

BAB II

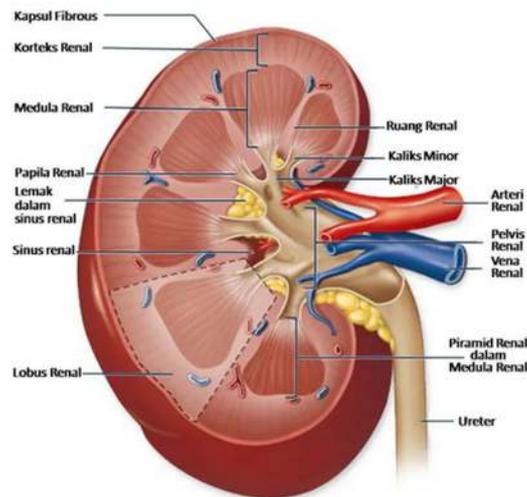
TINJAUN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. Ginjal

a. Ginjal

Ginjal adalah organ sistem kemih yang berada di rongga *retroperitoneal* bagian atas. Sisi cekungnya menghadap ke tengah dan berbentuk seperti kacang. Pada bagian ini, *hilus* ginjal menjadi tempat masuk dan keluarnya pembuluh darah, sistem saraf, sistem limfatik, dan ureter yang berhubungan dengan ginjal. Orang dewasa mempunyai ginjal berukuran panjang sekitar 11,5 cm, dengan lebar 6 cm dan ketebalan 3,5 cm. Berat ginjal bervariasi antara 120-170 gram. Jenis kelamin, usia, dan ada tidaknya ginjal menentukan berat dan besar ginjal (Purnomo, 2011).



Sumber: sihatmasayu.wordpress.com

Gambar 2.1 Struktur Ginjal

Kedua ginjal yang ada di tubuh manusia dibalut dengan kapsula fibrosa (*fasia gerota*)/jaringan *fibrus* tipis dan mengkilat serta di bagian luarnya ditutupi dengan lemak *perirenal*. Secara umum, bagian ginjal biasanya dibagi menjadi dua bagian yaitu korteks dan medula. Korteks terdiri dari jutaan nefron. Dalam nefron terdapat bagian fungsional terkecil ginjal

terdiri dari tubulus kontortus distal, tubulus kontortus proksimal dan duktus kolegentes. Pada bagian dalam berupa medula terdapat banyak duktuli (Purnomo, 2011).

Darah yang membawa sisa metabolisme mengalir ke ginjal melalui arteri ginjal, sebuah cabang dari aorta abdominalis menuju glomerulus untuk disaring (difiltrasi). Di tubuli ginjal, zat-zat yang masih diperlukan oleh tubuh direabsorpsi dan sisa zat yang tidak diperlukan dibuang bersama air dan membentuk urin. Tubuh perlu menyaring antara 150-180 liter darah dan mengeluarkan 1-2 liter urine setiap hari untuk menjaga keseimbangan cairan. Urine yang terbentuk disalurkan ke ureter (Sherwood, 2011).

Ginjal tidak hanya mengeluarkan sisa metabolisme (ureum dan kreatinin) melalui urine, tetapi juga memiliki fungsi lain seperti mengatur sekresi hormon aldosteron dan ADH, mengontrol metabolisme ion kalsium dan vitamin D, mengontrol volume air dalam tubuh, dan mengatur keseimbangan asam basa cairan tubuh, serta menghasilkan beberapa hormon antara lain hormon eritropoetin, renin dan prostaglandin (Devi, 2017).

b. Pengertian Laju Filtrasi Glomerulus (LFG)

Filtrasi glomerulus adalah tahap pembentukan urine dengan memisahkan cairan yang berisi berbagai komponen yang terlarut dalam darah. Darah yang tersaring terdiri dari cairan darah yang tidak termasuk protein. Darah yang masuk ke kapiler glomerulus kemudian melewati ruang intersitium masuk ke kapsula bowman dan diteruskan ke tubulus ginjal menghasilkan filtrat glomerulus yang tidak mengandung elemen seluler dan bersifat bebas protein (Guyton & Hall, 2007).

Laju filtrasi glomerulus (*estimate glomerular filtration rate/eGFR/LFG*) memiliki pengertian sebagai jumlah ultrafiltrat plasma yang terbentuk setiap menit, yang dapat diukur pada manusia dan hewan percobaan hidup dengan mengukur kadar plasma dan ekskresi zat. Bahan yang digunakan untuk mengukur LFG harus difiltrasi oleh glomerulus secara bebas dan tidak boleh diekskresi atau direabsorpsi oleh tubulus (Barret et al., 2014).

Proses pertama dalam pembentukan urin adalah filtrasi glomerulus. Tubulus proksimal menyerap air, ion, zat makanan, dan zat terlarut yang

masih dibutuhkan tubuh dari darah. Cairan yang terfiltrasi dari glomerulus harus melewati dinding kapiler glomerulus, membran basal, dan lapisan dalam kapsul Bowman. Sel darah dan protein berukuran besar bermuatan negatif misalnya albumin secara efektif ditahan oleh membran filtrasi glomerular karena ukuran dan muatannya. Sebaliknya, molekul bermuatan positif atau ukuran lebih kecil, seperti air dan kristaloid akan terfiltrasi. (Purnomo, 2011).

Laju filtrasi glomerulus dapat digunakan sebagai tes fungsi ginjal karena dapat mengukur kapasitas fungsi ginjal yang dapat mengindikasikan jumlah nefron yang berfungsi. eLFG dapat menurun setiap tahunnya dan meningkat setelah usia 65 tahun.

1) Perhitungan Laju Filtrasi Glomerulus (LFG)

a) Rumus *Cockcroft-Gault* (CG)

Rumus Cockcroft-Gault merupakan rumus pertama yang ditemukan dan yang paling terkenal. Namun saat ini sudah tidak banyak yang menggunakannya dalam perhitungan klinis LFG dikarenakan kemungkinan ketidakakuratan dikarenakan berat badan dan IMT pasien.

$$(140 - \text{Umur}) \times \text{Berat Badan} / (72 \times \text{Kreatinin Serum}) (\times 0.85 \text{ Jika Wanita})$$

b) Rumus *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD)

Rumus ini digunakan untuk memperkirakan LFG pada pasien penyakit ginjal kronik. Rumus ini menggunakan nilai serum kreatinin, usia dan jenis kelamin untuk memperkirakan nilai LFG. Rumus ini telah direvisi oleh peneliti sehingga akan menghasilkan nilai LFG yang rendah namun menghasilkan hasil yang lebih akurat dibandingkan dengan pengukuran menggunakan metode lainnya.

$$175 \times \text{Kreatinin Serum}^{-1,154} \times \text{Umur}^{-0,203} (\times 0,742 \text{ Jika Wanita})$$

c) Rumus *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI)

Rumus ini paling sering digunakan oleh ahli nefrologi amerika untuk menilai LFG karena dinilai paling akurat dibandingkan rumus lain.

Rumus ini dapat menilai lebih akurat dibandingkan rumus lain untuk pasien dengan LFG normal atau sedikit menurun.

$141 \times \min(\text{kreatinin serum}/k, 1)^a \times \max(\text{kreatinin serum}/k, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{umur}}$ (x
 1,018 jika Wanita)
 Dimana $k=0,7$ jika Wanita dan $0,9$ jika pria.
 a adalah $-0,329$ untuk Wanita dan $-0,411$ untuk pria.

3. Penyakit Ginjal Kronik

a. Definisi

Penyakit ginjal kronik adalah disfungsi ginjal bertahap dan tidak bisa kembali ke kondisi semula. Hal ini dikarenakan tubuh tidak bisa menjaga keseimbangan metabolisme, cairan, dan elektrolit, akibatnya terjadi uremia (retensi urea dan produk limbah nitrogen di darah). Penyakit ginjal kronik umumnya berakibat pada kehilangan fungsi ginjal secara bertahap. Hal ini dapat terlihat ketika laju filtrasi glomerulus $\leq 50\text{ml}/\text{menit}$ (Rendy & Th, 2019).

b. Etiologi

Penyakit ginjal kronik dapat terjadi dikarenakan berbagai sumber, termasuk diantaranya glomerulonefritis, infeksi kronis, infeksi saluran kemih (misalnya pielonefritis kronis), hipertensi, penyakit jaringan ikat (contohnya SLE, poliarterites nodosa, sklerosi sistemik), penyakit bawaan lahir dan kelainan genetik (contohnya kista ginjal, asidosis tubulus ginjal), penyakit metabolik (contohnya, diabetes mellitus, hiperparatiroidisme, dll), nefropati toksik. Penyakit ginjal terjadi jika kedua ginjal sudah tidak mampu menjaga keseimbangan metabolisme dan cairan tubuh yang bertahap dan *irreversible* (Rendy & Th, 2019).

c. Patofisiologi

Penyakit ginjal kronik terjadi saat struktur ginjal rusak yang menyebabkan masa ginjal berkurang sehingga nefron yang tersisa melakukan kompensasi melalui molekul vasoaktif seperti sitokin dan faktor pertumbuhan yang dapat meningkatkan filtrasi, aliran darah dan tekanan kapiler glomerulus. Menurut Diyono Dan Sri Mulyanti (2019) berdasarkan perubahan patologi CRF melalui 3 tahap yaitu:

1) Penurunan Cadangan Ginjal (*Reduced Renal Reserve*)

Pada tahap ini gejala kerusakan ginjal belum muncul dikarenakan nefron yang tersisa masih mampu untuk menjalankan fungsi ginjal dengan baik. Ditandai dengan hilangnya 40-70% .

2) Insufisiensi Ginjal (*Renal Insufficiency*)

Terjadi ketika kerusakan nefron mencapai 75-90%. Biasanya pasien akan mengeluh *polyurie* dan nokturia. Pada tahap ini ureum dan kreatinin mengalami kenaikan karena ginjal tidak mampu mengeluarkan sisa metabolisme tersebut lewat urine.

3) Penyakit Ginjal Stadium Akhir (*End Stage Renal Disease*)

Di tahap ini, nefron yang berfungsi dengan baik hanya tersisa sekitar 10%. Sehingga ginjal sulit untuk menjalankan fungsinya dengan baik yang ditandai dengan peningkatan kadar kreatinin, BUN, dan ketidakseimbangan elektrolit dan asam basa.

d. Klasifikasi

Cara yang efektif untuk menilai fungsi ginjal salah satunya adalah dengan mengukur laju filtrasi glomerulus (GFR), yang dapat dinilai baik secara langsung maupun melalui perhitungan. Meskipun pengukuran LFG secara langsung tidak dapat dilakukan, hasil estimasi dari pengukuran dapat dinilai dengan menggunakan bersihan ginjal, yang merupakan penanda filtrasi. Kreatinin serum adalah penanda yang paling umum digunakan.

Menurut *Chronic Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO), penyakit ginjal kronik dapat di kategorikan menjadi:

Tabel 2.1 Klasifikasi Penyakit Ginjal Kronik Menurut KDIGO

Stadium	LFG (ml/min/1,73 m ²)	Terminologi
1	≥ 90	Normal Atau Meningkat
2	60-89	Ringan
3a	45-59	Ringan – Sedang
3b	30-44	Sedang – Berat
4	15-29	Berat
5	<15	Terminal

Sumber : (National Kidney Foundation, 2014)

e. Pemeriksaan Laboratorium

Menurut Diyono dan Sri Mulyanti (2019) pemeriksaan laboratorium yang digunakan untuk diagnostik penyakit ginjal kronik antara lain:

1. Pemeriksaan Hematologi

Jenis pemeriksaan laboratorium yang dapat dilakukan oleh penderita PGK yaitu: kadar HB, hematokrit, PH, kadar natrium, kadar kalium, kadar serum fosfat, kadar urea dalam darah (BUN), serum kreatinin.

2. Pemeriksaan Radiologi

Pemeriksaan radiologi terdiri dari flat plat radiografi, compute tomography (CT), intervenous pyelography (IVP), aorta renal angiography, magnetic resonance imaging (MRI), dan biopsi ginjal.

4. Aterosklerosis

Ateroskeloris merupakan salah satu penyakit multifaktoral yang bertanggung jawab atas peningkatan angka penyakit dan kematian pada pasien penyakit kardiovaskular. Aterosklerosis dapat menjadi penyebab infark miokard, stroke, kematian mendadak dan penyebab umum lainnya. Perkembangan aterosklerosis sulit di deteksi lebih awal dikarenakan memiliki fase asimtomatik yang panjang. Disfungsi endotel menjalankan peran penting dalam perkembangan penyakit aterosklerosis. Karena gangguan pada mekanisme yang bertanggung jawab untuk mengatur homeostasis vaskular, terjadi reaksi inflamasi. Ini adalah tahap pertama perkembangan plak ateroma. Selain itu, modifikasi LDL memainkan peran yang cukup signifikan (Orekhov & Ivanova, 2017).

Akumulasi berbagai lipoprotein plasma terutama pada area yang memiliki gangguan aliran darah dan disfungsi endotel menjadikan perkembangan aterosklerosis semakin meningkat terutama dalam pembentukan plak dan trombosis. Perubahan dalam faktor lipid juga dapat diakitkan dengan faktor risiko aterosklerosis yang dapat meningkatkan kerentanan terhadap penyakit kardiovaskular (Corte et al., 2023).

Tahapan penting dalam pembentukan aterosklerosis terjadi ketika adanya LDL yang terjebak di dalam intima mengalami oksidasi oleh ROS (*Reactive Oxygen Species*) dan perubahan bentuk yang kemudian mengalami

internalisasi oleh makrofag. Selain itu, makrofag dapat menyerap LDL melalui *mikropinocytosis* atau dalam keadaan agregat sebagai kompleks kolesterol melalui fagositosis yang menghasilkan pembentukan makrofag yang penuh dengan lipid yang dikenal sebagai "sel busa". Sel-sel busa kuning ini berkumpul di sepanjang dinding arteri dan memulai pembentukan lemak. Lemak yang terbentuk menumpuk dan berkembang menjadi plak-plak aterosklerotik saat sel-sel otot halus bermigrasi dari media ke intima (Corte et al., 2023).

Jika aterosklerosis terus berkembang dapat menyebabkan penyempitan arteri yang sangat berat. Hal ini dapat mempengaruhi aliran darah saat membawa oksigen dan hasil metabolisme ke jaringan. Gejala penyempitan arteri termasuk kram dan nyeri saat aliran darah tidak dapat memenuhi kebutuhan oksigen.

5. *C-Reactive Protein*

C-Reactive Protein (CRP) merupakan protein inflamasi akut yang ditemukan oleh Tillet dan Francis saat menyelidiki serum pasien yang menderita infeksi fase akut *Pneumococcus* dan dinamai berdasarkan reaksinya dengan kapsul (*C*)-*polysaccharide Pneumococcus* pada tahun 1930, reaksi tersebut terjadi antara protein dan polisakarida menyebabkan presipitasi, sehingga disebut sebagai C-Reactive Protein. CRP diproduksi sebagai protein *homopentameric* yang disebut sebagai CRP alami atau native CRP (nCRP) yang dipecah menjadi lima monomer yang berbeda atau yang disebut *monomeric* CRP (mCRP) pada situs infeksi dan peradangan (Sproston & Ashworth, 2018). Gen yang menyandi CRP terletak di kromosom 1. Pada manusia, berat molekul CRP berukuran sekitar 120 kDa dan terdiri dari 5 sub unit polipeptida non glikosilat identik yang dikenal sebagai *homopentamer*, masing-masing berukuran 206 asam amino (Sembiring, 2021). Berat CRP dapat berbeda-beda, namun peneliti sepakat bahwasannya berat molekul subunit antara 20-30 kDa dan berat molekul total antara 100-150 kDa (Pohanka, 2022). CRP disintesis sebagian besar oleh hepatosit hati, tetapi juga oleh limfosit, adiposit, makrofag, sel endotel, dan sel otot halus. CRP dapat digunakan sebagai penanda infeksi dan peristiwa kardiovaskular serta

CRP berfungsi dalam banyak proses inflamasi dan respon host terhadap infeksi, seperti aktivasi jalur komplemen, apoptosis, fagositosis, dan pelepasan oksida nitrat (NO). Sitokin, terutama interleukin-6 dan faktor nekrosis tumor- α memengaruhi produksi CRP (Sproston & Ashworth, 2018).

C-Reactive Protein (CRP) adalah protein inflamasi yang mengalami peningkatan dari 1 $\mu\text{g/ml}$ menjadi 1000 kali lipat ketika jaringan terkena peradangan, cedera, atau infeksi. Setelah ada sedikit rangsangan, hati menghasilkan CRP dengan cepat. Usia, jenis kelamin, atau kondisi fisik tidak memengaruhi korelasi antara CRP dan tingkat inflamasi. Peningkatan konsentrasi serum di atas 5mg/L sekitar 6-8 jam dan puncaknya antara 24-72 jam. Untuk menilai CRP, sampel darah tidak perlu diambil saat puasa karena tingkat CRP sangat stabil dan tidak dipengaruhi oleh makanan. CRP sangat stabil dan dapat diukur dengan akurat baik dalam plasma beku maupun segar tanpa menggunakan prosedur khusus. Penyebabnya adalah struktur *pentroxin* CRP yang konsisten serta waktu paruh plasma yang lama di dalam plasma, yaitu kurang lebih 18 sampai 20 jam (Sproston & Ashworth, 2018)

C-Reactive Protein (CRP) bekerja membantu pertahanan tubuh melalui respons inflamasi alami, yang merupakan pertahanan utama. *CRP* bekerja dengan sistem kekebalan untuk melawan patogen dan mikroba. CRP memiliki kemampuan untuk mengikat dinding sel bakteri, mengikat komplemen, dan mengikat kromatin yang dapat membantu membersihkan nukleus sel nekrotik. Selain itu, CRP meningkatkan fagositosis dengan berikatan langsung dengan berbagai jaringan, terutama makrofag, dan melalui ikatan langsung dengan reseptor Fo- γ pada fagosit PTX3. Jika konsentrasi serum CRP di atas 6 mg/L, itu dianggap patologis. CRP dapat digunakan untuk mengawasi inflamasi, baik akibat infeksi maupun tidak infeksi, dan menilai kemajuan terapi (Baratawidjaja, 2018).

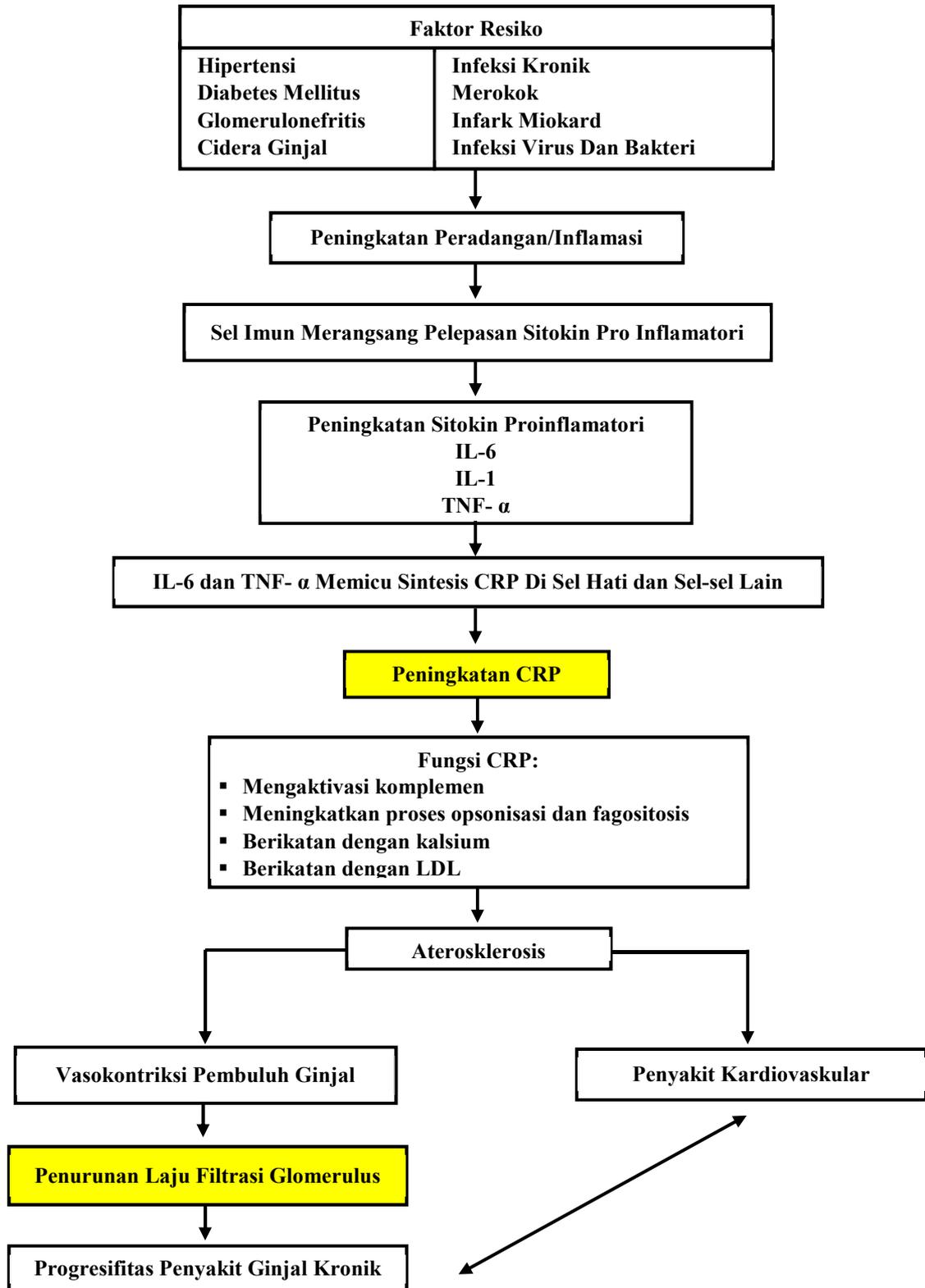
6. Hubungan kadar C-Reactive Protein dengan nilai laju filtrasi glomerulus pada pasien penyakit ginjal kronik

Penyakit ginjal kronik (PGK) adalah penyakit ginjal progresif dan *irreversible* yang berlangsung dalam jangka waktu diatas 3 bulan, dengan penurunan laju filtrasi glomerulus sebesar 60 ml/menit/1,73 m² atau kurang

dan albuminuria sebesar 30 mg/24 jam. Penyakit ginjal kronik menyebabkan ginjal tidak lagi berfungsi sebagai penyaring sehingga tidak mampu menjaga keseimbangan cairan, elektrolit serta metabolisme tubuh sehingga menyebabkan uremia (Jankowski et al., 2021).

Pasien PGK mengalami peningkatan kadar *C-Reactive Protein*, yang berkaitan erat dengan tingkat keparahan peradangan. Selain itu, CRP dapat menjadi prediktor mortalitas pada pasien CKD, karena tingginya kadar CRP berhubungan dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas kardiovaskular. Ada beberapa mekanisme yang terlibat dalam peningkatan CRP pada pasien penyakit ginjal kronik, terutama terkait dengan faktor penyebab seperti hipertensi, diabetes, dan glomerulonefritis. CRP secara langsung mempengaruhi perkembangan aterosklerosis. CRP menempel pada sel rusak dan memicu sistem komplemen, yang kemudian mengikat kalsium membentuk kompleks kalsium dan berikatan dengan agregat LDL. Peradangan, aterosklerosis, dan kerusakan struktur endotel menyebabkan penurunan produksi oksida nitrat (vasodilator) dan mengganggu sistem RAA (renin-angiotensin-aldosteron). Hal ini menyebabkan pembuluh darah, terutama di ginjal, menyempit, mengakibatkan penurunan laju filtrasi glomerulus, yang mengarah pada perkembangan CKD (Samodro et al., 2016).

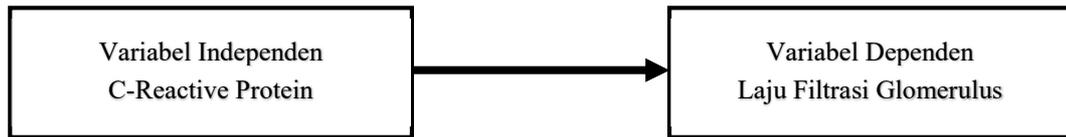
B. Kerangka Teori



Sumber: (Adejumo et al., 2016), (Sproston & Ashworth, 2018), (Sagita & Andreas, 2018), (Sembiring, 2021)

Gambar 2.2 Kerangka Teori

C. Kerangka Konsep



Gambar 2.3 Kerangka Konsep

D. Hipotesis

H_0 : Tidak terdapat hubungan antara kadar C-Reactive Protein dengan Laju Filtrasi Glomerulus pada pasien penyakit ginjal kronik di Rumah Sakit Pertamina Bintang Amin Bandar Lampung

H_a : Terdapat hubungan antara kadar C-Reactive Protein dengan Laju Filtrasi Glomerulus pada pasien penyakit ginjal kronik di Rumah Sakit Pertamina Bintang Amin Bandar Lampung