

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Landasan Teori

2.1.1 Gagal Ginjal Kronik

2.1.1.1 Pengertian Gagal Ginjal Kronik

Penyakit ginjal kronik (*chronic kidney disease*, CKD) adalah hilangnya fungsi ginjal progresif yang berhubungan dengan penyakit sistemik, seperti diabetes melitus, (faktor risiko paling penting), hipertensi, atau lupus eritematosus sistemik, atau terikat dengan penyakit ginjal intrinsik, seperti *acute kidney injury*, glomerulonefritis kronik, pielonefritis kronik, uropati obstruktif, atau gangguan vaskular.⁽¹⁾

1. Kerusakan ginjal (*renal damage*) yang terjadi lebih dari 3 bulan, berupa kelainan struktural atau fungsional, dengan atau tanpa penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG), dengan manifestasi : ⁽¹²⁾
 - a. Kelainan patologis.
 - b. Terdapat tanda kelainan ginjal, termasuk kelainan dalam komposisi darah atau urin atau kelainan dalam tes pencitraan (*imaging tests*).
2. Laju filtrasi glomerulus (LFG) kurang dari 60 ml/ menit/ 1,73 m² selama 3 bulan, dengan atau tanpa kerusakan ginjal.⁽¹²⁾

2.1.1.2 Etiologi Gagal Ginjal Kronik

Penyebab gagal ginjal kronik diantaranya diabetes mellitus dengan presentasi tipe 1 sebanyak 7% dan tipe 2 sebanyak 37% dan pesentase keseluruhannya adalah 44%. Penyakit hipertensi dan penyakit pembuluh darah besar dengan jumlah presentase insiden 27%, glomerulonephritis dengan jumlah insiden 10%, nefritis interstialis dengan jumlah insiden 4%, kista dan penyakit lain dengan jumlah insiden 3%. Penyakit sistemik (seperti lupus dan vaskulitis) dengan jumlah insiden 2%, neoplasma dengan jumlah insiden 2%, tidak diketahui dengan jumlah insiden 4%. Penyakit lain dengan jumlah insiden 4%.⁽¹²⁾

2.1.1.3 Patofisiologi Gagal Ginjal Kronik

Patofisiologi CKD melibatkan dua mekanisme kerusakan yang luas. Pertama mekanisme awal yang spesifik untuk etiologi yang mendasari yaitu kelainan yang ditentukan secara genetik dalam perkembangan atau integritas ginjal, deposisi kompleks imun dan peradangan pada jenis glomerulonefritis tertentu, atau paparan toksin pada penyakit tertentu pada tubulus dan interstitium ginjal, yang kedua mekanisme progresif yang melibatkan hiperfiltrasi dan hipertrofi nefron yang masih hidup, yang merupakan konsekuensi umum setelah pengurangan massa ginjal jangka panjang, terlepas dari etiologi yang mendasarinya.⁽¹³⁾

Pengurangan massa ginjal yang menyebabkan hipertrofi struktural dan fungsional nefron yang masih tersisa (*surviving nephrons*) sebagai upaya kompensasi, yang diperantai oleh molekul vasoaktif seperti sitokin dan *growth factors*. Hal tersebut yang mengakibatkan terjadinya hiperfiltrasi yang diikuti oleh peningkatan tekanan kapiler dan aliran darah glomerulus. Proses penyesuaian ini berlangsung singkat, yang akhirnya diikuti oleh proses maladaptasi berupa sklerosis nefron yang masih tersisa. Proses ini akhirnya diikuti dengan penurunan fungsi nefron yang progresif, walaupun penyakit dasarnya sudah tidak ada lagi. Adanya peningkatan aktivitas *aksis renin-angiotensin-aldosteron internal*, ikut memberikan kontribusi terhadap terjadinya hiperfiltrasi, sklerosis dan progresifitas tersebut. Aktivasi *aksis renin-angiotensin-aldosteron* dalam waktu yang lama, diperantarai oleh *growth factor* seperti *transforming growth factor β (TGF- β)*. Beberapa hal yang juga dianggap berperan terhadap terjadinya progresifitas gagal ginjal kronik yaitu albuminuria, hipertensi, hiperglikemia, dislipidemia. Terdapat variabilitas interindividual yang menyebabkan sklerosis dan fibrosis glomerulus ataupun tubulointerstisial.⁽¹²⁾

Telah diusulkan beberapa teori yang menjelaskan adaptasi hilangnya fungsi ginjal. *Hipotesis nefron intak (intact nephron hypothesis)* mengusulkan bahwa hilangnya massa nefron dengan kerusakan ginjal progresif menyebabkan nefron yang masih hidup menompang fungsi ginjal tetap normal. Nefron-nefron ini mampu melakukan kompensasi mengalami hipertrofi dan ekspansi atau hiperfungsi terhadap laju filtrasi, reabsorpsi, dan sekresi serta dapat mempertahankan kecepatan

konstan dari eksresi dengan adanya penurunan GFR secara keseluruhan. Dengan keparahan atau berulangnya cedera, sel-sel epitel mengalami gangguan respons proliferaatif menyebabkan hilangnya kapiler interstisial dan proliferasi fibroblast.⁽²⁾

Dua faktor yang secara konsisten diketahui menyebabkan berlanjutnya penyakit gagal ginjal adalah proteinuria dan aktivitas angiotensin II. Hiperfiltrasi glomerulus dan peningkatan permeabilitas kapiler glomerulus dan hilangnya muatan negatif menyebabkan proteinuria. Proteinuria berperan terhadap cedera tubulointerstisial melalui akumulasi dalam ruang interstisial dari tubulus dan mengaktifkan protein komplemen dan mediator sel-sel lain, seperti makrofag yang menyebabkan inflamasi dan fibrosis progresif. Angiotensin II (dari aktivasi *system renin-angiotensin-aldosteron* [SRAA]) menyebabkan hipertensi glomerulus dan hiperfiltrasi akibat dari vasokonstriksi arteriol eferen dan juga menyebabkan hipertensi sistemik. Tekanan intraglomerulus yang persisten tinggi meningkatkan permeabilitas kapiler glomerulus, dan berkontribusi terhadap terjadinya proteinuria. Angiotensin II juga dapat mendorong aktivasi sel-sel inflamasi dan factor-faktor pertumbuhan yang terlibat dalam fibrosis dan pembentukan parut (*sacarring*) tubulointerstisial.⁽²⁾

Pielonefritis bisa menyebabkan gagal ginjal kronik. Infeksi yang persisten atau infeksi yang berulang pada ginjal yang menyebabkan terbentuknya jaringan parut pada salah satu atau kedua ginjal. Pada umumnya pielonefritis kronik lebih memungkinkan terjadi pada individu yang mempunyai infeksi ginjal yang berkaitan dengan beberapa tipe kondisi patologis obstruksi seperti batu ginjal, dan refluks vesikoureter. Obstruksi saluran kemih yang kronik menyebabkan proses inflamasi progresif, mengubah pelvis ginjal dan kaliks, merusak tubulus, atrofi atau dilatasi dan jaringan parut yang difus, dan akhirnya mengganggu kemampuan memekatkan urine, menyebabkan gagal ginjal kronik.⁽¹⁾

Inflamasi pada glomerulonefritis disebabkan oleh aktivasi mediator kimia dari inflamasi dan dimulai setelah kompleks antigen antibody telah diendapkan atau dibentuk di dalam dinding kapiler glomerulus. Hasil yang diendapkan dapat menyebabkan sel lisis atau sebagai stimulus kemotaktik untuk menarik neutrofil, monosit, dan limfosit T. Fagosit ini bersamaan dengan platelet teraktivasi,

menyebabkan reaksi inflamasi lebih lanjut melalui mediator yang dapat melukai membran filtrasi glomerulus. Cedera permeabilitas membran glomerulus dan menurunkan area permukaan membran glomerulus, GFR menurun menyebabkan peningkatan kadar kreatinin serum. Hasilnya penurunan aliran darah glomerulus, penurunan tekanan hidrostatik, penurunan GFR akan menyebabkan gagal ginjal kronik.⁽¹⁾

Obstruksi saluran kemih atas menyebabkan dilatasi pada pelvis renal, kaliks, dan parenkim ginjal proksimal dari tempat penyumbatan yang menghasilkan aliran balik urine, dilatasi pelvis renal dan kaliks proksimal dari sumbatan menyebabkan hidronefrosis. Dilatasi saluran kemih atas merupakan respon awal terhadap obstruksi berupa saluran hipertrofi otot polos dan akumulasi urine di atas tingkat sumbatan, kecuali kalau obstruksi mereda maka dilatasi ini menyebabkan pembesaran dan fibrosis tubulointertisial dengan deposisi kolagen dan protein lain dalam jumlah yang berlebih. Perubahan ini terjadi pada nefron distal dapat mempengaruhi fungsi ginjal dan menurunkan laju filtrasi glomerulus.

2.1.1.4 Diagnosis Gagal Ginjal Kronik

Gambaran klinis pasien penyakit gagal ginjal kronik sesuai dengan penyakit yang mendasari seperti diabetes mellitus, infeksi traktus urinarius, batu tractus urinarius, hipertensi, hiperurikemi, lupus eritematosus, sistemik, dan lain sebagainya. Terdapat gejala klinis yang terdiri dari lemah, letargi, anoreksia, mual muntah, nokturia, kelebihan cairan volume. Gejala komplikasinya antara lain hipertensi, anemia, payah jantung, asidosis metabolik, gangguan keseimbangan elektrolit.⁽¹²⁾

Klasifikasi penyakit ginjal kronik didasarkan atas dua hal yaitu, atas dasar derajat (*stage*) penyakit dan atas dasar diagnosis etiologi. Klasifikasi atas dasar derajat penyakit dibuat atas dasar LFG, yang dihitung dengan menggunakan rumus *Kockcroft-Gault* sebagai berikut:⁽¹²⁾

$$\text{LFG (ml/mnt/1,73m}^2\text{)} = \frac{(140 - \text{umur}) \times \text{berat badan.}}{72 \times \text{kreatinin plasma (mg/dl)}}$$

72 x kreatinin plasma (mg/dl)

*) Pada perempuan dikalikan 0,85.

Tabel 2.1 Klasifikasi Gagal Ginjal Kronik Menurut Derajatnya.⁽¹²⁾

Derajat	Penjelasan	LFG (ml/mn/1.73m²)
1	Kerusakan ginjal dengan LFG normal atau meningkat	≥ 90
2	Kerusakan ginjal dengan LFG meningkat ringan	60 - 89
3	Kerusakan ginjal dengan LFG meningkat sedang	30 - 59
4	Kerusakan ginjal dengan LFG meningkat berat	15 - 29
5	Gagal ginjal	< 15 atau dialisis

2.1.2 Diabetes Mellitus

2.1.2.1 Pengertian Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus adalah kelainan metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia akibat gangguan sekresi dan tau kerja insulin.⁽²⁾ Hiperglikemia kronik pada diabetes mellitus berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi atau kegagalan beberapa organ tubuh, terutama mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah.⁽¹²⁾

2.1.2.2 Klasifikasi Diabetes Mellitus

Tabel 2.2 Klasifikasi Etiologi Diabetes Mellitus.⁽¹⁴⁾

Klasifikasi	Deskripsi
Tipe 1	Destruksi sel beta, umumnya berhubungan dengan pada defisiensi insulin absolut. - Autoimun - Idiopatik
Tipe 2	Resistensi insulin disertai defisiensi relative sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin.
Diabetes mellitus gestasional	Diabetes yang didiagnosis pada

	trimester kedua atau ketiga kehamilan dimana sebelum kehamilan tidak didapatkan diabetes
Tipe spesifik yang berkaitan dengan penyebab lain	- Sindrom diabetes monogenik (diabetes neonatal, <i>maturity – onset diabetes of the young</i> [MODT]). - Penyakit eksokrin pancreas (fibrosis kistik, pankreatitis) - Disebabkan oleh obat atau zat kimia (misalnya penggunaan glukokortikoid pada terapi HIV/AIDS atau setelah transplantasi organ).

2.1.2.3 Faktor Resiko Diabetes Mellitus

Faktor risiko diabetes mellitus termasuk kombinasi kompleks dari faktor genetik, metabolisme dan lingkungan yang berinteraksi satu sama lain berkontribusi terhadap prevalensinya.⁽¹⁴⁾ Meskipun kecenderungan individu untuk diabetes mellitus karena faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi (etnis dan riwayat keluarga, usia >45 tahun harus dilakukan skrining diabetes mellitus, Riwayat melahirkan bayi dengan BB lahir bayi > 4000gram atau riwayat pernah menderita DM gestasional).⁽¹⁵⁾

Obesitas (indeks massa tubuh ≥ 23 kg/m²) adalah faktor risiko terkuat untuk diabetes mellitus dan dikaitkan dengan kelainan metabolisme yang mengakibatkan resistensi insulin. Ada hubungan linier terbalik antara masa indeks tubuh dan usia saat diagnosis diabetes mellitus. Mekanisme yang tepat dimana obesitas menginduksi resistensi insulin masih harus dijelaskan, namun banyak faktor telah menunjukkan peran penting dalam perkembangan proses patologi ini, yang melibatkan mekanisme sel-otonom dan komunikasi antar organ.⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾

Ada tiga manfaat utama aktivitas fisik pada penundaan onset diabetes mellitus. Pertama, kontraksi sel otot rangka menginduksi peningkatan aliran darah

ke otot, meningkatkan ambilan glukosa dari plasma. Kedua, aktivitas fisik mengurangi lemak intra-abdominal, yang merupakan faktor risiko yang diketahui yang meningkatkan resistensi insulin. Aktivitas fisik meningkatkan penyerapan glukosa dan sensitivitas insulin.⁽¹⁴⁾

2.1.2.4 Patofisiologi Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus tipe 1 merupakan penyakit otoimun yang diperantarai oleh sel T yang merusak sel beta pankreas dan progresivitasnya berjalan lambat. Terjadi gangguan toleransi imun akibat abnormalitas sel imun dan perubahan antigen sel beta. Kerusakan sel beta disebabkan oleh faktor kerentanan genetik dan lingkungan. Keterkaitan genetik paling kuat dapat dilihat pada pasien dengan *histocompatibility leukocyte antigen* (HLA) kelas II alel HLA-DQ dan HLA-DR. Penanda HLA-DR berkaitan dengan otoimun yang lain, seperti penyakit Celiac, Grave, Hashimoto, dan Addison. Faktor lingkungan yang mungkin juga berperan adalah obat-obatan, makanan dan infeksi virus. Interaksi faktor gen dan lingkungan menyebabkan terbentuknya otoantigen, diekspresikan di permukaan sel beta pankreas dan beredar di sirkulasi dan sistem limfe. Imunitas seluler (sel T sitotoksik dan makrofag) dan imunitas humoral (otoantibodi) akan terstimulasi dan menyebabkan kerusakan dan apoptosis sel beta pankreas. Kerusakan sel beta pankreas disebabkan oleh infiltrasi limfosit dan makrofag, sehingga terjadi pelepasan sitokin inflamasi, pengaktifan limfosit T-helper dan T sitotoksik serta kematian sel beta. Kerusakan sel beta juga diperantarai oleh produksi otoantibodi terhadap sel islet, insulin, *glutamic acid decarboxylase* (GAD), dan protein sitoplasmik yang lain. Dengan berjalannya waktu, sintesis insulin semakin berkurang dan terjadilah hiperglikemia.⁽²⁾

Patofisiologi DM tipe 2 ditandai dengan gangguan sekresi insulin, resistensi insulin, produksi glukosa hepatis yang berlebihan, dan metabolisme lemak yang abnormal. Pada tahap awal gangguan toleransi glukosa tetap mendekati normal, meskipun adanya resistensi insulin, karena sel beta pankreas mengkompensasi dengan meningkatkan keluarannya insulin. Sebagai adanya resistensi insulin dan hiperinsulinemia dari hasil kompensasi, sel pankreas pada individu tertentu tidak dapat mempertahankan keadaan hiperinsulinemia. Penurunan lebih lanjut dalam sekresi insulin dan adanya peningkatan produksi glukosa hati dapat menyebabkan

diabetes yang jelas dengan adanya hiperglikemia pada gula darah puasa, dan akhirnya akan terjadi kerusakan sel beta pancreas.⁽¹⁶⁾

Resistensi insulin mengacu pada penurunan respons metabolik sel yang responsif terhadap insulin, gangguan atau respon yang lebih rendah terhadap insulin yang bersirkulasi oleh kadar glukosa darah. Ada tiga kategori luas resistensi insulin atau kondisi defisiensi insulin. Pertama berkurangnya sekresi insulin oleh sel, kedua yaitu antagonis insulin dalam plasma, baik karena hormon kontra-regulasi atau non-hormonal yang mengganggu reseptor atau pensinyalan insulin, dan yang ketiga gangguan respon insulin pada jaringan target. Kerja insulin dipengaruhi oleh interaksi molekul tambahan termasuk hormon pertumbuhan dan IGF-1 dalam keadaan makan. Saat berpuasa, respons insulin dikurangi oleh glukagon, glukokortikoid, dan katekolamin untuk mencegah hipoglikemia yang diinduksi insulin. Rasio insulin atau glukagon memainkan peran utama dalam regulasi ini, karena menentukan tingkat relatif fosforilasi enzim hilir dalam jalur sinyal regulasi. Sementara katekolamin mempromosikan lipolisis dan glikogenolisis, glukokortikoid mempromosikan katabolisme otot, glukoneogenesis dan lipolisis. Oleh karena itu, sekresi berlebihan dari hormon-hormon ini mungkin bertanggung jawab untuk menginduksi terjadinya resistensi insulin. Mengenai kategori terakhir, ada tiga organ sensitif insulin ekstra-pankreas utama yang memainkan peran utama dalam proses yang disebutkan di atas yaitu otot rangka, jaringan adiposa, dan hati. Gangguan kerja insulin pada jaringan ini sering mendahului perkembangan resistensi insulin sistemik, sehingga secara progresif mengarah pada terjadinya diabetes mellitus.⁽¹⁴⁾

2.1.2.5 Diagnosis Diabetes Mellitus

Diagnosis DM ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan bahan plasma darah vena.⁽¹⁵⁾

Gejala klasik DM terdiri dari poliuria, polidipsia, polifagia dan berat badan menurun tanpa sebab yang jelas. Gejala tidak khas DM diantaranya lemas, kesemutan, luka yang sulit sembuh, gatal, disfungsi ereksi (pria), dan pruritus vagina (wanita).⁽¹²⁾

Kriteria diagnosis diabetes mellitus, yaitu⁽¹⁵⁾ :

1. Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam, atau
2. Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dL 2 jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram, atau
3. Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL dengan keluhan klasik, atau
4. Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh *National Glycohaemoglobin Standarization Program* (GNSP).

2.1.2.6 Komplikasi Diabetes Mellitus Tipe 2

1. Makroangiopati

- a. Pembuluh darah jantung : penyakit coroner,⁽¹⁵⁾
- b. Pembuluh darah tepi : gejala tipikal yang biasa muncul pertama kali adalah nyeri pada saat beraktivitas dan berkurang saat istirahat (*claudication intermittent*), namun sering juga tanpa disertai gejala intermittent. Ulkus iskemik pada kaki merupakan kelainan yang dapat ditemukan.⁽¹⁵⁾
- c. Pembuluh darah otak : Stroke iskemik atau stroke hemoragik.⁽¹⁵⁾

2. Mikroangiopati

a. Retinopati diabetik

Retinopati diabetik adalah suatu kelainan mata pada pasien diabetes yang disebabkan karena kerusakan kapiler retina dalam berbagai tingkatan, sehingga menimbulkan gangguan penglihatan mulai dari yang ringan sampai berat bahkan sampai terjadi kebutaan total dan permanen.⁽¹²⁾

b. Nefropati Diabetik

Nefropati diabetik ditandai dengan adanya mikroalbuminuria (30mg/hari) tanpa adanya gangguan ginjal, disertai dengan peningkatan tekanan darah sehingga mengakibatkan menurunnya filtrasi glomerulus dan akhirnya menyebabkan gagal ginjal tahap akhir.⁽¹²⁾

3. Neuropati Diabetik

Pada neuropati perifer, hilangnya sensasi distal merupakan factor penting yang berisiko tinggi untuk terjadinya ulkus kaki yang meningkatkan risiko amputasi.

Gejala yang sering dirasakan berupa kaki terasa terbakar dan bergetar sendiri, dan terasa lebih sakit di malam hari.⁽¹⁵⁾

4. Kardiomiopati Diabetik

Kardiomiopati diabetik adalah kelainan kardiovaskular yang terjadi pada pasien diabetes melitus, ditandai dengan dilatasi dan hipertrofi miokardium, penurunan fungsi sistolik dan diastolik dari ventrikel kiri serta proses terjadinya tidak berhubungan dengan penyebab umum dari penyakit jantung katup dan penyakit jantung hipertensif.⁽¹²⁾

2.1.3 Hipertensi

2.1.3.1 Pengertian Hipertensi

Pada JNC-8 (*The Eighth Joint National Committee Report*) hipertensi didefinisikan sebagai tekanan darah sistolik terus menerus ≥ 140 mmHg atau tekanan diastolik terus-menerus mencapai ≥ 90 mmHg.⁽¹⁾

2.1.3.2 Klasifikasi Hipertensi

Tabel 2.3 Klasifikasi Tekanan Darah Pada Usia 18 Tahun atau Lebih.⁽¹⁾

Klasifikasi	Tekanan darah sistolik (mmHg)		Tekanan Darah Diastolik (mmHg)
Normal	<120	Dan	<80
Prehipertensi	120-139	Atau	80-89
Hipertensi Stage 1	140-159	Atau	90-99
Hipertensi Stage 2	≥ 160	Atau	≥ 100

2.1.3.3 Etiologi Hipertensi

Hipertensi Primer adalah tekanan darah 140/90 atau lebih, pada usia 18 lebih dengan penyebab belum diketahui (idiopatik).⁽¹²⁾ Diduga hipertensi primer muncul akibat interaksi faktor genetik dan lingkungan. Prediposisi genetik untuk munculnya hipertensi primer bersifat poligenetik. Cacat genetik ini menyebabkan gangguan pada sekresi natrium ginjal, pada insulin dan sensitivitas, pada aktivitas

system saraf simpatis, dan pada sistem renin angiotensin-aldosteron, dan gangguan pada transport natrium dan kalium membrane sel. Faktor resiko hipertensi primer mencakup riwayat keluarga, pertambahan usia, jenis kelamin (laki laki kurang dari 55 tahun, perempuan >70 tahun), warga kulit hitam, pola diet tinggi natrium, pola diet rendah kalium kalsium, magnesium dan intoleransi glukosa.⁽¹⁾

Hipertensi sekunder terjadi akibat adanya penyakit yang mendasarinya, atau terjadi akibat pemakaian obat-obatan tertentu, dimana menyebabkan terjadinya peningkatan resistensi vaskular perifer atau peningkatan *output jantung*. Contoh hipertensi sekunder adalah hipertensi akibat kondisi-kondisi seperti penyakit vaskular ginjal, kelainan parenkim ginjal, tumor adrenokortikal, feokromositoma, beberapa obat-obatan tertentu seperti kontrasepsi oral, kortikosteroid, antihistamin.⁽¹⁾ Obesitas dan peningkatan berat badan merupakan faktor resiko hipertensi yang kuat dan juga independent, selain itu mengkonsumsi alkohol, stress psikososial dan kurangnya aktivitas fisik dapat menyebabkan hipertensi. Jika penyebab hipertensi sekunder ini diatasi maka tekanan darah akan kembali normal, sepanjang belum terjadinya kelainan struktural yang permanen akibat hipertensinya.⁽¹⁷⁾

2.1.3.4 Patofisiologi Hipertensi

Hipertensi primer merupakan akibat dari interaksi kompleks antara faktor genetik dengan lingkungan yang dimediasi oleh kondisi neurohormonal seseorang. Berbagai mekanisme patofisiologi memunculkan hipertensi primer ini. Mekanisme tersebut mencakup mekanisme sistem saraf simpatis (SSP), *rennin-angiotensin-aldosteron* (RAAS), dan *Natriuretic peptide*. Inflamasi, disfungsi endotel, perubahan-perubahan hormonal akibat obesitas, dan resistensi insulin ikut juga berperan dalam terjadinya hipertensi primer melalui peningkatan resistensi perifer dan peningkatan volume darah sirkulasi. Peningkatan volume darah sirkulasi muncul akibat penurunan ekskresi natrium melalui ginjal yang dikenal sebagai pergeseran hubungan tekanan natriuresis (*pressure natriuresis relationship*).⁽¹⁾

Peningkatan aktivitas saraf sistem simpatis menyebabkan meningkatnya frekuensi denyut jantung dan menimbulkan vasokonstriksi sistemik sehingga menyebabkan kenaikan tekanan darah. Pada penderita hipertensi, hiperaktivitas

dari *renin-angiotensin-aldosterone* (RAAS) ikut berperan pada terjadinya retensi natrium dan air serta meningkatkan resistensi vaskular. Tingginya konsentrasi angiotensin II berperan pada terjadinya disfungsi endotel, resistensi insulin, terjadinya agregasi platelet, dan berperan penting pada komplikasi yang muncul pada kasus sindrom metabolik.⁽¹⁾ Terdapat tiga stimulus yang dapat mensekresi renin. Pertama yaitu adanya penurunan transport NaCl di lengkung henle pars asenden tebal dibagian distal yang berbatasan arteriol afreen, kedua adanya penurunan dari tekanan di dalam arteriol aferen ginjal, dan yang ketiga stimulus dari saraf simpatis pada sel-sel pankreas renin melalui adrenoseptor beta 1.⁽¹⁷⁾

Angiotensin II memperantarai terjadinya arteriol remodeling sehingga terjadinya perubahan struktur dinding pembuluh darah yang mengakibatkan peningkatan resistensi vaskular perifer dan berperan pada aterogenesis. Angiotensin II juga terkait dengan kerusakan organ pada hipertensi, meliputi aterosklerosis, kerusakan ginjal, hipertrofi jantung, dan gagal jantung. Akhirnya aldosterone tidak hanya berperan pada terjadinya retensi kalium oleh ginjal, tetapi juga pada kerusakan di sistem kardiovaskular, serta berperan dalam terjadinya resistensi insulin.⁽¹⁾

Lesi vaskular aterosklerotik yang terjadi pada hipertensi di ginjal menyebabkan perubahan iskemik pada struktur post glomerulus. Cedera dari glomerulus juga dapat disebabkan oleh kerusakan pada kapiler glomerulus akibat dari hipertensi glomerulus. Hilangnya autoregulasi dari aliran darah ginjal di arteriol aferen dapat menyebabkan peningkatan tekanan yang di transmisikan kepada glomerulus yang tidak terlindungi, sehingga dapat terjadi hiperperfusi, hipertrofi, dan sclerosis glomerulus segmental fokal. Dengan terjadinya kerusakan pada ginjal akan menyebabkan kematian pada nefron sehingga menyebabkan hipertensi yang lebih berat, hiperfiltrasi glomerulus dan kerusakan ginjal lebih lanjut.⁽¹⁷⁾

2.1.3.5 Diagnosis Hipertensi

Pada stadium awal hipertensi seringkali tidak menunjukkan gambaran klinis yang jelas. Satu-satunya temuan pada stadium ini adalah adanya tekanan darah yang meningkat. Atas alasan inilah, maka hipertensi disebut pembunuh tanpa

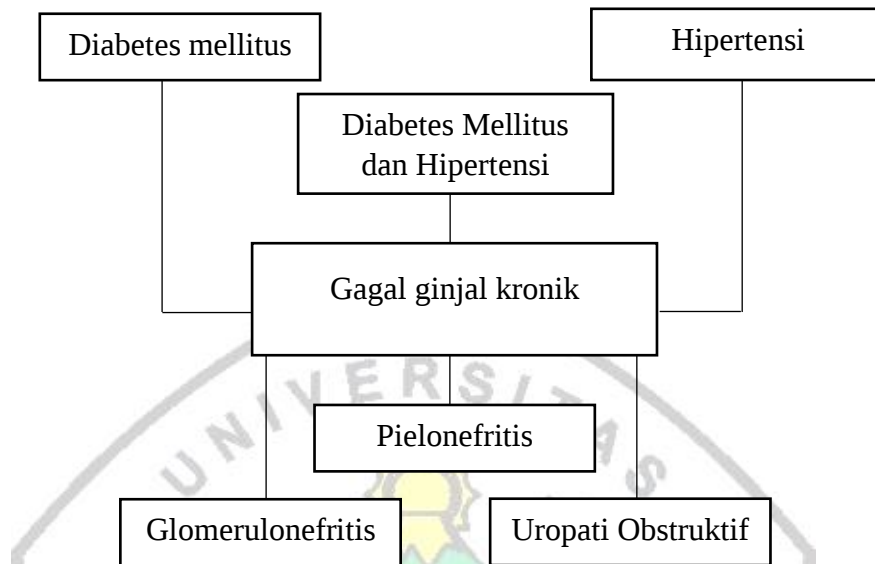
peringatan. Beberapa penderita hipertensi tidak pernah menampakkan adanya keluhan, gambaran klinis, ataupun komplikasi akibat hipertensinya. Kerusakan organ yang diakibatkan hipertensi sebelumnya tidak akan pulih, walaupun tekanan darahnya pada saat ini menjadi terkontrol. Bila tekanan darah tidak terdeteksi dan tidak ditangani dengan baik, tekanan darah tinggi akan menetap, dan dimulailah proses kerusakan jaringan pada saat usia penderita mencapai 30-50 tahun. Sebagian besar gambaran klinis hipertensi adalah diakibatkan oleh kerusakan organ dan jaringan akibat hipertensi. Ditemukannya kelainan jantung, gangguan fungsi ginjal, disfungsi sistem saraf pusat, gangguan penglihatan, gangguan mobilitas, sumbatan vaskular, ataupun edema, semuanya merupakan komplikasi dari hipertensi. ⁽¹⁾

Kriteria klinis untuk menentukan hipertensi berdasarkan rerata dari pemeriksaan dua sekurang-kurangnya dua kali. ⁽¹⁷⁾ Pada saat melakukan pengecekan tekanan darah ditemukan peningkatan tekanan darah hanya satu kali pemeriksaan pada pasien, tidak bisa mendiagnosis bahwa pasien tersebut menderita hipertensi. Pasien sudah dalam kondisi nyaman sekurang-kurangnya selama lima menit, tidak merokok, dan tidak mengonsumsi kafein, dalam waktu 30 menit terakhir sebelum pengukuran tekanan darah. ⁽¹⁾ Nefropati hipertensi didefinisikan sebagai diagnosis dugaan yang secara klinis ditandai dengan perkembangan disfungsi ginjal hanya setelah lebih dari 10 tahun sejak didiagnosis hipertensi dan urinalisis negatif kecuali proteinuria 24 jam yang bagaimanapun harus kurang dari 1 gr/24 jam pada semua penentuan setidaknya 3 dalam 12 bulan. ⁽¹⁸⁾

Pemeriksaan lain yang dibutuhkan adalah pengukuran tekanan darah menggunakan alat pengukur tekanan darah 24 jam, darah lengkap, urinalisis, kimia darah (gula darah, natrium, kalium, kalsium, magnesium, keratinin, kolestrol, dan trigliserida) dan rekaman EKG, atau elektrokardiogram. Seseorang dinyatakan sebagai penderita hipertensi primer bila anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan penunjang tidak menunjukkan adanya kelainan atau kondisi yang menunjukkan hipertensi sekunder. ⁽¹⁾

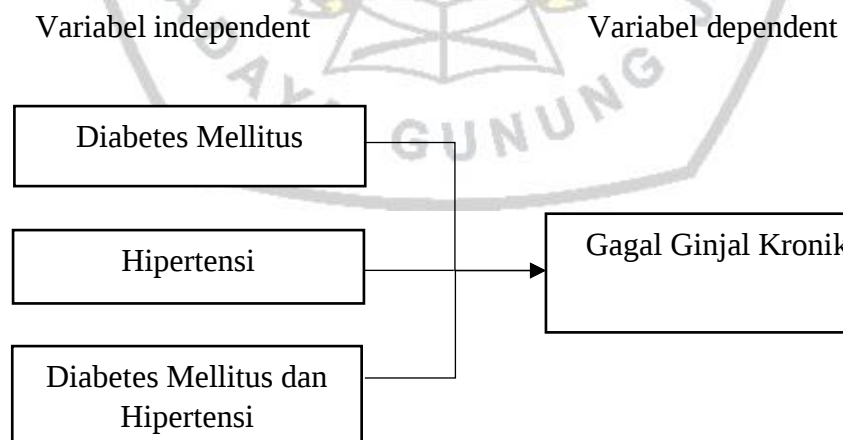
2.2 Kerangka Teori

Skema 2.1 Kerangka Teori



2.3 Kerangka Konsep

Skema 2.2 Kerangka Konsep



2.4 Hipotesis

1. Terdapat hubungan antara pasien diabetes mellitus dengan kejadian gagal ginjal kronik pada pasien yang menjalani hemodialisis di RSUD Karawang.
2. Terdapat hubungan antara pasien hipertensi dengan kejadian gagal ginjal kronik pada pasien yang menjalani hemodialisis di RSUD Karawang.
3. Terdapat hubungan antara pasien diabetes mellitus dan hipertensi dengan kejadian gagal ginjal kronik pada pasien yang menjalani hemodialisis di RSUD Karawang

