

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. Gagal Ginjal Kronik Terminal

a. 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 fungsi ginjal secara tiba-tiba biasanya terjadi oleh karena adanya hipoksia pra renal yang berakhir pada iskemia jaringan ginjal sehingga menyebabkan kerusakan pada sel-sel tubulus ginjal dan menghambat atau mengganggu fungsi penyaringan oleh glomerulus yang bersifat sementara (Lavey *et al.*, 2003).

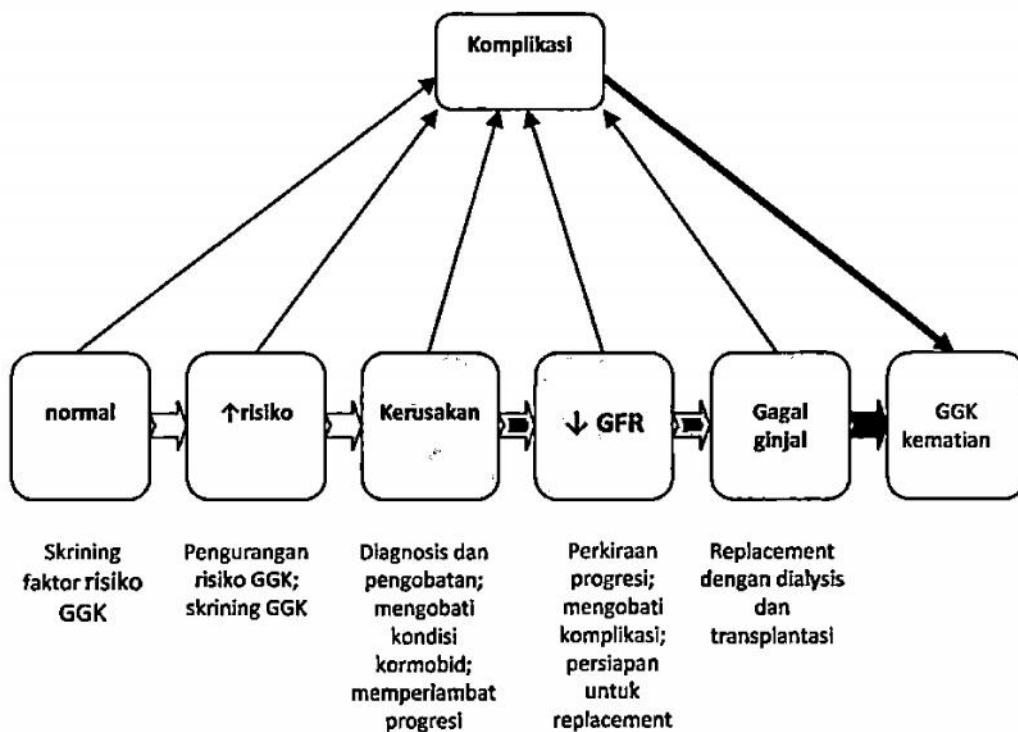
Pada penyakit gagal ginjal kronik, penurunan fungsi ginjal terjadi secara progresif dalam hitungan beberapa bulan hingga beberapa tahun. Gagal ginjal kronik dapat ditentukan dengan terjadinya kerusakan ginjal dengan atau tanpa penurunan GFR yang dapat diketahui dari adanya gambaran kelainan histopatologis atau adanya marker kerusakan ginjal, termasuk di dalamnya adalah adanya abnormalitas susunan darah atau susunan urin pada mikroskopis, selain hal tersebut gagal ginjal kronik juga dapat ditandai dengan *Glomerular Filtration Rate (GFR)* kurang dari 60 ml/menit/1.73 m² dalam 3 bulan atau lebih (Copstead & Banasik, 2005, Lavei *et al.*, 2003, Stevens *et al.*, 2006).

b. Patogenesis Gagal Ginjal Kronik Terminal

Pada penyakit gagal ginjal kronik terjadi penurunan fungsi ginjal secara progresif yang ditandai dengan atrofi tubular, glomerulosklerosis, fibrosis tubulointerstisial, infiltrat sel mononuklear dan sklerosis vaskular (Copstead *and* Banasik, 2005).

Pengurangan masa ginjal mengakibatkan hipertrofi struktural dan fungsional nefron yang masih tersisa sebagai upaya kompensasi. Hal ini mengakibatkan terjadinya hiperfiltrasi, yang diikuti oleh peningkatan tekanan kapiler dan aliran darah glomerulus, 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, dislipidemia (Suwitra, 2006).

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



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.

c. Epidemiologi Gagal Ginjal Kronik Terminal

Penyakit gagal ginjal kronik telah menjadi epidemik, senantiasa terjadi penambahan kasus baru yang semakin meningkat dari tahun ke tahun 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 (Gilberston *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). Dengan 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 di Yogyakarta sampai saat ini juga belum diketahui.

d. Faktor Risiko Gagal Ginjal Kronik Terminal

Banyak faktor yang dapat mempengaruhi kejadian gagal ginjal kronik untuk berkembang menjadi gagal ginjal terminal. Dari 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 lainnya, obat analgetika & NSAID, dan diabetes (Agarwal *et al.*, 2005). 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. Termasuk 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 (Foreed, 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 (Foreed, 2003).

2. Perokok

a. Definisi Perokok

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 (DEPKES, 2004).

Telah diketahui bahwa merokok sebagai faktor penyebab kematian paling sering di negara-negara berkembang. Pada penderita DM, merokok menjadi faktor risiko nefropati dan mempercepat progresi gagal ginjal. Pada pasien hipertensi, merokok meningkatkan risiko 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 (Orth et al., 2008).

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

3. Eritrosit

Eritrosit atau sel darah merah merupakan cakram bikonkaf tidak berinti yang kira-kira berdiameter 8 μm , tebal bagian tepi 2 μm , tebal bagian tengah hanya 1 μm . Komponen utama eritrosit adalah hemoglobin (Hb), yang mengangkut sebagian besar oksigen (O_2) dan sebagian kecil fraksi karbondioksida (CO_2) (Price & Wilson, 2006). Hitung rata-rata normal sel darah merah adalah 5,4 juta/ μL pada pria dan 4,8 juta/ μL pada wanita. Pada peredaran darah seorang pria dewasa didapatkan sekitar 3×10^{13} sel darah merah dan sekitar 900 gram hemoglobin (Ganong, 2002).

Fungsi utama eritrosit adalah mengangkut hemoglobin, selanjutnya mengangkut oksigen dari paru-paru ke jaringan, masing-masing eritrosit memiliki siklus hidup sekitar 120 hari (Guyton, 1997).

Eritropoiesis adalah proses pembentukan eritrosit. Setiap orang memproduksi sekitar 10^{12} eritrosit baru tiap hari melalui proses eritropoiesis yang kompleks dan teratur dengan baik (Ganong, 2002). Pada pasien gagal ginjal kronik terjadi penurunan jumlah eritrosit karena terjadi penurunan eritropoietin yang berasal dari ginjal (Dessypries, 1999).

Bila volume sel darah merah atau konsentrasi hemoglobin berkurang di bawah nilai normal maka dapat dikatakan sebagai anemia. Anemia sebenarnya bukan suatu penyakit tetapi merupakan gejala dari suatu kelainan yang sebab-sebabnya harus ditentukan. Secara definisi, anemia adalah pengurangan jumlah sel darah merah, kualitas hemoglobin dan volume pada sel darah merah (hematokrit) per 100 mL darah (Price and Wilson, 2006).

4. Limfosit

Limfosit adalah sel darah putih terbanyak kedua yang beredar di darah perifer. Limfosit terutama berperan dalam sistem pertahanan tubuh. Hampir 20% dari sumsum tulang normal mungkin terdiri dari limfosit yang sedang berkembang. Limfosit juga berasal dari sel bakal sumsum tulang, tetapi pengendalian produksi limfosit di dalam sumsum tulang masih belum diketahui secara jelas (Sacher, 2004).

Setelah pematangan, limfosit masuk ke darah perifer dan beredar dengan interval waktu yang bervariasi bergantung pada sifat sel, kemudian terkumpul di kelenjar limfe atau organ limfatik. Limfosit dipengaruhi oleh dua sistem utama yaitu timus (limfosit T) dan sumsum tulang (limfosit B) (Sacher, 2004).

Sistem imun terdiri dari sistem imun non spesifik dan sistem 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 barrier fisik seperti kulit dan mukosa (Janeway *et al.*, 2001).

Pada sistem imun spesifik memiliki beberapa karakteristik terkenal yang ikut menyumbang keberhasilannya dalam eliminasi patogen-patogen. Komponen seluler pada sistem imun spesifik meliputi limfosit T untuk respon imun seluler dan limfosit B untuk respon imun humoral. Limfosit T sebagai komponen utama sistem imun seluler terdiri dari (1). Limfosit T subtipe helper atau Th (CD4), yang bertanggung jawab sebagai APC dan koordinator respon imun seluler,

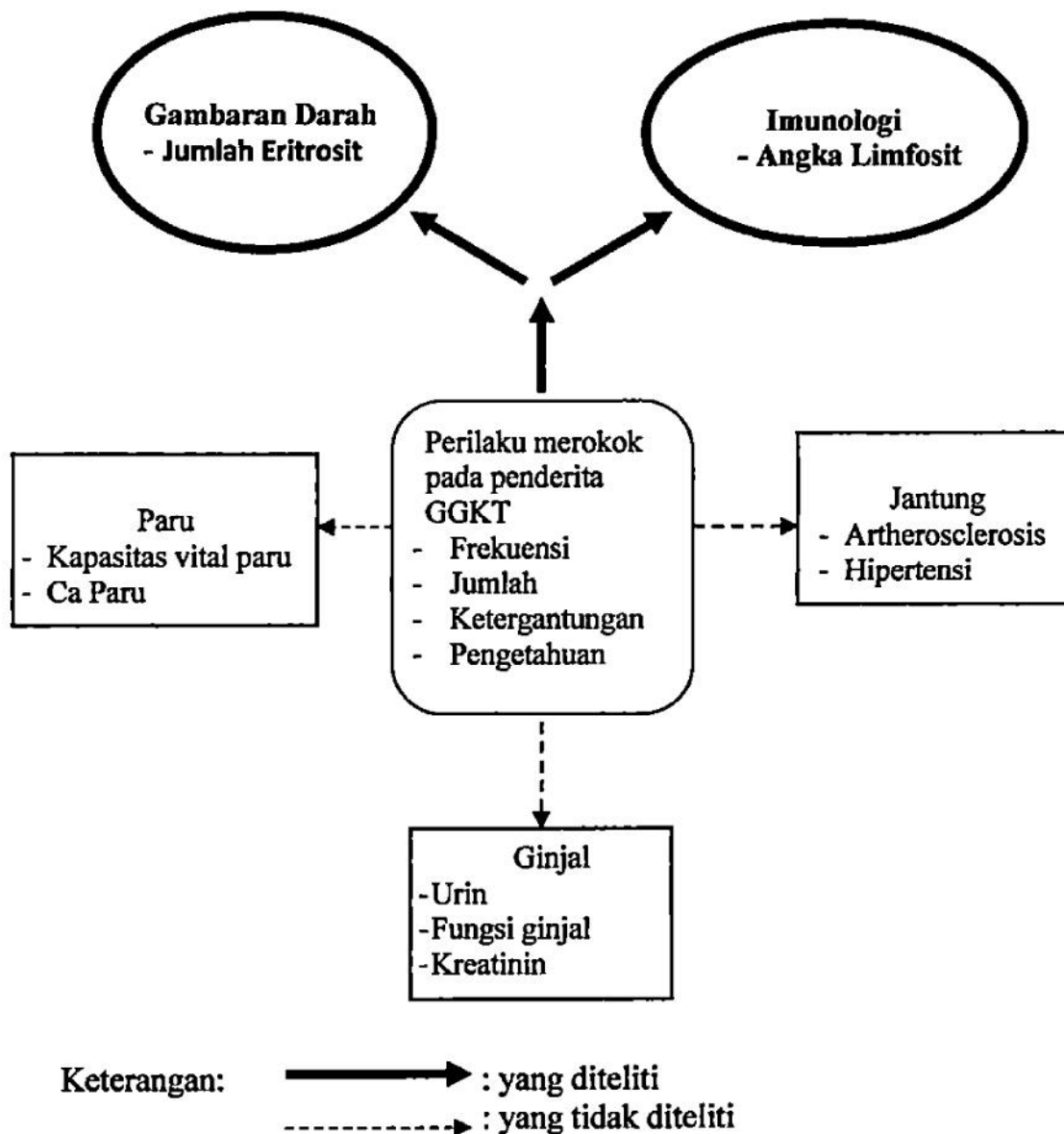
(2). Limfosit T sub tipe sitolitik (CTL/CD8) yang bertanggung jawab untuk memangsa patogen seluler, (3). Limfosit T subtipe regulator atau supresor (CD4CD25Treg) yang bertanggung jawab untuk menekan reaksi imunitas terhadap diri sendiri (autoimunitas) dan penolakan trasnplantasi serta (4). Limfosit T subtipe T17 yaitu limfosit T yang menghasilkan IL-17. IL-17 bersama dengan IL-23 merupakan mediator proinflamasi dan antiautoimunitas (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 CKD dan GGKT mengakibatkan perubahan pada respon imun tubuh. Telah dibuktikan bahwa hiperurisemea 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 sistem imun. Hiperurisemea 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).

Penderita GGKT mengalami penurunan respon imun spesifik, dicirikan dengan mudahnya mengalami infeksi. Pada penderita GGKT dengan HD sering terjadi limfopenia sel B, kemungkinan ini disebabkan oleh apoptosis. Perubahan respon imun pada GGKT kemungkinan disebabkan oleh kurangnya sediaan nrotein-energi sehingga penderita mengalami limfositopenia dan penurunan fungsi

B. Kerangka Konsep

Kerangka konsep dalam penelitian ini adalah:



Gambar 2. Kerangka konsep penelitian tentang hubungan perilaku merokok dengan jumlah eritrosit dan limfosit darah pada penderita gagal ginjal kronik terminal di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta.

C. Hipotesis

Terdapat hubungan antara perilaku merokok dengan jumlah eritrosit dan

limfosit darah pada gagal ginjal kronik terminal