

KARYA AKHIR

**EFEK PEMBERIAN HEPARIN LOCK DAN ANTIBIOTIK
TOPIKAL 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 Topical Antibiotic on Catheter Related
Bloodstream Infection (CRBSI) events in Chronic Kidney Disease with
Short Term Double Lumen Catheter patients*

Hery Siswanto
C104216209

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 ANTIBIOTIK
TOPIKAL 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 Topical Antibiotic on Catheter Related
Bloodstream Infection (CRBSI) events in Chronic Kidney Disease with
Short Term Double Lumen Catheher patients*

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis Bedah

Program Studi Ilmu Bedah

Disusun dan diajukan oleh

HERY SISWANTO

C104216209

Kepada

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

Pernyataan Keaslian Karya Akhir

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Hery Siswanto

Nomor Induk Mahasiswa : **C104216209**

Program Studi : Ilmu Bedah

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 20 Desember 2021

Yang Menyatakan,



Hery Siswanto

LEMBAR PENGESAHAN KARYA TESIS

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

Disusun dan diajukan oleh

Hery Siswanto
C104216209

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 24 Desember 2021
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

Dekan Fakultas Kedokteran


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


Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.MedEd
NIP. 19661231 199503 1 009



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 Juli 2016. Saya tidak lupa mengucapkan terima kasih kepada seluruh staf Departemen Ilmu Bedah Universitas Hasanuddin, terutama 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 Surgeon The King Of Doctor Residen Bedah Periode Januari 2017 yang tanpa henti memotivasi dan mengingatkan untuk pantang menyerah dalam menyusun dan menyelesaikan karya akhir ini. Terima kasih saudara-saudaraku! Terima kasih untuk Faruk,Albert yang sudah berkerja sama dan memberikan

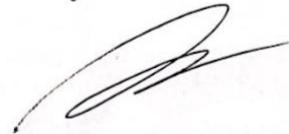
dukungan dalam penelitian ini, sehingga penelitian ini dapat berjalan dengan lancar. Terima kasih atas dukungan dan bantuan dari segenap Residen Bedah Universitas Hasanuddin.

Saya mengucapkan terima kasih secara khusus untuk Istriku Lyra Irawati, Ibunda Nismatri, Anakku Qienar Shakila Siswanto serta keluarga besar Ambon dan Malang yang senantiasa mendoakan saya, memberikan motivasi untuk menyelesaikan karya akhir ini, serta mencerahkan hari-hari jemu selama penelitian dan penyusunan karya akhir ini. I love you all!

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, 20 Desember 2021
Yang Menyatakan,



Hery Siswanto

ABSTRAK

HERY SISWANTO. *Efek Pemberian Heparin Lock dan Antibiotik Topikal pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik yang Terpasang Kateter Dobel Lumen Jangka Pendek dengan Kejadian Catheter Related Bloodstream Infection (CRBSI)* (dibimbing oleh Muhammad Nuralim Mallapasi, Mulawardi, Jayarasti Kusumanegara, dan Burhanuddin Bahar).

Penelitian ini bertujuan meneliti pengaruh pemberian *heparin lock* dan antibiotik topikal terhadap kejadian CRBSI pada pasien PGK yang menggunakan DLC.

Penelitian ini menggunakan desain *randomized pre-postcontrolled* yang dilakukan pada pasien hemodialisis dewasa rutin. Pasien dibagi secara seimbang menjadi dua kelompok karena di samping protokol standar, kelompok pertama diberikan terapi kombinasi *heparin lock* (heparin 20 mg/ml yang didiamkan dalam DLC selama empat jam) dan krim mupirosin 5% pada area keluar DLC, sedangkan kelompok kedua hanya diberikan terapi tunggal *heparin lock*. Diagnosis CRBSI ditegakkan berdasarkan kriteria *Interfectious Diseases Society of America*. Analisis data numerik dilakukan dengan uji-T dan uji Mann Whitney U. Data kategorikal diuji dengan uji *chi-Square*. Dikatakan signifikan jika nilai $p < 0,05$.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari 40 subjek (20 pria dan 20 wanita) yang berpartisipasi dalam penelitian ini, 62,5% berusia antara 41—60 tahun. Kejadian CRBSI ditemukan pada sepuluh pasien (25%) dengan insidensi lebih banyak pada kelompok terapi tunggal (8 kasus, $p < 0,05$). Kelompok terapi tunggal juga lebih cepat mengalami CRBSI dengan *hazard ratio* (HR) sebesar 7,61.

Kata kunci: *heparin lock*, antibiotik topikal, CRBSI



ABSTRACT

HERY SISWANTO. *The Effect of Heparin Lock and Topical Antibiotic on Catheter Related Bloodstream Infection (CRBSI) Events in Chronic Kidney Disease with Short Term Double Lumen Catheter Patients* (supervised by Muhammad Nuralim Mallapasi, Mulawardi, Jayarasti Kusumanegara, and Burhanuddin Bahar)

The aim of this study is to investigate the effect of heparin lock and topic antibiotics on the occurrence of CRBSI in CKD patients using DLC.

This randomized pre-post-controlled design study was conducted in adult patients undergoing routine hemodialysis. The patients were divided equally into two groups, in which in addition to the standard protocol, the first group was given a combination therapy of heparin lock (20 mg/ml heparin left in DLC for 4 hours) and mupirocin 5% cream at the DLC exit area, while the second group was only given single heparin lock. The diagnosis of CRBSI was made based on the infectious Diseases Society of American criteria. Numerical data analysis was carried out by using T test and Mann Whitney U test. Categorical data was analysed using chi-square test. A p value of <0.05 was considered significant.

The results indicate that out of 40 subjects (20 men and 20 women) who participated in this study, 62.5% ranges from 41 to 60 years old. The occurrence of CRBSI is found in 10 patients (25%) with a higher occurrence in the single therapy group (8 cases, $p<0.05$). The single therapy group is also found to experience CRBSI faster with a Hazard Ratio (HR) of 7.61.

Keywords: heparin lock, topical antibiotic, CRBSI



DAFTAR ISI

Halaman Judul	i
Pernyataan Keaslian Karya Akhir	ii
Lembar Pengesahan Tesis	iii
Kata Pengantar	iv
Abstrak	vi
Abstract	vii
Daftar Isi	viii
Bab I Pendahuluan	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.3.1 Tujuan Umum	5
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4 Manfaat Penelitian	6
Bab II Tinjauan Pustaka	7
2.1 Telaah Pustaka	7
2.1.1 Trauma Anus	7
2.1.2 Penyembuhan Luka	10
2.1.2.1 Hemostasis dan Inflamasi	12
2.1.2.2 Proliferasi	13
2.1.2.3 <i>Remodeling</i> atau <i>Maturasi</i>	14
2.1.3 Penyembuhan Luka Saluran Cerna	14
2.1.4 Faktor Pertumbuhan dan bFGF	18
2.1.5 Sel Punca atau <i>Stem cell</i>	22
2.1.6 SVF dan ASC	24
2.1.7 PRP	26
2.1.8 Kombinasi SVF dan PRP	27
2.2 Kerangka Teori	28
2.3 Kerangka Konsep	29
2.4 Variabel Penelitian	29
2.5 Hipotesis Penelitian	29
Bab III Metode Penelitian	30
3.1 Rancangan Penelitian	30
3.2 Lokasi dan Waktu Penelitian	30
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian	30
3.3.1 Metode Penarikan Sampel	31
3.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	32
3.4.1 Kriteria Inklusi	32
3.4.2 Kriteria Eksklusi	32
3.5 Definisi Operasional	32
3.6 Instrumen Pengambilan Sampel	34
3.7 Metode Penelitian	34

3.8	Alur Penelitian	35
3.8.1	Persiapan	36
3.8.2	Preparasi SVF dan ASC	37
3.8.3	Preparasi PRP	38
3.8.4	Preparasi Kombinasi SVF and PRP	39
3.8.5	Model Trauma Anus Pada Tikus Wistar	39
3.8.6	Pengorbanan/ (<i>Sacrifice</i>) Tikus	40
3.8.7	Pemeriksaan ELISA	41
3.9	Analisis Data	44
3.10	Etika Penelitian	44
Bab IV	Hasil dan Pembahasan	45
4.1	Hasil	45
4.2	Pembahasan	49
4.3	Kekuatan dan Kelemahan	54
4.3.1	Kekuatan	54
4.3.2	Kelemahan	54
Bab V	Kesimpulan dan Saran	55
5.1	Kesimpulan	55
5.2	Saran	55
	Daftar Pustaka	56
	Daftar Tabel	x
	Daftar Gambar	xi
	Daftar Lampiran	xii
	Daftar Singkatan	xiii

DAFTAR TABEL

<u>Tabel 1. Faktor risiko penyakit ginjal kronis</u>	15
<u>Tabel 2. Tatalaksana terapi komplikasi gagal ginjal kronis(Romagnani et al., 2017)</u>	18
<u>Tabel 3. Tabel pemelihan pemeriksaan diagnostik dan terapi berdasarkan risiko yang dimiliki pasien</u>	19

DAFTAR GAMBAR

<u>Gambar 1 Perubahan GFR berdasarkan usia pasien</u>	9
<u>Gambar 2 Proses terjadinya hipertrofi nefron</u>	11
<u>Gambar 3. Proses pembentukan fibrosis interstisial</u>	12
<u>Gambar 4. Faktor predisposisi yang berperan dalam patogenesis PGK</u>	14
<u>Gambar 5 Klasifikasi Stadium KDIGO</u>	20
<u>Gambar 6. Mekanisme dialysis</u>	23
<u>Gambar 7. Proses hemodialisis</u>	24
<u>Gambar 8. Fistula arteriovenosa (AV)</u>	25
<u>Gambar 9. Graft arteriovenosa (AV)</u>	26
<u>Gambar 10. Kateter</u>	27
<u>Gambar 11. Patogenesis CRBI</u>	29
<u>Gambar 12. Terapi antibiotik topikal</u>	34

DAFTAR SINGKATAN

ACE-I	angiotensin-converting enzyme inhibitors
ARB	angiotensin receptor blockers
AV	Atrieriovenosa
CBRI	Catheter Related Bloodstream Infection
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CFU	Colonitation 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 Terглиkasi
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IMT	Indeks Massa Tubuh
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
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

Ginjal merupakan organ penting yang berfungsi menjaga komposisi darah dengan mencegah menumpuknya limbah dan mengendalikan keseimbangan cairan dalam tubuh, menjaga level elektrolit seperti sodium, potasium dan fosfat tetap stabil, serta memproduksi hormon dan enzim yang membantu dalam mengendalikan tekanan darah, membuat sel darah merah dan menjaga tulang tetap kuat (Depkes, 2017).

Sayangnya, penyakit ginjal kronis (PGK) kini merupakan masalah kesehatan masyarakat global dengan prevalensi dan insidens gagal ginjal yang meningkat, prognosis yang buruk dan biaya yang tinggi. Prevalensi PGK meningkat seiring meningkatnya jumlah penduduk usia lanjut dan kejadian penyakit diabetes melitus serta hipertensi (Depkes, 2017).

Hasil systematic review dan metaanalysis yang dilakukan oleh Hill et al, 2016, mendapatkan prevalensi global PGK sebesar 13,4%. Menurut hasil Global Burden of Disease tahun 2010, penyakit ginjal kronis merupakan penyebab kematian peringkat ke-27 di dunia tahun 1990 dan meningkat menjadi urutan ke-18 pada tahun 2010. Sedangkan di Indonesia, perawatan penyakit ginjal merupakan ranking kedua pembiayaan terbesar dari BPJS kesehatan setelah penyakit jantung. Hemodialisis pun bukan lagi menjadi hal yang tidak lazim dilakukan di Indonesia (Depkes, 2017).

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

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas, dapat ditarik rumusan masalah sebagai berikut: “Bagaimanakah pengaruh pemberian heparin lock dan antibiotik topikal dengan kejadian CRBSI pasien penyakit ginjal kronis yang menggunakan DLC?”

C. Tujuan Penelitian

- Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian heparin lock dan antibiotik topikal dengan kejadian CRBSI pasien penyakit ginjal kronis yang menggunakan DLC di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo

- Tujuan Khusus

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

- c. Menilai hubungan pemberian kombinasi heparin lock dan antibiotik topikal terhadap kejadian *catheter related bloodstream infection* pada pasien penyakit ginjal kronis yang menggunakan DLC di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.
- d. Menilai hubungan pemberian heparin lock terhadap kejadian *catheter related bloodstream infection* pada pasien penyakit ginjal kronis yang menggunakan DLC di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.

D. Manfaat Penelitian

Adapun manfaat penelitian ini, yaitu sebagai berikut:

- Memberikan informasi ilmiah mengenai pengaruh pemberian heparin lock dan antibiotik topikal pada kejadian CRBSI pasien penyakit ginjal kronis yang menggunakan DLC di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.
- Sebagai literatur untuk pengaplikasian pemberian heparin lock dan antibiotik topikal pada kejadian CRBSI pasien penyakit ginjal kronis yang menggunakan DLC.
- Sebagai 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 CKD jika memiliki kelainan struktur atau fungsi ginjal persisten selama > 3 bulan (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group., 2013).

b. Etiologi

Penyakit ginjal kronis dapat disebabkan oleh penyakit-penyakit kronis lainnya, seperti: diabetes melitus, 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 (ARV)(Benjamin dan Lappin, 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 sub-Sahara, prevalensi PGK konsisten dengan prevalensi sekitar 10-16%(Ene-Iordache et al., 2016; Stanifer et al., 2016).

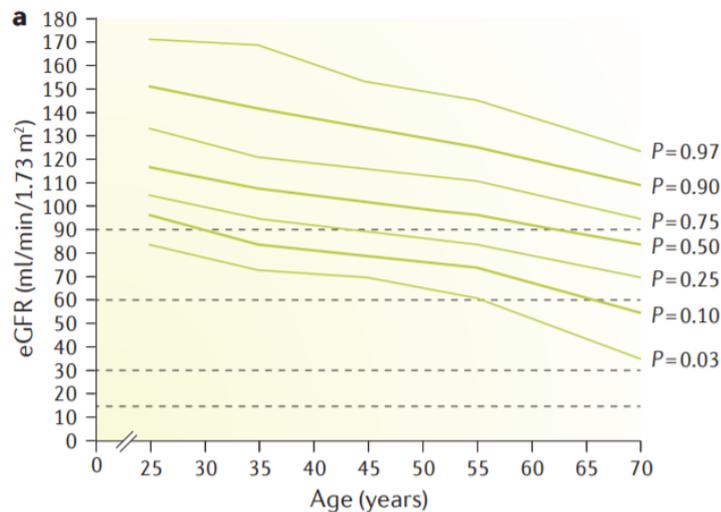
Berdasarkan literatur, diketahui bahwa prevalensi penyakit ginjal kronis lebih tinggi pada pasien berusia > 65 tahun, namun pasien dengan usia ≤ 65 tahun lebih cenderung mengalami penyakit ginjal kronis stadium akhir (*End Stage Renal Disease/ESRD*)(Hill et al., 2016). Prevalensi penyakit ginjal kronis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

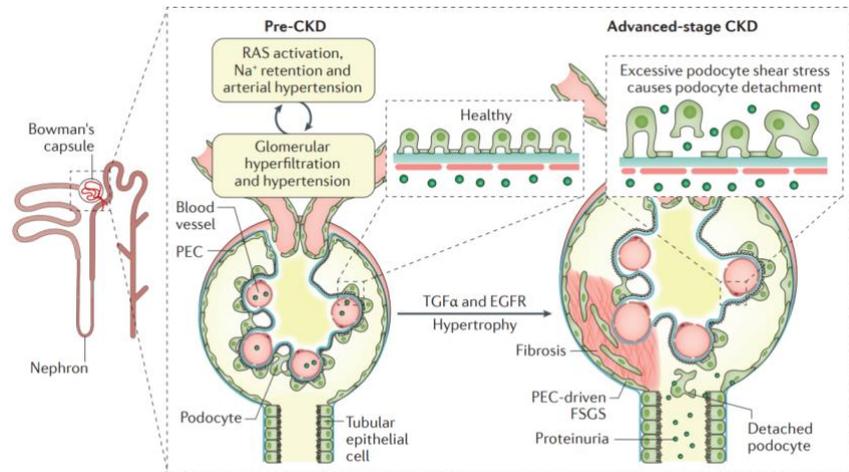
yang berat atau kombinasi trauma dan kehilangan nefron akibat penuaan dapat meningkatkan GFR (per nefron) dan menyebabkan lebih banyak lagi kerusakan nefron (Benghanem Gharbi et al., 2016).

- **Hipertrofi Nefron**

Hipertrofi nefron yang tersisa dipicu oleh peningkatan GFR (per nefron) dan tekanan filtrasi yang persisten (yaitu, hipertensi glomerulus) melintasi barrier filtrasi glomerulus, yang menyiratkan hiperfiltrasi glomerulus. Hiperfiltrasi glomerulus dan hipertensi glomerulus bersama-sama menginduksi ekspresi mengubah faktor pertumbuhan- α dan reseptor faktor pertumbuhan epitel, yang mendukung hipertrofi nefron. Selanjutnya terjadi pengurangan 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, siklus setan yang selanjutnya mengurangi jumlah nefron

dan meningkatkan GFR (single nefron) dari nefron sisa (Denic et al., 2017; Hodgins et al., 2015; Kriz dan Lemley, 2015).



Gambar 2 Proses terjadinya hipertrofi nefron

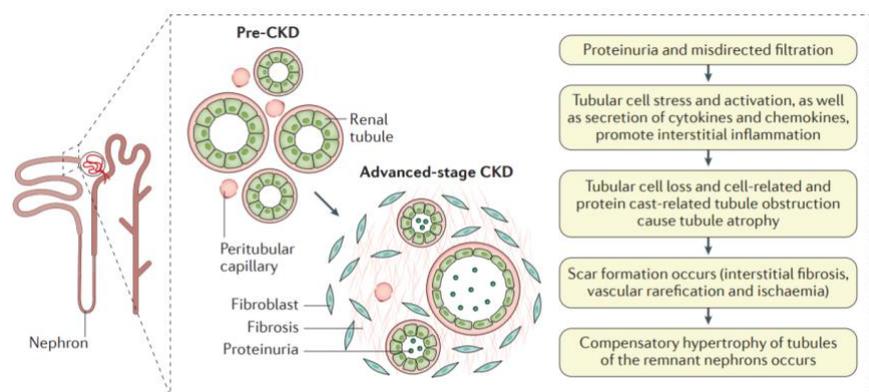
- **Gangguan Filtrasi Glomerulus**

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 (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.



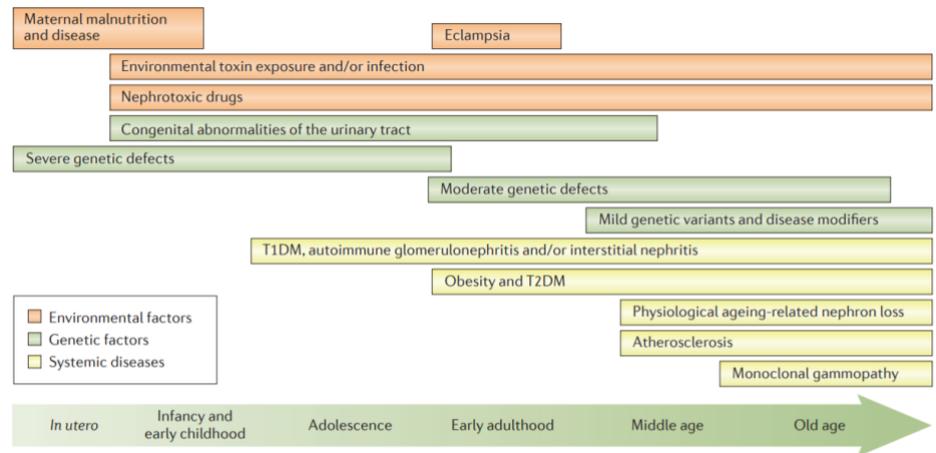
Gambar 3. Proses pembentukan fibrosis interstisial

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 interstitial 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 stres 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 tingkat keparahan kerusakan ginjal yang dimiliki. Pasien pada stadium awal penyakit ginjal kronis (G1-G3) biasanya asimtomatik, sedangkan pasien pada stadium G3 keatas biasanya mengalami anemia dan polyuria (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 ≥ 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"> • 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) • Congenital abnormalities (for example, congenital anomalies of the kidney and the urinary tract and vesico-ureteric reflux) • Type 1 or type 2* diabetes mellitus • Poorly controlled arterial hypertension • Obesity* • 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) • Climate (excessive heat exposure and dehydration) • Infections and chronic inflammation* (for example, HIV, hepatitis virus, malaria, bacterial infections and autoimmune diseases) • Malignancy* (for example, multiple myeloma) • Episodes of acute kidney injury* • Low nephron endowment at birth (due to low birthweight or fetal dysmaturity) • Obstructive uropathy <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: ≥ 60 ml/menit/1,73 m² dan
(2) gangguan fungsi ginjal sedang-berat: < 60 ml/menit/1,73 m²
(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 hypovolemia, 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, dialysis 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>Renal anaemia</p> <ul style="list-style-type: none"> Erythropoiesis stimulating agents (ESAs) are given only when all correctable causes of anaemia (such as iron deficiency and inflammatory states) have been addressed¹⁸⁵ Adults receive iron supplementation when transferrin saturation is <30% and ferritin <500 ng per ml; children (<18 years) receive iron supplementation when transferrin saturation is <20% and ferritin <100 ng per ml¹⁸⁸ ESAs can be used to avoid haemoglobin levels that are <9.0 g per dL with a maximum target of 11.5 g per dL¹⁸⁸ 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 malignancy¹⁸⁸ <p>Arterial hypertension</p> <ul style="list-style-type: none"> Individual blood pressure targets are based on age and comorbidities, with special recommendations for people with diabetes mellitus¹⁸⁹ Normalize body weight (body mass index of 20–25 kg per m²) and NaCl intake (<5 g per day)¹⁸⁹ Take regular physical exercise and limit alcohol intake to two drinks per day in men and one drink per day in women¹⁸⁹ <p>Mineral bone disorder</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 population¹⁹⁰ 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 binders¹⁹⁰ 	<ul style="list-style-type: none"> Avoid long-term exposure to aluminium in phosphate binders or dialysate¹⁹⁰ Measure bone mass density in patients with CKD G3a–G5 (including those on dialysis) who show evidence of bone disease to assess fracture risk¹⁹⁰ 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 For patients on dialysis, PTH-lowering therapy, calcimimetics, 25-hydroxyvitamin D or vitamin D analogues are recommended¹⁹⁰ Consider patients with vascular calcifications at high risk of cardiovascular disease; avoid calcium-based phosphate binders in these patients and limit dietary phosphate intake¹⁹⁰ <p>Hyperlipidaemia</p> <ul style="list-style-type: none"> Adults >50 years of age with CKD who are not on chronic dialysis should receive a statin; when estimated glomerular filtration rate is <60 ml/min/1.73 m², a statin or statin plus ezetimibe combination should be given¹⁹⁶ Adults <50 years of age with CKD and other cardiovascular risk factors should receive a statin¹⁹⁶ <p>Metabolic acidosis</p> <ul style="list-style-type: none"> Oral bicarbonate can be used to correct mild metabolic acidosis <p>Chronic hyperkalaemia</p> <ul style="list-style-type: none"> Dietary potassium restriction should be implemented Loop diuretics and potassium-binding resins should be administered, or dose adjustments of renin–angiotensin system (RAS) inhibitors and aldosterone antagonists must be considered

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
Genetic cause of CKD		
Polycystic kidney disease	<ul style="list-style-type: none"> • Perform echography or MRI to detect cysts • Genetic testing using next generation and Sanger sequencing 	<ul style="list-style-type: none"> • Tolvaptan (vasopressin V2 receptor antagonist that benefits selected patients)
Alport syndrome	<ul style="list-style-type: none"> • Genetic testing for collagen mutations 	<ul style="list-style-type: none"> • ACEi to reduce filtration pressure in remnant nephrons
Fabry disease	<ul style="list-style-type: none"> • Measure serum α-galactosidase activity 	<ul style="list-style-type: none"> • α-Galactosidase A replacement therapy
Primary hyperoxaluria	<ul style="list-style-type: none"> • Perform echography to detect nephrocalcinosis • Measure urinary oxalate levels • Genetic testing for mutations in genes encoding serine-pyruvate aminotransferase, glyoxylate reductase/hydroxypyruvate reductase and dihydrodipicolinate synthase-like protein 	<ul style="list-style-type: none"> • Increase fluid intake • Supplementation with potassium citrate, magnesium oxide pyridoxine and orthophosphate • Oxalate-reduced diet • Liver transplantation
Cystinosis	<ul style="list-style-type: none"> • Measure leukocyte cystine levels • Slit lamp exam of the eyes • Genetic testing for mutations in cystinosis (CTNS) 	<ul style="list-style-type: none"> • Cysteamine substitution
Coenzyme Q ₁₀ -related gene mutations causing FSGS	<ul style="list-style-type: none"> • Genetic testing for mutations in genes encoding AarF domain containing kinase 4, coenzyme Q₂, coenzyme Q₆ and decaprenyl diphosphate synthase subunit 2 	<ul style="list-style-type: none"> • Coenzyme Q₁₀ replacement therapy
C3 glomerulonephritis	<ul style="list-style-type: none"> • Perform kidney biopsy • Specific complement tests • Genetic testing for complement-related genes alterations 	<ul style="list-style-type: none"> • Plasma exchange or blood transfusion • Rituximab or eculizumab (depending on specific cause)
Immune-related cause of CKD		
Acute or subacute immune complex glomerulonephritis	<ul style="list-style-type: none"> • Measure antibodies against nuclear autoantigens or ANCA, such as those against proteinase 3 or myeloperoxidase • Measure C3 and C4 serum levels • Assess urinary sediment • Perform kidney biopsy 	<ul style="list-style-type: none"> • Immunosuppressive drugs and plasma exchange (in certain settings)
Renal vasculitis	<ul style="list-style-type: none"> • Measure ANCA • Assess urinary sediment • Perform kidney biopsy 	<ul style="list-style-type: none"> • Immunosuppressive drugs and plasma exchange (in certain settings)
Systemic lupus erythematosus	<ul style="list-style-type: none"> • Measure anti-nuclear antibodies and anti-dsDNA antibodies • Measure C3 and C4 serum levels 	<ul style="list-style-type: none"> • Steroids • Chloroquine • Immunosuppressive and immunomodulatory drugs
Vascular cause of CKD		
Recent-onset renal artery stenosis (fibromuscular or vasculitic)	<ul style="list-style-type: none"> • Angiography of the renal arteries 	<ul style="list-style-type: none"> • Surgical revascularization or catheter-based angioplasty
Metabolic cause of CKD		
Diabetic kidney disease	<ul style="list-style-type: none"> • Measure blood glucose and albuminuria levels • Perform kidney biopsy 	<ul style="list-style-type: none"> • Antidiabetic drugs • SGLT2 blockade and RAS inhibitors
Chronic urate nephropathy	<ul style="list-style-type: none"> • Confirm clinical diagnosis of tophaceous gout • Measure serum uric acid levels • Perform kidney biopsy 	<ul style="list-style-type: none"> • Purine-reduced diet • Uricosuric drugs, xanthine oxidase inhibitors or rasburicase
Toxic cause of CKD		
Toxic nephropathies (caused by, for example, lead, aristolochic acid or phenacetin)	<ul style="list-style-type: none"> • Take medical history • Measure specific toxin levels • Perform kidney biopsy 	<ul style="list-style-type: none"> • Abandon toxin exposure
Infectious cause of CKD		
Bacterial pyelonephritis	<ul style="list-style-type: none"> • Assess urine culture 	<ul style="list-style-type: none"> • Increased fluid intake • Antibiotics
Viral nephropathies	<ul style="list-style-type: none"> • Serological test for virus • Measurement of CD4⁺ T cell counts and viral RNA/DNA copies (in those with HIV) • Perform kidney biopsy 	<ul style="list-style-type: none"> • Antiviral therapy
Malignant cause of CKD		
Multiple myeloma*	<ul style="list-style-type: none"> • Measure serum or urinary free light chains • Serum or urinary immunofixation assessment • Measure serum albumin levels, serum phosphorous levels, total protein serum levels and serum albumin-to-globulin ratio • Perform bone marrow aspirate • Perform kidney biopsy 	<ul style="list-style-type: none"> • Myeloma-directed chemotherapy • Myelosuppressive therapy • Stem cell transplantation
Mechanical cause of CKD		
Obstructive nephropathy	<ul style="list-style-type: none"> • Perform kidney imaging (echography) 	<ul style="list-style-type: none"> • Relieve obstruction

*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 ²)	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 menggantikan 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/ 1,73m². Dialisis dilakukan untuk menghilangkan akumulasi toksin dari tubuh yang dapat meningkatkan stres 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 dibawahah ini, yaitu(Stegmayr, 2017; Vadakedath dan Kandi, 2017):

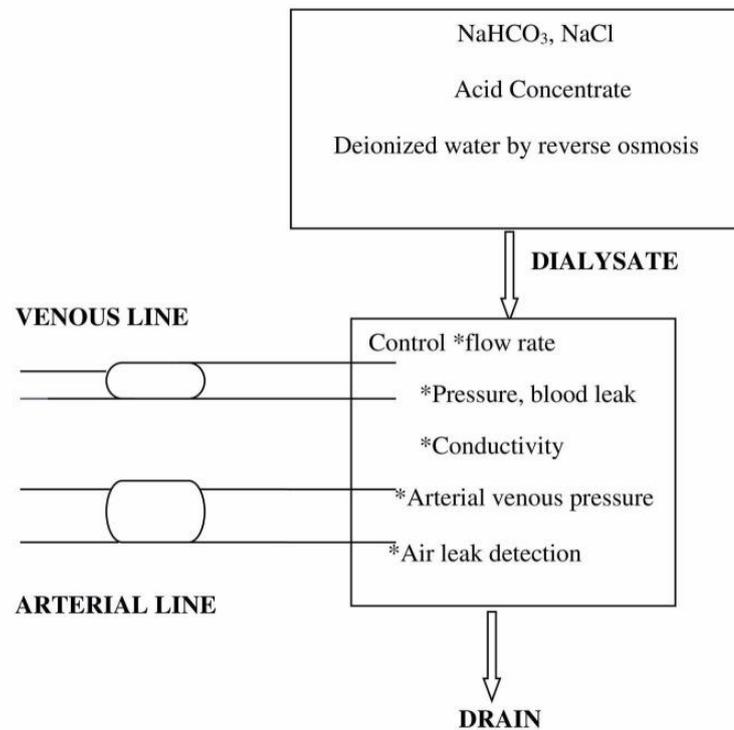
- Mengalami sindrom uremik,
- Mengalami hiperkalemia,
- Mengalami ekspansi volume ekstraseluler,
- Asidosis,
- Tidak respon terhadap terapi medis,
- eGFR < 15 ml/menit/ 1,73m²
- Diatesis perdarahan (kerentanan terhadap perdarahan akibat defek koagulasi)

Terdapat dua jenis prosedur dialysis, 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).

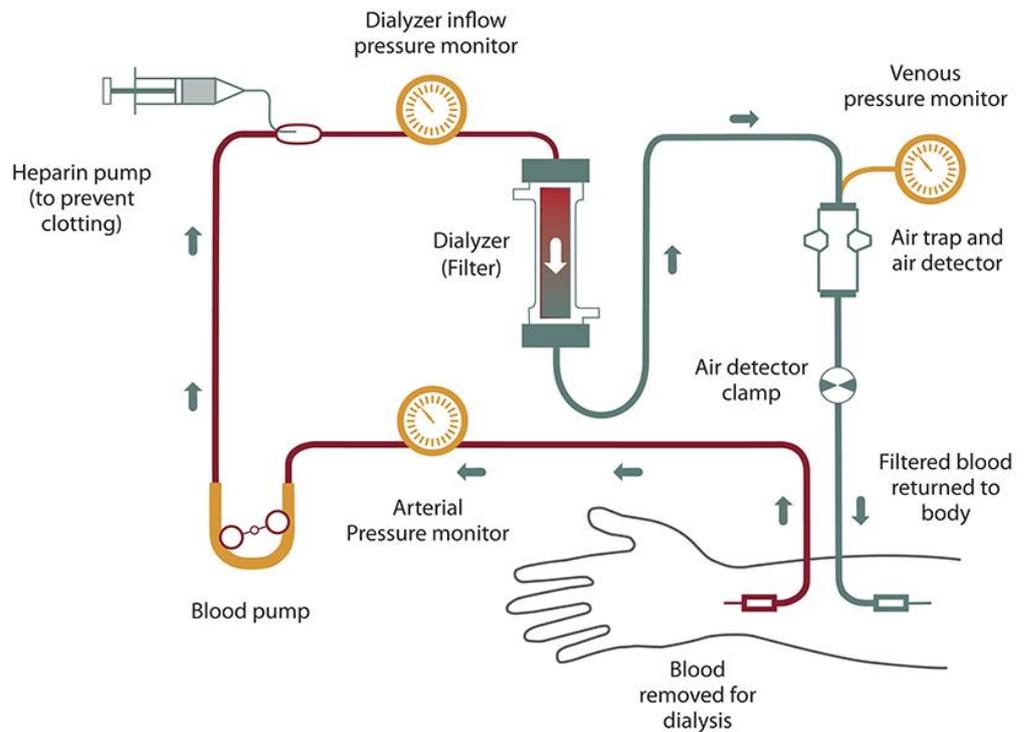
Dalam hemodialisis, limbah dan kelebihan air dihilangkan dengan menggunakan filter eksternal yang disebut dialyzer, yang berisi membran semipermeable. Pemisahan limbah dilakukan dengan menciptakan gradien aliran arus berlawanan, di mana aliran darah berada dalam satu arah dan cairan dialyzer berada di 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 (NaHCO_3), natrium klorida (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 dialysis

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



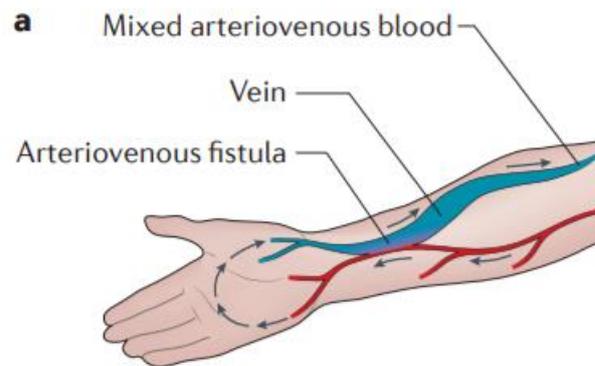
Gambar 7. Proses hemodialisis

Untuk menjalankan hemodialisa 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

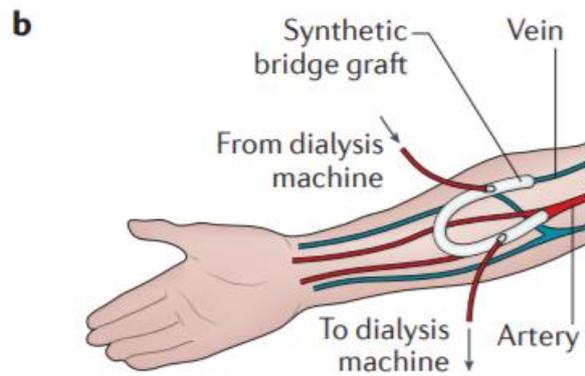
minimal(National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK), 2018).



Gambar 8. Fistula arteriovenosa (AV)

- Graft arteriovenosa

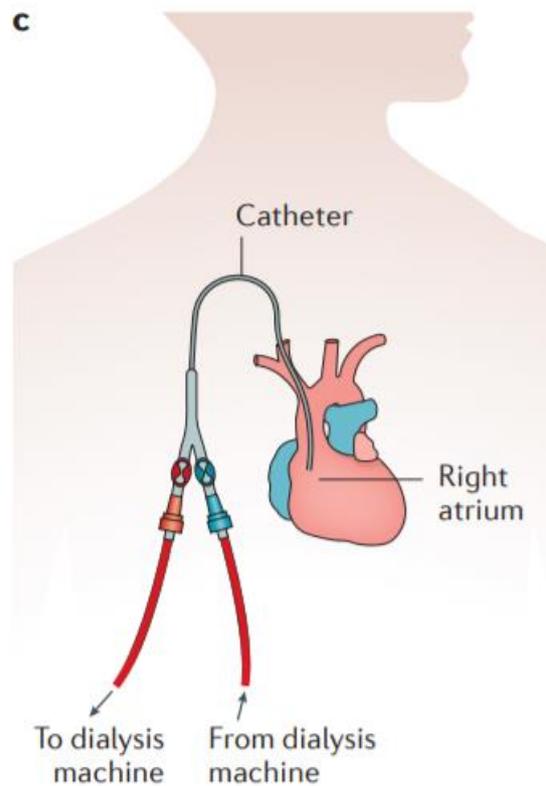
Bila pasien memiliki kontraindikasi penggunaan fistula AV, maka dapat dilakukan pemasangan AV graft. Untuk membuat graft AV, ahli bedah menggunakan tabung buatan untuk menghubungkan arteri ke vena. Namun, masalah dengan infeksi dan pembekuan darah dapat terjadi pada metode ini. Gumpalan darah yang berulang 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 vascular. 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 Related Bloodstream 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 pusat kateter yang menetap. 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, dimana patogen dapat menyebabkan infeksi trombus (Bond et al., 2020).

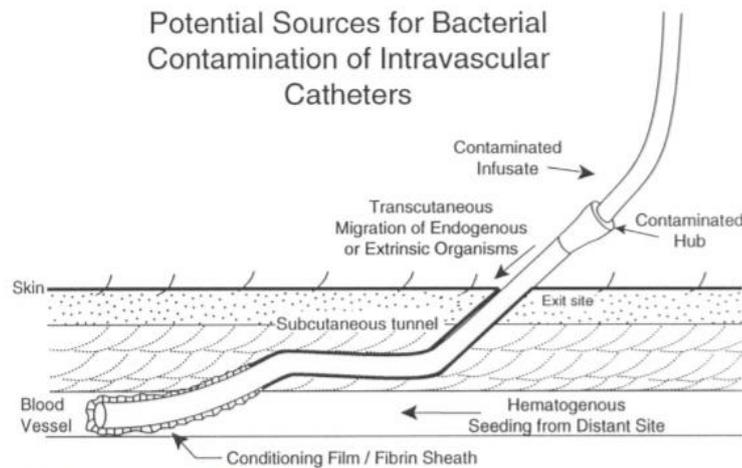


Fig. 4. Pathogenesis of CRBSI. Microbes gain access to the catheter by the following routes: external/dermal surface from transcutaneous migration and internal/luminal surface from contamination of the catheter hub, contamination of the infusate, and hematogenous seeding. (From Rupp ME. Infections of 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, dimana 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 mengekskusi sumber infeksi lain melalui pemeriksaan pasien dan peninjauan catatan pasien serta 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) Definitive; 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 ($> 10^3$ CFU / kateter), dimana 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) dimana 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*; 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 pada pasien CRBSI

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). Penggunaan heparin lock dimulai pada tahun 1970 yaitu 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 (Goossens, 2015).

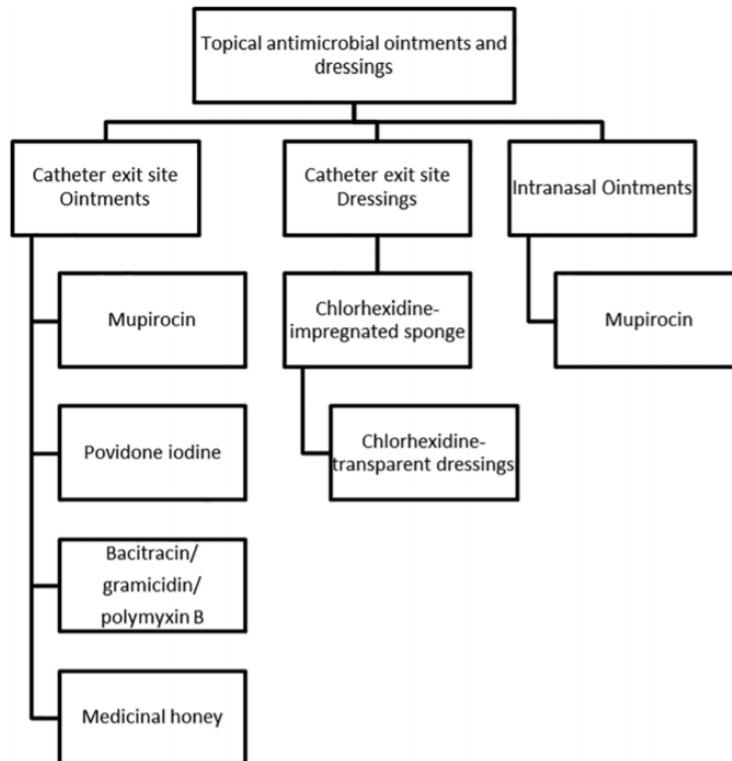
Heparin memiliki waktu paruh 1-2 jam. Mengingat waktu paruh yang singkat, lock kateter setiap 6–8 jam akan tetap aman bagi pasien. Beberapa institusi menggunakan pedoman praktis untuk tidak melebihi 2000 unit per 24 jam. Dosis tunggal 900 unit adalah sekitar 16% dari bolus heparin yang diperlukan untuk antikoagulan akut pada pasien dengan berat badan 70 kg. (Goossens, 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 5.000 U/mL dengan 2.500 U/mL dan melaporkan hasilnya dalam waktu 24 jam pemakaian. Studi observasi membandingkan 3 heparin lock yang berbeda (5.000, 1.000, dan 500 U / mL) setelah insersi CVC dengan follow up hingga 30 hari. Dalam RCT, tidak ada episode trombosis dalam waktu 24 jam di kedua kelompok. Studi observasi tidak menemukan perbedaan

yang signifikan antara konsentrasi heparin dalam 2- atau 30 hari kelangsungan hidup bebas infeksi terkait CVC, perdarahan terkait CVC atau kejadian aliran darah kurang dari 250 mL/menit(Lok et al., 2020).

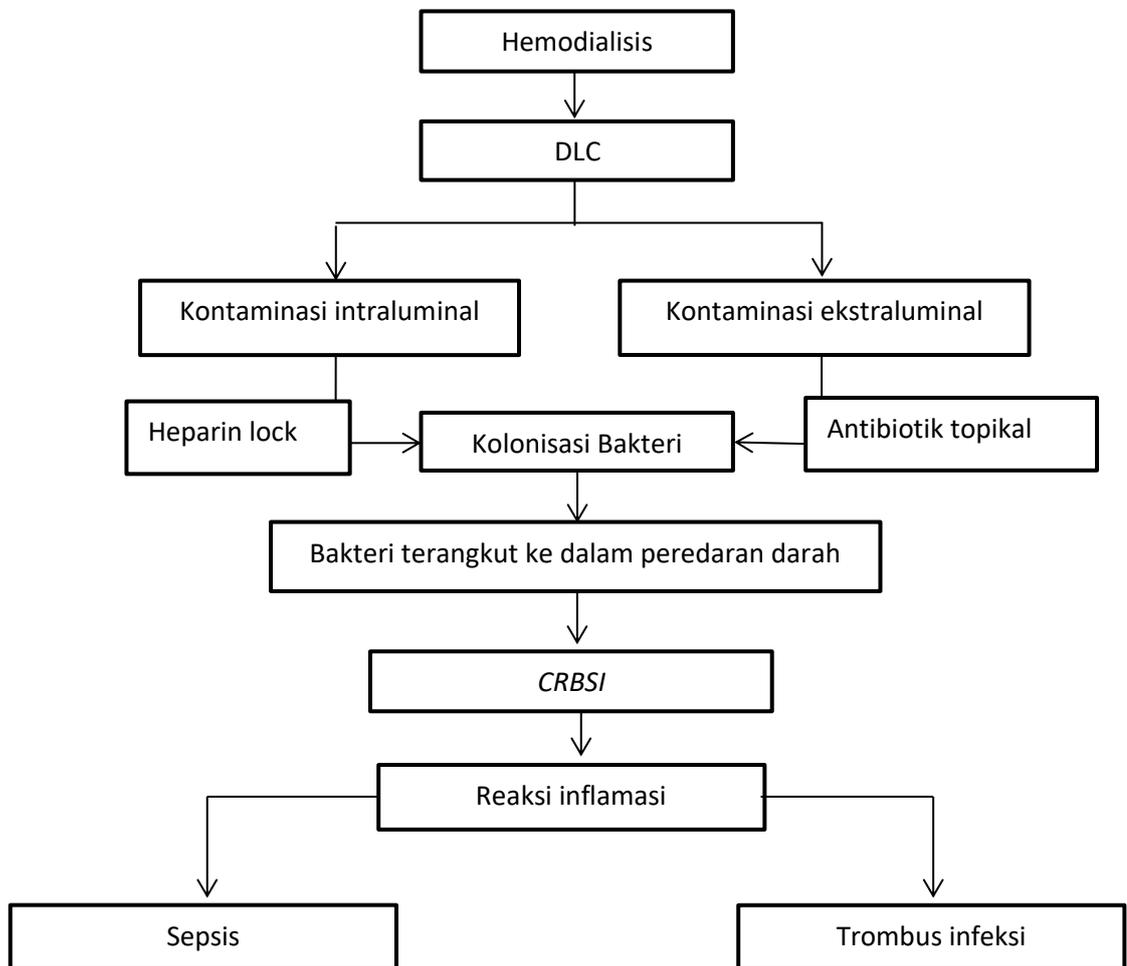
6. Antibiotik Topikal pada pasien CRBSI

Antibiotik topikal juga dapat berperan dalam mencegah terjadinya CRBSI pada pasien yang menggunakan DLC. Menurut literatur, mupirocin topikal dapat mereduksi 85% CRBSI, namun sayangnya penggunaannya dapat meningkatkan resistensi bila digunakan secara rutin. Povidine-iodine atau bacitracin/gramicidin/polimiksin B topikal dapat mereduksi 75-93% CRBSI, bahkan dengan penggunaan jangka panjang tidak ditemukan adanya resistensi organisme. Selain itu, madu juga dapat mereduksi angka kejadian CRBSI, namun masih sedikit penelitian yang membuktikan manfaatnya(Golestaneh dan Mokrzycki, 2018).

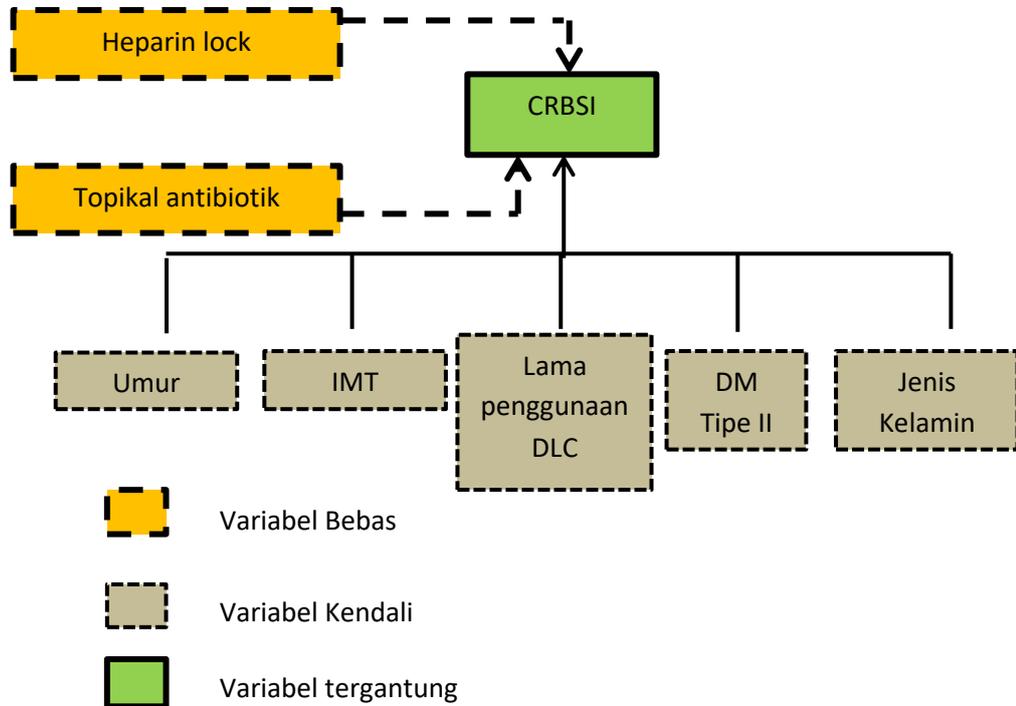


Gambar 12. Terapi antibiotik topikal

B. Kerangka Teori



C. Kerangka Konseptual



Penjelasan:

CRBSI merupakan variabel tergantung pada penelitian ini karena hasilnya bergantung pada kolonisasi bakteri pada kateter (variabel antara) yang nantinya akan dipengaruhi oleh pemberian heparin lock dan topikal antibiotik (variabel bebas). Ada pun beberapa faktor yang dapat mempengaruhi (variabel kendali), termasuk: usia, dimana 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 II memiliki risiko lebih besar untuk mengalami CRBSI.

D. Hipotesis

Terdapat pengaruh pemberian heparin lock dan antibiotik topikal pada kejadian CRBSI pada pasien penyakit ginjal kronis yang menggunakan DLC.