

BAB II

KAJIAN PUSTAKA DAN KERANGKA PEMIKIRAN

2.1 Kajian Pustaka

2.1.1 Penyakit Ginjal Kronik

2.1.1.1 Definisi Penyakit Ginjal Kronik

Menurut *National Kidney Foundation* penyakit ginjal kronik adalah ;

- Kerusakan ginjal (*renal damage*) yang terjadi lebih dari 3 bulan, dikarakteristikan dengan kelainan struktural atau fungsional dengan atau tanpa penurunan laju filtrasi glomerulus (GFR), dan terdapat manifestasi yaitu kelainan pada komposisi darah dan urin atau kelainan dalam tes pencitraan (*imaging tests*), atau
- Terdapat penurunan laju filtrasi glomerulus kurang dari 60ml/menit/1.73m² selama tiga bulan atau lebih, dengan atau tanpa tanda kerusakan ginjal.¹

2.1.1.2 Stage Penyakit Ginjal Kronik

Penyakit ginjal kronik merupakan proses kerusakan ginjal dimana ginjal akan kehilangan nefron secara *irreversible*. Menurut *National Kidney Foundation* kriteria gagal ginjal kronik adalah pada *stage* 3-5, sedangkan gagal ginjal kronik terminal atau *End Stage Renal Disease* yaitu dikarakteristikan pada *stage* 5, pada tahap ini terdapat akumulasi dari sisa metabolime berbahaya, akumulasi cairan, dan elektrolit yang normalnya diekresikan, namun hal tersebut tidak terjadi sehingga

keadaan ini disebut *Uremic Syndrome*. *Stage* penyakit ginjal kronik dapat dilihat pada tabel 2.1^{1,18}

Tabel 2.1 Stage Gagal Ginjal Kronik Menurut National Kidney Foundation

Stage	Deskripsi	GFR, ml/min per 1.73m ²
1	Kerusakan ginjal dengan GFR yang normal atau meningkat	>90
2	Kerusakan ginjal dengan penurunan GFR ringan	60-80
3	Penurunan GFR sedang	30-59
4	Penurunan GFR berat	15-29
5	Gagal ginjal	<15

Dikutip dari Longo, Fauci, Kasper dkk¹

2.1.1.3 Patogenesis dan Patofisiologi Penyakit Ginjal Kronik

Patogenesis penyakit ginjal kronik meliputi dua mekanisme yaitu mekanisme yang berasal dari penyakit awal yang mendasari dan mekanisme progresifitas. Penurunan jumlah nefron yang disebabkan penyakit awal dapat mengakibatkan sisa ginjal yang masih berfungsi akan melakukan adaptasi dengan meningkatkan laju filtrasi glomerulus, bila hal tersebut terus terjadi maka ginjal akan melakukan kompensasi yaitu dengan renal hipertrofi. Peningkatan ukuran nefron ini diakomodasi dengan pertumbuhan *interstitial space* yang berada dibawah kapsula renalis, mekanisme hipertrofi ini belum banyak diketahui namun dapat diduga terdapat pengaruh dari angiotensin II, *transactivation of heparin binding epithelial growth factor*, PI3K, dan P27.¹

Mekanisme renal progresi pada penyakit ginjal kronik yaitu :

1. *Glomerular injury* yang persisten akan membuat hipertensi pada kapiler, dengan meningkatkan laju filtrasi glomerulus akan mengakibatkan kebocoran protein.
2. Glomerular proteinuria disebabkan juga karena peningkatan produksi lokal dari angiotensin II yang memfasilitasi sitokin yang dapat membuat akumulasi *interstitial mononuclear cell*.
3. Interstitial yang terisi oleh banyak netrofil akhirnya akan digantikan oleh makrofag dan T limfosit membentuk *nephrotogenic immune response* sehingga terjadi interstitial nefritis.
4. Epitelium tubulus akan merespon proses inflamasi tersebut dengan agregasi pada bagian membran basal yaitu terjadi *epithelial mesencymal transicion* membentuk interstitial fibroblast.¹

Patogenesis penyakit ginjal kronik lainnya melalui mekanisme progresifitas penyakit ginjal kronik akan berakhir pada keadaan maladaptif, adanya maladaptif dari struktur glomerulus akibat sklerosis pada nefron mengakibatkan penurunan laju filtrasi glomerulus, sehingga dapat mengakibatkan munculnya berbagai gejala sesuai dengan tingkat penurunan laju filtrasi glomerulus, yaitu :

1. Penurunan *renal reserve*

Penurunan *renal reserve* terjadi ketika laju filtrasi glomerulus turun hingga 50% dari angka normal, pada tahap ini serum BUN dan kadar kreatinin masih dalam keadaan normal, dan pasien tidak mengalami gejala apapun (*assymtomatic*).

2. *Renal insufficiency*

Yaitu ketika laju filtrasi glomerulus menurun hingga 20-50% dari angka normal, pada tahap ini pasien akan mengalami azotemia, anemia, hipertensi, dan poliuria.

3. *Renal Failure*

Renal failure dapat terjadi ketika laju filtrasi glomerulus menurun hingga kurang dari 20%, pada tahap ini ginjal tidak dapat meregulasi volume dan komposisi cairan tubuh, sehingga pasien akan menderita edema, asidosis metabolik, dan hiperkalemia.

4. *End-Stage Renal Disease*

End-Stage Renal Disease terjadi ketika laju filtrasi glomerulus menurun hingga kurang dari 10%. Pada tahap ini akan terjadi gangguan hematologi, gastrointestinal, kardiovaskular, dermatologi, dan yang lainnya yang disebabkan karena *uremic syndrome*.¹⁸

2.1.2 **Gagal Ginjal Kronik**

2.1.2.1 **Definisi Gagal Ginjal Kronik**

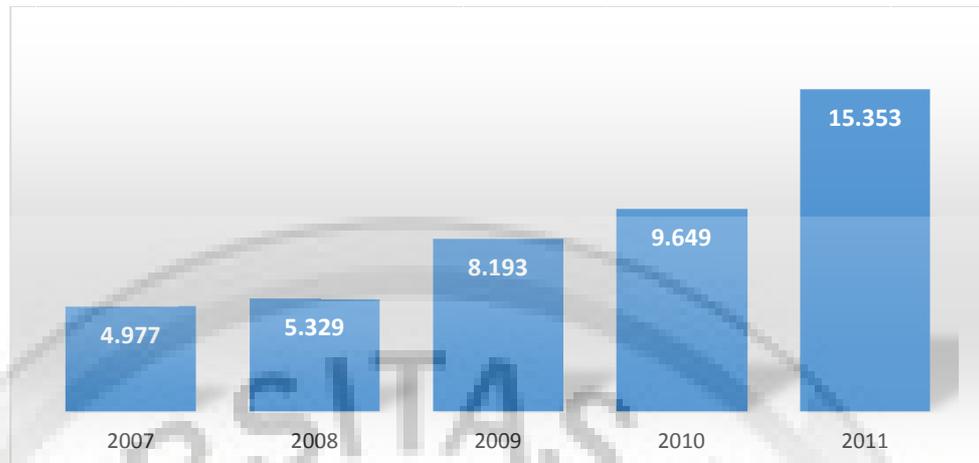
Menurut *Kidney Disease Outcome Quality Initiative* (KDOQI) gagal ginjal kronik adalah :

- Penurunan Laju filtrasi glomerular $<15\text{mL}/\text{menit}/1,73\text{m}^2$ dan disertai dengan adanya tanda dan gejala uremia.
- Memerlukan inisiasi pengobatan yaitu *kidney replacement therapy* yaitu berupa dialisis atau transplantasi ginjal, pengobatan ini bertujuan untuk mengobati komplikasi dari penurunan laju filtrasi glomerulus

yang dapat mengakibatkan angka kesakitan dan kematian, namun ada beberapa pasien dengan laju filtrasi glomerulus $>15\text{mL}/\text{menit}/1,73\text{m}^2$ melakukan hemodialisis berkaitan dengan uremia yang dideritanya.¹⁴

2.1.2.2 Epidemiologi Gagal Ginjal Kronik

National Institute of Health menyebutkan bahwa di Amerika Serikat angka kejadian gagal ginjal kronik yaitu mencapai 20 juta jiwa dengan prevalensi yang meningkat dari 18.4% menjadi 24.5% sejak tahun 2000-2008. Di Indonesia angka kejadian gagal ginjal kronik mencapai 40.000 jiwa, menurut *4th Report of Indonesian Renal Registry* pada tahun 2011 menyebutkan bahwa jumlah pasien baru dan pasien aktif yang melakukan hemodialisis dari tahun 2007 sampai 2011 terus meningkat dengan jumlah pasien baru 4.977, 5.329, 8.193, 9.649, dan 15.353 jiwa terhitung tahun 2007, 2008, 2009, 2010, dan 2011. Pasien gagal ginjal di Jawa barat sendiri tercatat sebagai kedua tertinggi setelah DKI Jakarta yaitu sebanyak 3.968 jiwa.² Angka kejadian gagal ginjal kronik menurut *4th Report of Indonesian Renal Registry* pada tahun 2007-2011 dapat dilihat pada gambar 2.1



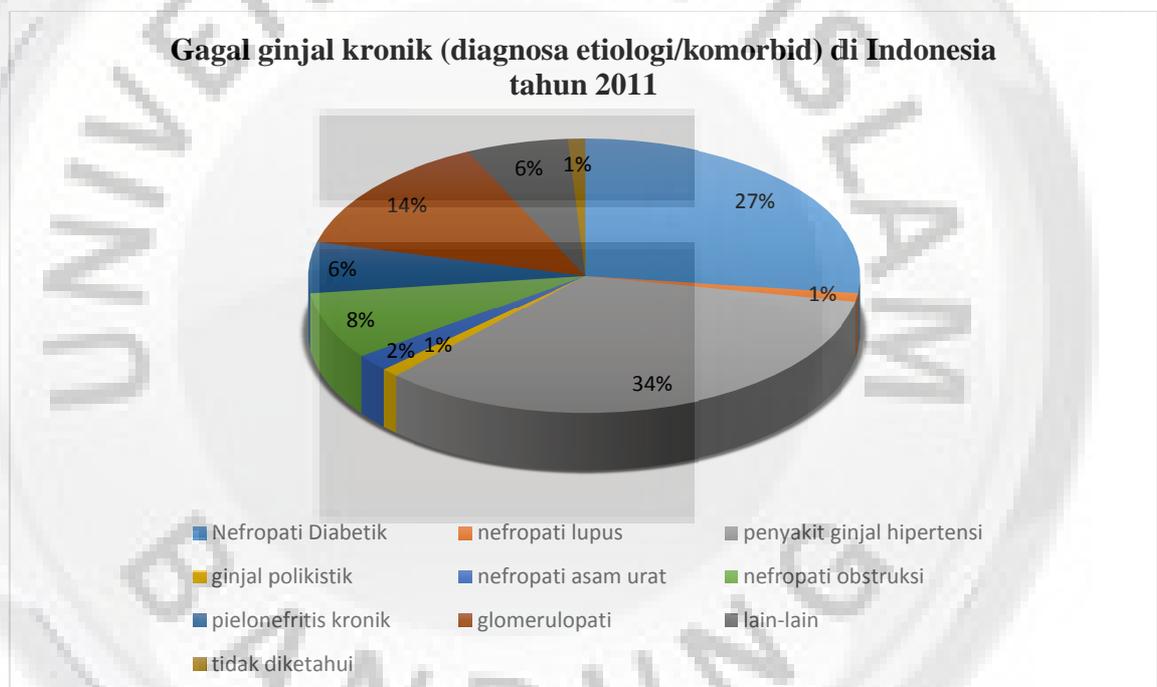
Gambar 2.1 Angka Kejadian Gagal Ginjal Kronik di Indonesia

Dikutip dari : *4th Report of Indonesian Renal Registry* pada tahun 2011²

Menurut *Indonesian Renal Registry* dari data dari seluruh unit hemodialisis di Indonesia menunjukkan bahwa berdasarkan gender laki-laki memiliki insidensi gagal ginjal yang terus meningkat setiap tahunnya dan selalu lebih tinggi angka kejadiannya dibandingkan dengan perempuan, yaitu sebanyak 1.113, 1.157, 2.864, 3.154, dan 4.180 dibandingkan dengan perempuan yaitu sebanyak 772, 779, 2.864, 2.030, dan 2.771 terhitung dari tahun 2007-2011.²

2.1.2.3 Etiologi Gagal Ginjal Kronik

Menurut data *4th Repport Indonesian Renal Registry* pada tahun 2011 menyebutkan bahwa penyebab gagal ginjal kronik pada pasien hemodialisis adalah glomerulopati primer 14%, nefropati diabetika 27%, nefropati lupus 1%, penyakit ginjal hipertensi 34%, ginjal polikistik 1%, nefropati asam urat 2%, nefropati obstruksi 8%, pielonefritis kronik 6%, dan lain-lain 6%.^{8,18} Etiologi gagal ginjal kronik di Indonesia dapat dilihat pada gambar 2.2



Gambar 2.2 Etiologi Gagal Ginjal Kronik

Dikutip *Indonesian Renal Registry*²

Penyebab gagal ginjal kronik terbanyak adalah :

1. Nefropati Diabetik

Nefropati diabetik merupakan salah satu penyebab terbanyak dari gagal ginjal, tanpa manajemen yang tepat nefropati diabetik terjadi pada 30% pasien diabetes tipe 1 dan 40% pasien diabetes tipe 2.

2. Glomerulonefritis

Glomerulonefritis adalah inflamasi pada glomerulus, seluruh tipe glomerulonefritis dapat mengakibatkan lapisan epitel dan podosit akan mengalami kerusakan.

3. Hipertensi

Hipertensi kronik dapat mengakibatkan kerusakan dinding pembuluh darah secara sistemik, penebalan dinding pembuluh darah dapat mengakibatkan penurunan perfusi pada beberapa organ seperti ginjal, sehingga dapat mengakibatkan disfungsi ginjal.

4. Lupus nefritis

Lupus nefritis merupakan komplikasi dari *systemic lupus erythematosus*, kerusakan ginjal disebabkan karena akumulasi kompleks autoantibodi dan *double-stranded deoxyribonucleic acid (dsDNA)* yang dapat mengakibatkan inflamasi dan kerusakan pada glomerulus.¹⁸

5. Nefrotik sindrom

Mekanisme gagal ginjal pada nefrotik sindrom yaitu disebabkan karena kerusakan podosit sehingga terjadi peningkatan permeabilitas, keadaan proteinuria dapat mengakibatkan pelepasan sitokin yang dapat menyebabkan

glomerulosklerosis dan renal fibrosis sehingga pada akhirnya pasien akan mengalami gagal ginjal.¹⁸

2.1.2.4 Faktor Resiko Gagal Ginjal Kronik

Faktor yang dapat meningkatkan resiko gagal ginjal kronik adalah diabetes melitus, hipertensi, penyakit autoimun, ras Afrika, riwayat keluarga penyakit ginjal, abnormalitas pada struktur traktus urinary.¹

Faktor resiko gagal ginjal terdiri dari faktor inisiasi yaitu faktor yang menginisiasi terjadinya gagal ginjal dan faktor progresi yaitu faktor yang dapat memperburuk dan mempercepat penurunan fungsi ginjal setelah dicetuskan oleh faktor inisiasi.¹

Faktor inisiasi yaitu diabetes, hipertensi, penyakit autoimun, infeksi sistemik, infeksi pada saluran urin, batu ginjal (urolitiasis), dan toksisitas obat. Sedangkan faktor progresi yaitu proteinuria, hipertensi, diabetes, dan perokok.¹

2.1.2.5 Patogenesis dan Patofisiologi Gagal Ginjal Kronik

Seluruh mekanisme kompensasi yang terjadi pada tahap sebelumnya akan gagal pada tahap 5 (*end stage renal disease*), pada tahap ini unit fungsional ginjal yaitu nefron hanya sedikit yang tersisa, ketika fungsi ginjal kurang dari 10% maka manifestasi klinis akan muncul seperti edema, hiponatremia, hiperkalemia, asidosis metabolik, dan hiperfosfatemia.^{1,15}

Pasien gagal ginjal kronik akan kehilangan fungsi ginjal secara *irreversible* sehingga seiring dengan waktu maka akan terjadi penurunan laju filtrasi glomerulus hingga kurang dari 15mL/menit/1,73m². Pada keadaan tersebut akan terjadi akumulasi substansi organik seperti ureum kreatinin, asam urat, beberapa asam amino, polipeptida, asam hipurat, konjugasi tri-karboksilik, asam indolik, guanidine base, asam fenolik, aseton, dan 2,3 butylene glikol. Substansi tersebut merupakan substansi normal yang dapat diekresikan oleh ginjal, namun apabila ginjal tidak mampu mengeluarkannya dari dalam tubuh maka zat-zat tersebut akan terakumulasi didalam tubuh dan menimbulkan manifestasi klinis yang dinamakan dengan *uremic syndrome*.¹

Patofisiologi dari gagal ginjal terminal adalah :

1. Akumulasi zat sisa metabolisme nitrogen

Akumulasi dari zat sisa metabolisme nitrogen merupakan tanda awal dari gagal ginjal, zat sisa metabolisme yang pertama kali muncul dalam darah adalah urea, peningkatan BUN (*blood urea nitrogen*) akan sesuai dengan progresifitas dari gagal ginjal itu sendiri. Kadar urea normal dalam plasma adalah kurang dari 20mg/dL, namun pada penderita gagal ginjal kadar urea dapat meningkat hingga 800mg/dl. Selain itu terdapat kreatinin yang merupakan produk sisa metabolisme dari otot, oleh sebab itu kadar kreatinin juga dapat dipengaruhi oleh usia, jenis kelamin, dan masa otot. Kreatinin akan difiltrasi di glomerulus dan tidak direabsorpsi pada tubulus renalis sehingga jumlahnya akan banyak diurin.

Kreatinin akan diproduksi dalam jumlah yang konstan sehingga kreatinin dapat digunakan untuk menilai fungsi ginjal.¹

2. Gangguan keseimbangan air, elektrolit, dan asam-basa

Fungsi ginjal yaitu mengatur volume cairan ekstraselular, pada keadaan gagal ginjal kronik pasien akan mengalami dehidrasi atau peningkatan cairan, hal tersebut bergantung pada etiologi awal.¹

- Pada pasien gagal ginjal kronik terdapat kerusakan pada *potassium-secretory mechanism* yang dapat menyebabkan retensi dari kalium sehingga terjadi hiperkalemia. Hiperkalemia dapat menyebabkan terjadi manifestasi klinis berupa katabolisme protein, hemolisis, perdarahan, dan asidosis metabolik.¹
- Ginjal akan mengekskresikan H^+ untuk mempertahankan agar tubuh tidak dalam keadaan asidosis, apabila H^+ dalam tubuh meningkat maka pasien akan menderita asidosis metabolik.⁵

3. Abnormalitas pada kardiovaskular

Hipertensi merupakan komplikasi yang banyak diderita oleh pasien gagal ginjal kronik, pada keadaan hipertensi yang tidak terkontrol dan dalam jangka waktu yang lama dapat menyebabkan peningkatan kerja jantung sehingga bila hal tersebut terus terjadi maka hipertrofi ventrikel kiri dapat terjadi. Selain itu terdapat beberapa faktor seperti peningkatan cairan ekstraselular dan anemia yang dapat mengakibatkan hipertrofi pada ventrikel kiri.^{1,18}

4. Abnormalitas pada hematologi

a. Anemia

Keadaan anemia sudah terjadi pada saat tahap awal penyakit ginjal kronik, penyebab utamanya adalah penurunan produksi eritropoietin, defisiensi besi, dan fibrosis pada sumsum tulang yang disebabkan oleh hiperparatiroid, namun pada gagal ginjal kronik anemia disebabkan karena kadar urea tinggi didalam tubuh sehingga dapat menurunkan afinitas oksigen terhadap hemoglobin karena akan menghambat *2,3 diphosphoglycerate binding*, selain itu toksin uremia dapat menekan pembentukan sel darah merah di sumsum tulang dan pemendekan waktu hidup dari sel darah merah.

Berdasarkan penelitian Noor ul'amin dkk tahun 2014 di Pakistan menyebutkan bahwa kadar hemoglobin pada 60 pasien menunjukkan bahwa 75% memiliki hemoglobin 5-11 g/dl dan 10% pasien memiliki hemoglobin 11-14g/dl.³

b. Gangguan hemostastis

Terdapat gangguan hemostasis pada pasien gagal ginjal kronik berupa pemanjangan *bleeding time*, penurunan aktivitas platelet factor III, agregasi dan adhesi platelet yang abnormal, dan gangguan pembentukan prothrombin, sehingga pada pasien gagal ginjal kronik akan terdapat manifestasi klinis seperti epistaxis, menorrhagia, perdarahan pada gastrointestinal, dan kebiruan pada kulit.^{1,18}

5. Abnormalitas pada imunologi

Infeksi merupakan komplikasi pada pasien gagal ginjal kronik yang dirawat di Rumah Sakit, peningkatan urea dan sisa metabolisme lainnya didalam tubuh dapat mengakibatkan penurunan jumlah sel granulosit, gangguan pada sistem imun humoral dan *cell mediated*, dan fungsi fagositosis yang tidak sempurna. Pada pasien gagal ginjal kronik yang melakukan hemodialisis akses vaskular merupakan pintu masuk (*portals of entry*) dari patogen.¹⁸

6. Abnormalitas pada gastrointestinal

Pemecahan urea menjadi ammonia yang terjadi di saliva dapat menyebabkan nafas berbau urin atau *urine-like odor on the breath* dan dapat menyebabkan sensasi pengecapan metallik (*metallic taste*). Retensi dari toksin uremia dapat mengakibatkan gastritis, peptic ulcer, ulcer pada mukosa sehingga pasien akan merasakan gejala nyeri perut, mual, dan muntah. Selain itu juga terdapat efek hormon paratiroid yang dapat meningkatkan *gastric secretion* sehingga dapat meningkatkan rasa mual pada pasien gagal ginjal.^{1,18}

7. Abnormalitas pada dermatologi

Perubahan kulit sering terjadi pada pasien gagal ginjal terminal yang mengalami hemodialisis. Perubahan warna kulit meliputi :

- biasanya kulit berwarna pucat yang disebabkan karena anemia
- hiperpigmentasi
- atrofi dari kelenjar sebacea dan kelenjar keringat, xerosis (kulit kering), dan ichthyosiform scaling.

- Pada pasien dengan usia tua, biasanya terdapat *Lindsay's nails*, yaitu pada keadaan dua pertiga bagian proximal kuku akan berwarna putih dengan warna coklat pada bagian distal. Selain itu bantalan kuku (*nail bed*) akan mengalami edema.

- Uremic pruritus

Pruritus merupakan gejala yang paling sering diderita oleh pasien gagal ginjal kronik, terutama pada pasien dialisis dengan frekuensi yang sering. Mekanisme mengenai pruritus itu sendiri masih belum jelas, tetapi terdapat beberapa penelitian menerangkan bahwa pruritus dapat disebabkan karena peningkatan jumlah histamin pada pasien gagal ginjal terminal, selain itu juga pruritus dapat disebabkan karena keterkaitan *secondary hiperparatiroidism* yang merupakan komplikasi dari gagal ginjal kronik.^{16,18}

8. Abnormalitas pada tulang

Abnormalitas pada kalsium, fosfat, vitamin D sudah mulai terjadi pada tahap awal dari penyakit ginjal kronik, namun pada gagal ginjal kronik yang terjadi adalah osteodystrophy yaitu merupakan perubahan pada tulang yang disebabkan peningkatan serum fosfat, penurunan kalsium, kegagalan aktivasi dari vitamin D, dan hiperparatiroid. Perubahan pada skeletal tersebut terbagi menjadi dua tipe yaitu *high turn over* dan *low turn over* osteodystrophy.¹⁸

- *High bone turn over* osteodystrophy atau sering disebut dengan osteitis fibrosa dapat dikarakteristikan dengan peningkatan pembentukan dan resorpsi. *High bone turn over* osteodystrophy disebabkan karena komplikasi

gagal ginjal kronik yaitu hiperparatiroid yang membuat abnormalitas pada regulasi produksi *growth factor* dan inhibitornya, sehingga terjadi peningkatan aktifitas dari osteoblast dan osteoclast. Pada *stage* yang lebih berat dapat mengakibatkan kista pada tulang yang dikenal dengan *osteitis fibrosa cystica*.¹⁸

- *Low bone turn over* osteodystrophy dikarakteristikan dengan penurunan jumlah osteoblast dan osteoclast. Terdapat dua bentuk dari *Low bone turn over* osteomalasia dan adinamik osteodystrophy. Osteomalasia pada gagal ginjal kronik disebabkan karena intoksikasi aluminium sehingga dapat menurunkan mineralisasi pada tulang dan dapat menghambat diferensiasi dari osteoblast. Bentuk yang kedua dari *Low bone turn over* adalah adynamic osteodystrophy yaitu ditandai dengan penurunan jumlah osteoblast, namun jumlah osteoclast tetap dalam keadaan normal. Adinamik osteodystrophy akan membuat penurunan dari *bone remodeling* yang sangat berat, permukaan tulang menjadi *hypocellular* sehingga pasien akan mudah terkena fraktur. Gejala pada pasien *renal osteodystropy* adalah nyeri pada tulang, lemah otot, dan pasien akan lebih mudah fraktur.¹⁸

9. Abnormalitas pada fungsi neural

Pasien gagal ginjal kronik dapat mengalami gangguan pada sistem saraf pusat dan sistem saraf perifer.

- Gangguan sistem saraf perifer

Neuropati dapat terjadi pada pasien gagal ginjal kronik, hal tersebut kemungkinan disebabkan oleh toksin uremia yang menyebabkan atrofi dan demyelinisasi dari serabut saraf. Manifestasi yang muncul adalah *restless leg syndrome*.¹⁸

- Gangguan sistem saraf pusat

Uremic encephalopathy merupakan gejala yang dapat terjadi pada pasien gagal ginjal kronik, pasien biasanya mengalami penurunan kesadaran, tidak mampu memusatkan perhatian, kehilangan sebagian ingatan, koma, dan kejang.¹

10. Disfungsi seksual

Disfungsi seksual pada pasien gagal ginjal kronik disebabkan karena beberapa faktor yaitu peningkatan toksin uremia, gangguan pada fungsi endokrin, faktor psikologis, dan obat-obatan seperti anti hipertensi. Sebanyak 56% laki-laki yang melakukan hemodialisis mengalami penurunan libido, impotensi, kesulitan untuk ereksi, dan penurunan jumlah sperma. Sedangkan manifestasi pada wanita adalah *hypofertility*, abnormalitas pada menstruasi, penurunan cairan lubrikasi dari vagina, dan gangguan pada saat orgasme.^{1,18}

2.1.2.6 Manifestasi Gagal Ginjal Terminal

Manifestasi klinisi *uremic syndrome* dapat dilihat pada tabel 2.2

Tabel 2.2 Tanda Dan Gejala Uremia

System	Tanda dan Gejala
Muskuloskeletal	<ul style="list-style-type: none"> • Renal osteodystrophy • Lemah Otot • Pada anak-anak dapat menurunkan pertumbuhan • Amyloid arthropathy yang disebabkan oleh deposisi β_2 – macroglobulin
Hematologi	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia • Disfungsi platelet
Elektrolit	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperkalemia • Asidosis metabolik • Edema • Hiponatremia • Hiperfosfatemia • Hipokalsemia
Neurologi	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperuricemia • Encephalopathy • Neuropati perifer • Seizures
Kardiopulmonary	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensi • Pericarditis • Gagal jantung kongestif • Edema
Endokrin	<ul style="list-style-type: none"> • Intoleransi karbohidrat yang disebabkan oleh resistensi insulin • Hyperlipidemia
Gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none"> • Disfungsi sexual • Anorexia • Mual, muntah • Protein calorie malnutrition
Dermatologi	<ul style="list-style-type: none"> • Pruritus

Dikutip dari Helmut G Rennke dan Bradley M Denker¹⁰

2.1.2.7 Terapi Gagal Ginjal Kronik

Terapi pasien gagal ginjal sudah dapat dilakukan pada *stage* awal, menurut *National Kidney Foundation* terapi penyakit ginjal dapat dilihat pada tabel 2.3

Tabel 2.3 Clinical Action Plan Menurut National Kidney Foundation

<i>Stage</i>	Deskripsi	GFR, mL/min per 1,73 m ²	Rencana Tatalaksana
1	Kerusakan ginjal dengan GFR normal atau meningkat	≥90	Diagnosis, terapi pada komorbid atau etiologi, menurunkan progresivitas dari kerusakan ginjal dan menurunkan risiko kardiovaskular
2	Kerusakan ginjal dengan penurunan GFR ringan	60–89	<i>Estimating progression</i>
3	Penurunan GFR sedang	30–59	Evaluasi dan terapi untuk komplikasi
4	Penurunan GFR berat	15–29	Persiapan terapi pengganti ginjal (<i>kidney replacement therapy</i>)
5	Gagal ginjal	<15	<i>Kidney replacement therapy</i>

Dikutip dari: Longo, Fauci, Kasper dkk¹

Apabila pasien telah sampai pada *stage* 5 yaitu gagal ginjal kronik, maka terapi pengganti ginjal seperti hemodialisis dan terapi transplantasi ginjal dapat dilakukan untuk menggantikan ginjal yang mengalami kerusakan.

2.1.2.8 Prognosis Gagal Ginjal Kronik

Gagal ginjal kronik berhubungan dengan peningkatan angka mortalitas dan morbiditas, pasien dengan komorbid gangguan kardiovaskular memiliki 10-30% *survival rate* lebih rendah.¹

2.1.3 Hemodialisis

2.1.3.1 Definisi Hemodialisis

Hemodialisis adalah suatu proses pemisahan atau penyaringan atau pembersihan darah melalui membran semipermeabel yang dilakukan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal baik kronik maupun akut.⁶

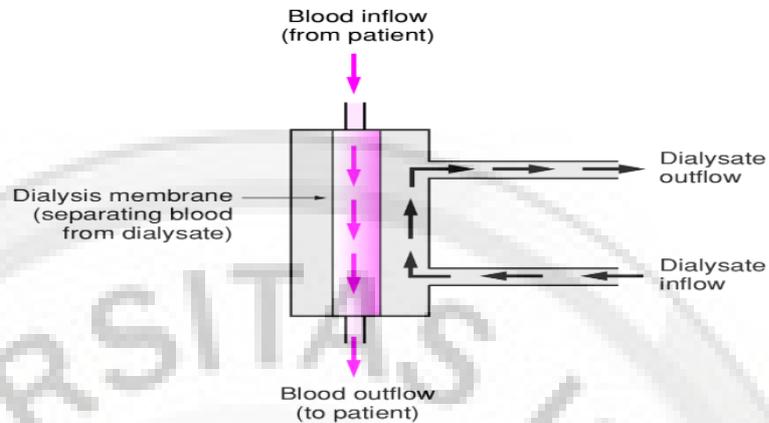
2.1.3.2 Prinsip Kerja Hemodialisis

Hemodialisis merupakan gabungan dari suatu proses difusi dan ultrafiltrasi. Difusi adalah pergerakan zat terlarut melalui membran semipermeabel berdasarkan perbedaan konsentrasi zat atau molekul.

Laju difusi terjadi karena perbedaan konsentrasi molekul, mekanisme utama untuk mengeluarkan molekul kecil seperti urea, kreatinin, elektrolit, dan untuk penambahan serum bikarbonat.

Ultrafiltrasi adalah aliran konveksi (air dan zat terlarut) yang terjadi akibat adanya perbedaan tekanan hidrostatik maupun tekanan osmotik. Air dan zat terlarut dengan berat molekul kecil dapat dengan mudah melalui membran semipermeabel, sedangkan zat terlarut dengan berat molekul besar tidak akan melalui membran semipermeabel.

Selain kemampuan difusi dan filtrasi, membran dialisis sintetik mempunyai kemampuan untuk mengabsorpsi protein, seperti sitokin, interleukin, dan lain-lain. Sehingga dapat mengurangi konsentrasi interleukin dan protein lain yang terlibat dalam proses inflamasi atau sindrom uremia.⁶ Mekanisme prinsip kerja mesin hemodialisis dapat dilihat pada gambar 2.3



Gambar 2.3 Hemodialisis

Dikutip dari Helmut G Renke dan Bradley M Denker¹⁰

2.1.3.3 Indikasi Hemodialisis

Panduan dari *Kidney Disease Outcome Quality Initiative* (KDOQI) tahun 2006 merekomendasikan inisiasi pada hemodialisis dengan perkiraan laju filtrasi glomerulus $15\text{mL}/\text{menit}/1,73\text{m}^2$, akan tetapi terjadi pertimbangan lain pada penyakit ginjal kronik stage 5 inisiasi hemodialisis dilakukan pada keadaan berikut;

1. *Overload* cairan ekstraselular yang sulit dikendalikan dan hipertensi.
2. Hiperkalemia yang refrakter terhadap restriksi diit dan terapi farmakologi.
3. Asidosis metabolik yang refrakter terhadap pemberian terapi bikarbonat.
4. Hiperfosfatemia yang refrakter terhadap restriksi diit dan terapi pengikat fosfat.
5. Anemia yang refrakter terhadap pemberian eritropoietin dan besi.
6. Adanya penurunan kapasitas fungsional atau kualitas hidup tanpa penyebab yang jelas.

7. Penurunan berat badan atau malnutrisi, terutama apabila disertai gejala mual, muntah, atau adanya bukti lain gastroduodenitis.
8. Selain itu indikasi segera untuk dilakukannya hemodialisis adalah adanya gangguan neurologis seperti neuropati, enselepati, gangguan psikiatri dan penyakit lain seperti pleuritis, pericarditis.⁶

2.1.3.4 Kontraindikasi Hemodialisis

Kontraindikasi untuk hemodialisis adalah apabila tidak didupatkannya akses vaskular. Akses vaskular dialisis berupa fistula arteri vena, graft, maupun kateter intravena, yang berfungsi mengalirkan darah pada saat hemodialisis. Selain itu kontraindikasi lain adalah gagal jantung dan koagulopati.⁶

2.1.3.5 Dosis dan Adekuasi Hemodialisis

Kecukupan (*adequacy*) dialisis merupakan target dosis dialisis, keberhasilan hemodialisis dapat diukur dengan Kt/V dan *Urea Reduction Rate* (URR). Menurut formula NCDS (*National Cooperative Dialysis Study*) adalah;

1. Kt/V.
 K : klirens urea
 t : lama dialisis
 V : volume distribusi urea
2. URR (*% urea reduction rate*) atau besarnya penurunan ureum dalam persen,

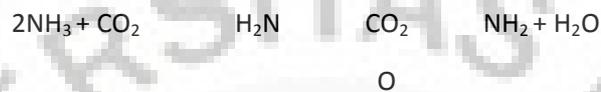
$$URR = 100\% \times (1 - (\text{ureum sebelum} - \text{ureum setelah diasis}))$$

Dalam panduan dianjurkan pada hemodialisis 3x dalam seminggu target URR setiap kali hemodialisis adalah diatas 65%. *Urea reduction time* (URR) akan diperikasa pada setiap satu bulan sekali.⁶

2.1.4 Ureum dan Kreatinin

2.1.4.1 Ureum

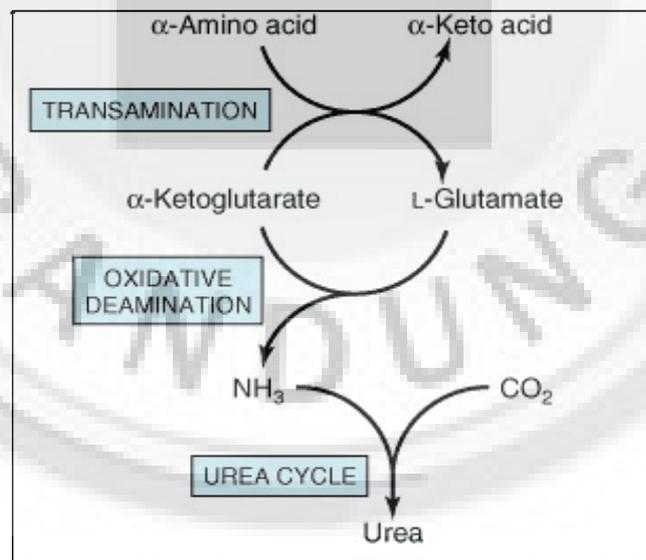
Ureum merupakan hasil metabolisme dari asam amino, dua molekul ammonia dan satu molekul karbon dioksida akan bergabung dan membentuk ureum. Rumus struktur ureum dapat dilihat pada gambar 2.4



Gambar 2.4 Struktur Ureum

Dikutip dari Murray dkk²⁰

Biosintesis urea terdiri dari empat tahap yaitu transaminasi, oxidative deaminasi, transport ammonia, dan *urea cycle*. Proses biosintesis urea dapat dilihat pada gambar 2.5

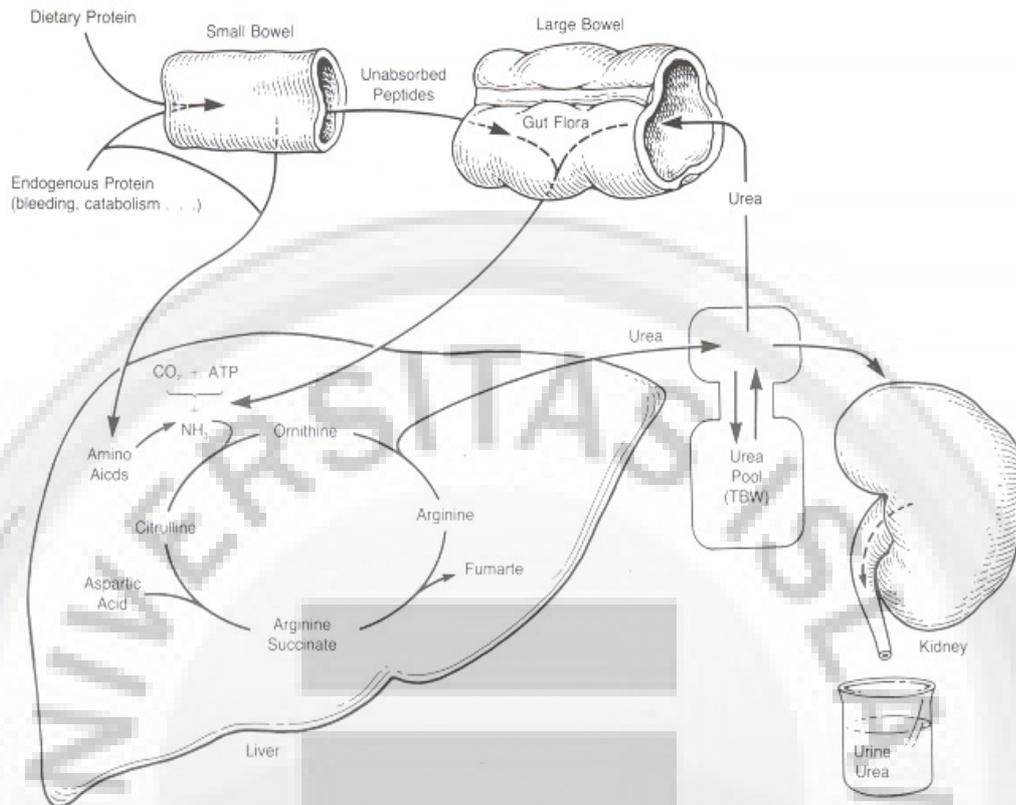


Gambar 2.5 Biosintesis Urea

Dikutip dari Murray dkk²⁰

Hasil pencernaan protein dalam saluran pencernaan hampir seluruhnya dipecah dalam bentuk asam amino, kemudian asam amino akan disimpan didalam sel sampai saat akan digunakan untuk membentuk protein selular. Proses transaminasi merupakan proses ketika radikal amino ditransfer ke asam α -keto, apabila terdapat asam amino yang berlebihan didalam sel maka akan terjadi proses deaminasi, proses deaminasi adalah pengeluaran gugus amino dari asam amino sehingga gugus amino tersebut dapat ditransfer ke zat lainnya, namun pada proses pelepasan tersebut juga akan menghasilkan amonia yang akan dilepaskan dalam darah.^{15,20-21}

Ammonia yang dilepaskan selama deaminasi akan diubah menjadi urea, yaitu dengan cara penggabungan dua molekul ammonia dengan satu molekul karbon dioksida. Urea kemudian akan berdifusi dari sel liver masuk ke dalam cairan tubuh dan diekresikan oleh ginjal. Metabolisme urea dapat dilihat pada gambar 2.6^{15,20-21}

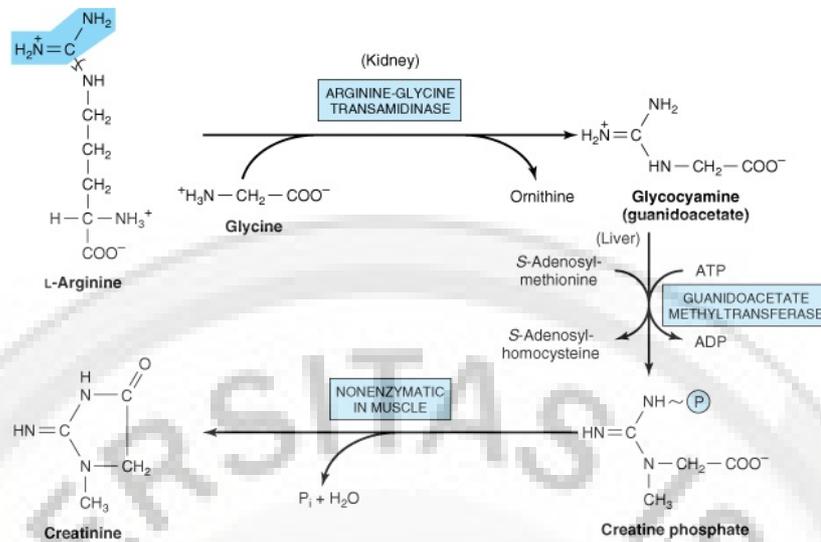


Gambar 2.6 Metabolisme Urea

Dikutip dari Walker HK dkk²¹

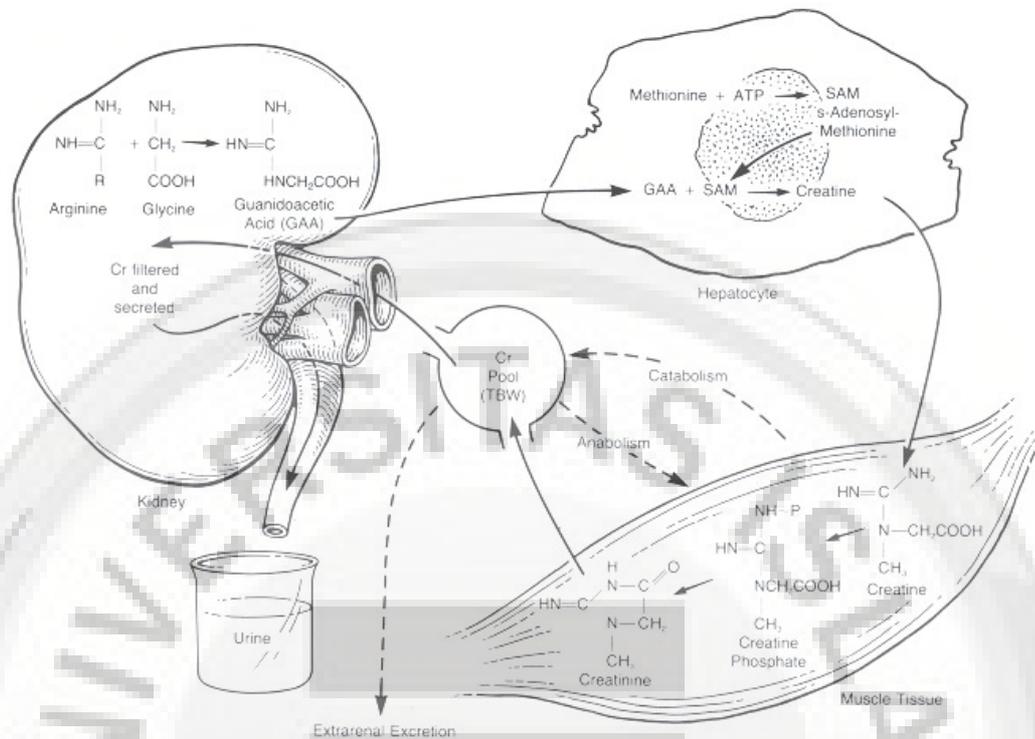
2.1.4.2 Kreatinin

Kreatinin merupakan substansi endogen dengan berat molekul 113 Da, kreatinin diproduksi oleh pemecahan keratin di otot, proses enzimatik, dan berasal dari makanan sehari-hari seperti daging. Rata-rata produksi keratin sesuai dengan *creatine-phosphat pool* dan masa otot. Biosintesis kreatinin dapat dilihat pada gambar 2.7



Gambar 2.7 Biosintesis Kreatinin
Dikutip dari Murray dkk²⁰

Ikatan antara kreatin dan fosfat merupakan ikatan yang *reversible*. Ketika tubuh membutuhkan ATP maka ikatan antara kreatin akan lepas karena fosfat dapat memberikan sejumlah ATP yang cukup untuk tubuh. Namun pada beberapa kreatinin memiliki sifat *irreversible*, ketika fosfat dilepaskan untuk mencukupi energi maka sisa metabolisme kreatinin akan diekresikan melalui ginjal. Mekanisme pembentukan kreatinin dapat dilihat pada gambar 2.8^{15,21}



Gambar 2.8 Metabolisme Kreatinin
Dikutip dari Walker HK dkk²¹

2.1.4.3 Pemeriksaan Ureum

Urea merupakan produk sisa dari pemecahan nitrogen yang ada didalam tubuh, urea dapat berdifusi bebas masuk ke dalam cairan intrasel dan ekstrasel, zat ini dipekatkan dalam urin untuk diekresikan sehingga kadar dalam darah mencerminkan keseimbangan antara produksi dan ekresi urea.²³ Nilai normal urea dalam serum adalah

- Anak – anak : 5-20 mg/dl
- Dewasa : 5-25 mg/dl

Pengukuran urea dapat dilakukan dengan dua metode yaitu metode kimiawi dan metode enzimatik, namun metode yang banyak digunakan adalah metode

enzimatik yang memanfaatkan enzim urease sehingga spesifik untuk urea. Urea akan dihidrolisis oleh urease menjadi ammonia dan karbon dioksida kemudian ammonia akan bereaksi dengan adanya sodium nitropusid lalu dibaca pada spectrophotometer dengan gelombang γ 550nm, intensitas warna yang terbentuk akan sebanding dengan kadar ureum. Metode lain pada pemeriksaan ureum adalah *Auto Fast-Rate*, pada metode ini sama menggunakan urease hanya saja pengukuran urea dilihat pada peningkatan GDLH.²⁴

Rumus estimasi kreatin klirens adalah dengan metode Cockcroft&Gault :

$$(140-\text{usia}) \times \text{Ideal Body Weight (kg)} / 72 \times \text{plasma kreatinin (mg\%)}$$

Untuk pengukuran ideal body weight :

Laki-laki : 50 kg + 2.3 kg untuk setiap inch yang melebihi 5 kaki

Perempuan : 45.5 + 2.3 kg untuk setiap inch yang melebihi 5 kaki.

2.1.2.5 Pemeriksaan Kreatinin

Uji kreatinin sangat banyak dilakukan karena kreatin merupakan substansi endogen yang rata-rata produksinya konstan, selain itu kreatin tidak berikatan dengan plasma protein sehingga dapat difiltrasi dengan bebas di glomerulus. Jumlah kreatin dipengaruhi oleh masa otot, dan masa otot dipengaruhi oleh jenis kelamin, usia, dan berat badan.^{9,23}

Rata-rata produksi kreatin adalah :

Laki-laki : 28-0.2A mg/kg/hari

Perempuan : 23.8-0.17A mg/kg/hari

Terdapat beberapa metode yang digunakan untuk pengukuran kadar kreatinin dalam serum, yaitu metode Jaffe dan metoda enzimatik. Pada metode Jaffe ini kreatinin dan pikrat akan direaksikan dalam suasana basa kemudian akan terjadi perubahan warna menjadi merah-oranye dan perubahan absorban pada panjang gelombang 505nm dan 520 nm.²⁴

Metode yang kedua adalah metoda enzimatik, enzim yang digunakan pada pemeriksaan kreatinin adalah enzim kreatininase dan kreatinin imihidrolase. Enzim kreatininase akan mengkatalisis konversi hidrolitik kreatinin menjadi kreatin, sehingga konsentrasi kreatinin dapat diukur secara fotometri.²⁴

2.1.4.6 Faktor yang Dapat Mempengaruhi Kadar Ureum

Nitrogen urea darah berasal dari penguraian protein, sehingga kadar protein dalam tubuh ataupun yang berasal dari asupan makanan dapat mempengaruhi kadar ureum plasma. Faktor-faktor yang menyebabkan peningkatan dan penurunan kadar ureum dapat dilihat pada tabel 2.4 dan 2.5 berikut

Tabel 2.4 Faktor Penyebab Kenaikan Ureum

Faktor	Penyebab
Pre Renal	<ul style="list-style-type: none"> • Hypovolemia, luka bakar, dehidrasi • Gagal jantung congestif, infark myocardial akut • Perdarahan saluran cerna, asupan protein berlebih • Katabolisme protein berlebih
Renal	<ul style="list-style-type: none"> • Penyakit ginjal (glomerulonefritis, pielonefritis, necrosis tubular akut) • Obat-obatan yang bersifat nefrotoksik
Post Renal	<ul style="list-style-type: none"> • Obstruksi ureter, obstruksi kanduh kemih

Dikutip dari : Pagana KD, Pagana TJ.²⁷⁻²⁸

Tabel 2.5 Faktor Penyebab Penurunan Ureum

Faktor	Penyebab	Mekanisme
Pre renal	<i>Liver failure</i>	Pembentukan ureum menurun karena gangguan fungsi hati
	Hidrasi berlebih Keseimbangan nitrogen negatif (malnutrisi, malabsorpsi) Sindroma nefrotik	Pengenceran ureum meningkat Produksi ureum menurun
Renal		Ureum menurun disebabkan kehilangan protein

Dikutip dari : Pagana KD, Pagana TJ.²⁷⁻²⁸

2.1.4.7 Faktor yang Dapat Mempengaruhi Kadar Kreatinin

Kreatinin merupakan hasil metabolisme kreatin fosfat yang banyak terdapat di otot, oleh karena itu massa otot pada individu dapat mempengaruhi kadar kreatinin.^{23,24} Kreatinin serum akan meningkat setelah asupan makanan tinggi daging dan obat-obatan anti hipertensi yang memiliki efek terhadap angiotensin, obat NSAID, gentamicin dan beberapa obat yang bersifat nefrotoksik.²⁴ Selain itu terdapat faktor-faktor lain, faktor yang dapat mempengaruhi kadar kreatinin dapat dilihat pada tabel 2.6 dan 2.7 berikut ini.

Tabel 2.6 Faktor Penyebab Peningkatan Kreatinin

Faktor	Penyebab
Pre renal	Massa otot tinggi Diet kaya daging yang tinggi
	Renal
Post renal	Obstruksi ureter, obstruksi kandung kemih

Dikutip dari *National Kidney Foundation*¹⁴

Tabel 2.7 Faktor Penyebab Penurunan Kreatinin

Faktor	Penyebab
Pre renal	Massa otot rendah Diet vegetarian, malnutrisi Myasthenia gravis Amputasi, distrofi otot
Renal	Sindroma nefrotik Severe GNAPs

Dikutip dari *National Kidney Foundation*¹⁴

2.2 Kerangka Pemikiran

Ginjal berfungsi untuk mengekresikan bermacam-macam produk sisa metabolisme, produk ini meliputi urea yang merupakan sisa metabolisme asam amino, kreatinin yang berasal dari keratin otot, asam urat berasal dari asam nukleat, produk pemecahan hemoglobin seperti bilirubin, metabolit dari berbagai hormon, dan zat asing seperti pestisida dan obat-obatan. Produk sisa metabolisme tersebut akan diekresikan melalui urin yang dikeluarkan oleh ginjal.¹⁴

Glomerular injury persisten dapat mengakibatkan kerusakan yang *irreversible* pada ginjal, apabila fungsi ginjal menurun hingga kurang dari 10% maka laju filtrasi glomerulus menurun hingga kurang 15mL/menit/1.73m² keadaan ini disebut dengan gagal ginjal kronik. Pasien akan mulai mengeluhkan gejala uremia yang disebabkan karena akumulasi dari toksin uremia, apabila hal tersebut sudah terjadi maka pasien akan membutuhkan terapi transplantasi ginjal, atau terapi pengganti ginjal seperti hemodialisis.¹

Hemodialisis merupakan suatu proses pemisahan atau penyaringan atau pembersihan darah melalui membran semipermeabel yang dilakukan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal. Mekanisme utama dari hemodialisis adalah laju

difusi dari molekul kecil seperti urea dan kreatinin melewati membran semipermeabel, sehingga pada pasien dengan peningkatan kadar ureum dan kreatinin dapat membantu menurunkan kadar ureum dan kreatinin.⁶ Frekuensi hemodialisis dapat mempengaruhi kadar ureum dan kreatinin yaitu pada frekuensi hemodialisis yang sering maka kadar ureum dan kreatinin dalam serum lebih tinggi.²⁴

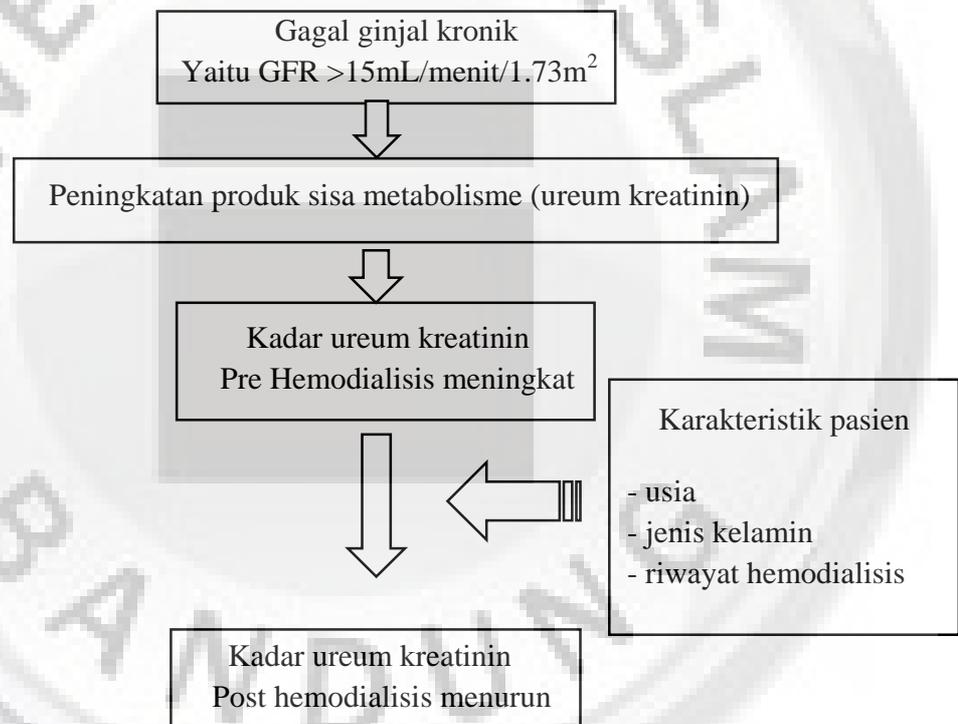
Ureum dan kreatinin merupakan parameter yang banyak digunakan untuk mengetahui fungsi ginjal karena substansi tersebut merupakan substansi endogen yang diproduksi relatif lebih stabil.⁴ Selain itu secara ekonomis uji ureum dan kreatinin lebih terjangkau untuk masyarakat dengan ekonomi menengah ke bawah. Namun kadar ureum dan kreatinin dapat dipengaruhi oleh beberapa hal seperti usia dan jenis kelamin, dan frekuensi dari hemodialisis itu sendiri.

Pada jenis kelamin laki-laki tubuh akan lebih banyak mengandung otot dibandingkan dengan perempuan, sehingga kadar ureum dan kreatinin pada laki-laki akan lebih tinggi, selain faktor jenis kelamin, usia juga dapat mempengaruhi kadar ureum dan kreatinin, pada tubuh kelompok usia dewasa akan terdapat otot yang lebih banyak di bandingkan dengan kelompok usia lain, sehingga kadar ureum dan kreatinin akan lebih tinggi.^{23,24}

Menurut penelitian Noor ul Amin dkk kadar ureum pada pre dan post hemodialisis menurun 33,3%-66,7% sedangkan kreatinin menurun hingga lebih dari 50%.⁹ Berdasarkan penelitian Nur wahida makmur dkk ureum menurun 63,4% pada 26 orang dan menurun 36,6% pada 15 pasien, sedangkan kreatinin mengalami penurunan hingga 61,0% pada 25 pasien dan menurun 39% pada 16 pasien.¹⁰

Penelitian Anita M dkk menyebutkan bahwa kadar ureum pada *pre* dan *post* hemodialisis menurun hingga 69% sedangkan kadar kreatinin menurun hingga 58%.

Beberapa penelitian tersebut dapat terlihat bahwa penurunan kadar ureum dan kreatinin yang berbeda dari setiap penelitian, namun perbedaan penurunan kadar ureum dan kreatinin berdasarkan karakteristik pasien belum banyak diuraikan, kerangka pemikiran dapat dilihat pada gambar 2.9



Gambar 2.9 Kerangka Pemikiran