

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit Ginjal Kronik (PGK) menjadi salah satu masalah kesehatan secara global (Neuen *et al.*, 2017). Antara tahun 2005 dan 2015, insiden PGK di seluruh dunia mencapai 18.4% (Neuen *et al.*, 2017). Penyakit Ginjal Stadium Akhir (PGSA) yang ditandai dengan kerusakan serta penurunan fungsi ginjal diprediksi akan mencapai 2 juta penderita pada tahun 2030 (Szczech dan Lazar, 2004).

Hemodialisis saat ini menjadi terapi utama pada penderita PGSA (Mazzuchi, Fernández-Cean dan Carbonell, 2000). Biasanya, akses vaskular, termasuk *Central Venous Catheter* (CVC), *Arteriovenous Graft* (AVG), dan fistula arteriovena/*Arteriovenous Fistula* (AVF) digunakan selama periode hemodialisis. Jika dibandingkan dengan CVC dan AVG, AVF menjadi pilihan utama karena memiliki komplikasi yang lebih sedikit, resiko kematian yang lebih rendah, dan tingkat patensi yang lebih lama (Murad *et al.*, 2008).

Sebelum dapat digunakan sebagai akses hemodialisis, AVF membutuhkan waktu untuk mencapai maturasi rata-rata 6-12 minggu (Kong *et al.*, 2014). maturasi AVF didefinisikan sebagai ukuran dan kecepatan aliran darah pada anastomosis arteri-vena yang memungkinkan untuk dilakukan kanulasi (Nantakool *et al.*, 2020). AVF dapat dievaluasi secara klinis maupun radiologis dengan menilai diameter pembuluh darah, kedalaman vena, dan volume aliran darah (Nantakool *et al.*, 2020).

Kegagalan maturasi menjadi salah satu masalah yang dihadapi pada pasien yang menjalani AVF. Kegagalan AVF ini dapat terjadi pada 20-50% kasus (Aragoncillo *et al.*, 2018). Salah satu faktor resiko kegagalan maturasi AVF adalah diameter vena <2 mm yang biasanya sering terdapat pada pasien pre-dialisis (Nantakool *et al.*, 2020). Keterlambatan pematangan atau kegagalan AVF secara signifikan dikaitkan dengan morbiditas terkait akses vaskular. Kegagalan akses vaskular mengurangi dosis hemodialisis yang diberikan, yang meningkatkan risiko morbiditas dan mortalitas (Nantakool *et al.*, 2020). Oleh karena itu, AVF yang berfungsi dengan baik sangat penting untuk efisiensi hemodialisis.

Latihan fisik dan kontraksi otot adalah rangsangan poten pada perubahan struktur vaskular. Peningkatan aliran darah melalui pembuluh darah akan meningkatkan *shear stress* yang merupakan stimulus utama dalam pembesaran diameter pembuluh darah (Prior, Yang dan Terjung, 2004). Latihan tangan terbukti efektif meningkatkan vasodilatasi dan pematangan fistula, sehingga menurunkan angka mortalitas setelah prosedur AVF (Oder, Teodorescu dan Uribarri, 2003).

Beberapa penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa diameter pembuluh darah meningkat setelah latihan resistensi lengan bawah. Salah satu latihan tangan yang dinilai dapat membantu maturasi AVF adalah menggunakan hand gripper. Namun, terdapat perbedaan intensitas latihan (frekuensi dan durasi latihan) dalam beberapa literatur. Dalam penelitian Jufri et al dan Sangwon et al, menunjukkan peningkatan yang signifikan pada ukuran vena cephalic dan volume aliran darah dengan resistensi *handgrip* 10 *repetition maximum* (RM) yang dilakukan 2 kali di pagi hari dan 2 kali di siang hari. Satu sesi dilakukan 3 set, 1 set dilakukan 10 kali handgrip, dengan jeda 1 menit di antara masing-masing set selama 4 minggu (Kong *et al.*, 2014) dan 5 minggu (Poetra, Andriati dan Poerwandari, 2019). Sedangkan pada penelitian Rus et al, dilakukan pemerasan handgrip 20x/menit, dengan latihan selama 30menit/hari yang diamati selama 4 sampai 8 minggu, juga menunjukkan peningkatan signifikan pada diameter pembuluh darah (Rus *et al.*, 2003).

Penelitian yang telah dilakukan sebelumnya menunjukkan beberapa keterbatasan yaitu antara lain, kurang nyaman dan berpotensi tidak adekuat terutama pada pasien populasi lansia dan beberapa penelitian tidak menggunakan intensitas yang spesifik dalam memberikan latihan resistensi. Oleh karena itu, pada penelitian ini penulis mencoba untuk mengetahui intensitas latihan resistensi lengan bawah yang spesifik dan sesuai terhadap diameter vena, kedalaman vena, dan volume aliran darah pada populasi pasien dengan PGSA.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan diameter vena, kedalaman vena, dan volume aliran darah pada pasien penyakit ginjal stadium akhir yang menjalani latihan resistensi lengan bawah dengan intensitas rendah dan intensitas menengah?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui perbedaan diameter vena, kedalaman vena, dan volume aliran darah pada pasien penyakit ginjal stadium akhir yang menjalani latihan resistensi lengan bawah dengan intensitas rendah dan intensitas menengah.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui perbedaan efek latihan intensitas rendah dan intensitas menengah terhadap diameter vena pada pasien penyakit ginjal stadium akhir.
2. Mengetahui perbedaan efek latihan intensitas rendah dan intensitas menengah terhadap kedalaman vena pada pasien penyakit ginjal stadium akhir.
3. Mengetahui perbedaan efek latihan intensitas rendah dan intensitas menengah terhadap volume aliran darah pada pasien penyakit ginjal stadium akhir.
4. Mengetahui perbedaan efek latihan intensitas rendah dan intensitas menengah terhadap maturasi fistula arteriovena pada pasien penyakit ginjal stadium akhir.

1.4 Teori

1.4.1 Fistula arteriovena

Fistula arteriovena atau *arteriovenous fistula* (AVF) adalah anastomosis antara arteri dan vena sehingga aliran darah dari arteri mengalir ke vena yang menyebabkan vena dilatasi dan melebar, yang digunakan sebagai tempat insersi jarum saat hemodialisis atau kanulasi (Thakur and Rao, 2014).

Fistula arteriovena merupakan akses dialisis yang paling ideal untuk saat ini karena mempunyai angka keberhasilan yang tinggi, dapat digunakan sebagai akses hemodialisis untuk jangka panjang, komplikasi cukup rendah dan risiko terjadinya infeksi yang rendah (Lok *et al.*, 2020). Fistula dengan hasil terbaik didapatkan pada AVF radiosefalik lengan bawah (*Radiocephalic fistula*=RCF); namun akses ini sering gagal pada pasien lanjut usia dengan penyakit vaskular yang mendasari, terutama pada penderita diabetes mellitus. Fistula kedua yang direkomendasikan adalah fistula brakiosefalika lengan atas (*Brachiocephalic fistula*=BCF). Pembuatan anastomosis AF fistula BCF meningkat akibat tingginya kegagalan pada pembuatan anastomosis RCF. Fistula ketiga yang direkomendasikan adalah brahiobasilika fistula (*Brachio basilic fistula*=BBF), yang biasanya melibatkan prosedur pembedahan dua langkah dan mungkin sulit untuk dikanulasi mengingat lokasinya berada pada bagian medial dari vena basilika (Hammes, 2015).

1.4.2 Anatomi dan fisiologi

Arteri brachialis merupakan kelanjutan dari arteri aksilaris pada batas inferior otot teres mayor dan merupakan suplai arteri utama pada lengan. Berlanjut turun pada bagian anterior lengan ke fossa kubiti, berjalan bersama nervus brahialis dan 2 vena komitan. Pada bagian proksimal, nervus terletak di lateral arteri, kemudian menyilang sisi medial arteri pada bagian distal. Arteri

brachialis bercabang menjadi cabang terminalnya, arteri radialis dan arteri ulnaris, 2 cm dibawah lipatan siku (Moore et al, 2018).

Arteri radialis merupakan cabang terminal dari arteri brahialis pada fossa kubiti, dan berjalan inferolateral dibawah otot brahioradialis. Pulsasi arteri radialis dapat diraba pada lengan bawah. Arteri radialis berjalan ke arah distal lengan bawah pada bagian lateral lengan dan melewati bagian dasar dari *snuff box* (Moore et al, 2018).

Vena basilika terletak di bagian medial lengan bawah, kemudian ke anterior siku. Tepat dibawah siku, bergabung dengan vena median cubiti. Berjalan asending antara otot bisep dan otot pronator teres, antara filamen nervus cutaneus medial. Berlanjut di sisi medial arteri brachialis dibawah batas otot teres mayor, dimana menjadi arteri aksilaris (Moore et al, 2018).

Struktur dinding pembuluh darah terdiri dari 3 lapisan, yaitu lapisan terluar (tunika adventitia/eksterna) yang terdiri dari jaringan ikat, tunika media yang terdiri dari otot polos, lapisan terdalam yang terdiri dari sel endotel. Arteri mempunyai otot polos yang lebih tebal dibandingkan dengan vena, sehingga diameter dalam vena lebih lebar dibandingkan dengan arteri (Hammes, 2015).

Arteri normal memiliki lapisan sel endotel yang halus dengan tunika intima yang didefinisikan sebagai batas sel endotel ke lamina elastis. Tunika media dalam arteri biasanya jauh lebih tebal daripada vena dengan peningkatan jumlah elastin. Ketika fistula dibuat untuk hemodialisis, pasien sering mengalami gagal ginjal kronis selama beberapa tahun, yang menyebabkan perubahan mendasar pada vena dan arteri termasuk peningkatan kalsifikasi arteri dan vena disertai *neointimal hyperplasia* (NH) dan deposisi elastin serta kolagen pada vena dimana NH ini dapat menyebabkan stenosis pada fistula arteriovena yang dibuat. Ketika fistula kemudian dibuat, terjadi perubahan *wall shear stress* (WSS) dan tekanan yang dirasakan oleh sel endotel terhadap agen vasodilatasi, seperti *Notric Oxide* (NO), faktor pertumbuhan yang mengontrol migrasi dan *vascular smooth muscle cell* (VSMC), dan molekul adhesi seluler. Upregulasi protease seperti metaloproteinase matriks dan cathepsins menghasilkan degradasi matriks dan restrukturisasi ekspansi luminal, sehingga terjadi remodeling pada struktur anastomosis arteriovena (Hammes, 2015).

1.4.3 Indikasi dan fungsi fistula arteriovena

Fistula arteriovena seperti yang telah dibahas di atas, merupakan pilihan utama akses vaskular pada pasien yang menjalani hemodialisis, dan diindikasikan pada pasien ESRD stadium 4, dimana laju filtrasi glomerulus yaitu 15-29 (mL/mt/1,73m²) (Mazzuchi, Fernández-Cean and Carbonell, 2000).

Fistula arteriovena memberikan angka keberhasilan yang tinggi, dapat digunakan sebagai akses hemodialisis untuk jangka panjang, komplikasi cukup rendah dan risiko terjadinya infeksi yang rendah. Dengan pembuatan fistula arteriovena, aliran

darah saat dialisa menjadi lebih banyak, sehingga mempermudah hemodialisa pada pasien, terutama untuk penggunaan jangka panjang. Pada awalnya aliran darah pada arteri radialis hanya 20-30 ml/menit, segera setelah fistula dibuat, terjadi peningkatan aliran pada anastomosis menjadi 200-300 ml/menit dan setelah fistula matang aliran berkisar antara 450-600 ml/menit (Hammes, 2015; Lok *et al.*, 2020).

1.4.4 Maturasi fistula arteriovena

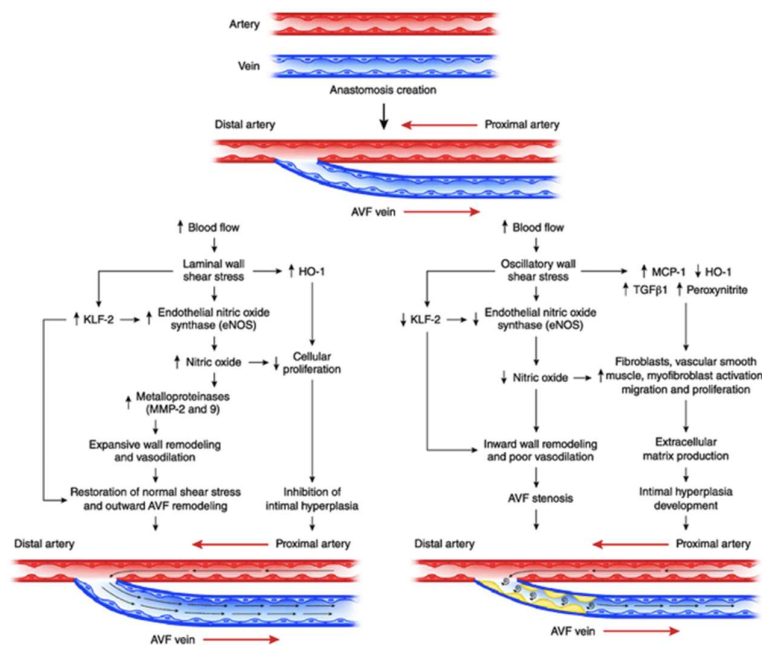
Maturasi fistula adalah proses dimana fistula menjadi cocok untuk kanulasi (dimana aliran telah memadai, ketebalan dinding, dan diameter). Terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi maturasi fistula yaitu (Siddiqui, Ashraff and Carline, 2017):

- Faktor Manusia
 - Usia
 - Jenis Kelamin
- Penanda darah
 - Faktor koagulasi
 - Lemak darah
 - Ureum, kreatinin dan elektrolit
- Faktor risiko
 - Diabetes
 - Hipertensi
 - Penyakit vaskular perifer
 - Merokok
 - Obesitas
- Faktor lain
 - Disfungsi endotel
 - Diameter vena
 - Riwayat dialisis sebelum pembuatan fistula arteriovena

Kegagalan maturasi AVF tetap menjadi masalah klinis yang signifikan untuk pasien pasca hemodialisis. Mekanisme yang tepat yang menyebabkan kegagalan maturasi AVF masih belum jelas tetapi melibatkan mediator yang mengatur remodeling ke luar dan perkembangan neointimal hiperplasi (Brahmbhatt *et al.*, 2016; Lee and Misra, 2016).

Agar AVF berhasil matur setelah dibuat, beberapa adaptasi fungsional dan struktural pada arteri masuk dan vena aliran keluar sangat penting. Pertama, sirkuit resistansi rendah yang dihasilkan dari pembuatan anastomosis AV memicu peningkatan langsung dalam aliran darah dan *wall shear stress* (WSS) melalui arteri masuk. Kedua, peningkatan cepat aliran darah arteri dan WSS ini menstimulasi respon vasodilatasi yang bergantung pada endotel di arteri dan vena, yang sebagian besar

dimediasi oleh nitrit oksida (NO) dan aktivasi matrix metalloproteinase (MMP), yang menyebabkan vasodilatasi arteri masuk dan aliran vena keluar, mengembalikan WSS ke arah baseline, dan menghambat perkembangan NH. Peningkatan regulasi MMPs yang tepat menghasilkan degradasi matriks dan restrukturisasi vaskular, yang menyebabkan ekspansi luminal. Akhirnya, renovasi vaskular yang berhasil mengembalikan WSS ke tingkat normal dalam pembuluh darah dengan aliran darah yang meningkat dan membantu mempertahankan diameter luminal, ciri utama dari renovasi AVF ke luar yang berhasil. Jalur tambahan dan mediator yang mungkin memiliki peran penting dalam pematangan AVF termasuk *heme oxygenase-1* dan -2 (HO-1 dan HO-2), *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1), *Kruppel Like Factor -2* (KLF-2), dan *Transforming Growth Factor-b1* (TGF-b1) (Brahmbhatt *et al.*, 2016; Lee and Misra, 2016).



Gambar 1.1 Patofisiologi molekuler yang mendasari keberhasilan dan kegagalan maturasi AVF (Lee and Misra, 2016).

Heme oxygenase-1 (HO-1), mediator inflamasi dan stres oksidatif, memainkan peran penting dalam respon vaskular adaptif terhadap cedera hemodinamik setelah pembentukan AVF, dengan mengatur mediator matriks inflamasi dan ekstraseluler, seperti MCP-1, HO-1 juga memberikan efek vasoprotektif dalam keadaan tegangan geser patologis. Selain itu, HO-2 memainkan peran penting dalam menjaga aliran darah AVF. Kedua, MCP-1, mediator inflamasi, yang mengatur kemo-taksis monosit dan

makrofag, aktivasi sel endotel, dan proliferasi sel otot polos, memainkan peran penting dalam AVF, dimana diameter AVF meningkat secara substansial dan hiperplasia neoplasia berkurang, menunjukkan bahwa MCP-1 adalah mediator yang signifikan dalam renovasi AVF (Brahmbhatt *et al.*, 2016; Lee and Misra, 2016).

Syarat AVF yang disebut matur atau berfungsi berdasarkan Rule of 6, yaitu: volume aliran darah > 600 mL/menit, diameter vena ≥ 6 mm, kedalaman vena < 6 mm, minimal 6cm dari vena untuk kanulasi, letaknya kurang dari 6 mm dibawah kulit, dan maturasi ≥ 6 minggu. Sedangkan menurut Hammes, fistula disebut matur jika dapat menghasilkan aliran darah minimum 350 – 400 mL/menit selama proses dialysis umumnya 3 – 5 jam (Lok *et al.*, 2020).

1.4.5 Latihan resistensi

Latihan resistensi merupakan segala jenis latihan aktif yang menyebabkan kontraksi otot secara statik maupun dinamis ditahan oleh gaya yang berasal dari luar baik secara manual maupun mekanikal (Kisner, 2012). Latihan resistensi merupakan komponen rehabilitasi yang sangat esensial kepada seseorang yang memiliki keterbatasan serta untuk meningkatkan kualitas hidup terutama meningkatkan performa kemampuan motoris serta mencegah resiko adanya cedera dan penyakit (Kisner, 2012)

Latihan resistensi merupakan segala jenis latihan aktif yang menyebabkan kontraksi otot secara statik maupun dinamis ditahan oleh gaya yang berasal dari luar baik secara manual maupun mekanikal (Kisner, 2012). Latihan resistensi merupakan komponen rehabilitasi yang sangat esensial kepada seseorang yang memiliki keterbatasan serta untuk meningkatkan kualitas hidup terutama meningkatkan performa kemampuan motoris serta mencegah resiko adanya cedera dan penyakit (Kisner, 2012)

Penggunaan latihan resistensi pada rehabilitasi mempunyai suatu dampak yang dapat mempengaruhi sistem tubuh. Latihan resistensi dapat meningkatkan atau mempertahankan tingkat kebugaran, meningkatkan kinerja atau mengurangi resiko cedera (Kisner, 2012). Adaptasi fisiologi meliputi :

1. Adaptasi Saraf : pada adaptasi saraf akan terjadi *motor learning* dan *improved coordination* dimana akan terjadi peningkatan jumlah motor unit, hantar saraf dan sinkronisasi dari gerakan. Dalam hal ini perubahannya disebabkan karena penurunan fungsi inhibisi dari sistem saraf pusat, menurunnya sensitifitas *Golgi Tendon Organ* (GTO) atau perubahan *myoneural junction* pada *motor unit* (Kisner, 2012).
2. Adaptasi otot: Adaptasi serabut otot diantaranya hipertrofi. Hipertrofi adalah peningkatan ukuran pada serabut otot yang disebabkan karena adanya peningkatan volume pada miofibril. Peningkatan ukuran serabut otot rerata terjadi pada minggu ke 4 sampai ke 8. Tapi pada minggu ke 2-4 sudah mulai terjadi

peningkatan ukuran serat otot. Mekanisme hipertrofi yaitu akan terjadi peningkatan jumlah sintesis protein (aktin dan miosin) dan penurunan degradasi protein yang akan terjadi perubahan biokimia pengambilan asam amino. Pada latihan resistensi, serat otot yang terstimulasi paling besar adalah serat toto tipe II (Kisner, 2012).

3. Adaptasi vaskuler : Adaptasi pada vaskuler akan merangsang sistem kardiovaskuler dan respirasi dimana dosis intensitasnya rendah dan volume latihannya tinggi. Hal ini terjadi pada pelatihan *endurance* bukan pelatihan resistensi. Pada latihan resistensi, dosis yang diperlukan intensitasnya tinggi dan volume latihannya rendah sehingga pembuluh darah menurun karena peningkatan jumlah myofilament pada serat otot. Perubahan lain yang berhubungan dengan metabolisme seperti penurunan kepadatan mitokondria karena efek dari latihan resistensi dengan intensitas tinggi. Hal ini terkait dengan penurunan kapasitas oksidatif otot (Kisner, 2012).
4. Adaptasi Jaringan lunak : Peningkatan kekuatan di tendon terjadi pada *musculotendinous junction*, sedangkan peningkatan kekuatan ligamen terjadi pada *ligamen-bone interface*. Dengan performa ligamen dan tendon yang kuat maka intensitas untuk terkena cedera menjadi menurun. Dalam hal ini kekuatan jaringan lunak *non-contractile* dapat berkembang lebih cepat dengan latihan ketahanan eksentrik dibandingkan dengan latihan konsentrik (Kisner, 2012).

1.4.6 Latihan resistensi pada fistula arteriovena

Salah satu latihan tangan yang dapat digunakan untuk pematangan fistula arteriovena adalah dengan *hand gripper*. Latihan dengan *hand gripper* adalah suatu latihan isometrik. Latihan isometrik lengan bawah menguatkan massa otot yang berkaitan, yang mungkin dapat menambah ukuran vena dan membuat diameter pembuluh darah dan aliran darah fistula meningkat. Dan lebih lanjut akan membuat peningkatan vaskularitas ketika metabolisme pada jaringan tertentu meningkat sepanjang waktu (Mo *et al.*, 2020).

Rekomendasi frekuensi latihan resistensi yaitu 2-3 kali dalam 1 minggu dengan waktu antar latihan setidaknya 48 jam. Untuk pasien dengan hemodialisis rutin disarankan untuk latihan di luar jadwal hemodialisis. Untuk tipe latihan resistensi yang dapat diberikan yaitu dapat berupa latihan resistensi dengan mesin, *freeweight*, ada *elastic band*. Intensitas latihan yang direkomendasikan adalah maksimal 65-75% dari 1 RM, dan volume latihan yaitu minimal 1 set 10-15 repetisi (Riebe *et al.*, 2018).

1.4.7 Efek Latihan resistensi terhadap maturasi fistula arteriovena

Maturasi AVF sering dinilai berdasarkan klinis sedangkan waktu mencapai maturasi ini dapat bervariasi. Waktu maturasi berkisar antara 4-12 minggu (Kong *et al.*, 2014). Syarat AVF disebut matur atau berfungsi berdasarkan *rule of 6*, yaitu : volume

aliran darah > 600 mL/menit, diameter vena ≥ 6 mm, minimal 6 cm dari vena untuk kanulasi, letaknya kurang dari 6 mm di bawah kulit, dan maturasi lebih dari 6 minggu. Sedangkan menurut Hammes, fistula disebut matur jika dapat menghasilkan aliran darah minimum 350-400 mL/menit selama proses dialysis umumnya 3-5 jam (Hammes, 2015; Lok *et al.*, 2020).

Latihan tangan dapat mempercepat maturasi, dan dapat dilakukan 2 hari setelah operasi ketika edema lengan menurun. Area pembedahan harus diperiksa oleh dokter dan pasien harus menghentikan latihan jika terdapat temuan yang tidak biasa pada area pembedahan, seperti edema menetap, kemerahan, nyeri, dan adanya formasi abses (Poetra, Andriati and Poerwandari, 2019)

Latihan memberikan efek langsung terhadap dinding vaskular, suatu konsep terkini pada kondisi vaskular. Latihan terus-menerus dapat memberikan efek pada vaskular berupa adaptasi struktural dan fungsional (angiogenesis dan *remodelling*). Selama latihan, kebutuhan metabolik otot yang berkontraksi menyebabkan vasodilatasi dan peningkatan aliran darah pada jaringan otot yang dilatih. Sebagai hasilnya, dipercayai bahwa terjadi peningkatan *shear stress* pada vaskular dan menyuplai darah pada otot jantung dan skeletal yang aktif. Juga dipercayai bahwa adanya episode peningkatan *shear stress* menunjukkan sinyal fisiologis primer untuk adaptasi endotelial pada latihan. Konsep bahwa adaptasi vaskular dimediasi oleh mekanisme yang bergantung pada *shear stress* juga didukung oleh kultur sel dan organ pada hewan percobaan *in vivo* dan manusia. Sebagai contoh, data dari hewan tikus yang menunjukkan adaptasi arteri otot skeletal yang diinduksi oleh Latihan berhubungan dengan tipe serat otot dan pola rekrutmen. Oleh karena itu, adaptasi vaskular yang diinduksi latihan terjadi, secara khusus pada area jaringan otot yang memiliki aktivitas serat yang terbesar dan kemungkinan mengalami *shear stress* selama latihan (Padilla *et al.*, 2011)

Beberapa faktor yang berperan penting pada *remodelling* vaskular, antara lain: (1) *Shear stress*: adanya hambatan gesekan oleh sel endotelial karena aliran darah mengalir di permukaan menginisiasi sinyal untuk memperbesar vaskular; (2) regangan sel (*cell stretch*): regangan fisik pada vaskulatur menyebabkan deformasi sel selama kontraksi dan menginisiasi sinyal untuk menstimulasi angiogenesis; (3) *nitric oxide/endothelial nitric oxide synthase (NO/eNOS)*: diupregulasi oleh *shear stress* dan latihan; penting buat arteriogenesis yang diinduksi oleh *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), FGF-2, dan latihan; (4) (*Basic*) *Fibroblast Growth Factor* (FGF-2): mitogenik terhadap sel endotelial, sel otot polos, dan fibroblast; mengupregulasi NO, VEGF; dan diupregulasi oleh *shear stress*; (5) VEGF: terikat pada reseptor-reseptornya, VEGFR1 (fit-1) dan VEGFR2 (flk, KDR); mitogenik terhadap sel endotelial; menstimulasi migrasi sel endotelial, memicu kemotaksis; mengupregulasi uPA, reseptor uPA, inhibitor (PAI-1), MMP, dan produksi NO; VEGF diupregulasi oleh

hipoksia, HIF-1 (dengan atau tanpa hipoksia), FGF-2, NO, dan kemudian vaskular mengalami *shear stress*; (6) *Placental Growth Factor (PIGF)*: terikat kepada VEGFR1 untuk meningkatkan pelebaran kolateral vaskular; (7) Angiopoietin 1 (Ang1): tidak dapat menginisiasi angiogenesis, secara konstitutif diekspresikan ke seluruh tubuh; menginduksi *remodelling* vaskular, maturasi, dan stabilisasi vaskular (melalui salah satu reseptornya, Tie2); (8) Angiopoietin 2 (Ang2): tidak dapat menginisiasi angiogenesis; destabilisasi vaskulatur: ketika terdapat VEGF, memicu angiogenesis; ketika VEGF tidak ada, menyebabkan apoptosis; (9) *Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)*: jika kadarnya rendah, menurunkan ukuran pembuluh darah kolateral, jika kadarnya tinggi, meningkatkan ukuran pembuluh darah kolateral; (10) *Membrane metalloproteinases (MMP)* merupakan instrumental dalam *remodelling* matriks ekstraseluler; (11) *Urokinase-type and tissue plasminogen activator (uPA, tPA)*: menginisiasi degradasi matriks ekstraseluler dan diupregulasi oleh VEGF (Prior, Yang and Terjung, 2004).

Dalam penelitian Jufri et al dan Sangwon et al, menunjukkan peningkatan yang signifikan pada ukuran vena cephalic dan volume aliran darah dengan resistensi handgrip 10 *repetition maximum* (RM) yang dilakukan 2 kali di pagi hari dan 2 kali di siang hari. Satu sesi dilakukan 3 set, 1 set dilakukan 10 kali handgrip, dengan jeda 1 menit di antara masing-masing set selama 4 minggu (Kong *et al.*, 2014; Poetra, Andriati and Poerwandari, 2019). Sedangkan pada penelitian Rus et al, dilakukan pemerasan handgrip 20x/menit, dengan latihan selama 30menit/hari yang diamati selama 4 sampai 8 minggu, juga menunjukkan peningkatan signifikan pada diameter pembuluh darah (Rus *et al.*, 2003).

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat teoritis

Menambah pengetahuan terkait perbandingan efek latihan resistensi lengan bawah intensitas rendah dan intensitas menengah terhadap maturasi fistula arteriovena pada pasien penyakit ginjal kronik.

1.5.2 Manfaat metodologis

Mengetahui perbedaan tingkat maturasi fistula arteriovena pada pasien penyakit ginjal stadium akhir yang menjalani latihan resistensi lengan bawah dengan intensitas rendah dan intensitas menengah melalui penelitian eksperimental dengan desain *two group pre-post test*.

1.5.3 Manfaat aplikatif

Penelitian ini diharapkan bermanfaat sebagai acuan dalam memilih dan meresepkan latihan resistensi lengan bawah sebagai upaya untuk memfasilitasi maturasi fistula arteriovena pada pasien penyakit ginjal stadium akhir.

BAB II

METODE PENELITIAN

2.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan desain *two group pretest-posttest*. Yaitu rancangan eksperimen yang dilakukan pada dua kelompok berbeda yang mendapatkan intensitas latihan yang berbeda.

2.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini akan mulai dilaksanakan pada bulan September 2023 di Rumah Sakit PTN Universitas Hasanuddin dan RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo.

2.3 Populasi dan Sampel

2.3.1 Populasi penelitian

Pasien dengan penyakit ginjal kronik yang menjalani operasi *arteriovenous shunting* untuk digunakan sebagai akses hemodialisis

2.3.2 Sampel penelitian

Pengambilan sampel dilakukan dengan teknik *consecutive sampling*, pasien yang memenuhi kriteria inklusi dimasukkan ke dalam penelitian sampai jumlah sampel yang diperlukan terpenuhi.

2.4 Besar Sampel

Penelitian ini termasuk dalam analitik komparatif numerik tidak berpasangan 2 kelompok, maka besar sampel dihitung dengan rumus :

$$n = \frac{2(Z\alpha + Z\beta)^2 s^2}{(x1 - x2)^2}$$

n = Jumlah sampel yang dibutuhkan

Z α = Derajat kepercayaan 95% = 1,96

Z β = Kekuatan uji 80% = 0.84

s = Standart deviasi

x1-x2 = Perbedaan rerata minimal pada 2 kelompok yang dianggap bermakna

Berdasarkan penelitian sebelumnya, didapatkan nilai s = 1.3 dan nilai x1-x2 = 1.5 (Kong *et al.*, 2014). Nilai Z α = 1,96 dengan interval kepercayaan sebesar 95% dan nilai Z β = 0.84 dengan *power* 80% sehingga

$$n = \frac{2(1,96 + 0.84)^2 1.3^2}{(1.5)^2}$$

$$n = 11.77 = 12$$

Untuk mengantisipasi kejadian *drop out* pada subyek, maka dilakukan koreksi dengan:

$$N = n/(1-f)$$

Keterangan :

N : besar sampel koreksi

n : besar sampel awal

f : perkiraan proporsi *drop out* sebesar 10%

sehingga

$$N = 12/(1-0.1)$$

$$N = 12/0,9$$

$$N = 13.33 = 14$$

Berdasarkan rumus sampel yang digunakan didapatkan jumlah sampel tiap kelompok eksperimen sebanyak 14 subyek. Oleh karena itu, penelitian ini menggunakan minimal 28 subyek yang dibagi ke dalam 2 kelompok. Kelompok pertama adalah kelompok latihan resistensi lengan bawah dengan intensitas rendah dan kelompok kedua adalah kelompok latihan resistensi lengan bawah dengan intensitas menengah. Teknik pengambilan sampel yang digunakan adalah *consecutive sampling* dan dipilih secara acak menggunakan teknik *sequence randomization*.

2.5 Kriteria Inklusi, Eksklusi, dan Drop Out

2.5.1 Kriteria Inklusi

1. Pasien dewasa berusia >18 tahun yang menderita penyakit ginjal stadium akhir dengan diabetes mellitus dan menjalani hemodialisis rutin.
2. Pasien telah dilakukan operasi pembentukan fistula radiosefalika dan merupakan yang pertama kali.
3. Pasien setuju sebagai subjek penelitian
4. BMI <30 kg/m²
5. Data rekam medis lengkap terhadap identitas, diagnosis, laboratorium, dan evaluasi radiologi

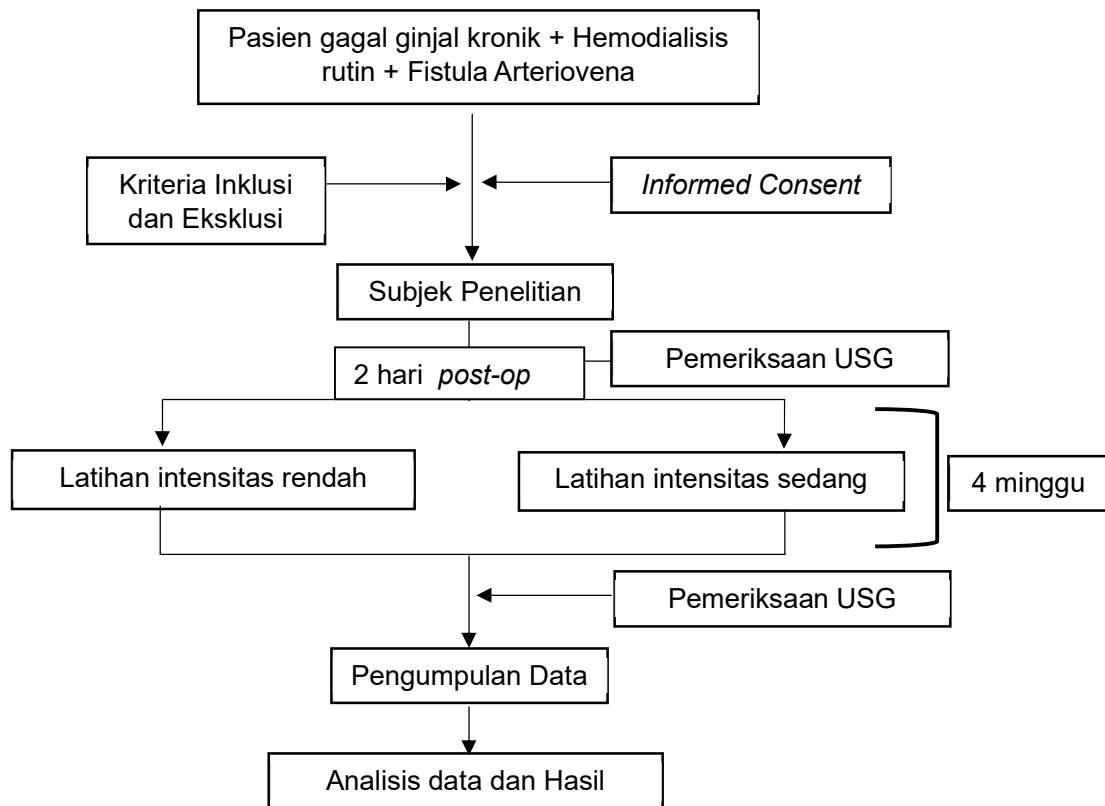
2.5.2 Kriteria eksklusi

1. Pasien dengan penyakit yang menyebabkan kelemahan/ kecacatan/ nyeri anggota gerak pada area fistula arteriovena yang dapat menghambat latihan (Fraktur, Hemiparese, Post amputasi ekstremitas atas, Miopati, Radikulopati, Arthritis jari)

2.5.3 Kriteria Drop out

1. Latihan hanya dilakukan dengan frekuensi <5 hari/minggu
2. Terjadi komplikasi operasi (infeksi sekunder, *steal* syndrome) yang membuat pasien tidak dapat melanjutkan latihan.
3. Terjadi perburukan kondisi kesehatan pasien yang mempengaruhi kepatuhan latihan
4. Pasien meminta untuk berhenti dan tidak melanjutkan latihan, atau pertimbangan lain oleh peneliti dalam menghentikan latihan.

2.6 Alur Penelitian



2.7 Definisi Operasional

1. Penyakit ginjal kronik yang menjalani hemodialisis reguler adalah menurunnya fungsi ginjal hingga ginjal tidak dapat lagi berfungsi dengan baik sehingga membutuhkan hemodialisis rutin, dibuktikan dengan diagnosis yang tertera di rekam medis berdasarkan hasil pemeriksaan fisik dan evaluasi pemeriksaan penunjang oleh ahli penyakit dalam.
2. Usia adalah umur pasien saat dilakukan pemeriksaan pertama kali sesuai yang tercatat pada Kartu Tanda Penduduk (KTP). Data diperoleh dari rekam medis.

3. Jenis kelamin adalah jenis kelamin pasien berdasarkan yang tercatat pada KTP, yaitu laki-laki dan perempuan. Data diperoleh dari rekam medis.
4. Fistula arteriovena adalah tipe akses vaskular permanen untuk hemodialisis yang dibuat dengan cara menyambungkan pembuluh darah arteri dan pembuluh darah vena melalui operasi pembedahan. Data diperoleh melalui rekam medis.
5. Maturasi fistula adalah volume aliran darah > 600 mL/menit, diameter vena ≥ 6 mm, dan kedalaman vena < 6 mm, yang diukur dengan menggunakan USG doppler oleh ahli radiologi sebelum latihan, dan setelah 4 minggu latihan resistensi. Data disajikan dalam bentuk kategorik. Dikatakan matur jika memenuhi 3 kriteria. Dan tidak matur jika tidak memenuhi salah satu kriteria.
6. Diameter vena adalah ukuran diameter vena cephalica, yang diukur dengan menggunakan USG doppler oleh ahli radiologi sebelum latihan, dan setelah 4 minggu latihan resistensi, dinyatakan dalam satuan milimeter. Data disajikan dalam bentuk numerik.
7. kedalaman vena adalah jarak vena cephalica dengan kulit terluar, diukur dengan menggunakan USG doppler oleh ahli radiologi sebelum latihan, dan setelah 4 minggu latihan resistensi, dinyatakan dalam satuan milimeter. Data disajikan dalam bentuk numerik.
8. volume aliran darah adalah besarnya jumlah darah yang mengalir dalam satu waktu tertentu, diukur dengan menggunakan USG doppler oleh ahli radiologi sebelum latihan, dan setelah 4 minggu latihan resistensi, dinyatakan dalam satuan milimeter/menit. Data disajikan dalam bentuk numerik.
9. Latihan tangan dengan *handgrip dynamometer* adalah latihan dengan menggunakan *handgrip dynamometer* yang disesuaikan dengan *Maximum Voluntary Isometric Contraction* (MVIC) pasien dan disesuaikan dengan intensitas yang dikehendaki, pasien melakukan latihan setiap, selama 4 minggu.
10. Latihan resistensi intensitas rendah adalah latihan resistensi isometrik dengan kontraksi 20% dari MVIC sebanyak 15 kali kontraksi, tahan 10 detik dan istirahat 2 detik setiap kontraksi, setiap hari, selama 4 minggu. MVIC diukur dengan *handgrip dynamometer*. Selama latihan di rumah pasien akan di pantau menggunakan diary latihan dan pemantauan melalui media sosial.
11. Latihan resistensi intensitas menengah latihan resistensi isometrik dengan kontraksi 50% dari *Maximum Voluntary Isometric Contraction* (MVIC) sebanyak 15 kali kontraksi, tahan 10 detik dan istirahat 2 detik setiap kontraksi, setiap hari, selama 4 minggu. MVIC diukur dengan *handgrip dynamometer*. Selama latihan di rumah pasien akan di pantau menggunakan diary latihan dan pemantauan melalui media sosial.
12. Penyakit komorbiditas adalah penyakit lain yang diderita subyek penelitian yang dapat menghambat latihan tangan, seperti: hemiparese, post amputasi, miopati,

radikulopati, dan arthritis jari. Data diperoleh dari rekam medis, anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang.

2.8 Pengumpulan Data

Data yang dikumpulkan adalah data primer yang diperoleh sesuai dengan kriteria inklusi. Sampel yang bersedia untuk menjadi subjek penelitian akan dilakukan wawancara, pemeriksaan fisik, pemeriksaan USG doppler, dan penentuan beban latihan. Kuisioner wawancara pada penelitian ini akan berisi daftar identitas pasien meliputi nama, usia, jenis kelamin, status pernikahan, riwayat pendidikan, riwayat pekerjaan, alamat, nomor telepon, nomor telepon alternatif, riwayat penyakit lain.

Setelah itu pasien akan diarahkan untuk melakukan USG doppler oleh ahli radiologi Rumah Sakit Universitas Hasanuddin untuk mendapatkan data *baseline* diameter vena, volume aliran darah, dan jarak kulit ke vena. Pasien kemudian dibagi secara acak ke masing-masing kelompok penelitian. Setelah itu, pasien diberikan penjelasan mengenai program latihan dan mulai melaksanakan program latihan di pertama Instalasi Rehabilitasi Medik Rumah Sakit Universitas Hasanuddin. Setelah itu pasien menjalani program latihan selama 4 minggu di rumah. Selama latihan di rumah, peneliti akan melakukan pemantauan terhadap latihan melalui media sosial (*whatsapp*). Adapun mekanisme pemantauan adalah sebagai berikut :

1. Pasien akan dilakukan pemantauan melalui media sosial (*Whatsapp*)
2. Peneliti akan mengingatkan pasien untuk Latihan di pagi hari.
3. Pasien merekam video saat setiap latihan, kemudian mengirimkan kepada peneliti
4. Pasien mengisi di buku *logbook* latihan
5. Peneliti kemudian menilai metode latihan pasien dan memberi umpan balik
6. Setiap satu minggu, pasien mengirimkan foto *logbook* yang telah terisi
7. Apabila terdapat efek samping, kendala, atau keluhan saat latihan, partisipan dapat menghubungi peneliti kapanpun.

Kemudian pasien akan kembali diarahkan untuk melakukan pemeriksaan USG doppler untuk menilai data diameter vena, volume aliran darah, dan jarak kulit ke vena. data kemudian dikumpulkan menggunakan instrumen *Microsoft Excel 365* kemudian siap untuk dianalisis.

2.9 Instrumen Penelitian

Dalam menunjang proses penelitian, maka dibutuhkan penunjang berupa:

1. Lembar surat izin etik penelitian
2. Lembar penjelasan tindakan dan persetujuan responden
3. *Handgrip dynamometer*
4. Lembar diagram holten
5. Diary latihan pasien

6. Meja
7. Kursi
8. Komputer dan *Software* analisis data
9. Kamera (alat dokumentasi penelitian)

2.10 Analisa Data Statistik

Pengelolaan data dilakukan dengan secara manual dan komputer dengan menggunakan program *Statistic Package for the Social Sciences* (SPSS) Versi 21. Penyajian hasil penelitian dalam bentuk variabel numerik dan uji statistik yang digunakan adalah *Wilcoxon signed-rank test* atau *dependent Test*, untuk melihat perbedaan, diameter vena, kedalaman vena ke kulit, dan volume aliran darah pre dan post intervensi (latihan tangan). *Mann Whitney U test* digunakan untuk melihat perbedaan signifikansi antar 2 kelompok. Selanjutnya dilakukan evaluasi dan ditarik kesimpulan sesuai dengan rumusan masalah yang ada.

2.11 Etika Penelitian

Sebelum penelitian:

- a. Peneliti mengurus perizinan etik di komisi etik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
- b. Mengajukan permohonan izin kepada pihak Rumah Sakit Universitas Hasanuddin.

Selama penelitian:

- a. Seluruh prosedur penelitian hanya dilakukan apabila pasien bersedia menjadi subyek penelitian.
- b. Terapi latihan resistensi pada kedua kelompok akan diajarkan terlebih dahulu dan diawasi oleh dokter, selanjutnya pasien dapat latihan dirumah dengan pemantauan melalui media sosial (*whatsapp*)
- c. Apabila selama latihan subyek penelitian merasakan lelah atau keluhan medis lainnya, latihan akan dihentikan dan berfokus pada penanganan gejala subyek penelitian.

Setelah penelitian:

- a. Menjaga identitas pribadi subyek penelitian dari khalayak umum.
- b. Seluruh hasil pemeriksaan yang dilakukan dalam penelitian akan disampaikan kepada masing-masing subyek penelitian.