

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Landasan Teori**

##### **Gagal Ginjal Kronik**

###### **a. Definisi**

Ginjal merupakan organ retroperitoneal yang berfungsi dalam berbagai proses homeostatik tubuh, sebagai regulator keseimbangan air dan elektrolit, ekskresi sisa metabolik, tekanan arteri, keseimbangan asam-basa, serta pembentukan sel darah merah dengan mengekskresikan eritropoetin (Guyton, 2016).

Gagal ginjal kronik adalah suatu keadaan yang diawali gangguan fisiologis yang bersifat patologis dan bisa disebabkan oleh beragam keadaan yang tidak dapat kembali sesuai dengan fungsi awal dan dibutuhkan terapi pengganti fungsi ginjal seperti dialysis atau transplantasi ginjal. Penyakit yang ditandai dengan adanya penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG) yang mencapai angka kurang dari 60 mL/menit ini terjadi secara progresif dan irreversibel selama lebih dari 3 bulan dan membutuhkan terapi pengganti ginjal (Suwitra, 2014).

Menurut Bayhakki (2012), gagal ginjal kronik merupakan kondisi dimana tidak terjadi keseimbangan metabolisme, cairan dan elektrolit oleh ginjal sehingga terjadi penumpukan urea yang menyebabkan uremia dan atau azotemia.

###### **b. Epidemiologi**

Data dari Riskesdas (2013) yang dilakukan oleh Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan menunjukkan angka prevalensi gagal ginjal di Indonesia mencapai 0,2% yang berarti 2 per 1000 penduduk menderita penyakit tersebut. Sebanyak 98% penderita gagal ginjal menjalani terapi hemodialisa dan 2% menjalani terapi peritoneal dialisis (Indonesian Renal Registry, 2015).

### **c. Klasifikasi GGK**

KDIGO (2013) mengeluarkan rekomendasi yang berisi gagal ginjal kronik diklasifikasikan berdasarkan penyebab, penurunan Laju Filtrasi Glomerulus (LFG), dan *albuminuria category* (CGA).

Adanya gangguan glomerulus, gangguan sistik dan hereditier, gangguan vaskular, dan penyakit tubulointerstisial yang selanjutnya dikelompokkan sebagai penyakit ginjal primer dan penyakit sistemik merupakan pengelompokan gagal ginjal yang didasarkan oleh penyebabnya.

Seperti klasifikasi dibawah ini yang disusun berdasarkan ada tidaknya penyakit sistemik dan lokasinya pada ginjal berdasarkan gambaran patologi anatomis yang ditemukan.

<b>Tabel 1.</b>		<b>Penyakit Sistemik</b>	<b>Penyakit Ginjal Primer</b>
klasifikasi gagal ginjal berdasarkan penyebabnya	<b>Gangguan glomerulus</b>	Diabetes Penyakit autoimun sistemik Infeksi Sistemik Pengaruh obat Neoplasia (termasuk amyloidosis)	Penyakit parenkim ginjal difus Proliferatif glomerulonefritis fokal atau segmental Nefropati membranosa Penyakit perubahan minimal
	<b>Gangguan sistik dan hereditas</b>	Ginjal polikistik Alport Syndrom Fabry Disease	Displasia ginjal Medulla kistik Podositopati
	<b>Gangguan vaskuler</b>	Atherosklerosis Hipertensi Iskemi Embolus kolesterol Vaskulitis sistemik Mikroangiopati trombotik Sklerosis sistemik	Fibromuscular Dysplasia Penyakit ginjal vasculitis terkait ANCA
	<b>Penyakit tubulointerstisial</b>	Infeksi sistemik Asam urat Autoimun Neoplasia (myeloma)	Saluran infeksi kemih Lithiasis Obstruksi saluran kemih

uria juga dapat dijadikan prediktor dalam klasifikasi penyakit gagal ginjal. Hubungan antara kadar proteinuria yang tinggi telah diketahui sebagai penanda terjadinya sindroma nefrotik dan adanya keterkaitan dengan albuminuria yang dijadikan pendekatan kategori konsep praktek klinis.

Klasifikasi lainnya juga dapat didasarkan pada penurunan laju filtrasi glomerulusnya, yang terbagi menjadi lima stadium dan pada

stadium ketiga dikategorikan lagi menjadi dua tingkatan yaitu stadium 3A dan 3B. Gagal ginjal dikategorikan seperti tabel dibawah ini

<b>Tabel 2.</b>	<b>Kategori LFG</b>	<b>LFG(ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)</b>	<b>Klasifikasi</b>
Klasifikasi penurunan LFG pada gagal ginjal	<b>Grade 1</b>	≥ 90	Normal atau tinggi
	<b>Grade 2</b>	60-89	Penurunan ringan
	<b>Grade 3a</b>	45-59	Penurunan ringan-sedang
	<b>Grade 3b</b>	30-44	Penurunan sedang-berat
	<b>Grade 4</b>	15-29	Penurunan berat
	<b>Grade 5</b>	< 15	Gagal Ginjal

Sumber : KDIGO, 2013

Albuminuria juga dapat dijadikan prediktor dalam klasifikasi penyakit gagal ginjal. Hubungan antara kadar proteinuria yang tinggi telah diketahui sebagai penanda terjadinya sindroma nefrotik dan adanya keterkaitan dengan albuminuria yang dijadikan pendekatan kategori konsep praktek klinis.

#### **d. Patofisiologi GGK**

Berdasarkan Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (2014), patofisiologi penyakit ginjal kronik tergantung pada penyakit etiologi yang mendasarinya. Adanya penurunan massa ginjal menstimulus respon oleh molekul vasoaktif seperti sitokinin dan *growth factor* untuk memacu hipertrofi struktural dan fungsional bagian yang

masih tersisa sebagai upaya kompensasi. Kondisi ini mengakibatkan hiperfiltrasi, yang selanjutnya diikuti peningkatan tekanan kapiler dan aliran glomerulus. Fase kompensasi ini berlangsung secara singkat, namun penurunan fungsi nefron berlangsung secara progresif meskipun penyakit etiologik yang mendasari sudah tidak aktif (Suwitra, 2014).

Hiperfiltrasi, sklerosis, dan progresivitas yang terjadi pada nefron pada penyakit gagal ginjal disebabkan oleh adanya peningkatan aktivasi jangka panjang aksis renin-angiotensin-aldosteron intrarenal yang diperantarai oleh *transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ )*. Kondisi albuminuria, hipertensi, hiperglikemi, dan dislipidemi juga berpengaruh dalam peningkatan progresivitas pada penyakit gagal ginjal kronik (Suwitra, 2014).

#### **e. Manifestasi Klinis GGK**

Manifestasi yang terlihat pada penyakit ginjal berdasarkan tingkat LFG menunjukkan variasi pada setiap kategori. Pada keadaan LFG normal atau meningkat pada stadium paling dini penyakit ginjal kronik, terjadi kehilangan daya cadang ginjal yang selanjutnya menyebabkan penurunan fungsi nefron secara progresif namun belum terlihat gejala. Peningkatan kadar ureum dan kreatinin pada LFG sebesar 60%, keluhan belum juga dirasakan atau masih berifat asimtomatik. Pada LFG sebesar 30% pasien memperlihatkan gejala dan tanda uremia, seperti anemia, gangguan metabolisme fosfor dan kalsium, mual, muntah, peningkatan tekanan darah, pruritus seta adanya keluhan penurunan berat badan,

berrkurangnya nafsu makan, dan nokturia. Gejala dan komplikasi pada pasien dengan LFG kurang dari 15% atau pada stadium gagal ginjal termanifestasi dalam bentuk yang lebih serius dan membutuhkan terapi pengganti fungsi ginjal seperti hemodialisa dan transplantasi ginjal (Suwitra, 2014).

#### **f. Faktor Resiko**

Menurut Tjekyan (2014), penyakit ginjal kronik lebih banyak terjadi pada perempuan dibandingkan laki-laki. Adanya riwayat hipertensi, diabetes mellitus, infeksi saluran kemih, dan batu saluran kemih juga berpengaruh secara signifikan sebagai faktor resiko terjadinya gagal ginjal kronik. Pada orang yang memiliki keempat faktor resiko tersebut memiliki resiko menderita penyakit ginjal kronik sebesar 83,5%.

Faktor resiko peningkatan progresivitas gagal ginjal kronik terdiri dari dua kategori, yaitu yang dapat dimodifikasi dan tidak dapat dimodifikasi. Hipertensi, proteinuria, albuminuria, glikemia, obesitas, dislipidemia, merokok, kadar asam urat merupakan faktor resiko yang dapat dimodifikasi, sedangkan usia, jenis kelamin, ras, genetik, dan kehilangan massa ginjal menjadi faktor yang tidak dapat dimodifikasi (Tanto & Hustrini, 2014).

### g. Komplikasi

Penurunan fungsi ginjal yang terjadi pada gagal ginjal kronik mengakibatkan perubahan fisiologis tubuh yang dimunculkan sebagai komplikasi.

	<b>Grade</b>	<b>Deskripsi</b>	<b>LFG (ml/mnt/1,73m<sup>2</sup>)</b>	<b>Komplikasi</b>
Tabel 3.3. Komplikasi pada penyakit ginjal	<b>1</b>	LFG normal	≥ 90	-
	<b>2</b>	Penurunan ringan LFG	60-89	Peningkatan tekanan darah
	<b>3</b>	Penurunan sedang LFG	30-59	Hiperfosfatemia Hipokalsemia Anemia Hiperparatiroid Hipertensi Hiperhomosistinemia
	<b>4</b>	Penurunan berat LFG	15-39	Malnutrisi Asidosis metabolik Dislipidemia
	<b>5</b>	Gagal Ginjal	<15	Gagal jantung Uremia

Sumber : Suwitra, 2014

### Hemodialisa Pada Gagal Ginjal Kronik

Hemodialisa merupakan usaha pengganti fungsi ginjal yang bertujuan untuk mengoreksi elektrolit dan kelainan metabolisme yang

terjadi menyebabkan uremia dan hiperkalemi pada kondisi gagal ginjal (Krause *et.al.*, 2013).

Berdasarkan penelitian pada pasien GGK yang menjalani hemodialisa dengan mayoritas usia 60-69 tahun, pemeriksaan lab menunjukkan kadar serum iron (SI) normal, penurunan TIBC, saturasi transferin normal, dan peningkatan feritin (Silaban *et.al.*, 2016). Parameter tersebut menunjukkan kondisi anemia chronic disease, peningkatan feritin yang terjadi karena terjadi penahanan besi dalam sel.

Penggunaan konsentrasi tinggi dialisat alumunium dan asupan pengikat fosfat yang diberikan pada hemodialisa reguler dapat mempengaruhi eritropoesis karena alumunium menyebabkan anemia mikrositik pada kadar feritin tinggi atau normal. Penumpukan aluminium juga dapat menghambat metabolisme besi normal, sintesis porfirin, dan prekursor sel darah merah. (Lubis & Siregar, 2016).

## **Pemberian Eritropoetin pada Pasien GGK yang Menjalani**

### **Hemodialisa**

Eritropoetin adalah hormon yang diproduksi oleh ginjal dan sebagian kecil di hati yang memiliki peran utama dalam regulasi produksi eritrosit sebagai respon terhadap hipoksia (Prenggono, 2015) Keberadaan eritropoetin akan menstimulus proses eritropoesis sehingga kemampuan darah untuk mengangkut oksigen akan meningkat dan mengurangi kondisi hipoksia yang selanjutnya akan

timbul umpan balik negatif dalam rangka menghentikan produksi eritropoetin (Panjeta *et.al.*, 2017). Hormon ini terdiri dari 165 residu asam amino dan memiliki empat rantai karbohidrat kompleks yang terikat pada peptida dalam empat posisi (Panjeta *et.al.*, 2017).

Penurunan kadar hemoglobin, peningkatan feritin serum dan besi jaringan merupakan gambaran umum yang ditemukan pada pasien GGK. Pemberian vitamin hemopoetik, zat besi dan eritropoetin merupakan usaha yang dapat dilakukan dalam usaha perbaikan anemia (Reddy, Devaki & Rao, 2013)

Anemia yang terjadi pada GGK merupakan komplikasi multifakorial yang disebabkan oleh penurunan kadar eritropoetin, defisiensi besi absolut dan fungsional, serta inflamasi kronis. Anemia pada pasien CKD adalah masalah kompleks multifakorial yang dipengaruhi oleh kombinasi produksi eritropoietin yang tidak memadai, defisiensi besi absolut dan fungsi, serta keadaan radang kronis dan menjadi komorbiditas utama. Sementara serum ferritin dan saturasi transferin telah menjadi parameter laboratorium yang paling umum digunakan karena ketersediaannya yang luas, kedua penanda ini tunduk pada variabilitas biologis yang berlebihan dan memerlukan perhatian ketika digunakan untuk memandu suplementasi besi pada pasien CKD. Pemberian eritropoetin (EPO) merupakan usaha penataklaksanaan rendahnya kadar eritropoetin yang dianggap sebagai penyebab utama anemia pada GGK (Gaweda, 2017).

Eritropoiesis tidak akan terjadi pada kadar besi yang cukup atau tinggi apabila tidak terdapat eritropoetin yang cukup begitu juga sebaliknya. Hormon ini disintesis oleh sel fibroblas interstisial peritubular ginjal yang pada kondisi gagal ginjal kronik akan menurun karena mulai berubah menjadi myofibroblas (Pasek, 2018). Penelitian dengan desain kohort retrospektif membuktikan bahwa pemberian eritropoetin pada 25 pasien hemodialisa memberikan efek yang signifikan dalam usaha peningkatan kadar hemoglobin yang memiliki nilai *mean* kadar Hb sebelum terapi yaitu 9,34 mg/dL menjadi 10,35 mg/dL setelah pemberian eritropoetin (EPO) selama satu bulan (Elmi *et.al.*, 2014).

Penggunaan EPO berperan dalam peningkatan proses eritropoesis sehingga terjadi penurunan kadar besi yang tersedia atau disebut defisiensi besi fungsional (Greenbaum, 2016). Hal ini berarti dapat menurunkan kadar feritin yang tinggi karena adanya pacuan dalam eritropoesis yang membutuhkan suplai besi sebagai bahan.

Terapi EPO diberikan pada pasien dengan konsentrasi Hb <10,0 g/dL dan tidak digunakan dalam rangka pemeliharaan Hb > 11,5 g/dL pada pasien dewasa (KDIGO, 2012). EPO tidak aktif saat diberikan melalui oral, sehingga pemberian dilakukan melalui parenteral, baik subkutan maupun intravena.

Pemberian eritropetin tersedia dalam beberapa pilihan bentuk rekombinan yaitu Epoetin alfa dan Epoetin beta sebagai EPO generasi

pertama yang diberikan 1-3 kali/minggu. Generasi dua yang memiliki waktu paruh yang lebih lama yaitu Darbopoetin, diberikan dengan frekuensi satu kali per minggu atau satu sampai dua kali per minggu. Pemberian Mircera sebagai EPO generasi ketiga dapat dilakukan satu kali tiap dua minggu atau sebulan sekali karena masa kerja yang sangat panjang (Hayat, 2008).

Pemberian EPO dilakukan apabila telah dilakukan evaluasi anemia pada pasien GGK dengan mempertimbangkan kadar hemoglobin (Hb) dan hematokrit (Ht) serta status besi yang cukup. EPO diberikan pada pasien dengan  $Hb \leq 10\text{g/dL}$  dan  $Ht \leq 30\%$  yang memiliki kadar besi yang cukup yang ditandai dengan kadar feritin  $> 100 \mu\text{g/L}$  dan  $SAT > 20\%$ . Usaha terapi pada pasien GGK anemia adalah dapat mencapai  $Hb > 10 \text{ g/dL}$  dan dengan target optimal mencapai 11-12 g/dL. Hal ini ditujukan untuk meningkatkan kualitas hidup dan menurunkan tingkat morbiditas dan mortalitas (PERNEFRI, 2001).

Terapi EPO dibagi menjadi dua fase yaitu fase koreksi dan fase pemeliharaan, dimana pada kedua fase harus dilakukan pemantauan kecukupan status besi. Fase koreksi ditujukan untuk perbaikan kondisi anemia renal hingga tercapai target perbaikan dengan peningkatan kadar Hb sebesar 1-2 g/dL dalam 4 minggu atau peningkatan Ht sebesar 2-4% dalam 2-4 minggu. Pada fase ini pemberian EPO dimulai pada dosis 2000-4000 IU secara subkutan dengan frekuensi pemberian

dua hingga tiga kali seminggu selama 4 minggu dan selanjutnya dilakukan pemantauan Hb dan Ht setiap satu bulan. Apabila target tercapai, dosis EPO dipertahankan hingga kadar Hb > 10 g/dL, apabila target belum tercapai dosis dinaikan hingga 50%. Sedangkan penurunan dosis mencapai 25% dilakukan apabila Hb meningkat > 2,5 g/dL atau Ht meningkat > 8% dalam kurun waktu satu bulan. Fase pemeliharaan merupakan keadaan dimana target Hb sudah tercapai (> 10g/dL). Status besi pasien yang cukup menjadi syarat dimulainya fase pemeliharaan, apabila angka kecukupan besi rendah, diperlukan terapi besi terlebih dahulu untuk menjaga persediaan besi saat fase pemeliharaan terapi EPO. Pada fase ini pemeliharaan dosis dan frekuensi pemberian dapat diturunkan menjadi 2000 IU sebanyak 1 – 2 x dalam seminggu, serta dilakukan pemeriksaan kadar Hb dan Ht setiap bulan serta pengecekan rutin status besi setiap tiga bulan. Apabila didapatkan kadar Hb > 12 g/dL dan status besi cukup, dosis EPO diturunkan 25% (PERNEFRI, 2001).

Tidak adanya kenaikan Hb atau Ht hingga target yang ditentukan selama 4-8 minggu menunjukkan adanya respon yang tidak adekuat terhadap terapi EPO. Hal tersebut dapat terjadi pada defisiensi besi yang sering terjadi pada pasien GGK. Kondisi seperti malnutrisi, kehilangan darah kronik, intoksikasi aluminium, dialisis tidak adekuat, penggunaan *ACE Inhibitor*, *ATI receptor antagonist* dalam dosis tinggi, hiperparatiroid, keganasan, hemolisis juga dapat menjadi

penyebab terjadinya respon tersebut. Tingginya kadar CRP (*C-reactive protein*) juga menjadi prediktor terjadinya kondisi EPO resisten. Pada kondisi respon EPO tidak adekuat, terapi EPO harus dilakukan setelah menanggulangi penyakit penyerta. Penyimpanan EPO juga perlu diperhatikan yaitu disimpan pada suhu 2-8°C agar tidak terganggu efektivitasnya (PERNEFRI, 2001).

### **Status Besi pada Gagal Ginjal Kronik**

#### **a. Fe (*Serum Iron*)**

Serum Iron (SI) merupakan gambaran kadar besi dalam bentuk ferri ( $\text{Fe}^{3+}$ ) yang berikatan dengan transferin dalam darah. Pengukuran SI ditujukan untuk mengevaluasi gangguan penimbunan besi atau kekurangan besi seperti pada pasien anemia defisiensi besi. Kadar normal SI berkisar 50-150 $\mu\text{g/dL}$  (Longo *et.al.*, 2011). SI menunjukkan fluktuasi seiring dengan variasi diurnal, terdapat perbedaan konsentrasi SI pada pagi dan sore dengan kadar yang lebih tinggi pada sore hari, kondisi tersebut juga dipengaruhi oleh diet dan suplementasi besi. Pada kondisi tertentu didapatkan penurunan kadar SI seperti pada infeksi, penyakit inflamasi kronik, dan anemia defisiensi. Peningkatan SI terjadi pada gangguan *iron-load* seperti hemokromatosis dan pasien yang mendapatkan transfusi (Kelly *et.al.*, 2017).

#### **b. TIBC**

Total Iron Binding Capacity (TIBC) atau daya ikat besi total merupakan gambaran kapasitas daya ikat transferin dalam mengikat besi serum. Hal ini merefleksikan kadar transferin secara tidak langsung. Pada kondisi konsentrasi besi serum rendah, kadar TIBC akan meningkat dan menurun pada kondisi konsentrasi besi serum yang tinggi. Kadar normal TIBC adalah 300-360  $\mu\text{g/dL}$  (Longo *et.al.*, 2011).

#### **c. Saturasi Transferin (SAT)**

Saturasi Transferin (ST) merupakan perbandingan kadar serum iron (SI) terhadap kapasitas daya ikat besi total (TIBC) dalam persen kejenuhan (Bandiara, 2003). Pengukuran status besi ini menunjukkan kadar transferin yang terikat dengan besi. Pada kondisi defisiensi besi absolut maupun defisiensi besi fungsional, kadar ST dapat mencapai hingga  $< 20\%$ . Saturasi transferin  $> 45\%$  dapat terjadi pada penyakit hemokromatosis, transfusi berulang dan keracunan besi. Peningkatan ST terjadi pada kondisi post pemberian zat besi intravena, sedangkan penurunan ST akan terjadi pada kondisi infeksi atau kanker (Suega K, 2015).

#### **d. Feritin**

Feritin adalah protein yang berfungsi sebagai penyimpan cadangan utama besi dalam tubuh terutama pada limpa, hati, dan sumsum tulang (Puspitaningrum, Rambert, & Wowor, 2016) Konsentrasi serum feritin menunjukkan kadar besi total dan berperan

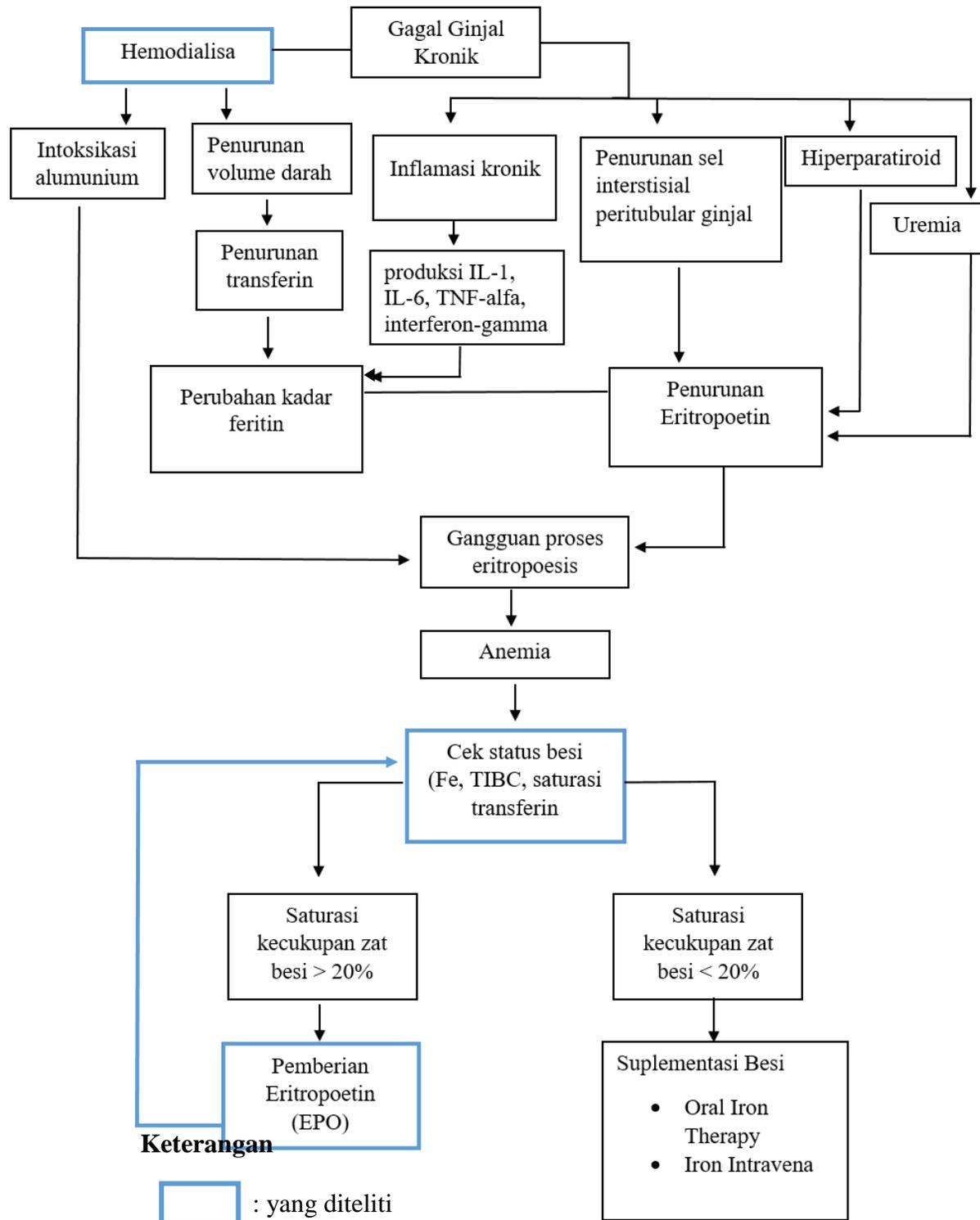
sebagai indikator inflamasi sistemik (Kang, Hee-Taik *et.al.*, 2016). Senyawa protein yang terdiri atas 22 molekul apoferritin ini memiliki inti yang berasal dari kompleks fosfat/besi sejumlah 4000-5000 molekul besi pada tiap inti (Tanamal *et.al.*, 2016).

Pemeriksaan ferritin serum yang rutin dikerjakan dapat menunjukkan adanya defisiensi besi, karena ferritin merupakan indikator yang menunjukkan penurunan pertama kali ketika terjadi penurunan cadangan besi tubuh (Tanamal *et.al.*, 2016). Kadar ferritin normal pada laki-laki adalah 12-300 ng/mL dan 12-250 ng/mL untuk perempuan (Farinde *et.al.*, 2014)

Kadar ferritin dan hepsidin pada pasien GGK yang menjalani hemodialisis terbukti lebih tinggi secara signifikan dibanding pada populasi kontrol yang terdiri dari populasi sehat (Elmenyawi *et.al.*, 2017). Adanya inflamasi kronik juga bisa terjadi pada pasien yang mengalami GGK. Pada kondisi inflamasi, produksi sitokin seperti IL-1, IL-6, TNF-alfa, dan interferon-gamma dapat menyebabkan penahanan penghambatan pelepasan ferritin pada sel sehingga kadarnya meningkat, penurunan produksi eritropoetin endogen yang selanjutnya menghambat eritropoesis (Zadrazil & Horak, 2015). Pada kondisi lain pada pasien GGK, ferritin dapat meningkat pada saat transferin yang berfungsi sebagai transporter besi turun pada kondisi gangguan keseimbangan besi yang menyebabkan peran ferritin sebagai protein penyimpan besi utama dalam sel yang seharusnya berikatan

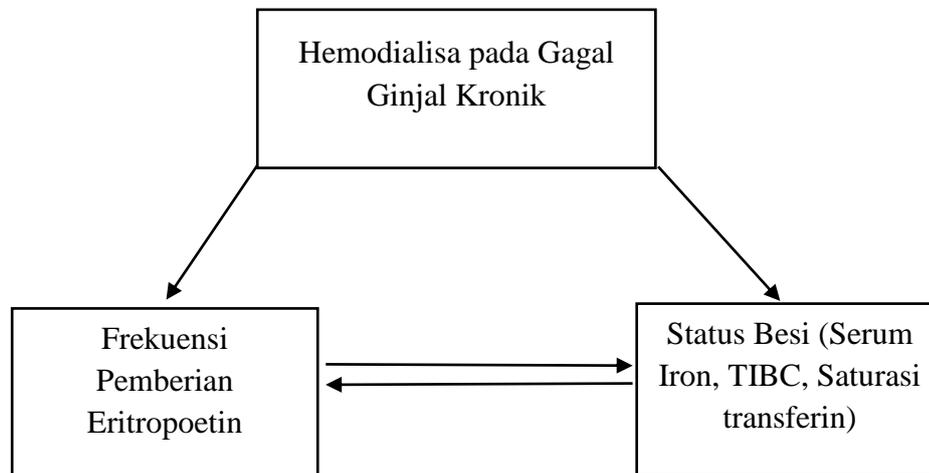
dengan protoporfirin untuk membentuk heme dan selanjutnya diperlukan untuk pembentukan hemoglobin tidak terjadi.

## B. Kerangka Teori



**Bagan 1 : Kerangka Teori**

### C. Kerangka Konsep



**Bagan 2 : Kerangka Konsep**

### D. Hipotesis

Berdasarkan penjelasan diatas dapat dirumuskan hipotesis sebagai berikut:

H0 : Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara frekuensi pemberian eritropoetin terhadap status besi pada pasien gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisa.

H1 : Terdapat hubungan yang bermakna antara frekuensi pemberian eritropoetin terhadap status besi pada pasien gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisa.