

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

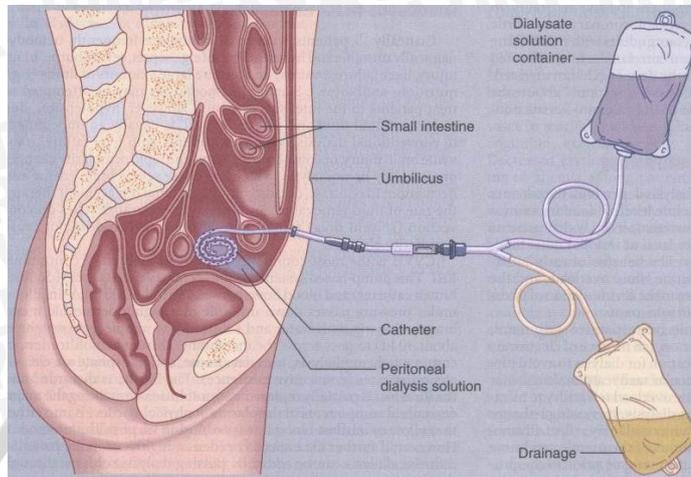
2.1 Peritoneal Dialisis

Pasien gagal ginjal kronis yang jatuh ke stadium 5 memerlukan terapi pengganti ginjal. Modalitas terapi pengganti ginjal saat ini terdiri dari transplantasi ginjal, hemodialisis dan peritoneal dialisis. Peritoneal dialisis terdiri dari continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD), automated peritoneal dialysis (APD). CAPD dilakukan sendiri oleh pasien, sedangkan APD memerlukan bantuan mesin. Semenjak diperkenalkannya continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) sekitar tiga dekade yang lalu, popularitasnya semakin meningkat (Nissenson dan Fine, 2008).

Hingga bulan September 2013, jumlah pasien CAPD di Indonesia sebanyak 1329 orang, sedangkan yang di RSSA Malang sebanyak 201 orang atau sekitar 15% dari total pasien CAPD di Indonesia. Pada dasarnya peritoneal dialysis melibatkan transport solut dan air melalui dua kompartemen yang mengandung cairan. Kompartemen tersebut adalah (a) membran peritoneum, yang mengandung darah pada kapiler peritoneal dengan kandungan tinggi urea, creatinine, dan toxin lainnya (b) cairan dialisat dalam cavum peritoneal. Selama CAPD berlangsung, terjadi tiga proses transport yang terjadi secara simultan: difusi, ultrafiltrasi, dan absorpsi. Jumlah cairan dialisat yang dikeluarkan dari tubuh (drainage) bergantung dari volume cairan dialisat yang dimasukkan (disebut *dwell*), seberapa sering cairan dialisat diganti, dan konsentrasi dari cairan tersebut. Cairan drainage, selain mengandung komponen dialisat, juga menarik serta air dan toksin uremik, lewat mekanisme ultrafiltrasi, difusi dan absorpsi (Daugirdas et al., 2007).

2.1.1 Komponen dalam Sistem Peritoneal Dialisa

Komponen-komponen dalam sistem peritoneal dialisa meliputi: Kateter, Cairan Dialisat, dan Membran Peritoneal (Brenner & Rector, 2003) (lihat Gambar 2.1)



Gambar 2.1 Gambar Peritoneal Dialisa (diambil dari Cecil Textbook of Medicine edisi 23, 2008)

1. Kateter

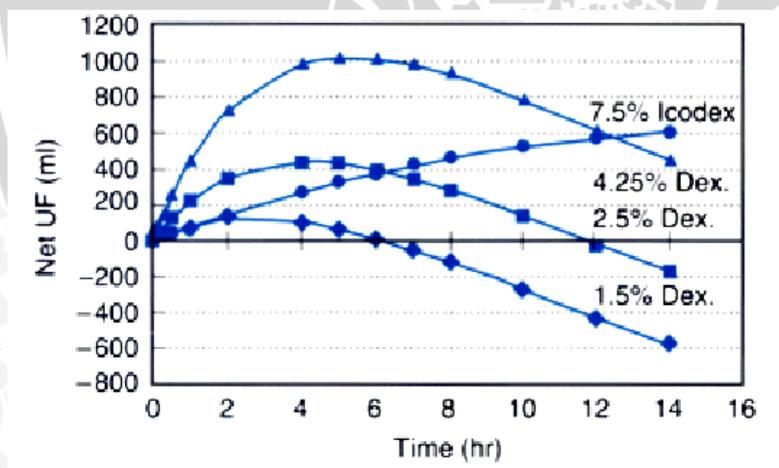
Akses ke dalam kavum peritoneal dengan menggunakan kateter yang ditanam secara permanen. Bahan yang sering digunakan adalah silikon dan poli uretan yang relatif *biocompatible* dan *inert*. Kateter yang masuk ke dalam kavum peritoneal mempunyai banyak lubang dengan diameter 1 mm untuk berpindahnya cairan dan dimodifikasi sedemikian rupa untuk mempermudah perpindahan cairan, meringankan keluhan jika cairan keluar atau masuk, menurunkan kemungkinan migrasi kateter dan mencegah sumbatan omentum (Brenner, 2003; Nissenson dan Fine, 2008; Daugirdas et al., 2007).

2. Cairan Peritoneal Dialisis (Cairan Dialisat)

Cairan dialisat terdiri dari cairan fisiologis yang terdiri dari elektrolit, prekursor bikarbonat (biasanya laktat), dan glukosa dengan konsentrasi bervariasi (1,5%, 2,5%, 4,25%) atau *polyglucose* (icodextrin), sebagai agen

osmotik (*osmotic agent*). Efek osmotik diperlukan agar terjadi proses ultrafiltrasi, yaitu berpindahnya air dari kapiler membran peritoneal ke cavum peritoneum. Glukosa dipilih sebagai agen osmotik karena aman, efektif, mudah dimetabolisme dan murah. Kekurangannya adalah ukuran molekulnya yang kecil, sehingga konsekwensinya akan tertarik lebih cepat ke dalam darah dan gradien osmotik cepat hilang, serta munculnya efek metabolik jangka lama (hiperglikemi, hiperinsulinemia, hiperlipidemia dan obesitas) (Brenner, 2003; Nissenson dan Fine, 2008).

Ultrafiltrasi menggunakan glukosa sangat cepat terjadi pada awal *dwell period* (karena tingginya gradien osmotik kristaloid) dan terjadi penurunan ultrafiltrasi jika glukosa telah terabsorpsi, namun ultrafiltrasi dengan icodextrin meningkat linear sepanjang waktu (lihat Gambar 2.2) (Brenner, 2003; Nissenson dan Fine, 2008)



Gambar 2.2 Kurva *net ultrafiltration*.

Kurva yang menunjukkan *net ultra filtration* pada dialisat yang mengandung 4,25 % dextrosa (segitiga), 2,5 % dextrosa (kotak), 1,5 % dextrosa (wajik), dan icodextrin (poliglukosa-lingkaran). Dimodifikasi dari Ho-Dac-Pannekeet, Schouten N, Langendijk MJ dkk: Peritoneal transport characteristics with glucose polymer base dialysate. *Kidney Int* 50: 979-986 dan Douma CE, Hirallal JK, de Waart DR dkk: *Kidney Int* 53: 1014-1021, 1998.

3. Membran Peritoneum

Membran peritoneum secara primer menghubungkan antara komponen darah dan cairan dialisat, dimana air mengalami ultrafiltrasi dan solute (toksin terlarut dalam darah) mengalami difusi. Membran peritoneum terdiri dari peritoneum parietalis (10 % dari jumlah total) dan peritoneum viseralis (90 % dari total peritoneum) dengan luas permukaan 1-2 m² pada orang dewasa. Kavum peritoneal dalam kondisi normal terisi 100 cc cairan, namun pada orang dewasa normal bias mentolerir sampai 2 liter atau lebih cairan tanpa menyebabkan ketidaknyamanan ataupun mengganggu fungsi paru (Brenner, 2003; Nissenson dan Fine, 2008).

2.2 Peritoneum Sebagai Sistem Dialisis

Mekanisme kerja dari peritoneal dialisis melalui tiga cara, yaitu difusi, ultrafiltrasi, dan absorpsi cairan.

1. Difusi

Perpindahan solute melalui difusi adalah akibat perpindahan secara acak secara molekuler melalui membran yang semipermeabel. Dalam proses ini diperlukan gradien konsentrasi diantara kedua bagian yang terpisah membran. Semakin tinggi gradien konsentrasi diantara kedua membran maka kecepatan perpindahan dari bagian yang konsentrasinya tinggi ke konsentrasi rendah semakin cepat. Besar-kecilnya berat molekul dan ukuran molekul juga berpengaruh pada kecepatan perpindahan; semakin kecil berat molekul dan ukuran molekul maka semakin cepat berpindah melalui membran semipermeabel.

Pada peritoneal dialisis klirens difusi dari zat terlarut selain tergantung dari gradien konsentrasi juga tergantung pada : luas permukaan efektif peritoneum, permeabilitas intrinsik membran, aliran dialisat, berat molekul/ukuran solute dan waktu untuk transport (Brenner, 2003).

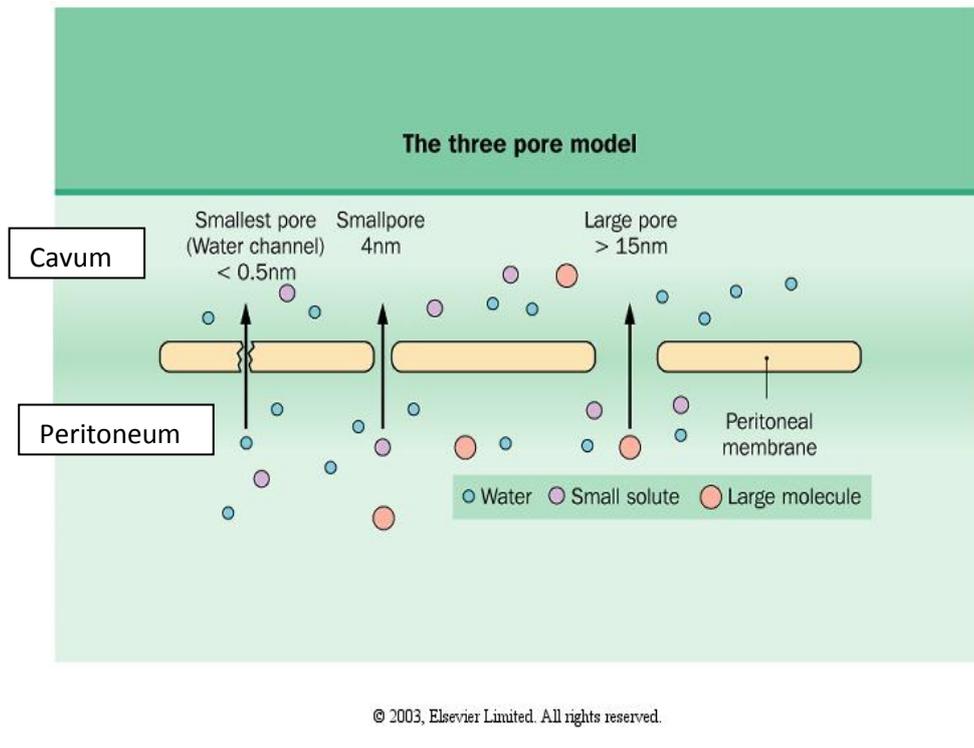
2. Ultrafiltrasi

Mekanisme kedua perpindahan solut melalui membran semipermeabel adalah dengan cara ultrafiltrasi. Ultrafiltrasi terjadi jika ada perbedaan gradien tekanan (tekanan hidrostatik atau tekanan osmotik) yang akan mendorong air melewati membran peritoneal dan masuk ke cavum. Gradien tekanan terjadi karena cairan dialisis yang hipertonis dan darah yang relatif hipotonis. Ultrafiltrasi dipengaruhi oleh : luas permukaan efektif peritoneum, koefisien agent osmotik (range 0-1), gradien tekanan onkotik, dengan memperpendek *dwell time*, obat-obatan, dan mekanisme yang lain (Sunarti, 2006).

Sebanyak 60% dari glukosa yang ada di cairan dialisis akan diserap ke dalam darah dalam waktu 4 jam, seiring waktu terjadi kesetimbangan dan tidak ada lagi glukosa yang terserap maka berhentilah ultrafiltrasi (Brenner, 2003; Nissenson dan Fine, 2008).

3. Absorpsi Cairan

Hanya sebagian kecil cairan yang dapat diserap melalui drainase limfatik subdiafragma, dari peritoneum parietalis ke dinding abdomen, dan kelenjar limfe lokal (lihat Gambar 2.3). Absorpsi cairan melalui limfe dipengaruhi oleh tekanan hidrostatik intraperitoneum dan efektifitas drainase limfatik. (Brenner, 2003)

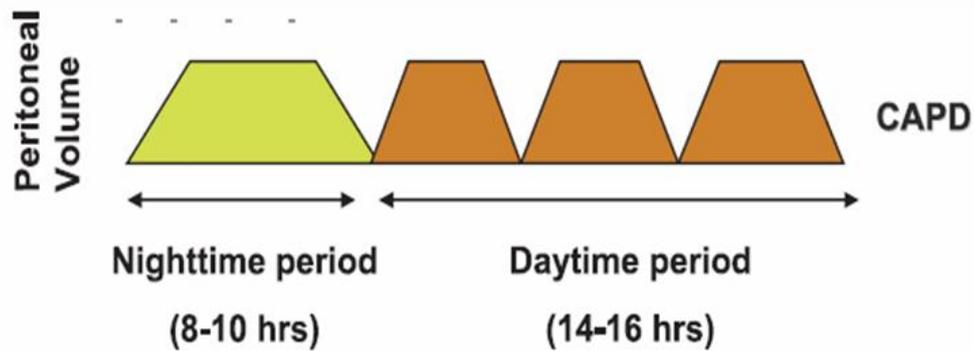


Gambar 2.3 Sistem Pori-pori pada peritoneum

Pori yang berukuran kecil interendotelial dilewati oleh solute dengan berat molekul rendah dan perpindahan air. Pori-pori yang besar dilewati oleh makromolekul. Tekanan osmotik yang diperoleh dari koloid dialisis menginduksi cairan melewati sebagian pori-pori yang kecil dan melewati water channel transseluler yang berukuran *ultrasmall*. (dari Gunawan, Atma. PET and Adequacy. Doctor Lecture. PERNEFRI, 2013)

2.3 Jadwal Peritoneal Dialisis

Jadwal peritoneal dialisis dilakukan secara kontinyu (cairan tetap berada dalam rongga perut selama 24 jam sehari) (Gambar 2.4). Secara spesifik, dilakukan 4 kali 2.0 sampai 3.0 liter *dwell* tiap hari, dengan lama *dwell* 4-8 jam.

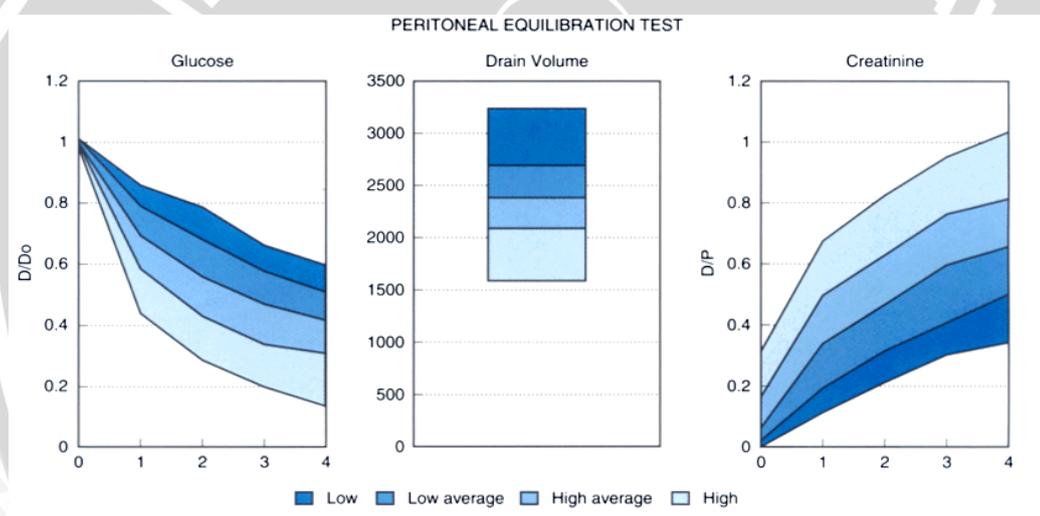


Gambar 2.4 Jadwal CAPD = continuous ambulatory peritoneal dialysis. (diambil dari Brenner BM, Rector FC. The Kidney. WB Saunders 2003)

Peritoneal dialisa membutuhkan tube penghubung dan 1 kantong cairan dialisat yang berisi 2-3 liter, menggunakan gaya gravitasi mengisi dan mengosongkan rongga peritoneum, dengan pembilasan 4 kali sehari. Namun beberapa pasien yang anurik dan mempunyai BMI yang besar bisa menggunakan 5 kali pertukaran sehari dengan ukuran kantung yang lebih besar (2,5 atau 3 liter) yang bertujuan untuk meningkatkan klirens. Beberapa pasien (BMI rendah, sisa cadangan fungsi ginjal bagus) mungkin hanya membutuhkan 3 kali pembilasan, namun pada rata-rata pasien gagal ginjal kronis hal ini tidak memberikan hasil yang bagus, sehingga saat *dwell* malam hari dengan waktu 8-10 jam bisa dibantu dengan alat bantu malam hari (*nighttime assist device*). Pasien dimonitor berat badan dan kadar glukosa berdasarkan status volume dialisat. Biasanya dipakai dialisat yang mengandung 2,5% dan 4,25% glukosa dan menggunakan *polyglucose* (icodextrin) untuk pasien yang overload cairan untuk mencapai ultrafiltrasi yang lebih baik (Sunarti, 2006).

2.4 PET Sebagai Cara untuk Mengetahui Kecepatan dan Tipe Transpor Membran Peritoneum

Permeabilitas peritoneum terhadap zat terlarut berat molekul kecil biasa dilakukan melalui pengukuran PET (*peritoneal equilibration test*). PET diperkenalkan oleh Twardowski sejak tahun 1983 dan membagi tipe transport membran peritoneum kedalam tipe : *low*, *low average*, *high average* dan *high* (lihat gambar 2.5). Hasil dari pengukuran PET digunakan untuk menentukan regimen dialisis individual pasien peritoneal dialisis (Twardowski, 1987; Brenner, 2003; Nissenson dan Fine, 2008).



Gambar 2.5 *Peritoneal Equilibration Test*. Rasio dialisat/plasma kreatinin (D/P) dan rasio glukosa pada waktu cairan di drainase dan pada waktu awal dialisa (D/Do) serta volume drainase pada beberapa tipe transpor membran peritoneum sesudah dilakukan *dwell period* 2 lt 2,5 % dextrosa. (dimodifikasi dari Twardowski ZJ: Clinical value of standart equilibration test in CAPD patients. Blood Purif: 95-108: 1989)

2.5 Implikasi Klinis Kecepatan Transport Membran / Tipe Transport Membran

Pada saat pasien memilih CAPD sebaga terapi pengganti ginjal, tipe transport membran yang dimiliki pasien belum diketahui. Oleh karena itu dosis dialisanya disama ratakan sebagai *average transporter*. Selanjutnya PET

seharusnya dilakukan pada bulan pertama pemakaian CAPD untuk mengetahui tipe transport membran yang dimiliki pasien (Nissenson dan Fine, 2008).

Pasien yang memiliki tipe membran *high* (atau "*rapid*") transporter mempunyai *peritoneal clearance* yang bagus sesuai standart regimen CAPD, tetapi pasien dengan tipe ini tidak memiliki ultrafiltrasi yang bagus. Hal ini berkaitan dengan adanya reabsorpsi glukosa secara berlebih yang akhirnya mengurangi kebutuhan gradien osmotik yang berakibat pada ultrafiltrasi yang buruk. Oleh karena itu tipe *high-transporter* membutuhkan waktu *dwell* yang singkat dan membutuhkan lebih sering penggantian cairan dialisat (lihat Tabel 2.1) (Nissenson dan Fine, 2008).

Berbeda dengan tipe *low-transporter* (*low* dan *low-average*) terapi akan lebih optimal dengan waktu *dwell* yang lama (contoh: tiga kali *dwelling* pada siang hari dengan waktu sekitar 5 jam *dwelling* dan sekali *dwelling* pada malam hari sepanjang 9 jam). Waktu *dwelling* yang lama dan terus menerus tersebut bertujuan agar tercapai target *clearance* yang adekuat (Nissenson dan Fine, 2008).

Tabel 2.1 Nilai Prognostik dari Hasil Pengukuran PET

SOLUTE TRANSPORT	ULTRAFILTRATION	SOLUTE CLEARANCE	PREFERRED MODALITY
High	Poor	Adequate	NPD.DAPD
High Average	Adequate	Adequate	Standard-volume.PD
Low	Good	Adequate	High-volume.PD
Low Average	Excellent	Adequate	High-volume.PD

2.6 Cara Pengukuran PET

Nissenson dan Fine (2008) menyebutkan pengukuran PET dilakukan dengan cara :

1. Posisi duduk : drain out dialisat 2.5% setelah dwell 8-10 jam (malam)
2. Posisi baring → drain in dialisat 2.5% 2 liter, sekitar 10 menit. Setiap 400 ml masuk, pasien posisi pasien miring kanan-miring kiri
3. Drain out dialisat 200 cc ke dalam kantong → dibalik-balik.
4. Bersihkan medication port dengan bethadine selama 5 menit, aspirasi 10cc cairan dialisat dengan spuit, taruh kedalam red top tube. Masukkan sisanya 190 cc ke rongga peritoneum
5. Setelah dwell 2 jam, ulangi prosedur no 4. konektor transfer set boleh dilepas
6. Ambil darah 5cc
7. Jam ke-4: drain out semua dialisat, lakukan seperti protokol no 4. Lanjutkan dengan cairan dialisat sehari-harinya

2.7 Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Kecepatan Transpor Membran Peritoneum

2.7.1 Jenis Kelamin

Studi di Mexico menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan antara jenis kelamin dengan tipe kecepatan membran peritoneal ($p > 0,05$) (Cueto-Manzano, 1999). Tetapi hal ini berbeda dengan hasil PET yang dilakukan oleh Sunarti (2006) bahwa terdapat hubungan antara jenis kelamin dengan tipe kecepatan transpor membran peritoneum. Hal ini kemungkinan disebabkan bahwa ada pengaruh selain jenis kelamin seperti BSA atau BMI pasien, status diabetes pasien, umur, riwayat

peritonitis, atau lama CAPD yang ikut mempengaruhi kecepatan transport membran peritoneum.

2.7.2 Diabetes Mellitus

Studi CANUSA yang dilakukan oleh Churchill (1998) menunjukkan bahwa sebagian besar penderita diabetes mellitus memiliki tipe membran *high transporter*. Hal ini disebabkan karena eksposur yang lama terhadap konsentrasi gula yang tinggi pada pasien CAPD yang menderita diabetes mellitus sehingga terjadi perubahan dinding kapiler *aquaporine*. Perubahan dinding kapiler *aquaporine* ini menyebabkan kenaikan permeabilitas membran peritoneal pada pasien diabetes mellitus. Pasien diabetes sering mengalami *fluid overload* atau kelebihan cairan yang disebabkan ultrafiltrasi yang rendah. Walaupun ultrafiltrasi peritoneal pasien diabetes mellitus ini memuaskan tetapi mereka mengalami kesulitan dalam memindahkan cairan dari kompartemen interstitial selama tekanan onkotik yang rendah (Serlie, 1997).

2.7.3 Lama CAPD

Suksesnya penggunaan CAPD jangka panjang tergantung pada kemampuan membran peritoneal untuk mempertahankan kecepatan transfer zat terlarut yang diterima dan ultrafiltrasi. Pengalaman klinis menunjukkan bahwa hal ini terjadi pada kebanyakan pasien, dalam kebanyakan studi, kreatinin dan glukosa tingkat equilibrium tetap stabil pada sekitar 70 persen pasien pada bulan ke 12 sampai 18 dan lebih dari 50 persen pada bulan ke 24 (Blake, 1989).

Beberapa pasien memang terlahir dengan kecepatan transport membran *rapid transporter*. Hal ini terjadi akibat hubungan co-morbiditas dimana tingginya level dialisat VEGF atau IL-6 atau bisa juga akibat

absentnya co-morbiditas yang ditandai dengan kenaikan *peritoneal mesothelial cell mass* (Dobbie, 1990).

Pasien yang menjadi *rapid transporter* setelah menjalani CAPD dalam waktu lama cenderung memiliki proses patofisiologis yang berbeda dari mereka yang *rapid transporter* karena inisiasi dialisis. Kenaikan tingkat transportasi zat terlarut telah dikaitkan dengan meningkatnya durasi dialisis dan penggunaan bursa hipertonik. Diperkirakan bahwa glukosa atau produk degradasi glukosa dalam larutan ini menyebabkan perubahan membran dari waktu ke waktu (Davies, 2001).

Untuk menilai hubungan antara perubahan dalam transportasi zat terlarut dan ultrafiltrasi dari waktu ke waktu dan karakteristik pasien, dilakukan PET tahun 1999-2003 pada 574 insiden pasien CAPD. Selama 6 bulan pertama, ada peningkatan transportasi zat terlarut (misalnya, peningkatan D/P kreatinin) tetapi tidak ada penurunan kemampuan ultrafiltrasi. Peningkatan transportasi zat terlarut dan penurunan kapasitas ultrafiltrasi diamati. Kegagalan ultrafiltrasi akhirnya dalam subset dari 48 pasien berkorelasi sebagian dengan paparan awal konsentrasi glukosa intraperitoneal yang lebih tinggi. Hal ini menunjukkan bahwa penggunaan solusi glukosa hipertonik lebih dikaitkan dengan peningkatan berikutnya dalam transportasi. Selain itu, ini menunjukkan stabilitas tipe membran peritoneal dari waktu ke waktu (Davies, 2004).

2.7.4 Usia

Studi oleh Cueto-Manzano (1999) di Mexico menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan antara usia dengan tipe kecepatan membran peritoneal ($p>0,05$). Begitu juga dengan penelitian yang dilakukan oleh Chen (2004) yang menunjukkan bahwa tidak ada pengaruh antara gender

dengan tipe transpor membran. Tetapi hal ini berbeda dengan hasil PET yang dilakukan oleh Sunarti (2006) bahwa terdapat hubungan antara jenis kelamin dengan tipe kecepatan transpor membran peritoneum. Menurut Tuula (1998) pada studi yang dilakukan pada anak-anak yang berusia dibawah 16 tahun tidak terdapat ketergantungan antara usia dengan *equilibrium rates*. Pada pemakaian CAPD, fungsi membran peritoneal cenderung stabil dan tidak terdapat perbedaan tipe membran antara pasien dengan usia dibawah 5 tahun maupun diatas 5 tahun.

2.7.5 Riwayat Peritonitis

Peritonitis kemungkinan melukai membran peritoneal pada pasien CAPD. Perubahan transport solutan dan volume UF dapat diobservasi secara klinis pada pasien. Perubahan transport solutan dapat terjadi akibat kenaikan permukaan membran peritoneal yang efektif dan permeabilitas yang intrinsik. Perubahan volume ultrafiltrasi kemungkinan terjadi akibat kerusakan *transcellular water transport*. pasien CAPD dengan riwayat peritonitis ultrafiltrasinya menurun selama peritonitis akibat peningkatan sementara pada jarak zat terlarut kecil yang berhubungan dengan ditingkatkannya penyerapan glukosa, seperti dalam rapid transporter. Peritonitis juga sering dikaitkan dengan tanda-tanda kenaikan hilangnya protein dialisat (Chen, 2003).

Pada studi yang dilakukan oleh Davies (1996) membuktikan bahwa peritonitis mempunyai peran penting pada transport peritoneal. Perubahan besar yang terjadi pada transfer solutan dan ultrafiltrasi berbanding lurus dengan jumlah episode peritonitis yang terjadi.

Sementara pada studi yang dilakukan Burkart (2012) menyatakan bahwa pasien CAPD dengan riwayat peritonitis mengakibatkan

ultrafiltrasi menurun selama peritonitis akibat dari peningkatan sementara zat-zat kecil yang terlarut yang berhubungan dengan meningkatnya penyerapan glukosa, seperti yang terlihat pada golongan *rapid transporters*.

