

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Gagal Ginjal Kronik

2.1.1 Definisi

Gagal ginjal adalah hilangnya fungsi ginjal. Gagal ginjal dapat terjadi secara akut dan glomerulus secara mendadak dan cepat (hitungan jam-minggu) yang mengakibatkan terjadinya retensi produk sisa nitrogen yang mengakibatkan terjadinya retensi produk sisa nitrogen, seperti ureum dan kreatinin.

Gagal ginjal kronik adalah kerusakan ginjal yang terjadi selama lebih dari 3 bulan, berdasarkan kelainan patologis atau petanda kerusakan ginjal seperti proteinuria. Jika tidak ada tanda kerusakan ginjal, diagnosis gagal ginjal kronik ditegakkan jika nilai laju filtrasi glomerulus kurang dari 60 ml/menit/1,73m², seperti pada tabel 2 berikut³:

Tabel 2. Batasan gagal ginjal kronik

1. Kerusakan ginjal > 3 bulan, yaitu kelainan struktur atau fungsi ginjal, dengan atau tanpa penurunan laju filtrasi glomerulus berdasarkan: - Kelainan patologik - Petanda kerusakan ginjal seperti proteinuria atau kelainan pada pemeriksaan pencitraan
2. Laju filtrasi glomerulus < 60 ml/menit/1,73m ² selama > 3 bulan dengan atau tanpa kerusakan ginjal ³ .

GGK terjadi apabila kedua ginjal sudah tidak mampu mempertahankan lingkungan dalam yang cocok untuk kelangsungan hidup. Laju penyaringan glomerulus normal adalah 100-120 ml/menit/ 1,73m²³. GGK ditandai dengan terjadinya penurunan laju penyaringan glomerulus. Dengan menurunnya kecepatan penyaringan ini, kadar urea darah meningkat dan nefron yang masih berfungsi (yang tersisa) akan mengalami hipertofi.

2.1.2 Etiologi Gagal Ginjal Kronik

Etiologi gagal ginjal kronik sangat bervariasi, etiologi yang sering menjadi penyebab gagal ginjal kronik adalah :

1. Glomerulonefritis ⁷

Glomerulonefritis (GN) adalah penyakit parenkim ginjal *progresif* dan difus yang sering berakhir dengan gagal ginjal kronik, disebabkan oleh respon imunologik dan hanya jenis tertentu saja yang secara pasti telah diketahui etiologinya. Secara garis besar dua mekanisme terjadinya GN yaitu *circulating immune complex* dan terbentuknya deposit kompleks imun secara *in-situ*. Glomerulonefritis akut terjadi setelah infeksi *Streptococcus* pada tenggorokan atau kadang-kadang pada kulit sesudah masa laten 1 sampai 2 minggu. Organisme penyebabnya yang lazim adalah *Streptococcus beta hemolyticus* grup A tipe 12 atau 4 dan 1. *Streptococcus* tidak menyebabkan kerusakan pada ginjal, melainkan terdapat suatu antibodi yang ditujukan terhadap antigen khusus yang merupakan unsur membran plasma streptokokal-spesifik. Terbentuk kompleks antigen-antibodi dalam darah dan bersirkulasi ke dalam glomerulus dan menghasilkan membran dasar yang menebal. Komplemen akan terfiksasi mengakibatkan lesi dan peradangan yang menarik leukosit polimerfonuklear (PMN) dan trombosit menuju tempat lesi. Fagositosis dan pelepasan enzim lisosom juga merusak endotel dan membran basalis glomerulus⁷.

Glomerulonefritis ditandai dengan proteinuria, hematuri, penurunan fungsi ginjal dan perubahan ekskresi garam dengan akibat edema, kongesti aliran darah dan hipertensi. Manifestasi klinik GN merupakan sindrom klinik yang terdiri dari kelainan urin asimtomatik, sindrom nefrotik dan GN kronik. Di Indonesia GN masih menjadi penyebab utama gagal ginjal kronik dan gagal ginjal tahap akhir.

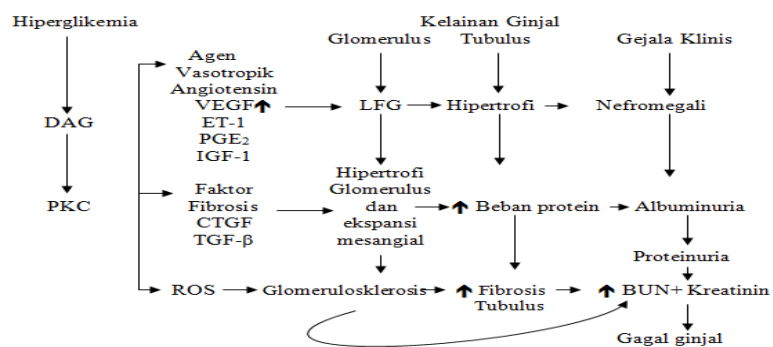
2. Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus adalah suatu penyakit metabolik yang berlangsung secara kronik dan *progresif* yang ditandai dengan adanya hiperglikemi yang disebabkan oleh gangguan sekresi insulin, gangguan kerja insulin dan/atau keduanya⁸. Beberapa gejala klasik dari diabetes mellitus adalah polidipsi (rasa haus berlebih), polifagi (rasa lapar berlebih) dan poliuri (pengeluaran urin berlebih). Salah satu komplikasi dari diabetes mellitus adalah penyakit ginjal yang dikenal juga dengan istilah nefropati diabetik. Nefropati diabetik (ND) didefinisikan sebagai sindrom klinis pada pasien DM yang ditandai dengan albuminuria menetap >300 mg/24 jam pada minimal dua kali pemeriksaan dalam kurun waktu 3 sampai 6 bulan atau penurunan kecepatan filtrasi glomerulus dan peningkatan tekanan darah arterial tetapi tanpa penyakit ginjal lainnya atau penyakit kardiovaskuler. Kondisi ini merupakan salah satu komplikasi Diabetes Mellitus (DM) yang paling serius dan paling sering menyebabkan gagal ginjal stadium terminal hampir di seluruh dunia. Sekitar 40% penderita ESRD adalah

pasien DM dengan komplikasi nefropati diabetik. Nefropati diabetik merupakan komplikasi mikrovaskuler tersering yang terjadi pada penderita DM di Amerika dan Eropa. Sekitar 20% sampai 30% penderita kasus DM akan berkembang menjadi kasus nefropati diabetik. Setelah 20 tahun onset nefropati, 20% penderita DM akan mengalami gagal ginjal terminal⁸. Seiring dengan meningkatnya prevalensi DM, diperkirakan prevalensi ND pun akan semakin meningkat. Nefropati diabetik juga menimbulkan abnormalitas fungsi ginjal. Gambaran awal dari perubahan fungsi ginjal diabetik adalah hiperfiltrasi glomerular dan peningkatan *Urinary Albumin Excretion* (UAE). Pada ND, akan terjadi perubahan ukuran pori dan penurunan proteoglikan heparan sulfat yang merupakan *barrier* anion pada membran basalis glomerulus. Kondisi ini beserta pelepasan berbagai sitokin yang mempengaruhi aliran dan permeabilitas vaskular menyebabkan penurunan kemampuan seleksi dalam fungsi penyaringan glomerulus dan terjadi mikroalbuminuria. Kerusakan lanjut glomerulus mengakibatkan ekskresi protein yang berlebihan serta penurunan fungsi ginjal.

Hiperfiltrasi pada nefropati dianggap sebagai awal dari mekanisme patogenik dalam laju kerusakan ginjal. Hal ini terjadi pada saat jumlah nefron mengalami pengurangan progresif, glomerulus akan melakukan kompensasi dengan meningkatkan filtrasi nefron yang masih sehat dan pada akhirnya nefron yang sehat menjadi sklerosis.⁸ Kondisi hiperglikemia akan mengaktifkan Protein Kinase C (PKC) melalui diasilgliserol. Protein Kinase C selanjutnya

menstimulasi aktivitas kerja angiotensin sehingga laju filtrasi glomerulus (LFG) terganggu. *Insulin growth factor-1* (IGF-1) dan *endhotelin-1* (ET-1) memicu hipertrofi tubulus ginjal. Protein Kinase C dapat menstimulasi TNF- α dan NF κ β serta meningkatkan aktivitas fibrotik yaitu CTGF dan TGF- β ⁸. Kedua faktor fibrosis tersebut akan meningkatkan proliferasi jaringan ikat dan menyebabkan hipertrofi glomerulus dan ekspansi mesangial. Penurunan fungsi enzim antioksidan juga diperparah PKC yang menstimulasi pengeluaran sitokin inflamasi yang dapat menyebabkan glomerulosklerosis. Kerusakan glomerulus dan tubulus mengakibatkan ekskresi protein yang berlebihan (albuminuria dan proteinuria) serta peningkatan ureum dan kreatinin dalam darah yang pada akhirnya berujung pada gagal ginjal⁸. Perhimpunan Nefrologi Indonesia tahun 2000 menyebutkan diabetes melitus sebagai penyebab terbanyak kedua gagal ginjal kronik dengan insidensi 18,65%.



Gambar 1. Patogenesis Nefropati Diabetik sampai ESRD

3. Hipertensi

Hipertensi merupakan salah satu penyebab GJK melalui suatu proses yang mengakibatkan hilangnya sejumlah besar nefron fungsional yang *progresif* dan *irreversible*. Peningkatan tekanan dan regangan yang kronik pada arteriol dan glomeruli dapat menyebabkan sklerosis pada pembuluh darah glomeruli atau yang sering disebut dengan glomerulosklerosis yang menyebabkan jumlah nefron turun. Penurunan jumlah nefron akan menyebabkan proses adaptif, yaitu meningkatnya aliran darah, peningkatan LFG (Laju Filtrasi Glomerulus) dan peningkatan keluaran urin di dalam nefron yang masih bertahan. Proses ini melibatkan hipertrofi dan vasodilatasi nefron serta perubahan fungsional yang menurunkan tahanan vaskular dan reabsorpsi tubulus di dalam nefron yang masih bertahan. Perubahan fungsi ginjal dalam waktu yang lama dapat mengakibatkan kerusakan lebih lanjut pada nefron yang ada. Lesi-lesi sklerotik yang terbentuk semakin banyak sehingga dapat menimbulkan obliterasi glomerulus, yang mengakibatkan penurunan fungsi ginjal lebih lanjut, dan bisa berakhir dengan GJK⁹. Insidensi hipertensi yang berakhir dengan gagal ginjal kronik <10%.

Selain Glomerulonephritis, diabetes mellitus dan hipertensi, terdapat penyebab lain gagal ginjal kronik seperti kista dan penyakit bawaan lain, penyakit sistemik (lupus, vaskulitis), neoplasma, serta berbagai penyakit lainnya.

2.1.3 Faktor Risiko

Faktor risiko gagal ginjal kronik, yaitu:

1. Usia¹⁰

Hasil hubungan variabel usia secara statistik dengan kejadian gagal ginjal kronik mempunyai hubungan yang bermakna antara usia <60 tahun dan >60 tahun. Secara klinik pasien usia >60 tahun mempunyai risiko 2,2 kali lebih besar mengalami gagal ginjal kronik dibandingkan dengan pasien usia <60 tahun. Hal ini disebabkan karena semakin bertambah usia, semakin berkurang fungsi ginjal dan berhubungan dengan penurunan kecepatan ekskresi glomerulus dan memburuknya fungsi tubulus. Penurunan fungsi ginjal dalam skala kecil merupakan proses normal bagi setiap manusia seiring bertambahnya usia, namun tidak menyebabkan kelainan atau menimbulkan gejala karena masih dalam batas-batas wajar yang dapat ditoleransi ginjal dan tubuh. Namun, akibat ada beberapa faktor risiko dapat menyebabkan kelainan dimana penurunan fungsi ginjal terjadi secara cepat atau progresif sehingga menimbulkan berbagai keluhan dari ringan sampai berat, kondisi ini disebut gagal ginjal kronik (GGK). Mcclellan dan Flanders membuktikan bahwa faktor risiko gagal ginjal salah satunya adalah umur yang lebih tua.

2. Riwayat Penggunaan Obat Analgetika Dan OAINS

Berdasarkan hasil analisis diketahui bahwa riwayat penggunaan obat analgetika dan OAINS secara statistik ada hubungan dengan kejadian gagal ginjal kronik serta faktor risiko penggunaan obat analgetika dan OAINS lebih kecil dibandingkan faktor risiko yang lain¹⁰. Beberapa bukti epidemiologi menunjukkan bahwa ada hubungan antara penggunaan obat analgetik dan OAINS secara berlebihan dengan kejadian kerusakan ginjal atau nefropati. Nefropati analgetik merupakan kerusakan nefron akibat penggunaan analgetik. Penggunaan obat analgetik dan OAINS untuk menghilangkan rasa nyeri dan menekan radang (bengkak) dengan mekanisme kerja menekan sintesis prostaglandin. Akibat penghambatan sintesis prostaglandin menyebabkan vasokonstriksi renal, menurunkan aliran darah ke ginjal, dan potensial menimbulkan iskemia glomerular. Obat analgetik dan OAINS juga menginduksi kejadian nefritis interstisial yang selalu diikuti dengan kerusakan ringan glomerulus dan nefropati yang akan mempercepat progresifitas kerusakan ginjal, nekrosis papilla, dan penyakit gagal ginjal kronik. Obat analgetika dan OAINS menyebabkan nefrosklerosis yang berakibat iskemia glomerular sehingga menurunkan LFG kompensata dan LFG nonkompensata atau gagal ginjal kronik yang dalam waktu lama dapat menyebabkan gagal ginjal terminal.

3. Riwayat Merokok

Berdasarkan analisis, terdapat hubungan antara riwayat merokok dengan kejadian gagal ginjal kronik. Pasien gagal ginjal kronik yang mempunyai riwayat merokok mempunyai risiko dengan kejadian gagal ginjal kronik lebih besar 2 kali dibandingkan dengan pasien tanpa riwayat merokok¹⁰.

Efek merokok fase akut yaitu meningkatkan pacuan simpatis yang akan berakibat pada peningkatan tekanan darah, takikardi, 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 filter¹¹.

4. Riwayat Penggunaan Minuman Suplemen Energi

Berdasarkan hasil analisis, pada pasien gagal ginjal kronik dengan riwayat penggunaan minuman suplemen mempunyai hubungan dengan kejadian gagal ginjal kronik. Pasien gagal ginjal kronik yang mempunyai riwayat penggunaan minuman suplemen energi dengan kejadian gagal ginjal kronik mempunyai risiko lebih kecil dibandingkan dengan faktor risiko yang lain.

Beberapa psikostimulan (kafein dan amfetamin) terbukti dapat mempengaruhi ginjal. Amfetamin dapat mempersempit 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 ¹⁰.

2.1.4 Klasifikasi Gagal Ginjal Kronik

Gagal ginjal kronik dapat diklasifikasikan menurut 2 hal yaitu, menurut diagnosis etiologi dan menurut derajat (stage) penyakit. Menurut diagnosis etiologi, gagal ginjal kronik dapat di golongkan menjadi penyakit ginjal diabetes, penyakit ginjal non diabetes, dan penyakit pada transplantasi sebagai berikut¹ :

Tabel 1. Klasifikasi Gagal Ginjal Kronik Menurut Diagnosis Etiologi

Penyakit	Tipe Mayor
Penyakit Ginjal Diabetes	Diabetes tipe 1 dan 2
Penyakit Ginjal Non Diabetes	Penyakit Glomerular (penyakit autoimun, infeksi sistemik, obat, neoplasia) Penyakit Vascular

Penyakit	Tipe Mayor
	(penyakit pembuluh darah besar, hipertensi, mikroangiopati)
	Penyakit Tubulointerstisial
	(pielonefritis kronik, obstruksi, keracunan obat)
	Penyakit Kistik
	(ginjal polikistik)
	Keracunan Obat
Penyakit pada Transplantasi	Penyakit Recurrent

Sesuai rekomendasi *The National Kidney Foundation Kidney Disease Improving Global Outcomes* (NKF-KDIGO) tahun 2012, Klasifikasi GKG menurut derajat penyakit dibuat atas dasar LFG, yang dihitung dengan mempergunakan rumus *Kockcroft-Gault* sebagai berikut:

$$CrCl (\text{laki} - \text{laki}) = \frac{(140 - \text{umur}) \times BB}{72 \times SCr}$$

$$CrCl (\text{perempuan}) = 0,85 \times \frac{(140 - \text{umur}) \times BB}{72 \times SCr}$$

Klasifikasi tersebut membagi gagal ginjal kronik dalam lima stadium. Stadium 1 adalah kerusakan ginjal dengan fungsi ginjal yang masih normal, stadium 2 kerusakan ginjal dengan penurunan fungsi ginjal yang ringan, stadium 3 kerusakan ginjal dengan penurunan yang sedang fungsi ginjal, stadium 4 kerusakan ginjal

dengan penurunan berat fungsi ginjal, dan stadium 5 adalah gagal ginjal³. Hal ini dapat dilihat pada tabel 4 berikut:

Tabel 2. Laju filtrasi glomerulus (LFG) dan stadium gagal ginjal kronik³

Stadium	Deskripsi	LFG (mL/menit/1.73 m ²)
0	Risiko meningkat	≥ 90 dengan faktor risiko
1	Kerusakan ginjal disertai LFG normal atau meninggi	≥ 90
2	Penurunan ringan LFG	60-89
3	Penurunan moderat LFG	30-59
4	Penurunan berat LFG	15-29
5	Gagal ginjal	< 15 atau dialisis

2.1.5 Gambaran klinik GGK

Gambaran klinik yang tampak pada penderita gagal ginjal berbeda-beda sesuai dengan penurunan LFG, yaitu:

1. Penurunan cadangan faal ginjal¹²

Merupakan tahap ketika LFG sebesar 40-75 persen LFG normal. Pada tahap ini biasanya pasien belum mempunyai keluhan karena sistem ekskresi dan regulasi masih dapat dipertahankan seperti normal. Kelompok pasien ini biasanya ditemukan secara tidak sengaja ketika melakukan pemeriksaan laboratorium rutin¹².

2. Insufisiensi renal

Merupakan tahap ketika LFG sebesar 20-50 persen LFG normal. Pada tahap ini biasanya pasien masih dapat melakukan aktivitas secara normal walaupun sudah ditemukan keluhan-keluhan yang berhubungan dengan retensi azotemia. Pada pemeriksaan dapat ditemukan hipertensi dan anemia (penurunan hematokrit). Pasien pada tahap ini mudah jatuh ke dalam keadaan *syndrome acute on chronic renal failure* yaitu ditemukannya gambaran klinis gagal ginjal akut pada penderita gagal ginjal kronik¹².

Tanda-tanda dari *syndrome acute on chronic renal failure* antara lain adalah oliguria, tanda-tanda overhidrasi, edema perifer, asidosis, hiperkalemia, anemia, dan hipertensi berat.

3. Gagal ginjal

Merupakan tahap ketika LFG sebesar 5-25 persen LFG normal. Pada tahap ini gejala klinis seperti hipertensi, anemia, maupun overhidrasi akan tampak semakin nyata. Hasil pemeriksaan laboratorium menunjukkan penurunan hematokrit, kenaikan ureum dan kreatinin serum, dan hiperfosfatemia¹².

4. Sindroma azotemia

Merupakan tahap ketika LFG < 5 persen LFG normal. Gambaran klinik pada tahap ini sudah sangat kompleks dan melibatkan banyak organ (multiorgan)¹².

2. Sedangkan tahap *chronic kidney disease* (CKD) menurut *The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI)*³ adalah :

1. Tahap I : kerusakan ginjal dengan GFR normal atau meningkat, GFR > 90 ml/menit/1,73 m².
2. Tahap II : penurunan LFG ringan, LFG 60-89 ml/menit/1,73 m².
3. Tahap III : penurunan LFG sedang yaitu 30-59 ml/menit/1,73 m².
4. Tahap IV : penurunan LFG berat yaitu 15-29 ml/menit/1,73 m².
5. Tahap V : gagal ginjal dengan LFG < 15 ml/menit/1,73 m².

2.1.6 Patofisiologi GJK

Patofisiologi gagal ginjal kronik¹³ pada awalnya tergantung pada penyakit yang mendasarinya, tapi dalam perkembangan selanjutnya proses yang terjadi kurang lebih sama. Ginjal mempunyai kemampuan untuk beradaptasi, pengurangan massa ginjal mengakibatkan hipertrofi struktural dan fungsional nefron yang masih tersisa (*surviving nephrons*) sebagai upaya kompensasi, yang di perantarai oleh molekul vasoaktif seperti sitokin dan *growth factors*³. Hal ini mengakibatkan terjadinya hiperfiltrasi, yang diikuti peningkatan tekanan kapiler dan aliran darah glomerulus. Proses adaptasi ini berlangsung singkat, kemudian terjadi proses maladaptasi berupa sklerosis nefron yang masih tersisa. Proses ini akhirnya diikuti dengan penurunan fungsi nefron yang progresif walaupun penyakit dasarnya sudah tidak aktif lagi. Adanya peningkatan aktivitas *reninangiotensin aldosteron system* (RAAS) intrarenal, ikut memberikan kontribusi terhadap terjadinya hiperfiltrasi, sklerosis dan progresifitas tersebut. Beberapa hal yang juga dianggap berperan terhadap terjadinya progresifitas gagal ginjal kronik adalah albuminuria, hipertensi, hiperglikemi, dislipidemia¹. Hal yang diduga ikut andil dalam progresifitas gagal ginjal kronik menjadi gagal ginjal diantaranya adalah peningkatan tekanan glomerulus akibat dari peningkatan tekanan darah sistemik maupun vasokonstriksi arteriol eferen akibat dari peningkatan kadar angiotensin II dan kebocoran protein glomerulus¹⁴.

2.1.7 Diagnosis GGK

2.1.7.1 Gambaran Klinis

Gambaran klinis pasien gagal ginjal kronik tidak spesifik dan biasanya ditemukan pada tahap akhir penyakit. Pada stadium awal, GGK biasanya asimtomatik. Tanda dan gejala GGK melibatkan berbagai sistem organ diantaranya¹⁵ :

- Gangguan keseimbangan cairan: edema perifer, efusi pleura, hipertensi, peningkatan JVP, asites;
- Gangguan elektrolit dan asam basa: tanda dan gejala hiperkalemia, asidosis metabolik, hiperfosfatemia;
- Gangguan gastrointestinal dan nutrisi: *metallic taste*, mual, muntah, gastritis, ulkus peptikum, malnutrisi;
- Kelainan kulit: kulit terlihat lebih pucat, kering, pruritus, pigmentasi kulit, ekimosis;
- Gangguan metabolik endokrin: dislipidemia, gangguan metabolisme glukosa, gangguan hormon seks;
- Gangguan hematologi: gangguan hemostasis¹⁵

2.1.7.2 Gambaran Laboratoris

Gambaran laboratorium gagal ginjal kronik meliputi:

1. Sesuai penyakit yang mendasarinya
2. Penurunan fungsi ginjal berupa peningkatan kadar ureum dan kreatinin serum, dan penurunan LFG yang dihitung mempergunakan rumus *Kockcroft-Gault*. Kadar kreatinin serum saja tidak bisa dipergunakan untuk memperkirakan fungsi ginjal¹⁵.
3. Kelainan biokimiawi darah meliputi penurunan kadar hemoglobin, peningkatan kadar asam urat, hiper atau hipokalemia, hiponatremia, hiper atau hipokloremia, hiperfosfatemia, hipokalsemia, asidosis metabolik.
4. Kelainan urinalisis meliputi, proteinuria, hematuri, leukosituria, cast, isostenuria.

2.1.7.3 Gambaran Radiologis

Pemeriksaan radiologis gagal ginjal kronik meliputi¹⁵:

1. Foto polos abdomen, bisa tampak batu radio-opak.
2. Pielografi intravena jarang dikerjakan karena kontras sering tidak bisa melewati filter glomerulus, dan dikhawatirkan toksik terhadap ginjal yang sudah mengalami kerusakan.
3. Pielografi antegrad atau retrograd sesuai indikasi.
4. Ultrasonografi ginjal.

5. Pemeriksaan pemindaian ginjal atau renografi bila ada indikasi.

2.1.7.4 Biopsi dan Pemeriksaan Histopatologi Ginjal

Biopsi dan pemeriksaan histopatologi ginjal dilakukan pada pasien dengan ukuran ginjal yang masih mendekati normal. Pemeriksaan ini bertujuan untuk mengetahui etiologi, menerapkan terapi, prognosis dan mengevaluasi hasil terapi yang diberikan. Pada keadaan ukuran ginjal yang mengecil (*contracted kidney*), ginjal polikistik, hipertensi yang tidak terkontrol, infeksi perinefrik, gangguan pembekuan darah, gagal napas, dan obesitas tidak boleh dilakukan pemeriksaan biopsi¹⁵.

2.1.8 Komplikasi

Manifestasi dari komplikasi yang terjadi pada gagal ginjal kronik sesuai dengan derajat penurunan fungsi ginjal yang terjadi⁹:

Tabel 3. Derajat GJK dengan komplikasi¹²

Derajat	Penjelasan	LFG(ml/ mnt/1,73 m ²)	Komplikasi
1	Kerusakan ginjal dengan LFG normal	>90	

Derajat	Penjelasan	LFG(ml/ mnt/1,73 m ²)	Komplikasi
2	Kerusakan ginjal dengan penurunan ringan LFG	60-89	Tekanan darah mulai meningkat
3	Kerusakan ginjal dengan penurunan sedang LFG	30-59	Hiperfosfatemia, hipokalsemia, anemia, hiperparatiroid, hipertensi, hiperhomosisteinemia
4	Kerusakan ginjal 15-29 dengan penurunan berat LFG	15-29	Malnutrisi, asidosis metabolik, dislipidemia
5	Gagal ginjal	<15	Gagal jantung dan uremia

Komplikasi gagal ginjal kronik tersebut dapat disebabkan baik oleh karena akumulasi berbagai zat yang tidak dapat diekskresi secara sempurna oleh ginjal maupun produksi yang tidak adekuat dari produk ginjal yaitu eritropoietin dan vitamin D, seperti¹³:

1. Anemia

Terjadinya anemia karena gangguan pada produksi hormon eritropoietin yang bertugas mematangkan sel darah, agar tubuh dapat menghasilkan energi

yang dibutuhkan untuk mendukung kegiatan sehari-hari. Akibat dari gangguan tersebut, tubuh kekurangan energi karena sel darah merah yang bertugas mengangkut oksigen ke seluruh tubuh dan jaringan tidak mencukupi. Gejala dari gangguan sirkulasi darah adalah kesemutan, kurang energi, cepat lelah, luka lebih lambat sembuh, kehilangan rasa (*baal*) pada kaki dan tangan¹⁶.

2. Osteodistofi ginjal

Kelainan tulang karena tulang kehilangan kalsium akibat gangguan metabolisme mineral. Jika kadar kalsium dan fosfat dalam darah sangat tinggi, akan terjadi pengendapan garam dalam kalsium fosfat di berbagai jaringan lunak (klasifikasi metastatik) berupa nyeri persendian (*arthritis*), batu ginjal (*nefrolaksonosis*), pengerasan dan penyumbatan pembuluh darah, gangguan irama jantung, dan gangguan penglihatan.

3. Gagal jantung

Jantung kehilangan kemampuan memompa darah dalam jumlah yang memadai ke seluruh tubuh. Jantung tetap bekerja, tetapi kekuatan memompa atau daya tampungnya berkurang. Gagal jantung pada penderita gagal ginjal kronis dimulai dari anemia yang mengakibatkan jantung harus bekerja lebih keras, sehingga terjadi pelebaran bilik jantung kiri (*left ventricular hypertrophy/ LVH*).

Lama-kelamaan otot jantung akan melemah dan tidak mampu lagi memompa darah sebagaimana mestinya (*syndrome cardiorenal*).

4. PJK

PJK merupakan salah satu diagnosis rawat inap tersering pada negara maju. Laju mortalitas awal (30 hari pertama) pada PJK adalah 30 persen dengan lebih dari separuh kematian terjadi sebelum pasien sempat mendapat penanganan di rumah sakit. PJK umumnya terjadi karena penurunan suplai oksigen yang disebabkan karena trombosis akut karena ruptur plak atherosklerotik atau proses vasokonstriksi koroner. Pasien dengan PJK memiliki keluhan yang khas, yaitu¹⁶ :

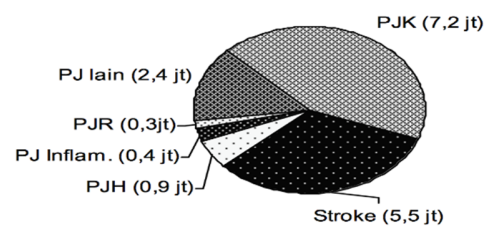
- Lokasi : substernal, retrosternal, atau prekordial.
- Sifat nyeri : rasa sakit seperti ditekan/ditindih benda berat, rasa terbakar, rasa seperti ditusuk, rasa diperas dan dipelintir.
- Penjalaran : biasa ke lengan kiri, dapat juga ke leher, rahang bawah, gigi, punggung/interskapula, perut, dan dapat juga ke lengan kanan.
- Nyeri membaik atau hilang dengan istirahat atau obat Nitrat.
- Faktor pencetus : latihan fisik, stress emosi, udara dingin.
- Gejala yang menyertai : mual, muntah, sulit bernapas, keringat dingin, cemas, dan lemas¹⁷.

Dua faktor yang dianggap memiliki kontribusi dalam terbentuknya atheroma pada pasien gagal ginjal kronik adalah inflamasi dan kalsifikasi dinding pembuluh darah.

2.2 Penyakit Jantung Koroner

2.2.1 Epidemiologi Penyakit Jantung Koroner (PJK) pada wanita

Pada tahun 2002, WHO memperkirakan bahwa sekitar 17 juta orang meninggal akibat penyakit kardiovaskuler, terutama PJK (7,2 juta) dan stroke (5,5 juta) tiap tahun.



kardiovaskuler, terutama PJK (7,2 juta) dan dan *stroke* (5,5 juta). Gambar 2 memperlihatkan proporsi jumlah kematian akibat berbagai penyakit kardiovaskuler¹⁸.

Gambar 2. Kematian global akibat penyakit kardiovaskular

Penyakit kardiovaskuler sejauh ini masih merupakan penyebab utama kematian di negara sedang berkembang, meskipun insidensi dan prevalensi penyakit menular juga masih tinggi. Sebelum berusia 40 tahun, perbandingan kejadian PJK antara pria dan wanita adalah 8:1, dan setelah usia 70 tahun perbandingannya adalah 1:1. Pada pria, insidensi puncak manifestasi klinis PJK adalah pada usia 50-60 tahun, sedangkan pada wanita pada usia 60-70 tahun. Pada wanita, PJK terjadi sekitar 10-15 tahun lebih lambat daripada pada pria dan risiko meningkat secara drastis setelah menopause.

Survei penyakit jantung pada orang usia lanjut yang dilakukan di Semarang, menemukan adanya perbedaan prevalensi penyakit jantung antara pria dan wanita. Kira-kira sepertiga seluruh kematian pada wanita disebabkan oleh penyakit arteri koroner, sehingga PJK merupakan penyebab kematian yang biasa ditemukan pada wanita sebagaimana halnya pada pria.

2.2.2 Definisi

PJK (PJK) atau penyakit jantung iskemik adalah penyakit multifaktorial yang disebabkan oleh proses deposisi *plaque* ateroma dan penyempitan progresif dari arteri yang menyuplai darah ke otot jantung, sehingga aliran darah dalam pembuluh koroner tidak adekuat lagi, dengan demikian, dinding otot jantung mengalami iskemia di mana oksigen bagi otot jantung sangat tidak cukup untuk memenuhi kebutuhan metabolisme sel-selnya.

PJK disebabkan karena ateroma dan komplikasinya. Aterosklerosis merupakan 99% penyebab PJK, sedangkan penyebab PJK lainnya antara lain adalah emboli arteri koronaria, kelainan jaringan ikat pada arteri koronaria (penyakit kolagen), dan spasme arteri koronaria oleh karena peninggian tonus dinding vaskuler.

2.2.3 Patofisiologi

Aterosklerosis merupakan suatu keadaan di mana *fatty plaque* terbentuk pada arteri berukuran besar dan sedang termasuk pembuluh darah jantung sebagai akibat dari deposisi kolesterol, lipid dan sisa sel. *Plaque* dalam arteri jantung akhirnya menjadi demikian padat sehingga aliran darah ke jantung terbatas. Aliran darah ke jantung yang terbatas menyebabkan sel miokardium mengalami iskemia. Kematian sel miokardium akibat iskemia disebut infark miokard, di mana terjadi kerusakan, kematian otot jantung, dan selanjutnya terbentuk jaringan parut tanpa adanya pertumbuhan kembali dari otot jantung.

Infark miokard biasanya disebabkan oklusi mendadak dari arteri koroner bila ada ruptur *plaque* yang kemudian akan mengaktifasi sistem pembekuan. Interaksi antara ateroma dengan bekuan akan mengisi lumen arteri, sehingga aliran darah mendadak tertutup. Infark miokard dapat juga disebabkan karena spasme dinding arteri yang menyebabkan oklusi lumen pembuluh darah.

Aterosklerosis berhubungan dengan banyak faktor-faktor risiko, seperti riwayat keluarga, hipertensi, obesitas, merokok, diabetes melitus, stres, serta kadar serum kolesterol dan trigliserid yang tinggi.

2.2.4 Aterosklerosis

Aterosklerosis merupakan penyakit inflamasi karena terdapat proses inflamasi pada aterosklerosis sejak terjadinya lesi awal yang disebut *fatty streak*. *Fatty streak* berisi makrofag (berasal dari monosit) dan limfosit T¹⁹. *Fatty streak* sering terjadi pada orang-orang muda, tidak disertai gejala klinis dan dapat berkembang menjadi ateroma atau hilang dengan sendirinya. Aterosklerosis dapat disebabkan karena faktor genetik, lingkungan maupun interaksi antara faktor genetik dan lingkungan. Lesi aterosklerotik (ateroma) terdiri dari sel-sel, elemen-elemen jaringan ikat, lipid dan debris. Ateroma didahului oleh *fatty streak*, akumulasi sel-sel (makrofag, bersama dengan beberapa sel T) yang terbungkus lemak di bagian bawah endotelium. Aterosklerosis umumnya terbentuk pada arteri-arteri dengan aliran dan tekanan yang tinggi, seperti jantung, otak, ginjal dan aorta, khususnya di titik percabangan arteri, yang merupakan area di mana terdapat gangguan aliran darah, sehingga mengurangi

aktivitas molekul ateroprotektif endotel seperti nitrit oksida (NO) dan menyebabkan ekspresi *vascular adhesion molecule-1*(VCAM).

2.2.4.1 Aspek Molekuler Aterosklerosis

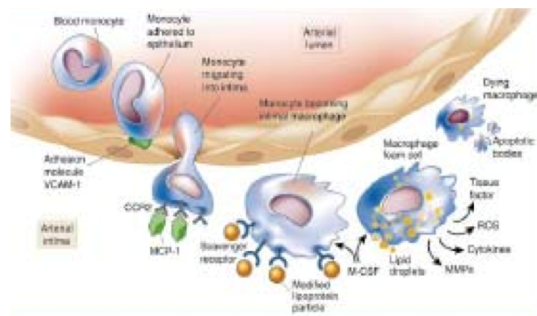
Terdapat 2 teori aterosklerosis yang mendasari kejadian penyakit jantung dan pembuluh darah, yaitu *response to injury* dan kelainan lemak darah. Menurut teori *response to injury*, permukaan sel endotel senantiasa akan mengalami mikrolesi yang berulang-ulang atau mungkin pula pada suatu saat terjadi makrolesi karena perubahan dinamik gaya gesek pulsatil atau proses stres oksidatif lainnya. Sel endotel akan meresponsnya berupa respons imunologik guna mengatasi secara dinamik dan berkesinambungan. Sel endotel normal tidak mengikat leukosit²⁰.

Adanya rangsangan proinflamasi, termasuk diet tinggi lemak jenuh, hiperkolesterolemia, obesitas, hiperglikemi, resistensi insulin/diabetes melitus, hipertensi dan merokok, memicu ekspresi molekul adhesi endotel seperti VCAM-1, *Intercellular Adhesion Molecule-1* (ICAM-1), *P-selectin* yang akan mengadhesi leukosit limfosit dan monosit sirkulasi sehingga terjadi disfungsi endotel, yang merupakan kelainan sistemik dan proses awal terjadinya aterosklerosis. Karakteristik disfungsi endotel adalah adanya ketidakseimbangan antara faktor-faktor vasodilatasi dan vasokonstriksi yang tergantung endotel sama halnya dengan faktor antitrombosis dan protrombosis.

Nitrit oksida mempertahankan vasodilatasi endotel, berlawanan dengan efek vaso-konstriktor seperti *endothelin* (ET)-1 dan agiotensin II²⁰.

Setelah monosit melekat di endotel maka akan bermigrasi dan menembus ke dalam lapisan intima dengan bantuan *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1). Lapisan intima yang mengalami inflamasi mengekspresikan *macrophage colony stimulating factor* (M-CSF) yang merubah monosit menjadi makrofag. M-CSF juga meningkatkan ekspresi reseptor *scavenger* makrofag yang mencerna lipid. Akumulasi kolesterol ester dalam sitoplasma akan

mengubah sel busa, awal



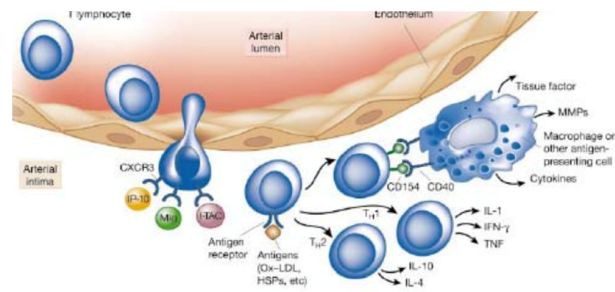
Makrofag

berproliferasi dan meningkatkan respons inflamasi dengan mensekresi berbagai *growth factors* dan sitokin, termasuk *tumor necrosis factor α* (TNF α) dan *interleukin* (IL)-1 β yang terlibat dalam progresi lesi dan komplikasi.

makrofag menjadi yang merupakan karakteristik tanda aterosklerosis. di dalam ateroma

Gambar 3. Fagosit mononuklear pada aterogenesis

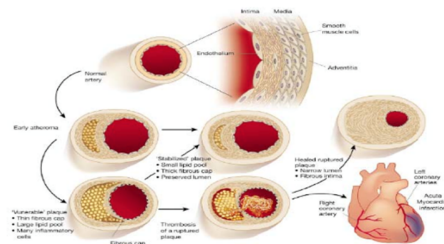
Sel T masuk ke dalam lesi sebagai respons terhadap *Chemokine-Inducible Protein-10* dan *monokine* yang diinduksi oleh interferon ($\text{IFN } \gamma$) dan *IFN-inducible T cell chemmo-attractant* yang kemudian menyebabkan limfosit masuk ke dalam lapisan intima di mana sub tipe CD4^+ mendominasi lesi. Lesi aterosklerotik mengandung sitokin yang memacu respons *T-helper* (Th)-1, sehingga sel T teraktivasi terpicu untuk berdiferensiasi menjadi sel efektor (Th -1 efektor). Sel efektor Th -1 meningkatkan aktivitas inflamasi lokal dengan memproduksi sitokin proinflamasi seperti $\text{IFN-}\gamma$ dan *CD40 ligand*, yang berperan penting dalam progresifitas *plaque*²⁰.



Gambar 4. Peran Limfosit T dalam aterogenesis.

Jika proses inflamasi berlanjut maka aktivasi leukosit dan *intrinsic arterial cells* akan melepaskan mediator fibrogenik termasuk faktor-faktor pertumbuhan yang dapat menyebabkan replikasi, migrasi dan proliferasi sel otot

polos, sehingga dinding arteri menjadi menebal. Migrasi dan proliferasi sel otot polos akan membentuk kapsula fibrosa yang menutupi lesi dan jaringan nekrosis. Kapsula fibrosa ini akan menonjol ke dalam lumen arteri sehingga mengganggu aliran darah dan menimbulkan manifestasi klinis dalam sirkulasi koroner, angina pectoris tak stabil atau infark miokard akut. Jika proses inflamasi berlanjut, makrofag dapat merusak matriks ekstra seluler dengan cara fagositosis atau mengeluarkan enzim proteolitik seperti *matrix metalloproteinase* (MMP), sistein protease, dan serin protease akibatnya kapsula fibrosa menjadi lemah dan ruptur sehingga terbentuk trombus.



Gambar 5. Gambar skematik pembentukan ateroma

Teori kelainan lemak darah didasarkan pada penelitian-penelitian hewan dan manusia yang menunjukkan bahwa hiperkolesterolemia menyebabkan aktivasi fokal endotelium dalam arteri-arteri besar dan sedang. Infiltrasi dan retensi *Low Density Lipoprotein* (LDL) dalam tunika intima arteri menginisiasi respons inflamasi dalam dinding arteri. Partikel LDL yang mengalami reaksi

ensimatis dan oksidasi di intima berubah menjadi *modified*-LDL (mo-LDL) dan *oxidized*-LDL (ox-LDL).

Mo-LDL melepaskan fosfolipid yang mengaktivasi sel endotel. Sel endotel yang teraktivasi mengekspresikan berbagai molekul adhesi leukosit. VCAM-1 biasanya meningkat pada respons terhadap hiperkolesterolemia, sehingga sel-sel yang memiliki reseptor VCAM-1 (monosit dan limfosit) akan menempel di tempat adhesi dan selanjutnya mensekresi kemokin dan *growth factors* yang akan merangsang adanya proliferasi, migrasi monosit dan fibroblas memasuki lapisan intima dan menimbulkan reaksi imun. ox-LDL bersifat sitotoksik terhadap monosit dan sel otot polos. Adanya rangsangan MCSF yang diproduksi oleh tunika intima yang mengalami inflamasi menyebabkan monosit akan menempel dan bermigrasi ke subendotel dan berubah menjadi makrofag. Langkah ini merupakan langkah penting untuk pembentukan aterosklerosis. Makrofag akan memfagosit partikel ox-LDL menjadi sel busa (sel prototipe aterosklerosis), di mana hal ini merupakan inisial aterosklerosis.

2.2.4.2 Aspek Seluler Aterosklerosis

Pada dasarnya terdapat 3 tipe lesi aterosklerosis yang berbeda pada arteri koroner. Lesi pertama berbentuk seperti tumor pada permukaan dinding sebelah dalam pembuluh darah koroner, yang banyak mengandung fiber, lemak, kolesterol dan sel-sel otot halus serta menonjol ke dalam lumen sehingga

menyebabkan stenosis pada arteri koroner. Lesi ini dikenal sebagai ateroma dan umumnya bersifat stabil.

Lesi kedua berbentuk *plaque* yang lunak, tidak stabil, mudah ruptur dan merupakan awal dari proses trombosis. Hanya sekitar 30% trombus terbentuk pada bagian pembuluh darah arteri koroner yang stenosis (pada puncak ateroma) sedangkan 70% trombus sesungguhnya terbentuk pada bagian yang landai dari ateroma, yang tidak banyak ditemukan sel-sel otot polos ataupun kapsul fibrotik, tetapi penuh dengan invasi makrofag. Tipe lesi kedua ini mudah mengalami ruptur yang merupakan awal terjadinya proses trombosis dan secara klinis merupakan serangkaian sindrom koroner akut.

Tipe lesi ketiga umumnya hanya berupa sel busa atau pun garis lemak yang tipis, lebih bersifat reaktif, spasmodik, dengan lesi aterosklerotik yang kecil dan tidak luas. Lesi ketiga ini umumnya tidak memberikan keluhan klinis apapun.

2.2.5 Faktor Risiko PJK

1. Dislipidemia²¹
2. Hipertensi
3. Diabetes mellitus

4. Merokok

5. Riwayat keluarga dengan PJK

6. Obesitas

7. Laki-laki

2.2.6 Gejala Klinis PJK

PJK (PJK) merupakan penyakit yang progresif dengan bermacam tampilan klinis, dari yang asimtomatis, angina stabil maupun sindroma koroner akut, sampai kematian mendadak. Sindroma koroner akut adalah keadaan klinis yang meliputi angina tidak stabil, infark miokard akut *ST elevasi* (STEMI), infark miokard akut *non ST elevasi* (NSTEMI).

Gejala umum dari PJK adalah angina. Angina itu sendiri adalah nyeri atau ketidaknyamanan di dada jika pada daerah otot jantung tidak mendapatkan cukup darah yang kaya oksigen. Angina terasa seperti tertekan atau seperti diremas di daerah dada, tetapi dapat juga dirasakan di bahu, lengan leher, rahang atau punggung. Nyeri juga cenderung memburuk saat aktivitas dan hilang saat istirahat. Stress emosional juga dapat memicu rasa sakit.

Gejala umum lainnya adalah sesak napas. Gejala ini terjadi jika PJK menyebabkan gagal jantung. Apabila memiliki gagal jantung, jantung tidak dapat

memompa cukup darah untuk memenuhi kebutuhan tubuh. Sehingga terbentuk cairan didalam paru-paru yang dapat menyebabkan sulit bernafas.

Gejala lain dari PJK yang dapat membantu diagnosis pada penyakit ini, antara lain seseorang yang memiliki serangan jantung, gagal jantung atau aritmia (detak jantung yang tidak teratur). Tetapi beberapa orang yang memiliki PJK ini mereka biasanya tidak memiliki tanda-tanda atau gejala, kondisi ini disebut “*Silent Coronary Heart Disease*”.

2.2.7 Diagnosis PJK

Pengumpulan keterangan dilakukan melalui anamnesa (wawancara), pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang. Ini berlaku untuk semua keadaan, termasuk PJK. Awal mula yaitu anamnesis mulai dari keluhan sampai semua hal yang berkaitan dengan PJK. Keluhan yang terpenting adalah nyeri dada. Seperti apakah nyerinya, kapan dirasakan, berapa lama, di dada sebelah mana, apakah menjalar. Nyeri dada yang dirasakan seperti ditindih beban berat, ditusuk-tusuk, diremas, rasa terbakar adalah yang paling sering dilaporkan. Walaupun bisa saja dirasakan berbeda. Biasanya nyeri dirasakan di dada kiri dan menjalar ke lengan kiri.

Setelah itu mengumpulkan keterangan semua faktor risiko PJK, antara lain: apakah merokok, menderita darah tinggi atau penyakit gula (diabetes), pernahkah memeriksakan kadar kolesterol dalam darah, dan adakah keluarga yang menderita PJK dan faktor resikonya. Lalu melakukan pemeriksaan fisik, dimaksudkan untuk mengetahui kelainan jantung lain yang mungkin ada. Hal ini dilakukan terutama dengan menggunakan stetoskop.

Terdapat banyak jenis penyakit jantung dan pembuluh darah. Diantara yang sering dijumpai adalah penyakit arteri koroner, gagal jantung, penyakit jantung bawaan, penyakit jantung rematik, hipertensi dan lain-lain. Untuk mengetahui penyakit tersebut maka dilakukan pemeriksaan di antaranya sebagai berikut : wawancara, pemeriksaan fisik dengan alat. Wawancara ini merupakan langkah awal atau pendahuluan. Tes-tes lebih lanjut kemudian dikerjakan untuk mempertegas diagnosis atau mengevaluasi tingkat parahnya penyakit.

- Pemeriksaan penunjang PJK²²:

1. *Electrocardiography* (ECG). *Electrocardiography* selama angina dapat menunjukkan adanya iskemi atau mungkin normal; dapat juga memperlihatkan aritmia, seperti kontraksi ventrikel prematur. Gambaran ECG menjadi normal kembali bila pasien bebas nyeri.

2. *Treadmill* atau *bicycle exercise test*. *Treadmill* dapat memicu nyeri dada dan ECG memperlihatkan tanda infark miokard (*ST-segment depression*).

3. Angiografi koroner (*coronary angiography*). Angiografi koroner memperlihatkan penyempitan atau oklusi arteri koroner, dengan kemungkinan adanya sirkulasi kolateral. Lokasi, morfologi dan beratnya lesi stenosis dapat dianalisis dengan lebih rinci, dan dapat memberikan informasi penting untuk rencana tindakan selanjutnya. Analisis biasanya dilakukan secara visual dengan memperkirakan presentase dari diameter tiap lesi stenosis relatif terhadap segmen acuan di sebelahnya, di mana dengan stenosis >50% dianggap signifikan secara hemodinamik. Beratnya lesi stenosis dapat direpresentasikan sebagai jumlah pembuluh darah koroner yang mengalami stenosis >50% (*vessel disease*).

4. *Myocardial perfusion imaging* dengan *thallium-201* atau *cardiolite* selama latihan *treadmill*. *Myocardial perfusion imaging* untuk mendeteksi area iskemi dari miokardium.

- Pemeriksaan laboratorium

Parameter laboratorik standar untuk PJK yang direkomendasikan oleh *American College of Physicians* merekomendasikan pemeriksaan konservatif

Creatine Kinase (CK) total dan CK-MB dan parameter isoensim *Lactat Dehydrogenase* (LDH). *National Academic Clinical Biochemistry* (NACB) merekomendasikan pemeriksaan enzim, yaitu CK-MB, mioglobin, troponin T dan I . Parameter laboratorik yang baru telah menarik perhatian para ahli, mengingat berkembangnya patogenesis penyakit, sehingga dapat mendeteksi kejadian pada saat berlangsungnya inisiasi lesi aterosklerosis. Parameter tersebut yaitu penentuan terhadap adanya inflamasi, pembentukan trombus, agregasi trombosit dan iskemia *reversibel*. Petanda yang diperiksa untuk mengetahui proses tersebut adalah CRP, protein amiloid, protein prekursor trombus, P-*selectin* dan glikogen fosforilase isoensim BB.

Keseimbangan antara aktivitas inflamasi dan antiinflamasi mengendalikan progresifitas aterosklerosis. Faktor-faktor metabolik (seperti obesitas, diabetes melitus, hipertensi) mempengaruhi proses ini dalam berbagai cara. Faktor-faktor metabolik berkontribusi dalam deposisi lipid dalam arteri, menginisiasi babak baru dalam *recruitment* sel imun. Jaringan lemak pasien dengan sindrom metabolik dan obesitas memproduksi sitokin-sitokin inflamasi khususnya TNF dan IL-6. Adipokin yang merupakan sitokin jaringan lemak, termasuk leptin, adiponektin dan resistin juga dapat mempengaruhi respons inflamasi dalam organisme .

1. Kriteria diagnostik PJK

Kriteria klasik diagnostik infark miokard akut (IMA) yang direkomendasikan oleh WHO memerlukan sekurang-kurangnya dua dari tiga hal berikut, yaitu : (1) riwayat ketidaknyamanan (nyeri) dada jenis iskemik, (2) perubahan evolusioner pada EKG serial, dan (3) peningkatan petanda jantung serum .

Creatine kinase (CK) serum meningkat dalam 4-8 jam sesudah onset IMA dan menurun kembali ke kadar normal dalam 2-3 hari. Meskipun kadar tertinggi terjadi pada rata-rata sekitar 24 jam, tetapi dapat juga timbul lebih awal pada pasien yang telah mengalami reperfusi sebagai akibat pemberian terapi trombolitik atau rekanalisasi mekanikal. Meskipun peningkatan CK serum merupakan suatu petunjuk enzimatik yang sensitif terhadap IMA, hasil positif-palsu dapat ditemukan pada pasien dengan penyakit otot, intoksikasi alkohol, DM, trauma otot skeletal, latihan berat, konvulsi, injeksi intramuskularis, dan emboli paru. Peningkatan penggunaan biomarkers IMA yang lebih sensitif dikombinasikan dengan teknik imaging yang lebih teliti menghasilkan kriteria baru untuk diagnosis IMA (Tabel 6²²).

Tabel 4. Kriteria Diagnosis infark miokard akut (IMA)

Peningkatan Biomarkers ditambah \geq 1 hal berikut	Penemuan patologis IMA	Gejala khas IMA ditambah 1 hal berikut	Prosedur khusus kerusakan miokard
--	------------------------	--	-----------------------------------

Gejala iskemik miokard	khas	Tidak diperlukan penemuan kelainan lain	Elevasi segmen ST pada EKG	Peningkatan kadar <i>cardiac biomarkers</i> tingkat tertentu; bisa tidak ada gejala;
Gelombang Q pada EKG	Q			
Elevasi depresi segmen T pada EKG	atau			

2.3 Penyakit Kardioserebrovaskular pada Gagal Ginjal Kronik

Penyakit kardioserebrovaskular adalah penyebab utama kematian pada pasien dengan gagal ginjal kronik bahkan mencapai angka 40-50 persen pada populasi. Pada penelitian *Foley* dengan sampel 5 persen dari populasi United States Medication pada tahun 1998-1999 ditemukan bahwa gagal ginjal kronik berhubungan dengan meningkatnya angka kejadian dari gagal jantung kongestif dan atherosklerosis pembuluh darah pada kedua kelompok baik kelompok dengan diabetes maupun non diabetes. Kematian akibat kardioserebrovaskular lebih tinggi pada penderita gagal ginjal kronik dengan dialisis pada semua kelompok umur dibandingkan dengan yang belum melakukan dialisis²³.

Namun, suatu studi observasional menunjukkan meskipun pasien gagal ginjal kronik memiliki resiko tinggi untuk mengalami penyakit kardioserebrovaskular, banyak pasien-pasien tersebut yang tidak menerima pengobatan untuk kardioserebrovaskularnya. Sehingga, *American Heart Association* (AHA) mengeluarkan pernyataan bahwa setiap pasien gagal ginjal kronik harus dianggap memiliki resiko penyakit kardioserebrovaskular dan mendapatkan manajemen penanganan faktor risiko yang tepat²⁴.

2.4 Hubungan Gagal Ginjal Kronik dengan PJK

Gagal ginjal kronik adalah kerusakan ginjal yang terjadi selama lebih dari 3 bulan, berdasarkan kelainan patologis atau petanda kerusakan ginjal seperti proteinuria. Jika tidak ada tanda kerusakan ginjal, diagnosis gagal ginjal kronik ditegakkan jika nilai laju filtrasi glomerulus kurang dari 60 ml/menit/1,73m². Penyakit Kardiovaskular merupakan salah satu komplikasi pada penyakit GGK. Kontribusi GGK pada penyakit kardiovaskular antara lain : penurunan fungsi jantung (hipertrofi ventrikel, *cardiac remodelling*, disfungsi sistolik ventrikel kiri, disfungsi diastolik ventrikel kanan) dan atau penyakit kardiovaskular misalnya PJK, dan gagal jantung. Penyakit jantung disini akibat penurunan dari fungsi GGK, keadaan seperti ini dalam terminologi *cardio renal syndome type*²⁵.

PJK (PJK) atau penyakit jantung iskemik adalah penyakit multifaktorial yang disebabkan oleh proses deposisi plakateroma dan penyempitan progresif dari

arteri yang menyuplai darah ke otot jantung, sehingga aliran darah dalam pembuluh koroner tidak adekuat lagi, dengan demikian, dinding otot jantung mengalami iskemia di mana oksigen bagi otot jantung sangat tidak cukup untuk memenuhi kebutuhan metabolisme sel-selnya. Pada keadaan patologis seperti adanya lesi aterosklerosis, maka serotonin, *adenosine diphosphate* (ADP) dan asetilkolin merangsang pelepasan *endothelial derived constricting factor* (EDCP) yang menyebabkan kontriksi pembuluh darah, termasuk arteriol ginjal. Pembuluh darah ginjal, baik arteriol aferen maupun eferen dipersyarafi oleh serabut saraf simpatis. Aktivitas saraf simpatis ginjal yang kuat dapat mengakibatkan kontriksi arteriol ginjal. Kontriksi arteriol eferen akan menyebabkan penurunan aliran darah ke ginjal. Karena itu jika kontriksi arteriol cukup berat, maka kenaikan tekanan osmotik koloid akan melebihi tekanan hidrostatis kapiler glomerulus yang disebabkan oleh kontriksi arteriol eferen. Bila hal ini terjadi, daya akhir filtrasi menjadi turun yang pada akhirnya juga akan menyebabkan penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG)¹. Laju aliran darah yang lebih rendah ke dalam glomerulus akan menyebabkan penurunan LFG dan menyebabkan keadaan kerusakan ginjal yang akan secara progresif akan menyebabkan keadaan yang dinamakan GGK.

Dua faktor yang dianggap memiliki kontribusi dalam terbentuknya plak atheroma pada pasien gagal ginjal kronik adalah inflamasi dan kalsifikasi dinding pembuluh darah. Penelitian menunjukkan bahwa proses inflamasi, terutama *C-reactive protein* (CRP) mempunyai efek langsung pada pembentukan

atherosklerosis. CRP akan mengikat sel-sel yang rusak yang kemudian akan mengaktivasi sistem komplemen, menunjukkan ikatan kalsium-dependen, dan agregasi dari LDL dan VLDL. Sehingga CRP merupakan indikator jumlah plak atherosklerosis dan ketebalan tunika intima-media arteri koronaria baik pada pasien yang sudah maupun belum menjalani hemodialisa. Kalsifikasi pembuluh darah disebabkan adanya keseimbangan positif kalsium dan fosfat yang disebabkan baik karena naiknya konsumsi dan inadekuat ekskresi. Selain itu adanya hiperparatiroidisme dan penggunaan vitamin D juga mempunyai kontribusi terjadinya kalsifikasi pembuluh darah. Jadi secara tidak langsung, maka keadaan GGK meningkatkan insidensi dan prevalensi PJK²³.

Patofisiologi interaksi antara ginjal dan jantung

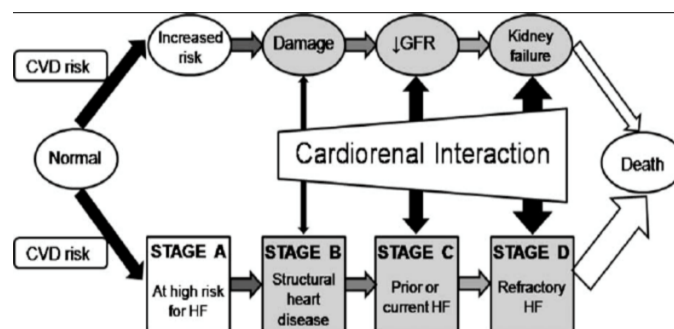
1) Penyakit jantung pada GGK

GGK menyebabkan *heart injury* atau disfungsi pada jantung:

- a. GGK stadium 1-2 , faktor risiko GGK juga berperan pada kerusakan jantung melalui aktivasi neurohormonal sistim renin angiotensin aldosteron (RAAS) melalui hormon efektor Angiotensin II berpengaruh pada jntung, faktor risiko antara lain : penyakit ginjal primer, hipertensi, diabetes, dan hiperlipidemia.

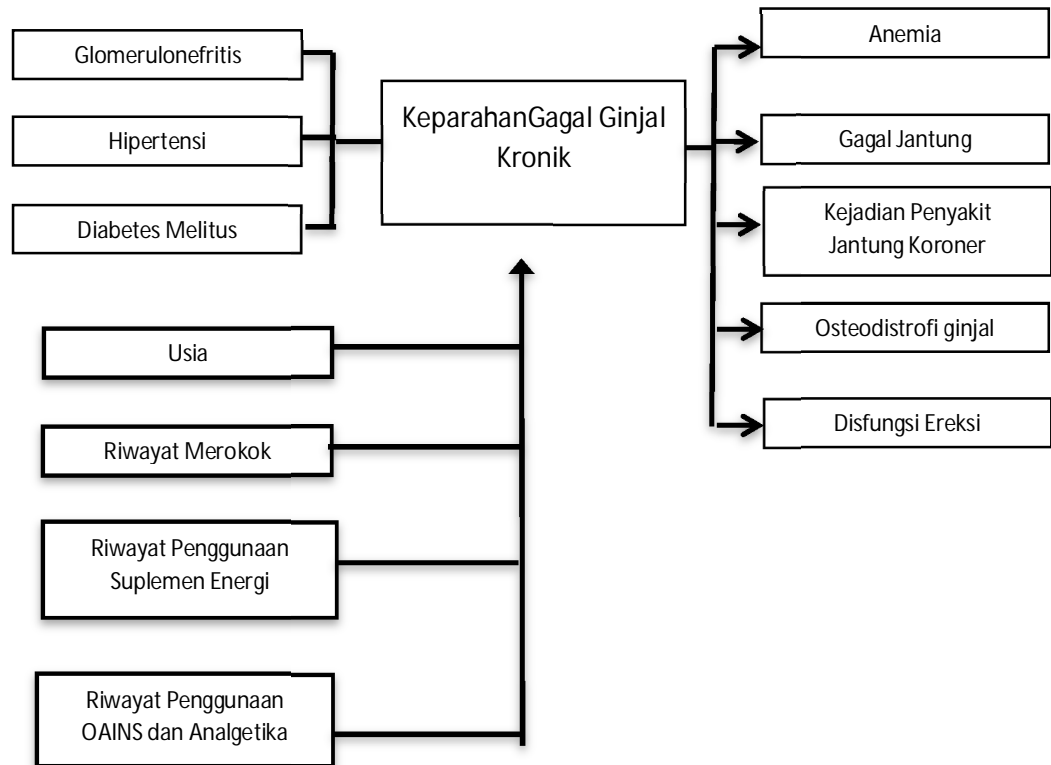
- b. GGK stadium 3-4, RAAS, gangguan metabolisme (kalsium, fosfat, hormon paratiroid). Volume *overload*, inflamasi kronik mengaktivasi sitokin.
- c. GGK 5 sama dengan (3-4), resisten Epo, toksin uremik yang menyebabkan inflamasi kronik presisten, mengeluarkan mediator inflamasi, sitokin, *acute phase protein*.

2) Hubungan antara GGK dengan gagal jantung



Interaksi kardiorrenal pada GGK dan gagal jantung, dalam perjalanan klinik GGK diawali dengan risiko GGK (hipertensi, diabetes, penyakit ginjal primer), demikian juga pada jantung, pada saat itu belum ada kelainan struktur baik ginjal maupun jantung, bila tidak diobati dengan baik, terjadi perubahan struktur pada jantung, selanjutnya GFR turun, jantung terjadi hipertropi ventrikel kedua organ saling berinteraksi dan memperberat akhirnya fungsi ginjal sangat turun, gagal jantung menjadi refrakter.

2.5 Kerangka Teori



Gambar 6. Kerangka Teori

2.6 Kerangka Konsep

Pada penelitian ini peneliti ingin meneliti derajat keparahan GGK terhadap PJK sebagai komplikasi dari GGK.



Gambar 7. Kerangka konsep

2.7 Hipotesis

2.7.1 Hipotesis Mayor

Derajat keparahan GGK mempengaruhi terjadinya PJK.

2.7.2 Hipotesis Minor

- a Besarnya risiko kejadian PJK pada Gagal Ginjal Kronik Stadium I
- b Besarnya risiko kejadian PJK pada Gagal Ginjal Kronik Stadium II
- c Besarnya risiko kejadian PJK pada Gagal Ginjal Kronik Stadium III
- d Besarnya risiko kejadian PJK pada Gagal Ginjal Kronik Stadium IV
- e Besarnya risiko kejadian PJK pada Gagal Ginjal Kronik Stadium V