

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Gagal Ginjal Kronis (GGK)

1. Definisi

The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) of the National Kidney Foundation (NKF) mendefinisikan penyakit 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 sklerosis yang ireversibel dan hilangnya nefron menyebabkan penurunan LFG secara progresif (Arora, 2010). Gagal ginjal kronik bermanifestasi sebagai kelainan patologis atau kerusakan ginjal, termasuk keseimbangan komposisi zat di darah dan urin (Suhardjono, et al. 2001).

2. Klasifikasi Penyakit Ginjal Kronis

The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) of the National Kidney Foundation (NKF) pada februari 2003, mengklasifikasikan gagal ginjal kronis menjadi 5 derajat :

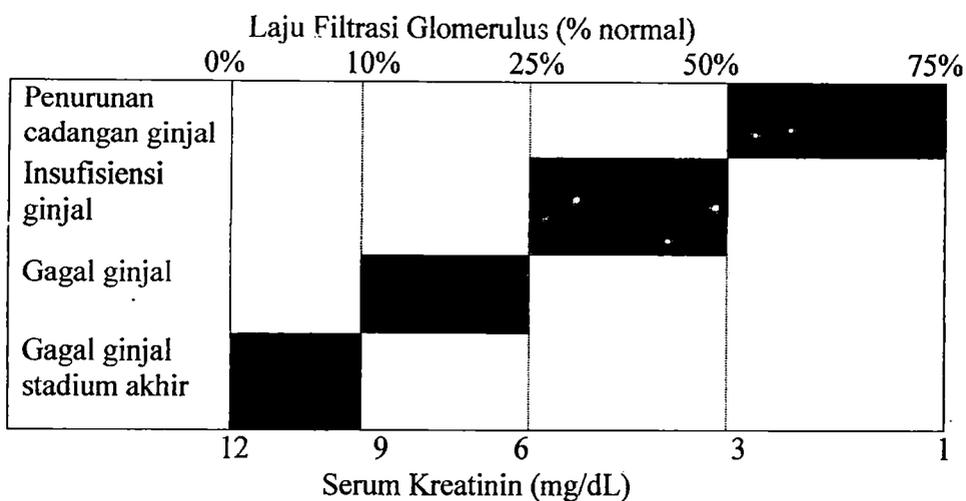
Table 1. Klasifikasi Derajat Gagal Ginjal Kronik

Derajat	Penjelasan	LFG (ml/mnt/1,73m ² π)
1	Kerusakan ginjal dengan LFG normal atau ↑	≥ 90
2	Kerusakan ginjal dengan LFG ↓ ringan	60 – 89
3	Kerusakan ginjal dengan LFG ↓ sedang	30 – 59
4	Kerusakan ginjal dengan LFG ↓ berat	15 – 29
5	Gagal ginjal	< 15 atau dialisis

Perjalanan klinis umum gagal ginjal progresif dapat dibagi menjadi 3 stadium, yaitu :

- a. Stadium pertama (penurunan cadangan ginjal). Selama stadium ini kreatinin serum dan kadar BUN normal, dan pasien asimtomatik.
- b. Stadium kedua (insufisiensi ginjal), terjadi bila lebih dari 75 % jaringan yang berfungsi telah rusak (LFG besarnya 25 % dari normal). Pada stadium ini kadar serum kreatinin dan kadar BUN mulai meningkat melebihi normal.
- c. Stadium ketiga dan stadium akhir gagal ginjal progresif disebut penyakit ginjal stadium akhir atau uremia. Penyakit ginjal stadium akhir terjadi apabila sekitar 90% dari massa nefron rusak (Wilson, 2006).

Table 2. Perjalanan Klinis Gagal Ginjal Kronik



Sumber: Lewandrowski, 2002

3. Etiologi

Dari data yang sampai saat ini dapat dikumpulkan oleh *Indonesian Renal*

di Indonesia sebagai berikut glomerulonefritis (25%), diabetes melitus (23%), hipertensi (20%), dan ginjal polikistik (10%) (Roesli, 2008).

a. Glomerulonefritis

Glomerulonefritis kronis bermula dengan akumulasi kompleks antigen antibodi yang mengendap di membran glomerulus. Akibat akumulasi antigen antibodi pada membran glomerulus menyebabkan terjadinya inflamasi, penebalan membran progresif dan akhirnya invasi jaringan fibrosa pada glomerulus. Pada stadium lanjut penyakit ini, filtrasi glomerulus sangat berkurang akibat penurunan jumlah kapiler penyaring dan penebalan membran glomerulus. Akhirnya banyak glomeruli yang digantikan oleh jaringan fibrosa sehingga tidak dapat menyaring cairan. Meskipun lesi terutama ditemukan pada glomerulus, tetapi seluruh nefron pada akhirnya akan mengalami kerusakan, sehingga terjadi gagal ginjal kronis (Guyton & Hall, 2008).

b. Diabetes Melitus (DM)

Diabetes melitus yang menyerang struktur dan fungsi ginjal dalam berbagai bentuk disebut nefropati diabetikum. Kelainan yang terjadi pada ginjal penderita DM dimulai dengan adanya mikroalbuminuria, dan kemudian berkembang menjadi proteinuria secara klinis, berlanjut dengan penurunan fungsi laju filtrasi glomerulus dan berakhir dengan keadaan gagal ginjal (Suwitra, 2006).

c. Hipertensi

Hipertensi yang berlangsung lama dapat mengakibatkan perubahan struktur arterioli di seluruh tubuh, ditandai dengan fibrosis dan hialinisasi (sklerosis dinding pembuluh darah). Pada ginjal, arteriosklerosis ginjal dapat terjadi akibat hipertensi lama yang menyebabkan nefrosklerosis benigna. Gangguan ini merupakan akibat langsung iskemia karena penyempitan lumen pembuluh darah renal. Penyumbatan arteria dan arterioli renal akan menyebabkan kerusakan glomerulus dan atrofi tubulus sehingga seluruh nefron rusak (Wilson, 2006).

d. Ginjal polikistik

Penyakit ginjal polikistik merupakan gangguan hereditas yang terutama mengenai tubulus ginjal dan berakhir pada gagal ginjal dan ditandai dengan adanya kista-kista multipel bilateral, yang lambat laun mengganggu dan menghancurkan parenkim ginjal normal akibat penekanan (Wilson, 2006).

4. Patofisiologi

Sekitar satu juta nefron terdapat di setiap ginjal, setiap nefron tersebut berperan dalam LFG. Pada GJK dengan sebab apapun terjadi kerusakan nefron yang progresif (Arora, 2010). Di awal perjalanan GJK, keseimbangan cairan, garam dan zat-zat sisa tergantung pada bagian ginjal yang masih sehat sampai fungsi ginjal turun kurang 25% dari normal. Manifestasi klinis GJK mungkin masih minimal karena nefron-

(Sja'bani, 2003). Nefron yang tersisa akan beradaptasi dengan meningkatkan kecepatan filtrasi (hiperfiltrasi), reabsorpsi, dan sekresinya serta mengalami hipertrofi. Proses adaptasi ini berlangsung singkat, akhirnya diikuti proses maladaptasi berupa sklerosis nefron yang masih tersisa. Adanya kerusakan nefron yang progresif ini ditandai dengan peningkatan kadar urea dan serum kreatinin (Suwitra, 2006).

Ureum dan kreatinin mulai menunjukkan peningkatan signifikan dalam plasma jika LFG sudah berkurang sebesar 50%, dengan kata lain ketika sudah terjadi gagal ginjal, jumlah kreatinin dalam plasma akan meningkat dua kali lipat dan terjadi penurunan LFG sebesar 50% (Arora, 2010).

5. Gejala Klinis dan Komplikasi

Gejala klinis gagal ginjal kronis, yaitu:

- a. Pada LFG sebesar 60% pasien belum merasakan keluhan (asintomatik), tapi sudah terjadi peningkatan kadar urea dan kreatinin serum.
- b. LFG sebesar 30%, pasien mulai menunjukkan keluhan seperti nokturia, badan lemah, mual, nafsu makan kurang, dan berat badan turun.
- c. LFG dibawah 30%, pasien memperlihatkan gejala dan tanda uremia yang nyata seperti anemia, peningkatan tekanan darah, gangguan

sebagainya. Pada nilai LFG ini pasien juga mudah terkena infeksi seperti infeksi saluran kemih, nafas maupun cerna.

d. LFG di bawah 15% akan terjadi gejala dan komplikasi yang lebih serius sehingga pasien harus melakukan terapi pengganti ginjal antara lain dialisis atau transplantasi ginjal (Suwitra, 2006).

Komplikasi gagal ginjal kronis, yaitu (a) anemia yang terjadi karena ginjal tidak adekuat untuk memproduksi eritropoietin, (b) hipertensi disebabkan oleh retensi natrium dan air, (c) dehidrasi karena kehilangan fungsi tubulus sehingga ginjal mengeksresikan urin yang sangat encer, (d) gangguan neurologis dan psikiatri seperti, kelelahan, kehilangan kesadaran, dan bahkan koma, seringkali dengan tanda iritasi neurologis yang mencakup tremor, agitasi, dan lain sebagainya (O'Callaghan, 2009).

6. Natrium

Natrium adalah kation ekstraselular utama dan perubahan konsentrasi natrium menyebabkan pergerakan air secara osmotik ke dalam dan ke luar sel (Brown, 2006). Ion natrium difiltrasi secara bebas di glomerulus, sehingga konsentrasi ion natrium yang difiltrasi sama dengan konsentrasinya dalam darah (135-145 mmol/L). Ginjal mereabsorpsi sejumlah besar natrium di tubulus proksimal dan ansa henle. Sebagian kecil yang tersisa direabsorpsi di tubulus distal dan duktus kolektivus untuk mempertahankan keseimbangan natrium. (O'Callaghan, 2009).

Hampir seluruh natrium yang dikonsumsi akan diabsorpsi, terutama di

dapat menyebabkan perubahan pada jumlah natrium dan air dalam tubuh sehingga dapat menyebabkan terjadinya peningkatan kadar natrium yang disebut hipernatremia maupun sebaliknya hiponatremia. Dimana hipernatremia ini dapat terjadi jika kadar natrium dalam serum >145 mmol/L sedangkan hiponatremia <135 mmol/L (Wilson, 2006). Perubahan kadar natrium dalam serum dapat dipengaruhi oleh asupan sodium dalam makanan, minuman, obat-obatan terutama obat diuretik serta adanya penyakit metabolisme seperti diabetes mellitus dan diabetes insipidus.

Hipernatremia biasanya disebabkan oleh defisiensi air dalam tubuh relatif terhadap natrium, seperti pada diabetes insipidus. Sebagian besar hipernatremia berawal dari kehilangan air yang tidak tergantikan, sehingga volume tubuh biasanya rendah. Oleh karena itu, untuk menyeimbangkannya kembali timbullah rasa haus. Hipernatremia ini juga dapat terjadi jika mekanisme pemekatan urin tidak maksimal sehingga urin terencerkan dengan jumlah natrium yang sedikit. Hal ini terjadi pada diabetes insipidus dan penggunaan obat diuretik (O'Callaghan, 2009). Jika terjadi kelebihan natrium 90-99% dari yang dikonsumsi, maka sebagian natrium akan dikeluarkan melalui urine (Almatsier, 2002). Dengan kata lain, apabila asupan natrium berlebih akan menyebabkan konsentrasi natrium dalam cairan ekstraseluler meningkat. Untuk menormalkannya, cairan intraseluler ditarik ke luar sehingga volume

meningkat yang berdampak kepada timbulnya hipertensi (Lewandrowski, 2002).

Pada hiponatremia dapat disebabkan adanya osmolit lain yang berlebihan dalam serum misalnya kelebihan glukosa yang dapat memicu turunnya natrium serum untuk mempertahankan osmolalitas normal misalnya pada Diabetes Melitus. Hiponatremia dapat menyebabkan edema otak karena air dapat memasuki sel otak secara osmosis, selain itu manifestasi klinis awal biasanya bersifat mendepresi fungsi, misalnya letargi, kebingungan, agitasi, kram otot, mual, penurunan refleks tendon, bahkan dapat terjadi kejang dan koma, terutama bila kadar natrium berada dibawah 120 mmol/L (O'Callaghan, 2009). Oleh karena itu, apabila jumlah natrium tubuh berubah, sistem osmoregulator akan menyesuaikan keseimbangan air dan juga volume tubuh untuk mempertahankan osmolalitas agar tetap normal sehingga perubahan jumlah natrium serum dapat mempengaruhi volume cairan tubuh yang dapat berakibat terhadap perubahan tekanan darah juga.

Otoregulasi penting karena pergeseran LGF yang tidak normal, dapat menyebabkan ketidakseimbangan cairan, elektrolit, dan zat-zat sisa yang dapat membahayakan tubuh. Jumlah cairan yang dapat diekskresikan dalam urine secara otomatis meningkat apabila LGF meningkat. Penderita GGK dengan LGF rata-rata 34 ml/menit/1,73 m², hanya mampu mengekskresikan setengah dari jumlah normal natrium. Hal ini

natrium yang tiba-tiba adalah buruk dan dapat menimbulkan volume ekstraseluler meningkat dengan segala akibatnya dimana secara klinis akan dijumpai peningkatan tekanan vena sentral, edema perifer yang menunjukkan natrium tubuh yang tinggi dan peningkatan volume cairan tubuh lebih dari 10% (Sheerwood, 2001).

Pengaturan keseimbangan cairan dan elektrolit pada tahap GGK sulit dilakukan karena fungsi sejumlah nefron sudah menurun, maka mengakibatkan sisa metabolisme tubuh dalam darah menumpuk atau meningkat sehingga kemampuan ginjal mengatur volume dan komposisi cairan serta elektrolit terganggu (Koide, 1997).

B. Hipertensi

1. Definisi

Hipertensi adalah suatu keadaan tekanan darah yang meningkat di atas normal dalam waktu lama. Tekanan darah biasanya ditentukan oleh curah jantung, resistensi vaskular sistemik, dan volume sirkulasi. Resistensi vaskular ditentukan oleh vasokonstriksi arteriol dan volume sirkulasi ditentukan dari pengaturan natrium oleh ginjal. Selain itu, hipertensi juga dapat didefinisikan sebagai tekanan darah sistolik dan diastolik di atas 120/80 mmHg. Tekanan sistolik yaitu saat ventrikel jantung berkontraksi atau menguncup, dan tekanan diastolik yaitu tekanan saat ventrikel jantung relaksasi atau mengembang (Martuti, 2009).

2. Klasifikasi

A. Hipertensi primer atau esensial

Hipertensi primer adalah hipertensi yang penyebabnya tidak dapat diidentifikasi. Hipertensi ini ditandai oleh peningkatan resistensi perifer yang disebabkan oleh dua mekanisme yang bisa terjadi bersamaan. Pertama, hipertensi tinggi rennin atau resisten natrium merupakan hipertensi dengan kadar renin sangat tinggi akibat jumlah natrium yang sudah ada dalam tubuh pasien. Hal ini menyebabkan pelepasan angiotensin II yang menyebabkan vasokonstriksi, sekresi aldosteron, dan retensi natrium (Mansjoer, 2001).

B. Hipertensi sekunder

Hipertensi sekunder merupakan hipertensi yang penyebabnya dapat diidentifikasi (Mansjoer, 2001).

Menurut *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*, tekanan darah orang dewasa digolongkan sebagai berikut :

Table 3. Klasifikasi Tekanan Darah Menurut JNC 7

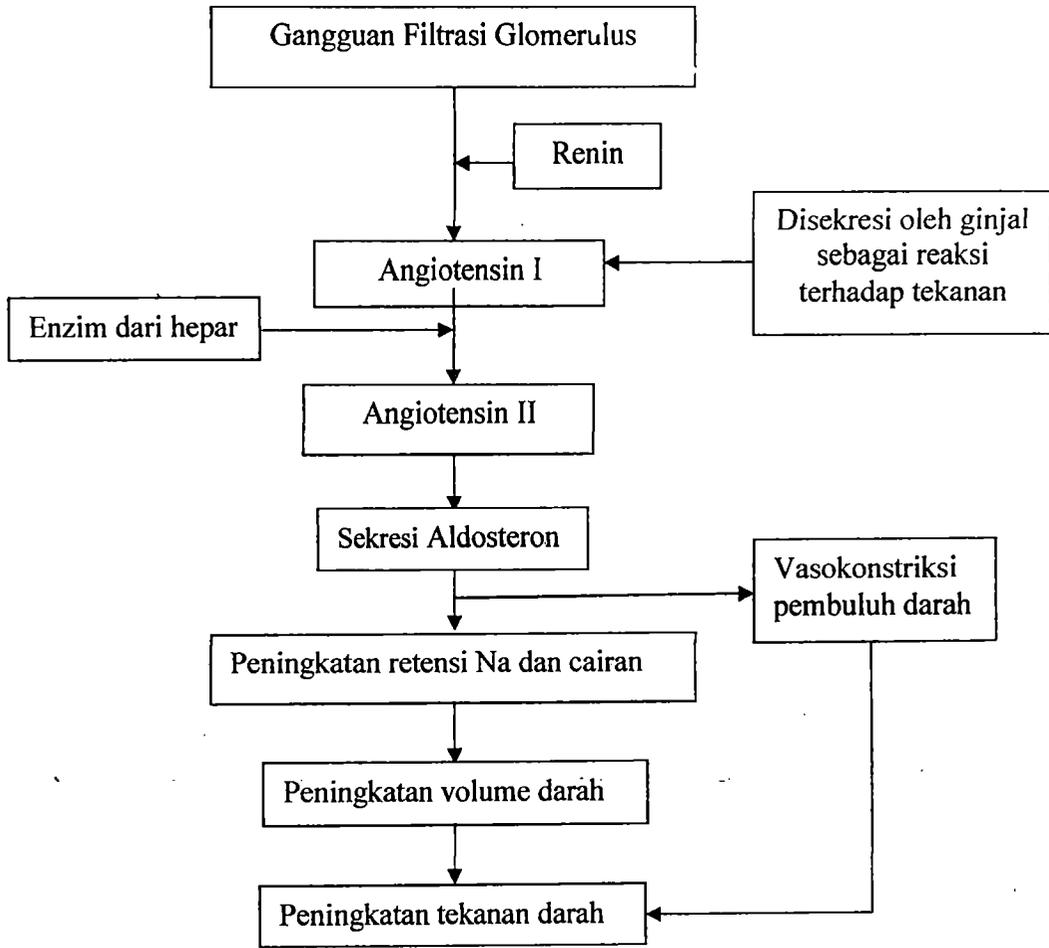
Klasifikasi Tekanan Darah	Tekanan Darah Sistolik (mmHg)		Tekanan Darah Diastolik (mmHg)
Normal	<120	dan	<80
Prehipertensi	120 - 139	atau	80 - 89
Hipertensi Derajat 1	140 - 159	atau	90 - 99
Hipertensi Derajat 2	> 160	atau	≥ 100

3. Patofisiologi Hipertensi

Mekanisme terjadinya hipertensi tidak dapat dijelaskan dengan satu penyebab yang spesifik, melainkan sebagai akibat interaksi dinamis antara faktor genetik, lingkungan serta faktor lainnya. Salah satu mekanisme terjadinya hipertensi adalah melalui terbentuknya angiotensin II dari angiotensin I oleh *Angiotensin converting enzim (ACE)*. Darah mengandung angiotensinogen yang diproduksi oleh hati. Selanjutnya oleh hormon renin, angiotensinogen akan diubah menjadi angiotensin I. Angiotensin I diubah menjadi angiotensin II oleh ACE yang terdapat di paru-paru.

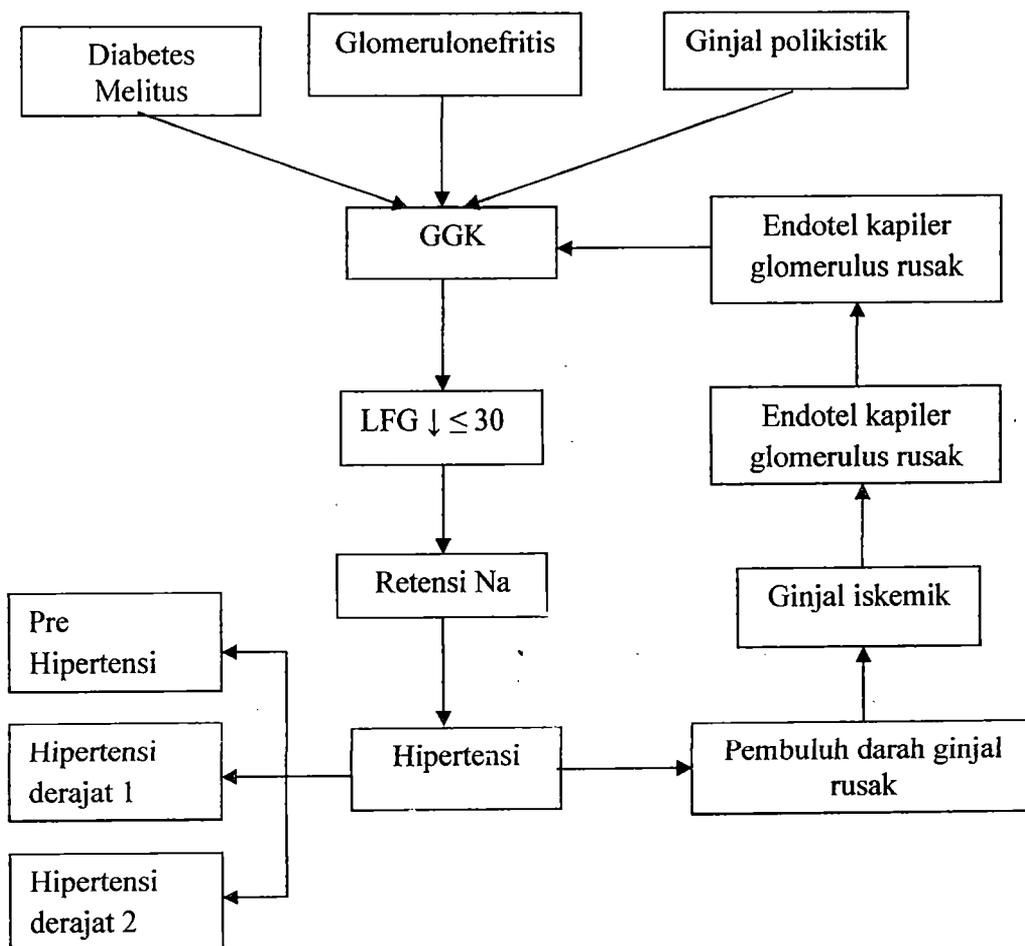
Angiotensin II mempunyai peranan kuat dalam menaikkan tekanan darah melalui dua cara. Pertama adalah dengan meningkatkan sekresi hormon antidiuretik (ADH) dan rasa haus. ADH ini diproduksi di hipotalamus (kelenjar *pituitary*) dan bekerja pada ginjal untuk mengatur osmolalitas dan volume urin. Dengan meningkatnya ADH, maka urin yang diekskresikan dari tubuh sangat sedikit, sehingga menjadi pekat dan osmolalitasnya tinggi. Untuk mengencerkannya, volume cairan ekstraseluler akan ditingkatkan dengan cara menarik cairan dari bagian interseluler. Akhirnya, volume darah meningkat maka tekanan darah juga meningkat. Cara yang kedua yaitu menstimulasi sekresi aldosteron dari korteks adrenal. Aldosteron merupakan hormon steroid yang memiliki peranan penting pada ginjal. Hormon ini berfungsi untuk mengatur volume

tekanan darah, dan seterusnya sampai menimbulkan penyakit ginjal stadium akhir. Hipertensi yang berlangsung lama dapat menyebabkan perubahan-perubahan struktur pembuluh darah ginjal, ditandai dengan fibrosis dan sklerosis dinding pembuluh darah ginjal (Wilson, 2006). Sebaliknya lesi ginjal yang menurunkan kemampuan ginjal untuk mensekresikan natrium dan air mempermudah timbulnya hipertensi. Karenanya, lesi-lesi ginjal menurunkan LFG atau meningkatkan reabsorpsi tubulus biasanya



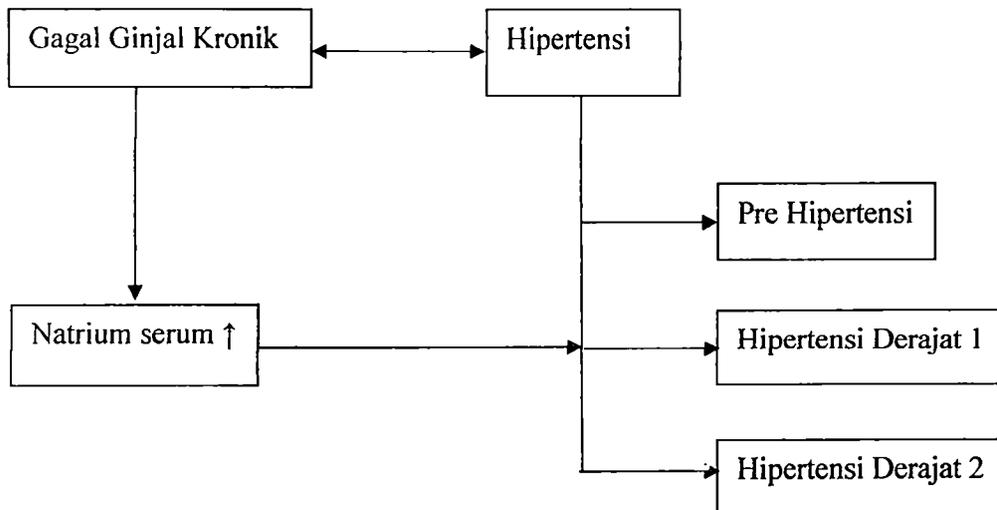
Gambar 1. Skema mekanisme Renin-Angiotensin Aldosteron dalam

D. Kerangka Teori



Gambar 2. Kerangka Teori

E. Kerangka Konsep



Gambar 3. Kerangka Konsep

F. Hipotesis

Ada perbedaan kenaikan kadar Na^+ serum berdasarkan derajat hipertensi (pre hipertensi, hipertensi derajat 1 dan hipertensi derajat 2) pada penderita gagal ginjal kronik (GGK), dimana jika semakin tinggi kadar natrium darah