

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

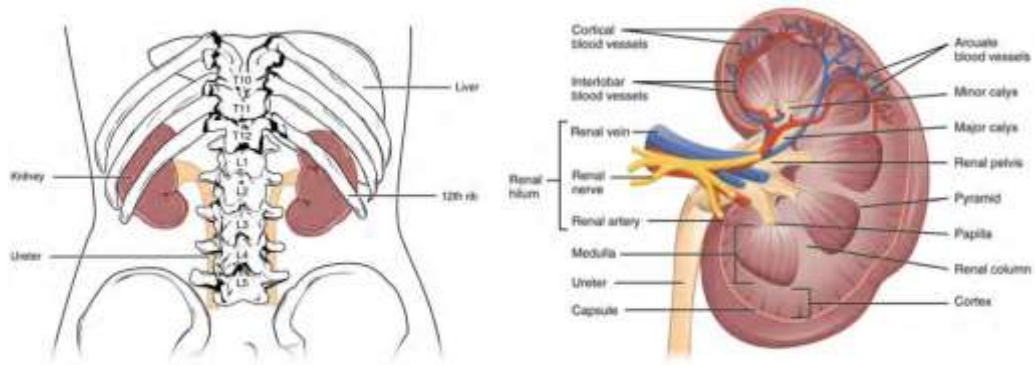
A. Tinjauan Teori

1. Anatomi dan Fisiologi Ginjal

Ginjal merupakan organ ekskresi yang terletak di sebelah posterior peritoneum (Paulsen dan Waschke, 2011). Ginjal kiri terletak di sekitar T12 (vertebrata torakalis dua belas) hingga L3 (vertebrata lumbalis ketiga) tulang belakang, ginjal kanan lebih rendah karena memberi ruang untuk hati. Bagian atas ginjal dilindungi oleh tulang rusuk kesebelas dan keduabelas. Setiap ginjal memiliki massa berkisar 125-175 gram pada laki-laki dan 115-155 gram pada perempuan, memiliki panjang 11-14 cm, tebal 4 cm, dan lebar 6 cm, ditutupi langsung dengan kapsul fibrosa yang tersusun dari jaringan ikat padat tidak beraturan yang membantu mempertahankan bentuk serta melindunginya (Young *et al.*, 2013).

Ginjal memiliki bentuk seperti kacang dengan cekungan di tepi medial (bagian tengah) yang merupakan lokasi masuknya pelvis renalis, arteri dan vena renalis, sistem limfatik dan sebuah pleksus saraf ke dalam sinus ginjal. Ginjal dapat dibagi menjadi bagian korteks dan medula. Medula membentuk 8 sampai 18 piramida ginjal (Susianti, 2019).

Bagian depan ginjal memperlihatkan daerah luar yang disebut korteks ginjal dan daerah dalam yang disebut medula. Kolom ginjal adalah perpanjangan jaringan ikat yang menyebar ke bawah korteks melalui medula. Papila adalah kumpulan saluran pengumpul yang mengangkut urine setelah dihasilkan oleh nefron. Urine tersebut bergerak menuju ke kaliks ginjal dan berkumpul di pelvis renalis, menuju ureter ke kandung kemih, uretra, dan akhirnya diekskresikan. Kolom ginjal berfungsi untuk membagi ginjal menjadi 6-8 lobus dan memberikan kerangka pendukung bagi pembuluh darah yang masuk dan keluar korteks. Piramida dan kolom ginjal secara bersama-sama membentuk lobus ginjal (Young *et al.*, 2013).

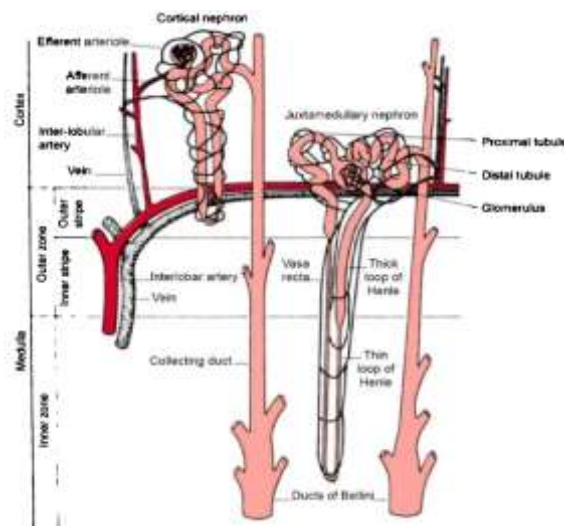


Sumber: Young *et al.*, 2013

Gambar 2.1 Letak dan Anatomi Ginjal

Ginjal mempunyai lebih dari satu kemampuan, diantaranya sebagai pengontrol, pengatur keseimbangan cairan dan elektrolit tubuh, serta menjaga keseimbangan asam basa tubuh. Ginjal menyalurkan 120-150 liter darah, mengeluarkan sebanyak 1-2 liter urin. Ginjal mempunyai bagian terkecil, yaitu nefron yang mempunyai kemampuan menyaring darah (Siregar, 2020).

Setiap ginjal terdapat sekitar 1,2 juta nefron yang terdiri dari korpus renalis atau glomerulus dan tubulus-tubulus yang saling berhubungan (Susianti, 2019).



Sumber: Susianti, 2019

Gambar 2.2 Nefron

Glomerulus memiliki peran sebagai tempat penyaringan untuk memisahkan cairan dan hasil metabolisme yang akan dibuang, mencegah pelepasan molekul besar seperti glukosa dan protein, serta sel darah. Darah melewati glomerulus ke dalam tubulus (Siregar, 2020).

Tubulus memiliki kemampuan sebagai penyerapan kembali zat-zat yang masih diperlukan oleh tubuh dan kelebihan saringan dikeluarkan dalam bentuk urin.

Ginjal mempunyai beberapa fungsi lain, diantaranya yaitu:

- a. Membuat suatu enzim renin yang berperan untuk menstabilkan tekanan darah serta menjaga jumlah garam dalam tubuh tetap normal.
- b. Menghasilkan hormon eritropoetin yang memiliki peran sebagai stimulus sumsum tulang untuk memproduksi sel eritrosit.
- c. Memproduksi bentuk aktif dari vitamin D untuk membantu pembentukan kalsium tulang (Siregar, 2020).

2. Penyakit Ginjal Kronis

Penyakit ginjal kronis (PGK) didefinisikan sebagai kelainan struktur atau fungsi ginjal dalam waktu lebih dari 3 bulan. Penyakit ginjal kronis adalah istilah umum untuk berbagai macam gangguan yang mempengaruhi fungsi dan struktur ginjal disertai gejala klinis yang bervariasi. Pendekatan untuk diagnosis dan evaluasi PGK melibatkan pemeriksaan albuminuria atau proteinuria untuk mengetahui kerusakan ginjal serta penilaian dan pemantauan dari fungsi ginjal melalui pemeriksaan laju filtrasi glomerulus atau serum kreatinin (Susianti, 2019)

Kerusakan yang terjadi pada ginjal dapat disebabkan oleh gangguan prerenal, renal, dan post renal. Pasien yang menderita penyakit seperti diabetes melitus, glomerulonefritis, penyakit imun, hipertensi, penyakit ginjal hereditas, batu ginjal, keracunan, cedera ginjal, dan keganasan dapat mengalami kerusakan ginjal. Penyakit ini sebagian besar menyerang nefron sehingga mengakibatkan hilangnya kemampuan ginjal melakukan penyaringan (Siregar, 2020).

Penyakit ginjal kronis dibedakan atas dasar jumlah nefron yang masih berfungsi dalam melakukan penyaringan atau filtrasi di glomerulus. Nilai normal laju filtrasi glomerulus adalah 125 ml/menit. Laju filtrasi glomerulus yang menurun mengindikasikan terjadinya kerusakan ginjal dengan stadium yang lebih tinggi (Nuari dan Widayati, 2017).

Tabel 2.1. Klasifikasi penyakit ginjal kronis (PGK)

Stage	Laju Filtrasi Glomerulus/LFG, ml/menit/ 1,73 m ²
1	≥90
2	50-89
3	30-59
4	15-29
5	<15

Sumber: PENEFRI, 2011

Penyakit ginjal kronis dibagi menjadi 5 derajat, yaitu:

- a. Derajat 1, terjadi kondisi kerusakan struktur ginjal namun masih dapat berfungsi dengan normal.
- b. Derajat 2, terjadi kondisi kerusakan ginjal yang diiringi dengan turunnya kinerja ginjal ringan.
- c. Derajat 3, terjadi kondisi kerusakan ginjal yang diiringi dengan turunnya kinerja ginjal sedang.
- d. Derajat 4, terjadi kondisi kerusakan ginjal yang diiringi dengan turunnya kinerja ginjal berat.
- e. Derajat 5, terjadi kondisi ginjal mengalami kerusakan yang berat disertai kondisi uremia dan beberapa komplikasi (Siregar, 2020).

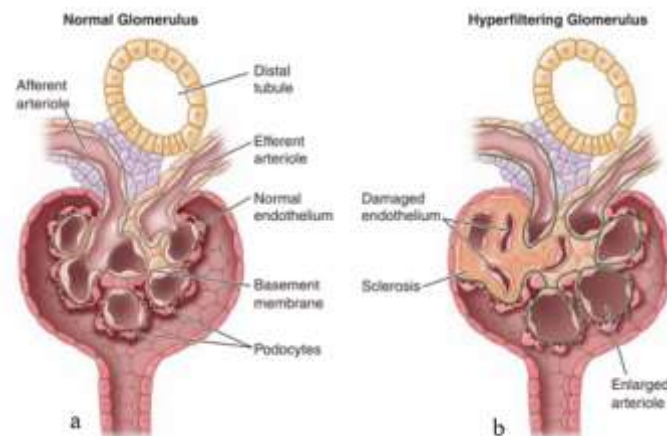
Tabel 2.2 Komplikasi penyakit ginjal kronis berdasarkan derajat penyakit

Stage	Komplikasi
1	-
2	Peningkatan tekanan darah
3	Hiperfosfatemia, hipokalsemia, anemia, hiperparatiroid, hipertensi
4	Malnutrisi, asidosis metabolik, hiperkalemia, dislipidemia
5	Gagal jantung dan uremia

Sumber: Siregar, 2020

Patofisiologi penyakit ginjal kronis melibatkan dua rangkaian mekanisme kerusakan yang luas:

- a. Mekanisme pencetus yang spesifik untuk etiologi yang mendasari misalnya, kelainan yang ditentukan secara genetik dalam perkembangan atau integritas ginjal dan inflamasi pada glomerulus (glomerulonefritis), atau paparan racun pada tubulus ginjal
- b. Serangkaian mekanisme progresif melibatkan nefron yang mengalami hiperfiltrasi dan hipertrofi. Merupakan konsekuensi umum setelah pengurangan massa ginjal jangka panjang, terlepas dari etiologi yang mendasarinya (Longo *et al.*, 2012).



Sumber: Longo *et al.*, 2012

Gambar 2.3 a. Arsitektur Glomerulus Normal. b. Perubahan Glomerulus Terkait dengan Penurunan Jumlah Nefron

Penyakit ginjal kronis disebabkan banyak faktor, di antaranya diabetes, hipertensi, glomerulonefritis, sindrom nefrotik, dan kista ginjal. Namun, faktor utama penyebab penyakit ginjal kronis adalah hipertensi dan diabetes melitus (Susianti, 2019).

Manifestasi klinis pada penyakit ginjal kronis diantaranya ditemukan darah dalam urine (hematuria), albuminuria, nokturia, edema, peningkatan tekanan darah, anemia, sesak nafas, dan nafsu makan berkurang (Siregar, 2020).

Kerusakan ginjal yang terjadi mengakibatkan terganggunya beberapa fungsi organ tubuh lain, yaitu:

- a) Gangguan jantung, terjadi kenaikan tekanan darah, kardiomiopati (lemah jantung), uremik, gagal jantung, penumpukan cairan di paru dan perikarditis.
- b) Gangguan kulit, kulit terlihat pucat, mudah luka, kering dan bersisik, muncul bintik-bintik hitam dan gatal akibat ureum atau kalsium yang menumpuk di kulit. Kulit berwarna putih seperti berlilin terjadi disebabkan pigmen kulit dipenuhi urea. Terjadi perubahan warna rambut dan menjadi lebih rapuh. Penumpukan urea di kulit dapat mengakibatkan terjadinya pruritus.
- c) Gangguan pencernaan, ureum yang tertimbun di saluran pencernaan menyebabkan terjadinya inflamasi di mukosa saluran pencernaan sehingga mengakibatkan pasien mengalami kondisi stomatitis, parotitis, gastritis, ulseratif duodenal, lesi pada usus, pankreatitis. Reaksi sekunder yang muncul bisa berupa mual dan muntah.

- d) Gangguan musculoskeletal, penumpukan ureum di saraf dan otot menyebabkan pasien tidak jarang merasa sakit di bagian tungkai bawah, kaki terasa panas, tulang terdeminalisasi, gangguan saraf seperti kelemahan, dan fraktur patologis.
- e) Gangguan hematologi, menyebabkan anemia yang diakibatkan oleh penurunan hormon eritropoetin pengatur produksi eritrosit. Tindakan hemodialisa juga mengakibatkan berkurangnya sel darah (anemia). Selain anemia, Penurunan fungsi ginjal dapat menurunkan daya imun tubuh akibat berkurangnya kemampuan limfosit dan leukosit dalam mempertahankan pertahanan seluler.
- f) Gangguan neurologi, kadar ureum yang meningkat tajam dapat menuju otak, berakibat pada gangguan mental, menyebabkan tremor, kejang, dan dapat menurunkan tingkat kesadaran, gangguan konsentrasi, gangguan tidur.
- g) Gangguan endokrin, mengakibatkan terjadinya gangguan infertilitas, menurunnya libido, gangguan amenorrhea, terganggunya siklus haid, impoten, kualitas sperma menurun, pengeluaran aldosterone yang meningkat dan mengakibatkan rusaknya metabolime karbohidrat.
- h) Gangguan respiratori, dapat menyebabkan terjadinya edema paru, nyeri pleura sputum kental, sesak nafas, peradangan lapisan pleura (Siregar, 2020).

Gejala-gejala lainnya yang dapat muncul sebagai akibat dari turunnyanya daya kerja ginjal yaitu:

- a) Penumpukan sisa hasil metabolisme di tubuh

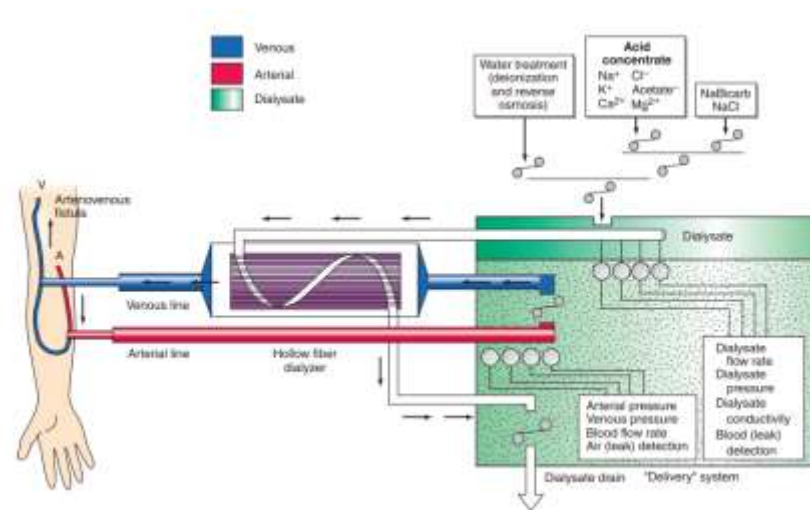
Keadaan ini ditandai dengan pasien mudah lelah, seluruh anggota tubuh terasa sakit, terjadi kram otot, kulit gatal-gatal akibat ureum yang tertimbun, mudah lupa, mual saat ingin mengonsumsi makanan, nafsu makan berkurang, sulit untuk tidur, kemampuan tubuh untuk terhindar dari penyakit menurun sehingga dapat menyebabkan pasien mudah terinfeksi penyakit.

- b) Masalah Keseimbangan Cairan

Cairan yang berlebih dapat menyebabkan penumpukan (edema) pada daerah sekitar mata, wajah, punggung kaki, punggung tangan dan juga asites (penumpukan cairan pada rongga peritoneum). Kekurangan cairan juga dapat terjadi, ditandai dengan mata yang terlihat cekung, mukosa mulut terlihat kering, bahkan hampir tidak terdapat lendir di dalam mulut (Siregar, 2020).

3. Hemodialisa

Morbiditas dan mortalitas pasien penyakit ginjal kronis masih tinggi dengan angka mortalitas sekitar 22%. Tingginya angka mortalitas dapat diturunkan secara signifikan dengan melakukan terapi pengganti ginjal (TPG) secara berkesinambungan salah satunya adalah dengan hemodialisa (Kemenkes, 2017). Hemodialisa merupakan suatu proses dimana terjadi difusi zat terlarut dan air melalui darah melintasi membran semipermeabel dalam dialiser. Durasi hemodialisa disesuaikan dengan kebutuhan individu, dilakukan sekitar 4-5 jam dalam 1 sesi dengan frekuensi 2-3 kali per minggu (Hasanuddin, 2022).



Sumber: Longo *et al.*, 2012

Gambar 2.4 Skema Hemodialisa

Fungsi hemodialisa adalah untuk menghilangkan produk sisa metabolisme tubuh seperti ureum dan kreatinin, menjaga konsentrasi elektrolit, menjaga keseimbangan asam basa dan mengeluarkan kelebihan cairan (Hasanuddin, 2022)

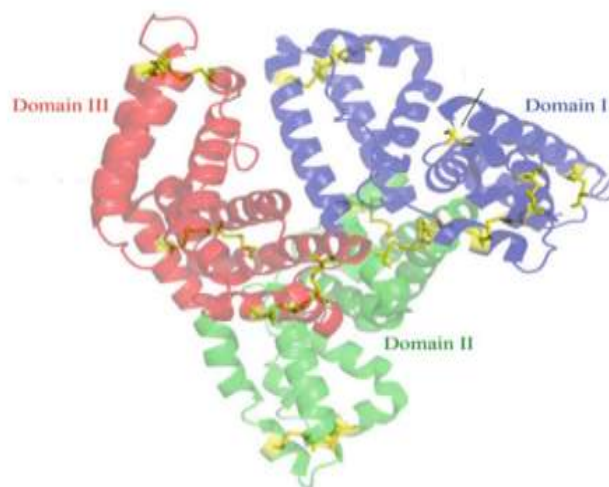
Indikasi hemodialisa:

- a. Kondisi umum buruk disertai gejala klinis yang nyata
- b. Kadar kalium >6 mEq/L
- c. Kadar ureum >200 mg/dL
- d. Ph darah $<7,1$
- e. *Fluid overload* (Hasanuddin, 2022).

Pasien hemodialisa memiliki faktor spesifik yang meningkatkan kejadian malnutrisi energi protein. Hemodialisa akan meningkatkan katabolisme protein. Sebesar 4-9 g asam amino dan 2-3 g asam amino peptida akan dibuang dalam satu sesi HD. Penggunaan dialiser pakai ulang akan makin meningkatkan kehilangan asam amino dan albumin (Kemenkes, 2017).

4. Albumin

Albumin adalah komponen utama protein dalam plasma darah, disintesis oleh hati sekitar 12 gr perhari. Dalam plasma terdapat sekitar 40% albumin, 60% nya berada di ekstrasel. Albumin menyumbangkan tiga perlima dari total protein plasma. Berat molekul sekitar 69 kDa diduga menentukan sekitar 75%-80% dari tekanan osmotik pada plasma manusia. Albumin manusia memiliki satu rantai polipeptida 585 asam amino panjang yang disusun dalam tiga domain fungsional (Rodwell *et al.*, 2015). Tiga domain albumin ditunjukkan dalam warna biru tua (domain 1), hijau (domain 2), merah (domain 3) (Otagiri dan Giam Chuang, 2016).



Sumber: Otagiri dan Giam Chuang, 2016

Gambar 2.5 Domain Albumin

Albumin berperan penting dalam mempertahankan cairan darah supaya tetap berada di ruang intravaskular (menjaga tekanan onkotik), pengangkutan berbagai senyawa endogen seperti asam lemak, hormon, bilirubin, mempertahankan integritas mikrovaskular, antitrombotik, antikoagulan, antioksidan, dan merupakan protein fase akut negatif yang kadarnya rendah saat terjadi inflamasi (Otagiri dan Giam Chuang, 2016).

Perubahan konsentrasi protein albumin dalam tubuh biasanya terjadi dalam bentuk penurunan kadar albumin (hipoalbumin). Diantara kondisi yang dapat mengakibatkan hipoalbumin secara sistematis dapat diklasifikasikan menjadi 3 kelompok besar. Kelompok pertama adalah hipoalbumin yang diakibatkan karena kurangnya ketersediaan bahan mentah sintesis protein, yaitu asam-asam amino. Kelompok kedua diakibatkan oleh gangguan tempat sintesis, yaitu organ hati. Kelompok ketiga diakibatkan oleh terjadinya kehilangan protein albumin melalui organ ekskresi (ginjal) (Sadikin, 2014).

Kehilangan albumin karena organ ekskresi (ginjal) terjadi pada penyakit ginjal yang disertai albuminuria atau proteinuria. Mekanisme keluarnya albumin dalam urine diakibatkan oleh peningkatan permeabilitas glomerulus sehingga menyebabkan albumin lolos. Ketidakberhasilan tubulus dalam menyerap kembali protein yang lolos mengakibatkan kondisi albuminuria atau proteinuria. Hal ini berdampak pada turunnya jumlah/kadar albumin dalam darah (Sadikin, 2014).

5. *C-reactive protein*

C-reactive protein merupakan protein fase akut yang kadarnya meningkat saat terjadi inflamasi. Saat terjadi inflamasi (akibat cedera jaringan atau infeksi) mediator pro inflamasi seperti *interleukin 6*, *interleukin 1*, *tumor necrosis factor alpha* akan menstimulus hati untuk mensintesis dan mengekskresikan *C-reactive protein*. Kadar normal adalah <2 mg/L, jika kadar >10 mg/L maka dianggap telah terjadi inflamasi. Kadar *C-reactive protein* berhubungan langsung dengan derajat inflamasi (Baratawidjaja dan Rengganis, 2018).

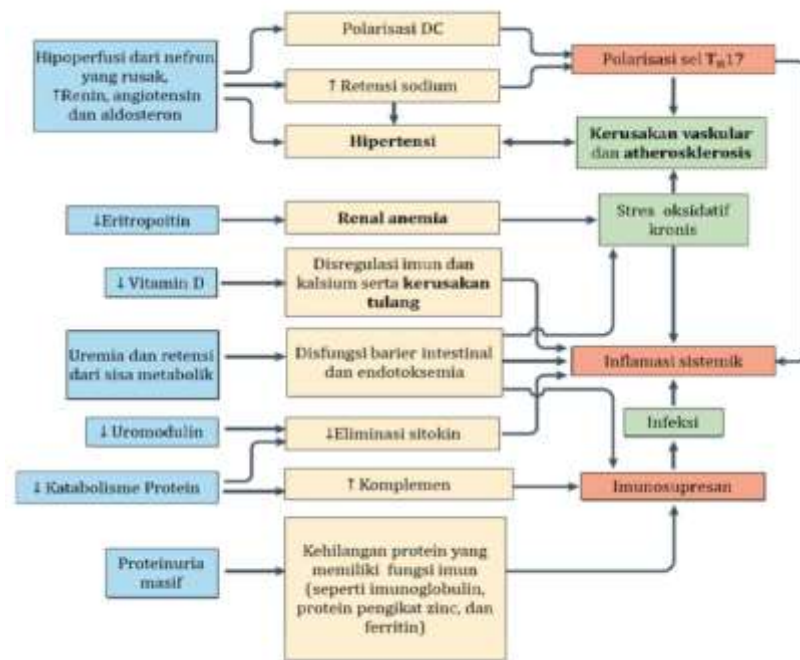
C-reactive protein memiliki waktu paruh kurang lebih selama 18 jam, meningkat dengan cepat sekitar 1000 kali lipat dalam 48 jam sebagai respons berbagai infeksi bakteri, kondisi traumatis, nekrosis jaringan, invasi parasit, neoplasia ganas dan pada sebagian besar jenis inflamasi atau peradangan akut. Pemeriksaan kadar *C-reactive protein* telah menjadi biomarker inflamasi dan digunakan sebagai diagnosis peningkatan resiko penyakit kardiovaskular dimana jika kadar <1 mg/L memiliki resiko rendah dan >3 mg/L memiliki resiko yang tinggi (Ansar dan Ghosh, 2016).

6. Hubungan Kadar albumin dan *C-reactive protein* pada Pasien Penyakit Ginjal Kronis yang Menjalani Terapi Hemodialisa

Penyakit ginjal kronis adalah penyakit yang diakibatkan oleh penurunan fungsi ginjal. Terjadi secara bertahap dan *irreversibel* dimana ginjal tidak dapat mengeluarkan hasil metabolisme tubuh, menjaga kestabilan cairan, elektrolit dan mengakibatkan kondisi uremia yang membahayakan (Hasanuddin, 2022). Penanda atau biomarker kerusakan ginjal salah satunya adalah albuminuria (*albumin excretion rate* >30 mg/24 jam) kondisi ini akan mengakibatkan turunnya kadar albumin dalam sirkulasi darah (Susianti, 2021). Pada pasien hemodialisa sebesar 4-9 g asam amino dan 2-3 g asam amino peptida akan dibuang dalam satu sesi terapi hemodialisa (Kemenkes, 2017). Asam amino adalah bahan baku dari sintesis protein. Jika jumlahnya tidak mencukupi, maka tubuh tidak akan mampu melakukan sintesis protein, termasuk albumin (Sadikin, 2014).

Albumin berperan penting dalam mempertahankan cairan darah supaya tetap berada di ruang intravaskular (menjaga tekanan onkotik), pengangkutan berbagai senyawa endogen seperti asam lemak, hormon, bilirubin, mempertahankan integritas mikrovaskular, antitrombotik, antikoagulan, antioksidan, dan merupakan protein fase akut negatif yang kadarnya rendah saat terjadi inflamasi. Inflamasi dapat meningkatkan terbentuknya reaktif oksigen spesies (ROS), jika jumlah antioksidan rendah maka ROS akan meningkat dan mengakibatkan stres oksidatif (Otagiri dan Giam Chuang, 2016).

Penyakit ginjal kronis mempunyai hubungan dengan proses inflamasi yang persisten. Faktor yang dianggap mempengaruhi terjadinya inflamasi pada pasien penyakit ginjal kronis diantaranya yaitu kondisi uremia yang dialami pasien, retensi sisa hasil metabolisme, kerusakan tulang akibat defisiensi vitamin D, katabolisme protein yang terganggu, infeksi, dan stres oksidatif akibat kurangnya antioksidan menangani radikal bebas yang terbentuk (Susianti, 2019).

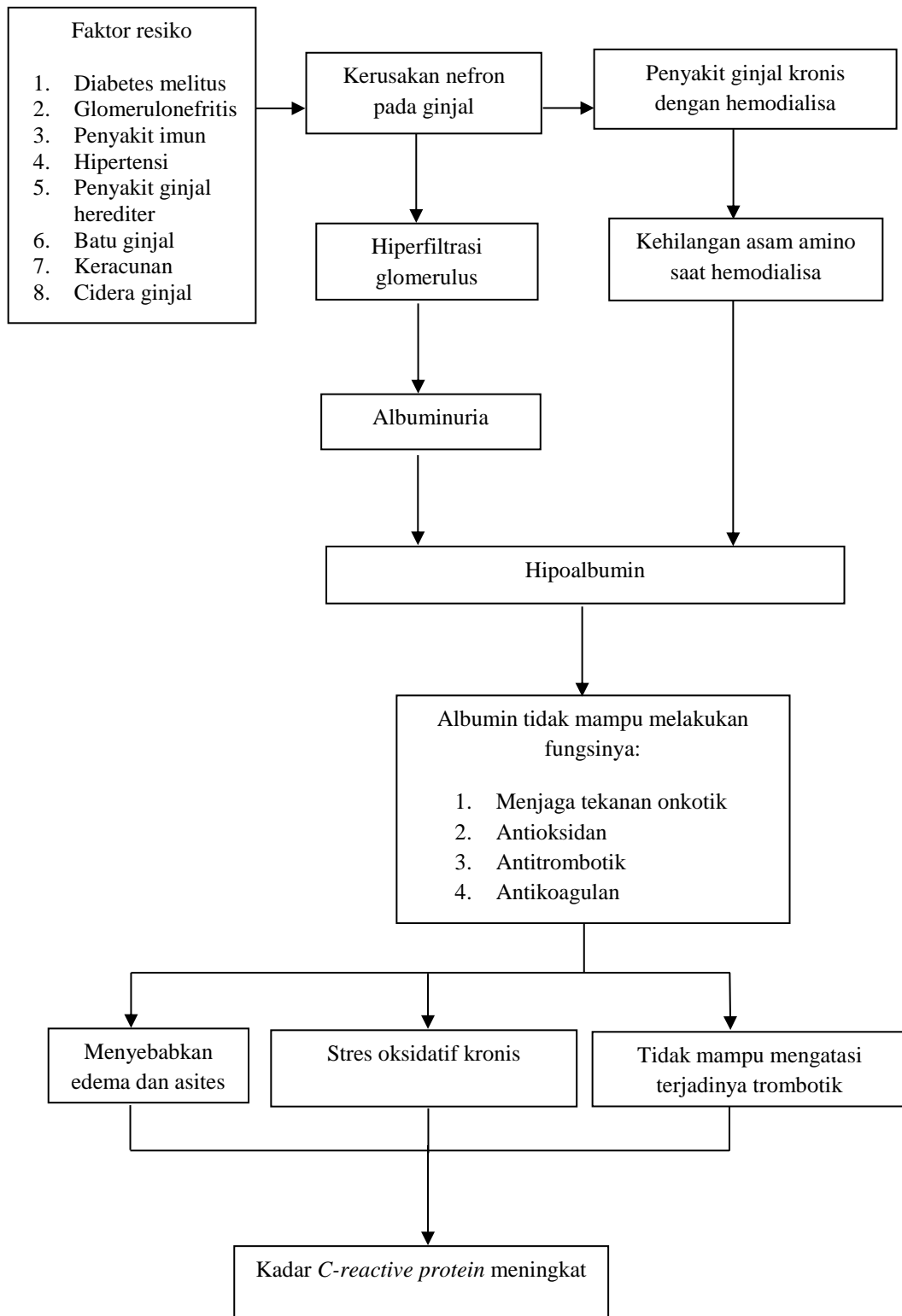


Sumber: Susianti 2019

Gambar 2.6 Efek Penyakit Ginjal Kronis

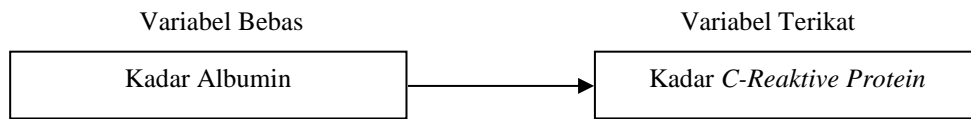
Radikal bebas berasal dari metabolisme sel dalam tubuh yang menghasilkan reaktif oksigen spesies (ROS), jumlahnya akan semakin meningkat saat terjadi inflamasi dan berakibat pada kerusakan sel jika tidak terdapat antioksidan yang menangannya (Labola dan Puspita, 2017). Albumin merupakan antioksidan utama dan mencegah pembentukan reaktif oksigen spesies (ROS). Jika kadarnya rendah maka reaktif oksigen spesies (ROS) akan meningkat dan mengakibatkan kerusakan sel sehingga menimbulkan inflamasi yang lebih parah (Otagiri dan Giam Chuang, 2016). Pada saat terjadi inflamasi mediator pro inflamasi akan menstimulus hati untuk mengeluarkan protein fase akut yaitu *C-reactive protein* yang kadarnya akan meningkat saat terjadi inflamasi (Ansar dan Ghosh, 2016).

B. Kerangka Teori



Sumber: Susianti, 2019; Otagiri dan Giam Chuang, 2016.

C. Kerangka Konsep



D. Hipotesis

- H0 : Tidak ada korelasi kadar albumin dengan *C-reactive protein* pada pasien penyakit ginjal kronis yang menjalani terapi hemodialisa.
- H1 : Ada korelasi kadar albumin dengan kadar *C-reactive protein* pada pasien penyakit ginjal kronis yang menjalani terapi hemodialisa.