ATAU**

  - (d) Isolasi organisme yang sama dari segmen kultur semikuantitatif atau kuantitatif dan dari darah (vena perifer) pasien dengan gejala BSI yang menyertainya dan tidak ada sumber infeksi lain yang jelas.

- Menurut IDSA (Infectious Diseases Society of America)
  - (a) Bakteremia / fungemia pada pasien dengan kateter intravaskular dengan setidaknya 1 SM positif dan dengan manifestasi klinis infeksi (yaitu, demam, menggigil, dan / atau hipotensi) dan tidak ada sumber jelas untuk BSI kecuali kateter

**DAN**

Salah satu dari yang berikut harus ada:

- (b) Semikuantitatif positif ( $> 15$  CFU / segmen kateter) atau kuantitatif ( $> 10^3$  CFU / segmen kateter) di mana organisme yang sama (spesies dan antibiogram) diisolasi dari segmen kateter dan darah tepi.
  - (c) BC kuantitatif simultan dengan kateter rasio  $> 5: 1$  versus perifer.
  - (d) Periode waktu diferensial kultur kateter versus positifitas BC perifer  $> 2$  jam.
- Menurut National Workshop on Diagnostic Methods in Clinical Microbiology XII  
Yaitu menggunakan metode kultur darah kualitatif, bila ditemukan pertumbuhan kuman apa saja yang diambil dari satu atau lebih dari kultur darah vena sentral kateter memiliki sensitifitas 87% dan spesifitas 83%, namun tetap harus dipastikan tidak ada sumber infeksi yang lain.

**5. Terapi Heparin Lock**

Terapi *heparin lock* adalah salah satu pilihan terapi yang digunakan untuk mencegah kolonisasi bakteri pada kateter serta mencegah adanya disfungsi kateter. (Gajee, 2017; Golestaneh dan Mokrzycki, 2018; Miller et al., 2016) *Heparin lock* mulai digunakan pada tahun 1970 yang saat itu digunakan sebagai alternatif dari infus heparin terus menerus untuk menjaga patensi kanula. Pada saat itu, *heparin lock* 1 ml (10 U/mL) telah direkomendasikan setelah setiap injeksi IV obat atau setiap 8 jam. (Goosens et al., 2015)

Heparin memiliki waktu paruh 1-2 jam. Mengingat waktu paruh yang singkat, *lock* kateter setiap 6-8 jam akan tetap aman bagi pasien. Beberapa institusi menggunakan pedoman praktis untuk tidak melebihi 2000 unit per 24 jam. Dosis tunggal 900 unit adalah sekitar 16% dari bolus heparin yang diperlukan untuk antikoagulan akut pada pasien dengan berat badan 70 kg. (Goosens et al., 2015)

Sebuah RCT (n=75) dan sebuah studi observasi (tinjauan retrospektif dari data yang dikumpulkan secara prospektif (n=223) membandingkan konsentrasi heparin yang berbeda. RCT membandingkan 5000 U/mL dengan 2500 U/mL dan melaporkan hasilnya dalam 24 jam pemakaian. Studi observasi membandingkan 3 *heparin lock* yang berbeda (5000, 1000 dan 500 U/mL) setelah insersi kateter dua lumen dengan *follow up* hingga 30 hari. Dalam RCT, tidak ada episode *thrombosis* dalam waktu 24 jam di kedua kelompok. Studi observasi tidak menemukan perbedaan yang signifikan antara konsentrasi heparin dalam 2 sampai 30 hari kelangsungan hidup bebas infeksi terkait kateter dua lumen, perdarahan atau kejadian aliran darah kurang dari 250mL/menit (Lok et Al., 2020)

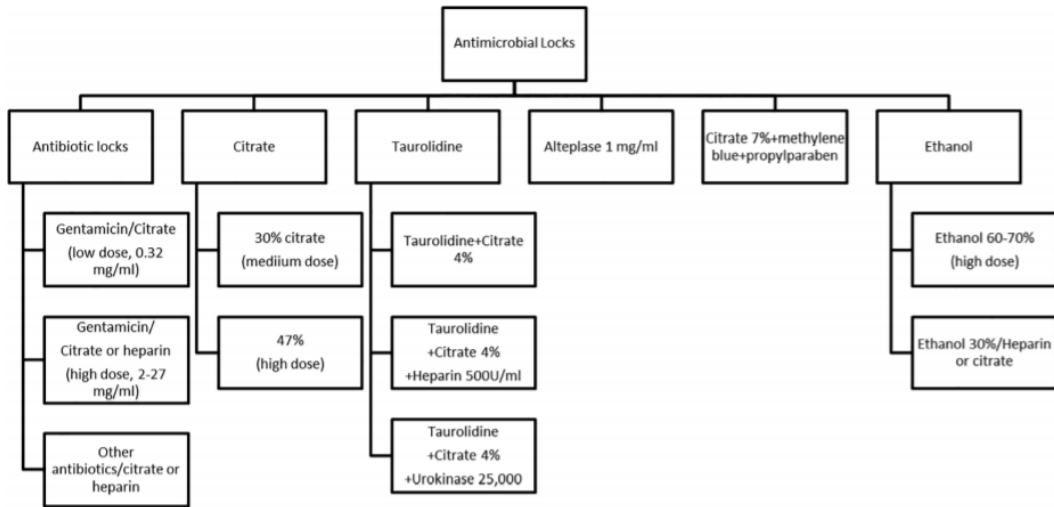
## **6. Terapi *Gentamicin Lock***

Antibiotik gentamicin dipilih sebagai profilaksis infeksi terkait dengan tingkat harga yang relatif lebih murah dan cara pemberian yang relatif lebih mudah serta bukti penelitian yang menunjukkan hasil yang baik dalam penggunaan antibiotik gentamicin. Dalam, percobaan prospektif acak dari pemberian antibiotik yang berisi 5 mg/ml gentamicin dan 5000 IU heparin/ml dalam saline, terdapat 0,3 kejadian infeksi per 1.000 pasien/hari yang mengalami infeksi pada *double lumen catheter* dengan gentamicin dan heparin serta 4 kejadian infeksi per 1.000 pasien/hari dengan heparin saja. (Fluck et al., 2006)

Semua dengan kadar gentamicin serum adalah < 0,2 mg/L selama penelitian. Dalam data *follow-up* selama 1 tahun penelitian ini, dilaporkan, infeksi *double lumen catheter* tetap rendah selama penelitian (0,12 infeksi per 1.000 kateter/hari), dan tidak didapatkan terjadinya ototoksisitas,

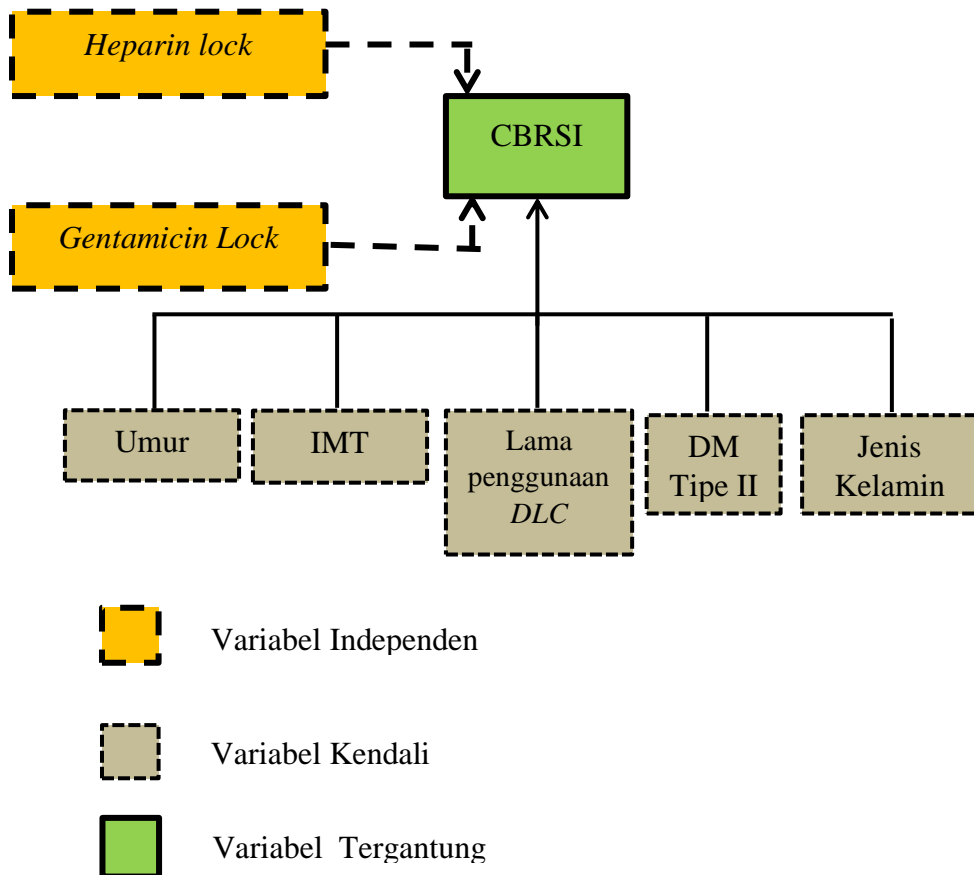
masalah pada kelarutan, atau efek samping lain yang dilaporkan; di samping itu, tidak didapatkan bukti terjadinya perkembangan organisme yang resisten. Dua kelompok lain melaporkan tidak ada masalah dengan kelarutan atau efek samping dalam jangka pendek (3 bulan dan 6 bulan) studi dengan gentamicin dan heparin. Gentamicin bersifat toksik bagi *Staphylococcus* pada kadar yang tinggi, yang diam di dalam *double lumen catheter*. Dari PERNEFRI sendiri, belum merupakan suatu standar operasional pemberian injeksi antibiotik secara intraluminal pada penderita hemodialisis kronik yang menggunakan *double lumen catheter* sebagai akses vaskular sementara.





Gambar 12. Antimikrobia Lock

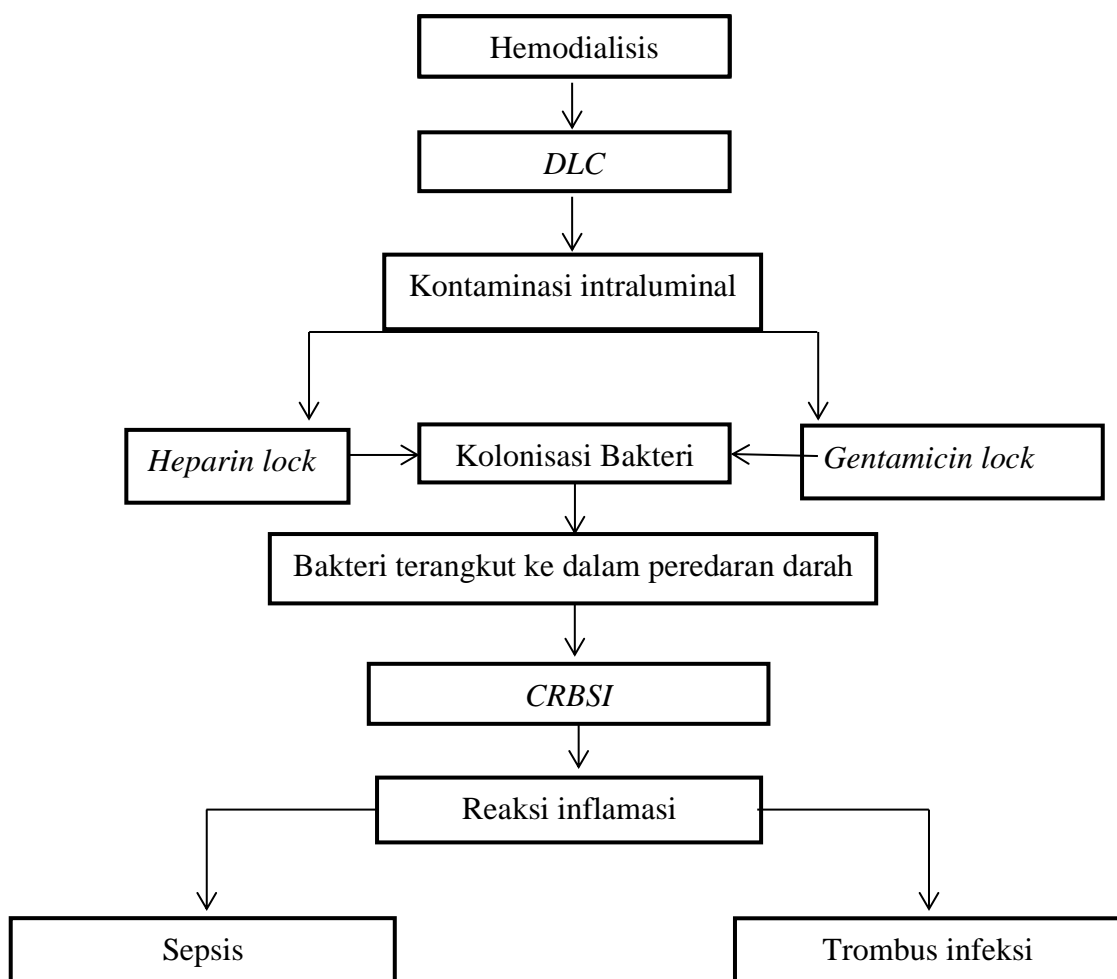
**B. Kerangka Konseptual**



Penjelasan :

*CRBSI* merupakan variable tergantung pada penelitian ini karena hasilnya bergantung pada kolonisasi bakteri pada kateter (variable antara) yang nantinya akan dipengaruhi oleh pemberian *heparin lock* dan *gentamicin lock* (variable bebas). Ada pun beberapa faktor yang dapat mempengaruhi (variable kendali), termasuk : Usia, di mana pasien berusia muda memiliki risiko *CRBSI* lebih besar dibanding usia lansia, pasien obesitas memiliki risiko *CRBSI* lebih besar, semakin lama *DLC* digunakan maka risiko *CRBSI* lebih besar, pasien DM Tipe 2 memiliki risiko lebih besar untuk mengalami *CRBSI*

### C. Kerangka Teori



#### **D. Hipotesis**

Terdapat perbedaan kejadian *CRBSI* pada pasien gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisis menggunakan *DLC* jangka pendek dengan pemberian *heparin lock* dan *gentamicin lock*.