BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Gagal Ginjal Kronik

1. Definisi Gagal Ginjal Kronik

Gagal ginjal kronik atau penyakit renal tahap akhir (ESRD) merupakan gangguan fungsi yang progresif dan ireversibel, dimana kemampuan tubuh gagal untuk mempertahankan metabolisme dan keseimbangan cairan dan elektrolit, menyebabkan uremia (retensi urea dan sampah nitrogen lainnya dalam darah) (Brunner & Suddart, 2001). Gagal ginjal kronis merupakan hilangnya sejumlah besar nefron fungsional yang progresif dan ireversibel. Gejala-gejala klinis yang serius seringkali tidak muncul sampai jumlah nefron fungsional berkurang sedikitnya 70-75% di bawah normal. Bahkan, konsentrasi kebanyakan elektrolit dalam darah dan volume cairan tubuh dapat dipertahankan pada keadaan yang relatif normal sampai jumlah nefron fungsional menurun di bawah 20 sampai 25 persen jumlah normal (Guyton & Hall, 2007).

Penyakit ginjal kronik merupakan suatu proses patofisiologis dengan etiologi yang beragam, mengakibatkan penurunan fungsi ginjal yang progresif, dan pada umumnya berakhir dengan gagal ginjal. Selanjutnya, gagal ginjal merupakan suatu keadaan klinis yang ditandai dengan penurunan fungsi ginjal yang ireversibel, pada suatu derajat yang memerlukan terapi pengganti ginjal yang tetap, berupa dialisis atau transplantasi ginjal (Suwitra, 2009).

2. Etiologi Gagal Ginjal Kronik

Penyebab utama penyakit ginjal kronik di Amerika Serikat (1995-1999) : Diabetes melitus (44%), tipe 1 (7%), tipe 2 (37%), hipertensi dan penyakit pembuluh darah besar (27%), glomerulonefritis (10%), nefritis interstitialis (4%), kista dan penyakit bawaan lain (3%), penyakit sistemik (misal : lupus dan vaskulitis) (2%), neoplasma (2%), tidak diketahui (4%), penyakit lain (4%). Penyebab gagal ginjal yang menjalani hemodialisis di Indonesia tahun 2000 : Glomerulonefritis (46,39%), diabetes melitus (18,65%), obstruksi dan infeksi (12,85%), hipertensi (8,46%), sebab lain (13,65%) (Suwitra, 2009).

3. Manifestasi Klinis Gagal Ginjal Kronik

a. Kardiovaskuler: hipertensi, pitting edema (kaki, tangan, sakrum), edema periorbital, friction rub pericardial dan pembesaran vena leher.

b. Integumen: warna kulit abu-abu mengkilat, kulit kering bersisik, *pruritus*, ekimosis, rambut tipis dan kasar, kuku tipis dan rapuh.

c. Pulmoner: krekels, sputum kental, napas dangkal, pernapasan kussmaul.

d. Gastrointestinal: napas berbau ammonia, ulserasi dan pendarahan pada mulut, anoreksia, mual, muntah, konstipasi, diare, pendarahan dari saluran GI.

e. Neurologi : kelemahan dan keletihan, konfusi, disorientasi, kejang, kelemahan pada tungkai, rasa panas pada telapak kaki, perubahan perilaku.

f. Muskuloskeletal : kram otot, kekuatan otot hilang, fraktur tulang, foot drop.

g. Reproduktif : amenore, atrofi testikular (Brunner & Suddart, 2001)

4. **Patofisiologi Gagal Ginjal Kronik**

a. Gangguan *Klirens Renal.* Banyak masalah muncul pada gagal ginjal sebagai akibat dari penurunan jumlah glomeruli yang berfungsi, yang menyebabkan penurunan klirens substansi darah yang seharusnya dibersihkan oleh ginjal.

b. Penurunan laju filtrasi glomerulus (GFR) dapat dideteksi dengan mendapatkan urin 24 jam untuk pemeriksaan klirens kreatinin. Menurunnya filtrasi glomerulus (akibat tidak berfungsinya glomeruli) klirens kreatinin akan menurun dan kadar kreatinin serum akan meningkat. Selain itu, kadar nitrogen urea darah (BUN) biasanya meningkat. Kreatinin serum merupakan indicator yang paling sensitive dari fungsi renal karena substansi ini diproduksi secara konstan oleh tubuh. BUN tidak hanya dipengaruhi oleh penyakit renal, tetapi juga oleh masukan protein dalam diet, katabolisme (jaringan dan luka RBC), dan medikasi seperti steroid.

c. Retensi Cairan dan Natrium. Ginjal tidak mampu untuk mengkonsentrasikan atau mengencerkan urin secara normal pada penyakit ginjal tahap akhir, respons ginjal yang sesuai terhadap perubahan masukan cairan dan elektrolit sehari-hari, tidak terjadi. Pasien sering menahan natrium dan cairan, meningkatkan resiko terjadinya edema, gagal jantung kongestif, dan hipertensi. Hipertensi juga dapat terjadi akibat aktivasi aksis renin-angiotensin dan kerjasama keduanya meningkatkan sekresi aldosteron. Pasien lain mempunyai kecendrungan untuk kehilangan garam,

menyebabkan penipisan air dan natrium, yang semakin memperburuk status uremik.

d. Asidosis. Dengan semakin berkembangnya penyakit renal, terjadi asidosis metabolik seiring dengan ketidakmampuan ginjal mengekskresikan muatan asam (H+) yang berlebihan. Penurunan sekresi asam terutama akibat ketidakmampuan tubulus ginjal untuk menyekresi ammonia (NH3-) dan meng absorpsi natrium bikarbonat (HCO3-). Penurunan ekskresi fosfat dan asam organik lain juga terjadi.

e. Anemia. Anemia terjadi sebagai akibat dari produksi eritropoietin yang tidak adekuat, memendeknya usia sel darah merah, defisiensi nutrisi, dan kecendrungan untuk mengalami pendarahan akibat status uremik pasien, terutama dari saluran gastrointestinal. Eritropoietin, suatu substansi normal yang diproduksi oleh ginjal, menstimulasi sum-sum tulang untuk menghasilkan darah merah. Pada gagal ginjal, produksi eritropoietin menurun dan anemia berat terjadi, disertai keletihan, angina, dan napas sesak.

f. Ketidakseimbangan Kalsium dan Fosfat. Abnormalitas utama yang lain pada gagal ginjal kronis adalah gangguan metabolism kalsium dan fosfat. Kadar serum kalsium dan fosfat tubuh memiliki hubungan saling timbal balik, jika salah satu meningkat, yang lain akan turun. Dengan menurunnya filtrasi melalui glomerulus ginjal, terdapat peningkatan kadar fosfat serum dan sebaliknya penurunan kadar serum kalsium. Penurunan kadar kalsium serum menyebabkan sekresi parathormon dari kelenjar

paratiroid. Namun demikian, pada gagal ginjal, tubuh tidak berespons secara normal terhadap peningkatan sekresi parathormon, dan akibatnya, kalsium di tulang menurun, menyebabkan perubahan pada tulang dan penyakit tulang. Selain itu, metabolit aktif vitamin D (1,25-dihidrokolekalsiferol) yang secara normal dibuat di ginjal menurun seiring dengan berkembangnya gagal ginjal.

g. Penyakit tulang uremik, sering disebut *Osteodistrofi Renal,* terjadi dari perubahan kompleks kalsium, fosfat, dan keseimbangan parathormon. Laju penurunan fungsi ginjalkronis berkaitan dengan gangguan yang mendasari, ekskresi protein dalam urin, dan adanya hipertensi. Pasien yang mengekskresikan secara signifikan sejumlah protein atau mengalami peningkatan tekanan darah cenderung akan cepat memburuk daripada mereka yang tidak mengalami kondisi ini (Brunner & Suddart, 2001).

5. Komplikasi Gagal Ginjal Kronik

a. Anemia, pada penyakit ginjal kronik disebabkan oleh kadar eritropoietin yang tidak adekuat oleh ginjal.

b. Hipertensi, pada penyakit ginjal kronik disebabkan hipervolemia akibat retensi natrium dan air.

c. Dehidrasi, hilangnya fungsi ginjal biasanya menyebabkan retensi natrium dan air akibat hilangnya nefron. Namun demikian, beberapa pasien tetap mempertahankan filtrasi, namun kehilangan fungsi tubulus, sehingga mengekskresi urin yang sangat encer.

d. Gatal merupakan keluhan kulit yang paling sering terjdi, keluhan ini sering timbul pada hiperparatiroidisme sekunder atau tersier serta dapat disebabkan oleh deposit kalsium fosfat pada jaringan.

e. Gastrointestinal, walaupun kadar gastrin meningkat, ulkus peptikum tidak lebih sering terjadi pada pasien gagal ginjal kronik dibandingkan populasi normal. Namun demikian, gejala mual, muntah, anoreksia, dan dada terbakar sering terjadi. Insidensi esofagitis serta angiodisplasia lebih tinggi, keduanya dapat menyebabkan pendarahan. Insidensi pankreatitis juga lebih tinggi. Gangguan pengecap dapat berkaitan dengan bau napas yang menyerupai urin.

f. Endokrin, pada pria gagal ginjal kronik dapat menyebabkan kehilangan libido, impotensi, dan penurunan jumlah serta motalitas sperma. Pada wanita, sering terjadi kehilangan libido, berkurangnya ovulasi, dan infertilitas. Siklus hormon pertumbuhan yang abnormal dapat turut berkontribusi dalam menyebabkan retardasi pertumbuhan pada anak dan kehilangan massa otot pada orang dewasa.

g. Neurologis dan psikiatrik, gagal ginjal yang tidak diobati dapat menyebabkan kelelahan, kehilangan kesadaran, dan bahkan koma, seringkali dengan tanda iritasi neurologis (mencakup tremor, asteriksis, agitasi, meningismus, peningkatan tonus otot dengan mioklonus, klonus pergelangan kaki, hiperrefleksia, plantar ekstensor, dan kejang). Neuropati perifer dapat terjadi, yang paling khas adalah neuropati sensorimotorik distal, dengan kehilangan sensorik berpola glove dan stocking, dan

kelemahan serta kehilangan massa otot distal, biasanya terjadi simetris, namun bisa juga terjadi mononeuropati terisolasi serta mengenai saraf cranial. Miopati dapat disebabkan oleh defisiensi vitamin D, hipokalsemia, hipofosfatemia, dan kelebihan PTH, dan gangguan tidur sering terjadi. Kaki yang tidak bisa diam (restless leg) atau kram otot dapat juga terjadi dan kadang merespons terhadap pemberian kuinin sulfat. Ganguan psikiatrik seperti depresi dan ansietas sering terjadi dan terdapat peningkatan resiko bunuh diri.

h. Fungsi imunologis terganggu pada gagal ginjal kronik dan infeksi sering terjadi. Uremia menekan fungsi sebagian besar sel imun dan dialisis dapat mengaktivasi efektor imun, seperti komplemen.

i. Lipid, hiperlipidemia sering terjadi terutama hipertrigliseridemia akibat penurunan katabolisme trigliserida. Kadar lipid lebih tinggi pada pasien yang menjalani dialisis peritoneal daripad pasien yang menjalani hemodialisis, mungkin akibat hilangnya protein plasma regulator seperti apolipoprotein A-1 di sepanjang membran peritoneal.

j. Penyakit jantung, perikarditis dapat terjadi dan lebih besar kemungkinan terjadinya jika kadar ureum atau fosfat tinggi atau terdapat hiperparatiroidisme sekunder yang berat. Kelebihan cairan dan hipertensi dapat menyebabkan hipertrofi ventrikel kiri atau kardiomiopati dilatasi. Fistula dialisis arteriovena yang besar dapat menggunakan proporsi curah jantung dalam jumlah besar sehingga mengurangi curah jantung yang dapat digunakan oleh bagian tubuh yang tersisa (O'Gallagher, 2007)

6. Penatalaksanaan Gagal Ginjal Kronik

a. Intervensi diet : pengaturan yang cermat terhadap masukan protein, masukan cairan untuk mengganti cairan yang hilang, masukan natrium untuk menangani kehilangan natrium dan pembatasan kalium. Pada saat yang sama pemasukan kalori yang adekuat dan suplemen vitamin harus dianjurkan. Protein yang dikonsumsi harus mengandung biologis yang tinggi (produk susu, telur, dan daging), protein tersebut merupakan substansi protein yang lengkap dan menyuplai asam amino utama yang diperlukan untuk pertumbuhan dan perbaikan sel. Cairan yang dianjurkan umumnya 500-600 ml untuk 24 jam.

b. Hiperfosfatemia dan hipokalemia ditangani dengan antasida mengandung alumunium yang mengikat fosfat makanan di saluran gastrointestinal, antasida yang mengandung magnesium dihindarkan untuk mencegah terjadinya toksisitas magnesium.

c. Hipertensi ditangani dengan berbagai medikasi antihipertensif kontrol volum intravaskuler.

d. Hiperkalemia biasanya dicegah dengan penanganan dialisis yang adekuat disertai pengambilan kalium dan pemantauan yang cermat terhadap kandungan kalium pada seluruh medikasi oral maupun intravena.

e. Dialisis dan transplantasi sedini mungkin sejak penyakit renal mulai berkembang. Dialisis dimulai ketika pasien tidak mampu

f. Intervensi asuhan keperawatan yang tepat untuk menghindari komplikasi akibat menurunnya fungsi renal dan stress serta cemas dalam menghadapi penyakit yang mengancam jiwa (Brunner & Suddart, 2001).

g. Penanganan hiperusemia pada gagal ginjal dapat diatasi dengan mengonsumsi buah sirsak secara teratur. Sirsak mengandung banyak senyawa anti asam urat diantaranya : kalori, protein, kalsium, fosfor, besi, vitamin A, vitamin B, dan vitamin C. Selain itu, sirsak juga mengandung senyawa kafein, hydrocyanic acid, myricyl alcohol, dan sterol. Dalam batang dan daun sirsak juga terdapat zat yang berperan dalam mengusir asam urat, yaitu : tanin, fitosterol, Ca-oksalat, dan alkaloid murisin. Jadi, dengan kita mengonsumsi sirsak dapat membantu memperlancar pembuangan kadar asam urat dalam darah. Dalam waktu bersamaan, sirsak memiliki efek diuretic atau meluruhkan urin. Caranya, dengan merangsang produksi urin menjadi lebih banyak dari biasanya. Selanjutnya, kadar asam urat dikeluarkan dari tubuh melalui saluran urin. Sirsak juga berfungsi sebagai antioksidan yang menghambat produksi enzim xantin oksidase. Xantin oksidase merupakan enzim yang dapat mengubah purin menjadi asam urat. Dengan begitu sirsak mampu menyeimbangkan kadar asam urat

B. Eritropoietin

1. Definisi Eritropoietin

Eritropoietin merupakan hormon glikoprotein yang terutama disekresi oleh ginjal pada orang dewasa dan oleh hepar pada fetus.Hormon ini bekerja pada sel sumsum tulang untuk menstimulasi produksi sel darah merah.Disebut juga Hematopoietin dan Hemopoietin (Dorland, 2002).Eritropoietin merupakan faktor pertumbuhan hematopoietik yang memacu pembentukan sel darah merah.Eritropoietin meningkatkan produksi retikulosit dan pelepasan dini retikulosit dari sumsum tulang.Pada gagal ginjal kronik, produksi eritropoietin tidak adekuat dan biasanya terjadi anemia (O'Callaghan, 2007).

Eritropoietin merupakan suatu glikoprotein dengan berat molekul kira-kira 34.000. Tanpa adanya eritropoietin, keadaan hipoksia tidak akan berpengaruh atau pengaruhnya sedikit sekali dalam perangsangan produksi sel darah merah. Akan tetapi, bila sistem eritropoietin ini berfungsi, maka hipoksia akan menimbulkan peningkatan produksi eritropoietin yang nyata, dan eritropoietin selanjutnya akan memperkuat produksi sel darah merah sampai hipoksia mereda (Guyton & Hall, 2007).

2. Fungsi Eritropoietin

a. Untuk mencegah terjadinya hipoksia jaringan, normalnya ginjal memproduksi eritropoietin pada tingkat dasar yang rendah, namun hal ini meningkat akibat adanya anemia atau penurunan PO2 arteri

b. Dapat mengatasi anemia pada gagal ginjal kronik, ditangani dengan pemberian eritropoietin. Eritropoietin diberikan secara intravena atau subkutan, 1-3 kali dalam seminggu (O'Callaghan, 2007).

3. Pembentukan Eritropoietin

Lokasi utama pembentukan eritropoietin pada orang dewasa adalah ginjal. Sejumlah kecil juga dihasilkan oleh hati di beberapa hepatosit dan di sel fibroblastoid, hati merupakan lokasi produksi eritropoietin utama pada fetus dan neonates.Di ginjal, eritropoietin dibuat di sel fibroblastoid tipe I pada intestinum peritubular pada korteks dan medulla bagian luar. Normalnya ginjal memproduksi eritropoietin pada tingkat dasar yang rendah, namun hal ini meningkat akibat adanya anemia atau penurunan PO2 arteri, dua situasi yang menyebabkan hipoksia jaringan.Hipoksia awalnya merangsang sintesis mRNA eritropoietin pada sel korteks bagian dalam, namun ketika hipoksia semakin berlanjut, sel yang terletak lebih superficial juga memproduksi eritropoietin. Distribusi ini menunjukkan hipoksia yang semakin berat, mengingat terdapat gradient hipoksia dari korteks ke medulla bagian dalam karena medulla seluruhnya diperdarahi oleh vasa rekta (O' Callaghan, 2007).

4. Manifestasi Klinis Eritropoietin

Kadar eritropoietin yang rendah akibat anemia terjadi pada gagal ginjal kronik, penyakit inflamasi, keganasan, asidosis, dan kelaparan, atau penggunaan inhibitor ACE *(angitensin-convering enzyme)*.Asidosis mengurangi afinitas oksigen terhadap hemoglobin, yang dapat meningkatkan oksigenasi jaringan dan

sitokin seperti *tumor necrosis factor Alfa* mengurangi produksi eritropoietin dan sitokin seperti interferon Beta menekan eritropoietik terhadap eritropoietin (O' Callghan, 2007).

5. Faktor yang Mempengaruhi Pembentukan Eritropoietin

Stimulus utama yang dapat merangsang produksi sel darah merah adalah dalam keadaan oksigen rendah (hipoksia).Di daratan yang sangat tinggi, dengan jumlah oksigen dalam udara yang sangat rendah, oksigen dalam jumlah yang tidak cukup itu diangkut ke jaringan, dan produksi sel darah merah sangat meningkat. Dalam hal ini, bukan konsentrasi sel darah merah dalam darah yang mengatur produksi sel, melainkan jumlah oksigen yang diangkut ke jaringan dalam hubungannya dengan kebutuhan jaringan akan oksigen. Berbagai penyakit pada system sirkulasi yang menyebabkan penurunan aliran darah melalui pembuluh darah perifer, dan terutama yang dapat menyebabkan kegagalan penyerapanoksigen oleh darah sewaktu melewati paru-paru, dapat juga meningkatkan kecepatan produksi sel darah merah. Hal ini tampak jelas terutama pada keadaan gagal jantung lama, dan kebanyakan penyakit paru, karena hipoksia jaringan yang timbul akibat keadaan ini akan meningkatkan produksi sel darah merah, dengan hasil akhir berupa kenaikan hematokrit dan biasanya juga akan meningkatkan volume darah total (Guyton & Hall, 2008).

C.Hormon Tiroksin(T4)

1. Definisi Hormon Tiroksin

Hormon T4 berasal dari yodinasi cincin fenol residu tirosin yang ada di triglobulin. Awalnya terbentuk mono dan diiodotirosin yang kemudian mengalami proses penggandengan menjadi T3 dan T4. T4 diikat oleh protein pengikat dalam serum (binding protein). Hanya 0,35% T4 total berada dalam keadaan bebas. Waktu paruh T4 di plasma ialah 6 hari. Sebagian T4 endogen (17%) mengalami konversi lewat proses monodeyodinasi menjadi T3. Jaringan yang mempunyai kapasitas mengadakan perubahan (konversi) ini ialah jaringan hati, ginjal, jantung dan hipofisis. Efek metaboliknya antara lain :

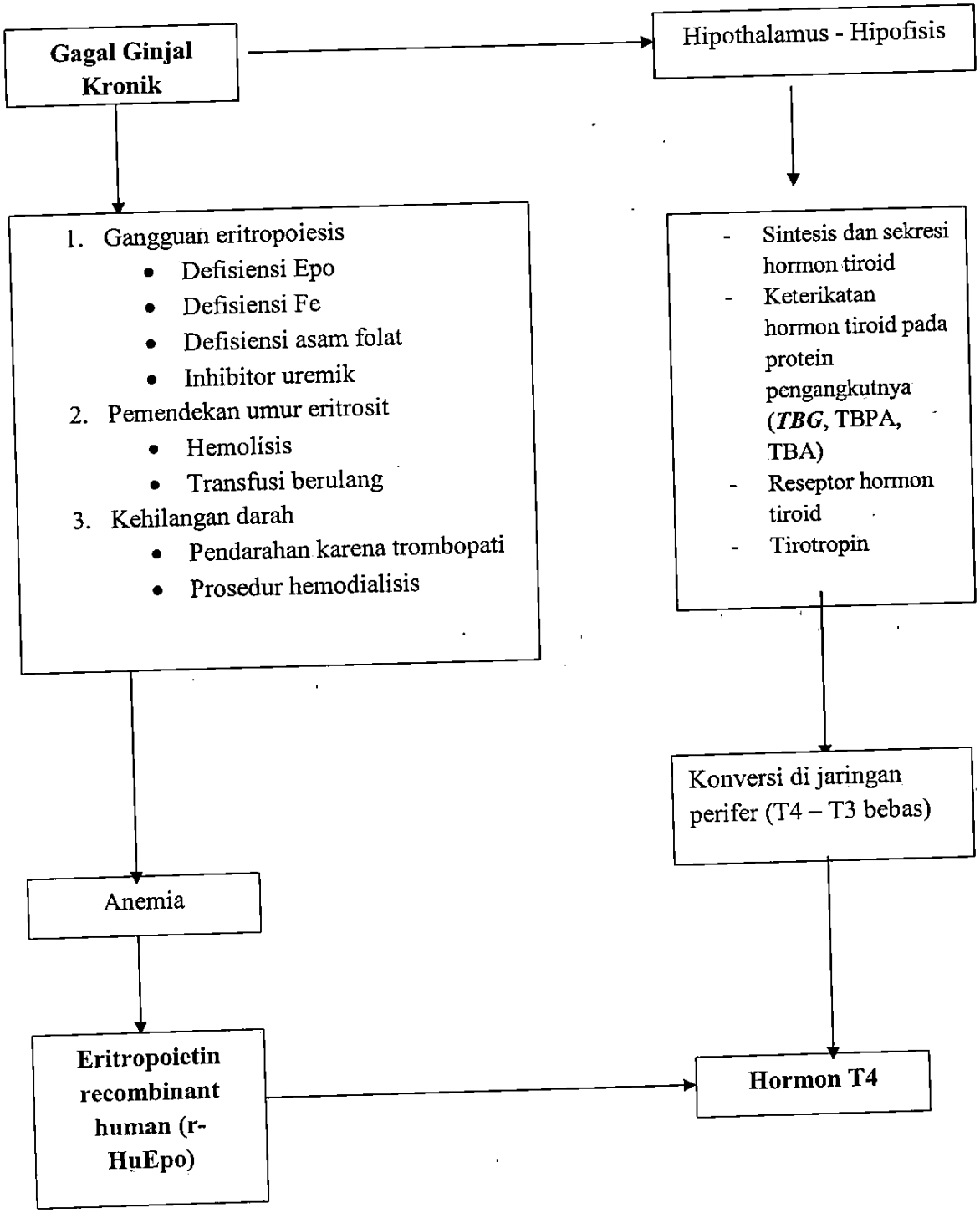
a. Termoregulasi (jelas pada miksedema atau koma miksedema dengan temperature sub-optimal) dan kalorigenik
b. Metabolisme protein. Dalam dosis fisiologis kerjanya bersifat anabolic, tetapi dalam dosis besar bersifat katabolic
c. Metabolism lipid. Meski T4 mempercepat sintesis kolesterol, tetapi proses degradasi kolesterol dan ekskresinya lewat empedu ternyata jauh lebih cepat, sehingga pada hiperfungsi tiroid kolesterol rendah. Sebaliknya, pada hipotiroidisme kolesterol total, kolesterol ester dan fosfolipid meningkat (Djokomoeljanto, 2009)

2. Pembentukan Hormon Tiroksin

Pembentukan Tiroksin (T4) menggambarkan banyak prinsip

agar memiliki bioaktivitas; hormone ini disintesis sebagai bagian dari sebuah molekul prekusor yang sangat besar *(tiroglobulin)*; hormon ini disimpan dalam resevoar intrasel *(koloid)*; dan terdapat konversi T4 menjadi T3 (hormone yang jauh lebih aktif) di jaringan perifer.Hormon tiroid T4 bersifat unik karena iodium (sebagai iodida) adalah komponen yang esensial bagi hormone tersebut.Tiroglobulin adalah prekursor T4. Senyawa ini adalah suatu protein besar yang terglikosilasi dan teriodinasi dengan massa molecular 660 kDa. Karbohidrat membentuk 9-10% dari berat tiroglobulin dan iodida sebanyak 0,2-1%, bergantung pada kandungan iodium dalam makanan. Tiroglobulin tersusun dari dua subunit besar.Protein ini mengandung 115 residu tirosin yang masing-masing berpotensi mengalami iodinasi. Sekitar 70% iodide di dalam tiroglobulin berada dalam bentuk prekusor inaktif, monoiodotirosin (MIT) dan

D. Kerangka Konsep



E. Hipotesis

Hipotesis dari penelitian ini adalah terdapat pengaruh eritropoietin