

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Gagal Ginjal Kronik

1. Definisi Gagal Ginjal Kronik

Penyakit ginjal kronis mengacu pada kelainan struktural atau fungsional ginjal yang menetap selama lebih dari tiga bulan dan mempengaruhi kesehatan. Penyakit ginjal kronis adalah kemunduran fungsi ginjal secara progresif, biasanya dalam hitungan bulan atau tahun (Puka, 2020).

Penyakit ginjal kronik (PGK) dapat diartikan adanya gangguan pada ginjal dalam tubuh atau nilai dari laju filtrasi glomerulus atau eGFR kurang dari $60 \text{ ml/menit}/1,73 \text{ m}^2$ yang terjadi lebih dari 3 bulan, apapun penyebab yang mengakibatkan terjadinya penyakit. Ini adalah suatu kondisi dimana fungsi ginjal memburuk dan diharuskan untuk menjalani terapi penggantian ginjal (dialisis atau transplantasi). Gangguan ginjal mengacu pada kelainan patologis, kelainan sedimen urin, atau peningkatan laju ekskresi albumin urin yang dapat dibaca dengan pemeriksaan pencitraan atau biopsi ginjal (Kidney Int Suppl, 2013).

2. Penyebab Gagal Ginjal Kronik

Penyebab gagal ginjal kronik bervariasi di seluruh dunia, dan penyakit paling umum yang memicu penyakit ginjal kronis dan penyakit ginjal stadium akhir (ESRD) adalah:

- a. Diabetes melitus tipe 2 (30% hingga 50%)

- b. Hipertensi (27,2%)
- c. Glomerulonefritis primer (8,2%)
- d. Diabetes melitus tipe 1 (3,9%)
- e. Nefritis tubulointerstitial kronis (3,6%)
- f. Penyakit keturunan (3,1%)
- g. Diskrasia atau neoplasma sel plasma (2,1)
- h. Glomerulonefritis sekunder (2,1%)
- i. Nefropati Sel Sabit (SCN) yang terjadi kurang dari 1% pasien ESRD di Amerika Serikat (Aeddula et al., 2023)

3. Stadium Gagal Ginjal Kronik

Klasifikasi KDIGO CKD tahun 2012 mengklasifikasikannya menjadi 6 kategori berdasarkan laju filtrasi glomerulus.

a. Stadium 1

Hilangnya fungsi ginjal normal dengan nilai GFR 90 ml/menit per $1,73 \text{ m}^2$. Keatas. Tidak ada gejala pada tahap ini, namun tes berikut mungkin menunjukkan bukti kerusakan ginjal seperti adanya protein dalam urin atau perubahan fisik pada ginjal pada USG.

b. Stadium 2

Hilangnya fungsi ginjal level rendah sampai sedang, dengan nilai GFR berkisar antara 60 hingga 89 ml/menit per $1,73 \text{ m}^2$. Tidak ada gejala, namun tanda-tanda tertentu mungkin menjadi lebih terlihat, seperti adanya protein dalam urin atau kerusakan fisik yang terjadi di ginjal.

c. Stadium 3a

Hilangnya fungsi ginjal sedang hingga berat dengan GFR 45 hingga 59 ml/menit per 1,73 m². Ginjal sudah tidak mampu lagi berfungsi sebagaimana mestinya.

d. Stadium 3b

Kehilangan fungsi ginjal sedang sampai berat dengan nilai GFR 30 hingga 44 ml/menit per 1,73 m². Kemudian muncul tanda-tanda nyata seperti mudah lelah, bengkak pada beberapa bagian tubuh, nyeri punggung, penurunan frekuensi buang air kecil, dan tekanan darah tinggi.

e. Stadium 4

Pada tahap ini, ginjal mengalami kerusakan parah dan nilai GFR berkisar antara 15 hingga 29 ml/menit per 1,73 m². Gejalanya berupa kelelahan, bengkak, dan nyeri punggung, yang jika memburuk dapat menyebabkan komplikasi seperti, darah tinggi, penyakit tulang dan anemia.

f. Stadium 5

Gagal ginjal total terjadi bila nilai GFR kurang dari 15 ml/menit per 1,73 m². Tahap ini menunjukkan bahwa ginjal tidak lagi mampu menjalankan fungsinya dengan baik dalam menyaring dan membuang produk limbah dan kelebihan air dari tubuh (Inker et al., 2014).

4. Kadar Ureum pada Gagal Ginjal Kronik

Salah satu cara untuk mendiagnosis gagal ginjal adalah dengan mengukur kadar urea. Sebab, senyawa ini hanya dikeluarkan melalui ginjal. Urea adalah produk akhir metabolisme protein yang diperoleh dari asam amino, amonia melewati hati ke ginjal, di mana rata-rata 30 gram dikeluarkan setiap hari. Kadar normal urea dalam darah adalah 20 mg hingga 40 mg, tergantung pada jumlah normal protein yang dicerna dan kemampuan hati memproduksi urea (Heriansyah et al., 2019).

Berdasarkan hasil penelitian (Heriansyah et al., 2019) didapatkan bahwa Rata-rata kadar ureum pra hemodialisis pada pasien gagal ginjal kronik ditemukan sebesar 122,5 mg/dL, dengan nilai minimal 70,2 mg/dL. Peningkatan kadar urea darah berhubungan dengan penurunan fungsi filtrasi glomerulus. Penurunan fungsi ginjal sebesar 15% menunjukkan gagal ginjal dan uremia. Fungsi ginjal meliputi keseimbangan asam basa, regulasi hormon atau eritropoietin, dan ekskresi sisa produk limbah seperti urea.

5. Hubungan Leukosit dan Gagal Ginjal Kronik

Meningkatnya jumlah sel leukosit pada gagal ginjal kronik karena adanya peningkatan regulasi dan adanya sitokin seperti tumor faktor nekrosis alfa atau TNF- α dan interleukin -6 atau IL-6 dalam darah berperan dalam peradangan kronis pada keadaan uremik. Respon peradangan ditandai dengan adanya sitokin pro inflamasi yang jelas. Kehadiran ini menggambarkan aktivasi protein fase akut seperti protein C-reaktif yang

menjadi penyebab peningkatan nilai ESR dan penurunan tingkat mediator inflamasi kronis (Habib et al., 2017).

Penurunan fungsi ginjal akibat uremia meningkatkan risiko kelainan sistem kekebalan tubuh. Perawatan dialisis berulang juga menghasilkan aktivasi sel darah putih dan produksi sitokin. Leukosit yang teraktivasi melepaskan berbagai sitokin, termasuk Tumor Nekrosis Faktor Alpha atau TNF- α , *Transforming growth factor-alpha* 1 atau TGF- α 1, superoksida, *nuclear factor-kappaB* atau NF- α B, monosit *chemoattractant* protein 1, Interleukin 1 Alpha dan sitokin lainnya (Nelly et al., 2019).

B. Leukosit

1. Definisi Leukosit

Sel Leukosit didefinisikan sebagai sel darah putih yang dihasilkan pada jaringan hematopoietik yang masuk kedalam tipe granular dan pada jaringan limfoid yang masuk dalam tipe non granular dan berfungsi dalam sistem imun tubuh untuk melawan infeksi (Sadikin, 2014).

Nilai sel darah putih tubuh adalah 4.000 hingga 11.000/mm³. Bertindak untuk melindungi tubuh dari penyakit. Oleh karena itu, jumlah sel darah putih berubah dari seiring berjalannya waktu, bergantung pada seberapa banyak jumlah zat asing dalam kisaran yang dapat ditoleransi tubuh tanpa menyebabkan kerusakan fungsi. Meskipun sel darah putih adalah sel darah, sebagian besar pekerjaannya dilakukan di jaringan. Sel darah putih bersirkulasi ke seluruh tubuh dalam waktu singkat. Ketika

jaringan tubuh meradang, sel darah putih menerobos dinding kapiler dan bermigrasi ke jaringan yang meradang (Sadikin, 2014).

2. Fungsi sel Leukosit

Fungsi utama sel darah putih adalah melawan infeksi, melindungi tubuh dengan menelan partikel zat asing, dan mengangkut atau menyalurkan antibodi. Ada dua jenis sel darah putih yaitu granulosit (eosinofil, neutrofil, dan basofil) dan agranulosit (monosit dan limfosit). Neutrofil adalah garis pertahanan pertama dalam sistem kekebalan pada tubuh. Neutrofil mendegradasi asam amino oksidase dalam jaringan oleh bakteri fagositik, dan eosinofil mentransfer bakteri amuba fagositik dan zat asing yang masuk ke dalam tubuh. Limfosit tidak memiliki motilitas amoeboid dan tidak dapat menghancurkan bakteri dalam tubuh. Namun fungsinya menghasilkan antibodi untuk meningkatkan daya tahan tubuh terhadap infeksi (Anggraini, 2022)

3. Jumlah Leukosit

Jumlah Sel darah putih bervariasi seiring bertambahnya usia. Dibawah ini, jumlah sel darah putih normal dengan satuan per microliter darah (sel/ul darah) menurut kelompok umur.

- a. Bayi berumur 0-2 tahun yaitu 9.400 hingga 34.000 sel/ul
- b. Balita berumur 3-5 tahun yaitu 4.000 hingga 12.000 sel/ul
- c. Remaja berumur 12-15 tahun yaitu 3.500 hingga 9.000 sel/ul
- d. Dewasa berumur 15 tahun ke atas yaitu 3.500 hingga 10.500 sel/ul.

(Kementerian kesehatan Republik Indonesia, 2022)

4. Faktor yang mempengaruhi Jumlah Leukosit

a. Faktor Yang Mempengaruhi Secara Internal

Banyak faktor yang mempengaruhi jumlah sel darah putih seseorang, antara lain yaitu jenis kelamin, usia, tinggi badan, dan penampilan fisik. Diantara faktor yang paling mempengaruhi jumlah darah putih adalah kondisi fisik seseorang (Ilfisyar, 2018).

1) Faktor pada pasien Gagal Ginjal Kronik

Berkurangnya fungsi ginjal pada uremia dapat meningkatkan resiko penyakit dan banyak penyakit serius pada sistem kekebalan tubuh. Ketika seorang pasien meninggal karena infeksi, jumlah sel darah putih dalam darahnya meningkat. Peningkatan sel darah putih bisa disebabkan oleh banyak hal, antara lain peradangan dan masalah gagal ginjal (Triswanti et al., 2021).

2) Faktor genetik

Pasien kanker memiliki risiko lebih tinggi dibandingkan saudara kandungnya, dengan peningkatan hingga 20% pada kembar identik. Perubahan jumlah sel darah putih karena kelainan kromosom.(Yusniawati, 2020).

3) Usia

Konsentrasi pada bayi (6 bulan hingga 1 tahun) adalah 10.000 hingga 20.000/ μ L dan menurun terus menerus seiring

bertambahnya umur. Pada anak usia 2 sampai 5 tahun, nilai darah putihnya lebih tinggi (Yusniawati, 2020).

4) Jenis Kelamin

Lebih banyak laki-laki yang terkena leukemia dibandingkan perempuan. Jumlah darah tiga kali lebih tinggi pada laki-laki daripada perempuan (Bustan, 2007)

5) Radiasi

Jumlah sel darah putih mungkin lebih tinggi pada pasien yang sedang menjalani perawatan dengan radiasi atau kemoterapi. Kemoterapi dapat mempengaruhi sumsum tulang, organ yang memproduksi sel darah. Oleh karena itu, pengobatan radiasi setelah kemoterapi dapat menurunkan jumlah sel darah putih (Dorak et al., 2007)

6) Zat Kimia

Zat seperti kloramfenikol, arsenik, obat antineoplastik, benzena dan fenilbutazon masuk ke dalam tubuh. Paparan bahan kimia dapat menyebabkan displasia tulang belakang, perubahan kromosom, dan anemia, yang dapat menurunkan jumlah sel darah putih (Astuti, 2017)

7) Riwayat Penyakit

Mengonsumsi obat pada pasien dengan leukemia, anemia aplastik, atau multiple myeloma lebih cenderung memiliki jumlah sel darah putih yang rendah. Namun, jumlah sel darah putih dapat

meningkat setelah cedera seperti luka luar, pembedahan, pendarahan, trauma, atau nekrosis (Yusniawati, 2020).

b. Faktor Yang Mempengaruhi Secara Eksternal/Laboratoris

1) Pra Analitik

Banyak sumber kesalahan dalam analisis, antara lain kesalahan pengambilan sampel darah, kesalahan volume darah dan rasio antikoagulan, homogenisasi, lama pemeriksaan, suhu penyimpanan, tabung darah dan reagen, serta kesalahan pengisian data pasien (Ilfisyar, 2018).

2) Analitik

Hal-hal yang muncul pada saat analisis dengan cara manual terutama adalah kesalahan manusia dan kesalahan pembacaan di bilik hitung (Ilfisyar, 2018).

3) Paska Analitik

Kesalahan yang terjadi pada proses ini adalah kesalahan penghitungan hasil dan kesalahan penulisan hasil pada lembar hasil (Ilfisyar, 2018).

5. Pengukuran Sel Leukosit

Ada dua cara untuk mengukur jumlah darah yaitu tes manual menggunakan kamar hitung dan metode otomatis (Ronald A, 2012).

Metode dalam pengukuran sel leukosit, antara lain:

a. Metode Manual Improved Neubauer (Haemocytometer)

Analisa darah menggunakan cara manual artinya menghitung sel darah putih dalam darah, termasuk pengencerannya, dengan mengisi ruang hitung dan menggunakan mikroskop untuk menghitung jumlah sel darah putih di ruang hitung (Gandasoebrata, 2010).

Pemeriksaan Leukosit metode Manual ada 2 cara yaitu :

1) Pengenceran dengan menggunakan tabung (Makro)

Makrodilusi adalah pengenceran dengan menggunakan tabung. Periksa jumlah darah putih dengan cara pengenceran dalam tabung. Dengan kata lain, darah diencerkan dengan larutan Turk dan kemudian ruang hitung digunakan untuk menghitung jumlah sel dalam volume encer. Metode pengenceran ini memiliki tingkat kesalahan yang lebih rendah dibandingkan metode mikroskopis sehingga mempengaruhi jumlah sel darah putih. Instrumen yang digunakan antara lain mikropipet, tabung Pasteur, tabung kawat steril, ruang hitung Neubauer, dan mikroskop canggih (Siska, 2020)

2) Pengenceran dengan menggunakan Pipet Thoma (Mikro)

Prinsip pemeriksaan hitung darah dengan cara pengenceran dengan pipet Toma adalah dengan mengencerkan darah dalam pipet menggunakan larutan Turk dan menghitung jumlah sel dalam volume encer tersebut dengan menggunakan ruang hitung. Teknik ini mirip dengan pengenceran tabung, namun memiliki tingkat kesalahan yang lebih tinggi karena memerlukan penggunaan

mikropipet yang tepat. Ketidakakuratan dapat mempengaruhi hasil jumlah darah putih. Peralatan yang digunakan antara lain pipet leukosit Thoma, penghitung sel, ruang hitung Neubauer yang ditingkatkan, dan mikroskop (Siska, 2020).

b. Metode Automatik *Hematology Analyzer*

Alat analisa hematologi atau *Hematology Analyzer* adalah alat untuk menguji darah lengkap dengan menghitung dan mengukur jumlah darah secara otomatis berdasarkan perubahan arus penghalang (luminositas) sel yang lewat (Siska, 2020).

Metode pengukuran yang digunakan pada alat *hematology analyzer* antara lain :

1) Metode *Flowcytometry* (Sistem Optik)

Dalam pengoperasiannya metode ini menggunakan teknologi berbasis laser yang digunakan untuk menganalisis dan mengukur karakteristik fisik dan kimia sel atau partikel dalam campuran cairan metode ini memberikan informasi yang cepat dan kuantitatif tentang ukuran sel, kompleksitas, dan intensitas fluoresensi.

Setelah sel melewati ruang aliran, sumber cahaya terfokus (laser) ditembakkan. Saat laser ditembakkan, cahaya yang disediakan oleh sel bersinar. Fotodetektor menangkap cahaya pada sudut berbeda dan dapat membedakan berbagai jenis sel darah. FS membagi ukuran, FLS membagi kompleksitas (komposisi utama),

SDS membagi granularitas (komposisi granular). Informasi yang diperoleh mengenai jumlah dan ukuran sel diolah dan diubah menjadi format digital (Infolabmed, 2017)

2) Metode *Electrical Impedance* (Mengukur sel darah putih, sel darah merah, dan trombosit)

Perangkat ini menggunakan metode pengukuran seluler yang disebut impedansi volumetrik. Dalam prosedur ini, larutan elektrolit (pengencer) yang dicampur dengan sel darah dimasukkan ke dalam rongga. Ruang pengukuran memiliki dua elektroda, satu internal dan satu eksternal, di dekat bukaan. Arus mengalir melalui kedua elektroda.

Ketika sel darah melewati lubang, resistansi antara dua elektroda meningkat, menyebabkan perubahan tegangan yang sangat kecil berdasarkan nilai resistansi, yang dimungkinkan oleh rangkaian sensitif. Sinyal tegangan tersebut kemudian diperkuat pada kumpulan penguat dan dikirim ke kumpulan daya. Susunan elektronik merupakan susunan ambang batas yang berfungsi menghapus sinyal derau yang disebabkan oleh derau listrik (gangguan listrik), debu, air limbah, dan partikel yang lebih kecil atau lebih besar dari sel darah.

Untuk mendapatkan nilai puncak pada alat, sinyal dikirimkan ke konversi Analog ke Digital, yang kemudian menyimpan data yang diperlukan untuk setiap nilai puncak yang

ada. Data yang diproses oleh Unit Pemrosesan Pusat dan ditampilkan pada layar monitor.

Jumlah poin untuk setiap ukuran sel dicadangkan dalam memori dalam bentuk histogram. Jumlah sel darah merah dan sel trombosit bervariasi dalam ukuran dan jumlah Unit Pemrosesan Pusat dapat bervariasi berdasarkan jenis sel. Pada titik ini, ketiga jenis sel darah putih yang dibaca memiliki ukuran sel yang sama, sehingga Unit Pemrosesan Pusat menggunakan histogram untuk memisahkan populasi berbagai jenis sel darah putih.

Terkadang dua sel atau lebih memasuki rongga sekaligus. Situasi ini disebut kebetulan. Dengan mengencerkan dan mencampurkan model solusi secara efektif, probabilitas ini dapat diprediksi dengan akurasi statistik yang tinggi. Perangkat lunak ini memiliki tabel koreksi untuk mengimbangi hal ini (Infolabmed, 2017).

3) Histogram / Kalkulasi

Metode kuantitatif ini didasarkan pada penjumlahan hasil yang diperoleh dari pengukuran pencitraan dan sitometri aliran. Prosedur ini dikenal sebagai hitung darah lengkap (CBC).

Pemeriksaan Darah Lengkap adalah tes untuk menganalisis berbagai jenis darah, termasuk sel darah merah, konsentrasi hemoglobin, hematokrit, rasio volume sel dan rasio volume tubuh, kisaran distribusi normal sel darah merah, jumlah trombosit, angka

kematian trombosit, rata-rata volume trombosit dan rentang distribusi trombosit (Infolabmed, 2017).

4) Fotometri (Mengukur jumlah Hb)

Fotometri adalah pengukuran yang dilakukan untuk mengukur Sel darah Hemoglobin, dan prinsip pengoperasiannya didasarkan pada penyerapan cahaya oleh fotodetektor. Sinar polikromatik dari lampu (Wolframat, Tungsten, dan Mercury) melewati saringan dan menjadi sinar monokromatik. Pada cahaya monokromatik tersebut melewati kuvet yang telah diletakkan sampelnya yang akan diperiksa. Sebagian cahaya masuk ke model dan sebagian lagi dipancarkan. Operator menerima cahaya yang dikirim dan nilai yang dihasilkan diproses di area pemrosesan data (Infolabmed, 2017).

6. EDTA (*Ethylen Diamine Tetracetic Acid*)

a. Definisi EDTA

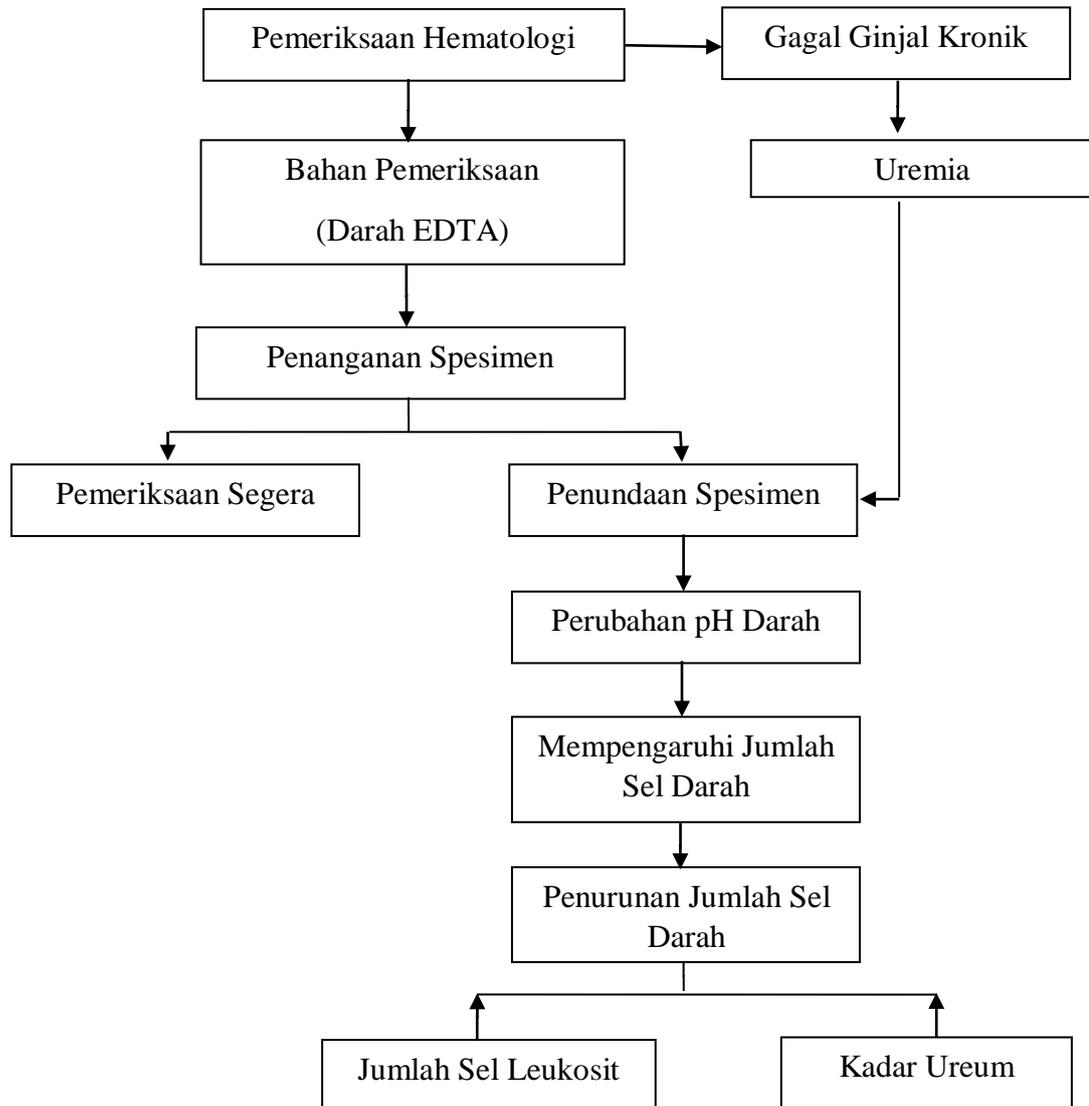
EDTA (*Ethylen Diamine Tetracetic Acid*) merupakan antikoagulan yang berfungsi sebagai antikoagulasi atau pencegahan pembekuan pada sampel pemeriksaan darah terutama pemeriksaan hematologi. EDTA bersifat hipertonik terhadap sel darah, sehingga konsentrasinya harus tepat. Saat menggunakan EDTA, harus memperhatikan batas penyimpanan untuk memastikan hasil tes yang andal dan bermakna (Darmadi & Sari, 2018).

b. Mekanisme EDTA sebagai Antikoagulan

Antikoagulan yang digunakan dalam tes darah adalah asam etilen diamin tetraasetat (EDTA). EDTA bekerja dengan menghambat aktivitas faktor pembekuan. Dalam proses pembekuan darah, Ca^{2+} diperlukan untuk mengaktifkan aktivitas protrombin dan trombin. Ca^{2+} juga diperlukan agar serat otot polos menjadi batang padat. EDTA bertindak sebagai agen pengkhelet, mengikat Ca^{2+} dalam darah dan mencegahnya berpartisipasi aktif dalam langkah selanjutnya (Riswanto, 2010)

Jika terdapat terlalu banyak darah dibandingkan dengan jumlah antikoagulan di dalam tabung, darah mungkin tidak dapat secara efektif memblokir antikoagulan dan dapat menggumpal (menggumpal) (Riswanto, 2013). Antikoagulan dosis tinggi dapat merusak membran sel darah putih dan menyebabkan penurunan jumlah sel darah putih secara cepat (kurang dari 50% dari jumlah aslinya, 24 jam setelah pengumpulan sumber daya) (Lewis & Stoddart, 1971)

C. Kerangka Teori



Gambar 2.1. Kerangka Teori

D. Hipotesis

Terdapat peningkatan jumlah leukosit pada darah EDTA pasien gagal ginjal kronik yang segera diperiksa segera, setelah disimpan 4 jam, dan 8 jam pada suhu 2-8°C.