

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Tinjauan Pustaka

##### 1. *Chronic kidney disease (CKD)*

###### a. Definisi

*Chronic kidney disease* merupakan suatu keadaan kerusakan ginjal secara bertahap dan progresif karena kehilangan fungsi nefron. Penurunan fungsi ginjal ini bersifat kronis dan ireversibel. *Chronic kidney disease* stadium V ditandai dengan penurunan LFG < 15 ml/menit/1,73m<sup>2</sup> (Amerzya dkk., 2016).

*Chronic kidney disease* adalah suatu proses patofisiologis dengan etiologi yang beragam, mengakibatkan penurunan fungsi ginjal yang progresif, dan pada umumnya berakhir dengan gagal ginjal (Kaparang dkk., 2013).

Gangguan fungsi ginjal terjadi ketika tubuh gagal untuk mempertahankan metabolisme dan keseimbangan cairan serta elektrolit sehingga menyebabkan retensi urea dan sampah nitrogen lainnya dalam darah. Kerusakan ginjal ini mengakibatkan masalah pada kemampuan dan kekuatan tubuh yang menyebabkan aktivitas kerja terganggu, tubuh jadi mudah lelah dan lemas sehingga kualitas hidup pasien menurun (Bruner dan Suddarth, 2001).

Kriteria CKD dapat dilihat pada Tabel dibawah ini :

**Tabel 1. Kriteria CKD**

1. Kerusakan ginjal (*renal damage*) terjadi lebih dari 3 bulan, ditandai dengan kelainan struktural atau fungsional, dengan atau tanpa penurunan LFG, dengan manifestasi:
  - Kelainan patologis
  - Kelainan ginjal, termasuk kelainan pada komposisi darah dan urin, atau kelainan dalam tes pencitraan (*imaging tests*).
2. LFG selama 3 bulan kurang dari 60ml/menit/1,73m<sup>2</sup> dengan atau tanpa kerusakan ginjal.

Sumber : (Suwitra, 2006) Keterangan : CKD : Chronic kidney disease, LFG: Laju filtrasi glomerulus, ml: mililiter, m<sup>2</sup>: meter persegi.

**Tabel 2. Klasifikasi CKD berdasarkan Derajat Penyakit**

Derajat	Penjelasan	LFG (ml/mnt/1.73m <sup>2</sup> :)
1	Kerusakan ginjal dengan LFG normal atau meningkat	≥ 90
2	Kerusakan ginjal dengan LFG menurun ringan	60 - 89
3	Kerusakan ginjal dengan kerusakan LFG menurun sedang	30 - 59
4	Kerusakan ginjal dengan kerusakan LFG menurun berat	15 - 29
5	Gagal Ginjal	< 15 atau dialisis

Sumber : (*National Kidney Fondation*, 2016) Keterangan: CKD : Chronic kidney disease, LFG: Laju filtrasi glomerulus, ml: milliliter, mnt: menit, m<sup>2</sup>: meter persegi.

## b. Epidemiologi

Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesmas) 2013 juga menunjukkan prevalensi meningkat seiring dengan bertambahnya umur, dengan peningkatan tajam pada kelompok umur 35-44 tahun dibandingkan kelompok umur 25-34 tahun. Prevalensi pada laki-laki (0,3%) lebih tinggi dari perempuan (0,2%), prevalensi lebih tinggi terjadi pada masyarakat perdesaan (0,3%), tidak bersekolah (0,4%), pekerjaan wiraswasta, petani/nelayan/buruh (0,3%) dan kuintil (interval) indeks

kepemilikan terbawah dan menengah bawah masing-masing 0,3%. Sedangkan provinsi dengan prevalensi tertinggi adalah Sulawesi Tengah sebesar 0,5%, diikuti Aceh, Gorontalo dan Sulawesi Utara masing-masing 0,4 % (Rikesdas, 2013).

Kejadian CKD meningkat sesuai umur. Di Inggris terjadi peningkatan kejadian dari angka 58 orang per 1 juta penduduk per tahun pada umur di bawah 50 tahun meningkat menjadi 588 orang per 1 juta penduduk per tahun pada umur 80 tahun atau lebih. Penelitian di Perancis menunjukkan terjadi peningkatan kejadian pada pria usia tua yang mencapai 1124 orang per 1 juta penduduk per tahun. Data penelitian di Amerika Serikat pada tahun 1998, kejadian CKD pada umur 45–64 tahun mencapai 542 orang per 1 juta penduduk, kejadian CKD pada umur 65–74 tahun mencapai 1144 orang per 1 juta penduduk. Terjadinya peningkatan ini berkaitan dengan kecepatan penurunan fungsi ginjal yang dipengaruhi oleh umur dan di penderita usia tua dengan glomerulonefritis akan lebih cepat mengalami penurunan fungsi ginjal (Ismail, 2007).

Kenaikan penderita CKD juga terlihat dari meningkatnya jumlah pasien yang menjalani terapi hemodialisis, dimana frekuensi hemodialisis per minggu di Indonesia tahun 2012 yaitu frekuensi sekali seminggu sebanyak 3.666, frekuensi 2 kali seminggu sebanyak 7.902, frekuensi 3 kali seminggu sebanyak 783, frekuensi >3 kali seminggu sebanyak 53, sedangkan frekuensi yang tidak teratur sebanyak 4.631.

Frekuensi tindakan hemodialisis per minggu di Bali tahun 2012 yaitu frekuensi sekali seminggu sebanyak 814, frekuensi 2 kali seminggu sebanyak 580, frekuensi 3 kali seminggu sebanyak 66, frekuensi >3 kali seminggu sebanyak 11, sedangkan frekuensi yang tidak teratur sebanyak 317 (Suryawan dkk., 2016).

### c. Etiologi

Etiologi GJK menurut Perhimpunan Nefrologi Indonesia (Pernefri) tahun 2015 menyatakan bahwa penyebab GJK terbanyak adalah penyakit ginjal hipertensi dengan insiden atau angka kejadian sebanyak 44% seperti pada Tabel 3 (PERNEFRI, 2015).

**Tabel 3. Penyebab CKD yang menjalani Hemodialisa di Indonesia 2015**

Penyebab	Insiden	Jumlah kasus
Hipertensi	44%	6228
Nefropati Diabetik	22%	4404
Glomerulopati Primer	8%	2186
Lain-lain	8%	1314
Pielonefritis <i>Chronic</i>	7%	1160
Nefropati Obstruksi	5%	944
Tidak diketahui	3%	548
Nefropati Asam Urat	1%	262
Ginjal Polikistik	1%	243
Nefropati Lupus	1%	143

Sumber : (PERNEFRI, 2015) Keterangan : CKD: Chronik kidney disease

### d. Patogenesis dan Patofisiologi CKD

Stadium paling dini CKD, terjadi kehilangan daya cadang ginjal (*renal reserve*), pada keadaan basal *Glomerular Filtration Rate* (GFR) masih normal atau malah meningkat. Kemudian secara perlahan tapi pasti, akan terjadi penurunan fungsi nefron yang progresif ditandai dengan peningkatan kadar urea dan kreatinin serum. Nilai GFR sebesar 60%, pasien masih belum merasakan keluhan (asimtomatik), namun

sudah terjadi peningkatan kadar urea dan kreatinin serum. Pada nilai GFR sebesar 30%, pasien mulai mengalami keluhan seperti, nokturia, badan lemah, mual, nafsu makan kurang dan penurunan berat badan. Sedangkan pada GFR dibawah 30% pasien menunjukkan gejala dan tanda uremia yang nyata seperti, anemia, peningkatan tekanan darah, gangguan metabolisme fosfor dan kalsium, pruritus, mual, muntah dan lain sebagainya. Pasien juga mudah terkena infeksi seperti infeksi saluran kemih infeksi saluran napas, maupun infeksi saluran cerna. Juga akan terjadi gangguan keseimbangan air seperti hipo atau hipervolemia, gangguan keseimbangan elektrolit antara lain natrium dan kalium. Nilai GFR di bawah 15% terjadi gejala dan komplikasi yang lebih serius, dimana pasien membutuhkan terapi pengganti ginjal (*renal replacement therapy*) antara lain dialisis atau transplantasi ginjal. Pada keadaan ini pasien dikatakan sampai pada stadium gagal ginjal (Sudoyo dkk, 2008).

Patofisiologi CKD awalnya tergantung dari penyakit yang mendasarinya, tetapi 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 sitokin dan *growth factors*. Ini menyebabkan terjadinya hiperfiltrasi, kemudian diikuti oleh peningkatan tekanan kapiler dan aliran darah glomerulus. Proses adaptasi ini berlangsung singkat, akhirnya diikuti oleh proses maladaptasi berupa sklerosis

nefron yang masih tersisa. Akhirnya proses ini diikuti dengan penurunan fungsi nefron yang progresif, meskipun penyakit dasarnya sudah tidak aktif lagi. Adanya peningkatan aktivitas renin-angiotensin-aldosteron intrarenal, ikut memberikan kontribusi terhadap terjadinya hiperfiltrasi, sklerosis dan progresivitas tersebut. Aktivitas jangka panjang aksis renin-angiotensin-aldosteron, sebagian diperantari oleh *growth factor* seperti *transforming growth factor  $\beta$*  (*TGF- $\beta$* ) (Sudoyo dkk, 2008).

Pencegahan dan terapi terhadap penyakit kardiovaskular juga merupakan tata laksana yang penting karena kematian sebagian penderita CKD disebabkan oleh penyakit kardiovaskuler. Pengendalian diabetes, hipertensi, dislipidemia, anemia, hiperfosfatemia, dan terapi kelebihan cairan merupakan usaha pencegahan dan terapi terhadap penyakit kardiovaskuler dan komplikasi CKD secara keseluruhan. Apabila derajat CKD pasien telah memasuki stadium akhir atau stadium 5 dengan GFR <15 ml/menit, maka terapi yang dapat diberikan kepada pasien adalah terapi pengganti ginjal. Terapi pengganti ginjal dapat berupa hemodialisis, peritoneal dialisis, atau transplantasi ginjal. (Suwitra, 2009).

**Tabel 4. Komplikasi CKD**

Derajat	Penjelasan	GFR (ml/menit)	Komplikasi
1	Kerusakan ginjal dengan GFR normal	≥90	
2	Kerusakan ginjal dengan penurunan GFR ringan	60 – 89	Tekanan darah mulai
3	Penurunan GFR sedang	30-59	- Hiperfosfatemia - Hipokalcemia - Anemia - Hiperparatiroid - Hipertensi - Hiperhomosistinemia
4	Penurunan GFR berat	15-29	- Malnutrisi - Asidosis metabolic - Hiperkalemia - Dislipidemia
5	Gagal Ginjal	<15	- Gagal jantung - Uremia

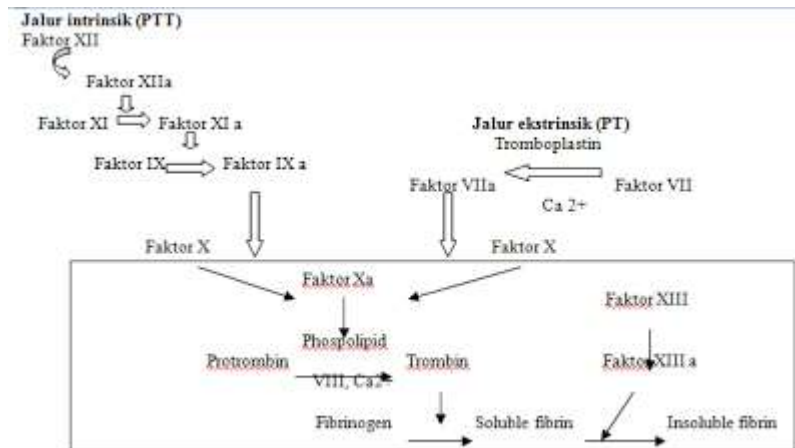
(Suwitra K, 2009). Keterangan: CKD: Chronic kidney disease, GFR: Glomerular filtration rate, ml: Mililiter.

*Chronic kidney disease* adalah biasanya terkait dengan kecenderungan prothrombotik pada tahap awal penyakit, sedangkan pada stadium yang lebih lanjut yaitu stadium akhir pasien kecenderungan menderita prothrombotik dalam banyak kasus dan diatesis perdarahan (Jalal dkk, 2010).

Pasien CKD menunjukkan berbagai gangguan di ketiga aspek hemostasis dan mengalami luas spektrum manifestasi klinis yang menyebabkan banyak morbiditas dan mortalitas pada populasi pasien, salah satunya mencakup kecenderungan prothrombotik yang mengarah kejadian kardiovaskular serta disfungsi trombosit yang menyebabkan kecenderungan peningkatan perdarahan (Boccardo dkk, 2004). Dalam kondisi normal, saat cedera subendotelial pembuluh darah seperti kolagen dan laminin terpapar. Trombosit memiliki beberapa reseptor

*integrin glikoprotein (GP)*, termasuk GP-VI yang mengikat kolagen dan perantara adhesi trombosit mengaktivasi di lokasi cedera dan GP Ib-V-IX yang berinteraksi dengan *collagenbound Faktor von Willebrand (vWF)* juga diperlukan untuk adhesi trombosit (Watson, 2000). Selain diperantarai kolagen Aktivasi trombosit, pemicu faktor jaringan yang berbeda dan independen untuk aktivasi trombosit di mana kompleks dengan faktor aktif VII (FVIIa), membentuk kompleks FVIIa dan memulai proteolitik kaskade dengan mengaktifkan faktor X dan berinteraksi dengan beberapa enzim dalam jalur hemostasis, dan akhirnya menghasilkan trombin. Trombin mengikat untuk reseptornya reseptor-1 yang diaktifkan-protease, pada trombosit melepaskan adenosin difosfat (ADP), serotonin dan tromboksan A<sub>2</sub> untuk pembentukan trombus pada situs pembentukan gumpalan. Pengakhiran proses pembentukan gumpalan melibatkan banyak faktor termasuk antithrombin (AT), penghambat jalur faktor jaringan (TFPI), dan protein Sistem C/protein S. Selain itu, prostasiklin dan nitrat oxide (NO) temper reactivity platelet. Antithrombin menetralkan sebagian besar enzim dalam kaskade koagulasi termasuk faktor Xa, IXa, XIIa, dan trombin. Bentuk TFPI kompleks dengan faktor Xa yang mengarah ke penghambatannya dan FVIIa. Protein C diaktifkan oleh trombin atau kompleks trombomodulin yang terbentuk ketika gumpalan berlangsung dan tindakan yang pernah diaktifkan bersamaan dengan protein S untuk membelah dan menonaktifkan faktor Va dan VIIIa (Lane, 2005).





Gambar 1. Mekanisme pembekuan darah<sup>1</sup>

Gambar 1. Mekanisme pembekuan darah (Anonim, 2014) keterangan Ca<sup>2+</sup>: Ion calcium.

## 2. Pemeriksaan *ureum/creatinine ratio* pada CKD

Parameter untuk mengetahui fungsi ginjal dan progresi penyakit adalah *Glomerular Filtration Rate* (GFR), dimana penurunan GFR akan diikuti dengan kenaikan ureum dan kreatinin darah. Ureum dan kreatinin merupakan produk metabolisme yang sangat bergantung pada filtrasi glomerulus untuk ekskresinya, sehingga keduanya akan terakumulasi di darah jika fungsi ginjal terganggu. Peningkatan konsentrasi zat-zat tersebut sebanding dengan jumlah penurunan nefron fungsional. Untuk alasan ini, pengukuran konsentrasi ureum dan kreatinin merupakan alat penting untuk menilai tingkat kegagalan ginjal. Namun demikian, karena adanya kapasitas ginjal yang berlebih, kadar keduanya tidak meningkat berarti sampai GFR turun menjadi sekitar 30 mL/menit dari nilai normalnya sekitar 120 mL/menit (Effendi dan Markum, 2006).

Permintaan pemeriksaan ureum dan kreatinin serum selalu disatukan untuk mengetahui rasio dari kedua pemeriksaan tersebut. Rasio

ureum/kreatinin serum merupakan indeks yang baik untuk membedakan berbagai kemungkinan penyebab uremia dengan ambang batas khas 20. Kadar ureum dan kreatinin serum pasien GGK, selanjutnya dibandingkan dengan hasil kadar ureum serum dan hasil kadar kreatinin serum setiap sampel, sehingga diperoleh data rasio ureum/kreatinin (Suryawan, 2016).

a. Ureum

Ureum merupakan produk nitrogen terbesar yang dibentuk di dalam hati dan dikeluarkan melalui ginjal. Ureum berasal dari diet dan protein endogen yang telah difiltrasi oleh glomerulus dan direabsorpsi sebagian oleh tubulus. Orang sehat yang makanannya banyak mengandung protein, nilai ureum biasanya di atas rentang normal. Kadar ureum rendah tidak dianggap abnormal namun mencerminkan rendahnya protein dalam makanan atau ekspansi volume plasma. Pemeriksaan kadar ureum plasma penting dan diperlukan pada pasien-pasien penyakit ginjal terutama untuk mengevaluasi pengaruh diet restriksi protein.

Konsentrasi ureum umumnya dinyatakan sebagai kandungan nitrogen molekul, yaitu nitrogen urea darah (*blood urea nitrogen*, BUN). Pada beberapa negara, konsentrasi ureum dinyatakan dalam berat urea total. Pada penurunan fungsi ginjal, kadar BUN meningkat sehingga pengukuran BUN dapat memberi petunjuk mengenai keadaan ginjal.

1) Nilai rujukan

- Dewasa : 5 – 25 mg/dl
- Anak-anak : 5 – 20 mg/dl
- Bayi : 5 – 15 mg/dl (Riswanto, 2010).

Peningkatan kadar urea disebut juga dengan uremia. Penyebab uremia dibagi menjadi tiga, yaitu penyebab prerenal, renal, dan pascarenal. Uremia prerenal terjadi karena gagalnya mekanisme yang bekerja sebelum filtrasi oleh glomerulus. Mekanisme tersebut meliputi penurunan aliran darah ke ginjal dan peningkatan katabolisme protein seperti pada perdarahan gastrointestinal, hemolisis, leukemia (pelepasan protein leukosit), cedera fisik berat, luka bakar, dan demam. Uremia renal yang diakibatkan gagal ginjal atau penyebab tersering inilah yang menyebabkan gangguan ekskresi urea. Gagal ginjal akut dapat disebabkan oleh glomerulonefritis, hipertensi maligna, obat atau logam nefrotoksik. Gagal ginjal kronis disebabkan oleh glomerulonefritis, pielonefritis, diabetes mellitus, arteriosklerosis, amiloidosis, dan penyakit tubulus ginjal. Sedangkan uremia pascarenal terjadi akibat obstruksi saluran kemih di bagian bawah ureter, kandung kemih, atau urethra yang menghambat ekskresi urin (Riswanto, 2010).

Berikut ini rangkuman faktor-faktor yang menyebabkan peningkatan dan penurunan kadar ureum:

**Tabel 5. Penyebab kenaikan kadar ureum**

<b>Faktor</b>	<b>Ratio Ureum/Kreatinin</b>	<b>Penyebab</b>
Pra renal	Meningkat	Hipovolemia, luka bakar, dehidrasi, Gagal jantung kongestif, infark miokard akut, Perdarahan saluran cerna, asupan protein berlebih, Katabolisme protein berlebih, kelaparan dan sepsis.
Renal	Normal	Penyakit ginjal seperti: glomerulonefritis, pielonefritis dan nekrosis tubular akut serta penggunaan obat-obatan nefrotoksik
Pasca Renal	Menurun	Obstruksi ureter dan obstruksi outlet kandung kemih

Dikutip dari : Pagana KD, Pagana TJ. Mosby's Manual of Diagnostic and Laboratory Tests. 2<sup>nd</sup> ed. St Louis: Mosby; 2002.

**Tabel 6. Penyebab penurunan kadar ureum**

<b>Penyebab</b>	<b>Mekanisme</b>
Gagal hati	Pembentukan ureum menurun karena gangguan fungsi hati
Hidrasi berlebih	Pengenceran ureum
Keseimbangan nitrogen negatif (malnutrisi, malabsorpsi)	Produksi ureum menurun
Kehamilan	Pengenceran ureum karena retensi air
Sindrom nefrotik	Ureum menurun sebab kehilangan protein

Dikutip dari : Pagana KD, Pagana TJ. Mosby's Manual of Diagnostic and Laboratory Tests. 2<sup>nd</sup> ed. St Louis: Mosby; 2002

## 2) Pemeriksaan urea

a) Alat: *Analyzer* Kimia Klinik (ADVIA 1800)

b) Prinsip : Spektrofotometer

Urea dihidrolisis dengan adanya air dan urease untuk memproduksi amonia dan karbon dioksida. Amonia bereaksi dengan 2-oxoglutarate dengan adanya glutamate dehidrogenase dan NADH. Oksidase NADH menjadi NAD diukur '*as inverse rate reaction*' pada panjang gelombang 340/410 nm.

c) Spesimen pemeriksaan: Serum dan plasma (lithium heparin)

b. Kreatinin

Kreatinin adalah produk metabolisme yang memiliki molekul lebih besar dari ureum dan pada dasarnya tidak permeabel terhadap membran tubulus, oleh karena itu kreatinin yang difiltrasi hampir tidak ada yang direabsorpsi, sehingga sebenarnya semua kreatinin yang difiltrasi oleh glomerulus akan diekskresikan ke dalam urin. Namun sejumlah kecil kreatinin disekresikan oleh tubulus, sehingga jumlah kreatinin yang diekskresikan dalam urin sedikit melebihi jumlah yang difiltrasi. Kreatinin merupakan produk penguraian kreatin. Kreatin disintesis di hati dan terdapat pada hampir semua otot rangka sehingga individu dengan *massa* otot besar dapat memiliki nilai yang lebih tinggi.

1) Nilai rujukan

- Dewasa Laki-laki : 0,6-1,3 mg/dl.

- Dewasa Perempuan : 0,5-1,0 mg/dl (Riswanto, 2010)

**Tabel 7. Faktor yang mempengaruhi kadar kreatinin**

Faktor	Pengaruh terhadap kadar kreatinin	Mekanisme
Usia tua	Merendahkan	Massa otot berkurang
Perempuan	Merendahkan	Massa otot lebih rendah daripada laki-laki
Ras Amerika-Afrika	Merendahkan	Massa otot lebih banyak
Diet Vegetarian	Merendahkan	Kurang menghasilkan kreatinin
Makan daging masak	Meningkatkan	Peningkatan sementara produksi kreatinin, tapi dapat tertutupi oleh peningkatan sementara GFR
Berotot	Meningkatkan	Peningkatan produksi kreatinin
Malnutrisi, massa otot berkurang, amputasi	Merendahkan	Penurunan produksi kreatinin
Obesitas	Tidak ada perubahan	Massa lemak tidak mempengaruhi kreatinin

Dikutip dari : National Kidney Foundation, K/DOQI. Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease : Evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis. 2002;39(1).

## 2) Pemeriksaan kreatinin

a) Alat: *Analyzer* Kimia Klinik (ADVIA 1800)

b) Prinsip: Spektrofotometer

Kreatinine dikonversi oleh *creatinine deiminase* menjadi amonia dan N-methylhydantoin. *Glutamate dehidrogenase* (GLDH) mengubah amonia bersama-sama dengan 2-oxoglutarate dan NADPH menjadi glutamate dan NADP. Reaksi dimonitor pada panjang gelombang 340/ 410 nm dan 'inverse rate' proporsional dengan konsentrasi kreatinine. Preinkubasi sampel dengan glutamate dehidrogenase, 2-

oxoglutarate dan NADPH menghilangkan amonia endogen dalam sampel.

c) Spesimen pemeriksaan: Serum dan plasma (lithium heparin)

c. *Ureum/creatinine ratio* (UCR)

Salah satu tes laboratorium umum yang digunakan untuk membedakan pre-renal azotemia (PRA) dan nekrosis tubular akut (ATN), dengan ambang batas khas 20 (0,081 di internasional unit) disarankan sebagai titik batas yang bermanfaat untuk memisahkan PRA dari ATN (Shigehiko dkk., 2012).

*Ureum/creatinine ratio* dalam standar internasional adalah plasma urea ((mmol/L/ (plasma *creatinine*  $\mu\text{mol/L}$ ) dipisahkan menjadi 1000). Faktor 1000 diperlukan untuk mengubah hasil *creatinine* dari  $\mu\text{mol/L}$  menjadi mmol/L, satuan pengukuran urea. Sebagai contoh: Pasien memiliki plasma urea 5.0 mmol/L plasma *creatinine* 75  $\mu\text{mol/L}$ . *Ureum/creatinine ratio* untuk pasien ini adalah  $5,0 / (75/1000) = 66$ . Hasil urea dan *creatinine* satuan SI menjadi hasil kedalam satuan non-SI sebelum menghitung rasio. Hal ini membantu untuk mengubah kedalam kalkulasi yang lebih sering digunakan dan memiliki acuan BCR yang lebih baik. Untuk mengubah urea mmol/L kedalam BUN mg/dL dibagi dengan 0,357 dan Untuk mengubah *creatinine*  $\mu\text{mol/L}$  ke *creatinine* mg/dL dibagi dengan 88,4 (Higgins, 2016).

### 3. Pemeriksaan faal koagulasi pada CKD

Sistem vaskuler, faal koagulasi dan sistem fibrinolisis harus bekerja sama dalam suatu proses yang berkeselimbangan dan saling mengontrol untuk mendapatkan faal hemostasis yang baik. Kelebihan atau kekurangan suatu komponen akan menyebabkan kelainan. Kelebihan fungsi hemostasis akan menyebabkan trombosis, sedangkan kekurangan faal hemostasis akan menyebabkan perdarahan. Faktor koagulasi atau faktor pembekuan darah adalah protein yang terdapat dalam darah (plasma) yang berfungsi dalam proses koagulasi. Proses pembekuan darah bertujuan untuk mengatasi *vascular injury* sehingga tidak terjadi perdarahan berlebih, tetapi proses pembekuan darah ini harus dilokalisasi hanya pada daerah *injury*, tidak boleh menyebar ke tempat lain karena akan membahayakan peredaran darah (Bakta, 2007).

#### a. Faktor-faktor aktivasi:

##### 1) Faktor XII (*Hageman factor*)

Faktor plasma yang berfungsi untuk mengaktifkan faktor XII dan Prekallikrein (PK).

##### 2) *High molecular weight kininogen, prekalikrein* (HMW Kininogen)

Berfungsi untuk membawa faktor XII dan PK pada suatu permukaan

##### 3) Faktor XI: *Plasma thromboplastin antecedent* (PTA)

Sebagai antisenden tromboplastin plasma, dibentuk di hati tetapi tidak memerlukan vitamin K, berfungsi untuk mengaktifkan faktor XII dan IX.



b. Vitamin K-*dependent proenzymes*:

1) Faktor II (*Prothombin*)

Faktor ini merupakan prekursor *enzym proteolitik tromion* dan mungkin aselerator konversi protrombin lain, dibentuk di hati dan memerlukan vitamin K.

2) Faktor X (*Stuart-prower factor*)

Berfungsi untuk mengaktifkan protrombin, dibuat dihati dan memerlukan vitamin K.

3) Faktor IX (*Chritmast factor*)

Berfungsi untuk mengaktifkan faktor X, dibuat dihati dan memerlukan vitamin K.

4) Faktor VII (*Proconvertin*)

Aselator konversi protrombin serum, dibuat di hati dan memerlukan vitamin K dalam pembentukannya. Faktor ini merupakan faktor yang mempercepat perubahan protrombin. Berfungsi untuk mengaktifkan faktor IX dan faktor X.

5) Protein C

Berfungsi untuk mengaktifkan faktor Va dan VIIa.

c. Kofaktor:

1) Faktor III (*Tissue factor TF*)

Sebagai kofaktor untuk faktor VII dan faktor VIIa.

2) *Platelet procoagulant phospholipid* (PF-3)

Sebagai kofaktor untuk faktor Ixa dan Faktor Xa.

3) Faktor VIII (*Anti Hemophilic Factor/AHF*)

Berfungsi sebagai kofaktor untuk faktor IXa.

4) Faktor V (*Proaccelerin*)

Protein yang dibentuk oleh hati dan kadarnya menurun pada penyakit hati. Faktor ini merupakan plasma yang mempercepat perubahan protrombin menjadi trombin, berfungsi sebagai kofaktor untuk faktor IXa.

5) Protein S

Berfungsi sebagai kofaktor untuk protein C

d. Faktor untuk deposisi fibrin:

1) Faktor I (*Fibrinogen*)

Suatu glikoprotein dengan berat molekul 330.000 dalton (Da) tersusun atas 3 rantai polipeptida. Fibrinogen mengikat pada keadaan hemostasis dan pada keadaan nonspesifik, misalnya pada inflamasi, kehamilan dan penyakit autoimun.

2) Faktor XIII (*Fibrin stabilizing factor*)

Faktor ini menstabilkan fibrin diproduksi pada hati maupun megakariosit. Faktor ini menimbulkan bekuan fibrin yang lebih kuat dan tidak larut dalam urea (Adang dan Dewi, 2008)

e. Waktu protrombin

Pemeriksaan yang dipakai untuk menyaring adanya kelainan hemostasis pada jalur ekstrinsik yang meliputi faktor pembekuan fibrinogen, protrombin, faktor V, VII, X dan dapat dipakai pula untuk

memantau pemberian antikoagulan oral. Prinsip pemeriksaan waktu protrombin adalah mengukur lamanya waktu yang dibutuhkan dalam detik untuk pembentukan fibrin dari plasma sitrat, setelah penambahan tromboplastin jaringan dan ion *calcium* (Ca) dalam jumlah optimal (Utama, 2007).

Pemeriksaan PT dilakukan bersama aPTT sebagai titik awal untuk menyelidiki perdarahan yang berlebihan atau gangguan pembekuan dengan mengevaluasi hasil PT dan aPTT bersama-sama, bermakna sebagai diagnosa dalam memberikan pemeriksaan lebih lanjut atau tidak (Hillman dkk., 2011).

f. Pemeriksaan PT

1) Spesimen pemeriksaan PT

a) Plasma

Darah disusun oleh 2 komponen yaitu plasma darah dan sel-sel darah. Plasma darah termasuk dalam kesatuan cairan ekstraseluler dengan volume  $\pm 5\%$  dari berat badan. Plasma darah mengandung fibrinogen dan untuk mencegah terjadinya pembekuan darah maka darah harus dicampur dengan antikoagulan (Pric dkk., 2005).

b) Antikoagulan

Zat yang berfungsi untuk mencegah terjadinya penggumpalan darah dengan cara mengikat kalsium atau menghambat terbentuknya trombin yang diperlukan untuk mengubah

fibrinogen menjadi fibrin. Antikoagulan dan spesimen harus dicampur dengan segera dan dengan cara yang baik dan benar untuk mencegah terjadinya pembekuan.

Jenis antikoagulan yang dipakai untuk pemeriksaan PT adalah natrium sitrat. Sitrat mencegah pembekuan dengan mengikat kalsium. Sitrat sangat baik untuk pemeriksaan faktor koagulasi, digunakan dengan perbandingan 9 bagian darah dan 1 bagian antikoagulan. Pencampuran antara darah dan antikoagulan harus dibolak-balik segera 3-4 kali (Tahono dkk., 2012).

## 2) Manfaat pemeriksaan PT

- a) Mendiagnosis perdarahan yang tidak jelas penyebabnya atau pembekuan darah abnormal atau memar.
- b) Sebagai tes skrining pada pemeriksaan faal hemostasis.
- c) Memantau atau melihat apakah obat pengencer darah seperti warfarin bekerja, jika tes ini dilakukan dengan tujuan tersebut maka PT dapat dilakukan setiap hari pada awalnya. Ketika dosis obat yang benar sudah dapat ditentukan, maka tidak perlu melakukan banyak tes lagi.
- d) Memeriksa rendahnya tingkat faktor pembekuan darah. Kurangnya beberapa faktor pembekuan dapat menyebabkan gangguan perdarahan seperti hemofilia.

- e) Memeriksa tingkat rendahnya vitamin K. vitamin K dibutuhkan untuk membuat faktor-faktor pembekuan protrombin dan lainnya.
  - f) Memeriksa seberapa baik hati bekerja. Tingkat protrombin diperiksa bersama dengan tes-tes hati yang lain seperti *aspartat amonotransferase* dan *alamin aminotransferase* (Wiyata, 2014).
- 3) Faktor yang mempengaruhi hasil pemeriksaan PT
- a) Pengambilan spesimen

Teknik pengambilan spesimen harus dilakukan dengan benar dan sesuai dengan standar. Sumber kesalahan yang terjadi pada saat pengambilan yaitu:

    - 1) Tekanan pada *torniquet* yang terlalu lama menyebabkan beberapa analit keluar dari jaringan dan masuk ke dalam darah sehingga menyebabkan hasil PT dan aPTT memendek. Oleh karena itu pemasangan *torniquet* sebaiknya tidak boleh lebih dari 1 menit dan digunakan lengan lainnya jika pemakaian *torniquet* harus berulang.
    - 2) Pengambilan darah terlalu lama (tidak sekali tusuk kena) dapat menyebabkan trombosit dan fibrinogen menurun, PT dan aPTT memanjang dan bisa hemolisis.
    - 3) Pengambilan darah pada jalur infus dapat menyebabkan pemanjangan hasil PT dan aPTT. Sebaiknya pengambilan

darah dilakukan di tempat lain yang tidak terpasang infus atau diambil beberapa waktu setelah terapi infus agar spesimen tidak terdilusi oleh cairan infus.

b) Adanya bekuan

Terbentuknya bekuan darah dapat terjadi karena proses homogenisasi darah dengan antikoagulan yang tidak sempurna, dapat memperpendek hasil PT.

c) Transport spesimen

Pengiriman sampel harus menjamin kualitas sampel. Spesimen harus secepatnya dikirim ke laboratorium rujukan. Penundaan terlalu lama dapat menyebabkan perubahan fisik dan kimiawi yang akan memperpanjang hasil PT. Untuk pemeriksaan PT jika pemeriksaan ditunda lebih dari 8 jam sampel harus disimpan dalam keadaan beku (Tahono dkk., 2012).

4) Metode PT

a) Alat: *Analyzer* hematologi faal koagulasi *sta-compact*

b) Prinsip: *Elektromekanical*

Adanya Ca tromboplastin dalam reagen PT bereaksi dengan faktor I, II, V, VII dan X membentuk bekuan dalam plasma pasien. Waktu terbentuknya bekuan akan dibaca secara *elektromekanical*. Pemeriksaan PT yang dilakukan dengan metode *elektromekanical clot detection* harus memperhatikan ketepatan pipetiran, stabilitas sampel dan reagen, ada atau

tidaknya kontaminasi dalam reagen, waktu inkubasi, tabung penampung plasma yang harus terbuat dari plastik dan ada tidaknya benang fibrin pada saat pemisahan plasma.

#### 5) Nilai Normal PT

Nilai normal : 10-15 detik.

Hasil pemeriksaan PT dapat dilaporkan dalam bentuk detik, %, ratio dan *International normalized ratio* (INR) (Adang dan Dewi, 2018). *Protombin time* sebaiknya dilaporkan sebagai rasio dengan membandingkan masa protrombin plasma pasien terhadap masa protombin plasma kontrol untuk memantau efek antikoagulan oral. Rasio ini dapat diseragamkan bila pelaporan dilakukan dalam INR. *International normalized ratio* adalah rasio masa protombin plasma yang dipangkatkan dengan *International safety indeks* (ISI) dari reagen tromboplastin yang dipakai ( $INR=R^{ISI}$ ) (Utama, 2007).

#### 6) Penggunaan INR

*International normalized ratio* digunakan untuk mengetahui apakah dosis obat antikoagulan oral yang dipakai telah optimal atau belum. Komplikasi berupa perdarahan dapat terjadi saat pemantauan. Penyebab perdarahan biasanya disebabkan oleh:

- a) Efek obat antikoagulan berlebihan, hal ini dapat disebabkan karena interaksi dengan obat yang mempunyai efek potensiasi atau karena penghentian obat yang bekerja antagonis terhadap antikoagulan oral.

- b) Perubahan patologik yang dapat menimbulkan efek potensiasi seperti penyakit jantung, intoksikasi alkohol, gangguan faal hati, hipoalbuminuria, malnutrisi, kolestasis dan gangguan faal ginjal.
- c) Selain perdarahan pada pemantauan mungkin didapat INR yang tidak stabil, hal ini disebabkan karena:
  - 1) Penderita tidak patuh dalam menggunakan obat
  - 2) Faktor makanan, makanan penderita banyak mengandung vitamin K seperti brocoli, lobak, kol, kentang, kapri dan sayur-sayuran hijau (utama, 2007).
- g. Pemeriksaan *Activated partial tromboplastin time* (aPTT)
  - 1) Spesimen pemeriksaan aPTT
    - a) Plasma sitrat
    - b) Reagensia 1 aPTT Human (berisi *rabbit brain cephalin*, *allegic acidbuffer* dan *sodium acide*)
    - c) Reagensia 2 aPTT Human (berisi  $\text{CaCl}_2$  0,02 mol/L)
  - 2) Manfaat pemeriksaan aPTT

Tes aPTT merupakan tes sederhana untuk mendeteksi defisiensi faktor pembekuan pada plasma, kecuali faktor VII. *Activated partial tromboplastin time* dapat digunakan untuk mendeteksi defisiensi faktor XII, XI, X, IX, VII, V, II, I dan prekalikrein.



### 3) Faktor yang mempengaruhi hasil

- a) Pembekuan sampel darah, sampel darah hemolisis atau berbusa, pengambilan sampel darah pada jalur intravena, misal pada infus heparin.
- b) Pasien yang mengonsumsi kontrasepsi oral, estrogen, kehamilan, obat-obatan yang mengandung kumarin, heparin, asparaginase, dan *naloxone*. Selain itu, hasil dapat dipengaruhi ketika pada sampel terdapat inhibitor.
- c) Penyimpanan dan stabilitas reagensia dan bahan perlu diperhatikan.

Reagensia disimpan pada suhu  $2 - 8^{\circ}\text{C}$ , tidak boleh dibekukan. Vial reagensia yang telah dibuka stabil selama 14 hari ketika disimpan pada suhu  $2 - 8^{\circ}\text{C}$ , dihomogenisasi terlebih dahulu sebelum digunakan. Sampel harus disiapkan dan dikerjakan pada suhu  $22 - 24^{\circ}\text{C}$  dan diujikan maksimal 2 jam setelah pengambilan sampel. Untuk penundaan pemeriksaan, sampel dapat dibekukan, stabil hingga dua minggu atau pada suhu  $-70^{\circ}\text{C}$ , stabil sampai enam bulan. Sampel yang dibekukan dapat dicairkan dengan cepat pada suhu  $37^{\circ}\text{C}$ . Sampel tersebut harus dihomogenisasi, digunakan secepatnya dan tidak boleh dibekukan kembali/ beku ulang.

#### 1) Pemeriksaa aPTT akan memanjang pada :

(a) *Disseminated intravascular coagulation/DIC*

- (b) Penyakit-penyakit hati
  - (c) Transfusi masif.
  - (d) Pemberian heparin, dosis heparin diatur sampai aPTT mencapai 1,5 - 2,5 kali nilai kontrol.
  - (e) Defisiensi faktor bekuan selain faktor VII.
- 2) Pemeriksaan aPTT akan memendek pada:
- (a) Reaksi fase akut perdarahan
  - (b) Penyakit Mieloproliferatif.
- 4) Metode pemeriksaan aPTT
- a) Alat: Analyzer hematologi faal koagulasi sta\_compact
  - b) Prinsip: Elektromekanical
- Tes aPTT dilakukan dengan menambahkan reagensia aPTT yang mengandung aktivator plasma dan phosfolipid ke dalam sampel. Phospholipid berfungsi sebagai pengganti trombosit. Campuran larutan kemudian diinkubasi, lalu dikalsifikasi dengan calsium chloride. Waktu terbentuknya bekuan dicatat sebagai aPTT.
- 5) Nilai normal aPTT
- Nilai normal 20–40 detik (dapat bervariasi antar laboratorium)  
(Adang dan Dewi, 2018)

## h. Tipe Kesalahan yang Mempengaruhi Hasil Laboratorium

### 1) Pra analitik

Kesalahan pra analitik terjadi sebelum spesimen pasien diperiksa untuk analit oleh sebuah metode atau instrument tertentu.

- a) Ketatausahaan (*clerical*)
- b) Persiapan pasien (*patient preparation*)
- c) Pengumpulan spesimen (*specimen collection*)
- d) Penanganan sampel (*sampling handling*)

### 2) Analitik

Kesalahan analitik terjadi selama proses pengukuran yang disebabkan karena kesalahan acak atau kesalahan sistematis.

- a) Reagen (*reagents*)
- b) Peralatan (*instruments*)
- c) Kontrol (*control dan standard*)
- d) Metode analitik (*analytical method*)
- e) Ahli teknologi (*technologist*)

### 3) Pasca analitik

Kesalahan pasca analitik terjadi setelah pengambilan sampel dan proses pengukuran dan mencakup kesalahan seperti kesalahan penulisan.

- a) Perhitungan (*calculation*)
- b) Cara menilai (*method evaluation*)
- c) Ketatausahaan (*clerical*)

d) Penanganan informasi (*information handling*)

(sukorini dkk., 2010)

#### **4. Keterkaitan CKD dengan faal koagulasi**

##### a. *Chronic kidney disease* sebagai *procuagulant stage*

Pasien CKD lebih besar memiliki prevalensi faktor risiko kardiovaskular tradisional seperti usia yang lebih tua, merokok, hipertensi, diabetes tipe 2, dan obesitas. Satu laporan didokumentasikan mengalami gangguan pelepasan aktivator jaringan *plasminogen* (tPA) dari endotelium pada pasien dengan CKD meskipun vasodilatasi tergantung endotelium utuh. Karena pelepasan tPA akut oleh endotelium penting dalam memodulasi trombotik proses, penurunan pelepasannya mempengaruhi tepat waktu trombolisis pada pasien dengan CKD dan dapat berkontribusi ke keadaan hipofibrinolitik dan peningkatan risiko kejadian atherothrombotic pada pasien (Nanayakara, 2008).

Tinggi konsentrasi plasma fibrinogen dikaitkan dengan peningkatan risiko kardiovaskular pada pasien dapat berkontribusi pada plak aterosklerotik pertumbuhan dengan meningkatkan viskositas plasma, mempromosikan trombosit agregasi dan menginduksi deposisi fibrin regional pada endotelium yang terluka dan dapat berkontribusi pada plak aterosklerotik pertumbuhan dengan meningkatkan viskositas plasma, mempromosikan trombosit agregasi, dan menginduksi deposisi fibrin regional pada endotelium yang terluka (Stec dkk., 2000).

b. *Chronic kidney disease* dan tahap resiko *bleeding* (perdarahan)

Ketika CKD berkembang, kelainan prokoagulan seperti gangguan pelepasan tPA, peningkatan PAI-1, peningkatan fibrinogen serta D-dimer, dan peningkatan FVIIa bertahan, tetapi sebagai tambahan, pasien mulai menunjukkan trombosit disfungsi yang biasanya bermanifestasi dengan peningkatan risiko perdarahan kulit, mukosa, atau serosa. Beberapa faktor diduga berkontribusi terhadap disfungsi trombosit pada pasien dengan CKD lanjut, seperti gangguan fungsi glikoprotein trombosit seperti GPIIb / IIIa, mengubah pelepasan ADP dan serotonin dari platelet butiran dan asam arakidonat yang rusak dan prostaglandin metabolisme, yang semuanya mengarah pada gangguan adhesi trombosit dan agregasi (Malyszko dan Myliwiec, 2004).

Racun uremik tertentu seperti asam guanidinosuccinic dan metil guanidin dapat berkontribusi untuk disfungsi trombosit dengan merangsang pelepasan NO. Anemia juga dapat memainkan peran patogenetik dalam peningkatan risiko perdarahan pada pasien CKD karena mengoreksi faktor peningkatan trombosit. Hemodialisis juga langsung dapat mengaktifkan tPA, tetapi tidak diketahui apakah aktivasi ini berkontribusi untuk kecenderungan peningkatan perdarahan pada pasien (Subovic, 2005).

c. Manifestasi klinik dari abnormalitas hemostatik pada pasien CKD.

- 1) Pasien dengan CKD mengalami kelainan kardiovaskular utama seperti *infark miokard*, stroke, dan vaskular perifer penyakit.

- 2) Pasien dengan CKD juga memiliki risiko tinggi perdarahan gastrointestinal<sup>44</sup> dan perdarahan intrakranial yang mungkin sebagian dijelaskan oleh disfungsi platelet yang terkait (Wasse dkk., 2003).
- 3) Diagnosis dan penilaian status *procoagulant* dalam CKD.

Pasien dengan CKD memiliki jumlah trombosit normal dan normal profil koagulasi (termasuk tromboplastin parsial waktu, dan waktu protrombin). Waktu berdarah adalah universal Tes yang diukur dengan membuat sayatan kecil lengan atas, cuping telinga, jari, atau paha dan biasanya antara 1 dan 7 menit. Namun, diketahui memiliki variabilitas tinggi dan reproduktifitas yang buruk karena itu tergantung pada beberapa faktor yang melibatkan hemostasis primer seperti fungsi trombosit, konsentrasi fibrinogen, dan faktor koagulasi, selain faktor independen dari jalur hemostasis seperti kualitas kulit dan temperature (Zupan dkk., 2003).

Analyzer fungsi trombosit (PFA-100) adalah metode lain yang dapat digunakan untuk menilai fungsi trombosit. Ini mengukur waktu yang diperlukan untuk Seluruh darah mengalir untuk menyumbat kolagen dan adenosin difosfat atau membran yang dilapisi kolagen / epinefrin. Demikianlah proses adhesi dan aktivasi trombosit disimulasikan secara *in vitro*.

Zupan dkk., mengevaluasi ini PFA-100 pada 34 pasien dialisis dan menunjukkan lebih baik sensitivitas dan spesifisitas untuk tes ini dibandingkan dengan waktu perdarahan. Diperoleh penilaian

kuantitatif fungsi trombosit pada pasien dengan CKD sering kali target intervensi menunjukkan penurunan risiko perdarahan perioperatif. Ketinggian dalam nitrogen urea darah dan kreatinin tidak signifikan berkorelasi dengan risiko perdarahan dan anemia (Jalal dkk., 2010).

## **B. Landasan Teori**

*Chronic kidney disease* merupakan kemunduran dari kemampuan ginjal dalam membersihkan darah dari bahan-bahan racun, yang menyebabkan penimbunan limbah metabolik didalam darah. Seseorang didiagnosis menderita gagal ginjal kronik jika terjadi kelainan dan kerusakan pada ginjal selama 3 bulan atau lebih yang ditandai dengan penurunan fungsi ginjal sebesar 78-85% atau laju filtrasi glomerulusnya (LFG) kurang dari 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> dengan atau tanpa kelainan pada ginjal.

Ureum dan kreatinin merupakan produk sisa dari metabolisme tubuh. Kadar kreatinin yang tinggi delapan kali lebih umum ditemukan diantara para pengidap hipertensi dibandingkan individu lain yang tekanan darahnya normal. Penyakit ginjal dan hipertensi dapat menjadi penyakit ginjal kronik dan bila tidak diatasi akan berkembang ke gagal ginjal terminal yang memerlukan terapi pengganti fungsi ginjal berupa dialisis atau transplantasi ginjal. Ketika CKD berkembang, kadar plasma keduanya naik secara bersamaan, sehingga rasio Nitrogen Urea Darah (BUN):Kreatinin (BCR)/rasio Ureum:Kreatinin (UCR) biasanya tetap dalam batas normal di CKD

Uremia juga dihubungkan dengan gangguan pengaturan sintesis *Nitric Oxida* (NO). Plasma uremia dapat mengikat produksi NO pada sel endotel

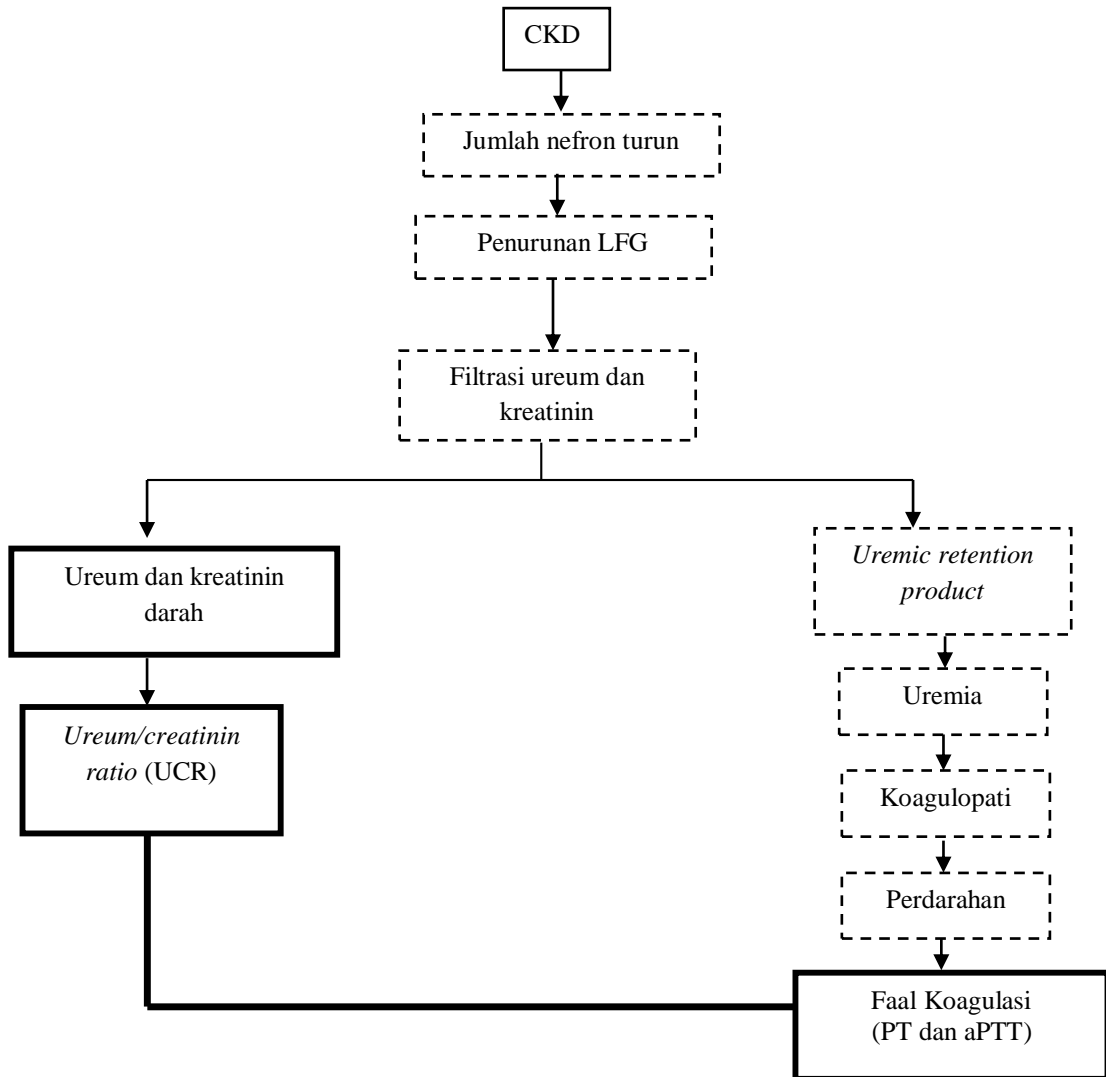
yang akan mengganggu fungsi trombosit. Gangguan terjadi pada semua stadium hemostasis trombosit termasuk adhesi, sekresi, agregasi trombosit. Pemeriksaan laboratorium masa perdarahan memanjang dan pemeriksaan agregasi trombosit memanjang (Hunt, 2014).

Penelitian yang dilakukan Subhan-ud-din dan Shahida menunjukkan profil koagulasi *prothrombin time* (PT), *activated partial thromboplastin time* (aPTT), *platelet count and D-dimer* pada pasien CKD. Berdasarkan evaluasi dari 100 pasien, sebanyak 93% mengalami peningkatan tingkat D-Dimer dan jumlah trombosit yang berkurang dibandingkan dengan kontrol, namun *Bleeding Time* (BT), PT, dan aPTT menunjukkan waktu yang tidak berbeda secara signifikan dari kontrol.

Pasien CKD menunjukkan berbagai gangguan di ketiga aspek hemostasis dan mengalami luas spektrum manifestasi klinis yang menyebabkan banyak morbiditas dan mortalitas pada populasi pasien, salah satunya mencakup kecenderungan prothrombotik yang mengarah kejadian kardiovaskular serta disfungsi trombosit yang menyebabkan kecenderungan peningkatan perdarahan.



### C. Kerangka Pikir



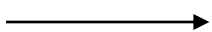
Keterangan:



= Variabel yang diteliti



= Variabel yang tidak diteliti



= Mempengaruhi



= Korelasi

#### D. Hipotesis

Terdapat kolerasi antara *ureum/creatinine ratio* dengan faal koagulasi pada pasien *Chronic kidney disease*.