

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Landasan Teori

##### 1. Gagal Ginjal Kronik

Gagal ginjal adalah penyakit yang ditandai dengan adanya penurunan fungsi ginjal. Penyakit gagal ginjal dibedakan menjadi gagal ginjal akut dan gagal ginjal kronik. Penyakit gagal ginjal akut biasanya terjadi oleh karena adanya hipoksia prerenal yang berakhir pada iskemia jaringan ginjal sehingga menyebabkan kerusakan pada sel-sel tubulus ginjal dan menghambat atau mengganggu fungsi penyaringan oleh glomerulus atau *glomerulus filtration rate* (GFR) menurun yang bersifat sementara atau *reversible* (Levey *et al.*, 2003).

Berbeda dengan gagal ginjal akut, pada GGK kerusakan struktur ginjal atau penurunan GFR bersifat *irreversibel*. Pengertian gagal ginjal kronik adalah abnormalitas struktur dan fungsi ginjal dengan manifestasi sebagai berikut:

- a. Kerusakan ginjal yang terjadi lebih dari 3 bulan, berupa kelainan struktural atau fungsional, dengan atau tanpa penurunan GFR yang dapat diketahui dari adanya gambaran kelainan histopatologis atau adanya marker kerusakan ginjal, termasuk didalamnya adalah adanya abnormalitas susunan darah atau susunan urin pada test mikroskopis.
- b.  $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  selama 3 bulan dengan atau tanpa kerusakan ginjal (Stevens *et al.*, 2006).

GGK adalah kerusakan ginjal progresif yang berakibat fatal dan ditandai dengan uremia (urea dan limbah nitrogen lainnya yang beredar dalam darah serta komplikasinya jika tidak dilakukan dialisis atau transplantasi ginjal) (Nursalam, 2006).

Tabel 1 Laju Filtrasi Glomerulus dan Stadium GGK

Stadium	Fungsi Ginjal	LFG(ml/menit/1,73m <sup>2</sup> )
1	Kerusakan ginjal dengan LFG normal	≥ 90
2	Penurunan ringan LFG	60-89
3	Penurunan sedang LFG	30-59
4	Penurunan berat LFG	15-29
5	Gagal ginjal	<15

Sumber : (Sudoyo *et al.*, 2009).

GGK stadium awal terjadi penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG) ringan. Kemudian secara perlahan tetapi pasti akan terjadi penurunan fungsi nefron yang progresif, yang ditandai dengan peningkatan kadar urea dan kreatinin serum. Sampai pada LFG sebesar 60% pasien belum merasakan keluhan (asimtomatik), tetapi sudah terjadi peningkatan kadar urea dan kreatinin serum. Sampai pada LFG sebesar 30% pasien memperlihatkan gejala dan tanda uremia yang nyata seperti anemia, peningkatan tekanan darah, gangguan metabolisme fosfor dan kalsium, pruritus, mual, muntah, dan lain sebagainya. Juga terjadi gangguan keseimbangan air seperti hipovolemia, gangguan keseimbangan elektrolit antara lain natrium dan kalium. Pada LFG dibawah 15% akan terjadi gejala dan komplikasi yang lebih serius dan pasien sudah harus menjalani pengganti ginjal antara lain dialisis atau transplantasi ginjal (Sukandar, 2006).

## 2. Anemia Pada Gagal Ginjal Kronik

### a. Definisi Anemia pada GGK

Anemia sering timbul pada awal gagal ginjal kronik sebelum berkembang menjadi gagal ginjal terminal, dimana akan memburuk bersama dengan perjalanan penyakit ginjalnya sendiri. Anemia merupakan salah satu permasalahan penting untuk jutaan orang di Amerika yang menderita GGK stadium 3 sampai 5 (Goodnough, 2002).

Anemia didefinisikan sebagai penurunan massa eritrosit sehingga kadar hemoglobin, kadar hematokrit dan hitung eritrosit tidak dapat memenuhi fungsinya untuk mengangkut oksigen dalam jumlah cukup ke jaringan (Bakta, 2009).

Anemia pada penyakit kronik didefinisikan sebagai *immune driven*, dimana sitokin dan sel-sel retikuloendotelial menginduksi perubahan homeostasis besi, proliferasi sel progenitor eritroid, produksi eritropoietin oleh ginjal, berkurangnya umur eritrosit, yang semuanya berkontribusi pada patogenesis terjadinya anemia pada penyakit kronik (Weiss G, 2005). Anemia pada penyakit kronik adalah bagian dari sindrom stres hematologi yang diinduksi oleh lepasnya berbagai macam sitokin sebagai respon injuri seluler yang disebabkan oleh nyeri, keganasan dan peradangan (Andrews NC, 2004).

Anemia merupakan salah satu komplikasi yang terjadi pada 80-90% pasien GGK. Apabila terjadi kerusakan pada parenkim ginjal akibat GGK, maka akan mengakibatkan penurunan produksi

eritropoietin sehingga tidak terjadi proses pembentukan eritrosit. Jika terjadi penurunan jumlah eritrosit, konsentrasi hemoglobin dan hematokrit, selama volume darah masih dalam batas normal disebut dengan anemia (Sudoyo *et al.*, 2009).

b. Etiologi Anemia pada GGK

Faktor-faktor yang berkaitan dengan anemia pada GGK adalah kehilangan darah, pemendekan masa hidup sel darah merah, defisiensi vitamin, "*uremic milieu*", defisiensi eritropoietin, dan defisiensi besi.

- 1) Kehilangan darah. Pasien pada GGK memiliki risiko kehilangan darah oleh karena terjadinya disfungsi platelet. Penyebab utama kehilangan darah pada pasien GGK adalah dialisis, terutama hemodialisis yang akan menyebabkan defisiensi besi. Pasien hemodialisis dapat kehilangan 3-5 gr besi per tahun. Pada orang normal akan terjadi kehilangan besi 1-2 mg per hari. Sehingga pada pasien hemodialisis akan terjadi 10-20 kali lebih banyak kehilangan besi dibandingkan orang normal (Nurko, 2006).
- 2) Pemendekan masa hidup eritrosit. Masa hidup eritrosit berkurang sekitar sepertiga pasien-pasien hemodialisis (Nurko, 2006).
- 3) Kekurangan vitamin. Kekurangan vitamin sulit untuk ditetapkan sebagai penyebab anemia pada GGK yang bermakna. Kebanyakan penderita dengan GGK sudah minum obat-obatan multivitamin setiap hari, meskipun tidak ada bukti kuat yang menyebutkan bahwa hal ini bermanfaat (Nurko, 2006).

- 4) Lingkungan uremik (uremik milieu). Lingkungan yang uremik atau “ uremik milieu” adalah keadaan yang menerangkan usaha yang berlebihan dari berbagai disfungsi organ pada GGK. Pada penelitian *in vitro*, dilakukan penelitian dengan memasukkan sel kultur pada serum penderita GGK. Hasil yang didapatkan terdapat beberapa kemiripan dengan hasil klinis yang diamati. Sebagai contoh. Serum yang uremik menunjukkan penghambatan pada kultur sumsum tulang primer pada jalur awal eritoid. Pada penelitian *in vivo*, konsep dari lingkungan uremik kemungkinan dapat menerangkan mengapa kadar dan prevalensi anemia berhubungan dengan tingkat keparahan penyakit ginjal. Kadar laju filtrasi glomerulus kurang dari 60 mL/ menit/ 1,73 m<sup>2</sup> berhubungan dengan peningkatan prevalensi anemia. Penderita yang mendapatkan hemodialisis, hematokrit akan meningkat ketika intensitas dialisis dinaikkan, sebagai akibat dari pengurangan uremia atau peningkatan dari fungsi sumsum tulang (Nurko, 2006).
- 5) Defisiensi eritropoietin. Defisiensi eritropoietin merupakan penyebab utama anemia pada pasien GGK. Sel-sel peritubular yang menghasilkan eritropoietin rusak sebagian atau seluruhnya seiring dengan progresivitas penyakit ginjalnya, sehingga produksi eritropoietin tidak serendah sesuai dengan derajat anemianya. Donnelly mengatakan bahwa defisiensi eritropoietin secara relative pada penderita GGK dapat merupakan suatu respon fungsional dari

penurunan laju filtrasi glomerulus. Teori ini mengatakan bahwa eritropoietin diproduksi oleh sel ginjal sendiri kemungkinan tidak hipoksia, jika laju filtrasi glomerulus berkurang terdapat sedikit sodium yang direasorpsi. *Reasorpsi* sodium merupakan suatu pengguna oksigen yang utama di ginjal. Pada situasi ini diperkirakan terdapat kelebihan oksigen secara lokal yang mengakibatkan pengurangan produksi eritropoietin (Donnelly, 2001).

- 6) Defisiensi besi. Homeostasis besi tampaknya terganggu pada GGK. Untuk alasan masih belum diketahui (kemungkinan karena malnutrisi), kadar transferin pada GGK setengah atau sepertiga dari kadar normal, menghilangkan kapasitas sistem transport besi. Situasi ini yang kemudian mengganggu kemampuan untuk mengeluarkan cadangan besi dari makrofag dan hepatosit pada GGK (Nurko, 2006).

c. Kriteria Anemia pada GGK

Bakta mengatakan bahwa parameter yang paling umum digunakan untuk menunjukkan penurunan massa eritrosit adalah kadar hemoglobin, kadar hematokrit dan hitung eritrosit. Umumnya, ketiga parameter tersebut saling berhubungan. Secara fisiologis, kadar normal hemoglobin sangat bervariasi tergantung pada usia, jenis kelamin, kehamilan, dan ketinggian tempat tinggal (Bakta, 2009).

*World Health Organization* (WHO) mendefinisikan anemia sebagai kadar hemoglobin < 13 g/dL pada laki-laki dan pada wanita

paskamenopause dan  $< 12$  g/dL pada wanita premenopause. *The European Best Practice Guidelines* untuk penatalaksanaan anemia pada penderita GJK menyebutkan bahwa kadar batas bawah untuk wanita adalah 11,5 g/dL, laki-laki usia  $< 70$  tahun 13,5 g/dL dan laki-laki diatas 70 tahun 12 g/dL (Nurko,2006).

Di Amerika Serikat, *The National Kidney Foundation's Kidney Dialysis Quality Initiative* (NKF-K/DOQI) merekomendasikan penatalaksanaan anemia pada penderita GJK didapatkan kadar hemoglobin  $< 11$  g/dL (hematokrit  $< 33\%$ ) pada wanita premenopause dan pubertas dan kadar hemoglobin  $< 12$  g/dL (hematokrit  $< 37\%$ ) pada laki-laki dewasa dan wanita paskamenopause (Nurko,2006).

Tabel 2 Kriteria Anemia Menurut WHO

Kelompok	Kriteria anemia (Hb)
Laki-laki dewasa	$< 13$ mg/dl
Wanita dewasa tidak hamil	$< 12$ mg/dl
Wanita hamil	$< 11$ mg/dl

Sumber : (Sudoyo, *et al.*, 2007).

Menurut *The National Kidney Foundation's Kidney Dialysis Quality Initiative* (NKF-K/DOQI) tahun 2006 onset anemia mulai timbul bila laju filtrasi glomerulus  $< 60$  mL/ menit/  $1,73$  m<sup>2</sup>, sementara manifestasinya akan lebih nyata muncul bila laju filtrasi glomerulus  $< 40$  mL/ menit/  $1,73$ m<sup>2</sup>. Hasil *Canadian multicenter study* pada 446 pasien GJK menunjukkan bahwa anemia ditemukan pada  $> 50\%$  pasien dengan laju filtrasi glomerulus  $< 60$  mL/ menit/  $1,73$  m<sup>2</sup> dan meningkat sampai 90% bila laju filtrasi glomerulus  $< 15$  mL/ menit/  $1,73$  m<sup>2</sup> (Levin *et al.*, 2006).

### 3. Indeks Eritrosit

#### a. Definisi Indeks Eritrosit

Indeks eritrosit adalah batasan untuk ukuran dan isi hemoglobin eritrosit. Indeks eritrosit terdiri atas volume atau ukuran eritrosit (MCV : *mean corpuscular volume* atau volume eritrosit rata-rata), berat (MCH : *mean corpuscular hemoglobin* atau hemoglobin eritrosit rata-rata), konsentrasi (MCHC : *mean corpuscular hemoglobin concentration* atau kadar hemoglobin eritrosit rata-rata), dan perbedaan ukuran (RDW: *RBC distribution width* atau luas distribusi eritrosit) (Joice L.K, 2007).

Angka-angka ini telah digunakan secara luas dalam klasifikasi anemia. Kadar hemoglobin atau hematokrit sering dipergunakan untuk menyatakan derajat anemia. Satuan hemoglobin dalam gram per desiliter setara dengan tiga satuan hematokrit dalam angka persentase (Sacher A.R, 2004).

*Mean Corpuscular Volume (MCV)* adalah volume rata-rata sel darah merah. Dengan perhitungan elektronik MCV diukur secara langsung, tetapi MCV dapat dihitung dengan membagi hematokrit dengan hitung sel darah merah yang dinyatakan dalam juta per mikroliter dan dikali 1000. jawabannya dinyatakan dalam femtoliter (fl) per sel darah merah (fl = 10<sup>-15</sup> liter). Rentang normal adalah 80 sampai 100 fl.

$$MCV = \frac{Ht \times 10 \text{ fl}}{\text{jumlah eritrosit (juta)}}$$



***Mean Corpuscular Hemoglobin (MCH)***. Besaran ini dihitung secara otomatis pada penghitung elektronik tetapi juga dapat ditentukan apabila hemoglobin dan hitung sel darah merah diketahui. Besaran ini dinyatakan dalam pikogram dan dapat dihitung dengan membagi jumlah hemoglobin per liter darah dengan jumlah sel darah merah per liter. Rentang normal adalah 26 sampai 32 pikogram (pg = 10<sup>-12</sup> gram, atau mikromikrogram).

$$MCH = \frac{Hb \times 10 \text{ pg}}{\text{jumlah eritrosit (juta)}}$$

***Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (MCHC)*** adalah konsentrasi hemoglobin eritrosit rata-rata (KHER). Besaran ini juga dihitung dengan penghitung elektronik setelah pengukuran hemoglobin dan perhitungan hematokrit. *Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (MCHC)* dapat ditentukan secara manual dengan membagi hemoglobin per desiliter darah dengan hematokrit. Nilai rujukan berkisar dari 32 sampai 36% (Sacher.A.R, 2004).

$$MCHC = \frac{Hb}{Ht} \times 100\%$$

b. Klasifikasi Indeks Eritrosit pada Anemia

Berdasarkan pendekatan morfologi, anemia diklasifikasikan menjadi :

1) Mikrositik

Anemia mikrositik merupakan anemia dengan karakteristik sel darah merah yang kecil (MCV kurang dari 80 fL). Anemia mikrositik biasanya disertai penurunan hemoglobin dalam eritrosit.

Dengan penurunan *MCH* (*mean concentration hemoglobin*) dan *MCV*, akan didapatkan gambaran mikrositik hipokrom pada apusan darah tepi. Penyebab anemia mikrositik hipokrom:

- Berkurangnya Fe: anemia defisiensi Fe, anemia penyakit kronis/anemia inflamasi, defisiensi tembaga.
- Berkurangnya sintesis heme: keracunan logam, anemia sideroblastik kongenital dan didapat.
- Berkurangnya sintesis globin: talasemia dan hemoglobinopati (Schrier SL,2011).

## 2) Normositik

Anemia normositik adalah anemia dengan *MCV* normal (antara 80-100 fL). Keadaan ini dapat disebabkan oleh:

- Anemia pada penyakit ginjal kronik.
- Sindrom anemia kardiorrenal: anemia, gagal jantung, dan penyakit ginjal kronik.
- Anemia hemolitik: Anemia hemolitik karena kelainan intrinsik sel darah merah: Kelainan membran (sferositosis herediter), kelainan enzim (defisiensi G6PD), kelainan hemoglobin (penyakit *sickle cell*).
- Anemia hemolitik karena kelainan ekstrinsik sel darah merah: imun, autoimun (obat, virus, berhubungan dengan kelainan limfoid, idiopatik), alloimun (reaksi transfusi akut dan lambat, anemia hemolitik neonatal), mikroangiopati (purpura

trombositopenia trombotik, sindrom hemolitik uremik), infeksi (malaria), dan zat kimia (bisa ular) (Schrier SL,2011).

Kelainan morfologi darah paling sering ditemukan pada pasien GGK adalah bentuk anemia normositik normokrom (MCHC 32-36%, MCV 78-94%) (Setiyohadi, 2010).

### 3) Makrositik

Anemia makrositik merupakan anemia dengan karakteristik MCV di atas 100 fL. Anemia makrositik dapat disebabkan oleh:

- Peningkatan retikulosit. Peningkatan MCV merupakan karakteristik normal retikulosit. Semua keadaan yang menyebabkan peningkatan retikulosit akan memberikan gambaran peningkatan MCV.
- Metabolisme abnormal asam nukleat pada prekursor sel darah merah (defisiensi folat atau cobalamin, obat-obat yang mengganggu sintesa asam nukleat: zidovudine, hidroksiurea).
- Gangguan maturasi sel darah merah (sindrom mielodisplasia, leukemia akut).
- Penggunaan alkohol
- Penyakit hati
- Hipotiroidism (Schrier SL,2011).

#### 4. Feritin Pada Gagal Ginjal Kronik

##### a. Struktur dan Fungsi Feritin

Feritin serum merupakan ukuran simpanan besi retikuloendotelial yang sangat berguna dan memberikan informasi klinis yang sama dengan pewarnaan besi dalam sumsum tulang. Berkisar antara 20ng/ml – 200ng/ml. Feritin serum mewakili 10 mg simpanan besi. Feritin serum bertambah sesuai umur. Tidak hanya berguna dalam mendiagnosis defisiensi besi, feritin serum dapat digunakan untuk memantau keefektifan pengobatan. Sepanjang dosis harian besi per oral tidak lebih dari 180 mg (3 tablet sulfas ferous ). Feritin serum tidak akan naik sampai anemianya diperbaiki (Waterbury,2001).

Feritin merupakan protein cadangan besi utama yang dijumpai pada jaringan tubuh manusia. Feritin terdiri dari 24 subunit dengan 2 tipe yaitu di hati (L) dan jantung (H), dengan berat molekul 19 dan 21 kDa. Subunit H memiliki peranan yang penting dalam mendetoksifikasi besi secara cepat oleh karena aktifitas feroksidasinya, dimana oksidasi besi menjadi bentuk Fe (III). Sedangkan subunit L memfasilitasi nukleasi besi, mineralisasi dan cadangan besi jangka panjang (Kalantar, 2010).

Feritin merupakan tempat penyimpanan zat besi terbesar dalam tubuh. Fungsi feritin adalah sebagai penyimpanan zat besi terutama di dalam hati, limpa dan sumsum tulang. Zat besi yang berlebihan akan

disimpan dan bila diperlukan dapat dimobilisasi kembali. Hati merupakan tempat penyimpanan feritin terbesar di dalam tubuh dan berperan dalam mobilisasi feritin serum. Pada penyakit hati akut maupun kronik kadar feritin serum meningkat, hal ini disebabkan pengambilan feritin dalam sel hati terganggu dan terdapat pelepasan feritin dari sel hati yang rusak. Pada penyakit keganasan sel darah merah, kadar feritin serum meningkat disebabkan meningkatnya sintesis feritin oleh sel leukemia. Pada keadaan infeksi dan inflamasi terjadi gangguan pelepasan zat besi dari sel retikuloendotelial dan disekresikan ke dalam plasma. Sintesis feritin dipengaruhi oleh konsentrasi cadangan besi intrasel dan berkaitan pula dengan cadangan zat besi intrasel (hemosiderin) (Ford, 2008).

Penentuan kadar feritin serum merupakan metode pilihan untuk mengevaluasi cadangan besi. Nilai kadar feritin normal untuk laki-laki adalah 20-250 ng/ml dan untuk wanita adalah 10-200 ng/ml (Lee,2006).

Meskipun pengukuran dilakukan secara tidak langsung, namun pengukuran feritin lebih diterima pasien karena lebih murah, dan tidak menginvasi jika dibandingkan dengan cara biopsi (Lee, 2006).

b. Feritin pada GGK

Pada penderita anemia akibat peradangan kronis, serum feritin dapat digunakan untuk membedakan pasien yang menderita defisiensi besi. Namun demikian, nilai kisaran normal harus disesuaikan karena pada peradangan kronis kadar serum feritin sedikit meningkat. Situasi yang sama juga terjadi pada pasien hemodialisis, serum feritin kurang dari 50-55 ng/ml menandakan defisiensi besi, sedangkan kadar feritin lebih dari 100 ng/ml menandakan terdapat cadangan besi. Kadar feritin antara 50- 100 ng/ml tidak dapat diartikan dengan pasti. Pada penderita anemia defisiensi besi kadar feritin bisa normal bahkan meningkat (Waterbury, 2001).

Kadar serum feritin tinggi yang ekstrim  $> 2000$  ng/ml menandakan adanya kelebihan besi yang dikenal dengan hemosiderosis. Kebanyakan laporan kasus mengenai kelebihan besi dijumpai sebelum digunakannya ESA (Eritopietin Stimulating Agent), ketika transfusi darah yang digunakan lebih sering dalam mengatasi anemia (Kalantar, 2004).

Peningkatan serum feritin selama inflamasi, infeksi, penyakit hati dan kondisi lain yang tidak berhubungan dengan besi dapat menghalangi kemampuan dalam menilai status besi pada pasien GGK yang berada dalam kondisi tersebut. Feritin serum merupakan penanda adanya malignansi, seperti pada neuroblastoma, *renal cell carcinoma* dan limfoma Hodgkin. Hiperferitinemia juga berhubungan dengan

disfungsi hati. Inflamasi kronik sering terjadi pada pasien GGK dan lebih dari 40-70% pasien GGK dapat mengalami peningkatan kadar CRP. Sehingga kemungkinan keadaan yang sering terjadi pada GGK adalah hiperferitinemia (Senol, *et al.*, 2008).

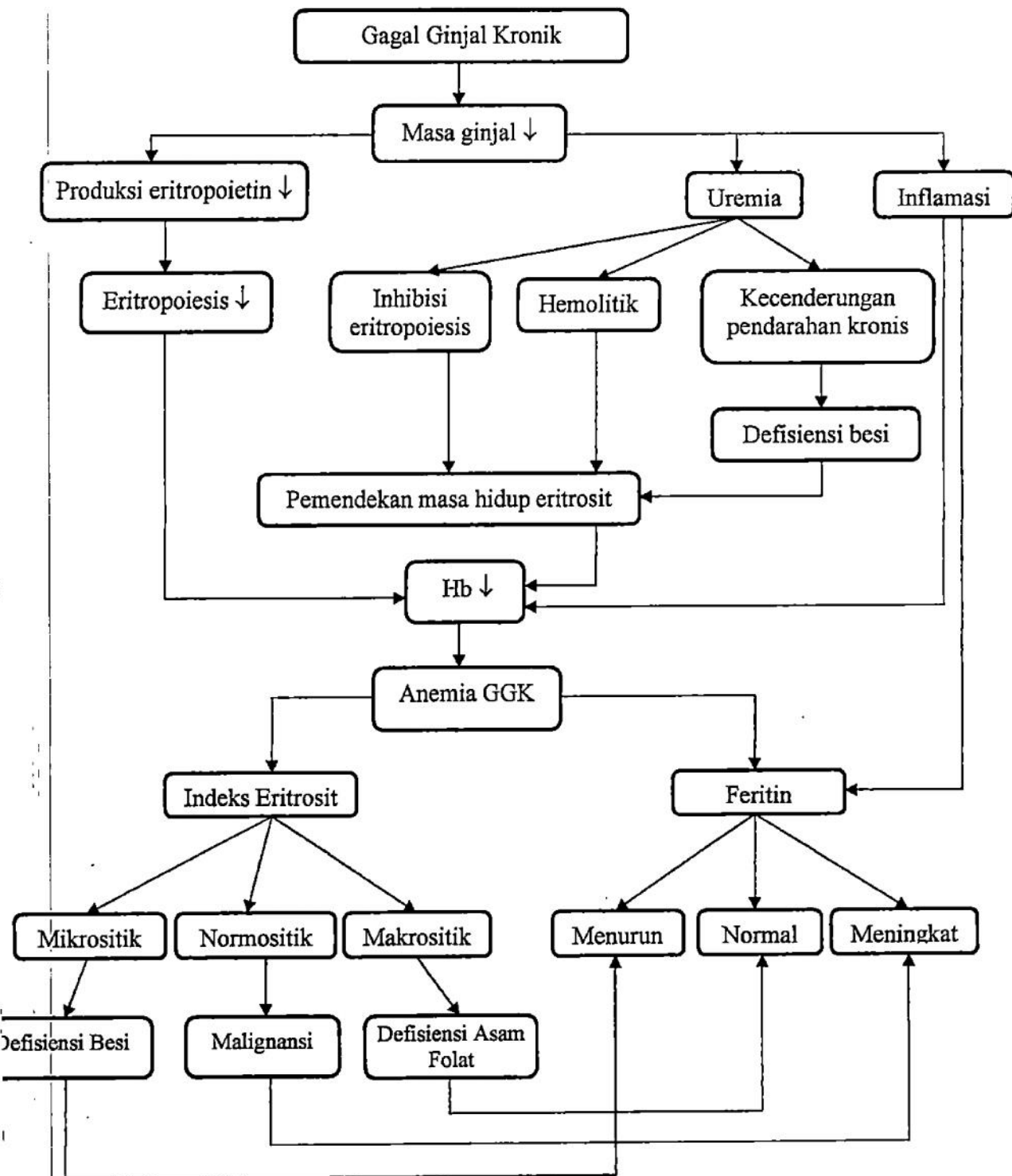
Tabel 3. Keadaan yang berhubungan dengan hiperferitinemia pada pasien GGK

Kondisi	Serum feritin (ng/ml)
Peningkatan Fe (hemosiderosis)	>2000
Inflamasi	200-2000
Infeksi	200-2000
Penyakit hati	200-2000
Malignansi	200-2000

Sumber: (Kalantar, 2006).

Kadar feritin dapat normal atau meningkat pada penyakit hati, sirosis, penyakit hodgkin, leukimia akut, tumor solid (kadang-kadang), demam, peradangan, dan GGK (dialisis) (Waterbury, 2001).

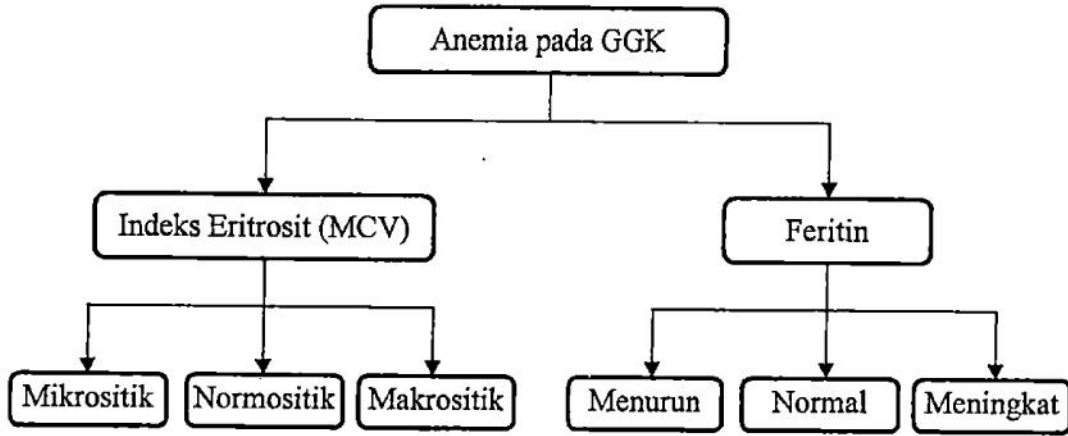
## B. Kerangka Teori



Gambar 1. Kerangka Teori



### C. Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka Konsep