

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Umum Ginjal

1. Definisi Ginjal

Ginjal adalah organ yang berbentuk seperti biji kacang, dikelilingi oleh bantalan lemak yang tebal, terletak di rongga perut posterior (posterior abdomen), terutama di daerah retroperitoneum, di kanan dan kiri tulang belakang. Jumlahnya ada 2 buah kiri dan kanan, setiap ginjal berukuran panjang 6 hingga 7,5 cm dan ketebalan 1,5 hingga 2,5 cm. Beratnya keduanya sekitar 140 gram pada orang dewasa. Ginjal kanan lebih rendah dari ginjal kiri, disebabkan adanya lobus hepatis dexter yang besar. Ada kelenjar adrenal (suprarenal, yang merupakan kelenjar endokrin) di bagian atas ginjal yang fungsinya tidak berhubungan dengan ginjal (Farmasi, 2016).

Ginjal mendapat darah dari aorta abdominalis yang mempunyai percabangan arteria renalis, yang berpasangan kiri dan kanan dan bercabang menjadi arteria interloabris kemudian menjadi arteri akuata, arteria interlobularis yang berada di tepi ginjal bercabang menjadi kapiler membentuk gumpalan yang disebut dengan glomerulus dan dikelilingi oleh alat yang disebut simpai bowman, didalamnya terjadi penyandangan pertama dan kapiler darah yang meninggalkan simpai bowman kemudian menjadi vena renalis masuk ke vena kava inferior (Hidayati, 2019).

2. Struktur Anatomi Ginjal

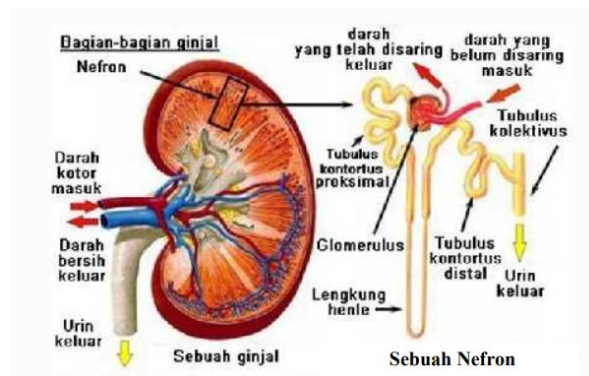
Pada umumnya struktur dari ginjal pada anatomi ginjal dibagi menjadi 3 bagian penting menurut (Tambayong, 2015) yakni meliputi:

- a. Kulit Ginjal (sering disebut dengan korteks) jika dilihat bagian korteks, maka bisa ditemukan bagian glomerulus dan juga bagian simpai bowman. Glomerulus dan juga simpai bowman akan mulai

melakukan pembentukan menjadi satu kesatuan yang dinamakan sebagai badan malpighi.

- b. Pada bagian badan malpighi proses penyaringan terhadap darah dimulai dan akan berlangsung. Badan malpighi bisa dikatakan sebagai awal dari nefron. Nefron merupakan satuan dalam bentuk struktural dan juga fungsional. Dari bagian badan malpighi akan mulai membentuk suatu saluran yang digunakan untuk menuju ke bagian medula (sering disebut dengan sumsum ginjal).
- c. Pada bagian rongga ginjal akan bermuara ke bagian saluran yang bernama saluran pengumpul.

Dari bagian rongga tersebut, maka urine mulai keluar dari bagian saluran ureter selanjutnya menuju ke bagian vesika urinaria (kandung kemih). Dari bagian kandung kemih, kemudian urine akan mulai keluar dari bagian tubuh melewati bagian yang bernama saluran uretra. Medula (sering disebut dengan sumsum ginjal) terbentuk dari bagian saluran-saluran yang bisa dikatakan sebagai kelanjutan dari bagian badan malpighi dan juga bagian saluran yang terdapat di bagian dalam korteks. Rongga ginjal merupakan rongga yang mempunyai fungsi dalam menampung semua urine yang ada dalam waktu tertentu (penyimpanan sementara) sebelum proses pengeluaran melalui bagian ureter. Pada bagian rongga ginjal akan bermuara ke bagian saluran yang bernama saluran pengumpul. Dari bagian rongga tersebut, maka urine akan mulai keluar dari bagian saluran ureter selanjutnya menuju ke bagian vesika urinaria (sering disebut sebagai kandung kemih). Dari bagian kandung kemih, kemudian urine akan mulai keluar dari bagian tubuh melewati bagian yang bernama saluran uretra (Pearce, 2016).



Gambar 2.1 Struktur Organ Ginjal

Sumber : (ilmudasar.com, 2017)

3. Fungsi Ginjal

Fungsi ginjal pada anatomi ginjal sebagai berikut :

- a. Mendukung dalam proses pengaturan tekanan osmosis, membantu proses pengontrolan terhadap kondisi pH dalam darah agar tetap dalam kondisi stabil.
- b. Mempunyai peran aktif dalam membantu memproduksi hormon.
- c. Membantu menjaga kestabilan air yang terkandung di seluruh bagian tubuh.
- d. Membantu dalam proses pembentukan urine.
- e. Membantu dalam proses ekskresi zat – zat yang tidak diperlukan dan yang merugikan bagi tubuh.
- f. Membantu proses pengaturan terhadap kondisi keseimbangan asam dan juga basa di dalam anggota tubuh secara keseluruhan dan membantu proses penyaringan darah (Suharyanto & Madjid, 2017).

4. Proses Filtrasi Ginjal

Darah masuk ke ginjal lewat arteri renalis dan masuk ke nefron, dimana nefron adalah unit fungsional atau unit terkecil di dalam ginjal. Di dalam nefron, plasma darah akan disaring oleh glomerulus, dimana dilakukan filtrasi pada Kapsul Bowman (sekitar 125 mL filtrat glomerulus terbentuk setiap menit, atau 180 L setiap hari). Cairan yang difiltrasi harus melewati 3 lapisan yaitu, dinding kapiler glomerulus, membran basalis dan lapisan dalam kapsula Bowman. Lapisan-lapisan ini berfungsi untuk

menahan eritrosit dan protein plasma, sementara tetap memperbolehkan air dan zat-zat ukuran molekul lebih kecil dalam darah untuk melewati lapisan tersebut. Bila terdapat albumin dalam urin (albuminuria), hal ini menandakan adanya gangguan pada muatan negatif di lapisan membran basal, sehingga membrannya akan bersifat lebih permeabel terhadap albumin meskipun tidak ada perubahan ukuran pada pori-pori kapiler. Pada proses filtrasi di glomerulus, tidak ada energi yang dikeluarkan untuk terjadinya perpindahan zat. Perpindahan zat terjadi akibat adanya gaya yang menginduksi, yaitu gaya fisik (tekanan darah kapiler glomerulus, tekanan osmotik koloid plasma, dan tekanan hidrostatis kapsula Bowman) dan laju filtrasi glomerulus (Sherwood, 2013).

Tekanan darah di dalam kapiler glomerulus adalah tekanan cairan yang dihasilkan dari darah yang ada di dalam kapiler glomerulus (tekanan rata-ratanya adalah 55 mmHg), dan dipengaruhi oleh kekuatan kontraksi jantung serta kekuatan resistensi terhadap aliran darah yang ditimbulkan oleh arteriol aferen dan eferen (dimana ukuran arteriol aferen lebih besar dibandingkan dengan ukuran arteriol eferen). Tekanan yang cukup tinggi ini membuat gaya yang mendorong terjadinya filtrasi di glomerulus. Dikarenakan protein plasma tidak dapat melewati kapsula Bowman, maka konsentrasi H₂O di kapsula Bowman lebih tinggi daripada di kapiler glomerulus, dan sebaliknya konsentrasi protein plasma lebih tinggi di kapiler glomerulus daripada di kapsula Bowman. Ini menyebabkan akan terjadi osmosis, dimana pelarut (dalam hal ini H₂O) akan berusaha pindah ke tempat yang konsentrasinya terlarutnya (atau dalam hal ini protein plasma) lebih tinggi lewat membran permeabel (dalam hal ini membran glomerulus), sehingga terjadi keseimbangan konsentrasi pelarut pada kedua sisi, sehingga akan menyebabkan adanya gerakan melawan filtrasi glomerulus (sekitar 30mmHg). Tekanan osmosis ini disebut dengan tekanan osmotik koloid plasma (Sherwood, 2013).

Gaya fisik selanjutnya adalah tekanan hidrostatis kapsula Bowman, dimana tekanan ini dihasilkan oleh cairan yang berada pada

bagian awal tubulus, dengan kekuatan sekitar 15 mmHg. Tekanan ini merupakan tekanan yang melawan filtrasi glomerulus, karena cenderung mendorong cairan keluar dari kapsula Bowman. Ketiga gaya fisik ini menghasilkan suatu ketidakseimbangan antara yang mendorong dan melawan terjadinya filtrasi glomerulus. Jumlah kekuatan tekanan yang mendorong filtrasi adalah 55 mmHg, sementara jumlah kekuatan tekanan yang melawan filtrasi adalah 45 mmHg. Perbedaan ini disebut tekanan filtrasi neto, dengan kekuatan tekanan mendorong filtrasi 10 mmHg. (Sherwood, 2013)

5. Definisi Gagal Ginjal Kronik

Gagal ginjal kronik merupakan gangguan fungsi ginjal irreversibel dimana kemampuan tubuh untuk mempertahankan metabolisme, keseimbangan cairan, dan elektrolit gagal, mengakibatkan uremia (retensi urea dan limbah nitrogen lainnya dalam darah). Adanya gejala-gejala gangguan ginjal, seperti ketidaknormalan komposisi darah atau urin, atau tes pencitraan yang tidak normal, serta kerusakan ginjal (*renal damage*) yang berlangsung lebih dari 3 bulan, merupakan kriteria penyakit ginjal kronis. Dengan atau tanpa kerusakan ginjal, penurunan LFG kurang dari 60 mL/menit/1,73 m² selama tiga bulan (Nurbadriyah, 2021). Pada suatu derajat memerlukan terapi pengganti ginjal yang tetap berupa dialisis atau transplantasi ginjal (Puspita dkk, 2018).

6. Etiologi Gagal Ginjal Kronik

Penyebab Gagal Ginjal Kronik (GGK) bervariasi secara global, dan penyakit primer yang paling umum menyebabkan GGK dan penyakit ginjal stadium akhir (ESRD) menurut (National Kidney Foundation, 2021) adalah sebagai berikut :

- a. Diabetes, terjadi ketika kadar gula dalam darah terlalu tinggi. Hal ini menyebabkan kerusakan pada banyak organ dan otot dalam tubuh, termasuk ginjal, jantung, dan pembuluh darah, saraf, dan mata.

- b. Tekanan darah tinggi, terjadi ketika tekanan darah ke dinding pembuluh darah terlalu tinggi. Jika tekanan darah tinggi tidak terkontrol dapat menyebabkan penyakit ginjal kronis, serangan jantung, dan stroke.
- c. Glomerulonefritis, sekelompok penyakit yang merusak unit penyaringan ginjal.
- d. Penyakit keturunan seperti penyakit ginjal polikistik, yang menyebabkan terbentuknya kista pada ginjal.
- e. Lupus dan penyakit lain yang mempengaruhi sistem kekebalan tubuh.
- f. Penyumbatan yang disebabkan oleh masalah seperti bentuk ureter yang tidak normal, batu ginjal, tumor, atau pembesaran kelenjar prostat pada pria.
- g. Kambuhnya infeksi saluran kemih.

7. Klasifikasi Gagal Ginjal Kronik

Gagal ginjal kronik dapat dibagi menjadi 5 stadium berdasarkan nilai Laju Filtrasi Glomerulus (LFG). Glomerulus adalah struktur di ginjal yang berfungsi melakukan penyaringannya (Azhar dkk, 2014). Stadiumnya adalah sebagai berikut :

Tabel 1. Klasifikasi Gagal Ginjal Kronik Berdasarkan LFG dan Stadium

Stadium	Fungsi Ginjal	Laju Filtrasi Glomerulus (ml/ menit/ 1,73 m²)
Risiko Meningkat	Ginjal Normal	> 90 (ada faktor risiko)
Stadium 1	LFG Normal/ meningkat	>90 (ada kerusakan ginjal, proteinuria)
Stadium 2	Penurunan ringan LFG	60-89
Stadium 3	Penurunan sedang LFG	30-59
Stadium 4	Penurunan berat LFG	15-29
Stadium 5	Gagal ginjal pada tingkat teratas/ ESRD	< 15

(Sumber : National Kidney Foundation, 2021)

8. Faktor risiko Gagal Ginjal Kronik

Menurut (Lilia & Supadmi, 2019), faktor resiko gagal ginjal kronik antara lain:

a. Riwayat Penyakit Hipertensi

Secara klinik pasien dengan hipertensi mempunyai peluang atau risiko mengalami gagal ginjal kronik 13 kali lebih besar dari pasien yang tidak memiliki hipertensi. Hipertensi merupakan faktor risiko gagal ginjal kronik dimana tekanan darah di arteri meningkat. Peningkatan ini menyebabkan jantung harus bekerja lebih keras dari biasanya untuk mengedarkan darah melalui pembuluh darah. Ginjal merupakan salah satu pusat pengaturan tekanan darah sehingga apabila tekanan darah tinggi terjadi terus-menerus melebihi normal >140/90 mmHg maka kondisi ini dapat mempengaruhi ginjal (hipertensi sekunder).

b. Riwayat Penyakit DM

Secara klinik pasien dengan diabetes mellitus mempunyai peluang atau risiko mengalami gagal ginjal kronik 1,2 kali lebih besar dari pasien yang tidak memiliki diabetes. Pada penyakit diabetes melitus terjadi gangguan pengolahan glukosa dalam darah oleh tubuh, yang lama-kelamaan dapat menyebabkan kerusakan pada ginjal dan akhirnya dapat menjadi penyakit ginjal kronik. Kadar glukosa yang tinggi dalam darah tersebut, bila tidak terkontrol dapat merusak pembuluh darah ginjal dalam kurun bertahun-tahun sehingga menurunkan kemampuan ginjal untuk menyaring darah dan membuang produk sisa di urin. Gangguan ginjal pada penderita diabetes melitus dan hipertensi bukan karena obat-obatan yang dikonsumsi. Namun karena kadar gula darah yang kerap tidak terkontrol secara menahun merusak pembuluh darah ginjal.

c. Riwayat Merokok

Secara klinik merokok mempunyai peluang atau risiko mengalami gagal ginjal kronik 1,4 kali lebih besar dari pasien yang tidak memiliki riwayat merokok. Efek merokok pada fase akut yaitu meningkatkan pacuan simpatis yang akan berakibat pada peningkatan tekanan darah, takikardia dan penumpukan katekolamin dalam sirkulasi. Pada fase akut beberapa pembuluh darah juga sering mengalami vasokonstriksi misalnya pada pembuluh darah koroner, sehingga pada perokok akut sering diikuti dengan peningkatan tahanan pembuluh darah ginjal sehingga terjadi penurunan laju filtrasi glomerulus dan fraksi filtrasi.

d. Riwayat Minuman Suplemen Berenergi

Secara klinik penggunaan minuman suplemen mempunyai peluang atau risiko mengalami gagal ginjal kronik 1 kali lebih besar dari pasien yang tidak menggunakan minuman suplemen. Beberapa psikostimulan (kafein dan amfetamin) terbukti dapat mempengaruhi fungsi ginjal. Amfetamin dapat menyempitkan pembuluh darah arteri

ke ginjal sehingga darah yang menuju ke ginjal berkurang akibatnya ginjal akan kekurangan asupan makanan dan oksigen. Keadaan sel ginjal kekurangan oksigen dan makanan akan menyebabkan sel ginjal mengalami iskemia dan memacu timbulnya reaksi inflamasi yang dapat berakhir dengan penurunan kemampuan sel ginjal dalam menyaring darah.

9. Patofisiologi Gagal Ginjal Kronik

Patofisiologi gagal ginjal kronik meliputi dua tahapan kerusakan ginjal yaitu yang pertama, mekanisme awal tergantung dari etiologi yang mendasarinya. Yang kedua mekanisme progresivitas, termasuk hipertrofi dan hiperfiltrasi nefron yang tersisa yang merupakan konsekuensi masa panjang penurunan massa ginjal. Pengurangan massa ginjal menyebabkan hipertrofi struktural dan fungsional nefron yang masih tersisa (surviving nephron) sebagai kompensasi. Respon terhadap penurunan jumlah nefron ini dimediasi oleh hormon vasoaktif, sitokin dan faktor pertumbuhan. 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 tersisa. Proses ini akan diikuti oleh penurunan fungsi nefron yang progresif, walaupun penyakit dasarnya sudah tidak aktif lagi (Tjekyan, 2014).

10. Gejala Klinis Gagal Ginjal Kronik

Berdasarkan stadium, penderita gagal ginjal kronis mengalami gejala-gejala sebagai berikut:

a. Stadium 1 (GFR normal > 90 ml/min)

Keadaan ginjal pada level ini jika kadar ureum atau kreatinin pada batas normal dan penderita asimtomatik.

b. Stadium 2 (GFR menurun hingga 60-89 ml/min)

Keadaan ginjal pada level ini kadar ureum atau kreatinin pada batas normal, namun ditemukan darah atau protein dalam

urin. saat dilakukan pemeriksaan MRI, CT Scan, ultrasound ataupun *contrast x-ray* ditemukan kerusakan ginjal. Gejala-gejala nokturia atau pengaturan berkemih di malam hari sampai 700 ml dan poliuria mulai timbul.

c. Stadium 3 (GFR menurun hingga 30-59 ml/min)

Menurunnya GFR hingga 30-59 ml/min mengakibatkan terjadinya komplikasi seperti tekanan darah tinggi (hipertensi), anemia, perubahan urin, kelelahan dan sesak napas.

d. Stadium 4 (GFR menurun hingga 15-29 ml/min)

Pada kondisi ini ginjal berfungsi hanya sekitar 15-30% saja kondisi dimana terjadi penumpukan racun dalam darah atau uremia biasanya muncul pada stadium ini. Selain itu besar kemungkinan terjadi komplikasi seperti tekanan darah tinggi (hipertensi), anemia, penyakit tulang, masalah pada jantung dan penyakit kardiovaskular lainnya.

e. Stadium 5 (tahap akhir/terminal atau GFR < 15 ml/min)

Pada tahap ini ginjal kehilangan hampir seluruh kekuatannya untuk bekerja secara maksimal. Maka dari itu disarankan bagi pasien melakukan terapi pengganti ginjal (dialisis) atau transplantasi supaya meningkatkan kualitas hidup pasien. Umumnya pada pasien dengan stadium 5 juga mengalami priritus, intoleransi dingin, penambahan berat badan, neuropati perifer, oliguri karena kegagalan glomerulus dan sindrom uremik (Musyahida, 2016).

B. Tinjauan Umum Tentang *C-Reactive Protein* (CRP)

1. Definisi *C-Reactive Protein* (CRP)

C-Reactive Protein (CRP) adalah salah satu protein fase akut yang terdapat dalam serum normal walaupun dalam konsentrasi yang sangat kecil dan merupakan mediator proinflamasi yang disekresi dalam jumlah yang banyak saat tubuh mengalami inflamasi (Anisa, 2016). Dalam

keadaan tertentu dengan reaksi inflamasi atau kerusakan jaringan baik yang disebabkan oleh penyakit infeksi maupun yang bukan infeksi, konsentrasi CRP dapat meningkat sampai 100 kali sehingga diperlukan suatu pemeriksaan yang dapat mengukur kadar CRP (Silalahi, 2013). *C-Reactive Protein* pertama kali di deskripsikan oleh William Tilet dan Thomas Francis di Institute Rockefeller pada tahun 1930. Mereka mengekstraksi protein dan serum pasien yang menderita *Pneumonia pneumococcus* yang akan membentuk presipitasi dengan C polisakarida dan dinding sel *Pneumococcus*. Karena reaksi antara protein dan polisakarida menyebabkan presipitasi maka protein ini diberi nama *C-Reactive Protein* (Agustin, 2016). Awalnya protein ini disangka mempunyai respon spesifik terhadap C polisakarida dari *pneumokokus*, tetapi ternyata protein ini adalah suatu reaktan fase akut yang timbul akibat proses inflamasi (Arnadi, 2015).

Protein ini disebut demikian karena bereaksi dengan c-polisakarida yang terdapat pada *Streptococcus pneumoniae*. Dulunya dikira timbulnya protein ini karena respon spesifik terhadap infeksi *pneumokokus* tetapi ternyata protein ini merupakan suatu reaktan fase akut, yaitu indikator nonspesifik untuk inflamasi. Kadar CRP dalam plasma dapat meningkat dua kali lipat sekurang-kurangnya setiap 8 jam dan mencapai puncaknya setelah kira-kira 50 jam. Setelah diberi pengobatan yang efektif dan rangsangan inflamasi hilang, maka kadarnya akan turun 5–7 jam waktu paruh plasma. Dalam aplikasi klinis, CRP merupakan prediktor kejadian kardiovaskular, khususnya penyakit jantung koroner dan lebih kuat dibandingkan LDL. Kadar CRP menandakan adanya ateroaklerosis yang merupakan faktor resiko terjadinya PJK (Agustin, 2016).

2. Fungsi *C-Reactive Protein* (CRP)

Fungsi dan peranan CRP di dalam tubuh (*in vivo*) belum diketahui seluruhnya, banyak hal yang masih merupakan hipotesis. Meskipun CRP bukan suatu antibodi, tetapi CRP mempunyai berbagai fungsi biologis

yang menunjukkan peranannya pada proses peradangan dan mekanisme daya tahan tubuh terhadap infeksi. Beberapa hal yang diketahui tentang fungsi biologis CRP ialah :

- a. CRP dapat mengikat C-polisakarida (CPS) dari berbagai bakteri melalui reaksi presipitasi / aglutinasi.
- b. CRP dapat meningkatkan aktivitas dan motilitas sel fagosit seperti granulosit dan monosit / makrofag.
- c. CRP mempunyai daya ikat selektif terhadap limfosit T. Dalam hal ini diduga CRP memegang peranan dalam pengaturan beberapa fungsi tertentu selama proses peradangan.
- d. CRP mengenal residu fosforilkolin dari fosfolipid, lipoprotein membran sel rusak, kromatin inti dan kompleks DNA-histon.
- e. CRP dapat mengikat dan mendetoksikasi bahan toksin endogen yang terbentuk sebagai hasil kerusakan jaringan (Silalahi, 2013).

3. Mekanisme Pembentukan *C-Reactive Protein* (CRP)

Berdasarkan teori inflamasi intra-arteri menyatakan bahwa ketika terjadi inflamasi, dihasilkan sitokin, salah satunya Intraleukin-6 (IL-6). Intraleukin-6 ini merangsang hepatosit untuk menghasilkan CRP (Agustin, 2016). CRP dalam plasma diproduksi oleh sel hepatosit hati terutama dipengaruhi oleh Interleukin 6 (IL-6). CRP merupakan marker inflamasi yang diproduksi dan dilepas oleh hati dibawah rangsangan sitokin-sitokin seperti IL6, Interleukin 1 (IL-1), dan Tumor Necrotizing Factor α (TNF- α). Beberapa obat seperti colchicine dapat menghambat produksi CRP sedangkan obat immunosupresif seperti kortikosteroid dan yang lainnya atau obat anti radang (Non Steroid Anti Inflammation Drug) tidak dapat menghambat sekresinya (Silalahi, 2013).

Sintesis CRP di hati berlangsung sangat cepat setelah ada sedikit rangsangan, konsentrasi serum meningkat diatas 5mg/L selama 6-8 jam dan mencapai puncak sekitar 24-48 jam. Waktu paruh dalam plasma adalah 19 jam dan menetap pada semua keadaan sehat dan sakit, sehingga satu-satunya penentu konsentrasi CRP di sirkulasi adalah menghitung

sintesa IL-6 dengan demikian menggambarkan secara langsung intensitas proses patologi yang merangsang produksi CRP. CRP adalah anggota keluarga dari protein pentraksin, suatu protein pengikat kalsium dengan sifat pertahanan imunologis. Molekul CRP terdiri dari 56 subunit polipeptida non glikosilat yang identik, terdiri dari 206 residu asam amino, dan berikatan satu sama lain secara non kovalen, membentuk satu molekul berbentuk cakram (disc) dengan berat molekul 110 – 140 kDa, setiap unit mempunyai berat molekul 23 kDa (Silalahi, 2013).

Struktur CRP lebih dikenal dengan sebutan pentraksin protein karena memiliki 5 subunit identik, dikodekan oleh gen tunggal pada kromosom 1. Masing-masing subunit berisi satu lokasi pengikatan untuk molekul fosfokolin dan 2 lokasi pengikat waktu kalsium (Agustin, 2016). *C-Reactive Protein* terdapat dalam 2 bentuk, yaitu bentuk pentamer (pCRP) dan monomer (mCRP). Bentuk pentamer dihasilkan oleh sel hepatosit sebagai reaksi fase akut dalam respon terhadap infeksi, inflamasi dan kerusakan jaringan. Bentuk monomer berasal dari pentamer CRP yang mengalami disosiasi dan mungkin dihasilkan juga oleh sel-sel ekstrahepatik seperti otot polos dinding arteri, jaringan adiposa dan makrofag (Silalahi, 2013).

C. Tinjauan Umum Pemeriksaan Gagal Ginjal Kronik

Menurut (Rahmawati, 2018) Pemantauan penurunan fungsi ginjal dilakukan dengan cara, yaitu:

1. Pemeriksaan Laju Filtrasi Glomerulus

Laju filtrasi glomerulus digunakan sebagai ukuran untuk mengetahui besarnya kerusakan ginjal karena filtrasi glomerulus merupakan tahap awal dari fungsi nefron. Besarnya laju filtrasi glomerulus sama dengan klirens suatu bahan yang difiltrasi secara bebas oleh glomerulus, tidak direabsorpsi dan tidak disekresi oleh tubulus ginjal. Klirens yaitu volume darah atau plasma yang dibersihkan dari bahan tertentu oleh ginjal dalam satu satuan waktu. Bahan penanda filtrasi adalah

bahan endogen dan bahan eksogen. Bahan endogen berat molekul kecil seperti Kreatinin, Cystatin-c, β -2 mikroglobulin, α -1 mikroglobulin dan retinol binding protein. Bahan penanda filtrasi eksogen yakni inulin, PAH/ Para amino hipurat, iohexol, DTPA, ^{99m}Tc -diethylene triamine penta acetic acid, ^{51}Cr -EDTA dan ^{125}I -iothalamate. $\text{GFR} < 60 \text{ ml/menit/1,73 m}^2 \geq 3$ bulan diklasifikasikan sebagai penyakit ginjal kronis. Ginjal telah kehilangan fungsinya $\geq 50\%$.

2. Pemeriksaan Kadar Kreatinin

Kreatinin merupakan zat nonprotein nitrogen sebagai hasil metabolisme kreatin otot, zat endogen yang difiltrasi bebas, tidak mengalami reabsorpsi ditubulus ginjal, tetapi sejumlah kecil kreatinin disekresi oleh sel tubulus ginjal. Kadarnya di plasma relatif konstan dan klirensnya dapat diukur sebagai indikator laju filtrasi glomerulus. Produksi kreatinin berdasarkan masa otot, usia, jenis kelamin dan berat badan. Ekskresi harian dipengaruhi diet kreatinin dari daging. Peningkatan kadar kreatinin berhubungan dengan fungsi ginjal terutama glomerulus. Kadar kreatinin darah memiliki variasi diurnal karena asupan makanan, sebaiknya darah diambil dalam keadaan puasa. Meski demikian penilaian fungsi ginjal berdasarkan laju filtrasi glomerulus masih banyak yang menggunakan kreatinin karena biaya yang lebih murah, mudah dilakukan dan klirens kreatinin adalah parameter yang baik untuk menilai fungsi ginjal. Metode analisis yang digunakan untuk mengukur kreatinin adalah metode kimia berdasarkan reaksi Jaffe, metode enzimatik dan *High performance liquid chromatography* (HPLC). Nilai kreatinin serum normal: 0,6 – 1,3 mg/dL. Kreatinin serum $> 1,5 \text{ mg/dL}$ menunjukkan telah adanya gangguan fungsi ginjal.

3. Pemeriksaan Kadar Urea Darah

Senyawa nitrogen non protein dengan konsentrasi tertinggi di dalam darah adalah urea. Urea disintesis didalam hati dari CO_2 dan ammonia yang dihasilkan dari proses deaminasi oleh asam amino pada

siklus urea. Urea merupakan hasil ekskresi terbesar dari metabolisme protein. Setelah disintesis di dalam hati, urea dibawa ke dalam darah menuju ginjal dan difiltrasi oleh glomerulus. Setelah urea difiltrasi di glomerulus, urea di reabsorpsi di tubulus proksimalis. Reabsorpsi urea sangat dipengaruhi oleh aliran filtrat dalam tubulus, makin lambat aliran makin banyak urea direabsorpsi. Bila diuresis kurang dari 2 ml/menit, nilai klirens urea tidak menggambarkan laju filtrasi glomerulus lagi. Sebagian besar urea di glomerulus di ekskresi ke urine, >40% diserap kembali secara difusi pasif dan sebagian kecil <10% diekskresikan melalui saluran cerna dan kulit.

Konsentrasi urea dalam plasma ditentukan oleh sintesis di hati dan ekskresi melalui urine. Kadar urea darah meningkat pada diet tinggi protein, perdarahan sistem pencernaan, dehidrasi, gangguan fungsi ginjal, adanya bendungan di saluran kemih bagian bawah dan katabolisme protein yang meningkat. Urea darah menurun pada penyakit hati karena amoniak tidak diubah menjadi urea, sehingga peningkatan amoniak mengakibatkan ensefalopati hepatic. Urea pernah digunakan untuk pengukuran laju filtrasi glomerulus, namun sekarang tidak digunakan lagi karena kadar urea selama 24 jam dalam darah tidak tetap, dipengaruhi oleh ekskresi ginjal, makanan dan pembentukannya di hati dan nilai klirens urea lebih rendah dari nilai laju filtrasi glomerulus. Pengukuran urea dilakukan pada filtrat bebas protein dari serum berdasarkan pengukuran jumlah nitrogen, yang terbanyak digunakan adalah metode kinetik yang menggabungkan reaksi urea dengan *L- glutamate dehidrogenase* (GLDH) dan mengukur tingkat *Nikotinamide adenine dinukleotide* (NADH tereduksi) pada 340 nm.

4. Pemeriksaan Kadar Elektrolit

Gangguan keseimbangan elektrolit pada penyakit ginjal kronik adalah hiperkalemia, retensi natrium, hiperphosphatemia, hipokalsemia, hipermagnesemia.

a. Kalium

Kalium sebagian besar disekresi oleh nefron bagian bawah. Pada diet tinggi kalium, akan beradaptasi dengan meningkatkan ekskresi di nefron dan sekresi di usus. Hiperkalemia pada penyakit ginjal kronik karena oliguri, gangguan adaptasi nefron serta kondisi pH darah yang cenderung asidosis. Hipokalemia jarang terjadi pada penyakit ginjal kronik, namun dapat terjadi pada diet kurang kalium, diare/muntah atau pemakaian obat diuretika. Metode menentukan kadar kalium menggunakan elektrode gelas yang hanya bisa ditembus oleh ion K^+ dan dengan metode fotometer enzimatis. Nilai K normal = 3,5 – 5 meq/L.

b. Natrium (Na)

Pada penyakit ginjal kronik terjadi kegagalan peningkatan ekskresi NaCl untuk menyesuaikan dengan peningkatan dietnya. Secara fisik, seringkali menyebabkan penumpukan cairan ekstraseluler berupa hipertensi, edema perifer, kongesti vaskuler, kardiomegali. Stadium lebih lanjut penderita kehilangan NaCl karena terjadi kerusakan *collecting ducts* sehingga volume ekstraseluler menurun dan hipotensi. Metode penentuan natrium menggunakan elektrode ion selektif/ISE, fotometri nyala dan fotometri serapan. Nilai normal natrium = 136 – 146 meq/L.

c. Kalsium (Ca)

Penurunan kadar kalsium total pada penyakit ginjal kronik merangsang sekresi hormon paratiroid dan katabolisme hormon paratiroid terbanyak di ginjal, sehingga terjadi hiperparatiroid sekunder. Penderita penyakit ginjal kronik resisten terhadap hormon paratiroid untuk menormalkan kalsium karena penurunan efek 1,25 (OH) D_3 pada aktifitas hormon paratiroid di tulang. Penentuan klorida menggunakan metode titrasi, elektrode ion selektif metode kolorimetri-amperometrik dan metode fotometri/enzimatis. Nilai normal kalsium total plasma/serum: 8,8 – 10,2 mg/dl.

d. Fosfat (P)

Terjadi penurunan ekskresi fosfat pada nefron menyebabkan peningkatan kadar fosfat serum. Nilai normal fosfat plasma/serum normal: 2,5 – 4,5 mg/dl.

e. Magnesium

Peningkatan Mg serum terjadi saat GFR < 20 ml/menit karena ekskresi menurun dan absorpsi di usus tetap normal. Nilai normal magnesium serum: 0,6 – 1,1 mmol/L.

5. Pemeriksaan Kadar Asam Urat

Asam urat merupakan produk akhir dari metabolisme purin. Asam urat bersifat kurang larut air, oleh enzim urikase / urat oksidase dikatabolisme menjadi allantoin yang larut air. Adenosin dan guanin (purin) berasal dari pemecahan asam nukleat yang diubah menjadi asam urat di dalam hati. Pengangkutan asam urat dalam plasma dari hati menuju ginjal dan ginjal di filtrasi oleh glomerulus. Reabsorpsi asam urat 98 – 100% terjadi di tubulus proksimalis. Sebagian kecil asam urat disekresi oleh tubulus distal dan 70% diekskresikan ke urine. Asam urat yang tidak mengalami ekskresi akan masuk ke sistem pencernaan dipecah oleh enzim dari bakteri. Penyakit ginjal kronik menyebabkan kadar asam urat serum meningkat karena adanya gangguan fungsi filtrasi, sekresi ginjal dan ekskresi asam urat melalui urine yang menurun. Metode analisis pemeriksaan asam urat yaitu dengan metode kimia asam fosfotungstat dan metode enzimatik spektrofotometri.

D. Tinjauan Umum Pemeriksaan *C-Reactive Protein* (CRP)

CRP secara normal bersirkulasi pada konsentrasi sangat rendah, tetapi pada proses inflamasi, infeksi atau cedera pada jaringan dapat menyebabkan peningkatan sintesis CRP di hati. Sehingga merupakan hal yang penting untuk melakukan pemeriksaan CRP (Agustin, 2016). Pada penentuan CRP, maka CRP dianggap sebagai antigen yang akan ditentukan dengan menggunakan

suatu antibodi spesifik yang diketahui (antibodi anti-CRP). Dengan suatu antisera yang spesifik, CRP (merupakan antigen yang larut) dalam serum mudah dipresipitaskan (Silalahi, 2013).

Dalam pemeriksaan CRP, digunakan beberapa metode menurut (Agustin, 2016) diantaranya:

1. Aglutinasi

Tes aglutinasi dilakukan dengan menambahkan partikel latex yang dilapisi antibodi anti CRP pada serum atau plasma penderita sehingga terjadi aglutinasi. Untuk menentukan titer CRP, serum atau plasma penderita diencerkan dengan buffer glisin dengan pengenceran bertingkat (1/2, 1/4, 1/8, 1/16 dan seterusnya) lalu direaksikan dengan lateks. Titer CRP adalah pengenceran tertinggi yang masih terjadi aglutinasi. Metode ini bersifat kualitatif dan semi kuantitatif. Nilai normal metode aglutinasi terhadap *C-Reactive Protein* yaitu < 5 mg/L dan tidak normal > 5 mg/L.

2. Sandwich ELISA

Tes Sandwich ELISA untuk pemeriksaan CRP dilakukan dengan mengukur intensitas warna menggunakan *Nycocard Reader*. Berturut-turut sampel (serum, plasma, whole blood) dan konjugat ditetaskan pada membrane tes yang dilapisi antibody monoclonal spesifik CRP. CRP dalam sampel ditangkap oleh antibody yang terikat pada konjugat *gold colloidal particle*. Konjugat bebas dicuci dengan larutan pencuci (*washing solution*). Jika terdapat CRP dalam sampel pada level patologis, maka akan terbentuk warna merah-coklat pada area tes dengan intensitas warna yang proposional terhadap kadar. Intensitas warna ukur diukur secara kuantitatif menggunakan *NycoCard reader II*. Nilai normal ELISA terhadap *C-Reactive Protein* yaitu < 5 mg/L.

3. Imunoturbidimetri

Merupakan cara penentuan yang kualitatif. CRP dalam serum akan mengikat antibodi spesifik terhadap CRP membentuk suatu

kompleks imun. Kekeruhan (*turbidity*) yang terjadi sebagai akibat ikatan tersebut diukur secara fotometris. Konsentrasi dari CRP ditentukan secara kuantitatif dengan pengukuran turbidimetrik. Sensitivitas konsentrasi terendah kadar CRP adalah 0,1 mg/L dengan jarak pembacaan 0,1- 20 mg/L. Jika konsentrasi CRP dalam sampel diatas jarak pembacaan maka dilakukan pengenceran secara manual dengan NaCl 0,9%, kemudian hasil pengukuran dikalikan dengan pengenceran yang dilakukan.

E. Tinjauan Umum Hubungan *C-Reactive Protein* (CRP) dengan Gagal Ginjal Kronik

Gagal Ginjal Kronik (GGK) adalah kemunduran dari kemampuan ginjal dalam membersihkan darah dari bahan-bahan racun yang menyebabkan penimbunan limbah metabolik didalam darah. Faktor yang dianggap memiliki kontribusi dalam terbentuknya atheroma pada pasien gagal ginjal kronik adalah inflamasi dan kalsifikasi dinding pembuluh darah. Peradangan akut glomerulus terjadi akibat penumpukan kompleks antigen dan antibodi di kapiler glomerulus, selama proses hemodialisis kadar CRP dan komplemen akan meningkat akibat terpapar kontaminasi dengan dialisat. Glomerulus nefritis kronis seringkali sulit terdeteksi karena berkembang seringkali tanpa menimbulkan gejala, terdapat kesamaan gejala yang ada pada glomerulus nefritis akut (Setiawati, 2021).

Pada proses inflamasi, terutama CRP mempunyai efek langsung pada pembentukan atherosclerosis. CRP akan mengikat sel-sel rusak yang kemudian akan mengaktifasi sistem komplemen, menunjukkan ikatan kalsium dependen dan agregasi dari LDL dan VLDL. Sehingga CRP merupakan indikator jumlah plak atherosclerosis dan ketebalan tunika intima-media arteri koronaria baik pada pasien yang sudah menjalani hemodialisa maupun yang belum. *C-Reactive Protein* (CRP) merupakan salah satu protein fase akut yang dihasilkan oleh hati dan merupakan penanda (marker) inflamasi sistemik akut. Gagal ginjal kronik merupakan indikasi yang signifikan terhadap risiko terjadinya peningkatan kadar CRP. CRP terdapat dalam serum normal walaupun dalam

konsentrasi yang amat kecil. Pemeriksaan CRP ini dapat membantu untuk mendeteksi proses inflamasi di dalam tubuh. CRP mempunyai daya ikat selektif terhadap limfosit T. Dalam hal ini diduga CRP memegang peranan dalam pengaturan beberapa fungsi tertentu selama proses peradangan (Sarwono dkk, 2017).