

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka.

1. Gagal Ginjal Kronik Terminal (GGKT)

a. Definisi Gagal Ginjal Kronik Terminal (*End Stage Renal Disease*)

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 fungsi ginjal secara tiba-tiba. Para nefrolog menyetujui definisi gagal ginjal akut sebagai peningkatan konsentrasi serum kreatinin sebesar 0,5 mg/dL/hari dan peningkatan pada kadar urea nitrogen darah (*BUN*) sebesar 10 mg/dL/hari dalam beberapa hari (Humes, 2000).

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 and 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 diakibatkan oleh hilangnya fungsi

b. Patogenesis Gagal Ginjal Kronik Terminal (*End Stage Renal Disease*)

Penurunan fungsi ginjal secara progresif ditandai dengan atrofi tubular, glomerulosklerosis, fibrosis tubulointerstisial, infiltrat sel mononuklear dan sklerosis vaskular. Hal tersebut mengakibatkan kerusakan nefron yang menyebabkan ginjal tidak bisa bekerja sebagaimana mestinya (Copstead and 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 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, hiperglikemia, dan dislipidemia (Suwitra, 2009).

Terjadinya gangguan filtrasi ginjal, mengakibatkan penurunan jumlah urin yang dikeluarkan, urin berwarna lebih tua, adanya darah dalam urin, anemia, peningkatan kadar kreatinin dan ureum darah yang kadang-kadang membutuhkan hemodialisis. Peningkatan kadar ureum darah mengakibatkan anoreksia dan gangguan yang kompleks dalam metabolisme protein, sehingga bisa mengakibatkan malnutrisi. Pemakaian protein dari otot menyebabkan rasa lemah dan malas beraktivitas yang semakin menyebabkan kehilangan massa otot. Anemia terjadi karena defisiensi eritropoetin, selain itu juga diakibatkan oleh masa hidup sel darah merah yang menjadi lebih pendek akibat dari uremia (Folkert, 2010; Davey, 2006). Anemia merupakan penyebab penting dari hipertrofi ventrikel kiri dan gagal jantung kongestif pada pasien gagal ginjal kronik terminal (Iseki, 2007). Adanya anemia dan rendahnya hematokrit pada GGKT, terutama akibat dari defisiensi eritropoetin, merupakan salah satu parameter klinis untuk progresifitas GGKT dan secara epidemiologi terbukti berhubungan dengan klirens kreatinin (Kazori and Ross, 2009; Spinowitz, 2008; Ho *et al.*, 2007; Go *et al.*, 2006). Hipertensi cukup sering terjadi dan terkadang cukup berat sehingga menyebabkan ensefalopati. Penyakit kardiovaskuler prematur terutama penyakit arteri koronaria merupakan penyebab tingginya

kematian pada penderita gagal ginjal kronik. Hal ini disebabkan oleh dislipidemia (yang sering ditemukan pada gagal ginjal kronis), hipertensi, anemia kronis, gangguan metabolisme kalsium, dan aktivitas renin angiotensin (Davey, 2006). Asidosis metabolik diakibatkan karena tubulus tidak bisa mengekskresikan ion hidrogen (H^+) yang normalnya H^+ dieksresikan bersama amonia ke dalam urin (Broscious and Castagnola, 2006).

Kegagalan filtrasi menjadikan ureum tidak dapat dibuang dalam urin dan masih bertahan dalam serum. Hiperurisemia terbukti dapat memicu munculnya stres oksidatif yang bersifat destruktif dan membangkitkan reaksi inflamasi pada penderita GGKT (Alhamdani, 2005; Kaysen, 2001).

c. Kreatinin

Kreatin disintesis di dalam hati dari metionin, glisin dan arginin. Di dalam otot, kreatin difosforilasi menjadi fosforilkreatin yang merupakan simpanan energi penting untuk sintesis ATP. ATP yang terbentuk dari proses glikolisis dan fosforilasi oksidatif bereaksi dengan kreatin untuk membentuk ADP dan sejumlah fosforilkreatin. Pada saat otot berkontraksi, reaksi ini berbalik untuk mempertahankan pasokan ATP yang merupakan energi siap pakai. Kreatin di dalam urin dibentuk dari fosforil-kreatin. Kecepatan ekskresi kreatinin relatif konstan dari hari ke hari sehingga kadarnya di dalam urin digunakan untuk pengukuran LFG. Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) kurang dari

60 mL/ menit/ 1,73 m² merupakan kondisi GGK (Ganong, 2008; Hidayati, 2011)

Kreatinin dihasilkan tubuh dari metabolisme kreatin dan fosforilkreatin yang berasal dari pembongkaran masa otot. Jaringan otot secara konstan dibongkar dan dibentuk di dalam tubuh. Untuk menjaga kadar kreatinin serum maka tubuh menjaga keseimbangan antara hasil metabolisme dan ekskresi kreatinin sehingga ginjal secara aktif mengekskresikan kreatinin melalui tubulus proksimal. Jika terdapat gangguan pada fungsi ginjal, maka kreatinin yang dibuang melalui urin akan menurun, menyebabkan kadar kreatinin serum meningkat. Oleh sebab itu kadar kreatinin serum digunakan untuk mengetahui fungsi ginjal (Johnson, 2003).

d. Asam Urat

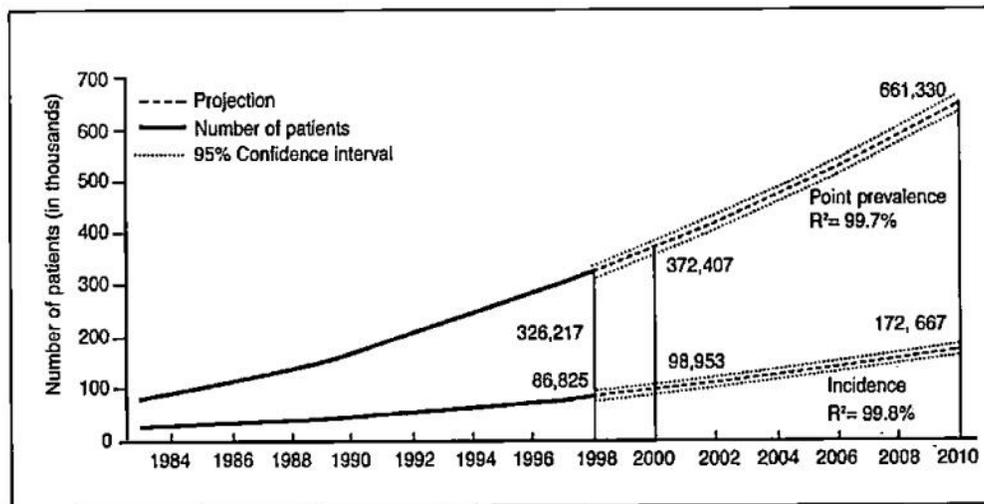
Asam urat dibentuk dari pemecahan purin dan sintesis langsung dari 5-fosforibosil pirofosfat (5-PRPP) dan glutamin. Kadar asam urat serum pada manusia adalah sekitar 4 mg/dL (0,24 mmol/L). Kondisi kadar asam urat serum tinggi bisa disebabkan oleh tingginya produksi atau menurunnya ekskresi (Ganong, 2008). Penurunan fungsi filtrasi glomerulus, ekskresi tubular atau peningkatan reabsorpsi akan menyebabkan asam urat serum meningkat. Peningkatan asam urat serum telah digunakan untuk memprediksi berkembangnya insufisiensi ginjal pada orang dengan fungsi ginjal normal (Hayden

Melalui mekanismenya menyebabkan hipertensi, hiperurisemia (peningkatan asam urat serum) telah terbukti sebagai faktor resiko independen terhadap terjadinya GJK (Obermayr *et al*, 2008). Hiperurisemia menyebabkan inhibisi nitrit oksida endotel menyebabkan disfungsi endotel. Asam urat juga menghambat nitrit oksida di makula densa ginjal sehingga mengaktifasi sistem renin-angiotensin di ginjal sehingga menstimulus terjadinya hipertensi. Efek langsung asam urat pada sel endotel dan sel otot polos vaskular menyebabkan penyempitan lumen, di ginjal kondisi ini akan menginduksi hipoperfusi di ginjal (Cirillo *et al*, 2006)

e. Epidemiologi Gagal Ginjal Kronik Terminal

Gagal ginjal kronik merupakan penyakit kronik yang menjadi salah satu permasalahan utama kesehatan di masyarakat (Schoolwerth *et al.*, 2006). Di seluruh dunia diperkirakan lebih dari 1,1 juta pasien dengan penyakit gagal ginjal kronik terminal atau *End stage Renal disease* (ESRD) yang saat ini membutuhkan dialisis pemeliharaan dan jumlah ini meningkat sebesar 7 % setiap tahunnya (Mahon, 2006). 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 kronik terminal (GGKT) di Amerika tampak pada Gambar 1.



Gambar 1. Kecenderungan peningkatan prevalensi dan insidensi gagal ginjal kronik dan GGKT di Amerika (Gilberston *et al.*, 2005).

Di Amerika terjadi kenaikan tajam penderita gagal ginjal kronik dan gagal ginjal kronik terminal, kasus baru gagal ginjal kronik terminal pada tahun 1978 kurang lebih sebesar 14.500 sedangkan pada tahun 2002 naik menjadi 100.359. Kasus baru ESDR pada tahun 2004 di Amerika serikat sebesar 104.000, naik 1,5% dari tahun 2003 sedangkan penderita yang mendapatkan dialisis sebanyak 336.000 atau naik sebesar 3-4 % dari tahun 2003. Pada tahun 2004 di Amerika serikat prevalensi penderita yang mendapatkan transplantasi ginjal sebanyak lebih dari 136.000 atau naik 5-9 % dari tahun 2003. Pada tahun 2006 jumlah penderita gagal ginjal kronik di Amerika adalah sebanyak 19,2 juta atau 11% dari populasi dewasa sedangkan yang mengalami gagal ginjal kronik terminal adalah sebesar 0,22%

populasi. Rata-rata umur insidensi penderita *ESRD* di Amerika adalah 64,6 tahun. Di Amerika angka kejadian *ESRD* pada kaum laki-laki lebih tinggi dibandingkan pada wanita (Schoolwerth *et al.*, 2006).

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. Dengan jumlah penduduk Indonesia sebesar 220 juta, berarti di Indonesia diperkirakan terjadi penambahan penderita baru GGKT tiap tahun sebesar antara 2000 – 4000 penderita (Bakri, 2005). Besarnya insidensi dan prevalensi gagal ginjal kronik dan *ESRD* di Yogyakarta sampai saat ini juga belum diketahui .

2. Perokok

a. Definisi dan Epidemiologi

Menurut WHO, perokok adalah mereka yang merokok setiap hari selama 6 bulan selama hidupnya dan masih merokok pada saat survey dilakukan (Hidayati, 2006). 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 faktor resiko nefropati dan mempercepat progresi gagal ginjal. Pada pasien hipertensi, merokok meningkatkan resiko albuminuria serta menurunkan fungsi ginjal (Ejerblad, 2004).

b. 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 *et al.*, 2000).

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. Dengan demikian, kegiatan merokok akan menginduksi fungsi abnormal pada vascular ginjal dan hal ini dilengkapi dengan observasi pada keabnormalan dari vascular intrarenal pada perokok. Kerusakan sel endothelial berperan penting dalam terjadinya kerusakan ginjal (Orth *et al.*, 2007; Orth *et al.*, 2000).

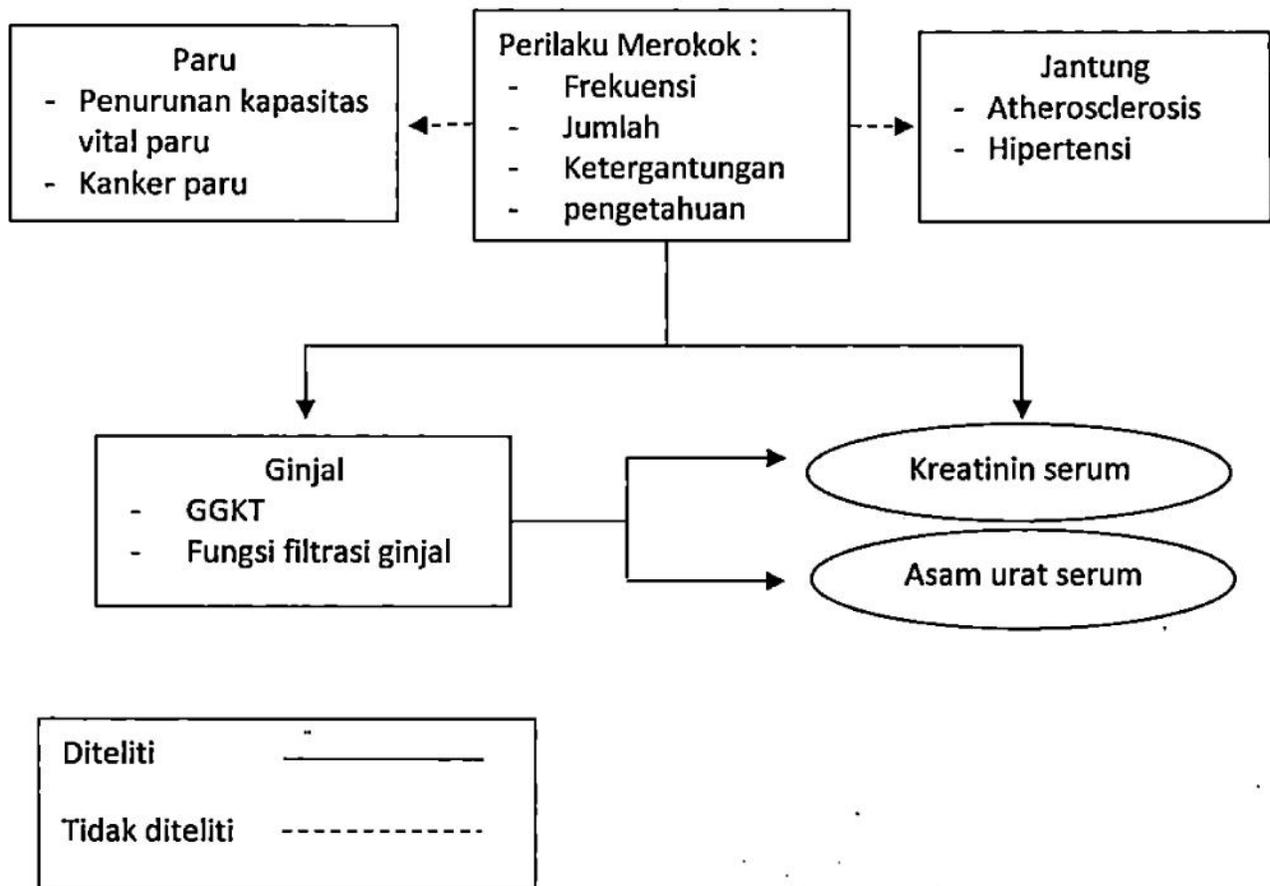
Hasil penelitian di RPMY menunjukkan bahwa ada hubungan yang bermakna antara aktivitas merokok dengan kualitas hidup penderita gagal ginjal terminal (GGKT) yang menjalani hemodialisis di RPMY. Dari penelitian ini kebiasaan merokok belum merupakan determinan kualitas hidup penderita GGKT RPMY (Hidayati, T., 2009). Hasil penelitian ini berbeda dengan data-data yang ditunjukkan penelitian sebelumnya. Dari penelitian – penelitian sebelumnya dibuktikan bahwa kebiasaan merokok tidak saja menjadi faktor risiko terjadinya GGKT tetapi juga merupakan faktor pemberat dan memperjelek prognosis serta menurunkan kualitas hidup penderita (Orth and Helan, 2007; Baggio *et al.*, 2002; Orth *et al.*, 2000; Ejerblad *et al.*, 2004)

Pada penelitian *cross sectional* yang melibatkan 7476 sampel non diabetik menunjukkan bahwa rerata ekskresi albumin pada kelompok perokok lebih tinggi dari pada yang bukan perokok, meningkatkan risiko mengalami mikroalbuminuria dan penurunan

GFR. Perokok dengan jumlah lebih dari 20 batang/hari akan memiliki risiko gangguan fungsi ginjal yang lebih tinggi dibandingkan yang jumlah rokoknya kurang dari 20 batang/hari (Sietsma, 2000). Merokok juga menurunkan kemampuan membersihkan kliren kreatinin endogen baik pada pasien dengan DM, DM tipe I maupun DM tipe II, maupun pasien tanpa DM (Baggio *et al.*, 2002; Orth *et al.*,

B. Kerangka Konsep

Kerangka konsep dalam penelitian ini adalah:



Gambar 2. Skema kerangka konseptual penelitian.

C. Hipotesis

1. Terdapat hubungan antara perilaku merokok dengan kadar kreatinin darah.
2. Terdapat hubungan antara perilaku merokok dengan kadar asam urat