

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. Gagal Ginjal Kronik (GGK)

a. Definisi

Gagal ginjal kronik merupakan kerusakan progresif yang sifatnya *irreversible* pada jaringan ginjal akibat penyakit, yang bila tidak dilakukan dialisis atau transplantasi ginjal akan menyebabkan penderita meninggal. Bahan-bahan yang biasanya dieliminasi melalui urin menumpuk dalam cairan tubuh akibat gangguan ekskresi ginjal dan menyebabkan terjadinya gangguan fungsi endokrin dan metabolik, cairan, elektrolit serta asam-basa (Susetyowati, 2017). Penyebab gagal ginjal kronik lainnya termasuk glomerulonefritis, infeksi kronis, penyakit *vascular* (nefrosklerosis), proses obstruktif (kalkuli), penyakit kolagen (lupus sistemik), agen nefrotik (aminoglikosida), penyakit endokrin (diabetes).

1) Klasifikasi GGK

Klasifikasi GGK didasarkan atas derajat penyakit dan diagnosis etiologi. Klasifikasi atas dasar derajat penyakit dibuat berdasarkan laju filtrasi glomerulus (LFG). Berikut adalah tahap *chronic kidney disease* berdasarkan *The Renal Association*, 2013 :

- 1) Tahap I : kerusakan ginjal dengan LFG normal atau meningkat, $LFG \geq 90$ ml/menit/1,73 m.
- 2) Tahap II : penurunan LFG ringan, LFG 60-89 ml/menit/1,73 m.
- 3) Tahap III : penurunan LFG sedang yaitu 30-59 ml/menit/1,73 m.
- 4) Tahap IV : penurunan LFG berat yaitu 15-29 ml/menit/1,73 m.
- 5) Tahap V : gagal ginjal dengan $LFG < 15$ ml/menit/1,73 m.

b. Patogenesis Penyakit Ginjal Kronik

Perkembangan penyakit ginjal yang menyebabkan ginjal kehilangan fungsinya ditandai dengan hal-hal berikut :

1. Peradangan
2. Akumulasi dan deposisi matriks ekstraseluler
3. Fibrosis tubulointersisial
4. Artrofi tubulus

5. Glomerulosklerosis

Peningkatan regulasi angiotensin II secara langsung pada ginjal akan menyebabkan peningkatan permeabilitas dari glomerulus terhadap protein akan memicu sitokin pro inflamasi yang berperan terhadap proses diatas (David et al, 2005).

Proteinuria merupakan salah satu faktor resiko yang berperan besar pada perkembangan penyakit ginjal, sedangkan angiotensin II adalah target terapi yang penting. Ginjal memiliki kemampuan untuk meningkatkan kapasitas sebagai respon terhadap cedera, sehingga pengurangan fungsi ginjal 50% sampai 60% baru akan memperlihatkan perubahan besar pada senyawa biokimia dan memunculkan gejala sebagai bentuk respon. Mekanisme progresi gagal ginjal diantaranya :

1. peningkatan tekanan glomerulus (akibat peningkatan darah sistemik, atau konstriksi arteriolar eferen akibat peningkatan kadar angiotensin II).
2. Kebocoran protein glomerulus
3. Kelainan lipid

c. Etiologi

Faktor resiko utama penyebab progresi penyakit ginjal kronik adalah hipertensi, nefropati diabetik, glomerulonefritis kronik, penyakit ginjal polistikistik, nefritis interstisial kronik, penyakit ginjal herediter, dan obstruksi saluran kemih yang berlangsung lama. Menurut NKF/*Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI)* dijelaskan dalam Susianti (2019), faktor resiko penyakit ginjal kronik (PGK) terbagi dalam empat tipe berdasarkan faktornya, yaitu:

1) *Susceptibility*

Merupakan faktor yang meningkatkan resiko terjadinya GJK. Faktor ini terjadi pada kelompok rentan seperti: lansia, penurunan masa ginjal, riwayat keluarga dengan penyakit ginjal kronis, berat bayi lahir rendah (BBLR), dan sosial ekonomi rendah.

2) *Initiation*

Merupakan faktor atau keadaan yang secara langsung menyebabkan kerusakan ginjal. Faktor ini adalah faktor yang mempercepat kerusakan ginjal seperti: diabetes, hipertensi,

glomerulonefritis, autoimun, infeksi sistemik, infeksi saluran kemih, batu ginjal, dan toksisitas obat.

3) *Progression*

Merupakan faktor resiko yang memperburuk kerusakan ginjal seperti: glikemia, anemia, peningkatan proteinuria, obesitas dan merokok. Selain itu, karakteristik individu juga mempengaruhi pola kehidupan dan keseriusan individu dalam menjaga kesehatan demi kelangsungan dan kualitas hidup. Karakteristik individu berdasarkan usia sangat signifikan, dari yang muda hingga lansia. Penderita GJK berusia muda lebih banyak dipengaruhi oleh gaya hidup, stress, kelelahan, kebiasaan minum dan sumber air minumnya, konsumsi minuman suplemen, makanan mengandung formalin dan borax, serta kurangnya minum air putih menjadi faktor pemicu.

4) *ESRD (End Stage Renal Disease)*

Faktor ESRD yaitu peningkatan morbiditas dan mortalitas seperti : dosis dialisis rendah, anemia, penurunan albumin serum, dan peningkatan fosfor serum.

Sedangkan, Susyetyowati (2017) menyebutkan bahwa faktor resiko penyakit ginjal kronik dikelompokkan menjadi dua sebagai berikut :

- 1) Faktor resiko tradisional : gender, hipertensi, diabetes mellitus, kenaikan LDL, penurunan HDL, kenaikan lipoprotein, riwayat keluarga dengan penyakit kardiovaskuler, rokok, hiperfibrinogenemia, inaktivasi fisik, dan obesitas.
- 2) Faktor resiko nontradisional : status mikroinflamasi (CRP), anemia, hipertrofi ventrikel kiri, kelebihan cairan dan garam, gangguan malnutrisi berupa hipoalbuminemia, arteriosklerosis, hiperparatiroidisme sekunder, serta hipofosfatemia.

d. Komplikasi

- 1) Penyakit tulang
- 2) Hipokalsemia akibat penurunan sintesis $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ (*kalsitriol-dihydroxycholecalciferol* yang merupakan bentuk aktif dari vitamin D), hiperfosfatemia, dan resistensi terhadap kerja hormon paratiroid di perifer.

3) Anemia

Terjadi akibat rendahnya kadar eritropoietin dalam sirkulasi darah. Eritropoietin rekombinan parenteral berperan dalam meningkatkan kadar hemoglobin, memperbaiki toleransi terhadap aktivitas fisik, dan juga mengurangi kebutuhan transfusi darah.

4) Penyakit kardiovaskuler

Merupakan penyebab kematian tertinggi pada pasien gagal ginjal kronis yang kejadiannya mencerminkan jumlah kasus hipertensi, kelainan lipid, intoleransi glukosa, kelainan hemodinamik, dan hipertrofi ventrikel kiri.

5) Disfungsi seksual

Menurunnya gairah seksual dan disfungsi ereksi. Hiperprolaktinemia ditemukan pada sepertiga pasien, menyebabkan efek inhibisi sekresi gonadotropin (David et al, 2005).

e. Gambaran Klinis

Pasien dengan gangguan ginjal kronik mulai muncul gejala ketika terjadi penumpukan produk sisa metabolisme seperti ureum, kreatinin, elektrolit dan cairan ekskresi lainnya. Peningkatan kadar ureum darah merupakan penyebab umum terjadinya kumpulan gejala yang disebut sindroma uremia pada pasien gangguan ginjal kronik. Sindroma uremia terjadi saat laju filtrasi glomerulus kurang dari 10 ml/menit/1,73 m². Peningkatan kadar ureum darah akibat gangguan fungsi ekskresi ginjal menyebabkan gangguan pada multi sistem. Sehingga memunculkan gejala yang bersifat sistemik (Wong, 2017).

Pada penyakit ginjal kronik terjadi kerusakan regional glomerulus dan penurunan Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) yang dapat berpengaruh terhadap pengaturan cairan tubuh, keseimbangan asam basa, keseimbangan elektrolit, sistem hematopoesis dan hemodinamik, fungsi ekskresi dan fungsi metabolik endokrin. Sehingga menyebabkan munculnya beberapa gejala klinis secara bersamaan, yang disebut sebagai sindrom uremia. Pasien GGK stadium 1 sampai 3 (dengan LFG \geq 30 ml/menit/1,73 m²) biasanya memiliki gejala asimtomatik. Pada stadium-stadium ini masih belum ditemukan gangguan elektrolit dan metabolik. Sebaliknya, gejala-gejala tersebut dapat ditemukan pada GGK stadium 4 dan 5 (dengan LFG $<$ 30 ml/menit/1,73 m²) bersamaan dengan

poliuria, hematuria, dan edema. Selain itu, ditemukan juga uremia yang ditandai dengan peningkatan limbah nitrogen di dalam darah, gangguan keseimbangan cairan elektrolit dan asam basa dalam tubuh yang pada keadaan lanjut akan menyebabkan gangguan fungsi pada semua sistem organ tubuh. Anemia normositik dan normokromik selalu terjadi, hal ini disebabkan karena defisiensi pembentukan *eritropoetin* oleh ginjal sehingga pembentukan sel darah merah dan masa hidupnya pun berkurang (Susianti, 2019).

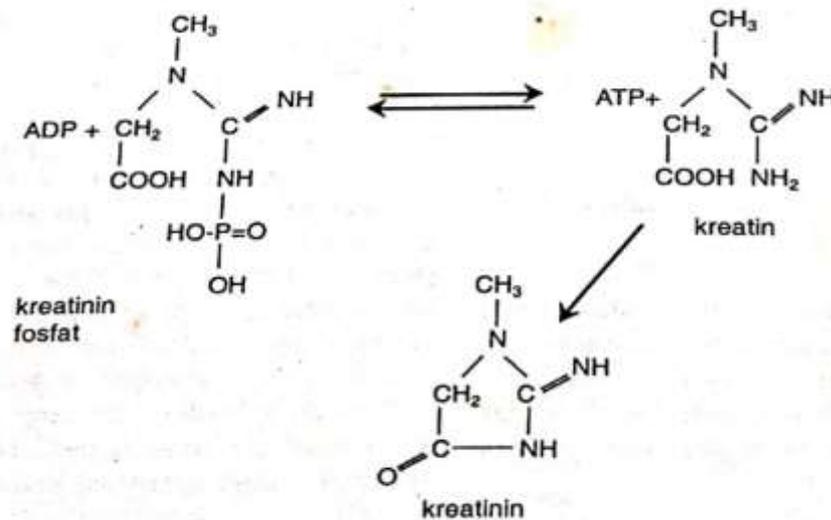
2. Kreatinin

a. Definisi

Kreatinin adalah produk protein otot yang merupakan hasil akhir metabolisme otot yang dilepaskan dari otot dengan kecepatan yang hampir konstan dan diekskresi dalam urin dengan kecepatan yang sama. Kreatinin diekskresikan oleh ginjal melalui kombinasi filtrasi dan sekresi, konsentrasinya relatif konstan dalam plasma dari hari ke hari, kadar yang lebih besar dari nilai normal mengisyaratkan adanya gangguan fungsi ginjal (Ronald, 2004). Perubahan fungsi ginjal akan menghambat ekskresi kreatinin sehingga kadarnya meningkat pada kerusakan ginjal. Kreatinin serum dianggap lebih sensitif dan merupakan indikator khusus pada penyakit ginjal dibandingkan dengan kadar ureum. Kadar BUN dan kreatinin sering dibandingkan. Jika kadar BUN meningkat dan kreatinin serum tetap normal, kemungkinan terjadi dehidrasi (hipovolemia), dan jika keduanya meningkat maka dicurigai terjadi gangguan ginjal (Badrawi dkk, 2018)

b. Metabolisme kreatinin

Kreatinin adalah produk akhir metabolisme kreatin. Kreatin sebagai besar dijumpai di otot rangka, tempat zat ini terlibat dalam penyimpanan energi sebagai kreatin fosfat (CP) dan dapat juga ditemukan di otot jantung. Dalam sintesis ATP dari ADP, kreatin fosfat diubah menjadi kreatin dengan katalisasi enzim kreatin kinase (CK).



Sumber : Ronald, 2004

Gambar 2.1 Rumus Molekul Kreatinin.

Reaksi ini berlanjut seiring dengan pemakaian energi sehingga dihasilkan kreatin fosfat. Dalam prosesnya, sejumlah kecil kreatin diubah secara ireversibel menjadi kreatinin, yang dikeluarkan dari sirkulasi oleh ginjal. Jumlah kreatinin yang dihasilkan seseorang setara dengan massa otot rangka yang dimilikinya. Pembentukan kreatinin harian umumnya tetap, dengan pengecualian pada cedera fisik berat atau penyakit degeneratif yang menyebabkan kerusakan masa pada otot. Ginjal mengekskresikan kreatinin dengan sangat efisien. Pengaruh tingkat aliran darah dan produksi urine pada ekskresi kreatinin jauh lebih kecil dibandingkan pada ekskresi urea karena perubahan temporer dalam aliran darah dan aktivitas glomerulus dikompensasi oleh peningkatan sekresi kreatinin oleh tubulus ke dalam urin. Konsentrasi kreatinin dalam darah dan ekskresinya melalui urin perharinya tidak banyak berfluktuasi. Dengan demikian, pengukuran serial ekskresi kreatinin bermanfaat untuk menentukan apakah spesimen urin 24 jam untuk analisis lain telah seluruhnya dikumpulkan dengan akurat (Ronald, 2004). Nilai rujukan kadar kreatinin tersaji dalam tabel 2.1.

Tabel 2.1. Nilai rujukan kadar kreatinin pada laki-laki dan perempuan

No	Jenis Kelamin	Nilai Normal
1	Laki-laki	0,6 - 1,3 mg/dl
2	Perempuan	0,5 - 1,0 mg/dl

Sumber : Ronald, 2004

Pembentukan kreatinin tiap harinya cenderung tetap, dengan pengecualian pada cedera fisik berat atau penyakit degeneratif yang mengakibatkan kerusakan masif pada otot. Ginjal mengekskresikan kreatinin secara sangat efisien. Pengaruh tingkat aliran darah dan produksi urine pada ekskresi kreatinin jauh lebih kecil dibandingkan pada ekskresi urea karena perubahan secara temporer dalam aliran darah serta aktivitas glomerulus dikompensasi dengan peningkatan sekresi kreatinin oleh tubulus ke dalam urine. Konsentrasi kreatinin darah dan ekskresinya melalui urine per hari tidak banyak berfluktuasi (Ronald, 2004).

c. Metode pengukuran kreatinin

Terdapat beberapa metode yang dapat digunakan dalam pemeriksaan kreatinin darah, diantaranya (Intan, 2012):

1) *Jaffe Reaction*

Dasar dari metode ini adalah kreatinin dalam suasana alkalis dengan asam pikrat membentuk senyawa kuning jingga. Alat yang digunakan untuk menentukan kadar kreatinin yaitu fotometer.

2) Enzimatik

Dasar pemeriksaannya berupa substrat dalam sampel bereaksi dengan enzim membentuk senyawa enzim substrat dan reaksi yang terbentuk dibaca kadarnya dengan menggunakan alat fotometer.

3) Kinetik

Dasar metodenya hampir mirip dengan metode *Jaffe reaction*, dalam pengukuran dibutuhkan sekali pembacaan menggunakan alat autoanalyzer. Metode yang banyak dipakai adalah "*Jaffe Reaction*", dimana metode ini dapat menggunakan serum atau plasma yang telah dideproteinasi dan tanpa deproteinasi. Kedua cara tersebut mempunyai kelebihan dan kekurangan, salah satunya adalah untuk deproteinasi cukup banyak memakan waktu yaitu sekitar 30 menit, sedangkan tanpa deproteinasi hanya memerlukan waktu yang relatif singkat yaitu antara 2-3 menit. Prinsip Pemeriksaan menggunakan *Jaffe Reaction*:

Kreatinin + Asam Pikrat \longrightarrow Kreatinin Pikrat (kompleks berwarna kuning jingga).

d. Gambaran klinis

Peningkatan kadar kreatinin dapat disebabkan oleh kerusakan sejumlah besar nefron pada ginjal. Apabila penurunan fungsi ginjal berlangsung secara lambat terjadi bersamaan dengan penurunan massa otot, konsentrasi kreatinin dalam serum mungkin stabil, tetapi angka ekskresi (bersihan) selama 24 jam akan lebih rendah dari normal. Hal tersebut dapat terjadi pada pasien yang mengalami penuaan. Dengan demikian, indeks mengetahui fungsi ginjal yang lebih baik adalah bersihan kreatinin karena mampu memperhitungkan kreatinin serum serta jumlah yang diekskresikan per harinya.

Penurunan kadar kreatinin terjadi pada keadaan glomerulonefritis, nekrosis tubuler akut, *polycystic kidney disease* akibat gangguan fungsi sekresi kreatinin. Penurunan kadar kreatinin juga dapat terjadi pada gagal jantung kongestif, syok, dan dehidrasi, pada keadaan tersebut terjadi penurunan perfusi darah ke ginjal sehingga makin sedikit pula kadar kreatinin yang dapat difiltrasi oleh ginjal. Ada beberapa faktor yang dapat mempengaruhi kadar kreatinin dalam darah, yaitu (Setyaningsih dkk, 2013):

- 1) Perubahan massa otot.
- 2) Aktifitas fisik yang berlebihan dapat meningkatkan kadar kreatinin darah.
- 3) Obat-obatan seperti *sefalosporin*, *aldacton*, *aspirin*, dan *cotrimexazole* dapat mengganggu sekresi kreatinin sehingga meningkatkan kadar kreatinin dalam darah.
- 4) Kenaikan sekresi tubulus dan dekstruksi kreatinin internal.
- 5) Usia dan jenis kelamin. Pada orang tua kreatinin lebih tinggi daripada orang muda, serta pada laki-laki kadar kreatinin lebih tinggi daripada wanita.

3. Ureum

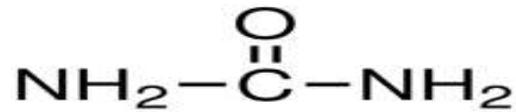
a. Definisi

Ureum adalah hasil katabolisme dari protein dan asam amino. Selama proses katabolisme protein, nitrogen dari asam amino akan diubah menjadi ureum di dalam hati. Ginjal akan memfiltrasi dan mereabsorpsi ureum. Sekitar 90% ureum diekskresikan melalui ginjal, sisanya melalui saluran gastrointestinal dan kulit, sehingga saat terjadi gangguan pada ginjal akan menimbulkan timbunan

ureum di dalam darah. Peningkatan kadar ureum akan mengakibatkan keadaan uremik (Susianti, 2019).

b. Metabolisme Ureum

Dalam jaringan tubuh, terjadi pertukaran gugus-gugus amino antara asam-asam amino yang dikatalisis oleh aminotransferase. Selain itu, dalam transformasi dan daur ulang asam-asam amino, gugus amino dikeluarkan dari asam amino. Gugus asam amino yang dibebaskan diubah menjadi amonia yang kemudian mengalir ke hati di mana gugus tersebut digabungkan menjadi urea dalam suatu jalur metabolik yang disebut daur urea. Urea merupakan molekul kecil yang memiliki struktur kimia sebagai berikut :



Sumber : Ronald, 2004

Gambar 2.2 Rumus Molekul Ureum.

Urea berdifusi bebas masuk ke dalam cairan intrasel dan ekstrasel. Zat ini dipekatkan dalam urine untuk diekskresikan. Pada keseimbangan nitrogen yang stabil, sekitar 25g/hari urea diekskresikan setiap hari. Kadar dalam darah mencerminkan keseimbangan antara produksi dan ekskresi urea (Ronald, 2004). Metode yang sering digunakan dalam pemeriksaan ureum adalah metode enzimatik. Enzim urease menghidrolisis ureum dalam sampel menghasilkan ion ammonium yang kemudian diukur. Ada metode yang menggunakan dua enzim, yaitu enzim *urease* dan *glutamate dehidrogenase*. Jumlah *nicotinamide adenine dinucleotide* (NADH) yang berkurang akan diukur pada panjang gelombang 340 nm. Ureum dapat diukur dari bahan pemeriksaan plasma, serum ataupun urin. Jika menggunakan bahan plasma, hindari penggunaan antikoagulan *sodium citrate* dan *sodium fluoride* karena *citrate* dan *fluoride* menghambat *urease*. Jika menggunakan bahan urin, maka dapat dengan mudah terkontaminasi bakteri. Hal ini dapat diatasi dengan menyimpan sampel di dalam refrigerator sebelum diperiksa (Verdiansah, 2016). Nilai rujukan ureum tersaji pada tabel 2.4.

Tabel 2.4. Nilai rujukan kadar ureum pada laki-laki dan perempuan

No	Jenis Kelamin	Nilai Normal
1	Laki-laki	19-44 mg/dl
2	Perempuan	15-40 mg/dl

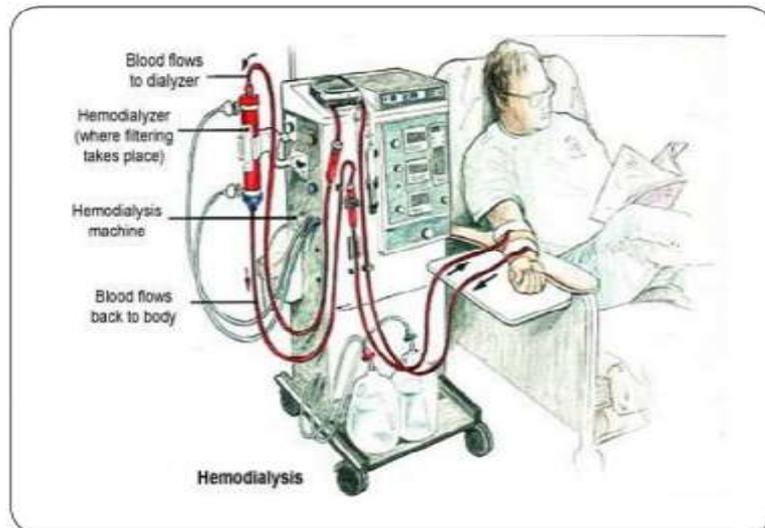
Sumber : Ronald, 2004

c. Gambaran Klinis

Nitrogen urea darah (BUN) merupakan hasil dari penguraian protein, terutama protein yang berasal dari makanan. Pada orang yang sehat, BUN biasanya berada di batas atas rentang normal. Kadar BUN yang sangat rendah merupakan pertanda ditemukan adanya penyakit hati yang berat, yang mengisyaratkan bahwa hati tidak mampu membentuk urea dari amonia dalam sirkulasi. Kondisi kadar urea yang tinggi disebut dengan azotemia, yang mana disebabkan oleh gagal ginjal yang menyebabkan gangguan ekskresi. Uremia prerenal berarti peningkatan BUN akibat mekanisme yang bekerja sebelum filtrasi darah oleh glomerulus. Mekanisme-mekanisme ini mencakup penurunan aliran darah ke ginjal seperti syok, dehidrasi, atau peningkatan katabolisme protein seperti perdarahan masif ke dalam saluran cerna disertai pencernaan hemoglobin dan penyerapannya sebagai protein dalam makanan. Uremia pascarenal terjadi apabila terdapat penyempitan saluran kemih bagian bawah ureter, kandung kemih, atau uretra yang mencegah ekskresi urin. Urea di dalam urine yang tertahan dapat berdifusi kembali ke aliran darah. Penyebab uremia di ginjal mencakup penyakit atau toksisitas yang mempengaruhi glomerulus dan mikrovaskularisasi ginjal atau tubulus ginjal (Ronald, 2004).

4. Hemodialisis

Hemodialisis didefinisikan sebagai pergerakan larutan dan air dari darah pasien yang melewati membran semipermeabel (dializer) ke dalam dialisat. Pindahkan ini dilakukan melalui ultrafiltrasi dimana tekanan hidrostatis menyebabkan aliran besar dari air plasma (dengan perbandingan sedikit larutan) melalui membran. Dengan memperlebar jalan masuk pada vaskuler, antikoagulan dan produksi dializer yang dapat dipercaya dan efisien, hemodialisis telah menjadi metode yang paling banyak digunakan dalam pengobatan gagal ginjal akut dan kronik. (Nian dan Dhina, 2017). Proses hemodialisis tersaji dalam gambar 2.3.



Sumber : <https://rsud.pontianakkota.go.id/hemodialisa>

Gambar 2.3 Proses terapi hemodialisis

a. Indikasi

Pengobatan biasanya dimulai sejak kadar kreatinin serum penderita diatas 6 mg/100 ml pada pria, sedangkan pada wanita diatas 4 mg/100 ml dan untuk nilai Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) kurang dari 4 ml/menit. Secara ideal semua pasien dengan LFG kurang dari 15 ml/menit, LFG kurang dari 10 ml/menit dengan gejala uremia/ malnutrisi dan LFG kurang dari 5 ml/menit walaupun tanpa ditemui adanya gejala , tetap dapat menjalani tindakan dialisis. Selain indikasi tersebut, apabila ada indikasi khusus seperti terjadi komplikasi akut (oedem paru, hiperkalemia, asidosis metabolik berulang, dan nefropatik diabetik). Hemodialisis dimulai ketika bersihan kreatinin menurun dibawah 10 ml/menit, ini sebanding dengan kadar kreatinin serum 8-10 mg/dl. Selain itu, indikasi relatif hemodialisis adalah azotemia simtomatis berupa ensefalopati, dan toksin yang dapat didialisis. Sedangkan indikasi khusus seperti perikarditis uremia, hiperkalemia, kelebihan ciran yang tidak responsif dengan diuretik, serta asidosis yang tidak dapat diatasi (Niken,2011).

b. Tujuan Hemodialisis

Beberapa tujuan dilakukannya tindakan hemodialisis :

- a) Menggantikan fungsi ginjal dalam fungsi ekskresi, yaitu membuang sisa hasil metabolisme dalam tubuh, seperti ureum, kreatinin, dan sisa metabolisme yang lain.

- b) Menggantikan fungsi ginjal dalam mengeluarkan cairan tubuh yang seharusnya dikeluarkan sebagai urin saat kondisi ginjal sehat.
- c) Meningkatkan kualitas hidup pasien yang mengalami penurunan fungsi ginjal.
- d) Menggantikan fungsi ginjal sementara sambil menunggu dilakukannya program pengobatan lain untuk mengobati penyakit gagal ginjal kronik tersebut (Nian dan Dhina, 2017).

B. KERANGKA KONSEP

