

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. Penyakit ginjal kronik

a. Definisi

Penyakit ginjal kronik atau *Chronic Kidney Disease* (CKD) adalah penurunan fungsi ginjal yang progresif dan *irreversible* karena kerusakan ginjal berupa kelainan struktural dan fungsional, dimana ginjal tidak mampu untuk mempertahankan metabolisme, keseimbangan cairan dan elektrolit sehingga menyebabkan uremia (retensi urea dan sampah nitrogen lain dalam darah) dan azotemia (kenaikan kadar kreatinin serum dan ureum darah) (Hasanuddin, 2022).

The National Kidney Foundation menjelaskan CKD adalah kerusakan ginjal dengan LFG (Laju Filtrasi Glomerulus) atau GFR (*Glomerular Filtration Rate*) $<60 \text{ mL}/\text{menit}/1,73 \text{ m}^2$ selama lebih dari 3 bulan (Hasanuddin, 2022). GFR menunjukkan aliran plasma dari glomerulus yang masuk tersaring hingga ke kapsula Bowman dan menjadi filtrat selama periode tertentu. GFR merupakan indikator pengukuran dari fungsi ginjal (Kaufman et al., 2023).

Ginjal menerima 20 - 25% (sekitar 1,0 hingga 1,2 liter per menit) darah dari jantung, darah masuk ke dalam berkas glomerulus melalui aferen arterioli dan keluar melalui eferen arterioli. Dari aliran darah ginjal

(RBF atau *Renal Blood Flow*) ini, hanya plasma yang dapat masuk ke glomerulus. Aliran plasma yang masuk ke glomerulus dinyatakan dengan RPF (*Renal Plasma Flow*) yaitu sekitar 600 sampai 720 mL per menit. Kemudian hanya 20% dari plasma tersebut yang masuk tersaring hingga ke kapsula Bowman dan menjadi filtrat, sisanya plasma akan ikut keluar bersama darah melalui eferen arteriol, sehingga didapat nilai GFR kira-kira 120 mL per menit. (Kaufman et al, 2023). Menurut *National Kidney Foundation*, hasil normal GFR berkisar antara 90 hingga 120 mL/menit/1,73 m². Orang yang lebih tua akan memiliki tingkat GFR yang lebih rendah dari normal, karena GFR menurun seiring bertambahnya usia.

Penyakit ginjal kronik dapat diklasifikasikan berdasarkan derajat (*stage*) penyakit. Klasifikasi derajat penyakit didasarkan pada laju filtrasi glomerulus atau *Glomerular Filtration Rate* (GFR), yaitu sebagai berikut:

1) Tahap I

Kemungkinan kerusakan ginjal (misal karena adanya protein dalam urin) dengan GFR normal atau meningkat (>90 mL/menit/1,73 m²), asimtomatik, BUN (*Blood Urea Nitrogen*) dan kreatinin normal.

2) Tahap II

Penurunan GFR ringan yaitu 60-89 mL/menit/1,73 m², asimtomatik, kemungkinan hipertensi, pemeriksaan darah biasanya dalam batas normal.

3) Tahap III

Penurunan GFR sedang yaitu 30-59 mL/menit/1,73 m². Tahap ini dapat terjadi hipertensi, kemungkinan anemia dan keletihan, anoreksia, nyeri tulang dan peningkatan ringan BUN dan kreatinin serum.

4) Tahap IV

Penurunan GFR berat yaitu 15-29 mL/menit/1,73 m². Tahap ini terjadi hipertensi, anemia, malnutrisi, perubahan metabolisme tulang, edema, asidosis metabolik, hiperkalsemia, kemungkinan uremia dan azotemia dengan peningkatan BUN dan kadar kreatinin serum.

5) Tahap V

Penyakit ginjal stadium akhir atau gagal ginjal dengan GFR <15 mL/menit/1,73 m². Terjadi penurunan fungsi ginjal sangat berat dan dilakukan terapi pengganti ginjal (Hasanuddin, 2022).

b. Etiologi penyakit

Etiologi CKD (*Chronic Kidney Disease*) sangat banyak, namun penyebab utamanya yaitu diabetes (sekitar 50%) dan hipertensi (sekitar 25%). Penyebab lainnya termasuk glomerulonefritis, penyakit kistik dan penyakit urologis (Lewis et al., 2011).

1) Diabetes melitus

Tingginya kadar glukosa dalam darah membuat ginjal harus bekerja lebih keras dalam proses penyaringan darah (hiperfiltrasi), yang kemudian mengakibatkan kerusakan glomerulus, penebalan dan sklerosis membran basalis glomerulus. Tingginya kadar glukosa dalam

darah juga menyebabkan kerusakan bertahap pada nefron yang kemudian menyebabkan penurunan GFR. Kadar gula yang tinggi di dalam darah akan bereaksi dengan protein didalam sel sehingga dapat mengubah struktur dan fungsi sel, termasuk membran basal glomerulus, akibatnya penghalang protein rusak dan terjadi kebocoran protein ke urin (albuminuria) dan berpengaruh buruk pada ginjal (Melia Arisanti et al.,2020) (Hasanuddin, 2022).

2) Nefrosklerosis hipertensi

Hipertensi jangka panjang menyebabkan sklerosis dan penyempitan arteriol ginjal dan arteri kecil yang mengakibatkan penurunan aliran darah sehingga menimbulkan iskemia, kerusakan glomerulus dan atrofi tubulus.

3) Glomerulonefritis kronik

Inflamasi interstisial kronik parenkim ginjal menyebabkan obstruksi dan kerusakan tubulus dan kapiler yang mengelilinginya, mempengaruhi filtrasi glomerulus dan sekresi reabsorpsi tubulus dengan kehilangan nefron secara bertahap.

4) Pielonefritis kronik

Infeksi kronik yang biasa dikaitkan dengan obstruksi atau refluks vesikoureter menyebabkan jaringan parut dan deformitas kaliks dan pelvis ginjal, yang menyebabkan refluks intrarenal dan nefropati.

5) Penyakit ginjal polistik

Kista bilateral multipel menekan jaringan ginjal yang merusak perfusi ginjal dan menyebabkan iskemia, remodeling vaskular dan pelepasan mediator inflamasi yang merusak dan menghancurkan jaringan ginjal yang normal (Hasanuddin, 2022).

c. Pemeriksaan penunjang gagal ginjal kronik.

Pemeriksaan penunjang pada pasien penyakit ginjal kronik, meliputi :

1) Urinalisis

Pada pemeriksaan urinalisis yang dinilai adalah warna urin, bau urin yang khas, turbiditas, volume, dan osmolalitas urin serta pH, hemoglobin (Hb), glukosa dan protein yang terdapat di urin. Kelainan urinalisis yang terdapat pada gambaran laboratoris penyakit ginjal kronik meliputi proteinuria, hematuria, leukosuria, silinder (cast) serta isostenuria.

2) Pemeriksaan fungsi ginjal

Parameter untuk mengetahui fungsi ginjal dan progresifitas penyakit adalah laju filtrasi glomerulus (*Glomerular Filtration Rate* atau GFR) dan kemampuan ekskresi ginjal. Kemampuan ekskresi ginjal dilakukan dengan mengukur zat sisa metabolisme tubuh melalui urin seperti ureum dan kreatinin. Peningkatan kadar ureum dan kreatinin serum merupakan indikasi terjadinya penurunan fungsi ginjal. Pemeriksaan kadar ureum yang sering dilakukan dengan menggunakan metode enzimatik yaitu enzim urease menghidrolisis ureum dan

menghasilkan ion ammonium yang kemudian diukur. Kadar ureum merupakan tanda yang paling baik untuk timbulnya uremia toksik. Pemeriksaan kadar kreatinin juga digunakan untuk menilai fungsi ginjal dengan metode *Jaffe Reaction*. Kadar kreatinin digunakan dalam perhitungan klirens kreatinin dan GFR. Diagnosis gagal ginjal dapat ditegakkan saat nilai kreatinin serum meningkat di atas nilai rujukan normal. Pada keadaan gagal ginjal dan uremia, ekskresi kreatinin oleh glomerulus dan tubulus ginjal menurun. Pemeriksaan lainnya meliputi pemeriksaan kadar asam urat, cystatin C, β_2 microglobulin, inulin, dan juga zat berlabel radioisotop.

3) Pemeriksaan radiologis

Pemeriksaan ini sangat bermanfaat untuk menentukan diagnosis.

Beberapa gambaran radiologis yang tampak pada pasien Penyakit Ginjal Kronik (PGK), meliputi:

- a) Pada foto polos abdomen tampak batu radio-opak
- b) Pielografi intravena jarang digunakan karena zat kontras sering tidak bisa melewati filter glomerulus dan khawatir terjadinya efek toksik oleh zat kontras terhadap ginjal yang sudah mengalami kerusakan
- c) Ultrasonografi (USG) ginjal pada pasien PGK dapat memperlihatkan ukuran ginjal yang mengecil, korteks yang menipis, adanya hidronefrosis atau batu ginjal, kista, massa dan kalsifikasi ginjal

d) Pemeriksaan renografi atau pemindaian ginjal dapat dilakukan apabila ada indikasi

4) Biopsi ginjal dan pemeriksaan histopatologi ginjal

Biopsi dan pemeriksaan histopatologi ginjal dilakukan pada pasien dengan ukuran ginjal yang masih mendekati normal, dimana diagnosis secara non-invasif tidak bisa ditegakkan. Pemeriksaan histopatologi bertujuan untuk mengetahui etiologi, menetapkan terapi, prognosis, dan mengevaluasi hasil terapi yang telah diberikan. Biopsi ginjal dapat memberikan gambaran dasar klasifikasi dan kontraindikasi bila dilakukan pada keadaan ukuran ginjal sudah mengecil (*contracted kidney*), ginjal polikistik, hipertensi yang tidak terkontrol, infeksi perinefrik, gangguan pembekuan darah, gagal nafas, dan obesitas (Anggraini, 2022).

d. Penatalaksanaan penyakit ginjal kronik

Penatalaksanaan penyakit ginjal kronik adalah untuk mempertahankan fungsi ginjal dan homeostasis selama mungkin, mengidentifikasi semua faktor yang berkontribusi terhadap penurunan fungsi ginjal dan untuk mencegah gagal ginjal tahap akhir. Terapi kolaborasi terdiri dari koreksi kelebihan cairan ekstraseluler dan defisit nutrisi, terapi eritropoetin, terapi antihipertensi, suplemen kalsium, *phosphate binder* dan terapi untuk penurunan kalium (Hasanuddin, 2022).

Terapi pengganti ginjal dilakukan pada penyakit ginjal kronik stadium 5 yaitu pada GFR kurang dari 15 mL/menit. Terapi tersebut dapat berupa hemodialisis, dialisis peritoneal dan transplantasi ginjal.

Tabel berikut adalah tatalaksana penyakit ginjal kronik sesuai dengan derajatnya.

Tabel 1. Rencana Tatalaksana Penyakit Ginjal Kronik sesuai dengan Derajatnya

Derajat	GFR (mL/menit/ 1,73 m ²)	Rencana Tatalaksana
1	≥ 90	Terapi penyakit dasar, kondisi komorbid, evaluasi perburukan fungsi ginjal, memperkecil risiko kardiovaskuler
2	60-89	Menghambat perburukan fungsi ginjal
3	30-59	Evaluasi dan terapi komplikasi
4	15-29	Persiapan untuk terapi pengganti ginjal
5	<15	Terapi pengganti ginjal (<i>dialysis</i>)

Sumber : Hasanuddin, 2022.

e. Hemodialisa

Hemodialisa atau hemodialisis adalah suatu proses dimana terjadi proses difusi terlarut (*solut*) dan air melalui darah menuju kompartemen cairan melewati membran semipermeabel dalam dialiser. Tujuan terapi dasar dan terapi dialisis adalah untuk menghilangkan produk akhir metabolisme protein seperti ureum dan kreatinin dalam darah, untuk menjaga konsentrasi serum elektrolit, untuk mengoreksi asidosis dan menambah kadar bikarbonat darah, serta untuk menghilangkan kelebihan cairan (Hasanuddin, 2022).

Indikasi dialisis pada gagal ginjal kronik yaitu :

- 1) Keadaan umum buruk dengan gejala klinis nyata
- 2) Kadar kalium serum > 6 mEq/L
- 3) Ureum darah >200 mg/dL
- 4) pH darah $<7,1$
- 5) Anuria berkepanjangan (lebih dari 5 hari)
- 6) *Fluid overloaded* (kelebihan cairan) (Hasanuddin, 2022).

Proses hemodialisis dimulai dari darah ditarik dari akses vaskuler pasien oleh pompa darah melalui aliran arteri dengan tekanan negatif. Selanjutnya kecepatan pompa darah diatur yaitu antara 0-600 mL/ menit dengan tujuan agar darah dapat mengalir menuju dialiser. Sebelum darah sampai ke dialiser, heparin diinjeksikan ke dalam darah untuk mencegah terjadinya bekuan darah yang masuk ke dialiser. Darah yang telah berada di kompartemen darah dialiser, kemudian mengikuti proses perpindahan cairan dan zat-zat toksik yang berlebih dalam kompartemen dialiser bergerak berlawanan arah dengan kompartemen darah. Proses perpindahan air, ion dan zat-zat toksik sisa metabolisme dapat terjadi melalui proses difusi, osmosis, ultrafiltrasi dan konveksi. Prinsip perpindahan cairan tersebut dipengaruhi oleh perbedaan konsentrasi larutan dan perbedaan tekanan hidrostatis pada kedua kompartemen serta adanya membran semi permeabel. Selaput membran semi permeabel dapat dilewati oleh molekul tertentu. Molekul ukuran kecil seperti ureum, kreatinin dan air dapat dengan mudah melewati membran ini. Molekul

besar seperti protein dan sel darah merah tidak dapat melewati membran semi permeabel karena ukuran molekulnya lebih besar dari pori-pori membran tersebut (Hasanuddin, 2022).

Setelah darah selesai dibersihkan pada dialiser, selanjutnya darah yang bersih dialirkan kembali ke tubuh pasien melalui *venous line*. Apabila darah yang keluar dari dialiser mengandung udara maka udara tersebut ditangkap oleh *bubble trap*. Dengan demikian darah yang dialirkan ke tubuh pasien terbebas dari gelembung udara. Selama proses dialisis, pada pasien terpasang cairan dialisis sebanyak 120-150 liter setiap dialisis. Cairan dialisis terbebas dari pirogen, berisi larutan dengan komposisi yang mirip dengan serum normal dan tidak mengandung sisa metabolisme nitrogen. Zat dengan berat molekul ringan yang terdapat pada dialisat dengan mudah berdifusi ke dalam darah selama proses dialisis melalui teknik *reverse osmosis* air melewati membran semi permeabel yang memiliki pori-pori kecil sehingga dapat menahan molekul dengan berat molekul kecil seperti urea, natrium dan klorida (Hasanuddin, 2022).

2. Glukosa

a. Pengertian glukosa

Glukosa adalah struktur 6-karbon dengan rumus kimia $C_6H_{12}O_6$. Glukosa merupakan karbohidrat terpenting, kebanyakan karbohidrat dalam makanan diserap ke dalam aliran darah sebagai glukosa dan gula lain diubah menjadi glukosa di hati. Glukosa adalah bahan bakar

metabolik utama pada mamalia (kecuali pemamah biak) dan bahan bakar universal bagi janin (Robert et al., 2009).

Glukosa berasal dari makanan yang kita konsumsi, dari jalur metabolisme glukoneogenesis dan glikogenolisis. Glukosa masuk ke tubuh dari makanan dalam bentuk isometrik seperti galaktosa dan fruktosa (monosakarida), laktosa dan sukrosa (disakarida), atau pati (polisakarida). Karbohidrat dalam makanan yang dicerna akan menghasilkan glukosa, galaktosa dan fruktosa yang kemudian diangkut ke hati melalui vena porta hepatika. Galaktosa dan fruktosa kemudian akan cepat diubah menjadi glukosa di hati.(Hantzidiamantis, 2022).

Kadar glukosa dipengaruhi oleh faktor endogen dan faktor eksogen. Faktor endogen yaitu *humoral factor* seperti hormon, Ada banyak hormon yang terlibat dalam homeostasis glukosa. Beberapa kondisi seperti stres, trauma jaringan atau cedera serta demam dapat merangsang pelepasan hormon yang dapat meningkatkan kadar glukosa (Siregar, et al., 2018) (Susanti, 2021). Mekanisme kerja hormon-hormon dalam pengaturan glukosa dan efeknya pada kadar glukosa disajikan dalam tabel berikut.

Tabel 2. Hormon yang Memengaruhi Kadar Glukosa

Hormon	Asal Jaringan	Efek Metabolik	Efek pada Glukosa
Insulin	Sel β pancreas	Meningkatkan masuknya glukosa ke dalam sel, meningkatkan penyimpanan glukosa sebagai glikogen atau perubahan menjadi asam lemak, meningkatkan sintesis protein dan asam lemak, menekan penguraian protein menjadi asam amino dan jaringan lemak menjadi asam lemak bebas	Menurunkan
Somatostatin	Sel D pancreas	Menekan pengeluaran glukagon dari sel α (bekerja secara lokal), menekan pengeluaran insulin dan hormon-hormon tropik hipofisis	Meningkatkan
Glukagon	Sel α pancreas	Meningkatkan pembebasan glukosa dari glikogen, meningkatkan sintesis glukosa dari asam amino atau asam lemak	Meningkatkan
Epinefrin	Medula adrenal	Meningkatkan pembebasan glukosa dari glikogen, meningkatkan pembebasan asam lemak dari jaringan lemak	Meningkatkan
Kortisol	Korteks adrenal	Meningkatkan sintesis glukosa dari asam amino atau asam lemak, mengantagonis kerja insulin	Meningkatkan
Adrenokortikotropik (ACTH)	Hipofisis anterior	Meningkatkan pengeluaran kortisol, meningkatkan pembebasan asam lemak dari jaringan lemak	Meningkatkan
Hormon pertumbuhan	Hipofisis anterior	Mengantagonis Kerja insulin	Meningkatkan
Tiroksin	Tiroid	Meningkatkan pembebasan glukosa dari glikogen, meningkatkan penyerapan gula dari usus	Meningkatkan

Sumber : Sacher, R. A. dan Mc Pherson, R. A. 2004.

Faktor eksogen yaitu jenis dan jumlah makanan serta minuman yang dikonsumsi serta aktivitas fisik yang dilakukan (Susanti, 2021). Makanan memegang peranan penting dalam peningkatan kadar glukosa. Makan secara berlebihan dan melebihi jumlah kalori yang dibutuhkan oleh tubuh dapat memicu diabetes melitus tipe II. Mengonsumsi

karbohidrat yang mengandung indeks glikemik tinggi dapat mempercepat peningkatan kadar glukosa, hal tersebut terjadi karena makanan dengan indeks glikemik tinggi menyebabkan proses pengosongan perut, pencernaan karbohidrat dan penyerapan glukosa berlangsung lebih cepat apabila dibandingkan dengan makanan dengan indeks glikemik yang rendah. Terlalu banyak memasukan makanan kedalam tubuh, maka glukosa akan sulit masuk kedalam sel dan meningkatkan kadar glukosa (Amelia et al., 2019).

Aktivitas fisik yang dilakukan oleh seseorang dapat meningkatkan sensitifitas reseptor insulin sehingga glukosa dapat diubah menjadi energi melalui metabolisme. Saat aktivitas fisik dilakukan, otot-otot di dalam tubuh akan bereaksi dengan menggunakan glukosa yang disimpannya sehingga glukosa yang tersimpan akan berkurang. Dalam keadaan tersebut akan terdapat reaksi dimana otot akan mengambil glukosa di dalam darah sehingga glukosa di dalam darah menurun (Amelia et al., 2019).

Faktor-faktor lain yang juga memengaruhi kadar glukosa diantaranya obat-obatan yang dapat menyebabkan respon tubuh. ACTH (adrenokortikotropik), obat kortison, diuretik, anestesi dan levodopa dapat meningkatkan kadar glukosa. Obat Insulin yang berlebihan dapat menurunkan kadar glukosa (Nugraha dan Badrawi, 2018) (Susanti, 2021).

b. Metabolisme glukosa

Metabolisme glukosa melibatkan banyak proses, termasuk

glikolisis, glukoneogenesis, dan glikogenolisis, dan glikogenesis. Metabolisme glukosa berlangsung di hati dan otot (Nakrani et al., 2023).

Glikolisis merupakan jalur utama metabolisme glukosa untuk menghasilkan energi (ATP) yang terjadi di sitosol. Tahapan reaksi glikolisis dimulai dari fosforilasi glukosa, produksi fruktosa-6 fosfat lalu produksi fruktosa 1,6-difosfat yang dikatalisis oleh enzim *phosphofruktokinase*. Pemecahan fruktosa 1,6-difosfat menjadi 2 triosa fosfat, glyceraldehyde 3-phosphate, dan dihydroxyacetone phosphate oleh enzim aldolase. Kemudian interkonversi dua glukosa, pembentukan NADH dan 1,3-biphosphoglycerate, produksi ATP dan 3-phosphoglycerate. Kemudian relokasi atom fosfor, penghapusan air dan pembentukan piruvat asam dan ATP. Hasil glikolisis meliputi 2 asam piruvat, 2 ATP dan 2 NADH (Nakrani et al., 2023).

Glikogenesis adalah pembentukan glikogen dari glukosa. Saat terjadi peningkatan kadar glukosa, misalnya beberapa saat setelah makan, menyebabkan pankreas mensekresikan hormon insulin yang menstimulasi penyimpanan glukosa dalam bentuk glikogen di dalam hati dan otot. Hormon insulin akan menstimulasi enzim glikogen sintase untuk memulai proses glikogenesis (Kee, 2013).

Glikogenolisis merupakan proses pemecahan molekul glikogen menjadi glukosa. Apabila tubuh dalam keadaan lapar, dan tidak ada asupan makanan, maka kadar glukosa dalam darah akan menurun. Glukosa diperoleh dengan memecah glikogen menjadi glukosa yang

kemudian digunakan untuk memproduksi energi (Kee, 2013).

Glukoneogenesis adalah proses sintesis glukosa dari sumber bukan karbohidrat. Molekul yang umum sebagai bahan baku glukosa adalah asam piruvat, namun oksaloasetat dan dihidroksiaseton fosfat dapat juga menjalani proses glukoneogenesis. Glukoneogenesis terjadi terutama dalam hati dan dalam jumlah sedikit terjadi pada korteks ginjal. Glukoneogenesis sangat sedikit terjadi di otak, otot rangka, otot jantung dan beberapa jaringan lainnya. Glukoneogenesis terjadi pada organ-organ yang membutuhkan glukosa dalam jumlah yang banyak. Glukoneogenesis terjadi di hati untuk menjaga kadar glukosa tetap dalam kondisi normal (Kee, 2013).

c. Glikolisis eksternal

Glikolisis eksternal terjadi setelah sampel darah dikeluarkan dari tubuh. Pada suhu kamar sampel darah tanpa penghambat glikolitik akan mengalami metabolisme. Glikolisis terjadi saat pendiaman sampel sebelum mengalami pemisahan dengan pemusingan. Dalam metabolisme eritrosit yang normal, glikolisis (pemecahan glukosa) adalah satu-satunya sumber energi untuk eritrosit baik di dalam maupun di luar tubuh. Eritrosit yang matang, tidak memiliki inti dan mitokondria, sehingga tidak dapat menghasilkan energi melalui siklus *Krebs* (jalur oksidatif). Eritrosit sepenuhnya bergantung pada jalur metabolisme yang lain terutama jalur *Embden-Meyerhof* (glikolisis), di mana ATP diproduksi oleh pemecahan glukosa secara anaerobik (Gustamin et al., 2017) (Sacher, R. A. dan Mc

Pherson, R. A. 2004).

Hasil penelitian Gustamin pada tahun 2017 dengan judul Analisis Penurunan Glukosa dari Sampel yang Disimpan Dalam Kaitannya dengan Pemisahan Serum dan Suhu Penyimpanan (*Analysis of Decreased Glucose Level in Stored Samples Correlated to Serum Separation and Temperature Storage*) menunjukkan bahwa penyimpanan spesimen tanpa pemisahan serum dari komponen darah lain pada suhu kamar akan memicu penurunan yang signifikan pada kadar glukosa akibat glikolisis oleh eritrosit yang menggunakan glukosa sebagai sumber energi.

Setelah serum dilakukan pemisahan dari komponen darah lain, glikolisis dapat terjadi karena adanya kontaminasi bakteri. Pada suhu di atas 6°C memungkinkan adanya aktivitas bakteri pada spesimen serum. Pada bakteri, glikolisis merupakan salah satu dari beberapa jalur yang digunakan bakteri untuk mengambil glukosa secara katabolik (Gustamin et al., 2017).

Adanya glikolisis tersebut maka jika pemeriksaan glukosa tidak segera dilakukan akan terjadi penurunan kadar glukosa pada sampel darah. Glikolisis dalam keadaan normal akan menurunkan kadar glukosa secara in vitro sebesar 5-10 mg/dL per jam pada suhu kamar (25-27°C). Sementara spesimen darah yang disimpan pada suhu 2-6°C mengalami perlambatan metabolisme. (Gustamin et al., 2017).

d. Tinjauan klinis kadar glukosa

1) Hipoglikemia

Hipoglikemia merupakan suatu keadaan penurunan kadar glukosa serum <70 mg/dl dengan atau tanpa adanya gejala sistem neuroglikopenia dan autonom. Gejala hipoglikemia dikategorikan menjadi neuroglikopenia, yaitu gejala yang berhubungan langsung terhadap otak apabila terjadi kekurangan glukosa. Gejala neuroglikopenia yaitu *cortical-blindness*, hipotermia, kejang dan koma. Gejala hipoglikemia kedua, adalah autonom, yaitu gejala yang terjadi sebagai akibat dari aktivasi sistem simpato-adrenal sehingga terjadi perubahan persepsi fisiologi. Gejala autonom seperti pucat, takikardia dan tekanan darah tinggi (Rusdi, 2020).

2) Hiperglikemia

Istilah "hiperglikemia" berasal dari bahasa Yunani *hiper* (tinggi), *glykys* (manis/gula) dan *haima* (darah). Hiperglikemia adalah glukosa yang lebih besar dari 125 mg/dL saat puasa dan lebih besar dari 180 mg/dL 2 jam setelah puasa (Mouri, 2023). Hiperglikemia diakibatkan oleh peningkatan produksi glukosa hati dan gangguan penggunaan glukosa di jaringan perifer. Berkurangnya insulin dan kelebihan hormon pengatur (glukagon, kortisol, katekolamin dan hormon pertumbuhan) akan meningkatkan lipolisis, proteolisis dan gangguan penggunaan glukosa oleh jaringan perifer. Hiperglikemia menyebabkan diuresis osmotik yang menyebabkan hipovolemia, penurunan laju filtrasi glomerulus, dan memperburuk kondisi hiperglikemia yang ada. Pada tingkat sel, peningkatan kadar glukosa

menyebabkan cedera mitokondria dengan menghasilkan oksigen reaktif dan disfungsi endotel dengan menghambat produksi oksida nitrat. Hiperglikemia meningkatkan kadar sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α dan IL-6 yang menyebabkan disfungsi sistem kekebalan tubuh. Perubahan ini pada akhirnya dapat menyebabkan peningkatan risiko infeksi, gangguan penyembuhan luka, kegagalan beberapa organ, rawat inap di rumah sakit yang lama dan kematian (Dhatariya et al., 2020).

3. Pemeriksaan glukosa

a. Jenis – jenis pemeriksaan glukosa

1) Glukosa darah sewaktu

Glukosa Darah Sewaktu (GDS) adalah pemeriksaan kadar glukosa pada darah pasien yang tidak puasa dan dapat dilakukan kapan saja. Pemeriksaan GDS sering dilakukan karena selain digunakan sebagai pemeriksaan *screening* diabetes, juga dilakukan rutin untuk memantau kadar glukosa pada pasien diabetes di rumah (Nugraha dan Badrawi, 2018).

Tabel 3. Klasifikasi Pemeriksaan Glukosa Darah Sewaktu (GDS) untuk Dewasa

Klasifikasi Kadar Glukosa Darah	mg/dl
Normal	<200
Hipoglikemia	<70
Indikasi Diabetes Melitus	\geq 200
Hiperglikemia (sangat tinggi)	>300

Sumber : P2PTM Kemenkes RI.

2) Glukosa darah puasa

Glukosa Darah Puasa (GDP) adalah pemeriksaan kadar glukosa pada darah pasien yang puasa. Pasien diharuskan puasa 10

sampai 12 jam dan pemeriksaan dilakukan sebelum melakukan aktivitas berat, antara jam 07.00 sampai dengan jam 09.00. Pasien diabetes yang rutin mengkonsumsi obat anti-diabetes dan pemberian insulin harus ditangguhkan sementara sampai selesai pengambilan darah untuk pemeriksaan glukosa darah puasa, tindakan ini harus meminta izin dokter yang mengirimkan pasien (Nugraha dan Badrawi, 2018).

Nilai rujukan untuk pemeriksaan glukosa darah puasa dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 4. Nilai Rujukan Untuk Pemeriksaan Glukosa Darah Puasa

Dalam Serum atau Plasma	mg/dl
Bayi Baru Lahir, 1 hari	40-60
Bayi Baru Lahir > 1 hari	50-80
Anak-anak	60-100
Dewasa	74-106
60-90 tahun	82-115
>90 tahun	75-121

Sumber : Nugraha dan Badrawi, 2018.

3) Glukosa darah postprandial

Disebut juga glukosa darah 2 jam setelah puasa (glukosa darah 2 jam PP). Pemeriksaan Glukosa darah 2 jam PP biasanya dilakukan untuk mengukur respon pasien terhadap asupan tinggi karbohidrat 2 jam setelah makan, pemeriksaan ini digunakan untuk menegakan diabetes terutama pada pasien dengan hasil pemeriksaan GDP normal tinggi atau sedikit meningkat, oleh sebab itu pemeriksaan glukosa darah 2 jam PP sering dilakukan bersamaan dengan GDP. Tahap pre-analitik pemeriksaan glukosa darah 2 jam PP yang harus dipersiapkan

pasien pada dasarnya sama dengan pemeriksaan GDP, harus melakukan puasa dan penangguhan terhadap penggunaan obat anti-diabetik dan pemberian insulin. Setelah 10 jam sampai 12 jam, pasien diharuskan makan kenyang dengan komposisi makanan tinggi karbohidrat. 2 jam setelah selesai makan, pasien dilakukan pengambilan darah untuk pemeriksaan glukosa darah 2 jam PP. Nilai rujukan glukosa darah 2 jam pada sampel serum dan plasma untuk dewasa <140 mg/dl, lansia <160 mg/dl dan anak <120 mg/dl (Nugraha dan Badrawi, 2018).

4) Tes toleransi glukosa oral

Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) adalah pemeriksaan glukosa darah yang dilakukan setelah puasa dan ½ jam, 1 jam dan 2 jam setelah pembebanan glukosa 75 gram dalam segelas air (100 mL). TTGO digunakan untuk mendiagnosis diabetes melitus pada seseorang yang memiliki hasil pemeriksaan GDP dan glukosa darah 2 jam PP meragukan tetapi pasien diduga atau berisiko diabetes melitus. Pemeriksaan TTGO dilakukan pada pasien dengan hasil pemeriksaan glukosa darah pada batas normal tinggi atau sedikit tinggi, memiliki riwayat diabetes dalam keluarga, ibu hamil dengan bayi yang memiliki berat badah lebih dari 5 kilogram, orang yang menjalani pembedahan atau cedera mayor, dan pada orang yang memiliki masalah kegemukan. Pemeriksaan TTGO tidak boleh dilakukan pada pasien dengan GDP lebih dari 200 mg/dL. Kadar glukosa puncak

TTGO terjadi pada saat $\frac{1}{2}$ jam sampai 1 jam setelah pemberian glukosa, kadar gula harus kembali ke rentang normal dalam waktu 3 jam. Sampel darah akan diambil setelah puasa, $\frac{1}{2}$ jam, 1 jam dan 2 jam setelah pemberian glukosa, waktu pengambilan darah TTGO dapat berbeda di setiap laboratorium. Nilai rujukan tes toleransi glukosa oral pada waktu puasa adalah 70-110 mg/dl, $\frac{1}{2}$ jam adalah <160 mg/dl, 1 jam adalah <170 mg/dl dan 2 jam adalah <125 mg/dl (Nugraha dan Badrawi, 2018).

b. Metode pemeriksaan glukosa

1) Metode enzimatik

Pengujian glukosa dengan metode enzim memiliki spesifisitas yang tinggi, waktu yang cepat dan efektif. Ada tiga jenis enzim utama yang biasa digunakan untuk mengukur glukosa yaitu heksokinase, glukosa oksidase dan glukosa dehidrogenase (Thi Bao Ngoc, 2018).

a) Metode heksokinase

Pengujian glukosa dengan metode enzim heksokinase memberikan hasil yang paling akurat karena sangat spesifik untuk glukosa tanpa gangguan dari karbohidrat lain. Ada dua fase dalam metode ini, pada fase pertama heksokinase mengkatalisis fosforilasi glukosa menjadi glukosa-6-fosfat kemudian fase kedua Glukosa-6-fosfat dehidrogenase mengoksidasi glukosa-6-fosfat dengan adanya NADP menjadi glukonat-6-fosfat. Tidak ada karbohidrat lain yang teroksidasi. Laju pembentukan NADPH

selama reaksi sebanding dengan konsentrasi glukosa dan diukur secara fotometrik pada panjang gelombang 340 nm. Metode ini dikenal sebagai metode yang paling populer saat ini karena spesifisitasnya yang tinggi dan hasilnya tidak terlalu terpengaruh oleh faktor lain, namun kelemahan dari metode ini adalah harga reagen yang relatif mahal (Thi Bao Ngoc, 2018).

b) Enzim glukosa oksidase (GOD- PAP)

Metode ini terdiri dari dua langkah, langkah pertama glukosa dalam sampel dioksidasi oleh enzim glukosa oksidase menjadi asam glukonat dan hidrogen peroksida (H_2O_2). Glukosa oksidase ini sangat spesifik untuk β -glukosa sementara serum mengandung α -glukosa dan β -glukosa dengan perbandingan 1: 2, dalam hal ini penambahan mutarotase di beberapa bahan kimia berfungsi untuk mengubah α -glukosa menjadi β -glukosa. Kemudian peroksida akan bereaksi dengan fenol dan 4-aminoantipirin menghasilkan quinonimine. Quinonimine memiliki warna kemerahan, intensitas warna yang terbentuk sebanding dengan konsentrasi glukosa. Pengukuran dilakukan pada panjang gelombang 540 nm (Thi Bao Ngoc, 2018).

Metode ini dikenal cukup efektif dengan waktu pemeriksaan yang cepat dan biaya yang murah. Akan tetapi, banyak faktor yang memengaruhi reaksi dan dapat menurunkan konsentrasi glukosa (Thi Bao Ngoc, 2018).

c) Enzim glukosa dehidrogenase

Metode Glukosa Dehidrogenase (GDH) digunakan pada alat *glucose meter*. Hanya ada satu fase pada metode ini yaitu :



NADH terbentuk di titik akhir (*end point*) pada panjang gelombang 340 nm. Mutarotase juga ditambahkan untuk mengubah α -Glukosa menjadi β -Glukosa untuk meningkatkan akurasi. Namun, GDH juga bereaksi dengan gula yang lain seperti maltosa, galaktosa atau xilosa. Oleh karena itu, jika pasien menggunakan beberapa gula tersebut dalam perawatan, hasilnya tidak akan akurat. Untuk menghindari kesalahan ini, saat ini GDH dari strain *Bacillus cereus* sering digunakan (Thi Bao Ngoc, 2018).

2) Metode reduksi

Metode reduksi adalah metode yang memanfaatkan sifat pereduksi glukosa untuk mengubah ion logam saat glukosa dioksidasi. Metode pereduksi tidak spesifik, zat pereduksi yang kuat dapat bereaksi silang dan menghasilkan nilai pembacaan yang sangat tinggi. Beberapa prosedur dapat dilakukan untuk menghilangkan sebagian besar zat pereduksi yang bereaksi silang, namun begitu penentuan glukosa dengan metode reduksi di laboratorium klinis sudah ditinggalkan. Contoh penentuan glukosa metode reduksi adalah metode reduksi besi (*Hagedorn-Jensen ferric reduction method* dan *Hoffman's method*) dan metode reduksi tembaga (*Somogyi-Nelsen*

method, Neocuproine method, Shaffer-Hartmann method, Folin-Wu method dan Benedict's method) (Giri, 2022).

4. Hubungan Penyakit Ginjal Kronik (PGK) dan glukosa

Ginjal memainkan peran penting dalam menjaga homeostasis glukosa melalui filtrasi glukosa, reabsorpsi, konsumsi, dan produksi. Glukosa disaring secara bebas di glomerulus, dan pada individu yang sehat, semua glukosa yang disaring diserap kembali. Reabsorpsi glukosa di tubulus filtrat terjadi melalui transpor aktif oleh kotranspor sodium-glukosa (SGLT) dengan 90% glukosa yang disaring diserap oleh SGLT2 di segmen S1 tubulus proksimal dan 10% diserap kembali oleh SGLT1 di bagian akhir tubulus proksimal. Glukosa muncul dalam urin saat kadar glukosa plasma naik di atas 200 mg/dL. Pada penyakit ginjal, GFR (*Glomerular Filtration Rate*) yang rendah mengurangi beban glukosa yang disaring. Sebaliknya, hilangnya fungsi beberapa nefron akan mengurangi kapasitas reabsorpsi. Ambang batas ginjal terhadap glukosa dapat bervariasi pada penderita penyakit ginjal. Variabilitas glukosa mungkin sering terjadi pada pasien dengan CKD (*Chronic Kidney Disease*). Hiperglikemia *postprandial* dapat terjadi karena kurangnya penyaringan dan pembersihan glukosa oleh ginjal. Hipoglikemia puasa dapat terjadi karena kurangnya glukoneogenesis ginjal dan waktu paruh yang lama dari insulin endogen dan obat penurun glukosa (Hassanein, 2022). Gangguan metabolisme glukosa juga dapat diakibatkan oleh ketidakpekaan sel terhadap kerja normal insulin. Hiperglikemia ringan sampai sedang dan hiperinsulinemia mungkin terjadi. Metabolisme insulin

dan glukosa dapat meningkat (tetapi tidak sampai nilai normal) setelah dialisis dimulai. Pasien dengan diabetes yang mengalami uremia mungkin membutuhkan lebih sedikit insulin daripada sebelum timbulnya PGK. Hal ini karena insulin, yang bergantung pada ginjal untuk ekskresi, tetap berada dalam sirkulasi lebih lama. Akibatnya, sejumlah pasien yang membutuhkan insulin sebelum memulai dialisis akan menghentikan terapi insulin ketika mereka memulai dialisis dan ketika penyakit ginjal mereka berkembang. Dosis insulin harus disesuaikan secara individual dan kadar glukosa kadar glukosa dipantau dengan hati-hati (Lewis et al., 2011).

Gangguan homeostasis glukosa pada pasien CKD menyebabkan peningkatan mortalitas pasien. Hal ini kemungkinan berkaitan dengan sekresi insulin yang rusak, yang mungkin disebabkan oleh aksi langsung urea pada sel β pankreas. Pengamatan pada tikus dengan CKD setelah nefrektomi menunjukkan kelainan pada sekresi insulin yang dirangsang glukosa secara *in vivo*. Gangguan sekresi insulin juga diamati pada anatomi jaringan manusia dan tikus setelah pemberian konsentrasi urea patologis yang ditemukan pada pasien PGK. Pada jaringan tikus dengan CKD terdapat peningkatan stres oksidatif dan protein O-GlcNAcylation. Hal ini menunjukkan adanya gangguan sekresi insulin pada PGK yang disebabkan oleh peningkatan kadar urea darah yang menyebabkan peningkatan O-GlcNAcylation dan mengganggu glikolisis (Pieniasek, 2021).

5. Serum

a. Pengertian serum

Serum adalah komponen cair darah yang tidak mengandung sel darah dan faktor-faktor pembekuan darah. Protein-protein koagulasi lainnya dan protein yang tidak terkait dengan hemostasis tetap berada dalam serum (Sacher, R. A. dan Mc Pherson, R. A. 2004). Serum darah mengandung 90% air, protein (albumin, globulin), elektrolit, antibodi, antigen dan hormon. Volume serum darah lebih sedikit daripada plasma (D'Hiru, 2013).

Pengukuran glukosa dapat dilakukan pada spesimen darah lengkap (*whole blood*), namun sekarang sebagian laboratorium melakukan pengukuran kadar glukosa dalam serum. Hal ini dikarenakan eritrosit memiliki kadar protein (yaitu hemoglobin) yang lebih tinggi daripada serum, serum memiliki kadar air yang lebih tinggi sehingga jika dibandingkan dengan darah lengkap, serum melarutkan lebih banyak glukosa (Sacher, R. A. dan Mc Pherson, R. A. 2004).

Serum lebih baik untuk pengujian daripada plasma karena kandungan protein yang lebih sedikit. Protein kadang-kadang dianggap sebagai zat yang mengganggu dalam beberapa pengujian. Plasma tidak memiliki sel darah merah dan sel darah putih tetapi masih mengandung trombosit, dan karenanya trombosit dapat memengaruhi jumlah glukosa yang diukur. Di sisi lain, serum bebas dari sel apa pun sehingga lebih sesuai untuk pengukuran glukosa terutama ketika glukosa diukur setelah penundaan waktu (Frank et al., 2012).

b. Penanganan spesimen serum

Teknik atau cara pengolahan untuk spesimen serum adalah darah dibiarkan membeku terlebih dahulu pada suhu kamar selama 20-30 menit, kemudian disentrifus 3000 rpm selama 5-15 menit. Pemisahan serum dilakukan paling lambat dalam waktu 2 jam setelah pengambilan spesimen (Siregar, et al., 2018). Protokol dari alat Cobas yang digunakan peneliti menuliskan bahwa sampel plasma atau serum tanpa pengawet harus dipisahkan dari sel atau gumpalan dalam waktu $\frac{1}{2}$ (setengah) jam setelah diambil.

Sampel darah didiamkan pada suhu kamar selama 20-30 menit agar darah membeku dengan sempurna sehingga tidak ada fibrin atau zat pengganggu dalam serum (Siregar, et al., 2018). Kecepatan dan durasi sentrifus juga perlu diperhatikan, sampel darah disentrifus 3000 rpm selama 5-15 menit. Kecepatan dan waktu sentrifugasi yang terlalu singkat akan menyebabkan serum dan zat-zat yang terkandung didalamnya tidak terpisah sempurna dari sel-sel darah sehingga akan menyebabkan hasil peningkatan palsu. Kecepatan dan waktu sentrifugasi yang terlalu lama menyebabkan cairan intraseluler pada darah akan keluar dan menambah air pada serum (Morgana, 2022).

Selama proses penanganan spesimen, faktor utama yang memengaruhi kadar glukosa adalah keberadaan sel, terutama eritrosit yang menggunakan glukosa melalui proses glikolisis. Faktor ini memengaruhi kadar glukosa tidak hanya dalam darah lengkap yang tidak disentrifugasi segera setelah pengambilan sampel tetapi juga dalam

sampel darah yang disentrifugasi dimana plasma atau serum tetap bersentuhan dengan lapisan sel dalam *vacutainer tube* (Seydafkan et al., 2021). Jumlah sel darah yang sangat tinggi dapat menyebabkan glikolisis berlebihan dalam sampel sehingga terjadi penurunan kadar glukosa (Sacher, R. A. dan Mc Pherson, R. A. 2004).

c. Stabilitas spesimen serum

Spesimen yang sudah diambil harus segera diperiksa, karena stabilitas spesimen dapat berubah. Stabilitas spesimen merupakan kemampuan spesimen dalam mempertahankan nilai awal yang diukur secara kuantitatif pada suatu periode tertentu apabila disimpan dalam kondisi yang telah ditentukan. Spesimen yang tidak langsung diperiksa dapat disimpan dengan memperhatikan jenis pemeriksaannya. Untuk pemeriksaan glukosa pada spesimen serum atau plasma, glukosa stabil selama 8 jam pada suhu 25° C dan selama 72 jam pada suhu 2-8° (Nugraha dan Badrawi, 2018) (Puspitasari, et al., 2020). Faktor-faktor yang memengaruhi stabilitas spesimen antara lain suhu penyimpanan, kontaminasi bakteri atau bahan kimia, terjadinya glikolisis atau metabolisme oleh sel-sel hidup pada spesimen dan terjadi penguapan (Siregar, et al., 2018).

Untuk mendapatkan hasil yang dapat diandalkan dalam penentuan glukosa, sampel harus sudah diuji sesuai dengan kestabilannya, jika tidak segera dikerjakan karena penundaan waktu pemeriksaan maka penggunaan sampel plasma (antikoagulan Natrium Flourida atau NaF)

direkomendasikan (Nwosu dan Nwani, 2008).

d. Penyimpanan spesimen serum

Penyimpanan sampel dilakukan jika ada penundaan, pengulangan, sampel perlu dirujuk ke laboratorium lain dan adanya tambahan pemeriksaan. Sampel yang digunakan untuk pemeriksaan agar tetap dalam kondisi stabil maka dibutuhkan waktu penyimpanan dan suhu yang sesuai. Beberapa cara penyimpanan spesimen dapat dilakukan dengan disimpan pada suhu kamar, disimpan dalam lemari es dengan suhu 2-8 °C, dibekukan suhu - 20°C, - 70°C atau - 120°C (tidak boleh terjadi beku ulang) dan penyimpanan spesimen darah sebaiknya dalam bentuk serum atau lisat (Siregar, et al., 2018).

e. Serum pasien CKD (*Chronic Kidney Disease*)

Racun uremik didefinisikan sebagai zat (organik atau anorganik) yang terakumulasi dalam cairan tubuh subjek atau pasien dengan penyakit ginjal akut maupun kronis dan gangguan fungsi ginjal. Sejumlah besar racun uremik adalah produk metabolisme protein dan dipengaruhi oleh mikrobiota kolon dan sirkulasi enterohepatik. Komposisi makanan, terutama kontribusi protein hewani dan protein nabati memengaruhi pembentukan racun uremik tertentu (Glassock, 2022).

Beberapa senyawa uremik diidentifikasi ada dalam sampel serum dan plasma dari pasien CKD, dan jenisnya tergantung pada kondisi selama dialisis. Racun uremik dapat diklasifikasikan sesuai dengan sifat fisikokimia (berkaitan dengan ukuran molekul dan pengikatan protein).

Racun uremik dibagi menjadi 3 kelompok karakteristik yaitu :

1) Senyawa kecil yang larut air (berat molekul < 500 Da)

Molekul-molekul ini termasuk urea dan kreatinin mudah dihilangkan dengan hemodialisis.

2) Senyawa sedang (terutama senyawa peptida dengan berat molekul > 500 Da)

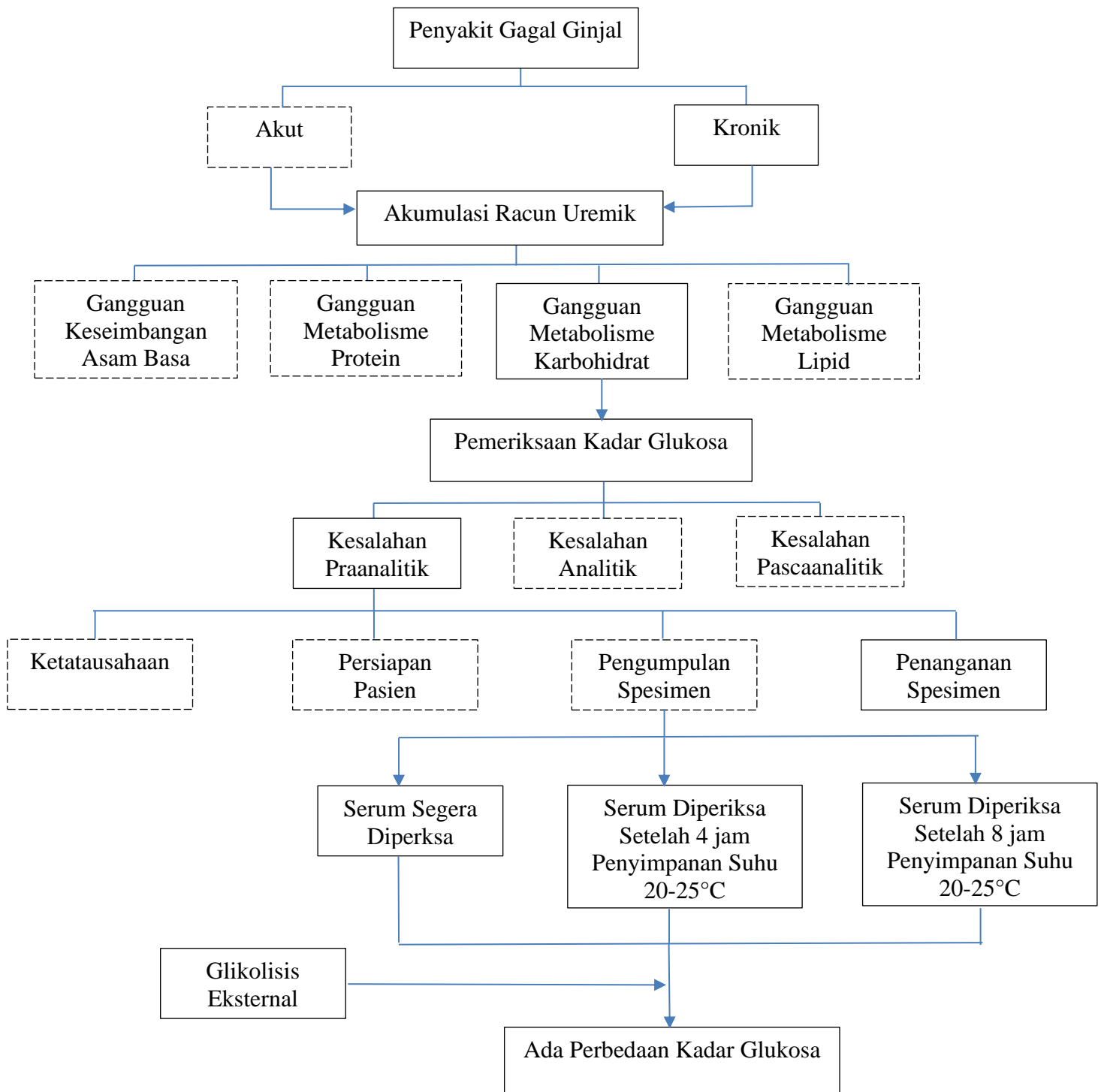
Molekul ini termasuk β_2 -mikroglobulin (β_2M) dan leptin yang hanya dapat dihilangkan dengan membran dialitik dengan pori-pori besar

3) Senyawa yang terikat protein (termasuk fenol dan indol)

Senyawa ini berasal dari metabolisme asam amino dari makanan. Penghapusan zat terlarut yang terikat protein dalam ginjal yang sehat sangat tergantung pada sekresi di tubular, sedangkan penghapusan dengan dialisis terbatas pada fraksi yang tidak terikat protein (Falconi et al., 2021).

Semua senyawa uremik memainkan peran negatif dalam fungsi biologis, menyebabkan banyak tanda dan gejala yang terlihat pada pasien CKD. Senyawa yang terikat protein dikenal sebagai molekul sitotoksik yang sulit dihilangkan dan memberikan banyak efek buruk di berbagai jaringan, termasuk di sistem kardiovaskular. Racun uremik terutama yang memiliki berat molekul rendah, mengikat protein setelah penyerapan terutama pada albumin dalam serum. Racun uremik ini tidak selalu hilang secara efektif dari tubuh pasien CKD melalui dialisis peritoneal atau hemodialisis (Falconi et al., 2021).

B. Kerangka Teori



Keterangan :



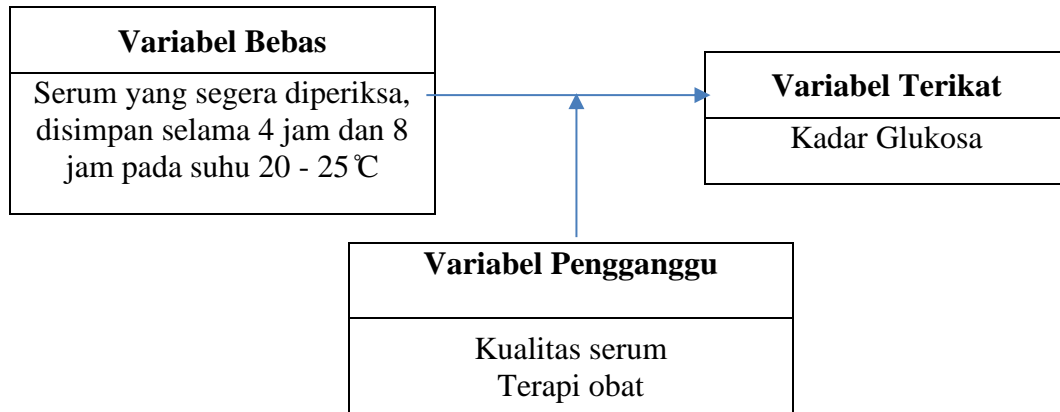
: Diteliti



: Tidak Diteliti

Gambar 1. Kerangka Teori

C. Hubungan Antar Variabel



Gambar 2. Hubungan antar Variabel

D. Hipotesis Penelitian

Ada perbedaan kadar glukosa pada serum pasien gagal ginjal kronik yang diperiksa segera dan disimpan selama 4 jam dan 8 jam pada suhu 20-25°C.