

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi Chronic Kidney Disease

Chronic Kidney Disease didefinisikan sebagai adanya kerusakan ginjal atau perkiraan laju filtrasi glomerulus (GFR) kurang dari 60 ml/menit atau 1,73 mt², yang berlangsung selama 3 bulan atau lebih. Ini adalah keadaan hilangnya fungsi ginjal secara progresif yang pada akhirnya memerlukan terapi pengganti ginjal (dialisis atau transplantasi). Kerusakan ginjal mengacu pada kelainan patologis yang ditunjukkan oleh pemeriksaan pencitraan atau biopsi ginjal, kelainan pada sedimen urin, atau peningkatan laju ekskresi albumin urin. Klasifikasi KDIGO *Chronic Kidney Disease* tahun 2012 merekomendasikan rincian penyebab *Chronic Kidney Disease* dan mengklasifikasikannya menjadi 6 kategori berdasarkan laju filtrasi glomerulus (G1 hingga G5 dengan G3 dibagi menjadi 3a dan 3b). Ini juga mencakup penentuan stadium berdasarkan tiga tingkat albuminuria (A1, A2, dan A3), dengan setiap tahapan *Chronic Kidney Disease* dikategorikan berdasarkan rasio albumin-kreatinin urin dalam sampel urin spot di pagi hari (Pernefri, 2011)

Tabel 2.1 Klasifikasi *Chronic Kidney Disease* menurut KDIGO 2013

Grade	GFR	Penjelasan
1	>90	Normal atau tinggi
2	60-89	Sedikit menurun
3a	45-59	Ringan hingga sedang
3b	30-44	Sedang hingga berat
4	15-29	Sangat menurun

Tabel 2.1. Lanjutan

Grade	GFR	Penjelasan
5	< 15	Dialisis

Tabel 2.2 Klasifikasi albuminuria pada *Chronic Kidney Disease*

Grade	AER	ACR		Penjelasan
	(Albumin Excretion Rate)	(Albumin Creatinine Rasio)		
	Mg/24 jam	Mg/mmol	Mg/g	
1	< 30	<3	<30	Normal atau meningkat
2	30-300	3-30	30-300	Peningkatan sedang
3	>300	>30	>300	Peningkatan berat

2.2 Epidemiologi *Chronic Kidney Disease*

Di Amerika Serikat, data tahun 1995-1999 menyatakan insiden *Chronic Kidney Disease* diperkirakan 100 kasus perjuta penduduk pertahun, dan angka ini meningkat sekitar 8% setiap tahunnya. *Chronic Kidney Disease* merupakan salah satu penyakit tidak menular yang menjadi masalah kesehatan masyarakat global dengan prevalensi dan insiden gagal ginjal yang meningkat, prognosis yang buruk, dan biaya yang tinggi. Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas)

tahun 2013, menunjukkan bahwa prevalensi penduduk Indonesia yang menderita Gagal Ginjal sebesar 0,2% atau 2 per 1.000 penduduk. Pada tahun 2018 meningkat menjadi 0,38% yaitu pada angka 713.783.

Berdasarkan *Indonesian Renal Registry* (IRR) tahun 2016 , sebanyak 98% penderita gagal ginjal menjalani terapi Hemodialisis dan 2% menjalani terapi Peritoneal Dialisis (PD). Penyebab penyakit Ginjal kronis terbesar adalah nefropati diabetik (52%), hipertensi (24%), kelainan bawaan (6%), asam urat (1%), penyakit lupus (1%) dan lain-lain. Jumlah pasien hemodialisis baik pasien baru maupun pasien aktif sejak tahun 2007 sampai 2016 mengalami peningkatan, terutama pada tahun 2015 hingga 2016. Berdasarkan usia, pasien hemodialisis terbanyak adalah kelompok usia 45-64 tahun, baik pasien baru maupun pasien aktif (*1 Th Report Of Indonesian Renal Registry 2018*, 2018)

2.3 Etiologi *Chronic Kidney Disease*

Etiologi *Chronic Kidney Disease* dibagi menjadi dua yaitu penyakit ginjal diabetik dan non diabetik

- I. Penyakit ginjal diabetik: diabetes melitus tipe 1 dan tipe 2, resistensi insulin, genetik, hiperglikemia (Ans -H Enrik et al., 2001)
- II. Penyakit ginjal non diabetik:
 - a) Glomerular: autoimun, neoplasia, infeksi sistemik
 - b) Vaskular: hipertensi, mikroangiopati
 - c) Tubulointerstitial: pielonefritis akut, batu ginjal, obstruksi ginjal, keracunan obat. (Narsa et al., 2022)

2.4 Faktor Risiko *Chronic Kidney Disease*

Chronic Kidney Disease dapat disebabkan oleh beberapa faktor risiko seperti hipertensi, diabetes mellitus, penambahan usia, ada riwayat keluarga penyakit *Chronic Kidney Disease*, obesitas, penyakit kardiovaskular, berat lahir rendah, penyakit autoimun seperti *Systemic Lupus Erythematosus*, keracunan obat, infeksi sistemik, infeksi saluran kemih, batu saluran kemih dan penyakit ginjal bawaan. Selain itu juga faktor-faktor yang diduga berhubungan dengan meningkatnya kejadian Gagal Ginjal Kronik antara lain kebiasaan merokok dan penggunaan obat analgetik dan *Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs* (Kandou et al., 2017).

2.5 Manifestasi Klinis *Chronic Kidney Disease*

Gejala gagal ginjal kronis disebabkan oleh penurunan fungsi ginjal. Karena terjadi secara perlahan, penyakit ginjal kronis biasanya tidak menimbulkan gejala pada tahap awal. Penurunan fungsi ginjal di tahap awal juga masih bisa ditoleransi oleh tubuh. Gejala gagal ginjal kronik biasanya akan lebih jelas jika penurunan fungsi ginjal sudah memasuki tahap lanjut. Gejala yang bisa muncul ketika fungsi ginjal sudah turun cukup signifikan antara lain seperti mual, muntah, kehilangan selera makan, kelelahan dan kelemahan, gangguan tidur, dan oliguria.

2.6 Patofisiologi *Chronic Kidney Disease*

Menurut Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (2006) patofisiologi *Chronic Kidney Disease* pada awalnya tergantung pada penyakit yang mendasarinya, tapi dalam perkembangan selanjutnya proses yang terjadi kurang lebih sama. Pengurangan massa ginjal mengakibatkan hipertrofi

struktural dan fungsional nefron yang masih tersisa (*surviving nephrons*) sebagai upaya kompensasi, yang diperantarai oleh molekul vasoaktif seperti sitokinin dan growth faktor. Hal ini mengakibatkan terjadinya hiperfiltrasi, yang diikuti oleh peningkatan tekanan kapiler dan aliran darah glomerulus. Proses adaptasi ini berlangsung singkat, akhirnya diikuti dengan penurunan fungsi nefron yang progresif, walaupun penyakit dasarnya sudah tidak aktif lagi. Pada stadium yang paling dini *Chronic Kidney Disease*, terjadi kehilangan daya cadang ginjal (*renal reserve*), tetapi pada GFR masih normal atau malah meningkat. Kemudian secara perlahan terjadi penurunan fungsi nefron yang ditandai dengan peningkatan kadar urea dan kreatinin serum. Sampai pada GFR sebesar 60 % pasien masih belum merasakan keluhan (*asimptomatik*), tetapi sudah terjadi peningkatan kadar urea dan kreatinin serum. Sampai pada GFR sebesar 30 % mulai terjadi keluhan pada pasien seperti nokturia, badan lemah, mual, nafsu makan kurang dan penurunan berat badan. Sampai pada GFR kurang 30 % pasien memperlihatkan gejala dan tanda uremia yang nyata seperti anemia, peningkatan tekanan darah, gangguan metabolisme fosfor dan kalsium, pruritus, mual, muntah.

Pada pasien *Chronic Kidney Disease* mudah terkena infeksi seperti infeksi saluran kemih, infeksi saluran nafas, maupun infeksi saluran cerna. Selain itu juga akan mengalami gangguan keseimbangan elektrolit antara lain natrium dan kalium. Pada GFR di bawah 15 % akan terjadi gejala dan komplikasi yang lebih serius dan pasien sudah memerlukan terapi pengganti ginjal (*renal replacement therapy*) antara lain dialisis atau transplantasi ginjal. Pada keadaan ini pasien dikatakan sampai pada stadium gagal ginjal.

2.7 Diagnosis Banding *Chronic Kidney Disease*

Terdapat beberapa diagnosis banding pada *Chronic Kidney Disease*:

- 1) Gagal ginjal akut
- 2) Sindrom alport
- 3) Glumerulonefritis
- 4) Nefropati diabetik
- 5) Multipel myeloma
- 6) Nefrosklerosis

2.8 Tatalaksana dan Pemberian Terapi Eritropoeitin pada *Chronic Kidney Disease*

2.8.1 Perubahan Pola Hidup pada Pasien *Chronic Kidney Disease*

Diet khusus dengan mengurangi konsumsi garam, membatasi asupan protein dan kalium dari makanan untuk meringankan kerja ginjal, berhenti merokok dan konsumsi alkohol, olah raga teratur minimal 15-30 menit dalam 1 minggu, tidak mengkonsumsi obat-obatan yang dapat merusak ginjal, rutin periksa tekanan darah

2.8.2 Terapi pengganti ginjal

2.8.3.1. Dialisis

Hemodialisa dengan menggunakan mesin dan *Continues Ambulatory Peritoneal Dialysis* (CAPD) dengan cara memasukan cairan ke dalam peritoneal melalui lubang buatan

2.8.3.2. Transplantasi ginjal

Transplantasi ginjal merupakan prosedur menempatkan ginjal yang sehat berasal dari orang lain ke dalam tubuh pasien yang gagal ginjal. Ginjal yang baru mengambil alih fungsi kedua ginjal yang telah mengalami kegagalan dalam menjalankan fungsinya (Ayu et al., 2021).

2.9 Anemia pada Pasien *Chronic Kidney Disease*

2.9.1. Penyebab anemia pada *Chronic Kindey Disease*

Sebagian besar anemia pada penyakit ginjal. Ginjal bertanggung jawab untuk sekitar 90% dari produksi *Erythropoietin*. Faktor lain yang berkontribusi pada anemia renal adalah defisiensi besi (timbul akibat asupan yang kurang, flebotomi yang berulang untuk pemeriksaan laboratorium, retensi darah pada dialiser atau tubing dan perdarahan saluran cerna), umur eritrosit yang memendek, hiperparatiroid yang berat, inflamasi dan infeksi, toksisitas aluminium, defisiensi asam folat, hipotiroid dan hemoglobinopati.

Meskipun penurunan hemoglobin sejalan dengan penurunan laju filtrasi glomerulus, penyebab lain anemia perlu diperhatikan, jika keparahan anemia tidak sebanding dengan derajat penurunan laju filtrasi glomerulus, terdapat bukti defisiensi besi, terdapat tanda-tanda hemolisis dan terdapat tanda- tanda kegagalan sumsum tulang yang ditunjukkan dengan adanya leukopenia dan trombositopenia (Kedokteran et al., 2023)..

2.9.2. Patofisiologi anemia defisiensi epo

Pasien *Chronic Kidney Disease* biasanya mengalami anemia. Penyebab utamanya adalah defisiensi produksi *Eritropoietin* yang dapat

meningkatkan risiko kematian, uremia penghambat eritropoiesis, pemendekan umur eritrosit, gangguan homeostasis zat besi. Antagonis EPO yaitu sitokin proinflamasi bekerja dengan menghambat sel-sel progenitor eritroid dan menghambat metabolisme besi. Resistensi EPO disebabkan oleh peradangan maupun *neocytolysis*. Beberapa mekanisme patofisiologi mendasari kondisi ini, termasuk terbatasnya ketersediaan besi untuk Eritropoiesis, gangguan proliferasi sel prekursor eritroid, penurunan EPO dan reseptor EPO, dan terganggunya sinyal transduksi EPO. Penyebab lain anemia pada pasien GGK adalah infeksi dan defisiensi besi mutlak. Kehilangan darah adalah penyebab umum dari anemia pada GGK. Hemolisis, kekurangan vitamin B12 atau asam folat, hiperparatiroidisme, hemoglobinopati dan keganasan, terapi *angiotensin-converting-enzyme* (ACE) inhibitor yang kompleks dapat menekan eritropoiesis. seimbangan pelepasan zat besi dari penyimpanannya sehingga tidak dapat memenuhi kebutuhan untuk eritropoiesis yang sering disebut juga *reticuloendothelial cell iron blockade*. Gangguan keseimbangan absorpsi zat besi dapat disebabkan oleh kelebihan hepsidin.

Hepsidin merupakan hormon utama untuk meningkatkan homeostasis sistemik zat besi yang diproduksi di liver dan disekresi ke sirkulasi darah. Hepsidin mengikat dan menyebabkan pembongkaran ferroportin pada enterosit duodenum, retikuloendotelial makrofag, dan hepatosit untuk menghambat zat besi yang masuk ke dalam plasma. Peningkatan kadar hepsidin pada pasien GGK dapat menyebabkan defisiensi zat besi dan anemia (Budiwiyono, 2016).

2.9.3. Tatalaksana Anemia Defisiensi *Eritropoeitin*

2.9.3.1. Terapi besi

Terapi atau suplementasi zat besi bisa diindikasikan pada kondisi defisiensi besi absolut ataupun fungsional serta untuk tahap pemeliharaan status besi. Manfaat dari pemberian terapi besi dalam penanganan anemia renal ialah untuk mengurangi kebutuhan terapi ESA pada pasien dialisis. Suplemen zat besi dengan rute oral (diminum) cocok diberikan untuk pasien PGK yang masih pada stadium awal atau pertengahan yang tidak perlu menjalani dialisis. Hal ini karena bentuk sediaan per oral paling praktis, kecuali jika tingkat defisiensi besinya terlalu parah atau pasien tidak bisa menoleransi efek samping dari sediaan suplemen zat besi oral. Walaupun demikian, suplementasi besi melalui rute oral kurang efektif karena ada gangguan pada saluran cerna pasien (Budiwiyono, 2016).

2.9.3.2. Terapi ESA

Pemberian ESA merupakan terapi utama untuk anemia renal karena kerusakan ginjal otomatis berpengaruh pada produksi eritrosit akibat kurangnya produksi EPO. Pemberian ESA pada pasien anemia renal bisa menunda progresivitas PGK, menurunkan angka morbiditas dan mortalitas, serta memperbaiki kualitas hidup pasien. Penggunaan ESA juga bermanfaat untuk menurunkan kebutuhan transfusi darah dan perawatan di rumah sakit. Pada dasarnya terapi ESA diindikasikan pada kadar Hb <10 g/dL asalkan tidak ditemukan penyebab lain anemia (selain kekurangan EPO). Bila terdapat defisiensi besi absolut, harus dikoreksi dahulu agar status besinya

memadai. Jika ESA diberikan, padahal pasien masih defisiensi besi, pemberian ESA akan sia-sia karena proses eritropoiesis juga memerlukan status besi yang cukup. ESA juga tidak boleh diberikan jika terdapat infeksi berat. Jika kadar feritin pasien di atas 100 ng/mL atau pasien tidak responsif terhadap terapi besi dengan rute intravena, EPO mulai diberikan dengan dosis 4.000–6.000 IU/ minggu atau dengan pemberian darbepoetin alfa 20–30 ng/minggu (Ayunina Rizky Ferdina, 2023).

