

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

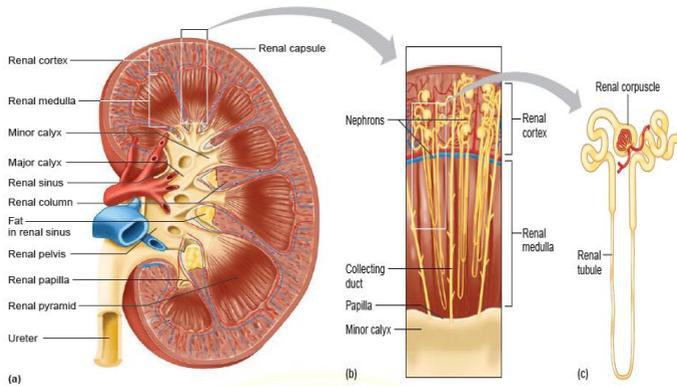
#### 2.1 Tinjauan Tentang Ginjal

##### 2.1.1 Struktur dan Anatomi Ginjal

Ginjal merupakan organ yang terletak pada area retroperitoneal (Gambar 2.1). Unit anatomik fungsi ginjal adalah nefron. Nefron merupakan struktur kapiler berkelompok dengan fungsi yang sama, terdiri dari glomerulus dan tubulus renalis yang dilingkupi oleh kapsula Bowman. Glomerulus merupakan tempat dimana fungsi filtrasi darah berlangsung, sedangkan tubulus renalis merupakan tempat untuk reabsorpsi air dan garam yang masih diperlukan oleh tubuh. Tiap ginjal mempunyai  $\pm$  1 juta nefron (Gambar 2.2) (Shier, 2012).



**Gambar 2.1** Penampang sistem saluran kemih, meliputi ginjal, ureter, kandung kemih, dan uretra (Shier, 2012)



**Gambar 2.2** Penampang melintang ginjal (a), piramida ginjal (b), nefron (c) (Shier, 2012)

Glomerulus berdiameter kira-kira 200  $\mu\text{m}$  dan terdiri dari arteriol aferen, arteriol eferen, dan sekelompok kapiler yang dibatasi oleh sel endotel dan dilapisi dengan sel epitel yang membentuk lapisan kapsula Bowman dan tubulus renalis. Tubulus renalis terdiri dari tubulus kontortus proksimal, ansa Henle, dan tubulus kontortus distal. Pada daerah tubulus kontortus proksimal, air dan elektrolit di reabsorpsi dalam jumlah  $\pm 80\%$ . Pada daerah ansa Henle terjadi pemekatan urin. Pada daerah tubulus kontortus distal mengatur keseimbangan air dan elektrolit yang diubah berdasarkan kontrol hormonal (Barrett *et al.*, 2012).

## 2.1.2 Fungsi Ginjal

### 2.1.2.1 Fungsi Filtrasi dan Reabsorpsi

Ginjal merupakan organ yang penting untuk eliminasi produk hasil metabolisme yang sudah tidak dibutuhkan tubuh. Produk sisa ini antara lain seperti urea (sisa metabolisme asam amino), kreatinin (dari keratin otot), asam urat (sisa metabolisme asam

nukleat), produk akhir pemecahan hemoglobin (bilirubin) dan berbagai metabolit serta hormone. Ginjal juga mengeliminasi berbagai toksin dan zat eksogen seperti pestisida, obat, dan bahan tambahan makanan (Hall, 2010).

Proses filtrasi glomerulus adalah proses penyaringan untuk sebagian besar molekul dengan berat molekul dibawah 70 kDa. Permeabilitas kapiler di glomerulus sekitar 50 kali lebih besar daipada permeabilitas kapiler di otot. Zat dengan muatan netral berdiameter kurang dari 4 nm secara bebas dapat difiltrasi, dan filtrasi zat dengan diameter lebih dari 8 nm mendekati nol. Namun zat yang lebih kecilpun bisa tertahan karena efek muatan atau karena terikat kuat pada protein, sehingga diameter efektifnya lebih besar (Hall, 2010; Barrett *et al.*, 2012).

### **2.1.2.2 Fungsi Pengaturan Tekanan Darah**

Ginjal memegang peranan penting dalam regulasi tekanan darah, melalui pengatuan keseimbangan  $\text{Na}^+$  dan air. Melalui peran makula densa dan juxtaglomerular, penurunan konsentrasi natrium di collecting duct dan penurunan tekanan darah akan merangsang terbentuknya renin. Renin, suatu protease yang dibentuk di sel juxtaglomerular memecah angiotensinogen dalam sirkulasi menjadi angiotensin I yang kemudian dirubah oleh ACE (*angiotensin-converting enzyme*) menjadi angiotensin II. Angiotensin II merupakan salah satu vasokonstriktor kuat, menyebabkan konstiksi arteriol dan bekerja pada korteks adrenal meningkatkan produksi aldosterone. Aldosteron menyebabkan retensi natrium dan air, meningkatkan cairan intravaskular (Barrett *et al.*, 2012). Efek Angiotensin II adalah meningkatkan tekanan darah melalui 2

mekanisme tadi. Sistem pengaturan tekanan darah ini sering disebut RAAS (*renin angiotensin aldosterone system*).

### **2.1.2.3 Fungsi dalam Metabolisme Kalsium**

Ginjal memegang peranan penting dalam keseimbangan  $\text{Ca}^{2+}$  dan fosfat. Ginjal merupakan tempat 1 $\alpha$ -hidroksilasi atau 24-hidroksilasi dari 25-hidroksikol-kalsiferol, metabolit  $\text{D}_3$  oleh liver. Hasil hidroksilasi adalah kalsitriol (1,25-dihidroksi vitamin D), bentuk aktif dari vitamin D, dimana meningkatkan absorpsi  $\text{Ca}^{2+}$  dari saluran cerna. Selain itu, ginjal merupakan *site of action* dari hormon paratiroid (PTH), dimana menyebabkan retensi  $\text{Ca}^{2+}$  dan pengeluaran fosfat ke urin (Barrett *et al.*, 2012).

### **2.1.2.4 Fungsi Ginjal dalam Eritropoiesis**

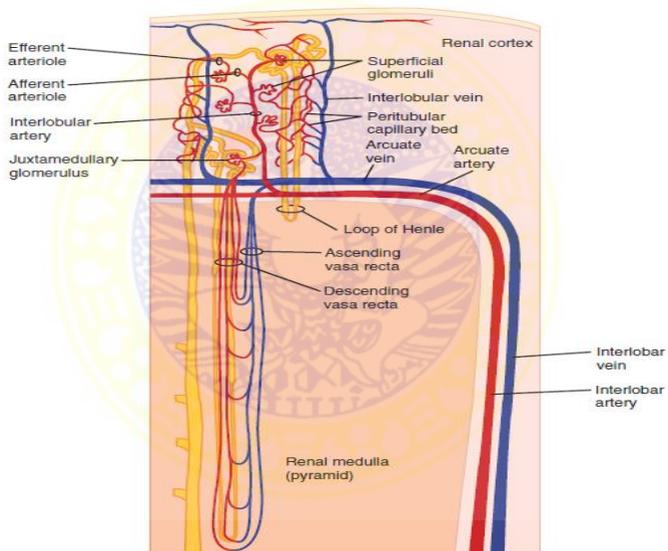
Ginjal memiliki peranan utama dalam produksi hormone erythropoietin, yang menstimulasi produksi di sumsum tulang dan pematangan sel darah merah. Sinyal untuk produksi erythropoietin adalah level oksigenasi darah yang mana dimonitor oleh ginjal (Barrett *et al.*, 2012).

### **2.1.3 Sirkulasi Ginjal**

Darah yang mengalir ke kedua ginjal normalnya merupakan 25% dari curah jantung atau sekitar 1200 ml/menit. Arteri renalis memasuki ginjal melalui hilum bersama dengan ureter dan vena renalis, kemudian bercabang secara progresif membentuk arteri interlobaris, arteri arkuata, arteri interlobularis (disebut juga arteri radialis), dan arteri aferen yang menuju ke kapiler glomerulus, dimana sejumlah cairan dan zat terlarut (kecuali protein plasma) difiltrasi untuk membentuk urin. Ujung distal dari setiap glomerular bergabung untuk membentuk arteriol eferen, yang menuju jaringan

kapiler kedua, yaitu kapiler peritubular yang mengelilingi tubulus ginjal (Guyton and Hall, 2006).

Arteriol eferen dari setiap glomerulus membentuk kapiler yang mengalirkan darah ke sejumlah nefron, dengan demikian tubulus suatu nefron tidak selalu mendapat darah hanya dari satu arteri ol eferen saja (Gambar 2.3). Jumlah total luas penampang kapiler ginjal manusia yaitu  $12 \text{ m}^2$ . Volume darah dalam kapiler ginjal pada saat tertentu sekitar 30-40 ml (Barrett *et al.*, 2012).



**Gambar 2.3** Sirkulasi darah di ginjal (Barrett *et al.*, 2012)

## 2.2 Tinjauan tentang Penyakit Ginjal

Penyakit ginjal merupakan suatu kondisi dimana fungsi telah menurun dan bahkan akan menghilang dalam beberapa tahap. Terdapat dua jenis penyakit ginjal, yaitu Penyakit Ginjal Akut (PGA) dan Penyakit Ginjal Kronik (PGK). PGA merupakan suatu kondisi

darurat dimana terjadi perubahan pada fungsi regulatori dan ekskresi. Kondisi ini akan berkembang dengan cepat dan sering berakibat pada kematian. Namun, banyak pasien yang mampu untuk kembali ke kondisi semula apabila dilakukan pengobatan sejak dini. Penyakit Ginjal Kronik (PGK) mempunyai karakteristik yang berbeda dengan PGA. Onset PGK umumnya tidak diketahui dengan jelas dan mengakibatkan kerusakan jaringan ginjal secara langsung. Besarnya kemampuan ginjal untuk mereservasi dan lambatnya progresivitas PGK akan mengakibatkan kerusakan yang bersifat irreversibel seiring dengan dirasakannya gejala pada pasien. Dengan adanya azotemia dan ketidakmampuan meregulasi cairan dan elektrolit menyebabkan abnormalitas endokrin yang serius (Greene, 2000).

## **2.3 Tinjauan tentang Penyakit Ginjal Kronik (PGK)**

### **2.3.1 Definisi PGK**

Menurut Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI) ada 2 kriteria dari PGK :

1. PGK didefinisikan sebagai kerusakan ginjal, dengan adanya kelainan struktur atau fungsi ginjal dengan atau tanpa penurunan LFG, selama tidak kurang dari 3 bulan, dan dimanifestasikan sebagai salah satu kelainan patologi atau pertanda kerusakan ginjal, termasuk kelainan komposisi darah atau urin, atau kelainan radiologi (K/DOQI, 2007).
2. PGK didefinisikan sebagai suatu keadaan dengan nilai LFG kurang dari  $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , selama tidak kurang dari 3 bulan, dengan atau tanpa kerusakan ginjal (K/DOQI, 2007).

### 2.3.2 Epidemiologi

Di Amerika Serikat, diperkirakan 13% dari total populasi atau lebih dari 25 juta orang mengalami penyakit ginjal kronis. Penyakit ginjal kronis umumnya dialami individu berusia lebih dari 60 tahun dan yang mengalami diabetes, hipertensi serta penyakit kardiovaskular lain (Hudson & Wazny, 2014). Di Indonesia, prevalensi penyakit gagal ginjal kronis pada umur  $\geq 15$  tahun menurut provinsi ialah antara 0,1% hingga 0,5%. Prevalensi tertinggi terdapat di Provinsi Sulawesi Tengah dan terendah di Provinsi Kalimantan Timur, NTB, DKI Jakarta, Kepulauan Riau, Kepulauan Bangka Belitung, Sumatera Selatan, dan Riau. Penyakit ginjal kronis meningkat seiring dengan bertambahnya umur, meningkat tajam pada kelompok umur 35-44 tahun (0,3%), diikuti umur 45-54 tahun (0,4%), dan umur 55-74 tahun (0,5%), tertinggi pada kelompok umur  $\geq 75$  tahun (0,6%). Prevalensi pada laki-laki (0,3%) lebih tinggi dari perempuan (0,2%), prevalensi lebih tinggi pada masyarakat pedesaan (0,3%), tidak bersekolah (0,4%), pekerja wiraswasta, petani/nelayan/buruh (0,3%) (Risksdas, 2013).

### 2.3.3 Etiologi

Dari data literatur dapat diketahui bahwa PGK dapat timbul akibat penyakit intrinsik ginjal primer, abnormalitas anatomi atau terjadi obstruksi akibat komplikasi sekunder dari penyakit sistemik lain, dan akibat penanganan PGA yang tidak optimal. Penyebab paling umum timbulnya PGK adalah diabetes mellitus, hipertensi, dan glomerulonefritis (Krauss, 2000).

Menurut K/DOQI, faktor resiko dari PGK dibagi menjadi faktor kerentanan, faktor permulaan, dan faktor progresif. Faktor

kerentanan ini misalnya faktor sosiodemografi seperti umur lanjut, pendidikan dan pendapatan rendah, status ras atau etnik, dan sejarah keluarga yang menderita PGK. Faktor permulaan contohnya diabetes mellitus, hipertensi, infeksi saluran urin dan batu saluran kemih. Penyakit inilah yang nantinya akan mangawali terjadinya PGK, dan juga merupakan faktor resiko yang berkontribusi besar terhadap terjadinya PGK. Sedangkan faktor progresif adalah faktor yang dapat memperparah kerusakan ginjal, yang dihubungkan dengan meningkatnya penurunan fungsi ginjal normal. Faktor progresif ini contohnya adalah tekanan darah yang tinggi, perokok, dan proteinuria (K/DOQI, 2007).

**Tabel II.1** Etiologi Penyakit Ginjal Kronik (Krauss, 2000)

Penyakit	Kasus (%)
Penyakit sistemik	
• Diabetes (tipe I, tipe II, tidak spesifik)	40
• Hipertensi (misal : hipertensi primer, <i>renal artery stenosis</i> )	27
• Vaskulitis/glomerulonefritis sekunder	2,4
Kerusakan ginjal primer	
• Glomerulonefritis (misal: glomerulonefritis akut, kronik)	11
• Kelainan bawaan (misal : penyakit ginjal polistikistik)	3,4 1,7
• Neoplasma/tumor	0,7
Induksi obat (misal : penyalahgunaan analgesik, obat nefrotoksik)	13,8
Lain-lain ( <i>miscellaneous and uncertain data</i> )	

#### 2.3.4 Klasifikasi

Penyakit Ginjal Kronik (PGK) merupakan kondisi dimana terjadi kerusakan ginjal dengan nilai LFG  $<60$  ml/menit/1,73 m<sup>2</sup> selama  $\geq 3$  bulan. PGK telah diklasifikasikan menjadi 5 stadium

dengan tujuan untuk mengetahui tahap kerusakan yang dialami seperti yang tercantum dalam tabel II.2.

**Tabel II.2** Klasifikasi Penyakit Ginjal Kronik (K/DOQI, 2007)

Stadium	Deskripsi	LFG (ml/menit/1,73 m <sup>2</sup> )
1	Kerusakan ginjal dengan GFR normal atau meningkat	>90
2	Kerusakan ginjal dengan penurunan GFR ringan	60-89
3	Kerusakan ginjal dengan penurunan GFR sedang	30-59
4	Kerusakan ginjal dengan penurunan GFR berat	15-29
5	Gagal ginjal	<15 atau dialisis

### 2.3.5 Patofisiologi

Patofisiologi Penyakit Ginjal Kronik (PGK) pada awalnya tergantung pada penyakit yang mendasarinya. Pengurangan massa ginjal mengakibatkan hipertrofi struktural dan fungsional nefron yang masih tersisa (*surviving nephrons*) sebagai upaya kompensasi, yang diperantarai oleh molekul vasoaktif seperti sitokin dan *growth factors*. Hal ini mengakibatkan terjadinya hiperfilitasi, yang diikuti oleh peningkatan tekanan kapiler dan aliran darah glomerulus. Proses adaptasi ini berlangsung singkat, akhirnya diikuti oleh proses maladaptasi berupa sklerosis nefron yang masih tersisa. Proses ini akhirnya diikuti dengan penurunan fungsi nefron yang progresif, walaupun penyakit dasarnya sudah tidak aktif lagi. Adanya peningkatan aktivitas renin-angiotensin-aldosteron intrarenal, ikut memberikan kontribusi terhadap terjadinya hiperfilitasi, sklerosis, dan progresivitas tersebut. Aktivasi jangka panjang dari renin-angiotensin-aldosteron tersebut sebagian diperantarai oleh *growth*

*factor* seperti *transforming growth factor  $\beta$*  (TGF- $\beta$ ). Beberapa hal juga dianggap berperan terhadap terjadinya progresivitas penyakit ginjal kronik adalah albuminuria, hipertensi, hiperglikemia, dan dislipidemia. Terdapat variabilitas antar individual untuk terjadinya sklerosis dan fibrosis glomerulus maupun tubulointerstitial (Hudson & Wazny, 2014).

Pada stadium paling dini penyakit ginjal kronik terjadi kehilangan daya cadang ginjal (*renal reserve*), dimana keadaan basal LFG masih normal atau malah meningkat. Kemudian secara perlahan tapi pasti, akan terjadi penurunan fungsi nefron yang progresif, yang ditandai dengan peningkatan kadar urea dan kreatinin serum. Hingga LFG sebesar 60-89%, pasien belum merasakan keluhan (asimtomatik), tapi sudah terjadi peningkatan kadar urea dan kreatinin serum. Ketika LFG sebesar 30-59%, mulai terjadi keluhan pada pasien seperti nokturia, badan lemas, mual, nafsu makan berkurang, dan penurunan berat badan. Sampai pada LFG sebesar 15-29%, pasien memperlihatkan gejala dan tanda uremia yang nyata seperti anemia, peningkatan tekanan darah, gangguan metabolisme fosfor dan kalsium, pruritus, dan muntah. Pasien juga mudah terkena infeksi seperti infeksi saluran kemih, infeksi saluran nafas, maupun infeksi saluran cerna. Juga akan terjadi gangguan keseimbangan air seperti hipovolemia atau hipervolemia serta gangguan keseimbangan elektrolit terutama natrium dan kalium. Pada saat LFG <15% akan terjadi gejala dan komplikasi yang lebih serius dan pasien memerlukan terapi pengganti ginjal (*renal replacement therapy*) antara lain dialisis atau transplantasi ginjal. Pada keadaan ini pasien

dikatakan sampai pada Penyakit Ginjal Kronik stadium 5 (Hudson & Wazny, 2014).

### **2.3.5.1 Hipertensi glomerulus dan Hipertensi intraglomerular**

Penurunan jumlah nefron menyebabkan penyakit ginjal, sehingga dikompensasi oleh ginjal dengan hipertrofi dan meningkatnya LFG. Karena aliran darah ke glomerulus dan tekanan kapiler intraglomerular meningkat, maka terjadi peningkatan perfusi glomerulus sehingga terjadi hiperfiltrasi dan hipertensi intraglomerular. Peningkatan aliran darah dan tekanan dalam glomerulus menyebabkan kerusakan nefron (Krauss, 2000).

### **2.3.5.2 Proteinuria**

Pada penyakit ginjal permeabilitas kapiler glomerulus meningkat dan protein dapat ditemukan dalam urin (proteinuria). Proteinuria merupakan indikasi dari hipertensi intraglomerular dan abnormalitas permeabilitas glomerular. Sebagian besar komposisi protein adalah albumin, dan kelainan ini disebut albuminuria. Keadaan ini biasanya diinterpretasikan sebagai pertanda mulai terjadinya nefropati. Jumlah protein dalam urin mungkin bisa sangat banyak, khususnya dalam nefrosis. Hal ini dapat menyebabkan hipoproteinemia yang dapat menurunkan tekanan onkotik yang bisa menyebabkan edema karena akumulasi cairan di jaringan (Barrett *et al.*, 2012).

### **2.3.5.3 Hipertensi**

Hipertensi dan Penyakit Ginjal Kronik memiliki kaitan yang erat. Hipertensi merupakan penyakit primer dan menyebabkan kerusakan pada ginjal, sebaliknya Penyakit Ginjal Kronik dapat menyebabkan hipertensi atau ikut berperan pada hipertensi melalui

mekanisme retensi natrium dan air, pengaruh vasopresor dari sistem renin-angiotensin, dan melalui defisiensi prostaglandin. Nefrosklerosis (pengerasan ginjal) menunjukkan adanya perubahan patologis pada pembuluh darah ginjal sebagai akibat hipertensi (Wilson, 2006).

#### **2.3.5.4 Hiperlipidemia**

Data percobaan dan data klinik menunjukkan kemungkinan hubungan antara abnormalitas lipid dan penyakit ginjal progresif. Perubahan profil lipid disebabkan dari kegagalan metabolisme fraksi lipoprotein atau dari peningkatan lipoprotein. Sel mesangial ginjal mempunyai reseptor LDL yang dapat mengambil serta mengoksidasi LDL. Oksidasi LDL dapat menyebabkan toksin pada sel mesangial, yang dapat menginduksi produksi dan pelepasan sitokin inflamasi, substansi vasoaktif, dan faktor kemotaktik makrofag. Makrofag kemudian masuk ke dalam area dan mengoksidasi LDL, serta mengubahnya menjadi *foam cell* yang meningkatkan pelepasan mediator inflamasi lokal dan melukai glomerulus (Krauss, 2000).

#### **2.3.5.5 Penyakit Ginjal Kronik karena Obat-obatan**

Ginjal khususnya rentan terhadap efek toksik dari obat-obatan dan bahan-bahan kimia karena alasan-alasan berikut : (1) ginjal menerima 25% dari curah jantung sehingga sering dan mudah kontak dengan zat kimia dalam jumlah besar; (2) interstisium yang hiperosmotik memungkinkan zat kimia dikonsentrasikan pada daerah yang relatif hipovaskuler; dan (3) ginjal merupakan jalur ekskresi obligatorik untuk kebanyakan obat, sehingga insufisiensi ginjal mengakibatkan penimbunan obat dan meningkatkan konsentrasi dalam cairan tubulus (Wilson, 2006).

Beberapa obat yang dapat menginduksi terjadinya PGK antara lain aminoglikosida, asiklovir, allupurinol, penisilin, furosemid, metotreksat, ACEIs, ARBs, NSAID (Nolin *et al.*, 2005).

### **2.3.6 Manifestasi Klinis**

#### **2.3.6.1 Uremia**

Uremia terjadi karena beberapa faktor yaitu (1) retensi senyawa yang pada keadaan normal diekskresi oleh ginjal, misalnya sisa metabolime protein yang mengandung nitrogen, (2) peningkatan hormone tertentu dan (3) berkurangnya produksi hormon oleh ginjal, misalnya eritopoitin (Perlman *et al.*, 2014).

#### **2.3.6.2 Keseimbangan Natrium – Air**

Pasien PGK umumnya mengalami kelebihan  $\text{Na}^+$  dan air, yang disebabkan karena hilangnya rute ekskresi garam dan air melalui ginjal. Kondisi kelebihan  $\text{Na}^+$  dan air sedang, bisa jadi hadir tanpa tanda-tanda kelebihan cairan yang jelas. Namun dengan terus berlangsungnya kelebihan natrium, berkontribusi pada terjadinya gagal jantung, hipertensi, edema perifer dan peningkatan berat badan. Sementara itu kelebihan air berkontribusi pada terjadinya hiponatremia (Perlman *et al.*, 2014).

#### **2.3.6.3 Homeostasis $\text{Ca}^{2+}$**

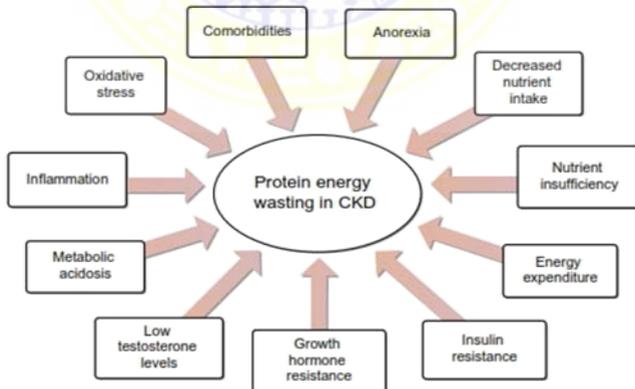
Gangguan terhadap keseimbangan fosfat dan  $\text{Ca}^{2+}$  pada pasien PGK adalah hasil dari serangkaian mekanisme yang kompleks. Faktor kunci meliputi (1) berkurangnya absorpsi  $\text{Ca}^{2+}$  dari saluran cerna, (2) overproduksi PTH, (3) gangguan metabolisme vitamin D, (4) retensi fosfor, dan (5) asidosis metabolik kronis (Perlman *et al.*, 2014).

### 2.3.6.4 Asidosis Metabolik

Hilangnya kemampuan ginjal untuk mengeluarkan asam dan memproduksi basa berakibat pada terjadinya asidosis metabolik. Pada kebanyakan kasus, saat LFG dibawah 20 ml/menit, asidosis ringan dapat terjadi sebelum ada keseimbangan baru antara produksi buffer dan konsumsinya (Perlman *et al.*, 2014).

### 2.3.6.5 Gangguan Metabolisme Energi

*Protein Energy Wasting* (PEW) adalah suatu keadaan metabolik maladaptif yang umum pada pasien gagal ginjal terminal. PEW merupakan kondisi dimana tubuh kehilangan protein dan cadangan energi (Wing *et al.*, 2015). Seiring dengan turunnya LFG prevalensi PEW dan marker inflamasi meningkat (Garg *et al.*, 2001). Kualitas hidup secara signifikan dipegaruhi oleh PEW, dimana hal ini diasosiasikan dengan semakin lemahnya penderita, menurunnya mobilitas dan pengaruh terhadap psikologis (Cohen & Kimmel, 2007).



**Gambar 2.4** Patofisiologi PEW pada PGK (Wing *et al.*, 2015)

### 2.3.7 Komplikasi Penyakit Ginjal Kronik

Kemunduran fungsi ginjal menyebabkan produksi dan kandungan urin tidak normal. Pada PGK, kemunduran tersebut mengakibatkan terjadinya proteinuria akibat permeabilitas kapiler glomerulus meningkat sehingga protein ditemukan dalam urin. Selain itu, juga terjadi uremia akibat penumpukan metabolisme protein dalam darah karena tidak dapat diekskresi. Kondisi uremia terlihat dari kadar BUN dan serum kreatinin yang tinggi. Gejala uremia yang dapat diamati antara lain mual, muntah, kejang, bahkan koma.

Komplikasi penyakit ginjal sangat kompleks mengingat banyaknya fungsi ginjal. Berbagai komplikasi tersebut antara lain:

1. Kelebihan natrium dan air. Hal ini menunjukkan adanya penurunan fungsi ekskresi air dan garam oleh ginjal. Dengan adanya kelebihan garam dalam tubuh menyebabkan terjadinya gagal jantung kongestif, hipertensi, asites, edem perifer, dan kenaikan berat badan. Sedangkan kelebihan air menyebabkan terjadinya hiponatremia (McPhee and Ganong, 2006).
2. Hiperkalemia merupakan masalah yang serius pada PGK, terutama untuk pasien yang mempunyai nilai LFG <5 ml/min. Bila  $K^+$  serum mencapai kadar sekitar 7 mEq/L, dapat terjadi disaritmia yang serius dan juga henti jantung (McPhee and Ganong, 2006; Wilson, 2006).
3. Asidosis metabolik. Terjadi karena berkurangnya kemampuan untuk mengekskresikan asam dan membentuk dapar pada

PGK. Pada sebagian besar kasus, bila LFG >20 ml/min maka akan terjadi asidosis sedang (McPhee and Ganong, 2006).

4. Gangguan fosfat, kalsium, dan metabolisme tulang. Faktor utama patogenesis kelainan ini antara lain penurunan absorpsi kalsium pada saluran cerna, produksi yang berlebihan dari hormon paratiroid, gangguan metabolisme vitamin D, dan metabolik asidosis kronis. Semua faktor tersebut berkontribusi dalam peningkatan resorpsi tulang. Hiperfosfatemia juga berkontribusi dalam menimbulkan hipokalsemia dan akan menstimulasi peningkatan hormon paratiroid. Peningkatan hormon paratiroid dapat menyebabkan deplesi kalsium tulang dan berakibat timbulnya osteomalasia dan osteoporosis (McPhee and Ganong, 2006).
5. Gagal jantung kongestif dan edem paru terjadi karena kelebihan garam dan air dalam tubuh (McPhee and Ganong, 2006).
6. Abnormalitas jumlah sel darah merah, fungsi sel darah putih, dan faktor pembekuan. Normokromik, anemia normositik, dengan gejala lesu, mudah lelah, dan hematokrit berada pada rentang 20-25%. Anemia pada PGK terjadi karena berkurangnya produksi eritropoietin ginjal sehingga menyebabkan menurunnya stimulasi eritropoiesis. Selain itu, juga disebabkan karena adanya peningkatan kehilangan darah pada saluran cerna akibat kelainan trombosit, defisiensi asam folat dan besi, serta kehilangan darah dari proses hemodialisis atau sampel uji laboratorium (McPhee and Ganong, 2006; Wilson, 2006).

7. Peptik ulser pada 25% pasien uremia, yang diduga diakibatkan oleh hiperparatiroidisme. Gastroenteritis uremik dan nafas berbau amonia yang terjadi karena degradasi urea menjadi amonia oleh enzim yang ada di saliva (McPhee and Ganong, 2006).
8. Penurunan kadar testosteron, impotensi, oligosperma, dan kelainan hormon lain biasanya ditemukan pada pria yang menderita PGK. Fungsi metabolik lain yang dipengaruhi PGK adalah kegagalan dalam memetabolisme insulin, sehingga membuat kadar insulin serum meningkat (McPhee and Ganong, 2006).
9. Penimbunan pigmen urin terutama urokrom bersama anemia pada insufisiensi ginjal lanjut akan menyebabkan kulit pasien menjadi putih seakan-akan berkilin dan kekuning-kuningan. Kulit menjadi kering dan bersisik, rambut menjadi rapuh dan berubah warna. Kuku menjadi tipis dan rapuh, bergerigi, dan memperlihatkan garis-garis terang dan kemerahan. Penderita uremia sering mengalami pruritus dan ini dianggap sebagai manifestasi peningkatan fungsi kelenjar paratiroid dan pengendapan kalsium dalam kulit. Jika kadar BUN sangat tinggi, maka pada bagian kulit yang banyak berkeringat akan timbul kristal-kristal urea yang halus dan berwarna putih, yang disebut sebagai kristal uremik (Wilson, 2006).
10. Peningkatan kadar asam urat serum pada stadium dini PGK yang menimbulkan gangguan ekskresi ginjal. Biasanya sekitar 75% dari total asam urat diekskresi oleh ginjal. Pada penderita PGK dengan komplikasi hiperurisemia terjadi

peningkatan kadar asam urat serum diatas normal yaitu 4-6 mg/100 ml. Penderita ini tidak jarang pula mengalami serangan gout arthritis akibat endapan garam urat pada sendi dan jaringan lunak (Wilson, 2006).

## 2.4 Data Laboratorium

Uji diagnostik biasanya dilakukan untuk mendeteksi adanya penyakit ginjal dan evaluasi fungsi ginjal. Uji diagnostik ini penting dilakukan karena banyak penyakit ginjal serius yang tidak menimbulkan gejala tetapi hasil akhirnya menunjukkan fungsi ginjal sudah sangat terganggu. Uji konsentrasi kreatinin plasma dan nitrogen urea darah (BUN) dapat digunakan sebagai petunjuk penurunan GFR. Bila GFR turun misal pada keadaan insufisiensi ginjal, maka kadar kreatinin dan BUN plasma meningkat (Wilson, 2006). Untuk mengetahui progresi gagal ginjal dapat dilakukan dengan membandingkan data laboratorium pasien dengan nilai normalnya seperti yang tercantum pada Tabel II.3.

**Tabel II.3** Data Laboratorium pada Kondisi Normal dan PGK  
(Pagana, 2011)

<b>Data</b>	<b>Indikasi</b>	<b>Nilai normal</b>	<b>PGK</b>
<b>Albumin</b>	Protein plasma yang banyak beredar di tubuh manusia	Dewasa : 35-55 g/L	↓
<b>BUN</b>	BUN merupakan produk akhir dari metabolisme protein, dibuat oleh hati. Pada orang normal, ureum dikeluarkan melalui urin.	Dewasa : 10-20 mg/dL atau 3,6-7,1 mmol/L (unit SI)	↑

Lanjutan **Tabel II.3** Data Laboratorium pada Kondisi Normal dan PGK (Pagana, 2011)

Data	Indikasi	Nilai normal	PGK
<b>Serum Kreatinin (S<sub>Cr</sub>)</b>	Kreatinin digunakan untuk diagnosis penurunan fungsi ginjal	Dewasa Wanita : 0,5-1,1 mg/dL Pria : 0,6-1,2 mg/dL Muda : 0,5-1,0 mg/dL	↑

## 2.5 Tinjauan tentang Albumin

### 2.5.1 Informasi Umum

Menurut Pedoman Penggunaan Albumin RSUD dr. Soetomo (PPARSDS) pada tahun 2003, *normal human serum albumin* adalah larutan steril preparat protein plasma yang mengandung sekurang-kurangnya 96% albumin yang diperoleh dari pemisahan plasma darah. Sediaan albumin mengandung protein dan elektrolit terlarut, tapi tidak mengandung faktor pembekuan darah, antibodi golongan darah atau kolinesterase darah (Join Formulary Committee, 2014). Dalam Keputusan Menteri Kesehatan RI Nomor 159 tahun 2014, albumin termasuk produk darah pengganti plasma dan plasma ekspander dengan sediaan yang terdiri dari 5%, 20% dan 25%. Albumin adalah suatu protein dengan berat molekul 65.000 - 69.000 Da yang disintesis di liver, merupakan komponen utama protein plasma yang memiliki kemampuan ikatan reversible dengan obat (Shargel *et al.*, 2005).

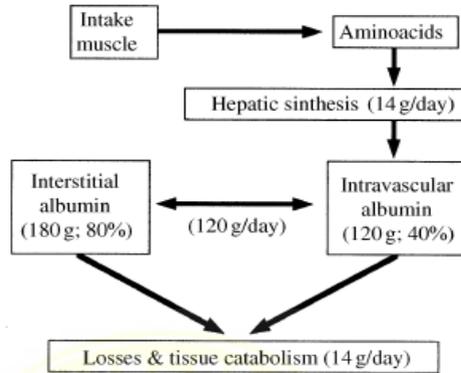
Pada orang dewasa kadar albumin normal adalah 3,5 g/dL sampai 5,5 g/dL (Pagana & Pagana, 2011). Hipoalbuminemia merupakan kondisi dimana terjadi penurunan serum albumin hingga dibawah 3,5 g/dL, namun signifikansi secara klinis nampak ketika

kadar serum albumin dibawah 2,5 g/dL (Gatta, et al., 2012). Kondisi rendahnya kadar serum albumin merupakan faktor resiko dan dapat digunakan sebagai parameter morbiditas dan mortalitas terlepas dari penyakit yang terlibat (Franch-Arcas, 2001). Selain itu, pasien yang dirawat di rumah sakit dengan kadar albumin rendah, memiliki mortalitas yang lebih tinggi dan waktu inap yang lebih panjang (Herrmann *et al.*, 1992).

**Tabel II.4** Penyebab Hipoalbuminemia dan Implikasinya (Herrmann *et al.*, 1992)

<b>Penyebab</b>	<b>Mekanisme dan Implikasi</b>
Analbuminemia	Tidak ada sintesis
Kelaparan	Penurunan sintesis albumin, dikaitkan dengan keluaran klinis yang buruk
Penyakit hati	Sebagian besar disebabkan redistribusi, juga karena peningkatan katabolisme dan penurunan sintesis
Penyakit ginjal	Kebocoran karena albuminuria dan nefrosis, juga bisa karena dialysis.
Pre-eklamsia	Karena redistribusi
Malignan	Penurunan sintesis, peningkata katabolisme dan redistribusi. Aktivitas sitokin juga berpengaruh (umumnya TNF). Dikaitkan dengan prognosis yang buruk.
Luka bakar	Katabolisme meningkat, kebocoran besar-besaran pada lokasi luka. Juga karena penurunan sintesis.
Trauma	Respon stress. Peningkatan katabolisme dan redistribusi.
Pembedahan	Respon stress. Redistribusi.
Sepsis	Redistribusi, juga karena peningkatan katabolisme dan penurunan sintesis.

### 2.5.2 Metabolisme Albumin



**Gambar 2.5** Metabolisme Albumin (Arcas, 2011)

Pada orang dewasa normal, hingga 14 g albumin per hari disintesis di hati dari asam amino yang dikatabolisme oleh protein. Proses sintesis sebesar 5% dari total albumin dalam tubuh ( $3,5 \pm 5$  g albumin per kg berat badan). Hampir 60% dari total albumin dalam tubuh didistribusikan ke ruang interstitial, sedangkan 40% berada di vaskular. Perpindahan albumin di dinding kapiler antara kedua kompartemen sebesar kurang lebih 120 g. Pada kondisi *steady state*, jumlah albumin *loss* harian dan katabolismenya memiliki jumlah yang sama seperti pada proses sintesis (14 g). Mekanisme yang dapat menyebabkan terjadinya hipoalbuminemia dapat direpresentasikan pada setiap tahap metabolisme albumin, yaitu adanya kemungkinan penurunan pasokan asam amino (misalnya *intestinal malabsorption*), terganggunya proses sintesis (misalnya *liver failure*), meningkatnya albumin *losses* (misalnya sindrom nefrotik), katabolisme jaringan (misalnya sepsis), atau masalah distribusi (misalnya edema). Waktu paruh albumin sekitar 20 hari, terjadi perubahan kadar albumin yang sangat cepat, terutama pada pasien rawat inap yang terjadi karena

perubahan sintesis dan katabolisme. Perpindahan albumin dari vaskular ke interstitial (*transcapillary escape rate*) menjadi penyebab terjadinya sepuluh kali lipat jumlah albumin yang disintesis (Arcas, 2011).

### 2.5.3 Peran Albumin di Sirkulasi

Albumin memiliki peran penting dalam pemeliharaan homeostasis terkait distribusinya. Serum albumin adalah regulator utama tekanan osmotik koloid yang merupakan sekitar 80% dari plasma tekanan osmotik koloid normal dan 50% dari kandungan protein. Peran albumin yaitu mencegah perkembangan edema, memberikan keseimbangan antara hidrostatis dan tekanan osmotik koloid. Albumin serum dapat mengikat beberapa zat yang berbeda dan mengangkut beberapa hormon yang berbeda, seperti tiroid dan hormon yang larut dalam lemak. Selain itu, albumin juga mengangkut asam lemak rantai panjang ke hati, bilirubin tak terkonjugasi, logam, dan ion (ion kalsium). Obat yang mengikat serum albumin memiliki peran penting dalam farmakokinetik dan distribusi beberapa obat yang dapat mempengaruhi waktu paruh dan mempengaruhi metabolisme kadar molekul bebas. Albumin juga berfungsi sebagai penyangga plasma, mempertahankan tingkat pH fisiologis, dan mencegah fotodegradasi asam folat. Albumin juga memiliki sifat antioksidan dan terlibat dalam mendeteksi radikal bebas oksigen dalam patogenesis inflamasi penyakit (Gatta *et al.*, 2012).

Albumin berfungsi sebagai reservoir signifikan untuk sinyal molekuler dan oksida nitrat (NO). Dalam hal ini albumin dapat mewakili sirkulasi reservoir endogen dari NO dan dapat bertindak

sebagai donor NO. Albumin juga memiliki peran pada proses pembekuan darah seperti heparin dan menghambat agregasi platelet. Oleh karena itu, albumin bukan hanya pengatur tekanan onkotik plasma, tetapi dapat mempengaruhi aspek lain berkaitan dengan efek terapi obat dengan aktivitas farmakologi. Mengingat peran penting albumin dalam membawa obat-obatan dan senyawa endogen, keterlibatannya dalam metabolisme beberapa zat endogen, dan adanya sebagai agen detoksifikasi (Gatta *et al.*, 2012).

#### **2.5.4 Fungsi Pemberian Albumin**

##### **2.5.4.1 Alat Pengikat dan Transport**

Salah satu yang membedakan albumin dengan koloid dan kristaloid adalah kemampuan mengikat. Albumin berfungsi penting sebagai pengikat asam, basa dan netral juga berfungsi penting sebagai transport lemak dan zat yang larut dalam lemak. Albumin juga berikatan secara kompetitif dengan berbagai macam obat diantaranya yaitu: digoksin, warfarin, NSAIDs, midazolam, dan lain-lain. Karena kebanyakan zat yang berikatan dengan albumin dalam bentuk inaktif maka albumin secara tidak langsung menjadi pengontrol aktivitas biologis zat tersebut, sehingga fluktuatif kadar albumin akan mempengaruhi efek biologis zat tersebut (Soemantri, 2009).

##### **2.5.4.2 Memelihara Tekanan Osmotik Koloid Plasma**

Albumin bertanggungjawab untuk memelihara 75%-80% tekanan onkotik plasma. Penurunan albumin plasma akan menurunkan 66% tekanan onkotik koloid. Dalam hal ini gradien tekanan osmotik koloid lebih berperan penting daripada kadar absolutnya dalam plasma. Hal ini akan membedakan

hipoalbuminemia akibat kebocoran plasma dan hipoalbuminemia akibat defisiensi albumin dalam tubuh (Soemantri, 2009).

#### **2.5.4.3 Penghancur Radikal Bebas**

Albumin merupakan sumber utama golongan sulfidril yang berfungsi menghancurkan radikal bebas (jenis nitrogen dan oksigen). Pada sepsis, albumin berperan penting sebagai penghancur radikal bebas (Soemantri, 2009).

#### **2.5.4.4 Efek Antikoagulan**

Mekanisme efek antikoagulan dan anti trombotik dari albumin belum banyak diketahui. Kemungkinan hal ini terjadi karena ikatannya dengan radikal nitric-oxyde menyebabkan memanjangnya anti-agregasi trombosit (Soemantri, 2009).

#### **2.5.5 Fisikokimia**

Menurut Farmakope Indonesia edisi ke-4 tahun 1995, larutan albumin adalah larutan protein dalam air yang diperoleh dari plasma, serum atau plasenta normal dan segera dibekukan setelah dikumpulkan. Plasma, serum atau plasenta diperoleh dari donor sehat. Pemisahan albumin dilakukan dengan kondisi terkendali terutama pH, kekuatan ion dan suhu sehingga produk akhir tidak kurang dari 95% protein total adalah albumin. Larutan albumin tersedia sebagai larutan pekat mengandung 15%-25% protein total atau sebagai larutan isotonik mengandung 4,0%-5,0% protein total. Untuk menghindari pengaruh pemanasan dapat ditambah stabilisator yang sesuai seperti natrium kaprilat dengan kadar tertentu, tapi tidak boleh ditambahkan pengawet yang bersifat antimikroba pada setiap tahap pembuatan. Albumin berupa cairan jernih agak kental, tidak

berwarna hingga berwarna kekuningan tergantung kadar protein (Depkes RI, 1995).

Pada kondisi tertentu albumin tahan pada temperatur tinggi. Semua sediaan albumin di pasar, melalui proses pasteurisasi dengan pemansan pada suhu 60° C selama 10 jam, dan nampaknya tidak mengalami perubahan yang bermakna selama proses ini (Peters, 1995). Proses pasteurisasi ini dimaksudkan untuk menghilangkan virus seperti HIV, hepatitis B, hepatitis C dan hepatitis A (Soni, 2009). Albumin disimpan pada suhu 15°-25°C terlindung dari cahaya. Bila disimpan pada suhu 2° – 8° diharapkan memenuhi syarat selama 5 tahun sejak sediaan dipanaskan pada 60° selama 10 jam. Bila disimpan dalam suhu tidak lebih dari 25° diharapkan memenuhi syarat selama 3 tahun (Depkes RI, 1995).

### **2.5.6 Farmakokinetika dan Farmakodinamika Albumin**

Albumin merupakan protein plasma yang disintesis seluruhnya di hati untuk kebutuhan intraseluler maupun untuk distribusi sistemik. Sintesis normal albumin di hati kira-kira 100-200 mg/kg BB/hari. Pada individu yang sehat, regulator albumin sintesis adalah tekana onkotik pada atau dekat dengan lokasi sintesisnya. Peningkatan tekanan onkotik yang diperoleh dengan cara pemberian albumin tidak mengakibatkan terjadinya hiperonkotik karena terjadi peningkatan katabolisme albumin (PPARSDS, 2003).

Dalam tubuh albumin terdistribusi dalam plasma dan cairan ekstrasvaskular kulit, otot dan jaringan lain. Konsentrasi albumin tertinggi ada di dalam sel hati, yaitu berkisar antara 200-500 mcg/g jaringan hati. Adanya albumin di dalam plasma (kompartemen intravaskuler) diperoleh langsung dari dinding sel hati ke sinusoid

atau melalui ruang antar sel hati dan dinding sinusoid kemudian ke saluran limfe hati, duktus torasikus dan akhirnya ke dalam kompartemen intravascular. Hanya albumin dalam plasma yang mempertahankan volume plasma dan mencegah edema, sedangkan albumin ekstrasvaskular tidak. Konsentrasi albumin dalam cairan interstitial sekitar 60% dari konsentrasi albumin dalam plasma. Waktu paruh eliminasi albumin sekitar 17 hingga 18 hari. Waktu paruh distribusinya adalah 15 sampai 16 jam. Tempat utama degradasi albumin belum diketahui. Untuk individu sehat pada umumnya hati tidak mempunyai pengaruh pada pengendalian katabolisme albumin, namun bila ada penyakit organ yang spesifik, hati, ginjal dan usus dapat menjadi tempat yang penting untuk degradasi. Normalnya kadar albumin dijaga relatif konstan pada kadar 3,5% hingga 5,5% b/v atau 4,5 g/dL.

Albumin menjaga tekanan osmotik darah dan transport senyawa endogen maupun senyawa eksogen. Albumin membentuk kompleks dengan asam lemak bebas (*free fatty acids*), bilirubin, berbagai hormon (seperti kortison, aldosteron, dan tiroksin), triptofan dan senyawa-senyawa lain. Kebanyakan obat bersifat asam lemah (anionik) berikatan dengan albumin melalui ikatan elektrostatis dan hidrofobik. Obat-obat bersifat asam lemah seperti salisilat, fenilbutazon dan penisilin terikat kuat dengan albumin. Bagaimanapun, kekuatan ikatan obat dengan albumin berbeda-beda pada tiap-tiap obat (PPARSDS, 2003; Shargel *et al.*, 2005).

Pemberian preparat albumin pada keadaan sehat tidak diekskresi oleh ginjal. Penyakit ginjal dapat mempengaruhi degradasi dan sintesis. Pada sindroma nefrotik, albumin plasma dipertahankan

dengan menurunkan degradasi bila kehilangan albumin kurang dari 100 mg/kg BB/hari, tetapi bila kecepatan hilangnya albumin meningkat, sintesis albumin akan meningkat lebih dari 400 mg/kg BB/hari. Pemberian infus tunggal albumin menghasilkan peningkatan volume plasma dan peningkatan aliran plasma, tetapi tidak berefek terhadap kecepatan filtrasi ginjal (PPARSDS, 2003).

**Tabel II.5**Ekivalensi Osmotik Plasma (McEvoy *et al.*, 2011)

<b>Albumin Infusi IV</b>	<b>Ekivalensi Plasma</b>
100 mL larutan 5% (5 g)	100 mL plasma
100 mL larutan 20% (20 g)	400 mL plasma
100 mL larutan 25% (25 g)	500 mL plasma

Albumin sebanyak 25 gram ekivalen osmotik dengan kurang lebih 2 unit (500 mL) plasma beku segar (*fresh frozen plasma*). Sedangkan 100 mL albumin 25% sama dengan yang dikandung oleh protein plasma dari 500 mL plasma atau 2 unit darah utuh (*whole blood*) (PPARSDS, 2003). Albumin 5% meningkatkan volume plasma hingga 80% dari volume yang di berikan. Pada sukarelawan sehat, peningkatan volume plasma berkurang perlahan-lahan mengikuti fungsi mono eksponensial, waktu paruhnya sekitar 2,5 jam (Hahn, 2011). Infus 10 mL/kg albumin 5 % meningkatkan konsentrasi albumin plasma hingga 10%, yang bertahan selama lebih dari 8 jam. Kembali normalnya tekanan darah disebabkan karena translokasi molekul albumin dari plasma ke ruang interstitial. Terlebih lagi, peningkatan volume plasma menstimulasi efek diuretik. Albumin perlahan-lahan kembali ke plasma melalui pembuluh limfatik (Hahn, 2011).

### 2.5.7 Mikroalbuminuria dan Makroalbuminuria

Nefropati diabetik dialami sekitar 20-40% penderita diabetes. Hal ini didapatkan dari nilai albuminuria persisten pada kisaran 30-299 mg/24 jam (mikroalbuminuria) yang merupakan tanda dini nefropati diabetik. Pasien yang disertai dengan mikroalbuminuria dapat berubah menjadi makroalbuminuria (>300 mg/24 jam). Pada akhirnya sering berlanjut menjadi penyakit ginjal kronik stadium akhir. Diagnosis nefropati diabetik ditegakkan jika didapatkan kadar albumin >30 mg dalam urin 24 jam pada 2 dari 3 kali pemeriksaan dalam kurun waktu 3-6 bulan, tanpa penyebab albuminuria lainnya (Konsensus Pengendalian dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 di Indonesia, 2011).

**Tabel II.6** Klasifikasi Albuminuria (Konsensus Pengendalian dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 di Indonesia, 2011)

Kategori	Urin 24 jam (mg/24 jam)	Urin dalam waktu tertentu ( $\mu$ g/menit)	Urin sewaktu ( $\mu$ g/mg kreatinin)
Normal	<30	<20	<30
Mikroalbuminuria	30-299	20-199	30-299
Makroalbuminuria	$\geq$ 300	$\geq$ 200	$\geq$ 300

### 2.5.8 Penggunaan Albumin Berkaitan dengan Penyakit Ginjal

**Tabel II.7** Penggunaan Albumin Berkaitan dengan Penyakit Ginjal (Hahn, 2011)

Kondisi	Indikasi	Regimentasi Dosis
Sindroma nefrotik	Sindroma nefrotik dengan edema paru maupun edema perifer yang akut dan berat (PPARSDS, 2003). Sesuai untuk kondisi	Digunakan albumin 20%. 20 mL albumin 20% untuk 60 mg furosemid, dicampur.

<b>Kondisi</b>	<b>Indikasi</b>	<b>Regimentasi Dosis</b>
	akut, dimana resisten terhadap diuretik saja. Dikominasi dengan diuretik (UHC, 2010).	
Hipotensi saat dialysis	Hipotensi saat dialysis setelah pemberian normal salin dan plasma ekspander lain gagal meningkatkan tekanan darah (PPARSDS,2003).	Digunakan albumin 25%. 25g (100ml albumin 25%) diberikan selama 1 jam/hari.
Gagal ginjal dengan asites	Gagal ginjal dengan asites yang dilakukan parasentesis	Digunakan albumin 20% atau 25%. 5-6 gram albumin untuk tiap liter cairan asites (PPARSDS, 2003). 100 mL albumin 20% untuk tiap 2 liter cairan asites (NPPEAG, 2009).

### 2.5.9 Efek Samping dan Kontraindikasi

**Tabel II.8** Efek Samping Pemberian Albumin (PPARSDS, 2003; EMEA, 2005; McEvoy *et al.*, 2011)

<b>Efek Samping</b>	<b>Keterangan</b>
Depresi miokard	Oleh karena albumin mengikat kalsium serum, sehingga kalsium total meningkat tetapi kalsium serum rendah dan hal ini menyebabkan gagal jantung dan edema paru.
Hipotensi	Pada pemberian albumin dan plasma protein yang cepat dapat terjadi hipotensi.
Hipervolemia	Pemberian albumin intravena yang cepat harus dimonitor dari tanda klinis (edema paru, gagal jantung) terutama pada pasien yang volume sirkulasinya normal atau meningkat.

<b>Efek Samping</b>	<b>Keterangan</b>
Ginjal	Pemberian albumin pada renjatan hipovolemik menyebabkan retensi Na. Hal ini disebabkan karena terjadi peningkatan RBF ( <i>renal blood flow</i> ) dan perfusi ginjal, sedangkan LFG menurun. Hal ini akan menurunkan filtrasi Na <sup>+</sup> dan pelepasan Na <sup>+</sup> di nefron distal. Klirens Na <sup>+</sup> akan sangat menurun, dengan akibat terjadinya peningkatan Na dan resorpsi air bebas, peningkatan CVP ( <i>central venous pressure</i> ) dan PAWP ( <i>pulmonary artery wedge pressure</i> ) serta gangguan oksigenasi, hingga memerlukan tambahan diuretik dan dukungan terhadap miokard.
Hipersensitifitas	Gejala alergi seperti panas, menggigil, urtikaria, hipotensi, mual, muntah. Insiden rendah, episode 1-2 jam hingga 1-5 hari pasca pemberian albumin.
Efek kehamilan	Studi teratogenisitas pada manusia dan hewan belum pernah dilakukan. Albumin hanya diberikan pada wanita hamil bila jelas diperlukan. Menurut FDA, albumin termasuk kategori C. Perlu dipertimbangan bahwa pada keadaan hamil kadar albumin plasma menurun karena hemodilusi.

### 2.5.10 Komposisi Larutan Albumin

**Tabel II.9** Komposisi Larutan Albumin (Depkes RI, 1995; Soni, 2009)

	<b>Albumin 5%</b>	<b>Albumin 20%</b>	<b>Albumin 25%</b>
Albumin	50 g/L	200 g/L (20 g)	250 g/L (25 g)
Tekanan Onkotik	26-30 mmHg	100 – 200 mmHg	
Natrium	130-160 mmol/L	70-160 mmol/L	
Potassium	< 2 mmol/L	< 10 mmol/L	
Ukuran Sediaan	500 mL	100 mL	100 mL

### 2.5.11 Indikasi Penggunaan Albumin

**Tabel II.10** Indikasi penggunaan albumin (Soni, 2009; Boldt, 2010; McEvoy *et al.*, 2011; JFC, 2014)

Jenis Albumin	Indikasi Umum	Indikasi Spesifik
Koloid 5 %	Pengganti volume intravaskular Perbaikan tekanan onkotik Perbaikan kadar serum albumin	Hipovolemia, Paracentesis pada gagal liver. Peritonitis. Integritas kapiler. Koagulasi. Mencegah ileus. Kehilangan protein (karena enteropati/nefropati)
	Asidosis metabolik	Sebagai buffer pada neonates.
	Pengobatan malaria falciparum disertai asidosis	Untuk mengganti cairan pada anak.
Koloid 20%	Pengganti cairan intravascular Redistribusi cairan	Dialisis ginjal. Cidera paru akut. Untuk menginisiasi diuresis.

### 2.5.12 Sediaan Albumin yang Beredar di Indonesia

**Tabel II.11** Contoh sediaan albumin di Indonesia (ISO, 2014; MIMS, 2014)

Nama Dagang	Produsen/ Ditributor	Kekuatan	Kemasan
Albapure	Dexa Medica	20%	50 mL; 100 mL
Albuman	Graha Farma	20%	50 mL; 100 mL
Albuminar	Dexa Medica	25%	50 mL; 100 mL
Human Alb.	CSL Behring	20%	50 mL; 100 mL
Octalbin 20	Kalbe Farma	20%	50 mL; 100 mL
Octalbin 25	Kalbe Farma	25%	50 mL; 100 mL
Plasbumin 20	Dipa	20%	50 mL; 100 mL

Nama Dagang	Produsen/ Distributor	Kekuatan	Kemasan
Plasbumin 25	Pharmalab Intersains Dipa	25%	50 mL; 100 mL
Zenalb	Pharmalab Intersains Ikapharmind	20%	50 mL; 100 mL

### 2.5.13 Alternatif Pergantian Albumin

Pemberian albumin diperlukan untuk mencegah gangguan sirkulasi yang disebabkan oleh beberapa kondisi seperti kondisi luka bakar, asites, dan lain lain. Namun pemberian albumin memerlukan biaya yang tinggi, sehingga diperlukan alternatif pengganti albumin. Koloid sintesis merupakan alternatif yang menjanjikan. Pilihan koloid yang dapat diberikan meliputi manitol, *poligelline*, *starch*, atau dextran. Efektifitas koloid sebagai pengganti abumin dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti berat molekul, masa paruh, jumlah yang diberikan, dan lain lain. Berbagai macam koloid di atas memiliki masa paruh yang jauh lebih pendek dibandingkan albumin, yaitu 21 hari. Masa paruh koloid yang lebih pendek dibandingkan albumin menyebabkan efektifitas dalam mempertahankan tekanan arteri efektif menjadi berkurang, dan memicu aktivasi sistem RAAS (Hiltono, 2010). Penelitian terdahulu yang terkait upaya peningkatan kadar albumin dalam darah yaitu dengan pemberian putih telur. Komposisi zat gizi putih telur per 100 gram berat bahan mengandung 10,8 gram protein dan 95% nya merupakan albumin (DKBM, 1984).

## 2.6 Tinjauan tentang *Drug Related Problems*

*Drug Related Problems* (DRPs) atau masalah terkait obat adalah segala kejadian yang tidak diinginkan dan dialami pasien, yang terlibat atau dicurigai terlibat dalam suatu terapi dan mengganggu hasil pada pasien baik aktual maupun potensial (Cipolle *et al*, 2004).

DRPs dapat dibagi menjadi toksisitas intrinsik dan ekstrinsik. Toksisitas intrinsik adalah toksisitas yang disebabkan karena interaksi dari karakteristik farmasetika, kimia dan/atau farmakologis obat itu sendiri dengan sistem tubuh manusia. Oleh karena itu, toksisitas intrinsik identik dengan *Adverse Drug Reactions* (ADR). ADR oleh WHO didefinisikan sebagai tanggapan terhadap obat yang berbahaya dan tidak diinginkan yang terjadi pada dosis normal yang digunakan pada manusia untuk profilaksis, diagnosis atau terapi penyakit, ataupun untuk modifikasi fungsi fisiologis. Sebelumnya obat yang tidak diketahui interaksinya dan kurang memiliki efek terapi termasuk dalam definisi ini (Bemt and Egberts, 2007).

Di bawah ini merupakan klasifikasi DRPs beserta kemungkinan penyebabnya :

### 2.6.1 Kesalahan dalam Peresepan

#### 1. Kesalahan dalam Administrasi dan Prosedur

1. General (misalnya kesalahan dalam pembacaan)
2. Data pasien (misalnya data-data pasien tercampur)
3. Data ruangan dan data peresepan
4. Nama obat
5. Bentuk sediaan dan rute pemberian

**2. Kesalahan Dosis**

1. Besar dosis
2. Frekuensi
3. Dosis terlalu tinggi atau rendah
4. Tidak ada maksimum dosis pada resep yang dibutuhkan
5. Lamanya terapi
6. Cara pemakaian

**3. Kesalahan Terapetik**

1. Indikasi
2. Kontraindikasi
3. Monitoring
4. Interaksi antar obat
5. Pemberian monoterapi tidak tepat
6. Pemberian terapi yang salah (misalnya dua obat dalam satu kategori diberikan bersamaan)

**2.6.2 Kesalahan dalam Pemberian Obat**

1. Kesalahan dalam pemberian ke pasien dan ruangan
2. Jenis obat
3. Bentuk sediaan
4. Besar dosis
5. Waktu pemberian obat

**2.6.3 Kesalahan dalam Administrasi**

1. Kelalaian (obat tidak diberikan)
2. Obat tidak dipesankan
3. Peracikan obat
4. Bentuk sediaan

5. Cara pemberian
6. Teknik administrasi
7. Dosis
8. Waktu pemberian obat
9. Kepatuhan pasien

#### **2.6.4 Kesalahan Medikasi yang dapat Berdampak Fatal**

1. Kesalahan telah terjadi tetapi obat tidak sampai ke pasien
2. Kesalahan telah terjadi dan obat telah sampai ke pasien, tetapi tidak mengakibatkan efek yang merugikan
  - a. Obat tidak diberikan
  - b. Obat diberikan tetapi tidak membahayakan
3. Kesalahan telah dilakukan dan meningkatkan frekuensi dalam memonitoring pasien, tetapi tidak membahayakan
4. Kesalahan telah dilakukan dan dapat membahayakan
  - a. Terjadi kerusakan sementara yang memerlukan pengobatan
  - b. Terjadi kerusakan sementara yang meningkatkan lama rawat inap
  - c. Terjadi kerusakan permanen
  - d. Pasien hampir meninggal
5. Kesalahan yang mengakibatkan pasien meninggal (Bemt and Egberts, 2007).

## 2.7 Tinjauan tentang Studi Penggunaan Obat

Studi penggunaan obat didefinisikan oleh *World Health Organization* (WHO) sebagai pemasaran, distribusi, persepahan, dan penggunaan obat pada masyarakat dengan penekanan pada keberhasilan medis, konsekuensi sosial, dan ekonomi yang ditimbulkan. Studi penggunaan obat difokuskan pada faktor-faktor yang mempengaruhi persepahan, pemberian, administrasi, dan penggunaan pada pengobatan. Namun studi penggunaan obat secara luas bukan hanya mempelajari aspek medis dan nonmedis yang mempengaruhi penggunaan obat, tetapi juga mempelajari semua hal yang berkaitan dengan penggunaan obat (Lee and Bergman, 2000).

Studi penggunaan obat bisa berbentuk kualitatif dan kuantitatif. Studi kualitatif akan dapat mengevaluasi ketepatan penggunaan obat dengan cara mencari hubungan antara data persepahan dan alasan pemberian terapi. Sedangkan studi kuantitatif lebih ditekankan pada situasi terkini, perkembangan tren dan penentuan waktu penggunaan obat pada berbagai tingkat sistem kesehatan, baik pada tingkat nasional, regional, lokal, atau institusional. Sehingga, data yang dihasilkan dari studi penggunaan obat dapat digunakan untuk memperkirakan penggunaan obat pada suatu populasi berdasarkan usia, strata sosial, morbiditas, dan karakteristik lain. Dari data tersebut juga dapat diketahui efek samping obat, memonitor penggunaan kategori terapi spesifik dan mengantisipasi masalah yang timbul, atau untuk merencanakan produksi, distribusi, dan merencanakan pemakaian obat (Lee and Bergman, 2000).