

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. Penyakit Gagal Ginjal

Ginjal adalah organ penting di dalam tubuh yang secara fisiologi mempertahankan homeostasis cairan. Ginjal mempertahankan homeostasis cairan dengan cara mengatur volume cairan, keseimbangan osmotik, keseimbangan asam basa, ekskresi sisa metabolisme dan pengaturan hormonal (Wahyuningsih dan Kusmiyati, 2017).

Sindrom klinis di mana ginjal tidak dapat mengekskresikan limbah metabolisme disebut gagal ginjal. Gagal ginjal dapat menyebabkan terjadinya azotemia atau uremia, yaitu penimbunan limbah nitrogen dalam darah. Selain itu, gagal ginjal juga dapat menyebabkan oliguria, yaitu ekskresi urine yang kurang dari 400 ml/24 jam. Banyak faktor-faktor yang mempengaruhi penyakit gagal ginjal, seperti bertambahnya usia (penuaan), obesitas dan gaya hidup yang tidak sehat. (Tambayong, 2000; Hasanah, dkk., 2023).

Ureum dan kreatinin merupakan senyawa nitrogen non protein yang diekskresikan tubuh melalui urine oleh ginjal. Selain ureum dan kreatinin, asam urat yang merupakan hasil metabolisme purin juga diekskresikan melalui urine oleh ginjal. Oleh karena itu, kadar ketiga zat tersebut dalam darah manusia digunakan sebagai uji laboratorium untuk

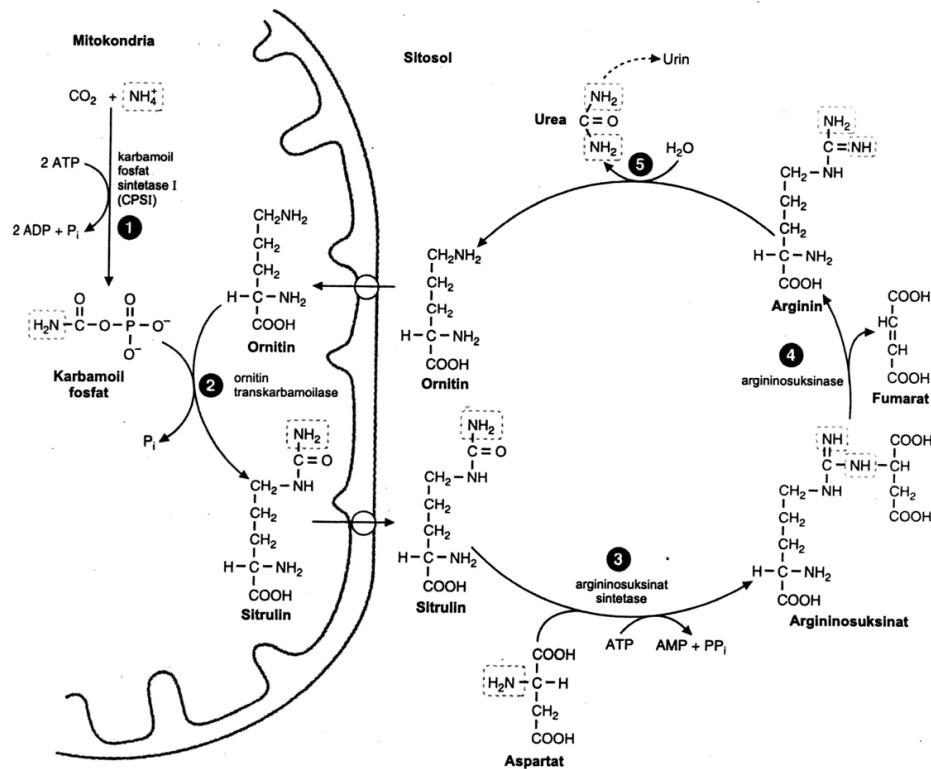
mengevaluasi fungsi ginjal dan menilai perkembangan gagal ginjal (Ibrahim, dkk., 2021).

2. Ureum

Ureum merupakan produk metabolisme yang mengandung nitrogen dari katabolisme protein pada manusia. Ureum mencakup lebih dari 75% nitrogen non protein yang pada akhirnya dikeluarkan oleh tubuh. Asam amino nitrogen ditransaminasi dan dideaminasi secara oksidatif menjadi ammonia oleh enzim di hepar dari siklus urea. Selama proses katabolisme protein, nitrogen asam amino diubah menjadi ureum di hati oleh aksi enzim siklus urea (Burtis dan Bruns, 2015).

Ureum diekskresikan melalui ginjal sebanyak lebih dari 90% dan sisanya melalui saluran gastrointestinal dan kulit. Akumulasi ureum di dalam darah dikaitkan dengan penyakit ginjal. Peningkatan konsentrasi ureum di dalam darah menandakan keadaan uremik. Hal tersebut terjadi karena ureum tidak direabsorpsi secara aktif atau disekresikan oleh tubulus tetapi disaring bebas oleh glomerulus. Sebanyak 40-70% ureum pada ginjal yang sehat akan bergerak secara pasif keluar dari tubulus ginjal menuju interstitium ginjal dan masuk kembali ke dalam darah, sehingga gangguan pada ginjal dapat menimbulkan timbunan ureum dalam darah (Burtis dan Bruns, 2015).

3. Metabolisme Ureum



Gambar 1. Siklus Urea
Sumber: Marks, dkk., 2000.

Keseimbangan nitrogen merupakan jumlah asupan nitrogen, terutama dalam bentuk protein makanan, setara dengan jumlah ekskresi nitrogen. Ureum merupakan produk ekskretorik utama dari nitrogen yang dikeluarkan oleh tubuh melalui urine. Ureum dibentuk di dalam hati melalui siklus urea yang berfungsi untuk membuang ammonia yang bersifat toksik bagi otak dan sistem saraf pusat (Marks, dkk., 2000).

Glutamat mengumpulkan nitrogen dari asam amino melalui proses transaminase kemudian sebagian nitrogen dilepaskan sebagai ammonia (NH_4^+) oleh enzim glutamat dehidrogenase (GDH). Nitrogen masuk ke siklus urea sebagai ammonia (NH_4^+) dan aspartat. Ammonia (NH_4^+)

membentuk karbamoil fosfat akan bereaksi dengan ornitin untuk membentuk sitrulin. Argininosuksinat dibentuk oleh enzim argininosuksinat sintetase dari reaksi sitrulin dan aspartat. Argininosuksinat kemudian dipecah menjadi arginin dan fumarat dengan bantuan enzim argininosuksinase. Enzim arginase membantu memecah arginin menjadi ornitin dan urea (Lieberman dan Peet, 2015; Baynes dan Dominiczak, 2021).

Reabsorpsi ureum terjadi secara pasif di dalam tubulus ginjal. Apabila ginjal kekurangan air dan konsentrasi *antidiuretic hormone* (ADH) dalam darah tinggi, maka sejumlah besar ureum akan di reabsorpsi secara pasif dari duktus koligens di medula bagian dalam ke interstitium. Mekanisme reabsorpsi ureum ke medula ginjal terjadi ketika air mengalir ke atas pars asendens lengkung Henle kemudian masuk ke tubulus distal dan duktus koligens kortikalis, sedikit ureum direabsorpsi karena permeabilitas tubulus distal dan duktus koligens kortikalis terhadap ureum. Konsentrasi ADH yang tinggi menyebabkan reabsorpsi air yang cepat dari duktus koligens kortikalis dan konsentrasi ureum akan meningkat dengan cepat karena bagian tubulus ini tidak begitu permeabel terhadap ureum, sedangkan permeabilitas terhadap air dan ureum sendiri dapat ditingkatkan oleh ADH (Hall, 2018).

Ketika cairan mengalir ke duktus koligens medula bagian dalam, proses reabsorpsi air masih terjadi dan menghasilkan peningkatan konsentrasi ureum yang lebih tinggi. Konsentrasi ureum yang tinggi di

dalam cairan duktus koligens medula bagian dalam menyebabkan ureum berdifusi atau bergerak keluar dari tubulus dan masuk ke dalam interstitium ginjal. Transporter spesifik ureum seperti *urea transporter-A1* (UT-A1) dan UT-A3. *Urea transporter-A3* diaktifkan oleh ADH dan meningkatkan pengangkutan ureum keluar duktus koligens di medula bagian dalam lebih banyak apabila terjadi peningkatan kadar ADH. Ureum dan air bergerak bersama keluar duktus koligens di medula bagian dalam akan mempertahankan konsentrasi ureum yang tinggi di dalam cairan tubulus dan di dalam urine walaupun ureum tetap direabsorpsi (Hall, 2018).

4. Tinjauan Klinis

Menurut Price dan Wilson (2006), uremia merupakan kondisi ketika terjadi retensi sisa pembuangan metabolisme akibat penurunan fungsi ginjal. Penyebab utama manifestasi sindrom uremia adalah kadar ureum dalam darah yang tinggi. Uremia ditandai dengan pengaturan keseimbangan cairan dan elektrolit, keseimbangan asam basa retensi nitrogen yang buruk, adanya gangguan hormonal dan abnormalitas sistem tubuh.

Peningkatan ureum dapat dikelompokkan menjadi tiga kelompok, yaitu pra-renal, renal dan pasca renal. Uremia pra-renal merupakan peningkatan kadar ureum yang disebabkan oleh penurunan aliran darah ke ginjal. Menurunnya aliran darah ke ginjal membuat ureum semakin sedikit difiltrasi. Faktor penyebab terjadinya uremia pra-renal antara

lain: penyakit jantung kongestif, syok, perdarahan, dehidrasi dan faktor lain yang dapat menurunkan aliran darah menuju ginjal. Ureum darah juga dapat meningkat pada keadaan demam, diet tinggi protein, terapi kortikosteroid dan perdarahan gastrointestinal karena peningkatan katabolisme protein. Penurunan fungsi ginjal juga terjadi pada uremia renal karena ekskresi ureum dalam urine menurun. Hal ini terjadi pada gagal ginjal akut maupun kronis, glomerulonefritis, nekrosis tubuler dan penyakit ginjal lainnya. Uremia pasca renal disebabkan oleh obstruksi aliran urine akibat batu ginjal, tumor vesika urinaria, infeksi traktur urinarius berat dan hiperplasia prostat (Yang dan Sands, 2014).

5. Faktor yang Mempengaruhi Kadar Ureum dalam Darah

Menurut Higgins (2016), peningkatan kadar ureum dapat terjadi pada seseorang dengan fungsi ginjal yang normal. Hal-hal yang dapat mempengaruhi kadar ureum dalam darah selain faktor patologis antara lain:

a. Asupan protein

Produksi ureum dipengaruhi oleh kandungan protein di dalam makanan. Peningkatan asupan protein makanan mengakibatkan meningkatnya produksi ureum, sebaliknya apabila asupan protein ke dalam tubuh mengalami penurunan maka produksi ureum akan menurun. Kejadian kelaparan, sebaliknya dapat meningkatkan produksi ureum. Hal tersebut dapat dijelaskan oleh meningkatnya

protein yang dilepaskan dari kerusakan jaringan otot yang terjadi selama kelaparan untuk menyediakan sumber energi.

b. Usia

Secara teoritis, peningkatan kadar ureum terjadi seiring berjalannya usia. Hal tersebut didasarkan dari penurunan fungsi ginjal yang berkaitan dengan usia. Hasil penelitian Liu, dkk. (2021) menunjukkan bahwa kadar ureum meningkat sebanyak 0,21 mmol/L pada laki-laki dan meningkat sebanyak 0,282 mmol/L pada perempuan per usia 10 tahun.

c. Asupan cairan

Air di dalam tubuh berfungsi untuk melarutkan dan mengangkut nutrisi dan limbah darah. Ketika produk limbah darah diangkut menuju ginjal, maka limbah tersebut disaring kemudian diekskresikan melalui urine. Asupan cairan yang cukup membantu tubuh mengatur suhu tubuh dengan baik, mengurangi konsentrasi ureum dalam darah dan menekan penurunan laju filtrasi glomerulus. Sebaliknya, dehidrasi dapat meningkatkan risiko batu ginjal, penyakit ginjal kronis, infeksi saluran kemih, penyakit kardiovaskular dan penyakit metabolik (Nakamura, dkk., 2020).

d. Konsumsi obat-obatan

Konsumsi obat-obatan dengan efek kortikosteroid dapat memicu keadaan katabolik dengan meningkatkan pemecahan protein sehingga mengakibatkan peningkatan produksi urea yang kemudian

dapat menyebabkan kadar ureum dalam serum meningkat (Higgins, 2016).

6. Bahan dan Penyimpanan

Spesimen pemeriksaan kadar ureum dapat berasal dari plasma, serum ataupun urine. Apabila spesimen yang digunakan adalah plasma maka harus menghindari penggunaan antikoagulan seperti *sodium citrate* dan *sodium fluoride* karena dapat menghambat kerja enzim urease. Spesimen yang berasal dari urine dengan mudah dapat terkontaminasi oleh bakteri sehingga sebelum dilakukannya pemeriksaan dapat disimpan terlebih dahulu di dalam kulkas (Verdiansah, 2016).

Pembuatan serum yaitu dengan cara sampel darah dibiarkan membeku pada suhu kamar selama 20-30 menit kemudian disentrifugasi selama 5-15 menit pada kecepatan 3000 rpm. Serum kemudian dipisahkan paling lambat dalam waktu 2 jam setelah pengambilan spesimen dilakukan. Syarat serum yang baik adalah tidak terlihat merah (hemolisis) dan keruh (lipemik). Serum yang sudah dipisahkan dapat disimpan dengan memperhatikan jenis pemeriksaan yang akan diperiksa dan stabilitasnya. Serum dapat disimpan dengan cara disimpan pada suhu kamar, pada lemari es suhu 2-8°C dan dibekukan di suhu -20°C, -70°C atau -120°C dengan syarat tidak dibekukan ulang kembali (Kementerian Kesehatan RI, 2013).

Serum hemolisis adalah serum berwarna merah akibat pecahnya sel darah merah. Serum hemolisis dapat mengganggu pengukuran spektrofotometri karena hemoglobin dalam serum menyebabkan perubahan warna menjadi merah. Perubahan warna tersebut yang akan mengganggu pengukuran panjang gelombang dan pembauran cahaya. Dampak serum hemolisis terhadap hasil pemeriksaan bervariasi tergantung dengan panjang gelombang yang akan digunakan (Krasowski, 2019; Howanitz, dkk., 2015).

Serum lipemik pada pemeriksaan kadar ureum dapat mengganggu karena kekeruhan serum yang berwarna putih susu dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan spektrofotometri. Kekeruhan pada serum lipemik berpengaruh terhadap penyerapan dan dapat menghamburkan cahaya partikel lipoprotein yang ada di dalam serum. Penyerapan cahaya akan meningkat sehingga menurunkan transmisi cahaya untuk pemeriksaan spektrofotometri. Hal tersebut menyebabkan hasil tinggi palsu dan rendah palsu (Lianti, dkk., 2023).

Serum ikterik merupakan serum berwarna kuning kecoklatan karena adanya hiperbilirubinemia. Pengukuran spektrofotometri terganggu pada panjang gelombang 400-500 nm dikarenakan warna kuning kecoklatan serum sehingga tidak dapat dibaca oleh spektrofotometer (Sujono, dkk., 2023).

7. Osmolalitas Serum yang Disimpan

Osmolalitas adalah sifat koligatif larutan yang bergantung pada jumlah partikel terlarut dalam unit volume pelarutnya (air). Osmolalitas menunjukkan konsentrasi per volume cairan dengan satuan mOsmol/kg. Konsentrasi osmolalitas serum bergantung pada suhu dan lama waktu penyimpanan. Osmolalitas serum dipengaruhi oleh konsentrasi bahan kimia darah seperti klorida, natrium, protein, ureum dan glukosa. Ureum memiliki peran penting untuk perhitungan osmolaritas serum karena apabila konsentrasi ureum naik maka perhitungan osmolaritas akan ikut naik. (Najem, dkk., 2024; Waddel, 2015).

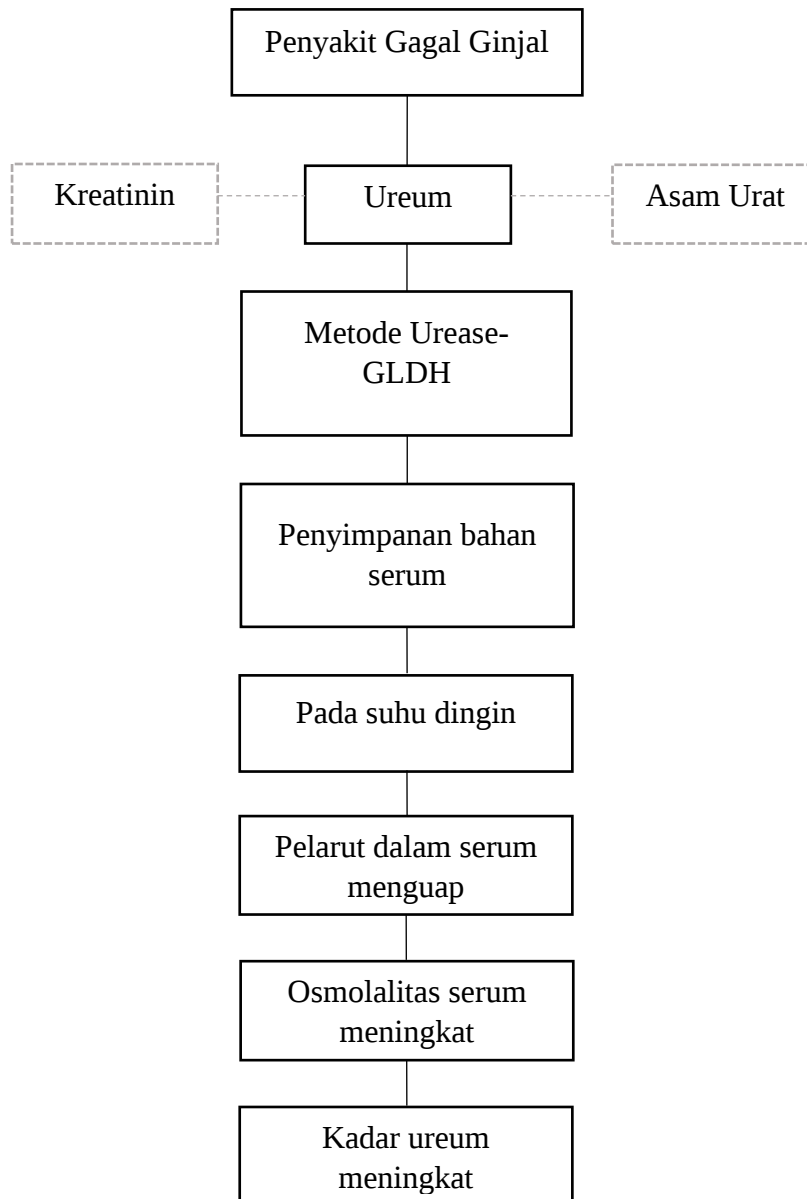
Berdasarkan penelitian Seifarth, dkk. (2004) osmolalitas serum pada penyimpanan suhu 7°C menurun di hari pertama penyimpanan kemudian naik pada hari berikutnya sedangkan pada penyimpanan suhu -21°C osmolalitas serum mengalami kenaikan kemudian menurun pada hari ke 14 karena proses beku cair. Hasil penelitian dari Bezuidenhout, dkk. (2015) juga menyatakan bahwa osmolalitas serum yang disimpan pada suhu 4-8°C selama 36 jam stabil dan hanya mengalami kenaikan sebanyak <1 mOsmol/kg. Selain itu, penelitian Buchmiller, dkk. (2024) juga mengatakan bahwa osmolalitas serum yang disimpan pada suhu 2°C mengalami kenaikan dan terlihat secara signifikan setelah 7 hari masa simpan dan pada suhu -18°C mengalami kenaikan lebih tinggi dari pada suhu 2°C.

Apabila osmolalitas serum yang disimpan mengalami kenaikan, maka zat pelarut di dalamnya yaitu air mengalami penurunan sehingga konsentrasi zat terlarutnya seperti ureum yang sangat mudah larut dalam air menjadi naik.

8. Pemeriksaan Kadar Ureum

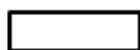
Kadar ureum dalam serum diukur untuk mengevaluasi fungsi ginjal, menilai keseimbangan nitrogen, menilai status hidrasi, menilai perkembangan penyakit ginjal dan menilai hasil hemodialisis. Metode penetapan kadar ureum pada umumnya adalah dengan mengukur nitrogen ureum dalam darah (*Blood Urea Nitrogen* atau BUN). Kadar BUN dalam serum normal yaitu 8-25 mg/dL sedangkan kadar ureum dalam serum normal yaitu 10-50 mg/dL. Apabila kadar BUN akan dikonversikan menjadi kadar ureum maka dapat dikalikan dengan 2,14. Faktor konversi 2,14 karena 60 gram ureum mengandung nitrogen sebanyak 28 gram (Andriati, dkk., 2024; Burtis dan Bruns, 2015).

Metode pengukuran kadar ureum dalam serum yang sering digunakan adalah metode enzimatik, di mana kadar ureum diukur berdasarkan reaksi hidrolisis ureum oleh enzim urease untuk membentuk ammonia. Prinsip kerja perhitungan kadar ammonia secara spektrofotometrik berdasarkan pembentukan senyawa berwarna atau reaksi Barthelot dan reaksi enzimatik glutamat dehidrogenase kemudian dibaca pada panjang gelombang 340 nm (Susianti, 2019).

B. Kerangka Teori

Gambar 2. Kerangka Teori

Keterangan Gambar 2:

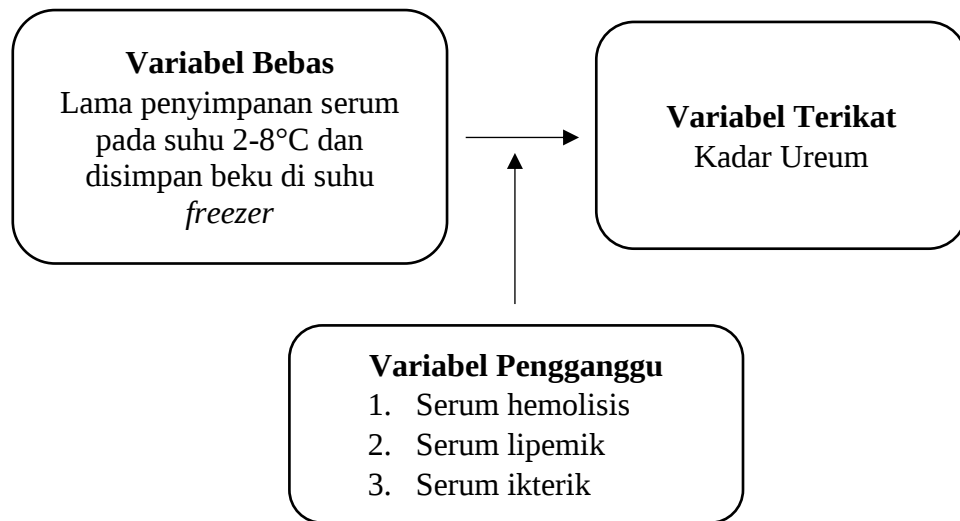


Diteliti



Tidak Diteliti

C. Hubungan Antar Variabel



Gambar 3. Hubungan Antar Variabel

D. Hipotesis Penelitian

Kadar ureum yang diperiksa setelah disimpan selama 3 hari pada suhu 2-8°C dan disimpan beku dalam *freezer* lebih tinggi daripada kadar ureum pada serum yang segera diperiksa.