

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Gagal Ginjal Kronik Terminal

1. Definisi Gagal Ginjal Kronik Terminal

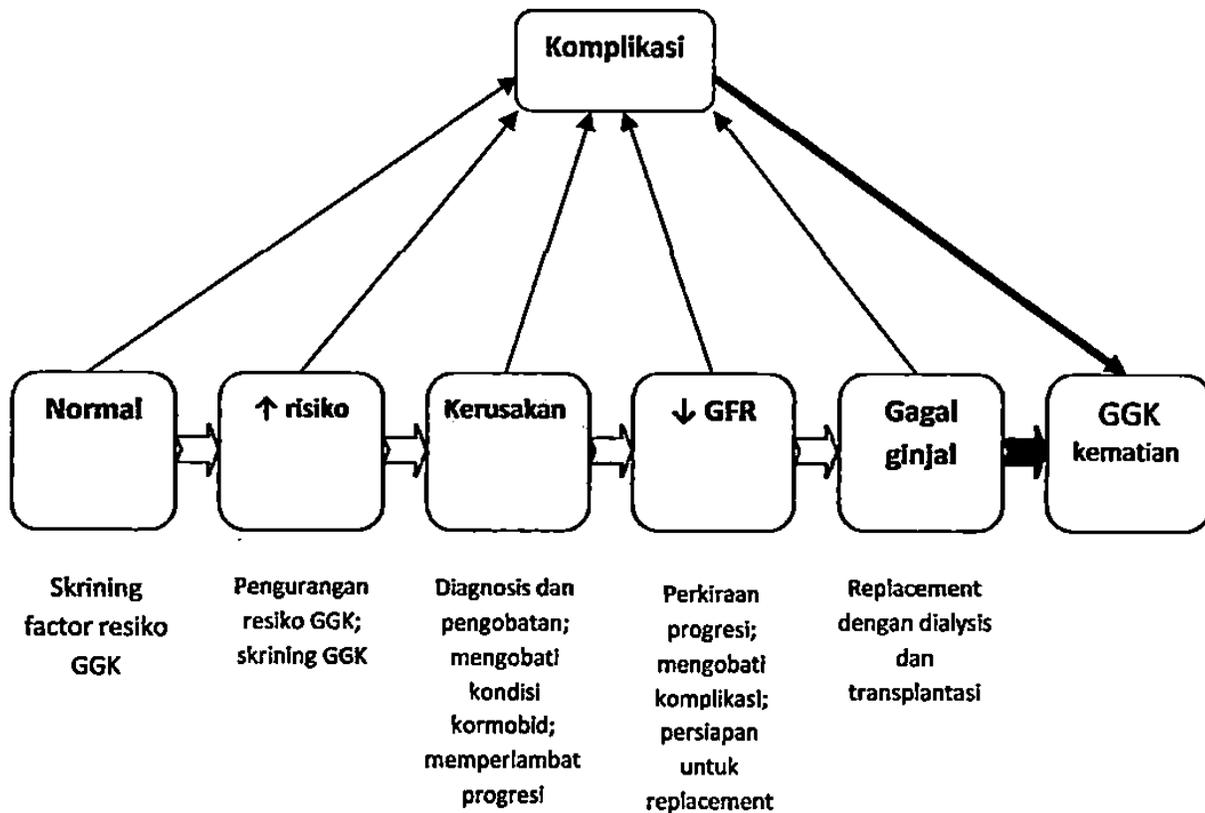
Gagal ginjal merupakan penyakit yang ditandai dengan adanya penurunan dari fungsi ginjal. Penyakit gagal ginjal dapat dibedakan menjadi gagal ginjal akut dan gagal ginjal kronik. Penyakit gagal ginjal akut (*Acute Renal Failure*) didefinisikan sebagai kemunduran *glomerular filtration rate (GFR)* selama beberapa jam atau hari. Pada hasil laboratorium akan didapatkan terjadinya retensi produk sisa nitrogenous, oligouria (urin output <400 mL/hari), serta gangguan elektrolit dan asam-basa (Fauci *et al*, 2008).

Pada penyakit gagal ginjal kronik, penurunan fungsi ginjal terjadi secara progresif dalam hitungan beberapa bulan hingga beberapa tahun. Gagal ginjal kronik dapat ditentukan dengan *Glomerular Filtration Rate (GFR)* kurang dari 60 ml/menit/1.73 m² dalam 3 bulan atau lebih (Copstead & Banasik, 2005). Glomerulonefritis merupakan penyebab paling umum yang mengawali terjadinya gagal ginjal kronik dan uremia adalah istilah yang dipakai pada umumnya untuk menyatakan gejala klinis yang disebabkan oleh hilangnya fungsi ekskretoris ginjal

2. Patogenesis Gagal Ginjal Kronik Terminal

Pada penyakit gagal ginjal kronik terjadi penurunan fungsi ginjal secara progresif yang ditandai dengan atrofi tubular, glomerulosclerosis, fibrosis tubulointerstisial, infiltrat sel mononuklear dan sklerosis vaskular. Hal tersebut mengakibatkan kerusakan nefron yang menyebabkan ginjal tidak bisa bekerja sebagaimana mestinya (Copstead & Banasik, 2005). Semua gagal ginjal kronik berhubungan dengan kerusakan tubulointerstisial yang nyata. Penyakit tubulointerstisial dapat menyebabkan atrofi tubulus dan atau obstruksi, bahkan mengakibatkan kehilangan nefron (Hidayati, 2010).

Pengurangan masa ginjal mengakibatkan hipertrofi struktural dan fungsional nefron yang masih tersisa sebagai upaya kompensasi, yang diperantarai oleh molekul vasoaktif seperti sitokin dan *growth factor*. Hal ini mengakibatkan terjadinya hiperfiltrasi, yang diikuti oleh peningkatan tekanan kapiler dan aliran darah glomerulus. Proses adaptasi ini berlangsung singkat, akhirnya diikuti oleh proses maladaptasi berupa sklerosis nefron yang masih tersisa. Proses ini akhirnya diikuti dengan penurunan fungsi nefron yang progresif. Adanya peningkatan aktivitas aksis renin-angiotensin-aldosteron intrarenal, ikut memberikan kontribusi terhadap terjadinya hiperfiltrasi, sklerosis dan progresifitas penyakit ginjal kronik. Beberapa hal yang juga dapat berperan terhadap progresifitas penyakit ginjal kronik adalah albuminuria hipertensi hiperalkalemia dislipidemia (Suwitra, 2009)



Gambar 1. Perjalanan alamiah penyakit gagal ginjal dan strategi penanganannya serta komplikasinya (Levey *et al*, 2003)

Penyakit Gagal ginjal kronik akibat kerusakan ginjal, terutama yang bersifat ireversibel membutuhkan tindakan hemodialisis rutin atau transplantasi organ ginjal untuk menggantikan fungsi ginjal yang rusak. Perjalanan alamiah penyakit GGKT dan strategi penanganannya serta komplikasinya tampak pada Gambar 1

3. Epidemiologi Gagal Ginjal Kronik Terminal

Penyakit gagal ginjal kronik telah menjadi epidemik, senantiasa terjadi penambahan kasus baru yang semakin meningkat dari tahun ketahun sementara kasus lama masih dalam perawatan dengan tingkat morbiditas dan mortalitas yang besar. Gambaran kecenderungan peningkatan insidensi dan prevalensi gagal ginjal kronik dan gagal ginjal terminal (*ESRD*) di Amerika (Gilbertson *et al*, 2005).

Sebagaimana di negara-negara berkembang lainnya, insidensi dan prevalensi gagal ginjal kronik terminal di Indonesia belum diketahui dengan pasti. Besarnya insidensi dan prevalensi gagal ginjal kronik terminal di Indonesia diperkirakan sebesar 100 -150 dan 200 – 250 orang tiap 1 juta penduduk pertahun (Bakri, 2005). Jumlah penduduk Indonesia sebesar 220 juta, berarti di Indonesia diperkirakan terjadi penambahan penderita baru GGKT tiap tahun sebesar antara 2000 – 4000 penderita. Besarnya insidensi dan prevalensi gagal ginjal kronik dan GGKT di Yogyakarta sampai saat ini juga belum diketahui.

4. Faktor Risiko Gagal Ginjal Kronik Terminal

Banyak faktor yang dapat mempengaruhi kejadian gagal ginjal kronik untuk berkembang menjadi gagal ginjal terminal. Pada hasil penelitian, faktor-faktor yang diduga berhubungan dengan kejadian dan progresifitas penyakit gagal ginjal kronik antara lain umur, jenis kelamin, etnik, berat lahir rendah, berat badan, status sosial ekonomi, merokok, tekanan darah, kolesterol darah, alkohol dan obat terlarang

utama penyakit gagal ginjal adalah *CRP*, *pro-BNP*, Hemoglobin, GFR dan albuminuria (Agarwal *et al*, 2005; Mcclelan & Flanders, 2003).

Berdasarkan sifat dapat atau tidaknya faktor-faktor tersebut untuk diubah, faktor risiko GGKT dibagi menjadi tiga yaitu faktor risiko yang tidak dapat diubah atau diobati, faktor risiko yang dapat diubah dan faktor risiko yang dapat diobati. Faktor risiko GGKT yang dapat diubah melalui pendidikan antara lain merokok, minum alkohol, penggunaan analgetika yang tak terkontrol dan penggunaan obat-obatan terlarang lainnya, perilaku hidup tak sehat dan paparan zat-zat toksik (Fored, 2003).

Faktor risiko GGKT yang dapat diobati adalah tekanan darah tinggi, kencing manis, dislipidemia dan proteinuria (Retnakaran *et al*, 2006) sedangkan faktor risiko yang tidak dapat diubah dan diobati adalah jenis kelamin, ras atau etnik dan umur (Fored, 2003).

B. Rokok

1. Definisi

Menurut WHO, perokok adalah mereka yang merokok setiap hari selama 6 bulan selama hidupnya dan masih merokok pada saat survey dilakukan (Hidayati, 2007). Indonesia merupakan negara ke-5 terbesar dalam konsumsi rokok di dunia.

Pada tahun 2001 prevalensi perokok dewasa usia diatas 15 tahun meningkat dari 26,9% pada 1995 menjadi 31,5% pada 2001. Peningkatan itu disebabkan karena

meningkatnya prevalensi perokok laki-laki dari 53,4% menjadi 62,2% selama kurun waktu tersebut (DEPKES, 2004).

Telah diketahui bahwa merokok sebagai faktor penyebab kematian paling sering di negara-negara berkembang. Pada penderita DM, merokok menjadi factor risiko nefropati dan mempercepat progresi gagal ginjal. Pada pasien hipertensi, merokok meningkatkan risiko albuminuria serta menurunkan fungsi ginjal (Ejerblad, 2004).

2. Pengaruh rokok pada tubuh

Proses terjadinya efek akut rokok diawali dengan peningkatan eksitasi saraf simpatis yang diikuti dengan peningkatan tekanan darah, takikardi, dan peningkatan konsentrasi katekolamin pada sirkulasi. Vasokonstriksi terjadi pada sirkulasi lengan bawah sehingga meningkatkan tahanan vascular pada ginjal sebesar 11% dan diikuti dengan penurunan *glomerular filtration rate (GFR)* sebesar 15%. Pada orang sehat, merokok menyebabkan vasokonstriksi pembuluh aferen yang diperkirakan untuk melindungi glomerulus dari peningkatan tekanan darah akibat rokok. Berbeda dengan pasien yang menderita penyakit ginjal, pembuluh darah preglomerular mengalami vasodilatasi. Ternyata vasokonstriksi yang diinduksi oleh rokok tidak dapat menanggulangi vasodilatasi sehingga peningkatan tekanan darah yang diakibatkan

rokok tersebut dialirkan ke glomerulus menyebabkan *glomerular hypertension* (Orth

Pengaruh kronik rokok pada ginjal sampai saat ini masih belum ada data yang valid, tetapi ada beberapa hal menarik dari hasil percobaan yang telah dibuat. Aliran plasma ginjal pada orang perokok kronik lebih rendah dibandingkan dengan orang yang bukan perokok. Hal ini berhubungan dengan peningkatan konsentrasi plasma endothelin, sehingga kegiatan merokok akan menginduksi fungsi abnormal pada vascular ginjal dan hal ini dilengkapi dengan observasi pada keabnormalan dari vascular intrarenal pada perokok (*Orth et al, 2008*).

Pada penelitian, GFR tidak ditemukan mengalami penurunan dan hal ini kemungkinan sebagai kompensasi hiperfiltrasi dari nefron yang tersisa. Kerusakan sel endothelial berperan penting dalam terjadinya kerusakan ginjal (*Orth et al, 2000*).

Efek merokok pada fase akut yaitu meningkatkan pacuan simpatis yang akan berakibat pada peningkatan tekanan darah, takikardia dan penumpukan katekolamin dalam sirkulasi. Pada fase akut beberapa pembuluh darah juga sering mengalami vasokonstriksi misalnya pada pembuluh darah koroner, sehingga pada perokok akut sering diikuti dengan peningkatan tahanan pembuluh darah ginjal sehingga terjadi penurunan laju filtrasi glomerulus dan fraksi filtrasi (*Orth et al., 2000*). Pada perokok kronik terjadi penurunan aliran darah ginjal, tetapi tidak menurunkan GFR, karena terjadi peningkatan kadar endotelin plasma. Pada perokok kronik akan terjadi peningkatan metabolisme prostaglandin, sehingga terjadi peningkatan tromboksan dan isoprostan, peningkatan kadar NO, peningkatan agregasi trombosit, peningkatan

PMN dan monosit juga mengalami albuminuria. Pada perokok kronik terjadi toleransi

terhadap nikotin sehingga kadar NO tetap tinggi dan *effective renal plasma flow* (ERPF) tetap normal (Orth & Helan, 2007).

C. Angka Leukosit pada Penderita GGKT

Leukosit atau sel darah putih merupakan sel efektor primer pada sistem imun. Terdapat enam jenis leukosit yang ditemukan dalam darah dan memiliki fungsi masing-masing, salah satunya adalah neutrofil. Leukosit dibentuk dari stem sel di dalam sum-sum tulang dan akan berdiferensiasi menjadi limfoid stem sel dan myeloid stem sel. Limfoid stem sel akan berdiferensiasi menjadi limfosit B dan T, sedangkan myeloid stem sel akan berdiferensiasi menjadi sel yang bervariasi, seperti eritrosit, platelet, monosit, dan granulosit (Copstead & Banasik, 2005).

Leukosit merupakan sistem imun pada manusia yang terdiri dari sistem imun non spesifik dan imun spesifik (Baratawidjaya, 2000). Sistem imun non spesifik (innate) muncul sebelum sistem imun spesifik (adaptif), awalnya terdiri dari beberapa faktor yang bertindak secara non spesifik sebagai pertahanan awal terhadap serangan patogen dan memberi sinyal pada sistem imun spesifik, yang berupa lapisan pelindung atau barier fisik seperti kulit dan mukosa, komponen seluler seperti sel darah putih, makrofag, sel langerhans maupun komponen humoral dan kimiawi seperti komplemen, enzim dan sitokin (Janeway *et al*, 2001). Bentuk respon imun tak spesifik ada 2 yaitu inflamasi dan fagositosis (Bellanti, 1993). Makrofag berperan dalam proses fagositosis. Fagositosis adalah upaya multifase yang memerlukan

langkah-langkah: pengenalan benda yang dicerna (*recognition*) gerakan ke objek

(*kemotaksis*), perlekatan, penelanan (*ingesti*) dan selanjutnya pencernaan (*digestion*) intraseluler (Baratawidjaja, 2004).

Pada respon imun spesifik, aktivasi makrofag dapat dilakukan oleh mediator yang dilepaskan oleh limfosit (limfokin) yang dirangsang oleh antigen atau mitogen. Pada respon imun alamiah, aktivasi makrofag dapat pula disebabkan oleh komponen komplemen, interferon atau endotoksin, aktivasi makrofag bersifat nonspesifik artinya aktivasi makrofag oleh suatu zat tidak perlu adanya fagositosis yang ditujukan kepada zat tersebut (Subowo, 1993).

Pada sistem imun spesifik memiliki beberapa karakteristik terkenal yang ikut menyumbang keberhasilannya dalam eliminasi patogen-patogen. Karakteristik ini meliputi kemampuan untuk merespon berbagai antigen, kemampuan untuk membedakan antara antigen-antigen asing dengan antigen sendiri, dan kemampuan untuk merespon antigen yang ditemukan sebelumnya menurut cara yang dipelajari dengan memulai respon memori yang kuat. Induksi imunitas spesifik ini memerlukan partisipasi sel-sel penyaji antigen (*Antigen Presenting Cells = APC*), yang meliputi makrofag, sel-sel dendrit, sel-sel langerhans, dan limfosit B (Kato *et al*, 2008).

Pada GGKT terjadi pergeseran homeostasis akibat penurunan fungsi endokrin dan filtrasi ginjal yang berdampak pada hiperurisemia, anemia, hipoalbuminemia, gangguan keseimbangan ion dan mineral serta pH. Pergeseran homeostasis pada GGK dan GGKT mengakibatkan perubahan pada respon imun tubuh. Telah dibuktikan bahwa hiperurisemia dapat menyebabkan penurunan aktivitas fagositosis

NKT, limfosit T, neutrofil dan monosit termasuk makrofag. Hipoksia kronis dan

kondisi asam pada GGKT ternyata menurunkan kapasitas seluler komponen system imun. Hiperurisemia pada GGKT mengakibatkan stress oksidatif kronis dan polimorfisme pada IGF-1 mengakibatkan perubahan proses diferensiasi dan perkembangan limfosit T, disamping juga memacu reaksi inflamasi kronis (Kato *et al*, 2008).

Penurunan respon imun alamiah maupun adaptif dapat diakibatkan oleh uremia yang juga menyebabkan peningkatan risiko pembentukan lesi atherosclerosis, sehingga meningkatkan risiko mengalami serangan jantung iskemia dan stroke. Risiko mortalitas pada GGKT yang dipengaruhi oleh uremia terjadi melalui 2 mekanisme, yaitu memicu respon inflamasi dan penekanan respon imun. Respon inflamasi tersebut akan memacu pembentukan lesi aterosklerosis hingga mengakibatkan penyakit iskemia, sedangkan penekanan respon imun akan memacu infeksi sehingga dari kedua mekanisme tersebut akan berakhir pada kematian (Kato *et al*, 2008).

D. Angka Neutrofil pada Penderita GGKT

Sistem imun yang yang pertama kali berespon terhadap invasi mikroorganisme disebut dengan sistem imun alamiah atau non-spesifik yang sering bergantung pada pengerahan dan aktivasi dari neutrofil (Parkin &Cohen, 2001). Aktivasi neutrofil terdiri dari 2 tahap, tahap pertama neutrofil akan mendapatkan informasi dari aktivasi sinyal, kemudian pada tahap kedua, neutrofil lebih teraktivasi untuk mencapai pusat inflamasi dan melakukan aksi spesifik yaitu fagositosis dan pelepasan mediator

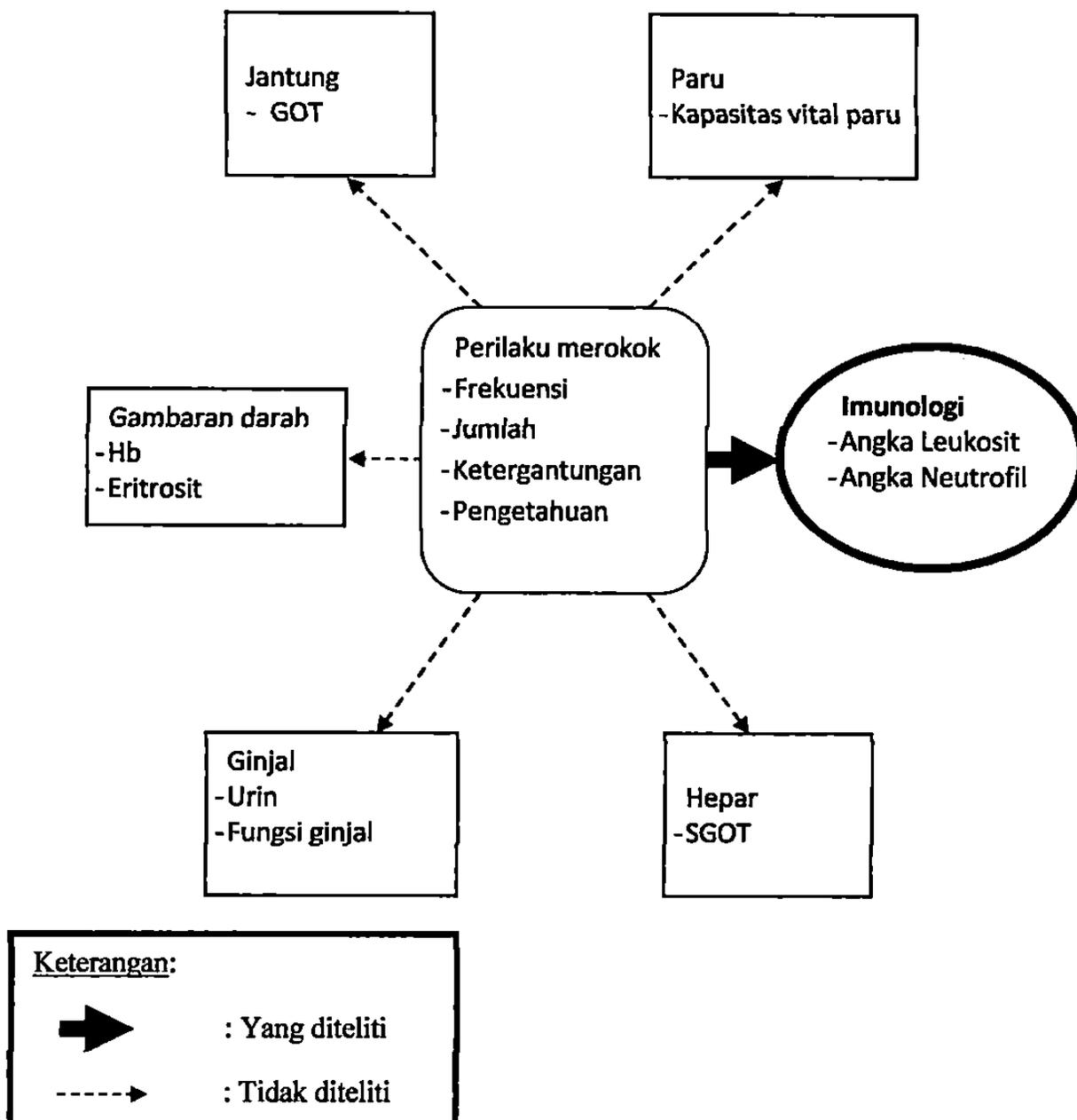
inflamasi (Swain *et al*, 2002). Neutrofil yang teraktifasi akan melepaskan sitokin proinflamasi dan kemokin, termasuk IL-1, IL-8, MCP-1, dan makrofag inflamator protein 1 α dan 1 β (MIP-1 α /MIP-1 β) (Yamashiro *et al*, 2001; Kobayashi, 2008).

Neutrofil merupakan komponen dari leukosit *polimorfonuclear* (PMN) dan merupakan granulosit yang bersirkulasi. Jumlah neutrofil normal adalah sekitar 60%-80% dalam total angka leukosit (Copstead & Banasik, 2005). Aktifasi PMN akan mengakibatkan degranulasi dengan melepaskan beberapa komponen seperti produk metabolit oksigen dan protease. Saat prosedur hemodialisa pada penderita GGKT dilakukan, terlihat adanya aktifitas neutrofil (Costa *et al*, 2008).

Penderita GGKT yang menjalani hemodialisa menunjukkan peningkatan angka neutrofil yang lebih tinggi dibandingkan dengan orang yang memiliki kesehatan normal. Hal tersebut diperkirakan berhubungan dengan respon inflamasi yang terjadi pada pasien yang menjalani hemodialisa (Costa *et al*, 2007).

E. Kerangka Konsep

Kerangka konsep dalam penelitian ini adalah:



Gambar 2. Kerangka konsep penelitian tentang hubungan perilaku merokok dengan angka leukosit dan neutrofil pada penderita gagal ginjal kronik terminal

F. Hipotesis

Terdapat hubungan antara perilaku merokok dengan perubahan peningkatan

jumlah angka leukosit dan angka neutrofil pada penderita asal sialit kronik