

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Hemodialisis

Proses pembuangan limbah dan kelebihan cairan dari darah disebut dialisi. Dialisis merupakan sebuah penggantian buatan fungsi ginjal, terutama dalam kasus gagal ginjal. Dialisis tidak bisa sepenuhnya melakukan fungsi ginjal yang rusak, tetapi, sampai batas tertentu, mengelola aktivitasnya dengan cara difusi dan ultrafiltrasi. Ini dilakukan pada gagal ginjal kronis (CRF) ketika laju filtrasi glomerulus turun di bawah 15 ml / menit / 1,73m<sup>2</sup>. CRF adalah suatu kondisi di mana ada kerusakan fungsi ginjal selama beberapa bulan atau tahun. CRF dapat didiagnosis dengan mengukur serum kadar kreatinin, yang merupakan produk degradatif dari protein otot. Level kreatinin menunjukkan laju filtrasi glomerulus (GFR) dan dalam CRF, aktivitasnya dinaikkan, menunjukkan penurunan GFR. Ada lima tahap CRF berdasarkan GFR, dan dialisis biasa digunakan pada stadium 5 (GFR <15 ml / mnt / 1,73m<sup>2</sup>); tahap ini juga disebut penyakit ginjal stadium akhir (ESRD) (Vadakedath & Kandi, 2017).

Dialisis dilakukan pada pasien CRF untuk menghilangkan akumulasi racun dari tubuh. Prosedur bertanggung jawab untuk terjadi akumulasi stres oksidatif, karena ketidakseimbangan antara produksi berlebihan spesies oksigen reaktif atau racun dan berkurangnya mekanisme pertahanan tubuh. Stres oksidatif mengganggu fungsi normal sel. Diamati dalam penelitian sebelumnya bahwa, dalam CRF, bisa terjadi peningkatan kadar urat plasma, sebagai mekanisme kompensasi pertahanan tubuh dan meningkatkan stres oksidatif (Vadakedath & Kandi, 2017).

Terdapat beberapa macam RRT, yaitu dialisis, dan transplantasi ginjal. Berdasarkan kebutuhan pemaikannya, dialysis dibagi menjadi dua, yaitu dialisis temporer dan dialisis kronik. Pemilihan dari teknik RRT tergantung dari berbagai faktor, seperti kebutuhan primer (ekskresi zat terlarut, air, ataupun keduanya), penyakit yang mendasari (gagal ginjal akut, penyakit ginjal kronis, penyakit komorbid), ketersediaan sumber daya, serta preferensi dari pasien sendiri (Hechanova, 2019). Hemodialisis (HD) pada penderita penyakit ginjal kronis diperlukan untuk mempertahankan hidup dan memperbaiki kualitas hidup hingga tersedia cangkok ginjal. Hingga saat ini,

*commit to user*

hemodialisis menjadi terapi pengganti ginjal yang paling sering dipakai untuk mengobati penyakit ginjal kronis atau ERDS karena dari segi biaya, HD lebih ekonomis dibandingkan dengan peritoneal dialisis (Hechanova, 2019).

Pada prinsipnya hemodialisa menempatkan darah berdampingan dengan cairan dialisat atau pencuci yang dipisahkan oleh suatu membran atau selaput semi permeabel. Membran ini dapat dilalui oleh air dan zat tertentu atau zat sampah. Proses ini disebut dialysis yaitu proses berpindahnya air atau zat, bahan melalui membran semi permeable (Mashkoor, 2016).

Menurut Tisher dan Wilcox, hemodialisa didefinisikan sebagai pergerakan larutan dan air dari darah pasien melewati membran semipermeabel (dializer) ke dalam dialisat. Dializer juga dapat dipergunakan untuk memindahkan sebagian besar volume cairan. Pemindahan ini dilakukan melalui ultrafiltrasi dimana tekanan hidrostatik menyebabkan aliran yang besar dari air plasma (dengan perbandingan sedikit larutan) melalui membran. Dengan memperbesar jalan masuk pada vaskuler, antikoagulansi dan produksi dializer yang dapat dipercaya dan efisien, hemodialisa telah menjadi metode yang dominan dalam pengobatan gagal ginjal akut dan kronik di Amerika Serikat (Wilcox & Tisher, 2008).

Hemodialisa memerlukan sebuah mesin dialisa dan sebuah filter khusus yang dinamakan dializer (suatu membran semipermeabel) yang digunakan untuk membersihkan darah, darah dikeluarkan dari tubuh penderita dan beredar dalam sebuah mesin diluar tubuh. Hemodialisa memerlukan jalan masuk ke aliran darah, maka dibuat suatu hubungan buatan antara arteri dan vena (fistula arteriovenosa) melalui pembedahan (Mukakarangwa et al., 2018).



**Gambar 2.1** Hemodializer dan hollow fiber (National Kidney Foundation, 2015).

### 2.1.1. Indikasi Hemodialisa

Pedoman KDIGO terbaru dan KDOQI sebelumnya merekomendasikan rujukan semua individu dengan GFR  $<30$  ml / mnt /  $1,73$  m<sup>2</sup> ke nefrologi, menekankan bahwa rujukan nefrologi yang tepat waktu memaksimalkan kemungkinan perencanaan yang memadai untuk terapi penggantian ginjal (KRT/*kidney replacement therapy*) untuk mengoptimalkan prognosis. Berbagai modalitas dialisis tersedia untuk KRT, tidak ada satupun yang secara meyakinkan menunjukkan hasil yang lebih unggul dari yang lain. Selain itu, perawatan non-dialisis konservatif mungkin keputusan yang tepat untuk banyak individu yang lebih tua atau lebih lemah, saat transplantasi pre-emptive mungkin yang terbaik untuk pasien lain (Daugirtas *et al.*, 2015).

Pada pasien yang mempertimbangkan dialisis pemeliharaan, penting untuk mengakui bahwa setiap modalitas KRT menambah beban pengobatan yang unik pada beban penyakit yang sudah tinggi. Dalam konteks ini, pasien, keluarga mereka, dan pengasuh berada pada posisi terbaik untuk menentukan pengorbanan mana yang ingin mereka lakukan, khususnya karena kurangnya bukti definitive untuk keunggulan satu modalitas dialisis di atas yang lain (Daugirtas *et al.*, 2015).

Tingginya prevalensi gangguan kognitif dan delirium di antara pasien dengan gagal ginjal serta kesulitan yang diakui memprediksi tingkat perkembangan gagal ginjal di antara pasien dengan CKD lanjut, sangat penting bahwa pasien dan pembuat keputusan dilibatkan dalam proses pengambilan keputusan ini. Beberapa uji klinis telah mengevaluasi manfaat potensial rujukan sebelum dilakukan dialisis. Dalam satu setting AS di mana penelitian pra-dialisis dievaluasi, individu berpartisipasi dalam penelitian adalah  $> 5$  kali lebih mungkin untuk memulai dialisis peritoneal dan dua kali lebih mungkin untuk memulai hemodialisis dengan fistula arteriovenosa atau graft. Khususnya, di studi observasional tersebut, tingkat kematian di antara mereka yang berpartisipasi dalam penelitian setengah dari yang terlihat pada kontrol. Namun, banyak pasien CKD yang mungkin tidak memulai dialisis dengan modalitas yang mereka pilih; alasan untuk ini masih belum pasti (Daugirtas *et al.*, 2015).

Keseimbangan antara manfaat, risiko, dan kerugian memulai atau tidak memulai dilakukan dialisis harus dievaluasi, dengan mempertimbangkan keluhan pasien dan / atau pengasuh pasien. Gejala uremia tidak spesifik, dan upaya harus dilakukan untuk mengevaluasi penyebab lain, terkadang reversibel, dari gejala.

Keputusan untuk memulai KRT seharusnya tidak didasarkan estimasi tingkat GFR (eGFR) saja. Sementara ada kebutuhan untuk memperkirakan fungsi ginjal pada pasien dengan penyakit ginjal kronis, dan tingkat fungsi ginjal harus dipertimbangkan ketika menentukan waktu inisiasi dialisis (Daugirtas *et al.*, 2015).

Pada pasien dengan CKD lanjut, persamaan estimasi berbasis kreatinin serum secara substansial dipengaruhi oleh massa otot, menjadikan eGFR sebagai penanda sarkopenia dan fungsi ginjal. Namun, kreatinin serum memiliki keterbatasan sebagai penanda filtrasi karena pembentukan kreatinin dapat bervariasi, terutama mencerminkan tingkat massa otot yang berbeda. Untuk membantu pengambilan keputusan dan lebih baik menyelaraskan gejala klinis dengan GFR, dalam beberapa kasus pengukuran langsung GFR atau pembersihan Cystatin C dan biomarker serum lain dari fungsi ginjal tidak tergantung pada massa otot dapat menghasilkan perkiraan yang lebih tepat pada orang dengan CKD. Investigasi yang sedang berlangsung terhadap biomarker yang ada dan baru dapat mengarah pada peningkatan estimasi GFR yang dapat mengoptimalkan waktu inisiasi dialisis (Daugirtas *et al.*, 2015).

Pernyataan bahwa keputusan untuk memulai dialisis pemeliharaan harus didasarkan pada penilaian tanda dan / atau gejala yang berhubungan dengan uremia secara inheren, mengingat kurangnya pengidentifikasi definitif uremia. Uremia adalah konstelasi gejala yang tidak spesifik dan tanda-tanda yang ditumpangkan pada GFR rendah. Keputusan untuk memulai dialisis pemeliharaan pada pasien yang memilih untuk melakukannya harus didasarkan terutama pada penilaian tanda dan / atau gejala yang terkait dengan uremia, bukti kurangnya energi-protein, dan kemampuan untuk mengelola dengan aman kelainan metabolisme dan / atau kelebihan volume dengan terapi medis daripada pada tingkat fungsi ginjal tertentu tanpa tanda-tanda dan gejala tersebut (Daugirtas *et al.*, 2015).



Prognosis of CKD by GFR and albuminuria categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories, description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ), description and range	G1	Normal or high	≥90	Green	Yellow	Orange
	G2	Mildly decreased	60–89	Green	Yellow	Orange
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59	Yellow	Orange	Red
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44	Orange	Red	Red
	G4	Severely decreased	15–29	Red	Red	Red
	G5	Kidney failure	<15	Red	Red	Red

Green, low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); yellow, moderately increased risk; orange, high risk; red, very high risk.

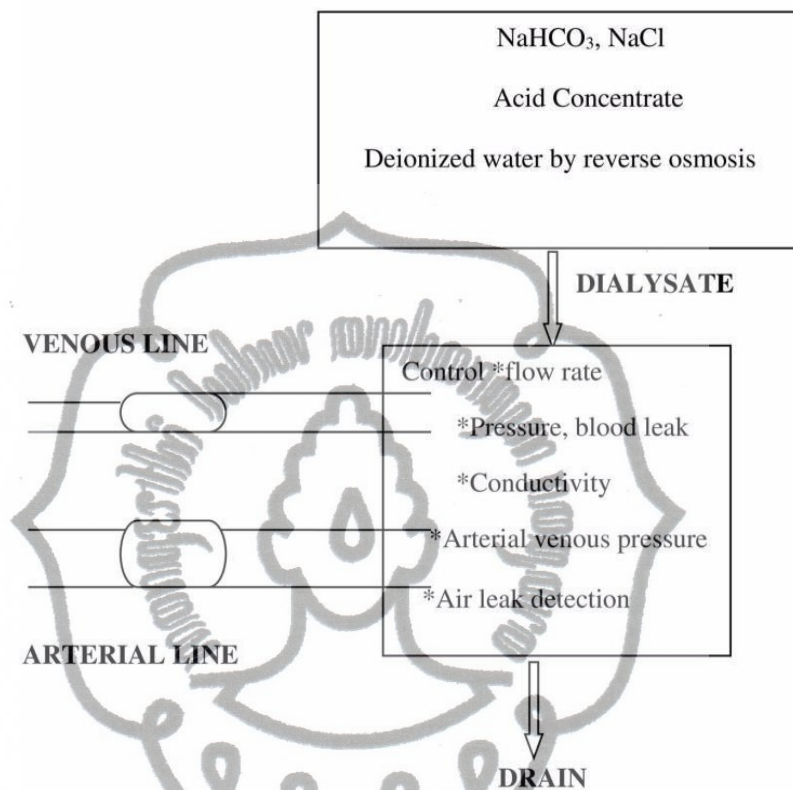
Gambar 2. 2. Klasifikasi Penyakit Ginjal Kronik (KDIGO, 2015)

### 2.1.2. Mekanisme hemodialisis

Dalam hemodialisis, limbah dan kelebihan air dihilangkan dengan menggunakan filter eksternal yang disebut dialyzer, yang mengandung membran semipermeabel. Pemisahan limbah dilakukan dengan menciptakan gradien aliran berlawanan arus, di mana aliran darah dalam satu arah dan cairan dialisat 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) (Vadakedath & Kandi, 2017).

Prinsip dasar yang terlibat dalam dialisis adalah pergerakan atau difusi partikel terlarut melintasi membran semipermeabel (difusi). Produk limbah metabolisme, seperti urea dan kreatinin, menyebar gradien konsentrasi dari sirkulasi ke dialisat (natrium bikarbonat (NaHCO<sub>3</sub>), natrium klorida (NaCl), konsentrat asam, dan air deionisasi). Selama difusinya ke dalam dialisat, ukuran partikel, pada gilirannya, menentukan laju difusi yang melintasi membran. Semakin besar ukuran partikel terlarut, semakin lambat pula kecepatannya difusi melintasi membran. Di sini, arteri membawa darah beroksigen dari jantung

terhubung ke vena yang membentuk pirau arteriovenous, yang membuat vena kuat (dengan membentuk otot-otot di sekitarnya seperti arteri) cukup untuk ditusuk berkali-kali; tekanannya juga dipantau selama proses dialisis. Representasi diagram dialyzer ditunjukkan pada gambar 2.3 (Vadakedath & Kandi, 2017).



**Gambar 2.3.** Diagram representasi dialyzer (Vadakedath & Kandi, 2017).

### 2.1.3. Prinsip mesin hemodialisa

Peralatan Hemodialisis meliputi mesin hemodialisis, dialiser dan dialisat:

#### a. Mesin Hemodialisis

Mesin hemodialisis merupakan perpaduan dari komputer dan pompa, yang mempunyai fungsi untuk mengatur dan memonitor. Pompa dalam mesin hemodialisis berfungsi untuk mengalirkan darah dari tubuh ke dialiser dan mengembalikan kembali ke tubuh (Polikandrioti *et al.*, 2017). Mesin hemodialisis dilengkapi dengan monitor dan parameter kritis, diantaranya memonitor kecepatan dialisat dan darah, konduktivitas cairan dialisat, temperatur dan pH, aliran darah, tekanan darah, dan memberikan informasi vital lainnya. Mesin Hemodialisis juga mengatur ultrafiltrasi, mengatur cairan dialisat, dan memonitor analisis dialisat terhadap kebocoran serta dilengkapi detektor udara ultrasonic untuk mendeteksi udara atau busa

dalam vena (Polikandrioti *et al.*, 2017).

b. Dialiser atau ginjal buatan

Dialiser adalah tempat dimana proses hemodialisis berlangsung, tempat terjadinya pertukaran zat-zat dan cairan dalam darah dan dialisat. Dialiser merupakan kunci utama proses hemodialisis, karena yang dilakukan oleh dialiser sebagian besar dikerjakan oleh ginjal yang normal. Dialiser terdiri dari 2 kompartemen masing-masing untuk cairan dialisat dan darah. Kedua kompartemen dipisahkan membran semipermeabel yang mencegah cairan dialisat dan darah bercampur jadi satu (Ok *et al.*, 2016).

c. Proses Hemodialisis

Ginjal buatan (*Dialyzer*), mempunyai 2 kompartemen, yaitu kompartemen darah dan kompartemen dialisat. Kedua kompartemen tersebut, selain dibatasi oleh membran semi-permeabel, juga mempunyai perbedaan tekanan yang disebut sebagai *trans-membran pressure* (TMP). Selanjutnya, darah dari dalam tubuh dialirkan ke dalam kompartemen darah, sedangkan cairan pembersih (*dialisat*), dialirkan ke dalam kompartemen dialisat. Pada proses hemodialisis, terjadi 2 mekanisme yaitu, mekanisme difusi dan mekanisme ultrafiltrasi (Ok *et al.*, 2016).

#### 2.1.4. Cairan Dialisat

Cairan *dialysis* adalah cairan yang digunakan pada proses hemodialisa, terdiri dari campuran air dan elektrolit yang mempunyai konsentrasi hampir sama dengan serum normal dan mempunyai tekanan osmotik yang sama dengan darah. Fungsi cairan *dialysis* adalah mengeluarkan dan menampung cairan serta sisa-sisa metabolisme dari tubuh, serta mencegah kehilangan zat-zat vital dari tubuh selama dialisa (Mashkoo, 2016).

Dialisat adalah cairan yang terdiri atas air dan elektrolit utama dari serum normal yang dipompakan melewati dialiser ke darah pasien. Komposisi cairan dialisat diatur sedemikian rupa sehingga mendekati komposisi ion darah normal dan sedikit dimodifikasi agar dapat memperbaiki gangguan cairan dan elektrolit pasien ESRD. Dialisat dibuat dengan mencampurkan konsentrat elektrolit dengan buffer (bikarbonat) dan air murni (NKF, 2015).

Komposisi dialisat diatur sedemikian rupa sehingga mendekati komposisi ion darah normal, dan sedikit dimodifikasi agar dapat memperbaiki gangguan

cairan dan elektrolit yang sering menyertai gagal ginjal. Urea, kreatinin, asam urat dan fosfat dapat berdifusi dengan mudah dari darah ke dalam dialisat karena unsur-unsur ini tidak terdapat dalam dialisat. Kerugian cairan asetat adalah bersifat asam sehingga dapat menimbulkan suasana asam di dalam darah yang akan bermanifestasi sebagai vasodilatasi. Vasodilatasi akibat cairan asetat akan mengurangi kemampuan vasokonstriksi pembuluh darah yang akan diperlukan tubuh untuk memperbaiki gangguan hemodinamik yang terjadi selama hemodialisis. Keuntungan cairan bikarbonat adalah dapat memberikan bikarbonat ke dalam darah yang akan menetralkan asidosis yang biasa terdapat pada pasien gagal ginjal terminal dan tidak menimbulkan vasodilatasi (Daugridas *et al.*, 2015; NKF, 2015).

Cairan dialisat mengandung macam-macam garam, elektrolit, dan atau zat yang lain (Daugridas *et al.*, 2015; NKF, 2015):

#### 1. NaCl / *Sodium Chloride*

Natrium merupakan determinan utama osmolalitas dialisat. Konsentrasi natrium dalam dialisat paling sedikit harus sama dengan plasma untuk mencegah kehilangan natrium akibat proses difusi. Dialisat hiponatremi dapat menyebabkan episode hipotensi, sakit kepala dan kram otot. Pada umumnya konsentrasi natrium dalam dialisat sekitar 140 mmol/L sudah cukup untuk eliminasi cairan sebanyak 3-4 L tanpa efek samping.

#### 2. CaCl<sub>2</sub> / *Calcium Chloride*

Konsentrasi kalium dalam dialisat 2 mEq/L, digunakan untuk mengeluarkan retensi kalium selama periode antar hemodialisis dan selama prosedur hemodialisis 4-5 jam. Konsentrasi kalium dapat ditingkatkan sampai 3-4 mEq/L sesuai kebutuhan, khususnya hipokalemia pada akhir sesi hemodialisis untuk mencegah *cardiac arrhythmia* terutama pasien usia lanjut.

#### 3. MgCl<sub>2</sub> / *Magnesium Chloride*

Hipermagnesemia akut dapat menyebabkan gangguan konduksi atrioventrikular dan intraventrikular, dan depresi sistem saraf. Hipermagnesemia kronik mempunyai peranan pada patogenesis osteodistrofi renal dan kalsifikasi jaringan ikat. Rekomendasi konsentrasi magnesium dalam konsentrat dialisat 0,5-0,75 mmol/L (1,15 mEq/L).

#### 4. Klorida

Konsentrasi anion klorida sama dengan konsentrasi total kation



(terutama natrium) minum konsentrasi asetat atau anion bikarbonat untuk mempertahankan electrochemical neutrality dari cairan dialisis. Rekomendasi konsentrasi klorida dalam dialisat bervariasi antara 105 dan 120 mEq/L.

#### 5. Dialisat standart asetat

Dialisat asetat terdiri dari jumlah sodium, kalsium, magnesium, kalim, klorida dan sejumlah kecil asam asetat. Dialiasat asetat dipakai untuk mengoreksi asidosis dan mengimbangi kehilangan bikarbonat secara difusi selama hemodialisis.

Presipitasi bikarbonat mungkin didapatkan karena keberadaan ion kalsium dan magnesium. Upaya untuk mencegah presipitasi bikarbonat diperlukan substitusi sumber sodium asetat sebagai salah satu pilihan alternatif. Pada pasien hemodialisis *maximum acetate utilization rate* diperkirakan 3,0 – 3,5 mmol/kg/jam. Bila digunakan high-efficiency dialyzer, kecepatan pergerseran asetat dari dialisat mungkin melebihi kemampuan metabolisme hepar sehingga menyebabkan hiperasetatemia. Presentasi klinik hiperasetatemia meliputi hipotensi, kram otot, sakit kepala, mual dan muntah.

#### 6. Dialisat karbonat

Bikarbonat merupakan zat pengganti yang penting dalam cairan dialisis, karena lebih fisiologis untuk koreksi asidosis metabolik dibandingkan dengan dialisat asetat. Berbeda dengan dialisat asetat, konsentrasi bikarbonat darah dan pH meningkat gradual selama prosedur hemodialisa dan kenaikan pasca hemodialisis dapat dihindari sehingga pasien bebas dari gejala. Rekomendasi konsentrasi bikarbonat dalam cairan dialisis 26-36 mmol/L.

#### 7. Dialisat free potassium

Konsentrasi kalsium dalam dialisat harus cukup tinggi untuk mencegah keseimbangan negatif selama hemodialisa. Konsentrasi kalsium dalam dialisat 3,25 – 3,5 mEq/L.

#### 8. Dialisat *free dextrose*

Hemodialisis menggunakan dialisat bebas glukosa (*glucose free dialysate*). Sejumlah glukosa akan bergeser dari darah ke kompartemen dialisat diperkirakan 25-30 g setiap kali prosedur hemodialisa. Kehilangan glukosa selama prosedur hemodialisis mungkin menyebabkan

dialysis associated symptoms seperti sakit kepala, mual, dan muntah pasca hemodialisa. Bila prosedur hemodialisis menggunakan dialisat tanpa glukosa tubuh akan kehilangan aminoacid cukup tinggi yaitu 10 gram per sesi hemodialisis. Kehilangan aminoacid dibatasi hanya sekitar 1-3 gram per sesi hemodialisis bila menggunakan cairan dialisis mengandung glukosa. *Aminoacid wasting* bersama dengan peningkatan katabolisme protein dapat merangsang kehilangan glukosa ke kompartemen dialisat, dan mungkin diikuti keseimbangan negatif protein. Rekomendasi konsentrasi glukosa dalam cairan dialisis antara 1-2 gram/L untuk pasien nefropati diabetik dan usia lanjut. Dialysat bikarbonat dan/atau dialisat mengandung glukosa diduga merupakan media subur untuk pertumbuhan bakteri dan pembentukan endotoksin, merupakan resiko tinggi *dialysate contamination*.

Cairan ini merupakan konsentrat yang harus dicampur dulu dengan water treatment sebanyak 120 liter sebelum dipakai untuk keperluan hemodialysis (1:34 x) (Tatarsal *et al*, 2011). Cairan diazol standart 3,34 liter ini setelah dicampur dengan 120 liter water treatment, maka akan mempunyai komposisi sebagai berikut : Natrium 134 mEq/l, Kalium 2,6 mEq/l, Kalium 2,5 mEq/l, Magnesium 1,5 mEq/l, Kloride 104 mEq/l, Asetat 36,6 mEq/l, Dextrose anhydrous 2500 mg/l.

Tugas mesin dialisis adalah mencampur, memanaskan, dan mengontrol kadar elektrolit. Apabila dialisat melebihi yang telah ditetapkan, begitu pula susunan cairan dialisat tidak seperti yang telah ditetapkan, maka mesin akan berbunyi (alarm) (Tatarsal *et al*, 2011).

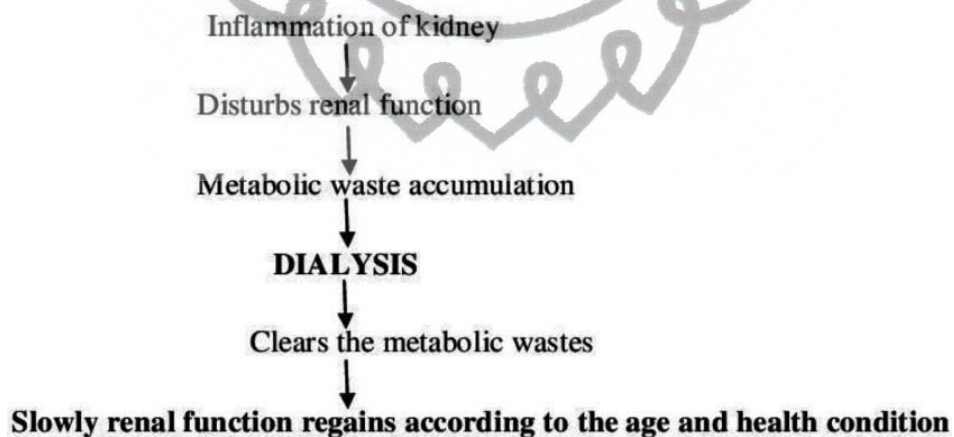
### 2.1.5. Komplikasi

Komplikasi hemodialisis dapat disebabkan oleh karena penyakit yang mendasari terjadinya penyakit ginjal kronik tersebut atau oleh karena proses selama menjalani hemodialisis itu sendiri. Sedangkan komplikasi akut hemodialisis adalah komplikasi yang terjadi selama proses hemodialisis berlangsung. Komplikasi intradialisis merupakan kondisi abnormal yang terjadi saat pasien menjalani hemodialisis, komplikasi yang umum terjadi saat pasien menjalani hemodialisis adalah hipotensi, kram, mual, dan muntah, heasache, nyeri dada, nyeri punggung, gatal, demam dan menggigil (Daugirdas *et al*,

2015).

Komplikasi intradialisis lainnya yang mungkin terjadi adalah hipertensi intradialisis dan *disequilibrium syndrome* yaitu kumpulan gejala disfungsi serebral terdiri dari sakit kepala, pusing, mual, muntah, kejang, disorientasi sampai koma, Daugirdas et al (2015) menyebutkan juga bahwa komplikasi intradialisis lain yang biasa dialami pasien hemodialisis kronik adalah aritmia, hemolisis, dan emboli udara. Berikut ini akan menguraikan meliputi: hipotensi, kram, mual dan muntah, pusing, nyeri dada, nyeri punggung, gatal, demam, menggigil, hipertensi, *disequilibrium syndrome*, aritmia, hemolisis, dan emboli udara (Inker et al, 2014).

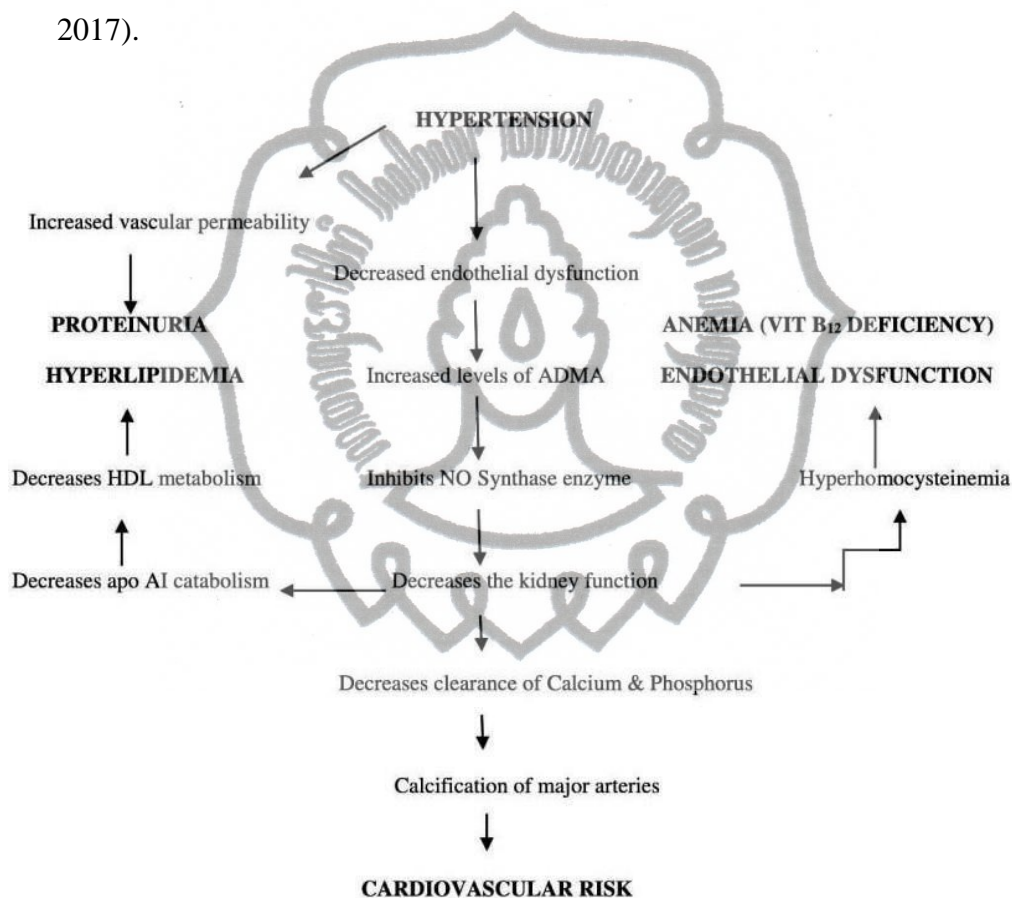
Hemodialisis dapat dikaitkan dengan komplikasi sedang (hipotensi, kram otot, reaksi anafilaksis) hingga komplikasi parah (penyakit kardiovaskular (CVD)). Peradangan yang sedang berlangsung merupakan alasan utama untuk ginjal yang sakit, yang tidak menanggapi obat-obatan. Peradangan kronis mengganggu fungsi normal ginjal, menghasilkan akumulasi sisa metabolisme dalam tubuh. Proses dialisis membantu dalam pembuangan racun dari tubuh dan, perlahan-lahan, ginjal dapat kembali berfungsi; ini tergantung pada usia dan kondisi kesehatan individu, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 2. 4 (Vadakedath & Kandi, 2017).



**Gambar 4.** Bagan yang menunjukkan peran hemodialisis (Vadakedath & Kandi, 2017).

Adanya inflamasi merupakan faktor penting dalam perkembangan stres oksidatif pada pasien yang menjalani dialisis. Selama proses dialisis, membran dialisis berhubungan dengan respons imunologis oleh zat berat molekul rendah yang mencakup IgG, komponen pelengkap, dan membuat membran ini

permeabel terhadap granulosit. ranulosit teraktivasi dalam darah merangsang pelepasan spesies oksigen reaktif (ROS). Ginjal yang tidak berfungsi mengaktifkan makrofag, sel vaskular, dan berbagai sel glomerulus untuk menghasilkan radikal bebas, yang semakin memperburuk stres oksidatif, yang mengarah ke berurutan perubahan organ, mengakibatkan kegagalan banyak organ dan kemudian kematian. Hipertensi (tidak terkontrol karena pengobatan yang tidak memadai), hiperlipidemia, homocysteinemia, anemia, dan kalsifikasi arteri koroner adalah faktor risiko CVD pada pasien dialysis (Vadakedath & Kandi, 2017).

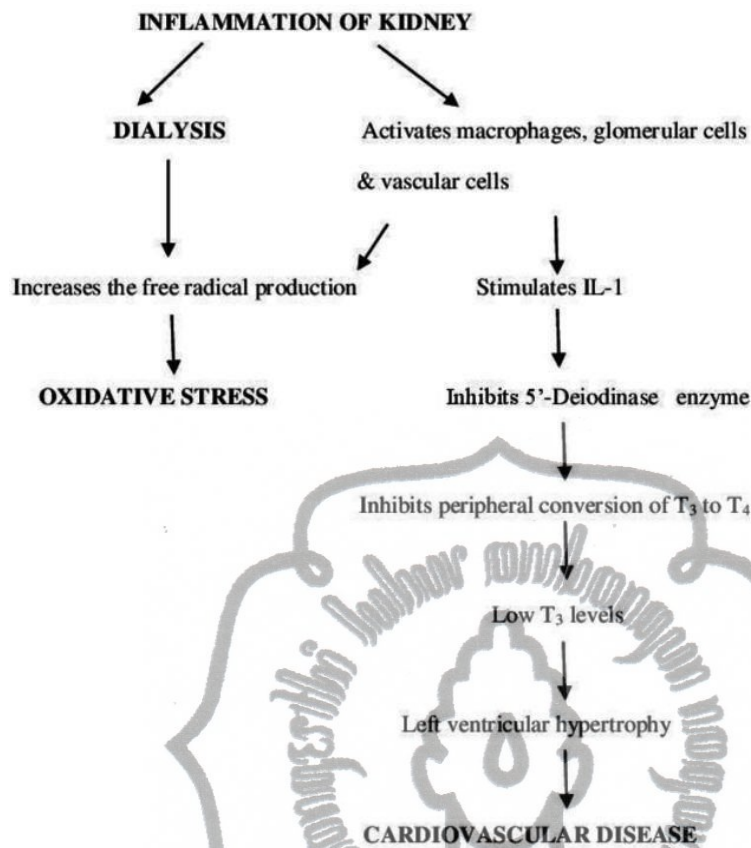


G

**ambar 2. 5.** Bagan yang menunjukkan hipertensi terkait disfungsi ginjal dan pengaruhnya terhadap berbagai metabolit (Vadakedath & Kandi, 2017).

Meskipun dialisis adalah cara yang disukai untuk mendapatkan kembali kemampuan fungsional ginjal, itu bisa juga menimbulkan efek samping tertentu yang meliputi stres oksidatif, gangguan tiroid, dan masalah jantung. Dialisis memperpanjang usia seseorang tetapi tidak bisa menyembuhkan masalah yang mendasarinya terbukti bahwa komplikasi dialisis dapat disebabkan oleh peradangan di dalam ginjal (Vadakedath & Kandi, 2017).





**Gambar 2.6.** Bagan yang menunjukkan konsekuensi dari dialisis terkait dengan inflamasi ginjal (Vadakedath & Kandi, 2017).

## 2.1. HIPERTENSI

### 2.2.1. Definisi

Tekanan darah merupakan tekanan pada dinding pembuluh darah akibat kontraksi ventrikel jantung saat mengalirkan darah ke sirkulasi sistemik melalui arteri (Farapati, 2014). Tekanan darah sangat penting dalam sistem sirkulasi darah dan selalu diperlukan untuk mendorong aliran darah dalam arteri, arteriola, kapiler dan sistem vena, sehingga terbentuklah suatu aliran darah yang konstan. Tekanan darah terbagi menjadi 2 jenis, yaitu tekanan sistolik dan diastolik. Tekanan sistolik adalah tekanan yang dihasilkan pada saat jantung mulai berdenyut dan berkontraksi memompa darah keluar dari jantung. Sedangkan tekanan diastolik adalah tekanan yang dihasilkan pada saat jantung berelaksasi setelah berdenyut (Guyton, 2014).

Hipertensi didefinisikan sebagai kondisi tekanan darah sistolik  $\geq 130$  mmHg atau diastolik  $\geq 80$  mmHg. Sekitar 80 – 95% merupakan hipertensi esensial yang berarti tidak ada penyebab spesifik. Kondisi ini umumnya jarang

menimbulkan gejala dan sering tidak disadari, sehingga dapat menimbulkan morbiditas lain seperti gagal jantung kongestif, hipertrofi ventrikel kiri, *stroke*, gagal ginjal stadium akhir, atau bahkan kematian. Perkembangan terbaru serta implementasi diagnosis dan tatalaksana hipertensi esensial terbaru menjadi salah satu elemen penting untuk tercapainya kualitas kesehatan serta perawatan medis sesuai standar (Adrian, 2019).

### 2.2.2. Epidemiologi

Hipertensi merupakan salah satu penyebab terbesar morbiditas di dunia, sering disebut sebagai pembunuh diam-diam. Data *World Health Organization* (WHO) 2015 menunjukkan bahwa prevalensi hipertensi di dunia mencapai sekitar 1,13 miliar individu, artinya 1 dari 3 orang di dunia terdiagnosis hipertensi. Jumlah penderita hipertensi diperkirakan akan terus meningkat mencapai 1,5 miliar individu pada tahun 2025, dengan kematian mencapai 9,4 juta individu.<sup>2</sup> Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013 menghasilkan prevalensi hipertensi pada usia  $\geq 18$  tahun di Indonesia mencapai 25,8%, yang terdiagnosis oleh tenaga kesehatan dan/atau memiliki riwayat minum obat hanya 9,5%, menunjukkan bahwa sebagian besar kasus hipertensi di masyarakat belum terdiagnosis dan terjangkau oleh tim pelayanan kesehatan (Adrian, 2019).

Di Indonesia masalah hipertensi cenderung meningkat. Hasil survei Riskesdas (Riset Kesehatan Dasar) pada tahun 2013, terjadi peningkatan penderita hipertensi dari 7,6 persen pada tahun 2007 menjadi 9,5 persen tahun 2013 (Riskesdas, 2013). Sekitar 95% hipertensi di Indonesia merupakan hipertensi esensial yang tidak diketahui penyebabnya dan bersifat multifaktorial. Hipertensi esensial biasanya muncul pada pasien yang berusia 25 sampai 55 tahun sedangkan usia di bawah 20 jarang ditemukan.

Hipertensi terjadi akibat faktor lingkungan, faktor genetik, dan interaksi antara keduanya. Faktor lingkungan yang paling berdampak pada tekanan darah adalah faktor makanan atau pola makan, dimana faktor inilah yang paling berperan dalam homeostasis tekanan darah. Hipertensi secara umum cenderung meningkat diduga disebabkan oleh perubahan gaya hidup secara global yang berperan besar. Mudah-mudahan mendapatkan makanan siap saji membuat konsumsi sayuran segar dan serat berkurang namun konsumsi garam,

lemak, gula, dan kalori meningkat. Hasil analisis Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013, seperti dikutip dari Balitbang Depkes, menunjukkan pada tahun 2010 sebanyak 26,2% penduduk Indonesia berusia di atas 10 tahun mengonsumsi makanan asin setiap hari. Selain itu, konsumsi lemak penduduk Indonesia setiap harinya mencapai 40,7% (Riskesdas, 2013).

### 2.2.3. Patofisiologi

Sejumlah mekanisme fisiologis terlibat dalam pengaturan tekanan darah, dan gangguan mekanisme ini mungkin memainkan peran kunci terjadinya hipertensi. Di antara faktor aktivasi sistem saraf simpatik/*sympathetic nervous system* (SNS) dan sistem renin-angiotensin- aldosteron, asupan garam berlebih serta gangguan antara vasokonstriktor dan vasodilator telah terlibat dalam patofisiologi hipertensi. Walaupun peran faktor di atas dalam pathogenesis hipertensi telah diketahui, keterlibatan faktor-faktor ini dalam menyebabkan hipertensi resisten (HR) belum begitu diketahui secara menyeluruh. Faktor prediktor terkuat kurangnya kontrol tekanan darah adalah usia tua, tekanan darah awal yang tinggi, obesitas, konsumsi garam berlebihan dan PGK. Telah diketahui hubungan antara penuaan dan aktivasi SNS, sejumlah penelitian menunjukkan bahwa seluruh aktivitas saraf simpatik tubuh meningkat dengan penuaan dan indeks aktivitas simpatis terutama *muscle sympathetic nerve activity* lebih terkait dengan tekanan darah pada orang tua (James *et al*, 2014).

### 2.2.4. Peranan Elektrolit dalam Pengaturan Tekanan Darah

Pada penderita hipertensi, reabsorpsi natrium pada tubulus ginjal meningkat karena stimulasi beberapa natrium pengangkut yang terletak di membran luminal serta pompa natrium yang terletak di membran basolateral. Peningkatan reabsorpsi ion natrium ( $\text{Na}^+$ ) berakibat pula pada peningkatan sekresi ion kalium ( $\text{K}^+$ ) di tubulus distal dan kolektivus ginjal. Otak akan merespon terhadap konsumsi garam yang tinggi dengan merangsang kelenjar adrenal untuk menyekresikan sebuah faktor endogen yaitu *Endogenous digitalis-like factor* (EDLF). Pelepasan EDLF akan menyebabkan retensi natrium dengan meningkatkan aktivitas dan ekspresi pompa natrium pada

ginjal. Retensi natrium melalui pelepasan EDRF dan keadaan hipokalemia akan menghambat pompa ( $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ ) pada arteri dan arteriolar sel otot polos pembuluh darah, sehingga meningkatkan konsentrasi natrium dan mengurangi konsentrasi kalium dalam cairan intraseluler (Kirabo *et al*, 2014).

Peningkatan natrium intraseluler akan merangsang penukar natrium-kalsium ( $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ ) pada membran sel otot polos untuk membawa kalsium ke dalam sel, hal ini menyebabkan kalsium sitosol meningkat yang dapat memicu kontraksi otot polos pembuluh darah (vasokonstriksi) dan menyebabkan tekanan darah menjadi tinggi. Pada sel otot jantung, peningkatan  $\text{Ca}^{2+}$  pada sitosol sel otot ini akan menyebabkan  $\text{Ca}^{2+}$  mengikat suatu protein kontraktile yaitu troponin, sehingga troponin akan terlepas dari ikatannya dengan aktin- miosin dan memungkinkan interaksi aktin-miosin bekerja memicu kontraksi. Hal ini akan memperkuat dan meningkatkan kontraksi otot jantung sehingga terjadi peningkatan tekanan darah (Kirabo *et al*, 2014).

Konsumsi garam yang tinggi, dapat menyebabkan meningkatnya kadar  $\text{Na}^+$  pada plasma darah dan terjadi kontraksi pada pembuluh darah (vasokonstriksi), sehingga tahanan perifer meningkat dan mengakibatkan tekanan darah meningkat pula. Sedangkan kalium dapat menurunkan tekanan darah dengan mengurangi kandungan natrium dalam urine dan air dengan cara yang sama seperti diuretik. Penelitian epidemiologi menunjukkan bahwa asupan rendah Kalium akan mengakibatkan peningkatan tekanan darah. Diet tinggi kalium yang terdapat pada sayur dan buah juga dapat menurunkan resiko kardiovaskuler dengan menghambat trombosis arterial, aterosklerosis, dan hipertrofi medial pada dinding arteri ( Puspita *et al*, 2016).

#### **2.2.5. Hubungan Hipertensi dengan Kejadian Kardiovaskuler pada Hemodialisa**

Pada penderita hipertensi, jantung bekerja lebih keras untuk mengedarkan darah yang mengandung oksigen ke seluruh tubuh. Namun jika keadaan ini terjadi dalam jangka waktu yang lama, dan jantung tidak dapat mengimbangnya sehingga anggota tubuh termasuk otak mulai kekurangan suplai oksigen, hal ini menyebabkan penderita merasa mual, sakit kepala dan tekanan pada karotid meningkat. Jika aliran darah berkurang pada bagian otot jantung, maka dapat menyebabkan rasa nyeri di dada dan berakibat gangguan pada masalah otot jantung. Bahkan, dapat menyebabkan timbulnya serangan



jantung. Pada penderita hipertensi yang mengonsumsi obat anti hipertensi, maka akan terjadi vasodilatasi sehingga suplai oksigen akan kembali meningkat ke seluruh organ tubuh dan mengakibatkan tekanan intrakranial meningkat (Puspita *et al*, 2016).

Hipertrofi ventrikel kiri adalah prediktor kuat dari infark miokard, gagal jantung, kematian mendadak, dan stroke pada pasien dengan hipertensi esensial dan pada pasien dengan ESRD. Telah dilaporkan bahwa setiap kenaikan 10 mmHg rata-rata tekanan darah arteri, dikaitkan dengan 48% peningkatan kemungkinan terjadinya hipertrofi ventrikel kiri dan pelebaran ventrikel pada echocardiogram pada pasien dengan ESRD (Puspita *et al*, 2016).

#### **2.2.6. Hipertensi pada Pasien Hemodialisa**

Pada pasien ESRD sekitar 86% nya mengalami hipertensi. Hipertensi merupakan faktor risiko penyakit kardiovaskular yang merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada populasi dialisis.. Pada pasien dialisis, definisi dianggap sama seperti pada populasi umum. Tetapi tidak ada gambaran yang jelas tentang definisi HT untuk pasien dialisis (Puspita *et al*, 2016).

Patofisiologi hipertensi pada pasien dialisis adalah kompleks dan multifaktorial. Faktor risiko yang berpotensi terlibat dalam terjadinya hipertensi pada pasien dialisis seperti peningkatan curah jantung, resistensi vaskular perifer, atau keduanya menyebabkan peningkatan TD pada pasien dialisis. Pertama, volume intravaskular yang berlebihan adalah faktor penyebab utama terjadinya hipertensi pada pasien dialysis dan ekspansi volume ekstraseluler ini kemungkinan besar diamati pada pasien hipertensi pada penyakit ginjal tahap akhir (ESRD/*end stage renal disease*). Total air tubuh meningkat pada pasien hemodialisis hipertensi bila dibandingkan dengan normotensi dan ketika cairan tubuh berlebihan dihapus dan "berat kering" dicapai dengan lambat dan lebih sering dialisis, TD dapat diperbaiki pada sekitar 90% pasien (Inrug, 2010; Bucharles *et al.*, 2019).

Gangguan auto-regulasi vaskular dapat terjadi pada pasien ESRD hipervolemi, yaitu peningkatan yang tidak tepat pada angiotensin II dalam hubungannya dengan volume, reaktivitas vaskular meningkat terhadap pressor endogen, dan peningkatan curah jantung dengan adanya resistensi vaskular

perifer yang tinggi. Dalam banyak kasus, hipertensi terkait dengan kenaikan berat badan selama interval antara dua sesi dialisis dan BP dapat diperbaiki dengan mengoreksi volume ekstraseluler, meskipun hasil yang diperoleh dalam studi yang berbeda saling bertentangan. Bahkan, beberapa penelitian mengamati bahwa status volume mempengaruhi BP interdialisis. Selain itu, terdapat hubungan antara kehilangan berat selama hemodialisis dan menurunkan SBP, dan sensitivitas volume lebih tinggi pada hipertensi dibandingkan dengan pasien dialisis normotensive (Inrug, 2010; Bucharles *et al.*, 2019).

Normalisasi volume ekstra seluler pasien juga dilaporkan meningkatkan irama sirkadian BP, yang mungkin abnormal pada ekspansi volume. Pada pasien yang hipertensi meskipun dilakukan ultrafiltrasi intensif, natrium dan volume berlebih mungkin hanya memainkan peran sekunder. Selain itu, kurangnya korelasi antara volume ekstraseluler dan BP pada pasien ini telah dijelaskan sebelumnya. Menariknya, baru-baru ini digambarkan sistem penyimpanan natrium yang tidak diketahui terutama terikat pada glikosaminoglikan pada kulit yang tidak memicu aktivitas osmotik. Pada pasien hemodialisis, natrium dan air di kulit dan otot meningkat dan faktor pertumbuhan endotel pembuluh darah (VEGF) berkurang jika dibandingkan dengan orang sehat yang sesuai usia, dan hal ini dapat menyebabkan hipertensi (Inrug, 2010; Bucharles *et al.*, 2019).

Peran sekresi renin yang berlebihan dalam kaitannya dengan status volume dan natrium telah diakui sebagai faktor penting dalam patogenesis hipertensi pada pasien dialisis. Sudah diketahui bahwa aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron terjadi bahkan pada pasien ESRD dalam perawatan dialisis, akhirnya mengakibatkan dialisis refraktori hipertensi tergantung renin. Selain itu, hipoaldosteronisme sekunder berkontribusi terhadap hipertensi dan baru-baru ini menjadi jelas bahwa terlepas dari hipertensi, aldosterone memiliki banyak aksi independen pada tekanan darah yang dalam kondisi konsentrasi garam tinggi, berbahaya bagi ginjal, jantung, dan pembuluh darah (Cianci *et al.*, 2009; Inrug, 2010; Bucharles *et al.*, 2019).

Peningkatan kekakuan arteri sering terjadi pada pasien dialisis, terutama terkait dengan metabolisme gangguan kalsium dan fosfat yang mengakibatkan kalsifikasi pembuluh darah (jemrendy *et al.*, 2011). Penuaan vaskular dini dan

kekakuan arteri diamati dengan perkembangan CKD dan ESRD. Penuaan dini dikaitkan dengan remodeling luar pembuluh darah besar, ditandai dengan peningkatan radius arteri yang tidak sepenuhnya dikompensasi oleh hipertrofi dinding arteri. Pengerasan arteri pada pasien CKD dan ESRD bersifat multifaktorial dengan kalsifikasi arteri yang luas mewakili kovariat utama (Vadakedath *et al*, 2017). Pada pasien dialisis, kekakuan arteri dinilai oleh *aortic pulse wave velocity* (PWV) yang berhubungan erat dengan BP interdialitik tinggi, dan peningkatan PWV menumpulkan amplitudo sirkadian BP sistolik dan nadi (Inrug, 2010; Bucharles *et al.*, 2019).

Peningkatan aktivitas sistem saraf simpatik dapat berkontribusi pada hipertensi pada pasien ESRD. Syaraf simpatis 2,5 kali lebih tinggi pada pasien dialisis dibandingkan pada subyek normal dan pengosongan ini juga tidak berkorelasi dengan konsentrasi noradrenalin plasma atau aktivitas renin plasma (Vardakedath *et al*, 2017). Kelebihan cairan lebih dari 6% dari berat badan dalam aktivasi sistem saraf simpatis, dan enzim *Angiotensine Converting Enzyme* (ACE) dapat menyebabkan pengurangan hiperaktivitas simpatis. Vasodilatasi endotelium terganggu pada uremia, dan defisiensi nitrat oksida (NO) terjadi pada pasien ESRD, berkontribusi terhadap pasien hipertensi pada hemodialisis dan peritoneum dialisis. Produksi NO oleh endotelium vaskular dihambat oleh dimethylarginine asimetris (ADMA), yang terakumulasi pada pasien CKD, terutama dengan komplikasi aterosklerotik (Bucharles *et al.*, 2019).

Disfungsi endotel dapat berkontribusi pada hipertensi pada pasien dialisis melalui beberapa mekanisme. Pasien dengan CKD menunjukkan berkurangnya ketersediaan NO yang diukur sebagai vasodilatasi yang tidak tergantung pada NO dan fenomena ini mungkin terkait dengan berkurangnya produksi NO. Memang, tingkat tinggi *asymmetric dimethylarginin* (ADMA), suatu endogen inhibitor sintase, diamati pada pasien CKD, 58 dan pada pasien hemodialisis ESRD, ADMA dikaitkan dengan penyakit kardiovaskular dan mortalitas. Selain itu, endothelin-1 mungkin memiliki peran yang penting dalam pengembangan hipertensi intradialisis, 60 yang terjadi secara teratur pada 10-15% pasien hemodialysis (Inrug, 2010; Bucharles *et al.*, 2019).

Pada 20 hingga 30% pasien CKD, pemberian teratur *human recombinant erythropoietin* (rHuEPO) disertai dengan hipertensi "de novo"

atau memperburuk hipertensi yang sudah ada sebelumnya, dan peningkatan TD terjadi dalam beberapa minggu sampai beberapa bulan setelah inisiasi rHuEPO. Grekas et al. mengamati hipertensi pada 62% pasien hemodialisis yang diobati dengan rHuEPO tetapi hanya pada 38% dari mereka yang tidak menerima rHuEPO. Peningkatan massa sel darah merah selama atau setelah koreksi anemia menyebabkan peningkatan viskositas darah dan afterload jantung dan dapat berkontribusi terjadinya hipertensi pada pasien tersebut, tetapi peningkatan BP dapat terjadi bahkan sebelum peningkatan hematocrit (Inrug, 2010; Bucharles *et al.*, 2019).

Hiperparatiroidisme sekunder juga dapat terjadi pada hipertensi pada populasi ESRD dengan mekanisme masuknya kalsium ke dinding pembuluh halus sel otot. Namun, paratiroidektomi gagal memperbaiki hipertensi pada pasien dengan hemodialisis kronik. Sebaliknya, terapi vitamin D aktif untuk hiperparatiroidisme sekunder menghasilkan penurunan rata-rata BP yang signifikan (Inrug, 2010; Bucharles *et al.*, 2019).

Meskipun telah ditetapkan bahwa pembatasan garam atau penghilangan garam selama dialisis dan cairan secara intradialisis efektif dalam mengurangi tekanan darah, keberhasilan dari waktu ke waktu sangat jarang. Penelitian lain telah dilakukan pada populasi dialisis untuk menyelidiki dampak pembatasan garam pada tingkat tekanan darah. Ozkahya et al., dengan menekankan pembatasan natrium, menghentikan semua obat antihipertensi, dan mengintensifkan ultrafiltrasi, diamati tidak hanya pengurangan yang signifikan pada tingkat BP, tetapi juga dalam ketebalan dinding ventrikel kiri. Kelompok yang sama mengamati, dalam penelitian lain, bahwa pembatasan natrium klorida menjadi  $<6$  g / hari menentukan normalisasi kadar BP setelah 36 bulan (Inrug, 2010; Bucharles *et al.*, 2019).

Oleh karena konsentrat natrium dari dialisat biasanya lebih tinggi dari serum pasien, hal tersebut dapat mempengaruhi kondisi pasca dialisis, berat interdialisis dan BP. Selain itu, keseimbangan asupan natrium yang postifi diet garam tinggi dan penggunaan larutan salin untuk mempertahankan volume plasma selama UF dan untuk mengobati episode hipotensi selama dialisis. Tingkat natrium yang rendah dalam dialisat menghasilkan penurunan natrium plasma intra dan inter-dialitik ketika dibandingkan dengan natrium dialisat tinggi, dan dialisis natrium variabel terprogram dari 155 meq / L ke 135mEq / L



menghasilkan pengurangan penggunaan obat antihipertensi, tanpa perubahan dalam predialisis BP ketika dibandingkan dengan konsentrasi natrium dialisis 140 meq / L (Inrug, 2010; Buchares *et al.*, 2019).

**Tabel 2.2.** Etiopatogenesis hipertensi pada pasien ESRD (Vakedath & Kandi, 2017)

Etiology	Pathogenesis	Pathological Effects
Hypervolemia	Alteration sodium cellular transport Excessive dietary sodium and fluid intake	Sodium balance positive and extracellular volume expand
Erythropoietin	Rapid correction whit severe anemia	Increased hematocrit
Altered endothelial cell function	Elevated concentration of endothelin 1 Accumulation inhibitors of the vascular endothelium-generated vasoactive Nitric oxide deficiency	Increased systemic vascular resistance
Hyperparathyroidism	Increased intracellular calcium Elevated calcium-phosphate ion product	Vascular calcification
Calcification of the arterial tree	Increased aortic stiffness Reduced large and small vessel distensibility	Increased systolic pressure and widening of pulse pressure
Increased sympathetic activity	Accumulation of uremic metabolites stimulates the cardiovascular centers in the brainstem	Increased systemic vascular resistance
Renin-angiotensin system hyperactivity	Renal regional ischemia induced and inappropriate renin secretion	Increased systemic vascular resistance

### 2.3. ELEKTROLIT

Elektrolit adalah bahan kimia terkecil dan penting bagi sel dalam tubuh yang memungkinkan tubuh untuk melakukan fungsinya. Elektrolit merupakan senyawa di dalam larutan yang berdisosiasi menjadi partikel yang bermuatan (ion) positif atau negatif. Ion bermuatan positif disebut kation dan ion bermuatan negatif disebut anion. Keseimbangan keduanya disebut sebagai elektronetralitas (Guyton *et al.*, 2014).

Sebagian besar proses metabolisme memerlukan dan dipengaruhi oleh elektrolit. Konsentrasi elektrolit yang tidak normal dapat menyebabkan banyak gangguan elektrolit. Gangguan keseimbangan natrium, kalium, kalsium dan klorida berupa hipo dan hiper. Hipo terjadi bila konsentrasi elektrolit tersebut dalam tubuh turun lebih dari beberapa miliekuivalen dibawah nilai normal dan hiper bila konsentrasinya meningkat diatas normal (Wedro, 2015).

#### 2.3.1. Natrium

Natrium adalah kation terbanyak dalam cairan ekstrasel dan sebagian kecil berada dalam cairan intrasel ( Callaghan, 2009). Lebih dari 90% tekanan osmotik di cairan ekstrasel ditentukan oleh garam yang mengandung natrium, khususnya dalam bentuk natrium klorida (NaCl) dan Natrium bikarbonat (NaHCO<sub>3</sub>) sehingga perubahan tekanan osmotik pada cairan ekstrasel menggambarkan perubahan

konsentrasi natrium. Perbedaan kadar natrium intravaskuler dan interstitial disebabkan oleh keseimbangan Gibbs-Donnan, sedangkan perbedaan kadar natrium dalam cairan ekstrasel dan intrasel disebabkan oleh adanya transpor aktif dari natrium keluar sel yang bertukar dengan masuknya kalium ke dalam sel (pompa  $\text{Na}^+ \text{K}^+$ ) (Guyton *et al*, 2014).

Ekskresi natrium terutama dilakukan oleh ginjal. Pengaturan ekskresi ini dilakukan untuk mempertahankan homeostasis natrium, yang sangat diperlukan untuk mempertahankan volume cairan tubuh. Natrium difiltrasi bebas di glomerulus, direabsorpsi secara aktif 60-65% di tubulus proksimal bersama dengan  $\text{H}_2\text{O}$  dan klorida yang direabsorpsi secara pasif, sisanya direabsorpsi di lengkung henle (25-30%), tubulus distal (5%) dan duktus koligentes (4%). Sekresi natrium di urine <1%. Aldosteron menstimulasi tubulus distal untuk mereabsorpsi natrium bersama air secara pasif dan mensekresi kalium pada sistem renin- angiotensin-aldosteron untuk mempertahankan elektroneutralitas (Guyton *et al*, 2014).

**Tabel 2.3.** Kadar Elektrolit dalam Cairan Ekstrasel dan Intrasel (Guyton, 2014)

	Plasma (mEq/L)	Cairan interstitial (mEq/L)	Cairan Intraseluler (mEq/L)
<b><math>\text{Na}^+</math></b>	140	148	13
<b><math>\text{K}^+</math></b>	4.5	5.0	140
<b><math>\text{Ca}^{2+}</math></b>	5.0	4.0	$1 \times 10^{-7}$
<b><math>\text{Mg}^{2+}</math></b>	1.7	1.5	7.0
<b><math>\text{Cl}^-</math></b>	104	115	3.0
<b><math>\text{HCO}_3</math></b>	24	27	10
<b><math>\text{SO}_4^{2+}</math></b>	1.0	1.2	--
<b><math>\text{PO}_4^{2-}</math></b>	2.0	2.3	102
<b>Protein</b>	15	8	40
Anion Organik	5.0	5.0	--

Kadar Natrium dalam darah normalnya adalah 135-145 mmol/L. Natrium dan Kalium, berperan bagi sel dalam menghasilkan energi, menjaga stabilitas dinding sel, membantu kontraksi otot, memindahkan air dan cairan dalam tubuh

(Wedro B, 2015).

Seseorang dikatakan hiponatremia, bila konsentrasi natrium plasma dalam tubuhnya turun lebih dari beberapa miliekuivalen dibawah nilai normal (135-145 mEq/L) dan hipernatremia bila konsentrasi natrium plasma meningkat di atas normal. Hiponatremia biasanya berkaitan dengan hipoosmolalitas dan hipernatremia berkaitan dengan hiperosmolalitas (Wedro B, 2015).

#### **2.3.1.1. Hiponatremia**

Pada kasus yang parah dengan serum  $\text{Na}^+ < 120 \text{ mmol/l}$ , ada risiko berkembang menjadi edema serebral dan kerusakan otak, terutama pada anak-anak dan orang tua. Sebaliknya, koreksi terlalu cepat dari hiponatremia berat juga dapat menyebabkan kerusakan neurologis (demielinisasi osmotik). Sebaiknya hiponatremia dikoreksi pada kecepatan tidak melebihi  $10 \text{ mmol/l}$  / hari. Di hadapan hiperlipidemia berat yang menyebabkan serum susu, serum  $\text{Na}^+$  mungkin sangat rendah lipid memperluas ECF tetapi tidak mengandung  $\text{Na}^+$  (Paz, 2019).

Kehilangan natrium klorida pada cairan ekstrasel atau penambahan air yang berlebihan pada cairan ekstrasel akan menyebabkan penurunan konsentrasi natrium plasma. Kehilangan natrium klorida primer biasanya terjadi pada dehidrasi hipoosmotik seperti pada keadaan berkeringat selama aktivitas berat yang berkepanjangan, berhubungan dengan penurunan volume cairan ekstrasel seperti diare, muntah-muntah, dan penggunaan diuretic secara berlebihan. Hiponatremia juga dapat disebabkan oleh beberapa penyakit ginjal yang menyebabkan gangguan fungsi glomerulus dan tubulus pada ginjal, penyakit addison, serta retensi air yang berlebihan (overhidrasi hipo-osmotik) akibat hormone antidiuretik (Edwards & Grocott, 2015).

#### **2.3.1.2. Hipernatremia**

Peningkatan konsentrasi natrium plasma karena kehilangan air dan larutan ekstrasel (dehidrasi hiperosmotik pada diabetes insipidus) atau karena kelebihan natrium dalam cairan ekstrasel seperti pada overhidrasi osmotik atau retensi air oleh ginjal dapat menyebabkan peningkatan osmolaritas & konsentrasi natrium klorida dalam cairan ekstrasel (Edwards & Grocott, 2015).

Literatur lain menyebutkan bahwa hipernatremia dapat terjadi bila ada defisit cairan tubuh akibat ekskresi air melebihi ekskresi natrium atau asupan air yang kurang. Misalnya pada pengeluaran air tanpa elektrolit melalui *insensible water loss* atau keringat, diare osmotik akibat pemberian laktulose atau sorbitol, diabetes insipidus sentral maupun nefrogenik, diuresis osmotik akibat glukosa atau manitol, gangguan pusat rasa haus di hipotalamus akibat tumor atau gangguan vascular (Edwards & Grocott, 2015).

Penyebab paling umum adalah hilangnya cairan hipotonik dari traktu gastrointestinal misalnya, muntah dan diare, sehingga dalam kaitannya dengan plasma, secara proporsional lebih banyak air yang hilang daripada natrium, meskipun keseimbangan natrium juga negatif. Hal yang sama terjadi dengan kehilangan ginjal akibat diuresis osmotik yang berhubungan dengan diabetes yang tidak terkontrol. Hilangnya cairan yang banyak karena keringat, mis. di daerah tropis, mungkin juga menghasilkan efek yang sama. Hiperaldosteronisme primer yang jarang juga menyebabkan hipernatremia ringan (Paz, 2019).

### 2.3.2. Kalium

Kalium berfungsi dalam pemeliharaan keseimbangan cairan dan elektrolit, keseimbangan asam basa, transmisi saraf dan relaksasi otot. Kalium didapat dari makanan dan minuman yang dikonsumsi, antara lain : bayam, sawi, anggur, blackberry dan jeruk. Menurut Sacher (2002), nilai rujukan kadar Kalium dewasa normal dalam darah adalah 3.5-5.3 mmol/L. Dan kadar normal kalium dalam urin pada orang dewasa adalah 25-125 mEq/L/hari (Edgar VL, 2016).

Total tubuh K<sup>+</sup> terletak antara 3000 dan 3500 mmol dan terkandung sebagian besar di ruang intraseluler pada konsentrasi 120- 145 mmol / l, yang merupakan kation utama, menyeimbangkan muatan negatif pada protein dan anion non-difusi lainnya. Proporsi kecil yang ada di ECF, di mana konsentrasinya terletak pada kisaran sempit 3.5-5.2 mmol / l. Keseimbangan K<sup>+</sup> melintasi membran sel dipertahankan oleh pompa natrium yang dikombinasikan dengan keseimbangan GibbsDonnan (Paz, 2019).



### 2.3.2.1. Hipokalemia

Penurunan konsentrasi serum di bawah 3,5 mmol / l hampir selalu menunjukkan defisiensi K<sup>+</sup> dan biasanya disertai dengan alkalosis karena pertukaran K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, dan H<sup>+</sup> dalam tubulus distal, walaupun, dengan defek tubulus ginjal dan penyalahgunaan pencakar, asidosis mungkin terjadi. Meskipun hubungan antara derajat hipokalaemia dan total defisit K<sup>+</sup> tidak tepat, secara umum dibutuhkan penurunan 200-400 mmol untuk mengurangi serum K<sup>+</sup> dari 4,0 menjadi 3,0 mmol / l dan kehilangan lebih lanjut dari jumlah yang sama untuk mengurangi serum K<sup>+</sup> hingga 2,0 mmol / l (Paz, 2019).

Gejala termasuk kelemahan otot dan, dalam kasus yang lebih parah, seperti serum K<sup>+</sup> turun di bawah 2,5 mmol / l, kelumpuhan dan aritmia jantung. Penyebab hipokalaemia yang paling umum adalah kehilangan cairan GI dan terapi diuretik. Perlu diingat bahwa pasien dengan keto-asidosis diabetik mungkin mengalami defisit lebih dari 400 mmol meskipun pada presentasi serum K<sup>+</sup> mungkin tinggi karena asidosis dan AKI pra ginjal dari kehilangan cairan. Asidosis diperbaiki dan insulin diberikan, K<sup>+</sup> bergerak cepat kembali ke sel dan konsentrasi K<sup>+</sup> serum terjun ke tingkat berbahaya kecuali diberikan penggantian K<sup>+</sup> yang memadai (Paz, 2019).

### 2.3.2.2. Hiperkalemia

Serum K<sup>+</sup> meningkat dengan gagal ginjal dan katabolic, mis. respons terhadap cedera. Selama fase aliran seperti glikogen dan protein dipecah, K<sup>+</sup> terkait dengan yang dilepaskan dari sel ke ECF. Sebaliknya, selama masa pemulihan atau fase cedera anabolik, sel mengambil K<sup>+</sup> lagi sebagai glikogen dan protein disintesis ulang, menyebabkan penurunan kadar ECF. Level K<sup>+</sup> serum juga meningkat sebagai respons terhadap perdarahan internal atau kerusakan jaringan, mis. nekrosis otot, karena K<sup>+</sup> dilepaskan dari sel-sel mati (Paz, 2019).

Jika ginjal akut cedera (AKI) dan keadaan katabolik digabungkan, kadar K<sup>+</sup> serum meningkat cepat ke tingkat berbahaya, biasanya disertai dengan asidosis metabolik. Peningkatan di atas 6,0 mmol / l berisiko terkena serangan jantung dan perlu segera dilakukan pengobatan. Dengan penipisan cairan dan AKI pra-ginjal, cairan intravena mungkin cukup, tetapi

pengobatan tambahan termasuk bikarbonat serta insulin dan glukosa, yang keduanya mendorong  $K^+$  kembali ke sel, tetapi hanya sementara (4-6 jam) (Paz, 2019).

### 2.3.3. Kalsium

40% kalsium dalam plasma terikat dengan protein, 15% membentuk kompleks dengan sitrat, sulfat dan fosfat, 45% sebagai kalsium-ion bebas. Kalsium yang terikat dengan protein atau disebut juga sebagai kalsium yang tidak dapat terdifusi, 80%- 90% terikat dengan albumin. Perubahan kadar protein dalam plasma juga akan mempengaruhi kadar kalsium yang terikat dengan protein. Peningkatan albumin 1 gram/dl akan meningkatkan kalsium terikat protein sebesar 0,8 mg/dl, sedang peningkatan globulin 1 gram/dl akan meningkatkan kalsium terikat protein 0,16 mg/dl. Kalsium yang tidak terikat protein/diffusible/ ultrafiltrable termasuk di dalamnya kalsium-kompleks dan kalsium-ion bebas. Kalsium-ion bebas merupakan kalsium yang aktif secara biologis, kadarnya dalam plasma sebesar 4-4.9 mg/dl atau 45% dari kadar kalsium total dalam plasma. Kadar kalsium-ion normal adalah 4-5,2 mg/dl atau 1-1,3 mmol/l (Siregar, 2014).

#### 2.3.3.1. Hipokalsemia

Hipokalsemia biasanya disebabkan oleh kekurangan vitamin D atau hipoparatiroidisme, tetapi ada penyebab lain seperti penyakit ginjal kronis dan pankreatitis akut. Hal ini juga bisa menjadi sekunder untuk hipomagnesemia, yang menghambat sekresi PTH; jadi dalam semua kasus hipokalsemia, serum  $Mg^{2+}$  juga harus diukur. Konsentrasi total serum  $Ca^{2+}$  yang sangat rendah karena hipoalbuminaemia harus dikeluarkan (lihat di atas) (Paz, 2019).

Gejala termasuk iritabilitas neuromuskuler yang menyebabkan paraesthesiae, tetani dan kejang-kejang. Interval QT yang berkepanjangan pada EKG mungkin berkembang menjadi fibrilasi ventrikel atau blok jantung. Pengobatan tergantung pada keparahan dan penyebabnya, tetapi mungkin melibatkan penggantian vitamin D dalam bentuk 1- cholecalciferol dan / atau suplemen kalsium dengan rute oral atau intravena (Paz, 2019).

### 2.3.3.2. Hiperkalsemia

Setiap peningkatan serum  $\text{Ca}^{2+}$  harus diselidiki secara menyeluruh. Meskipun, dalam kasus yang parah mungkin penting untuk mengurangi kadar  $\text{Ca}^{2+}$  yang sangat tinggi sesegera mungkin, tantangan utama bagi dokter adalah untuk membedakan awal antara penyebab ganas mis. keganasan sekunder pada tulang atau tumor yang mensekresi PTH, dan lebih mudah disembuhkan 'jinak' penyebab seperti hiperparatiroidisme, keracunan vitamin D, sarkoid, dll. Hiperparatiroidisme primer dikaitkan dengan peningkatan PTH sedangkan ini ditekankan pada keganasan sekunder dari tumor yang tidak mensekresi PTH (Paz, 2019).

Hiperkalsemia ringan, yaitu  $<3,0 \text{ mmol/l}$  biasanya asimtomatik, sering karena hiperparatiroidisme, dan mungkin tidak memerlukan intervensi aktif selain pemantauan. Hiperkalsemia yang lebih berat, mis.  $> 3,0 \text{ mmol/l}$  biasanya bergejala sebanding dengan besarnya dan kecepatan munculnya serum  $\text{Ca}^{2+}$ . Gejalanya termasuk poliuria (karena penghambatan tindakan ADH pada tubulus ginjal), kelemahan, depresi, kantuk, lesu, dan bahkan koma. Ini juga menyebabkan sembelit, mual, muntah, anoreksia dan tukak lambung. Hiperkalsemia yang berkepanjangan juga bisa terjadi menyebabkan batu ginjal dan nefrokalsinosis menyebabkan penyakit ginjal kronis (CKD). Kehilangan cairan akibat poliuria dapat menyebabkan AKI prerenal dan kenaikan lebih lanjut dalam serum  $\text{Ca}^{2+}$  (Paz, 2019).

Pengobatan tergantung pada keparahan kondisinya, tetapi pertama-tama terdiri dari saline intravena, yang dengan sendirinya cukup untuk mengurangi serum  $\text{Ca}^{2+}$ . Diuretik loop dapat ditambahkan dan, dalam kasus yang parah, bisphosphonate diberikan dalam setidaknya 500 ml cairan selama 4 jam untuk menghindari nefrotoksisitas. Etidronate,  $7,5 \text{ mg/kg}$  dapat diberikan setiap hari dengan cara ini selama 3-7 hari dengan pemantauan serum  $\text{Ca}^{2+}$  secara cermat untuk menghindari hipokalsemia (Paz, 2019).

### 2.3.4. Pengaruh hemodialisis terhadap elektrolit

Hemodialisis berkontribusi pada koreksi ketidakseimbangan elektrolit tertentu (asidosis, hipokalsemia, hipermagnesemia) tetapi kadang-kadang, variasi ionogram serum dapat menghasilkan HRD/ gangguan irama jantung (Vadakedath *et al*, 2017).

#### 2.3.4.1. Natrium

Gangguan keseimbangan natrium dapat dilihat sebagai gangguan volume ECF. Dibandingkan dengan pasien dengan fungsi ginjal yang baik, pasien dengan ESRD memiliki volume ECF yang tinggi meskipun masuknya natrium normal. Hiponatremia jauh lebih umum daripada hipernatremia pada populasi dialisis karena status volume ECF diperluas. Sedangkan ekskresi natrium urin sama dengan asupan natrium dalam makanan selama 3-5 hari pada ginjal normal, proses ini mungkin memakan waktu hingga 2 minggu pada pasien dengan ESRD. Waktu yang tertunda berarti bahwa pasien ini rentan terhadap volume yang berlebihan karena peningkatan osmolalitas serum dan tonisitas dari konsentrasi natrium serum yang meningkat (Vadakedath *et al*, 2017).

Dialisis menggunakan dialisat, komponen air plasma sintetis, untuk menghilangkan limbah larut dari darah oleh difusi. Bahan kimia yang paling banyak dalam dialisat adalah natrium klorida dan air. Meskipun demikian penggunaan universal, tidak ada konsensus tentang komposisi dialisat atau tonisitas. Saat ini, konsentrasi natrium dialisat rata-rata adalah sekitar 135–145 mmol, mendekati level serum fisiologis normal. Sodium melintasi membran dialisis melalui 2 mekanisme: difusi dan konveksi. Oleh karena itu, pembuangan natrium dapat ditingkatkan baik dengan menerapkan volume ultrafiltrasi yang lebih tinggi dan dengan menurunkan konsentrasi natrium dialisat (Vadakedath *et al*, 2017).

Telah diusulkan bahwa penurunan volume plasma dan ketidakstabilan hemodinamik selama HD merupakan fungsi dari dialisat untuk gradien tonisitas plasma karena tonisitas yang menentukan pergerakan air melintasi membran sel untuk mempengaruhi pengisian ulang plasma dan ketidaknyamanan intradialisis. Konsentrasi suprafisiologis natrium dalam dialisat telah digunakan untuk mengurangi perubahan volume dan menjaga stabilitas hemodinamik. Sayangnya, konsentrasi natrium dialisat yang meningkat telah menyebabkan peningkatan hipertensi, peningkatan rasa haus, dan peningkatan berat badan intradialisis (Vadakedath *et al*, 2017).



#### 2.3.4.2. Potasium/Kalium

Hiperkalemia persisten pada pasien dialisis kemungkinan disebabkan oleh asupan kalium yang berlebihan, eliminasi kalium yang tidak memadai, atau kombinasi di antara keduanya. Asupan kalium berlebih yang paling banyak umumnya disebabkan oleh ketidakpatuhan diet. Pembatasan diet pada pasien HD harus 60 mEq potassium setiap harinya. Pasien-pasien membutuhkan PN mungkin hanya membutuhkan 10 - 40 mEq / hari kalium dalam solusi PN harian (Vadakedath *et al*, 2017).

Seperti disebutkan sebelumnya, pasien ESRD sangat tergantung pada eliminasi kalium usus. Jumlah kalium yang diekskresikan melalui saluran GI kira-kira sebanding dengan volume tinja. Konstipasi telah dilaporkan terjadi hingga 40% dari HD dan dapat mempengaruhi pasien ESRD untuk terjadi hiperkalemia. Dialisis yang tidak adekuat cenderung terjadi hiperkalemia. Potensi komplikasi *cardiac lethal* yang dapat terjadi dengan peningkatan kadar kalium serum, pengobatannya tersebut sangat penting (Vadakedath *et al*, 2017).

#### 2.3.4.3. Fosfor

Keseimbangan fosfat terganggu pada sebagian besar pasien HD, dimana penyerapan dari makanan melebihi eliminasi melalui pengobatan HD. Keseimbangan fosfat positif dari pasien HD mengarah pada muatan fosfat kronis. Peningkatan kadar fosfor serum dikaitkan dengan peningkatan angka kematian pada pasien dengan penyakit ginjal kronis. Hal ini kemungkinan besar disebabkan oleh kombinasi perkembangan kalsifikasi vaskular yang disebabkan oleh kadar fosfor serum yang lebih tinggi dalam suatu populasi risiko penyakit kardiovaskular yang meningkat (Vadakedath *et al*, 2017).

Pada pasien dengan ESRD juga terjadi hiperparatiroidisme sekunder. Ketika sistem pengaturan antara fosfat, kalsium, dan hormon paratiroid (PTH) terganggu karena gagal ginjal akan terjadi hiperparatiroidisme sekunder. ESRD dengan hilangnya massa ginjal merusak ekskresi fosfat dan sintesis dari 1,25-(OH) -vitamin D3. Hipokalsemia dan hiperfosfatemia merangsang pelepasan PTH dan sintesisnya dan menurunkan degradasi PTH intraseluler. Ketidakseimbangan elektrolit antara kalsium dan fosfor terjadi dan, jika tidak diobati, akan menghasilkan malformasi tulang yang rapuh pada pasien HD

(Vadakedath *et al*, 2017).

#### 2.3.4.4. Kalsium

Pengobatan untuk hipokalsemia dapat dimanajemen dengan suplemen kalsium dan vitamin D. Pasien dengan ESRD mungkin sudah mengambil pengikat fosfat yang mengandung kalsium. Vitamin D3 aktif mempromosikan tidak hanya penyerapan kalsium aktif dalam usus tetapi juga fosfor. Hal ini dapat memperburuk hiperfosfatemia dan menyebabkan peningkatan produk kalsium-fosfor (Vadakedath *et al*, 2017).

Jumlah produk kalsium-fosfor diperoleh dengan mengalikan kalsium serum dengan nilai fosfor serum. Misalnya seorang pasien dengan konsentrasi serum kalsium 9 mg / dL dan tingkat serum fosfor 4 mg / dL memiliki produk calciumphosphorus 36 mg / dL. Nomornya ditemukan membantu membedakan kelarutan kalsium dan dapat mengarahkan terapi sesuai dengan produk. Pedoman saat ini menyatakan bahwa produk kalsium-fosfor >55 mg / dL menunjukkan peningkatan kemungkinan kalsifikasi jaringan lunak.

Kalsifikasi atau kalsifilaksis ini, dapat menyebabkan nekrosis jaringan, kalsifikasi periartikular, dan kalsifikasi pembuluh darah, termasuk pembuluh darah koroner. Telah ditunjukkan bahwa produk kalsium-fosfor meningkat di atas 55 mg / dL dapat meningkatkan risiko kematian (Vadakedath *et al*, 2017).

Penyebab hiperparatiroidisme sekunder pada pasien dialisis termasuk hipokalsemia, berkurang kadar aktif vitamin D3 (kalsitriol) yang beredar, dan retensi fosfat. Ginjal yang tidak berfungsi pada pasien dialisis tidak dapat menghasilkan 1,25-vitamin D 3, menghasilkan penyerapan kalsium yang berkurang. Masalah dapat muncul dalam pengobatan hipokalsemia ketika pasien terus menjalani HD. Meskipun pengobatan hipokalsemia dengan kalsium eksogen dan vitamin D3, kadar PTH mungkin tetap tinggi. Kalsitriol biasanya menghambat produksi PTH. Dengan ini penghambatan hilang, kadar PTH plasma naik di atas (Vadakedath *et al*, 2017).

Hingga setengah dari pasien dengan hiperparatiroidisme sekunder yang berat menunjukkan sedikit atau tidak ada penurunan kadar PTH plasma dengan terapi vitamin D. Hal ini dapat menyebabkan kelenjar paratiroid membesar, yang pada gilirannya mengarah pada peningkatan produksi PTH. Hal ini telah ditunjukkan bahwa peningkatan PTH itu sendiri dapat

menyebabkan peningkatan morbiditas dan mortalitas pada populasi dialysis (Vadakedath *et al*, 2017).

PTH memainkan peran sentral dalam regulasi fisiologis konsentrasi kalsium serum. Konsentrasi serum kalsium dipertahankan dalam waktu yang sangat lama dan kisaran sempit. Hal ini terutama karena mekanisme umpan balik di mana perubahan minimal dalam kalsium terionisasi mengubah tingkat sekretori PTH, yang kemudian mengembalikan tingkat kalsium terionisasi ke tingkat konsentrasi normal awal dengan aksinya pada sel paratiroid memiliki mekanisme penginderaan permukaan sel untuk mengekstraseluler kalsium melalui reseptor kalsium. Ketika sel-sel paratiroid merasakan peningkatan kalsium ekstraseluler, sekresi PTH menjadi terhambat. Hipokalsemia merangsang ekskresi dan sintesis PTH. Baik hipokalsemia dan PTH meningkatkan sintesis 1,25-vitamin D3. PTH meningkatkan reabsorpsi tulang melalui osteoklas (Vadakedath *et al*, 2017).

Akhirnya, kadar kalsium serum sangat rendah, kurangnya penghambatan kalsitriol pada PTH, dan hiperfosfatemia menyebabkan kelenjar paratiroid meningkat hingga beberapa kali lipat dari ukuran aslinya, sehingga menyebabkan hipertrofi dan hiperplasia. Peningkatan PTH menyebabkan laju percepatan pembentukan dan reabsorpsi tulang, membuat tulang yang sakit dengan mineralisasi minimal. Jenis penyakit tulang ini terlihat pada pasien dengan ESRD yaitu bentuk osteodistrofi ginjal yang disebut osteitis fibrosa. Pasien biasanya datang dengan nyeri pada tulang, tetapi sebagian besar pasien tidak menunjukkan gejala. Meskipun resorpsi subperiosteal dapat dilihat pada rontgen tulang, hal ini bukan diagnostik dan tidak sensitif seperti peningkatan kadar PTH serum. Standar baku untuk diagnosis adalah biopsi tulang, yang juga membantu pengobatan langsung (Vadakedath *et al*, 2017).

#### **2.4. Hubungan Hemodialisa dengan Profil Lipid**

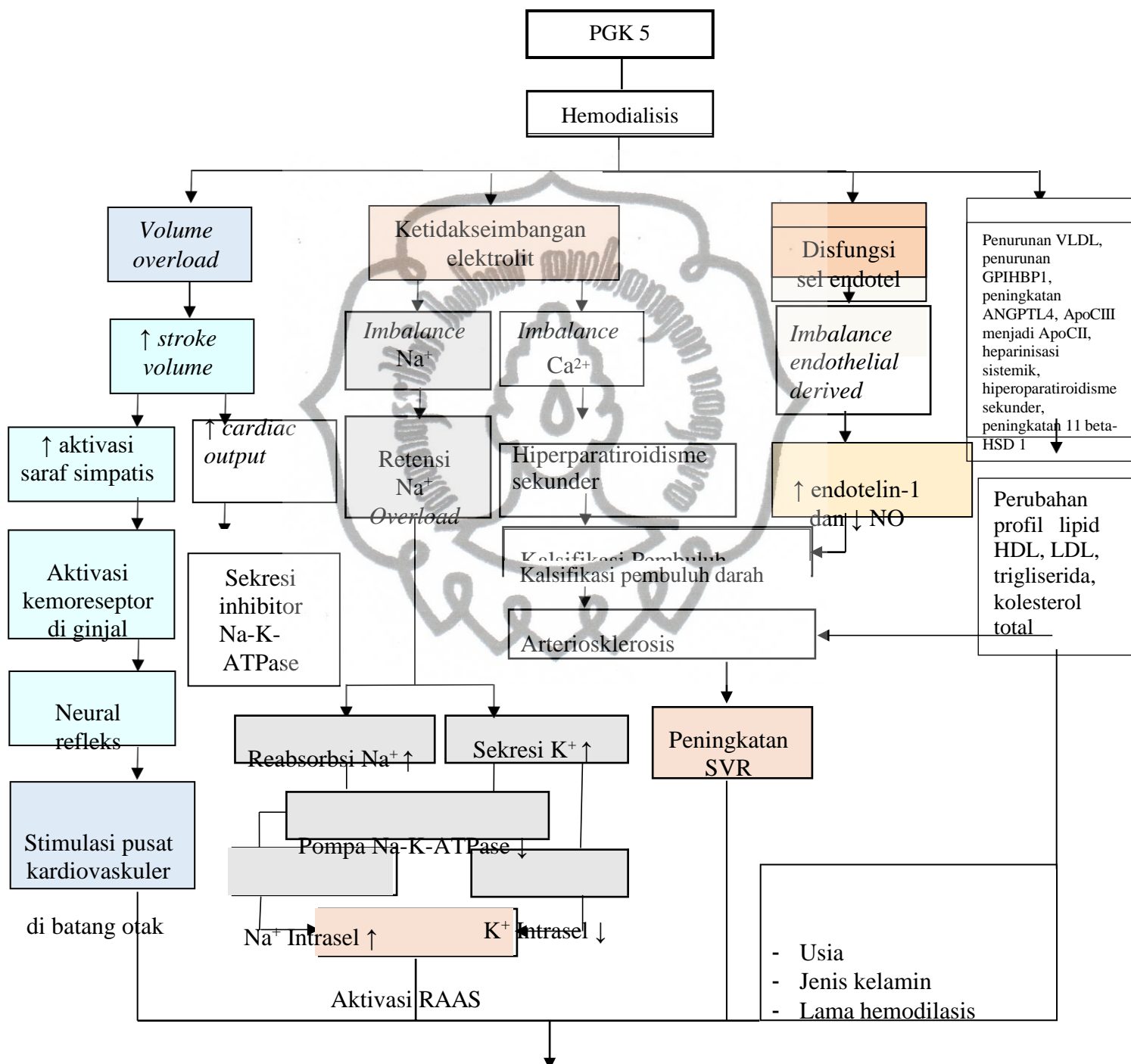
Pasien CKD biasanya mengalami dislipidemia bahkan sebelum memulai prosedur hemodialisis dan tingkat ketidakseimbangan profil lipid tergantung pada tingkat kerusakan fungsi ginjal dan tingkat proteinuria. Dislipidemia pada CKD yang tidak mengalami proteinuria yang signifikan dan pada pasien ESRD yang menerima

perawatan hemodialisis, ditandai dengan peningkatan trigliserida serum, peningkatan kadar plasma lipoprotein densitas rendah (VLDL) yang sangat tinggi, peningkatan kadar lipoprotein teroksidasi, penurunan konsentrasi kadar kolesterol lipoprotein densitas tinggi (HDL-C). Berbeda dengan pasien yang memiliki proteinuria signifikan yang memiliki hiperkolesterolemia, pasien ESRD dipertahankan pada hemodialisis dan pasien CKD tidak memiliki proteinuria kolesterol serum dan nilai kolesterol lipoprotein (LDL-C) biasanya di bawah atau dalam batas normal. Selain itu, LDL sangat aterogenik karena terjadinya perubahan oksidatif. Oleh karena itu, gambaran klasik tingkat lipid penyakit ginjal pada tahap lanjut adalah hipertrigliseridemia, berkurangnya HDL-C dengan kadar LDL-C rendah hingga normal. Dislipidemia yang menyebabkan aterosklerosis berpotensi menjadi kondisi serius di mana partikel lemak disebut plak tersangkut di dinding arteri membuatnya kaku dan sempit, sehingga meningkatkan kemungkinan penyakit kardiovaskular. Hemodialisis yang berkepanjangan menyebabkan penurunan kadar HDL-C dan karenanya mengarah pada berkembangnya terjadinya aterosklerosis pada pasien (Gao *et al.*, 2017; Moradi & Vaziri, 2018; Rehman *et al.*, 2020). Durasi hemodialisis juga berpengaruh terhadap tingkat lipid serum. Penelitian yang telah dilakukan menunjukkan pasien yang telah dihemodialisis selama tiga tahun atau lebih menunjukkan kadar trigliserida yang lebih tinggi, HDL lebih rendah dan kolesterol cenderung normal, dibandingkan dengan pasien yang mendapatkan hemodialisis kurang dari tiga tahun (Rehman *et al.*, 2020).

Ada beberapa mekanisme molekuler yang dapat menjelaskan bagaimana mekanisme VLDL menyebabkan peningkatan trigliserida serum secara signifikan. Yang pertama adalah, penurunan yang signifikan pada reseptor VLDL dapat menyebabkan *clearance* VLDL berkurang. Mekanisme lain yang bertanggung jawab atas terjadinya hipertrigliseridemia pada CKD secara signifikan adalah turunnya tingkat dan aktivitas enzim LPL. LPL memainkan peran penting dalam metabolisme trigliserida dan energi. Penurunan glycosylphosphatidylinositol anchored binding protein 1 (GPIHBP1), peningkatan ANGPTL4, peningkatan ApoCIII menjadi ApoCII, heparinisasi sistemik pada hemodialisis, dan hiperparatiroidisme sekunder akan mengakibatkan gangguan metabolisme VLDL dan kilomikron sehingga mengakibatkan hipertrigliserida melalui inaktivasi LPL. Peningkatan 11beta-HSD1 pada hepar, akan memperkuat sinyal glukokortikoid intraseluler untuk berkontribusi pada peningkatan regulasi gen lipogenik, akumulasi lipid intraseluler, dan peningkatan glukosa serum, asam lemak dan trigliserida (Moradi dan Vaziri, 2018).



## 2.4 KERANGKA TEORI



Keterangan :

: menyebabkan/mempengaruhi

↑↓ : meningkat/menurun

**Hipertensi**

**Gambar 2.3.** Skema Kerangka Teori



### Deskripsi Bagan :

Pada pasien CKD dengan hemodialisis, akan terjadi beberapa perubahan diantaranya gangguan auto-regulasi vaskular dapat terjadi pada pasien ESRD hipervolemi, ketidakseimbangan elektrolit, dan disfungsi sel endotel. Peningkatan volume intravascular dapat meningkatkan *stroke volume* dan meningkatkan *cardiac output* dan aktivasi saraf simpatis. Peningkatan aktivasi saraf simpatis akan mengaktifkan kemoreseptor di ginjal yang selanjutnya akan mengaktifkan neural refleksi sehingga akan menstimulasi pusat kardiovaskuler di batang otak dan dapat meningkatkan tekanan darah. Selain itu, peningkatan *cardiac output* akan meningkatkan sekresi inhibitor Na-K-ATPase yang dapat menghambat kerja pompa Na-K-ATPase dan mengaktifkan RAAS (*Renin Angiotensin Aldosterone System*) (Inker *et al*, 2014).

Ketidakseimbangan elektrolit juga dapat terjadi dimana reabsorpsi natrium pada tubulus ginjal meningkat karena stimulasi beberapa natrium pengangkut yang terletak di membran luminal serta pompa natrium yang terletak di membran basolateral. Peningkatan reabsorpsi ion natrium ( $\text{Na}^+$ ) menyebabkan penurunan sintesis nitrit oksida, suatu vasodilator arteriolar yang diproduksi oleh endotel, dan meningkatkan dimetil l-arginin pada plasma, yang merupakan penghambat produksi nitrit oksida. Retensi ion natrium juga menyebabkan tingginya sekresi ion kalium ( $\text{K}^+$ ) di tubulus distal dan tubulus kolektivus ginjal, sehingga lebih banyak kalium yang terbuang dari tubuh (Edwards & Grocott, 2015; Paz, 2019).

Kalium memiliki peranan penting dalam menjaga homeostasis tekanan darah. Kalium dapat menyebabkan vasodilatasi dengan cara hiperpolarisasi sel endotel melalui stimulasi terhadap pompa natrium dan membuka kanal kalium. Hiperpolarisasi endotel ini ditransmisikan menuju otot polos vaskuler, sehingga menyebabkan vasodilatasi (Guyton, 2014). Selain itu, kalium juga dapat mempengaruhi tekanan darah melalui natriuresis, perubahan kadar natrium intraseluler dan tonus otot, modulasi sensitivitas baroreseptor, menurunkan sensitivitas vasokonstriksi terhadap norepinefrin dan angiotensin II, meningkatkan kallikrein pada serum dan urin, meningkatkan aktivitas  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase, mempengaruhi sintesis DNA dan proliferasi otot polos vaskuler, serta menurunkan aktivitas NADPH oksidase dan stress oksidatif. Ketidakseimbangan kedua elektrolit tersebut dapat mengaktifkan RAAS (*Renin Angiotensin Aldosterone System*) dan dapat meningkatkan tekanan darah (Inruga, 2010; Buchares *et al.*, 2019).

Selain natrium dan kalium, kadar kalsium dalam darah juga berperan dalam pengaturan tekanan darah. Apabila asupan kalsium berkurang, maka akan terjadi *negative-feedback*, yaitu sekresi hormon paratiroid, untuk menjaga keseimbangan kalsium dalam darah.

Hormon paratiroid menstimulasi pengeluaran kalsium dari tulang, sehingga kadar kalsium dalam darah akan meningkat. Apabila proses ini berlangsung berkepanjangan, maka kadar kalsium darah akan semakin meningkat. Kalsium dalam darah yang tinggi akan menyebabkan terjadinya kalsifikasi pada pembuluh darah sehingga dapat memicu terjadinya proses arteriosclerosis. Selain itu, kalsium darah yang tinggi juga memicu penumpukan lemak di kemudian hari. Pembuluh darah yang kaku akan meningkatkan SVR yang dapat meningkatkan tekanan darah (Bucharles *et al.*, 2019).

Pada pasien CKD dengan hemodialisis, akan terjadi disfungsi sel endotel dimana terjadi ketidakseimbangan dalam pembentukan *endothelial derived hormone* yaitu peningkatan produksi endotelin-1 yang memiliki peran sebagai vasokonstriktor. Selain itu, ketidakseimbangan tersebut juga akan mengaktivasi 1-AMDA yang akan menghambat produksi NO (*Nitric Oxide*) yang berperan sebagai vasodilator. Oleh karena itu, hal tersebut juga akan memicu terjadinya hipertensi pada pasien yang dihemodialisis (Bucharles *et al.*, 2019).

Gambaran klasik tingkat lipid penyakit ginjal pada tahap lanjut adalah hipertrigliseridemia, berkurangnya HDL-C dengan kadar LDL-C rendah hingga normal. Dislipidemia yang menyebabkan aterosklerosis berpotensi menjadi kondisi serius di mana partikel lemak disebut plak tersangkut di dinding arteri membuatnya kaku dan sempit, sehingga meningkatkan kemungkinan penyakit kardiovaskular. Hemodialisis yang berkepanjangan menyebabkan penurunan kadar HDL-C dan karenanya mengarah pada berkembangnya



terjadinya aterosklerosis pada pasien (Gao *et al.*, 2017; Moradi & Vaziri, 2018; Rehman *et al.*, 2020). Faktor yang berperan dalam mencetus keadaan hipertensi khususnya hipertensi primer bukan saja karena asupan garam yang berlebih sehingga dapat mengakibatkan ketidakseimbangan elektrolit dalam tubuh, melainkan banyak faktor lainnya seperti genetik, usia, jenis kelamin, obesitas, serta faktor lingkungan seperti merokok, konsumsi makanan yang diawetkan dan mengandung lemak, alkohol, stres dan kurangnya aktivitas fisik/olahraga (Jermendy *et al.*, 2011).

