

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Gagal Ginjal Kronik

a. Definisi

Gagal ginjal kronik merupakan perkembangan gagal ginjal yang progresif dan lambat, dimana ginjal kehilangan kemampuan untuk mempertahankan volume dan komposisi cairan tubuh dengan nilai GFR 25%-10% dari nilai normal (Price, 2005). *The Kidney Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) of the National Kidney Foundation (NKF)* mendefinisikan penyakit gagal ginjal kronis adalah kerusakan ginjal atau laju filtrasi glomerulus (LFG) kurang dari 60 mL/min/1.73 m² selama 3 bulan atau lebih. Apapun etiologi yang mendasari, penghancuran massa ginjal dengan skeloris yang ireversibel dan hilangnya nefron menyebabkan penurunan LFG secara progresif (Verrelli, 2006).

Selanjutnya, gagal ginjal adalah tahap akhir dari penyakit ginjal kronik yang ditandai dengan kerusakan ginjal secara permanen dan penurunan fungsi ginjal yang ireversibel, dengan GFR < 15 mL/min/1,73 m² yang memerlukan *renal replacement therapy* (RRT) berupa hemodialisis atau transplantasi ginjal (Suwitra, 2006).

b. Etiologi

Beberapa penyakit yang secara permanen merusak nefron dapat menyebabkan terjadinya gagal ginjal kronik. Etiologi penyakit ginjal kronik sangat bervariasi antara satu Negara dengan Negara lainnya. Penyebab utama penyakit gagal ginjal paling banyak adalah Diabetes Mellitus, diikuti dengan hipertensi dan penyakit pembuluh darah besar serta penyebab lainnya (Farida, 2010).

c. Gejala klinis Penyakit ginjal kronik (berdasarkan Suwitra, 2006)

- 1) Pada LFG sebesar 60%, pasien belum merasakan keluhan (asimptomatik), tapi sudah terjadi peningkatan kadar urea dan kreatinin serum.
- 2) LFG sebesar 30%, pasien mulai menunjukkan keluhan seperti nokturia, badan lemah, mual, nafsu makan kurang, dan berat badan turun.
- 3) LFG di bawah 30%, pasien memperlihatkan gejala dan tanda uremia yang nyata seperti anemia, peningkatan tekanan darah, gangguan metabolisme fosfor dan kalsium, pruritus, mual muntah, dan lain sebagainya. Pada nilai LFG ini pasien juga mudah terkena infeksi seperti infeksi saluran kemih, napas maupun cerna.
- 4) LFG di bawah 15%, akan terjadi gejala dan komplikasi yang lebih serius sehingga pasien harus melakukan terapi pengganti ginjal antara lain dialisis atau transplatasi ginjal (Suwitra, 2006)

d. Klasifikasi gagal ginjal kronis

Penyakit ginjal kronik didasarkan atas dua hal yaitu, atas dasar derajat (*stage*) penyakit dan atas dasar diagnosis etiologi.

Klasifikasi atas dasar derajat penyakit, dibuat atas dasar LFG, yang dihitung dengan menggunakan rumus *Kockroft-Gault* sebagai berikut :

$$\text{LFG (ml/menit/1,73 m}^2\text{)} = \frac{(140\text{-umur}) \times \text{berat badan}^*}{72 \times \text{kreatinin plasma (mg/dL)}}$$

*) pada perempuan dikalikan 0,85

Tabel 2. Klasifikasi Penyakit Ginjal Kronis atas dasar derajat penyakit.

Derajat	Penjelasan	LFG (ml/mn/1.73m ²)
1	kerusakan ginjal dengan LFG normal atau ↑	≥ 90
2	kerusakan ginjal dengan LFG ringan atau ↓	60-89
3	kerusakan ginjal dengan LFG sedang atau ↓	30-59
4	kerusakan ginjal dengan LFG berat atau ↓	15-29
5	gagal ginjal	< 15 atau dialysis

Sumber : Buku ajar IPD jilid II edisi V, 2010

Tabel 3. Klasifikasi Penyakit Ginjal kronis atas dasar diagnosis etiologi

Penyakit	Tipe mayor (contoh)
Penyakit ginjal diabetes	Diabetes tipe 1 dan 2
Penyakit ginjal non diabetes	Penyakit glomerular (penyakit autoimun, infeksi sistemik, obat, neoplasia) Penyakit vascular (penyakit pembuluh darah besar, hipertensi, mikroangiopati) Penyakit tubulointersitial (pielonefritis kronik, batu, obstruksi, keracunan obat) Penyakit kistik (ginjal polikistik)
Penyakit pada transplantasi	Rejeksi kronik keracunan obat (siklosporin/takrolimus) Penyakit <i>recurrent</i> (glomerular) <i>Transplant glomerulopathy</i>

Sumber : Buku ajar IPD jilid II edisi V, 2010

e. Patofisiologi

Patofisiologi penyakit ginjal kronis pada awalnya tergantung pada penyakit yang mendasarinya, tapi dalam perkembangan selanjutnya proses yang terjadi kurang lebih sama. Pengurangan masa ginjal mengakibatkan hipertrofi struktural dan fungsional nefron yang masih tersisa (*surviving nephrons*) sebagai upaya kompensasi, yang diperantai 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, walaupun penyakit dasarnya sudah tidak aktif lagi. Adanya peningkatan aktivitas aksis renin-angiotensin-aldosteron intrarenal, ikut memberikan

kontribusi terhadap terjadinya hiperfiltrasi, sklerosis dan progresifitas tersebut. Aktivitas jangka panjang aksis renin-angiotensin-aldosteron, sebagian diperantai oleh growth factor seperti *transforming growth factor β* (TGF- β). Beberapa hal yang juga dianggap berperan terhadap terjadinya progresifitas Penyakit ginjal kronik adalah albuminuria, hipertensi, hiperglikemia, dislipidemia. Terdapat variabilitas interindividual untuk terjadinya sklerosis dan fibrosis glomerulus maupun tubulointerstitial.

Pada stadium paling dini penyakit ginjal kronik, terjadi kehilangan daya cadang ginjal (*renal reserve*), pada keadaan mana basal LFG masih normal atau malah meningkat. Kemudian secara perlahan tapi pasti, akan terjadi penurunan fungsi nefron yang progresif, yang ditandai dengan peningkatan kadar urea dan kreatinin serum. Sampai pada LFG sebesar 60%, pasien masih belum merasakan keluhan (asimptomatik), tapi sudah terjadi peningkatan kadar urea dan kreatinin serum. Sampai pada LFG sebesar 30%, mulai terjadi keluhan pada pasien seperti, nokturia, badan lemah, mual, nafsu makan kurang dan penurunan berat badan. Sampai pada LFG di bawah 30%, pasien memperlihatkan gejala dan tanda uremia yang nyata seperti, anemia, peningkatan tekanan darah, gangguan metabolisme fosfor dan kalsium, pruritus, mual, muntah dan lain sebagainya. Pasien juga mudah terkena infeksi seperti, infeksi saluran kemih, infeksi saluran napas, maupun infeksi saluran cerna. Juga akan terjadi gangguan keseimbangan air seperti hipo atau hipervolemia, gangguan keseimbangan elektrolit antara lain natrium dan kalium. Pada LFG di bawah 15% akan terjadi gejala dan

komplikasi yang lebih serius, dan pasien sudah memerlukan terapi pengganti ginjal (*renal replacement therapy*) antara lain hemodialisis, peritoneal dialisis atau transplatasi ginjal. Pada keadaan ini pasien dikatakan sampai pada stadium gagal ginjal (Suwitra, 2006).

f. Komplikasi

Komplikasi penyakit gagal ginjal kronik menurut Smletzer dan Bare (2001) yaitu :

- 1) Hiperkalemia akibat penurunan ekskresi, asidosis metabolik, katabolisme dan masukan diet berlebihan.
- 2) Perikarditis, efusi perikardial dan tamponade jantung akibat retensi produk sampah uremik dan dialisis yang tidak adekuat.
- 3) Hipertensi akibat retensi cairan dan natrium serta malfungsi sistem renin-angiotensin-aldosteron
- 4) Anemia akibat penurunan eritropoetin, penurunan rentang usia sel darah merah, perdarahan gastrointestinal akibat iritasi oleh toksin dan kehilangan darah selama hemodialisis.
- 5) Penyakit tulang serta kalsifikasi metastatic akibat retensi fosfat, kadar kalsium serum yang rendah, metabolisme vitamin D abnormal dan peningkatan kadar aluminium.

2. Kreatinin

a. Definisi

Kreatinin adalah produk protein otot yang merupakan hasil akhir metabolisme otot yang dilepaskan dari otot dengan kecepatan yang hampir

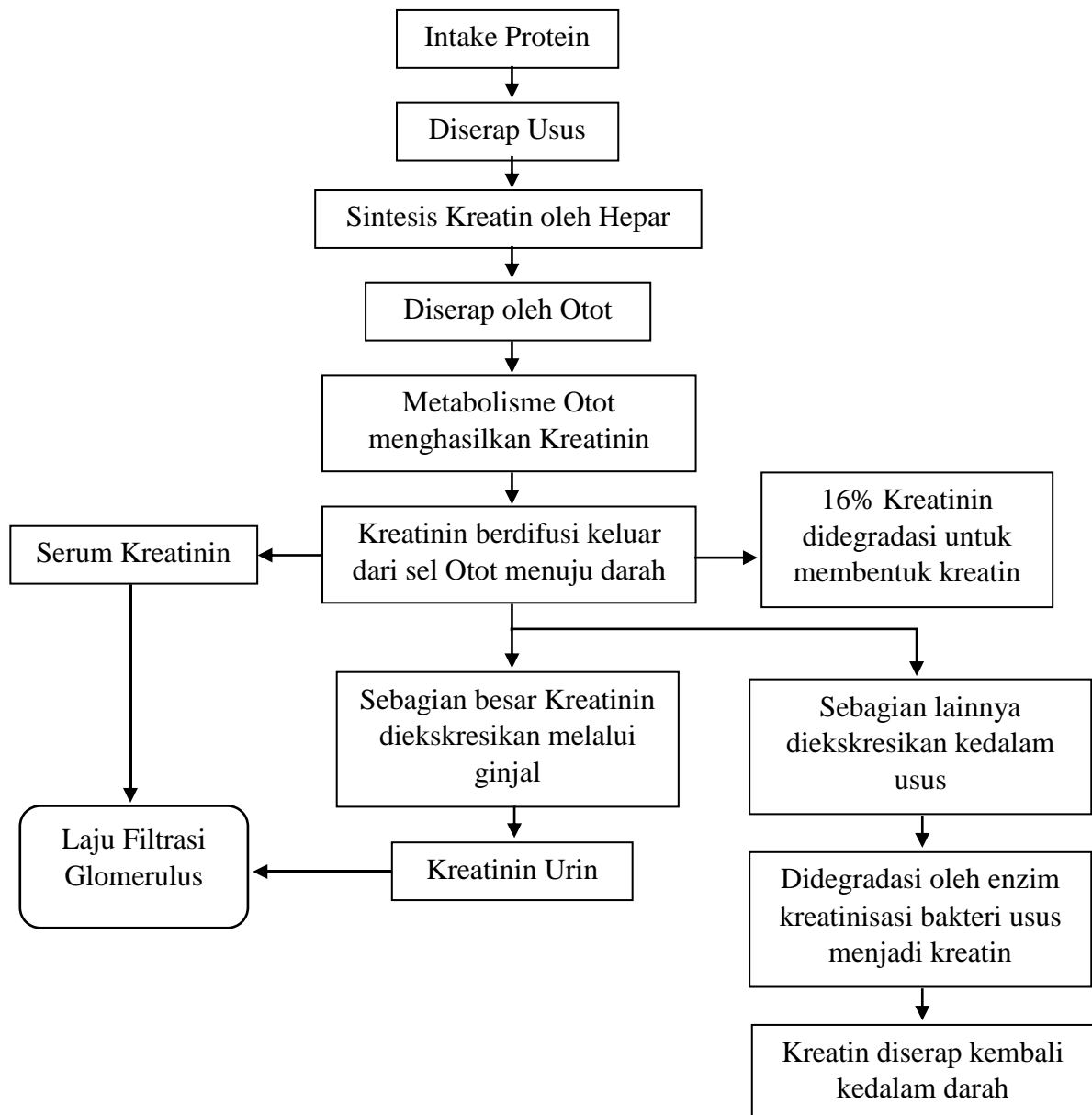
konstan dan diekskresikan dalam urin dengan kecepatan yang sama. Kreatinin diekskresikan oleh ginjal melalui kombinasi filtrasi dan sekresi, konsentrasinya relatif konstan dalam plasma. Kenaikan serum kreatinin 1-2 mg/dL dari normal menandakan penurunan LFG \pm 50% (Guyton & Hall, 2008). LFG adalah kecepatan pembentukan ultrafiltrat oleh glomerulus. Dalam keadaan normal, LFG sekitar 80-120 mL/menit/1,73 m². LFG antara 30-80 mL/menit/1,73 m² menggambarkan adanya gangguan fungsi ginjal dan bila kurang dari 30 mL/menit/1,73 m² menandakan adanya gagal ginjal (Nankivell, 2001). Pada laki-laki dewasa, tingkat konsentrasi serum kreatinin normal adalah 0,8 sampai 1,3 mg/dL, sedangkan pada wanita dewasa nilai konsentrasi serum kreatinin adalah 0,6 sampai 1,0 mg/dL (Rennke, 2007).

b. Metabolisme

Kreatinin dalam urin berasal dari filtrasi glomerulus dan sekresi oleh tubulus proksimal ginjal. Kreatinin yang diekskresi dalam urin terutama berasal dari metabolisme kreatinin dalam otot sehingga jumlah kreatinin dalam urin mencerminkan massa otot tubuh (Levey, 2003; Remer et al. 2002; Henry, 2001). Kreatin terutama ditemukan di jaringan otot (sampai dengan 94%). Kreatin dari otot diambil dari darah karena otot sendiri tidak mampu mensintesis kreatin. Kreatin darah berasal dari makanan dan biosintesis yang melibatkan berbagai organ terutama hati. Proses awal biosintesis kreatin berlangsung di ginjal yang melibatkan asam amino arginin dan glisin. Menurut salah satu penelitian *in vitro*, kreatin secara hampir konstan akan diubah menjadi kreatinin dalam jumlah 1,1% per hari.

Kreatinin yang terbentuk ini kemudian akan berdifusi keluar sel otot untuk kemudian diekskresi dalam urin. Pembentukan kreatinin dari kreatin berlangsung secara konstan dan tidak ada mekanisme reuptake oleh tubuh, sehingga sebagian besar kreatinin yang terbentuk dari otot diekskresi lewat ginjal sehingga ekskresi kreatinin dapat digunakan untuk menggambarkan filtrasi glomerulus walaupun tidak 100% sama dengan ekskresi inulin yang merupakan baku emas pemeriksaan laju filtrasi glomerulus. Meskipun demikian, sebagian (16%) dari kreatinin yang terbentuk dalam otot akan mengalami degradasi dan diubah kembali menjadi kreatin. Sebagian kreatinin juga dibuang lewat jalur intestinal dan mengalami degradasi lebih lanjut oleh kreatininase bakteri usus. Kreatininase bakteri akan mengubah kreatinin menjadi kreatin yang kemudian akan masuk kembali ke darah (*enteric cycling*). Produk degradasi kreatinin lainnya ialah 1-metilhidantoin, sarkosin, urea, metilamin, glioksilat, glikolat, dan metilguanidin (Wyss, 2000).

Metabolisme kreatinin dalam tubuh ini menyebabkan ekskresi kreatinin tidak benar-benar konstan dan mencerminkan filtrasi glomerulus, walaupun pada orang sehat tanpa gangguan fungsi ginjal, besarnya degradasi dan ekskresi ekstrarenal kreatinin ini minimal dan dapat diabaikan (Wyss, 2000).



Gambar 1. Metabolisme kreatinin dalam tubuh
(Modifikasi Wyss, 2000)

c. Faktor yang mempengaruhi kadar kreatinin

Ada beberapa faktor yang mempengaruhi kadar kreatinin dalam darah (berdasarkan Sukandar, 1997) diantaranya adalah :

- 1) Perubahan massa otot.
- 2) Diet kaya daging meningkatkan kadar kreatinin sampai beberapa jam setelah makan.

- 3) Aktifitas fisik yang berlebihan dapat meningkatkan kadar kreatinin darah.
- 4) Obat-obatan seperti sefalosporin, aldacton, aspirin dan co-trimexazole dapat mengganggu sekresi kreatinin sehingga meninggikan kadar kreatinin darah.
- 5) Kenaikan sekresi tubulus dan destruksi kreatinin internal.
- 6) Usia dan jenis kelamin pada orang tua kadar kreatinin lebih tinggi daripada orang muda, serta pada laki-laki kadar kreatinin lebih tinggi daripada wanita.

3. Hemodialisa

a. Definisi

Dialisis didefinisikan sebagai difusi molekul dalam larutan seluruh semipermeabel membran sepanjang gradien konsentrasi elektrokimia (Depnar, 2013). Tujuan utama dari hemodialisis adalah untuk memulihkan lingkungan cairan intraseluler dan ekstraseluler yang merupakan karakteristik dari fungsi ginjal yang normal (Himmelfarb & Ikizler, 2010).

Hemodialisa merupakan suatu cara untuk mengeluarkan produk sisa metabolisme berupa larutan (ureum, kreatinin) dan air yang berada dalam pembuluh darah melalui membran semipermeabel atau yang disebut dengan *Dialyzer* (Thomas, 2003). Sedangkan menurut Price & Wilson (2005) Hemodialisa adalah proses dimana terjadi difusi partikel terlarut (solut) dan air secara pasif melalui satu kompartemen cair yaitu darah

menuju kompartemen cair lainnya yaitu cairan dialisat melewati membran semipermeabel dalam *dialyzer*.

b. Indikasi

Menurut Brian J.G Pereira (2005) bahwa cuci darah dapat dilakukan sementara waktu apabila kerusakan fungsi ginjal bersifat sementara, biasanya sering terjadi pada kasus gagal ginjal akut. Tetapi, pada kasus gagal ginjal kronik dimana kerusakan fungsi ginjal bersifat permanen, maka cuci darah dilakukan seumur hidup pasiennya. Tidak ada klasifikasi seragam pada tahap penyakit gagal ginjal kronik.

Secara umum indikasi dilakukan Hemodialisa pada gagal ginjal kronik (berdasarkan Farida, 2010) adalah:

- 1) LFG kurang dari 15 mL/menit
- 2) Hiperkalemia
- 3) Asidosis
- 4) Kegagalan terapi konservatif
- 5) Kadar ureum lebih dari 200 mg/dL dan kreatinin lebih dari 6 mEq/L
- 6) Kelebihan cairan
- 7) Anuria berkepanjangan lebih dari 5 hari.

c. Adekuasi hemodialisa

Adekuasi hemodialisa merupakan kecukupan dosis hemodialisa yang direkomendasikan untuk mendapatkan hasil yang adekuat pada pasien gagal ginjal yang menjalani hemodialisa (NKF-K/DOQI, 2000).

Untuk mencapai adekuasi hemodialisa, (berdasarkan Septiwi, 2010) maka besarnya dosis yang diberikan harus memperhatikan hal-hal berikut:

1) *Time of Dialysis*

Adalah lama waktu pelaksanaan hemodialisa yang idealnya 10-12 jam per minggu. Bila hemodialisa dilakukan 2 kali/minggu maka lama waktu tiap kali hemodialisa adalah 5-6 jam, sedangkan bila dilakukan 3 kali/minggu maka waktu tiap kali hemodialisa adalah 4-5 jam.

2) *Interdialytic Time*

Adalah waktu interval atau frekuensi pelaksanaan hemodialisa yang berkisar antara 2 kali/minggu atau 3 kali/minggu. Idealnya hemodialisa dilakukan 3 kali/minggu dengan durasi 4-5 jam setiap sesi, akan tetapi di Indonesia dilakukan 2 kali/minggu dengan durasi 4-5 jam.

3) *Quick of Blood (Blood flow)*

Adalah besarnya aliran darah yang dialirkan ke dalam dialiser yang besarnya antara 200-600 ml/menit dengan cara mengaturnya pada mesin dialisis. Pengaturan Q_b 200 ml/menit akan memperoleh bersihan ureum 150 ml/menit, dan peningkatan Q_b sampai 400 ml/menit akan meningkatkan bersihan ureum 200 ml/menit. Kecepatan aliran darah (Q_b) rata-rata adalah 4 kali berat badan pasien, ditingkatkan secara bertahap selama hemodialisis dan dimonitor setiap jam.

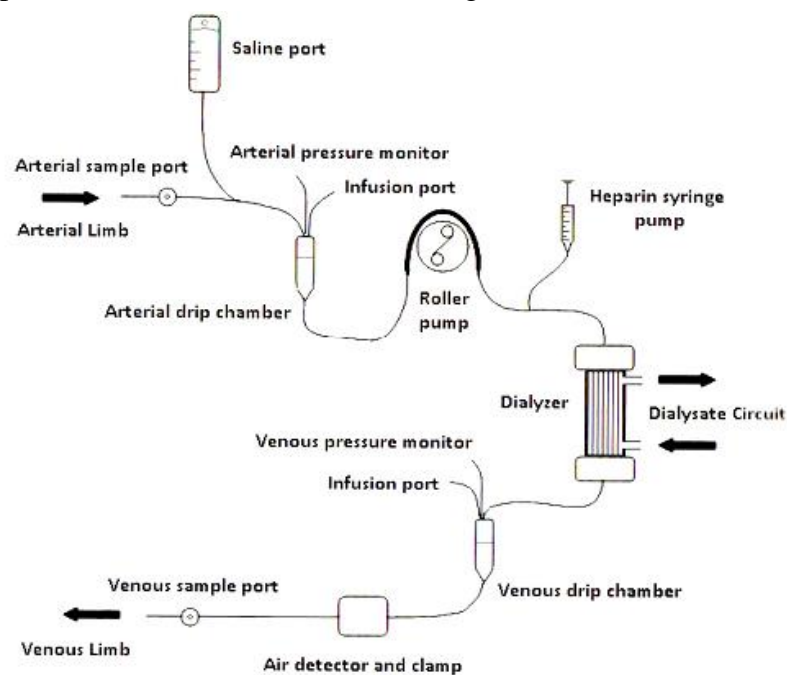
d. Proses hemodialisa

Sebelum Hemodialisa dilakukan pengkajian pradialisi, dilanjutkan dengan menghubungkan pasien dengan mesin Hemodialisa dengan memasang *blood line* dan jarum ke akses vaskuler pasien, yaitu akses untuk jalan keluar darah ke dialiser dan akses masuk darah ke dalam tubuh (Farida, 2010). *Arteri Venous (AV) Fistula* adalah akses vaskuler yang direkomendasikan karena cenderung lebih aman dan juga nyaman bagi pasien (Thomas, 2003)

Setelah *Blood line* dan akses vaskuler terpasang, proses Hemodialisa dimulai. Saat dialisis darah dialirkan ke luar tubuh dan disaring di dalam dialiser (Farida, 2010). Darah mulai mengalir dibantu pompa darah. Infus heparin diletakkan sebelum atau sesudah pompa tergantung peralatan yang digunakan (Hudak & Gallo, 1999). Darah mengalir dari tubuh melalui akses arterial menuju ke dialiser sehingga terjadi pertukaran darah dan zat sisa. Setelah terjadi proses dialisis, darah yang telah bersih ini masuk ke pembuluh balik, selanjutnya beredar di dalam tubuh. Proses dialisis (pemurnian) darah terjadi dalam dialiser (Daurgirdas et al., 2007).

Prinsip kerja hemodialisis adalah komposisi solute (bahan terlarut) suatu larutan (kompartemen darah) akan berubah dengan cara memaparkan larutan ini dengan larutan lain (kompartemen dialisat) melalui membran semipermeabel (dialiser). Perpindahan solute melewati membran disebut sebagai osmosis. Perpindahan ini terjadi melalui mekanisme difusi dan ultrafiltrasi. Difusi adalah perpindahan solute terjadi

akibat gerakan molekulnya secara acak, ultrafiltrasi adalah perpindahan molekul terjadi secara konveksi, artinya solute berukuran kecil yang larut dalam air ikut berpindah secara bebas bersama molekul air melewati porus membran. Perpindahan ini disebabkan oleh mekanisme hidrostatis, akibat perbedaan tekanan air (transmembrane pressure) atau mekanisme osmotik akibat perbedaan konsentrasi larutan (Daurgirdas et al., 2007).



Gambar 2. Skema mekanisme kerja hemodialisa
(Bieber dan Himmelfarb, 2013)

e. Komplikasi Hemodialisa

1) Komplikasi akut

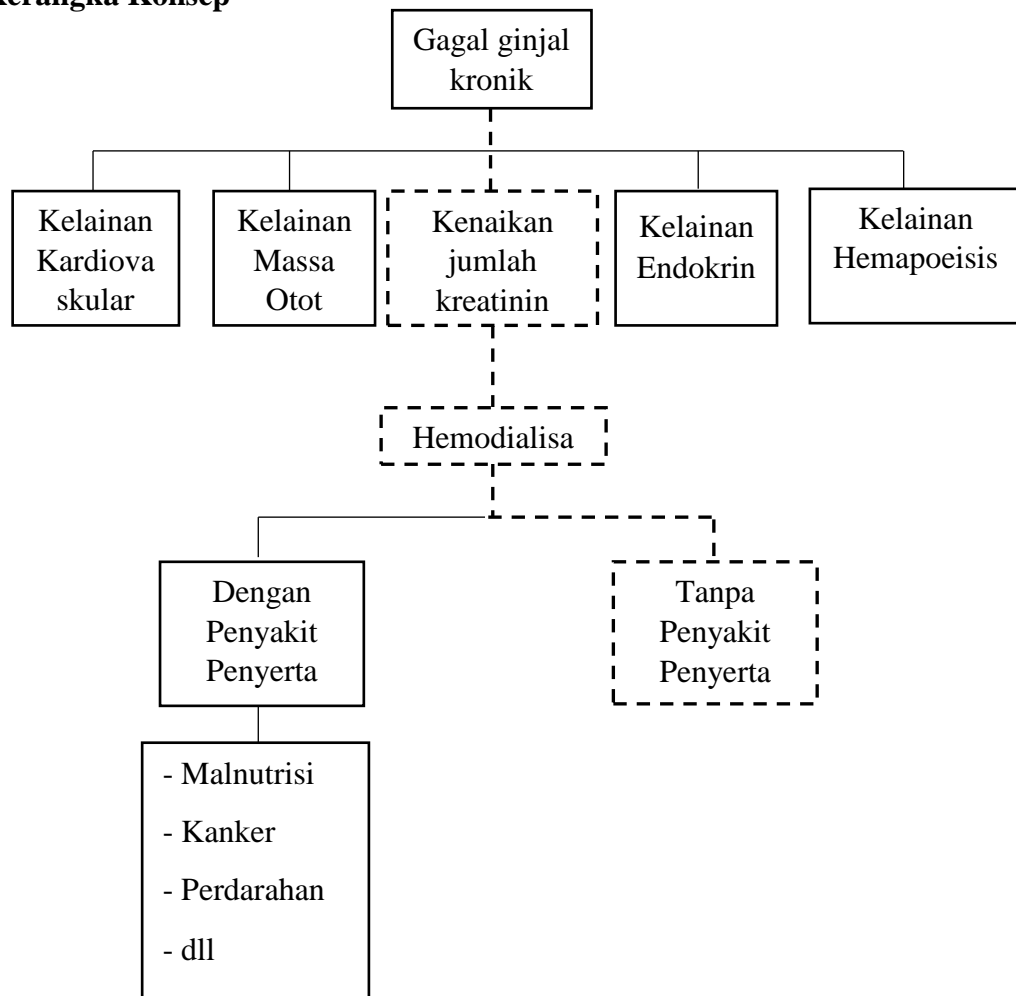
Komplikasi akut adalah komplikasi yang terjadi selama hemodialisis berlangsung. Komplikasi yang sering terjadi adalah: hipotensi, kram otot, mual muntah, sakit kepala, sakit dada, sakit

punggung, gatal, demam, dan menggigil (Daugirdas et al.,2007; Bieber dan Himmelfarb, 2013). Komplikasi yang cukup sering terjadi adalah gangguan hemodinamik, baik hipotensi maupun hipertensi saat HD atau HID. Komplikasi yang jarang terjadi adalah sindrom disequilibrium, reaksi dialiser, aritmia, tamponade jantung, perdarahan intrakranial, kejang, hemolisis, emboli udara, neutropenia, aktivasi komplemen, hipoksemia (Daugirdas et al.,2007).

2) Komplikasi kronik

Adalah komplikasi yang terjadi pada pasien dengan hemodialisis kronik. Komplikasi kronik yang sering terjadi adalah: Penyakit jantung, Malnutrisi, Hipertensi / *volume excess*, Anemia, *Renal osteodystrophy*, *Neurophaty*, Disfungsi reproduksi, Komplikasi pada akses gangguan perdarahan, Infeksi, Amiloidosis, *Acquired cystic kidney disease* (Bieber dan Himmelfarb, 2013).

B. Kerangka Konsep



Keterangan:

⎓ : yang diteliti

▭ : tidak diteliti

C. Hipotesis

Terdapat perbedaan kadar kreatinin darah antara Hemodialisa 2 x per minggu dengan 3 x per minggu pada pasien gagal ginjal kronik.