

PROLONGED INTERMITTENT RENAL REPLACEMENT THERAPY (PIRRT)

Ria Bandiara

Div Ginjal Hipertensi, Dept/SMF Penyakit Dalam
FK UNPAD / RS dr HASAN SADIKIN BANDUNG

PENDAHULUAN

Gangguan Ginjal Akut / *Acute kidney injury (AKI)* sangat umum terjadi pada pasien yang dirawat inap dan terkait dengan morbiditas dan kematian tinggi. Hemodialisis intermiten (IHD) dan terapi pengganti ginjal kontinyu (*Continuous Renal Replacement Therapy/CRRT*) merupakan andalan untuk *renal support* untuk pasien kritis dengan AKI. Saat ini terapi dialisis hibrid, yang merupakan terapi pengganti ginjal dialisis dengan durasi yang lebih dipanjangkan dengan dasar intermiten, menjadi lebih populer karena merupakan TPG yang aman dan hemat biaya terhadap pasien kritis dengan AKI. Tujuan terapi dialisis hibrida, sekarang sering disebut sebagai *prolonged intermittent renal replacement therapy (PIRRT)* setara di dalam dosis ekuivalen dengan rekomendasi saat ini untuk IHD dan CRRT tanpa mengurangi efisiensi atau keselamatan pasien.

W.J Kolff pertama kali memperkenalkan awal proses hemodialisis dengan durasi 690 menit dan kecepatan aliran darah 116 mL / menit. Saat ini, ini preskripsi dialisis seperti yang diperkenalkan oleh W.J Kolff dikenal sebagai PIRRT karena durasi dalisis secara signifikan lebih lama, dan kecepatan aliran darah jauh lebih rendah dari pada sesi IHD rata-rata. Kudoh tahun 1988 mengeksplorasi terapi dialisis hibrida yang memiliki konsep menggabungkan efisiensi IHD dan stabilitas hemodinamik CRRT. Dia mengembangkan sistem dialisis dimana memindahkan/membuang zat terlarut dan ultra filtrasi dikontrol secara terpisah. Teknik ini disebut "*slow continuous hemodialysis*", mempertahankan efikasi hemodialisis dan stabilitas hemodinamik CRRT pada pasien kritis dengan AKI. Selama bertahun-tahun, berbagai teknik hibrida telah diadopsi di pusat-pusat dialisis di seluruh dunia dengan menggunakan mesin dan protokol yang berbeda.

PIRRT telah digunakan sebagai pengganti CRRT pada penderita sakit kritis dengan AKI dengan hemodinamik yang tidak stabil . Pilihan untuk melakukan PIRRT dibanding CRRT dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti: untuk mengurangi biaya dengan menghindari larutan CRRT yang mahal, ketidak tersediaan mesin CRRT, dan kemampuan untuk melakukan TPG pada pasien hemodinamik tidak stabil. Di Beberapa institusi, PIRRT digunakan sebagai transisi terapi dari CRRT ke IHD dimana keadaan hemodinamik pasien secara berangsur-angsur membaik saat dirawat di rumah sakit terutama di ICU. Jika status hemodinamik pasien membaik untuk dihentikannya CRRT, namun belum stabil untuk dilakukan IHD, maka PIRRT adalah pilihan untuk mencegah periode hipotensi saat dilakukan dialisis.

DEFINISI

Dialisis hibrid adalah penggabungan atau pencangkakan (hibrid) antara teknik IHD dengan CRRT. Masing-masing modalitas mempunyai kerugian dan keuntungan. Pada IHD terjadi proses hemodia-filtrasi dalam waktu singkat, 4 sampai 5 jam setiap hari atau selang sehari. Selain itu IHD mempunyai keuntungan dalam efisiensi dan akurasi proses dialisis maupun ultrafiltrasi. Kerugian dari proses filtrasi dan dialisis yang berlangsung bersamaan dalam waktu yang singkat adalah hemodinamik pasien menjadi tidak stabil. Pada proses CRRT, hemofiltrasi terjadi secara lambat tanpa henti (kontinu) selama 24 jam penuh, sehingga hemodinamik pasien menjadi stabil.

Kerugiannya adalah bahwa proses dialisis baru efektif bila filtrasi dilakukan minimal 35 cc/menit. Hal ini menyebabkan sangat besarnya volume cairan pengganti (substitusi) yang dibutuhkan (> 40 liter/hari), akibatnya harganya menjadi mahal. Dalam dekade terakhir terjadi kemajuan pesat dalam pengembangan mesin maupun membran untuk terapi dialisis. Kemajuan di bidang ini menghasilkan berbagai modifikasi, antara lain membran yang lebih biokompatibel, dialisis bikarbonat dan mesin pintar yang dapat mengatur ultrafiltrasi juga kemampuan *sodium-bicarbonate profiling* sehingga tersedia berbagai modalitas IHD.

Dialisis hibrid mengawinkan kelebihan baik dari CRRT maupun dari IHD. Pada hybrid dialisis dilakukan proses hemodialisis, tetapi efisiensinya dikurangi dengan cara memperlambat aliran dialisis (**Qd**) dan aliran darah (**Qb**) sehingga risiko gangguan hemodinamik dikurangi. Namun untuk mencapai efisiensi yang cukup waktu dialisis (**tD**) dibuat lebih lama (6 sampai 12 jam). Keuntungan lain adalah bahwa hybrid dialisis tidak dilakukan selama 24 jam, sehingga pasien mempunyai waktu untuk prosedur diagnostik atau terapi lainnya

TERMINOLOGI

Berbagai terminologi telah digunakan dalam literatur untuk menggambarkan dan mendefinisikan modalitas dialisis hibrida yang tidak mungkin diklasifikasikan sebagai IHD atau CRRT (seperti pada tabel 1). Terminologi tersebut termasuk *go-slow dialysis*, *slow hemodialysis*, *extended daily venovenous high-flux hemodialysis*, *sustained low-efficiency dialysis (SLED)*, *sustained low-efficiency daily dialysis*, *extended daily dialysis (EDD)*, dan *daily shift continuous venovenous hemodialysis*. Bila klirens zat terlarut dilakukan dengan cara konvektif maka istilah yang digunakan adalah *accelerated venovenous hemofiltration*. Bila proses klirens dengan cara konveksi dan difusi secara bersamaan digunakan istilah *sustained low-efficiency daily diafiltration and sustained hemodiafiltration (S-HDF)*.

Secara ringkas maka digunakan istilah-istilah berikut untuk digunakan dalam klinis :

- (a) **SLED** (*sustained low-efficiency dialysis*). Upaya agar hemodinamik pasien menjadi stabil, adalah dengan cara menurunkan Qb dan Qd. Dengan mengurangi Qb dan Qd maka dengan sendirinya proses dialisis dan ultrafiltrasi menjadi tidak efisien tetapi hemodinamik pasien menjadi stabil. Untuk meningkatkan adekuasi dialisis maka tD (*time-dialysis*) diperpanjang. Dialisis dilakukan setiap hari atau tergantung kebutuhan. Biasanya dilakukan juga profiling dari natrium, suhu, dan kadar bikarbonat dari cairan dialisat. Teknik ini mengutamakan filtrasi dibandingkan dengan dialisis. Efektifitas dan stabilitasnya dapat disejajarkan dengan CVVH. Bila SLED dilakukan tiap hari maka disebut sebagai **SLED-D (Daily)**.
- (b) **EDD** (*extended-daily dialysis*). Bila hemodinamik cukup stabil. Qd dan Qb normal atau rendah tetapi UF-rate diturunkan (ultrafiltrasi lambat). Untuk mencapai UF-goal maka tD diperpanjang sesuai kebutuhan. Teknik ini dipakai bila lebih diperlukan proses dialisis (ureum tinggi) disamping proses filtrasi. UF-rate diperkecil agar hemodinamik menjadi lebih stabil. Dialisis dilakukan setiap hari atau setiap malam (*nocturnal dialysis*).

Istilah PIRRT, pada awalnya dikenalkan tahun 2002 oleh Marshal, meliputi metode konveksi dan difusi, dan saat ini diterima sebagai terminologi untuk menjelaskan bentuk hibrida dari terapi pengganti ginjal. Marshal mengusulkan pergantian nomenklatur menjadi **Prolonged Intermittent Renal Replacement Therapy (PIRRT)**, dengan alasan sebagai berikut:

- (1) Dialisis intermiten mempunyai efisiensi yang tinggi dengan waktu yang singkat (<12 jam) tetapi hemodinamik kurang stabil. Proses utamanya adalah dialisis.

- (2) CVVH mempunyai efisiensi yang rendah dengan waktu yang panjang (24 jam) tetapi hemodinamik lebih stabil. Proses utamanya adalah hemofiltrasi.
- (3) Hybrid dialisis adalah gabungan antara dialisis intermiten dan CVVH, dimana efisiensinya rendah tetapi waktunya panjang (6-12 jam).
- (4) Saat ini dikembangkan berbagai mesin-mesin mutakhir yang memungkinkan dilakukan berbagai teknik baru, misalnya CVVHD (dimana selain proses filtrasi juga dilakukan dialisis). HDF (selain proses dialisis juga dilakukan proses filtrasi) atau ARRT (*Accelerated Renal Replacement Therapy*), yaitu sistem CVVHD dimana efisiensinya ditingkatkan tetapi waktunya diperpendek. Pada teknik peritoneal dialisis dikenal teknik CPD (Continuous Peritoneal Dialysis) teknik mirip CAPD tetapi waktunya diperpendek (< 24 jam).

Dengan dasar seperti tercantum diatas, maka Marshal menggunakan istilah Prolonged Intermittent artinya tindakannya lebih dari 6 jam dan dilakukan secara intermiten (tidak terus-menerus selama 24 jam). Selain itu nomenklatur PIRRT juga menerangkan apakah prosesnya dialisis (D) atau filtrasi (F).

Tabel 1. Berbagai terminologi dari dialisis hibrida sebagai TPG

Author, Location, Year of Publication	N	Time (h)	Terminology	Equipment	Qb/Qd (mL/min)	Mechanism of Clearance	Anticoagulation
Abe and colleagues, Japan, 2010 ¹¹	30	6-8	S-HDF	Nikkiso DBB-02	80-200/300-500	Convection and diffusion	Heparin or nafamostat
Albino and colleagues, Brazil, 2015 ¹²	75	6/10	PIRRT	Fresenius 4008F or Gambro K200	200/300	Diffusion	Heparin or saline flushes
Berbeco and colleagues, Canada, 2006 ¹³	23	8	SLED	Gambro Integra	200/350	Diffusion	Heparin or saline flushes
Clark and colleagues, USA, 2008 ¹⁴	30	8	SLED	Fresenius 2008H	250/300	Diffusion	Trisodium citrate
Fiaccodori and colleagues, Italy, 2013 ¹⁵	116	8-12	SLED	Gambro AK200S Ultra Type 1	200/300	Diffusion	Citrate (ACD-A)
Gashti and colleagues, USA, 2008 ¹⁶	100	9	AVVH	NxStage System One	200-400/-*	Convection	None
Kiestein and colleagues, Germany, 2004 ¹⁷	20	12	ED	Fresenius Genius System	200/100	Diffusion	Heparin
Kumar and colleagues, USA, 2000 ¹⁸	25	6-8	EDD	Fresenius 2008H	200/300	Diffusion	Heparin or saline flushes
Lonnemann and colleagues, Germany, 2000 ¹⁹	20	18	E-HFD	Fresenius Genius System	70/70	Diffusion	Heparin
Marshall and colleagues, USA, 2001 ²⁰	37	12	SLED	Fresenius 2008H	200/100	Diffusion	Heparin
Marshall and colleagues, New Zealand, 2004 ²¹	24	8	SLEDD-f	Fresenius 4008S ArRT-Plus	250-350/200	Convection and Diffusion	Heparin
Naka and colleagues, Australia, 2004 ²²	14	6-8	PDIRRT	Fresenius 4008S ArRT-Plus	100/200	Convection and Diffusion	Heparin
Schwenger and colleagues, Germany, 2012 ²³	115	12	SLED-BD	Fresenius Genius System	100-120/120	Diffusion	Heparin

Abbreviations: ACD-A, anticoagulant citrate dextrose solution-A; AVVH, accelerated venovenous hemofiltration; ED, extended dialysis; EDD, extended daily dialysis; E-HFD, extended high-flux hemodialysis; N, number of patients; PDIRRT, prolonged daily intermittent renal replacement therapy; PIRRT, prolonged intermittent renal replacement therapy; Qb, blood flow rate; Qd, dialysate flow rate; S-HDF, sustained hemodiafiltration; SLED, sustained low-efficiency dialysis; SLED-BD, sustained low-efficiency dialysis with single-pass batch dialysate; SLEDD-f, sustained low-efficiency daily dialysis.

*Replacement fluid was prescribed at 4000mL/hour.

TEKNIK TERAPI PIRRT (SLED)

a. Mesin dialisis

Mesin yang digunakan untuk teknik SLED adalah mesin dialisis biasa. Pada dasarnya semua mesin dialisis yang dapat memperlambat aliran darah (Qb) dan aliran dialisis (Qd) dapat digunakan untuk SLED. Lebih baik lagi kalau mesin tersebut dapat mengatur profil natrium dan bikarbonat pada cairan dialisat (*sodium and bicarbonate profiling*) serta dapat mengatur profil suhu cairan dialisis. Pengaturan profil sangat berguna bila kondisi pasien tidak stabil atau tekanan darah sistolik yang sangat rendah.

b. Lamanya dialisis

Lamanya dialisis tergantung kebutuhan, berkisar antara 6 sampai 12 jam. Makin tidak stabil hemodinamik pasien akan makin kecil ultrafiltrasi yang dapat dilakukan setiap jamnya (UF-rate). Akibatnya akan makin panjang waktu dialisis yang dibutuhkan. Pada penelitian yang dilakukan oleh Flieser & Kielstein (2004) dilaporkan bahwa SLED yang dilakukan selama 12 jam setiap hari sama efisiensinya dengan CVVH yang dilakukan selama 24 jam.

c. Aliran darah (Qb), aliran dialisist (Qd) dan ultrafiltration rate (UFR)

Aliran darah (Qb) dilakukan serendah mungkin agar kondisi hemodinamik pasien tetap stabil tetapi dijaga agar tidak terjadi pembekuan darah dalam saluran dialisis atau ginjal buatan. Biasanya aliran diatur sebesar 100-150 cc/menit. Aliran dialisis (Qd) diusahakan diantara 100-300 cc/menit. Pada beberapa merk mesin, Qd tidak dapat diturunkan < 300 cc/menit. Pada keadaan ini waktu dialisis sekurangnya dibuat 8 jam. Ultrafiltration rate (UFR) tergantung pada kondisi hemodinamik pasien. Bila kondisi pasien sangat tidak stabil maka UFR dimulai sangat rendah (0-100 cc/jam) baru dinaikkan setelah kondisi hemodinamik lebih stabil. Target ultrafiltrasi (UF goal) tergantung kebutuhan. Bila kebutuhan filtrasi banyak sedangkan pasien tidak stabil sebaiknya dilakukan setiap hari (SLEDD atau EDD) .

d. Antikoagulan

SLED dapat dilakukan tanpa antikoagulan (*free heparin*). Kemungkinan terjadinya pembekuan (clotting) bila SLED dilakukan tanpa heparin adalah 26-46% tergantung berapa rendah Qd. Bila digunakan heparin biasanya diberikan bolus sebesar 1000-2000 unit reguler heparin dilanjutkan dengan 500-1000 unit/jam. Dilakukan monitoring dengan APTT, sebaiknya menjadi 1.5 kali dibandingkan sebelumnya. Bila digunakan heparin kemungkinan terjadinya pembekuan (clotting) sebesar 17-26%. Bila dializer akan direuse sebaiknya digunakan heparin. Dapat juga digunakan heparin molekul rendah (*Low Moleculare Heparin*) terutama pada pasien-pasien dengan gangguan jantung yang memang sudah menggunakan heparin molekul rendah. Penggunaan antikoagulan golongan sitrat dianggap mempunyai keunggulan, tetapi harganya mahal sehingga jarang digunakan.

e. Komposisi cairan dialisat

Cairan dialisat yang digunakan adalah seperti yang biasa digunakan untuk hemodialisis bikarbonat. Biasanya mengandung 3.0-4.0 mEq/liter kalium, 1,5-2,5 mEq kalsium dan 24-35 mmol/liter bikarbonat.

f. Dializer (Ginjal buatan)

Dializer yang digunakan adalah sama dengan yang digunakan pada IHD. Pada laporan pertama penggunaan teknik SLED oleh Marshal dkk (2001) , mereka menggunakan F8 low-flux polysulfone. (FMC-NA) sedangkan Berbece (2006) menggunakan polyethersulfone 1.4 m² (Bellco Diales 140).

APLIKASI KLINIK DAN PRESKRIPSI

PIRRT biasanya diperuntukkan bagi pasien dalam perawatan di ruang intensif, meskipun beberapa institusi, dapat dilakukan di ruang semi intensif bahkan di ruang HD biasa terutama untuk pasien-pasien yang sangat rentan terjadinya gangguan hemodinamik. Salah satu contohnya pasien dengan gagal jantung berat, dengan atau tanpa alat bantu khusus (ventilator). Akses vaskular untuk

PIRRT biasanya kateter dialisis sementara (CDL) pada pasien AKI atau bila pada pasien ESRD seperti HD biasa memakai AV shunt yang telah ada.

Resep untuk PIRRT adalah berdasarkan prinsip bahwa pemanjangan durasi dialisis dibandingkan dengan sesi IHD standar dimana klirens tercukupi meskipun aliran dialisat (Qd) dan laju aliran darah (Qb) rendah. Durasi dari PIRRT adalah antara 6 dan 12 jam dengan Qb 100 sampai 200 mL / menit dan Qd 150 sampai 400 mL / menit. PIRRT dapat dilakukan setiap hari atau 3 sampai 6 hari per minggu.

KEUNGGULAN DAN KETERBATASAN PIRRT

Salah satu manfaat utama PIRRT adalah dapat dilakukan di malam hari. Dengan melakukan dialisis di malam hari memungkinkan pasien untuk dapat dilakukan pemeriksaan lainnya misalnya pemeriksaan radiologis, tindakan bedah, dan prosedur lainnya pada siang hari. Juga pasien dapat diberikan fisioterapi pada siang hari sehingga memungkinkan untuk mobilisasi sedini mungkin. PIRRT juga telah menunjukkan membutuhkan waktu perawat untuk proses dialisis lebih sedikit. Satu perawat dialisis mungkin bisa memantau 2 sampai 4 PIRRT sehari dibandingkan dengan perawat yang melaksanakan CRRT yang membutuhkan waktu yang lebih panjang. Dibandingkan dengan CRRT, PIRRT membutuhkan lebih sedikit antikoagulan dan mungkin menjadi pilihan bagi pasien yang mempunyai risiko tinggi komplikasi dari antikoagulan heparin atau sitrat.

Penggunaan peralatan IHD untuk SLED, termasuk cairan dialisat standar, menyebabkan lebih sedikit biaya yang dibutuhkan dibandingkan cairan CRRT. Dari penelitian didapatkan biaya SLED (8 jam / hari, 6 hari / minggu) \$ 1431 per minggu, dibandingkan dengan biaya CRRT (20 sampai 25 mL / kg / jam) yaitu \$ 2607 per minggu dengan antikoagulan heparin dan \$ 3089 per minggu bila memakai antikoagulan sitrat. Perbedaan utama dalam biaya dikaitkan dengan peralatan untuk CRRT (filter, tubing set, dan cairan) dan pemeriksaan laboratorium untuk memantau gangguan elektrolit atau penggunaan antikoagulan sitrat.

Komplikasi yang dapat terjadi selama PIRRT adalah sama dengan komplikasi yang dapat terjadi pada IHD dan CRRT, termasuk hipotensi, *filter clotting*, hipokalemia, dan hipofosfatemia. Dalam sebuah penelitian yang membandingkan sesi PIRRT 6 jam dan 10 jam, hipotensi merupakan komplikasi utama yang terjadi pada 58,9% pasien meski sudah dilakukan tindakan pencegahan seperti suhu dialisat yang rendah, meningkatkan natrium dialisat, dan membatasi ultrafiltrasi kurang dari 500 mL / jam.

Penelitian lainnya melaporkan kejadian instabilitas hemodinamik hanya 14% pada PIRRT dimana kasus yang paling sering adalah hipotensi yang bersifat sementara dan dapat ditangani dengan cara bolus NaCl dan menghentikan ultrafiltrasi. Insidensi gangguan hemodinamik yang didefinisikan adanya penurunan MAP lebih dari 20% atau memerlukan vasopresor tidak jauh berbeda antara SLED (56,4%) dan CRRT (50%).

Hipofosfatemia telah dilaporkan pada 12% sampai 20% dari pasien yang dilakukan PIRRT, sedangkan hipokalemia insidensinya antara 4% sampai 10%. Sebagian besar pasien yang dilakukan PIRRT akan membutuhkan suplementasi fosfor 3 sampai 4 hari setelah inisiasi PIRRT. Insiden hipofosfatemia dapat dikurangi dengan pemantauan harian dari fosfor dan juga diberi suplemen dari awal PIRRT walaupun kadarnya masih dalam kisaran normal. Untuk hipokalemia, tambahan suplementasi kalium dapat diberikan secara oral atau intravena.

RINGKASAN

Penggunaan modalitas hibrida TPG menjadi lebih umum di seluruh dunia untuk menangani meningkatnya jumlah pasien sakit kritis dengan AKI yang membutuhkan dialisis untuk renal support. Di sebagian besar pusat dialisis, PIRRT terutama digunakan sebagai pengganti untuk CRRT, sehingga memungkinkan untuk pasien dengan hemodinamik tidak stabil menerima renal support yang adekuat, tapi juga dapat memiliki waktu off-therapy untuk melakukan tindakan prosedur, terapi fisik (fisioterapi), dan mobilisasi dini. PIRRT juga dapat digunakan sebagai transisi terapi untuk IHD dari CRRT, jika pasien masih rentan terhadap hemodinamik yang tidak stabil dan mungkin tidak mampu mentolerir sesi IHD standar dengan volume ultra filtrasi yang besar dan dalam waktu singkat.

DAFTAR RUJUKAN

1. Marshall MR, Golper TA, Shaver MJ, Alam MG. Sustained low-efficiency dialysis for critically ill patients requiring renal replacement therapy. *Kidney Int* 2001;60:777-85
2. Edrees F, Li T, Vijayan A. Prolonged Intermittent Renal Replacement Therapy. *Advances in Chronic Kidney Disease* 2016;23(3):195-202
3. Bellomo R, Baldwin I, Fealy N. Prolonged Intermittent Renal Replacement Therapy in the Intensive Care Unit . *Critical Care and Resuscitation* 2002; 4: 281-290
4. KDIGO : Dialysis Interventions for Treatment of AKI. *Kidney Int* 2012;2:89-115
5. Kitchlu A, Adhikari N, Burns KEA, Friedrich JO, Garg AX. Outcomes of sustained low efficiency dialysis versus continuous renal replacement therapy in critically ill adults with acute kidney injury: a cohort study. *Nephrology* 2015;16:127 DOI 10.1186/s12882-015-0123-4
6. Schwenger V, Miftari N, Morath C, Weigand MA, Hoffman O. Sustained low efficiency dialysis using a singlepass batch system in acute kidney injury – a randomized interventional trial: the Renal Replacement Therapy Study in Intensive Care Unit PatiEnts . *Critical Care* 2012, 16:R140
7. Ostermann M, Joannidis M, Pani A, Floris M, De Rosa S. Patient Selection and Timing of Continuous Renal Replacement Therapy . *Blood Purif* 2016;42:224–237 DOI: 10.1159/000448506