

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Uraian Teori

1. Gagal Ginjal

Gagal ginjal adalah keadaan dimana ginjal tidak mampu lagi untuk mengeluarkan sisa-sisa metabolisme secara normal. Ada beberapa 2 kategori gagal ginjal; gagal ginjal akut dan gagal ginjal kronik. Gagal ginjal akut merupakan kerusakan ginjal yang terjadi secara mendadak sedangkan gagal ginjal kronik adalah kerusakan ginjal yang terjadi dalam waktu yang lama. Dalam hal ini gagal ginjal akut dapat berkembang menjadi gagal ginjal kronik. Adapun penyebab kerusakan ginjal ini seperti; dehidrasi, pemakaian obat nefotoksik dalam waktu yang lama, metabolic disorde, penyakit autoimun, dan penyakit keganasan (Mary Anne, 2013).

a. Gagal Ginjal Akut

Gagal ginjal akut merupakan suatu kondisi ketidakmampuan ginjal untuk mengangkut sampah metabolik tubuh atau ketidakmampuan melaksanakan fungsinya secara normal. Manifestasi berupa anuria (jumlah urin kurang dari 50 ml/hari, oliguria (jumlah urin kurang dari 400 ml/hari) ataupun berupa volume urin normal. Pasien Gagal Ginjal Akut juga mengalami peningkatan kadar nitrogen urea darah (blood urea nitrogen/BUN) dan kreatinin serum serta retensi produk sampah metabolik lain yang normalnya diekskresikan oleh ginjal (Sulistiyowati, 2023)

Gagal ginjal akut terjadi ketika laju filtrasi glomerulus (GFR) turun secara akut dan zat-zat yang biasanya diekskresikan oleh ginjal menumpuk di dalam darah. Gagal ginjal akut dapat disebabkan oleh perfusi ginjal yang tidak adekuat (prerenal), obstruksi intrinsik ginjal (renal), dan obstruksi saluran kemih (post-adrenal). Keadaan prerenal mewakili 50 hingga 65% kasus,

postrenal pada 15%, dan ginjal pada 20 hingga 35% sisanya. Berikut beberapa penyebab terjadinya gagal ginjal akut (Sulistyowati, 2023):

1) Penyakit Prerenal

Fungsi jantung yang tidak memadai, deplesi volume, dan penyumbatan suplai arteri ke ginjal dapat mengganggu perfusi ginjal. Iskemia ginjal kemudian dapat menyebabkan nekrosis tubular akut (ATN).

2) Penyakit Pascarenal

Obstruksi aliran urin menyebabkan tekanan yang baik yang menghambat filtrasi. Pembengkakan kemudian menekan pembuluh darah, menyebabkan iskemia. Gagal ginjal akut hanya terjadi bila fungsi ginjal dan ginjal terhambat, dengan penyebab obstruksi berada di saluran kemih (seperti batu), di dinding saluran kemih (seperti tumor atau penyempitan) atau di luar dinding (seperti kompresi oleh volume).

3) Penyakit Renal Intrinsik

Dikenal juga dengan intrarenal (kerusakan aktual jaringan ginjal). Penyebab gagal ginjal akut intrinsik ginjal adalah penyakit glomerulus, penyakit jaringan tuba, dan obat-obatan atau toksin. Penyebab glomerulus utama gagal ginjal akut adalah glomerulonefritis progresif cepat atau akut, sindrom Goodpasture, vaskulitis, dan glomerulonefritis proliferatif yang terkait dengan penyakit atau infeksi multisistem.

4) Patofisiologi Nekrosis Tubular Akut

Sebagian besar kasus gagal ginjal akut adalah akibat dari NTDs. Ini biasanya terjadi ketika hipoperfusi ginjal, dengan iskemia ginjal, dikaitkan dengan faktor-faktor lain seperti sepsis atau toksin tubulus atau obat-obatan nefrotoksik. NTD terlibat dalam kematian sel tubulus dan kebocoran sel ke dalam lumen, menyebabkan obstruksi tubulus. Hal ini meningkatkan

tekanan tubulus, sehingga mengurangi filtrasi glomerulus. Pembengkakan duktus juga menekan duktus rektal di sekitarnya, yang selanjutnya mengurangi perfusi.

b. Gagal Ginjal Kronis

Gagal ginjal kronik merupakan penurunan fungsi ginjal secara progresif dimana massa ginjal yang masih ada tidak mampu lagi mempertahankan lingkungan internal tubuh yang disebabkan penurunan fungsi ginjal yang bersifat progresif dan irreversible (Susanto, 2021) dimana kemampuan tubuh gagal untuk mempertahankan metabolisme dan keseimbangan cairan dan elektrolit sehingga terjadi uremia (Sulistiyowati, 2023). Hal ini terjadi apabila laju filtrasi glomerular (LFG) kurang dari 50ml/menit. Gejala klinis dari penurunan jumlah nefron fungsional ini sering kali tidak tampak pada pasien sampai jumlah nefron fungsional berkurang sedikitnya 70-75% dibawah normal, maka akan terjadi mekanisme kompensasi yang dilakukan oleh ginjal, dengan menaikkan filtrasi dan reabsorpsi zat yang terlarut. Namun efek mekanisme kompensasi ini justru akan mempercepat kerusakan dari nefron yang tersisa. Mekanisme kompensasi ini menyebabkan hipertrofi struktural dan fungsional nefron tersisa yang diperantai sitokin dan tranforming growth factors β (TGF- β). Peningkatan TGF- β diperantai oleh peningkatan aktivitas sistem renin angiotensi-aldosteron (RAAS), yang akan mengakibatkan peningkatan tekanan glomerulus (Susanto, 2021).

Pasien dengan PGK (Penderita Ginjal Kronis) seringkali tidak mengalami gejala atau tanda, hingga fungsi ginjal tersisa kurang dari 15% (Kusuma, 2019). Ketidakmampuan ginjal mempertahankan keseimbangan internal tubuh karena penurunan fungsi ginjal bertahap diikuti penumpukan sisa metabolisme protein dan ketidakseimbangan cairan elektrolit (Susanto, 2021).

Tahap perkembangan gagal ginjal kronik (Sulistiyowati, 2023)

- 1) Penurunan cadangan ginjal
 - a) Sekitar 40-70% nefron tidak bisa berfungsi
 - b) Laju filtrasi glomerulus 40-50% normal
 - c) UN dan kreatinin serum masih normal
 - d) Pasien asimtomatik
- 2) Insufisiensi ginjal
 - a) 75-80% nefron tidak bisa berfungsi
 - b) Laju filtrasi glomerulus 20-40% normal
 - c) BUN dan kreatinin serum mulai meningkat
 - d) Anemia ringan dan azotemia ringan
 - e) Nokturia dan poliuria
- 3) Gagal ginjal
 - a) Laju filtrasi glomerulus 10-20% normal
 - b) BUN dan kreatinin serum meningkat
 - c) Anemia, azotemia, dan asidosis metabolik
 - d) Berat jenis urine
 - e) Poliuria dan nokturia
 - f) Gejala gagal ginjal
- 4) End-stage renal disease (ESRD)
 - a) Lebih dari 85% nefron tidak berfungsi
 - b) Laju filtrasi glomerulus kurang dari 10% normal
 - c) BUN dan kreatinin tinggi
 - d) Anemia, azotemia dan asidosis metabolik
 - e) Berat jenis urine tetap 0,010
 - f) Oligouria

Adapun tahap Chronic Kidney Disease (CKD) menurut National Kidney Foundation (2002) dan Renal Assosiation (2009) adalah:

1) Tahap I:

Kerusakan ginjal dengan GFR (Glomerulus Filtration Rate) / Laju Filtrasi Glomerulus normal atau meningkat ($>90\text{ml/min/1,73 m}^2$). Fungsi ginjal masih normal tapi telah terjadi abnormalitas patologi dan komposisi dari darah dan urin.

2) Tahap II:

Penurunan GFR ringan yaitu $60\text{-}89\text{ ml/min/1,73 m}^2$ disertai dengan kerusakan ginjal. Fungsi ginjal menurun ringan dan ditemukan abnormalitas patologi dan komposisi dari darah dan urin.

3) Tahap III:

Penurunan GFR sedang yaitu GFR $30\text{-}59\text{ ml/min/1,73 m}^2$. Tahapan ini terbagi lagi menjadi tahapan IIIA (GFR $45\text{-}59$) dan tahapan IIIB (GFR $30\text{-}44$). Pasien mengalami penurunan fungsi ginjal sedang.

4) Tahap IV:

Penurunan GFR berat yaitu $15\text{-}29\text{ ml/menit/1,73 m}^2$, terjadi penurunan fungsi ginjal yang berat.

5) Tahap V:

Gagal ginjal dengan GFR $<15\text{ ml/menit/1,73 m}^2$, terjadi penyakit ginjal tahap akhir (End Stage Renal Disease/ ERSD). Pasien mengalami penurunan fungsi ginjal yang sangat berat dan dilakukan terapi pengganti ginjal secara permanen.

Tanda dan gejala dimulainya penyakit ginjal adalah tidak spesifik. Dengan mengetahui gejala awal dari penyakit ginjal, akan sangat membantu untuk mendapatkan penanganan yang

dibutuhkan dan perkembangan penyakit ginjal dapat dihentikan atau paling tidak bisa diperlambat (Kusuma, 2019).

Berikut ini 10 tanda dan gejala awal mengalami PGK (Kusuma, 2019):

1) Perubahan pada pola buang air kecil .

Gangguan pada ginjal akan berpengaruh pada pola buang air kecil seperti :

- a) Sering terbangun di malam hari untuk buang air kecil
- b) Air seni berbuih dan bergelembung
- c) Lebih sering buang air kecil atau jumlah lebih banyak dari biasanya dan warna air seni lebih jernih
- d) Lebih jarang buang air kecil atau jumlah lebih sedikit dari biasanya dan warna air seni lebih gelap
- e) Air seni berdarah
- f) Merasakan nyeri saat dan kesulitan pada saat buang air kecil

2) Pembengkakan pada setiap bagian tubuh

3) Lebih mudah terasa lelah

4) Gatal dan ruam pada kulit

5) Mual dan muntah

6) Sesak nafas atau nafas tersengal – sengal

7) Pusing dan sulit berkonsentrasi

8) Nyeri pada pinggang bagian bawah

9) Meriang

10) Bau mulut tidak sedap

2. Terapi pengganti ginjal yang umum (Kusuma, 2019) :

a. Hemodialisa

Hemodialisa adalah proses pembersihan darah melalui proses penyaringan darah diluar tubuh menggunakan mesin dialisis (Kusuma, 2019). Hemodialisa (HD) merupakan tindakan untuk menggantikan sebagian fungsi ginjal. Tindakan ini rutin dilakukan

pada penderita Penyakit Gagal Ginjal Kronis (PGK) atau chronic kidney disease (CKD) stadium 5. Hemodialisa adalah suatu usaha untuk memperbaiki kelainan biokimiawi darah yang terjadi akibat terganggunya fungsi ginjal, dilakukan dengan menggunakan mesin hemodialisis. Hemodialisis merupakan salah satu bentuk terapi untuk menggantikan fungsi ginjal yang terganggu. Proses hemodialisis ini digunakan untuk pasien gagal ginjal stadium V atau AKI (Acute Kidney Injury) yang memerlukan terapi penggantian ginjal. Menurut prosedurnya hemodialisis dapat digunakan untuk keadaan akut dan kronik (Susanto, 2021).

Prinsip dari hemodilisa adalah menghilangkan nitrogen dan produk limbah lainnya, mengoreksi elektrolit, air, dari gangguan keseimbangan asam basa oleh karena gagal ginjal melakukan filtrasi. Pada proses ini memerlukan penggunaan membran semipermeable yang memungkinkan air dan zat terlarut dengan berat molekul kurang dari 50.000 molecular weight daltons melalui membran semipermeabel, sedangkan zat terlarut dengan berat molekul besar tidak dapat melaluinya (Susanto, 2021).

Proses dialisa darah terjadi dalam dialiser. Dialiser terdiri dari 3 kompartemen: kompartemen darah, kompartemen cairan pencuci (dialisat), dan membran dialiser (ginjal buatan). Darah dikeluarkan lewat pembuluh darah vena dengan kecepatan aliran tertentu, kemudian masuk ke dalam mesin dengan proses pemompaan (Susanto, 2021).

Proses cuci darah dimulai dari tahap pertama yaitu mesin memompa darah dari tubuh pasien ke dalam dializer, di dalam dializer inilah proses dialisis terjadi, pada dialisi terdapat 2 kompartemen serta sebuah selaput di tengahnya. Mesin digunakan sebagai pencatat dan pengontrol aliran darah, suhu, dan tekanan. Aliran darah akan masuk ke dalam salah satu kompartemen dialiser. Pada kompartemen lainnya akan dialirkan dialisat, yaitu

sebuah cairan yg memiliki komposisi kimia menyerupai cairan tubuh normal (Susanto, 2021).

Kedua kompartemen akan dipisah oleh selaput semipermeabel yang akan mengalir berlawanan arah, zat-zat sampah, zat racun, dan air yg ada dalam darah dapat berpindah melalui selaput semipermeabel menuju dialisat. Itu karena selama penyaringan, terjadi peristiwa difusi (yaitu proses pengeluaran solut dan solvent karena perbedaan konsentrasi dari konsentrasi yang tinggi ke konsentrasi yang rendah) dan ultrafiltrasi (proses perpindahan solvent, terjadi karena adanya perbedaan tekanan hidrostatik, tekanan tabung dialisat lebih rendah dari pada tekanan darah). Ukuran molekul sel-sel dan protein darah lebih besar dari zat sampah dan racun, sehingga tidak menembus selaput semipermeabel. Darah yang telah tersaring menjadi bersih dan dikembalikan ke dalam tubuh penderita. Dialisat yang menjadi kotor karena mengandung zat racun dan sampah, lalu dialirkan keluar ke penampungan dialisat (Susanto, 2021).

Fungsi dari hemodialisis adalah (Kusuma, 2019) :

- 1) Membersihkan kotoran dari darah seperti urea
- 2) Menyeimbangkan elektrolit dalam darah
- 3) Membuang cairan yang berlebihan dari tubuh

Kelebihan Hemodialisa (Kusuma, 2019) :

- 1) Kondisi pasien terpantau dengan baik
- 2) Dapat bertemu dengan pasien hemodialisa lain yang rutin, sehingga dapat berdiskusi ataupun berbagi pengalaman dalam perawatan penyakit

Kekurangan Hemodialisa (Kusuma, 2019) :

- 1) Kadar hemoglobin cenderung lebih rendah
- 2) Pada saat HD terjadi efek samping HD : kram, menggigil, nyeri dada, dll.
- 3) Pasien harus datang ke rumah sakit 2 – 3 kali seminggu

Hemodialisis memakan waktu beberapa jam (4-5 jam) dan dilakukan secara berkala sesuai rekomendasi dokter (Kusuma, 2019).

b. Peritoneal Dialisis (PD)

Peritoneal Dialisi (PD) merupakan jenis dialisis yang menggunakan membran peritoneum (selaput yang melapisi perut dan membungkus organ perut) sebagai penyaring darah, sehingga darah tidak perlu dikeluarkan dari tubuh pasien seperti halnya proses hemodialisis (Kusuma, 2019).

Cara Kerja Peritoneal Dialisis (Kusuma, 2019) :

Proses dialisis peritoneal ini tidak menimbulkan rasa sakit dan hanya membutuhkan waktu singkat, terdiri dari 3 langkah (Kusuma, 2019) :

- 1) Masukkan cairan dialisis ke dalam rongga perut, diikuti sebelumnya membersihkan balutan kateter.
- 2) Cairan dibiarkan dalam rongga perut selama periode waktu tertentu (4–6 jam).
- 3) Keluarkan cairan dari dalam rongga perut dan menutup kembali balutan area kateter.

c. Transplantasi Ginjal

Suatu metode terapi pengganti dengan cara memanfaatkan sebuah ginjal sehat yang berasal dari donor ginjal melalui prosedur pembedahan (Kusuma, 2019).

3. Proses Pembentukan Zat Besi tubuh

Besi merupakan trace element yang sangat dibutuhkan oleh tubuh untuk pembentukan hemoglobin, mioglobin dan berbagai enzim. (Syahrial, 2021). Besi dalam tubuh berikatan dengan protein untuk membawa dan mengikat oksigen (Hb dan mioglobin), protein yang mengkatalisis metabolisme (sitokrom, *Nikotinamide Adenin Dinucleotide Phosphate Hidrogen* (NADPH) oksidase dan

mieloreduktase) dan untuk transpor atau penyimpanan besi (Transferin, laktoferin dan ferritin) (Ganz, 2013).

Zat besi (Fe) merupakan mikro elemen yang essensial bagi tubuh. Zat tersebut terutama diperlukan dalam pembentukan darah yaitu dalam sintesa haemoglobin (Syahrial, 2021). Ada dua bentuk besi dalam tubuh yaitu ferri (Fe^{3+}) dan ferro (Fe^{2+}) sebagai elektron donor maupun elektron akseptor (Restuti dan Susindra, 2016). Bentuk aktif zat besi biasanya terdapat sebagai ferro dan bentuk inaktifnya adalah ferri (bentuk simpanan Fe). Zat besi lebih mudah diserap dari usus halus dalam bentuk ferro dan penyerapan tersebut mempunyai mekanisme autoregulasi yang diatur oleh feritin yang terdapat dalam sel-sel mukosa usus. Dalam mekanisme absorpsi dikenal dua macam zat besi dalam makanan yaitu besi heme dan non heme (Syahrial, 2021).

Zat besi merupakan unsur yang sangat penting untuk membentuk Hemoglobin (Hb). Dalam tubuh, zat besi mempunyai fungsi yang berhubungan dengan pengangkutan, penyimpanan dan pemanfaatan oksigen dan berada dalam bentuk hemoglobin, mioglobin, atau cychrom. Untuk memenuhi kebutuhan pembentukan hemoglobin sebagian besar zat besi yang berasal dari pemecahan sel darah merah akan dimanfaatkan kembali dan kekurangannya harus dipenuhi dan diperoleh melalui makanan. Taraf gizi besi seseorang sangat dipengaruhi oleh jumlah konsumsi makanannya. Bagian yang diserap melalui saluran pencernaan, cadangan besi dalam jaringan, ekskresi dan kebutuhan tubuh (Merryana, 2016).

Absorpsi besi paling banyak terjadi pada *brush border* eritrosit duodenum (Curis, 2013). Proses absorpsi besi dibagi menjadi tiga fase yaitu (Bakta, 2006) :

a. Fase luminal

Proses melepaskan besi dari akanan dengan bantuan asam lambung, sehingga siap diserap oleh duodenum.

b. Fase mukosal

Proses penyerapan dalam mukosa usus yang merupakan proses aktif. Sebelum diserap bentuk Fe^{3+} diubah menjadi Fe^{2+} terlebih dahulu melalui proses oksidasi dan reduksi (Restuti, dan Susindra 2016). Mekanisme yang dapat mengatur penyerapan besi melalui mukosa usus dikenal dengan adanya *mucosal block*.

c. Fase Pasca-Mukosal

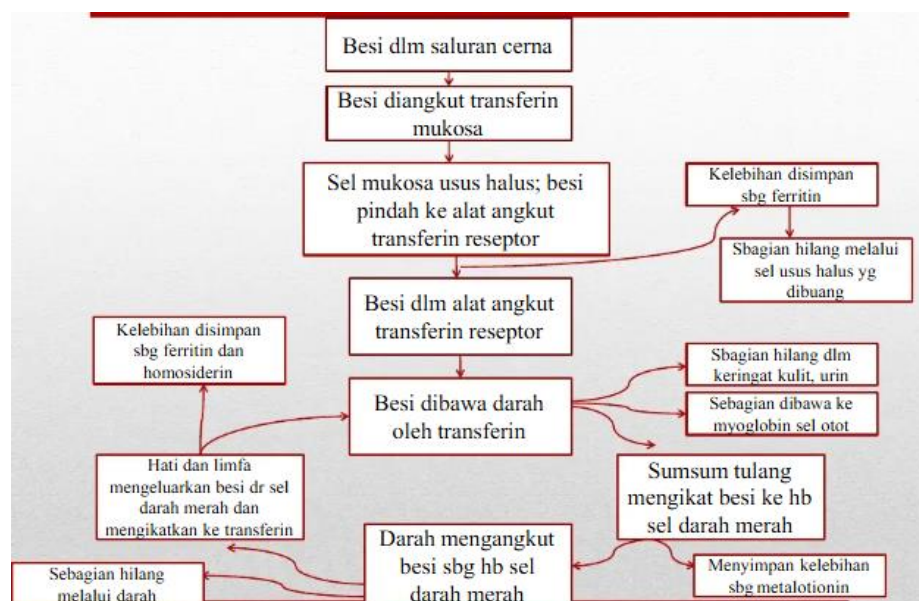
Proses setelah zat besi diserap kedalam sel mukosa usus (enterosit), sebelum masuk dan bersirkulasi dalam darah. Zat besi disimpan sementara dalam bentuk ferritin dalam enterosit. Zat besi keluar ke sirkulasi darah melalui ferroportin (protein transporter). Ferroportin adalah satu-satunya “pintu keluar” bagi zat besi dari sel usus (enterosit) ke dalam aliran darah. Hepsidin, hormon yang diproduksi hati, bisa mengikat ferroportin dan menghancurkannya, sehingga zat besi yang sudah diserap ke dalam sel usus tidak bisa keluar ke darah dan zat besi tersebut tetap tertahan di dalam enterosit.

Hepsidin adalah hormon peptida antimikroba yang disintesis di hati dan berfungsi sebagai regulator utama metabolisme zat besi dalam tubuh. Hepsidin mengatur penyerapan besi di usus dan pelepasan besi dari makrofag dan hepatosit melalui mekanisme pengikatan dengan reseptor ferroportin, yang kemudian menyebabkan degradasi ferroportin dan retensi besi dalam sel. Sintesis hepsidin dipengaruhi oleh status cadangan besi, aktivitas eritropoiesis, dan kondisi inflamasi. Produksi hepsidin meningkat saat terjadi kelebihan besi atau inflamasi dan menurun saat terjadi anemia atau hipoksia. Kelebihan hepsidin berperan penting dalam anemia inflamasi, sedangkan kekurangannya menjadi penyebab utama hemokromatosis hereditas (Purwanto, 2012).

d. Fase korporeal

Fase ini meliputi proses transportasi besi dalam sirkulasi, utilisasi besi oleh sel-sel memerlukan, serta penyimpanan besi (*storage*) oleh tubuh. Besi diserap oleh enterosit (epitel usus), lalu melewati bagian basal epitel usus, memasuki kapiler usus, kemudian dalam darah diikat oleh apotransferin menjadi transferin, yang selanjutnya diangkut dalam plasma darah.

Besi dalam tranferin di plasma darah masuk ke dalam sumsum tulang untuk pembentukan eritrosit dan hemoglobin. Besi yang berlebih akan bergabung dengan protein *apoferritin*, membentuk *ferritin* dan disimpan dalam sistem retikuloendotelial (RE). Besi yang disimpan sebagai ferritin disebut besi cadangan.



Gambar 1. Skema Proses Besi didalam Tubuh

Sumber: Adriani dan Wijatmadi, 2012

Proses penyerapan zat besi menurut Adriani dan Wijatmadi (2012), meliputi tahap-tahap utama sebagai berikut:

- a. Besi yang terdapat dalam bahan pangan, baik dalam bentuk ferri (Fe^{3+}) dan Ferro (Fe^{2+}) mula-mula mengalami proses pencernaan.

- b. Didalam usus, Fe^{3+} larut dalam asam lambung kemudian diikat oleh gastroferin dan direduksi menjadi Fe^{2+} .
- c. Didalam usus, Fe^{2+} dioksidasi menjadi Fe^{3+} , Fe^{2+} selanjutnya berikatan dengan apoferitin yang kemudian ditransformasi menjadi ferritin, membebaskan Fe^{2+} ke dalam plasma darah.
- d. Didalam plasma Fe^{2+} dioksidasi Fe^{3+} dan berikatan dengan transferrin.
- e. Tranferin mengangkut Fe^{2+} ke dalam sumsum tulang untuk bergabung membentuk hemoglobin.

Kandungan besi didalam tubuh wanita sekitar 35 mg/kg BB dan pada laki-laki 50 mg/kg BB. Dimana 70% terdapat didalam hemoglobin dan 25% merupakan besi cadangan berupa feritin dan hemosiderin yang terdapat dalam hati, limpa dan sumsum tulang. Jumlah besi yang dapat disimpan dalam tubuh 0,5-1,5 g pada laki-laki dewasa dan 0,3-1,0 g pada wanita dewasa, selain itu feritin juga berfungsi sebagai tempat penyimpanan besi. Bila semua feritin sudah ditempati, maka besi akan berkumpul didalam hati sebagai hemosiderin. Hemosiderin merupakan kumpulan molekul feritin. Pembuangan besi ke luar tubuh 0,2-1,2 mg/hari, air seni 0,1 mg/hari, dan melalui feses dan menstruasi 0,5-1,4 mg/hari (Merryana, 2016).

Besi yang ada dalam tubuh berasal dari 3 sumber yaitu besi yang diperoleh dari perusakan sel-sel darah merah (hemolisis), besi yang diambil dari penyimpanan dalam tubuh, dan besi yang diserap dari saluran pencernaan. Dari ketiga sumber tersebut pada manusia yang normal kira-kira 20-25 mg besi perhari berasal dari hemolisis dan sekitar 1 mg berasal dari jumlah terbatas. Dalam keadaan normal diperkirakan seorang dewasa menyerap dan mengeluarkan besi dalam jumlah terbatas sekitar 0,5-2,2 mg perhari. Sebagian penyerapan terjadi didalam duodenum, tetapi dalam jumlah terbatas pada jejunum dan ileum (Merryana, 2016).

Zat besi menjadi suatu komponen utama penyusun hemoglobin (Hb). Hemoglobin merupakan suatu molekul kompleks yang memiliki fungsi utama untuk mengangkut oksigen, yang secara khas terdapat pada eritrosit. Pada kondisi normal, zat besi bisa cukup didapatkan dari makanan. Biasanya, pasien PGK yang status besinya berkurang, bukan hanya karena penurunan selera makan, melainkan juga karena adanya restriksi asupan makanan yang dianjurkan kepada mereka (Zadeh, dkk., 2015).

Dalam konteks penyakit ginjal terdapat dua jenis defisiensi besi yang bisa terjadi, yaitu defisiensi besi absolut dan fungsional (Gafer Gvili, 2019). Defisiensi besi absolut atau mutlak terjadi ketika tubuh tidak memiliki cukup cadangan besi. Salah satu penyebabnya ialah penurunan asupan zat besi dari makanan karena pasien dengan gagal ginjal sering mengalami penurunan nafsu makan atau mungkin membatasi konsumsi makanan tertentu. Selain itu, proses hemodialisis juga dapat menyebabkan kehilangan besi karena saat prosedur tersebut zat besi bisa larut dalam darah dialisis dan terbuang bersama cairan dialisis. Kehilangan darah akibat komplikasi seperti pendarahan saluran cerna juga dapat memperburuk defisiensi besi (McMurray, 2012). Dilakukan suatu studi dimana didapatkan bahwa pasien dengan gagal ginjal yang sedang menjalani hemodialisis di-estimasi akan kehilangan 1 – 3 gram zat besi per tahun (Babitt dan Lin 2012).

4. Pemeriksaan Penunjang

a. Hemoglobin

Besi merupakan bagian dari molekul hemoglobin, dengan berkurangnya zat besi maka sintesa hemoglobin akan berkurang dan mengakibatkan kadar hemoglobi akan turun. Hemoglobin merupakan metaloprotein (protein yang mengandung zat besi) didalam sel merah yang berfungsi sebagai pengangkut oksigen dari paru-paru ke seluruh tubuh, dan pengangkut CO₂ ke paru-paru untuk dihembuskan melalui pernapasan (Dalle, 2019).

Hemoglobin terbentuk didalam darah karena adanya komponen penting yang berperan seperti besi (Fe) dimana jika pada tahapan eritropoises kekurangan zat ini akan mengganggu pada pembelahan sel dan eritrosit akan berukuran kecil serta kadar hemolobin akan rendah (Riswanto, 2013).

Hemoglobin memiliki beberapa jenis yaitu Hemoglobin A atau biasanya disebut HbA, Hemoglobin F atau HbF dan Hemoglobin E atau HbE. HbA adalah hemoglobin yang dijumpai pada orang dewasa dimana perkiraan kadar dari HbA ini bisa mencapai 98%. HbF adalah hemoglobin yang dapat dijumpai pada janin dan bayi baru lahir dimana perkiraan kadar dari HbF ini bisa mencapai 60-80%, sedangkan HbE adalah hemoglobin yang dapat ditemukan pada embrio. Hemoglobin dalam darah memiliki beberapa derivat atau turunan antara lain Methemoglobin, Oksihemoglobin, Karboksihemoglobin (Dosen TLM, 2020).

Berdasarkan jurnal Akhdiyat (2019) rentangan kadar hemoglobin pasien penderita gagal ginjal kronik berkisar antara 3 – 12 g/dL. Sedangkan, kadar hemoglobin orang normal berkisar antara 14 – 18 g/dL. Hal itu berarti kadar hemoglobin pasien penderita gagal ginjal berada di bawah kadar normal. Kadar hemoglobin pasien penderita gagal ginjal berada di bawah kadar normal. Penurunan kadar hemoglobin pada penderita gagal ginjal kronik tersebut disebabkan oleh banyak faktor, seperti defisiensi hormon eritropoeitin, defisiensi besi, berkurangnya masa hidup sel darah merah, hiperparatiroidisme berat, inflamasi akut atau kronik, infeksi, toksisitas aluminium, defisiensi asam folat dan hipotirioidisme. Akan tetapi, penyebab utama terjadinya penurunan kadar hemoglobin tersebut adalah defisiensi hormon eritropoeitin (Akhdiyat, 2019).

Hormon eritropoeitin ini diproduksi oleh sel kortikal interstisial di sekitar tubulus proksimal (peritubular) ginjal. Kerusakan ginjal

yang kronik menyebabkan kerja ginjal kurang optimal terutama dalam memproduksi hormon eritropoeitin. Berkurangnya volume hormon tersebut dalam tubuh menyebabkan terganggunya pembentukan sel darah merah, yang secara langsung menyebabkan penurunan kadar hemoglobin dalam darah (Akhdiyat, 2019).

Tinggi rendahnya penurunan kadar hemoglobin pada penderita gagal ginjal ditentukan oleh tingkat kerusakan ginjalnya, dan tidak lepas pula dari aktivitas yang dilakukannya. Semakin tinggi tingkat kerusakan ginjal seseorang, atau semakin berat aktivitas yang dilakukan oleh seorang penderita gagal ginjal, maka semakin tinggi pula penurunan kadar hemoglobin dalam darahnya (Akhdiyat, 2019).

b. Ferritin

Feritin adalah protein penyimpan Fe dalam jaringan yang melibatkan proses pengambilan, pengumpulan dan melepaskan dalam sel. Feritin berguna untuk melindungi sel dari efek toksik. Pengukuran feritin berguna untuk mendiagnosis anemia defisiensi Fe, menentukan diagnosis banding anemia, memonitor terapi Fe dan menentukan kelebihan Fe. Kadar Feritin serum yang rendah menandakan bahwa terjadi kekurangan zat besi (Prasetyorini, 2024).

Pemeriksaan kadar Feritin pada pasien penyakit ginjal kronik untuk memprediksi penyimpanan besi dan respon pembentukan sel darah merah (eritropoesis). Feritin bukan sebagai transpor Fe tetapi Feritin hanya sebagai tempat penyimpanan zat besi di dalam jaringan. Jumlah Feritin dalam sirkulasi menggambarkan bagaimana penyimpanan Fe dalam tubuh seseorang dan peningkatan kadar Feritin ini dapat menggambarkan terjadinya proses inflamasi dalam tubuh seperti misalnya pada sindrom metabolisme (Prasetyorini, 2024).

c. Zat Besi Serum

Zat Besi Serum (Serum Iron) pengukur konsentrasi besi yang terikat pada transferin dan bersikulasi di dalam darah. Ion besi di dalam tubuh berperan penting dalam pembentukan sel darah merah yang berfungsi untuk mengangkut oksigen dan zat-zat makanan ke seluruh tubuh, serta membantu proses metabolisme tubuh dalam menghasilkan energi (Dalle, 2019).

Serum iron adalah jumlah besi dalam darah yang diangkut oleh protein ketubuh. Uji laboratorium ini dilakukan pada saat kecurigaan terhadap kekurangan zat besi, yang dapat menyebabkan anemia dan masalah lainnya. Enam puluh lima persen dari besi dalam tubuh terikat dalam molekul hemoglobin dalam sel darah merah. Sekitar 4% terikat dalam molekul myoglobin. Sekitar 30% dari besi dalam tubuh disimpan sebagai ferritin atau hemosiderin di limpa, susum tulang dan hati. Sejumlah kecil zat besi dapat ditemukan dalam molekul lain dalam sel-sel di seluruh tubuh. Normalnya serum iron didalam tubuh adalah 70-200 $\mu\text{g/dL}$. Jika serum iron didapatkan hasilnya $<70 \mu\text{g/dl}$ maka hasilnya mengalami penurunan (Kurniawan, 2012).

d. ***Unsaturated Iron Binding Capacity (UIBC)***

Unsaturated Iron Binding Capacity (UIBC) adalah sebagian dari TIBC yang belum terikat besi. UIBC mengukur jumlah besi (dalam $\mu\text{g/dL}$) yang masih dapat diikat oleh protein transport besi, terutama transferrin, dalam sampel serum pasien (Smith, dkk., 2019). UIBC Tinggi menunjukkan banyaknya situs pengikatan transferrin yang kosong, umum pada anemia defisiensi besi, karena tubuh meningkatkan produksi transferrin untuk mengoptimalkan penyerapan besi. Sedangkan UIBC rendah menandakan lebih banyak situs pengikatan yang terisi besi. Bisa terjadi pada kondisi overload besi (misalnya hemokromatosis),

atau pada peradangan kronis di mana produksi transferrin menurun. (Smith, dkk., 2019). Nilai normal UIBC 200-300 µg/dL.

e. *Total Iron Binding Capacity* (TIBC)

Pemeriksaan TIBC digunakan untuk mengukur jumlah total besi yang dapat terikat oleh protein (Prasetyorini, 2024). Peningkatan Total kapasitas zat besi (TIBC) adalah ukuran kemampuan plasma untuk membawa besi dan mewakili konsentrasi maksimum zat besi yang dapat diikat oleh transferin plasma (Syahrial, 2021). Transferin adalah protein yang terbentuk didalam hati yang berfungsi sebagai pembawa besi ke sumsum tulang untuk sintesis hemoglobin atau digunakan oleh sel tubuh (Pagana, 2010). *Total Iron Binding Capacity* adalah pemeriksaan laboratorium untuk mengukur kapasitas darah transferrin untuk mengikat besi. Prinsip pemeriksaan ini adalah dengan menghitung jumlah maksimum besi yang bisa dibawa oleh darah, sehingga secara tidak langsung akan menggambarkan nilai transferrin. *Total Iron Binding Capacity* lebih dipilih karena biayanya lebih murah daripada pemeriksaan langsung transferrin. Nilai normal TIBC adalah 250–450 ng/dL (Sofiantin, 2021).

Dalam Studi pengikatan zat besi penting untuk diagnosis kekurangan zat besi dan kondisi kelebihan zat besi. Dalam kondisi kekurangan zat besi, kandungan transferin relatif dibandingkan dengan kandungan zat besi meningkat, dan dengan demikian nilai TIBC tinggi. Hal sebaliknya terjadi pada kondisi tubuh yang kelebihan zat besi, jumlah transferin bebas dalam darah menurun, dan akibatnya nilai TIBC rendah. Kapasitas pengikatan zat besi juga menurun pada penyakit hati, seperti sirosis karena transferin disintesis oleh hati. Kadar TIBC mungkin rendah pada anemia multifactorial kasus seperti itu, informasi tambahan mengenai komponen kekurangan zat besi dapat diperoleh melalui penghitungan zat besi atau saturasi transferin (Sofiantin, 2021).

Kadar *Total Iron Binding Capacity* (TIBC) pada pasien gagal ginjal kronis penting dilakukan untuk mengetahui besar perbedaan kadar *Total Iron Binding Capacity* (TIBC) pada pasien gagal ginjal kronis. Penurunan kadar TIBC terjadi karena jumlah cadangan besi (ferritin) cukup, tetapi tidak cukup tersedia di dalam peredaran darah (serum iron). Menurut data *iron disorders institute*, TIBC cenderung meningkat saat cadangan besi menurun. Sebaliknya TIBC menurun saat cadangan besi meningkat. Hal lain yang dapat menyebabkan penurunan kadar TIBC pada pasien gagal ginjal kronis yaitu inflamasi, proteinuria, dan malnutrisi (Prasetyorini, 2024).

5. *Beckman Coulter AU 480 Chemistry Analyzer*

Beckman Coulter AU480 Chemistry Analyzer adalah alat otomatisasi laboratorium klinik yang digunakan untuk menganalisis berbagai parameter kimia klinik dalam sampel biologis (seperti darah dan urin). Alat ini umum digunakan untuk pengujian fungsi hati, ginjal, elektrolit, glukosa, lipid, dan lain-lain (User's Guide, 2013).

a. Jumlah Parameter yang Bisa Digunakan (User's Guide, 2013) :

Total slot reagen :

- 1) 80 posisi reagen (termasuk posisi untuk reagen mono dan dua komponen).
- 2) Reagen bisa diatur secara fleksibel untuk parameter single atau multiple (misalnya enzim dan substrat terpisah).
- 3) Reagen bisa didinginkan otomatis di tray (sekitar 4–12°C).

b. Jumlah parameter uji (test menu) (User's Guide, 2013) :

Jumlah uji 120–130 parameter berbeda yang dapat diprogram ke dalam sistem, tergantung konfigurasi dan metode yang digunakan.

c. Sampel uji (User's Guide, 2013) :

Bisa memproses 400 tes/jam (hingga 800 tes/jam dengan elektrolit ISE module).

d. Jenis Parameter yang Umum Diukur (User's Guide, 2013) :

- 1) Kimia klinik rutin : Glukosa, Urea, Kreatinin, AST, ALT, ALP, GGT, Albumin, Total Protein, Bilirubin, dll.
- 2) Elektrolit (dengan modul ISE) : Natrium, Kalium, Klorida, Kalsium.
- 3) Lipid panel : Kolesterol, HDL, LDL, Trigliserida.
- 4) Parameter spesifik lainnya : Besi, TIBC, UIBC, Magnesium, Fosfat, dll.

e. Metode fotometri (User's Guide, 2013) :

- 1) *End-point method* : Mengukur absorbansi pada akhir reaksi.
- 2) *Kinetic method* : Mengukur kecepatan perubahan absorbansi selama reaksi berlangsung.
- 3) *Bichromatic reading* : Menggunakan dua panjang gelombang untuk meningkatkan akurasi.
- 4) *Blank correction* : Koreksi background absorbansi.

f. Photodetector : *Silicon photodiode array*

g. Prinsip : AU480 bekerja berdasarkan prinsip fotometri, yaitu pengukuran intensitas cahaya yang diserap oleh senyawa berwarna dalam sampel. Reaksi kimia antara reagen dan analit menghasilkan senyawa berwarna dan intensitas warna yang terbentuk sebanding dengan konsentrasi analit yang dianalisis. (User's Guide, 2013).

h. Prosedur Kerja (User's Guide, 2013)

- 1) Persiapan
 - a) Reagen : Pastikan semua reagen terpasang sesuai tempatnya dalam tray dan dalam kondisi baik.
 - b) Sampel : Sampel (biasanya serum atau plasma) dimasukkan ke dalam cup atau tube pada tray sampel.

- c) Kalibrasi dan kontrol kualitas dilakukan sebelum pengujian rutin.
- 2) Pengoperasian
 - a) Pemilihan metode : Operator memilih metode uji sesuai parameter yang akan diperiksa melalui perangkat lunak.
 - b) Aspirasi dan dispensi :
 - (1) Alat mengaspirasi volume reagen dan sampel yang sesuai.
 - (2) Campuran dimasukkan ke dalam cuvette reaksi.
 - c) Inkubasi : Sampel dan reagen dicampur dan diinkubasi pada suhu tertentu.
 - d) Pengukuran absorbansi :
 - (1) Cuvette melewati sinar cahaya dari lampu tungsten atau xenon.
 - (2) Detektor mengukur absorbansi pada panjang gelombang tertentu.
 - e) Perhitungan hasil : Konsentrasi dihitung berdasarkan kurva kalibrasi.
 - f) Hasil ditampilkan dan dicetak atau dikirim ke LIS (*Laboratory Information System*).
- 3) Pascaproses
 - a) Cuvette dicuci secara otomatis.
 - b) Sisa sampel dan reagen dibuang ke wadah limbah.
- i. Kelebihan AU480 (User's Guide, 2013)
 - 1) Kapasitas tinggi: 400–800 tes/jam.
 - 2) Multi-parametrik: Bisa mengukur banyak parameter sekaligus.
 - 3) Otomatisasi tinggi: Minim intervensi manual.
 - 4) Kompatibel dengan LIS.

6. Pemeriksaan Iron (Fe/SI) (User's Guide, 2013)

a. Prinsip :

Metode kolorimetrik berdasarkan reaksi Ferene. Ferene sebagai *chromogenic reagent* yaitu zat yang bereaksi dengan ion logam (biasanya Fe^{2+} atau Fe^{3+}) membentuk kompleks berwarna. Kompleks ini lalu diukur dengan fotometri (mengukur absorbansi cahaya).

- 1) Besi dalam serum biasanya terikat pada transferrin sebagai Fe^{3+} .
- 2) Dalam reaksi, besi dilepaskan dari transferrin menggunakan asam (misalnya HCl) dan direduksi menjadi Fe^{2+} oleh reduktan (misalnya asam askorbat).
- 3) Fe^{2+} kemudian bereaksi dengan kromogen seperti ferene, membentuk kompleks berwarna biru (ferene).
- 4) Intensitas warna diukur secara fotometrik pada panjang gelombang tertentu dan sebanding dengan konsentrasi Fe dalam sampel.

$\text{Fe}^{2+} + \text{Ferene} \rightarrow \text{Kompleks berwarna}$

7. Prinsip Kerja Pemeriksaan UIBC (*Unsaturated Iron Binding Capacity*) (User's Guide, 2013)

a. Prinsip Umum : UIBC dihitung secara tidak langsung, berdasarkan pengikatan besi oleh transferrin.

b. Prinsip Reaksinya (Metode Kolorimetrik Tidak Langsung)

- 1) Pada pemeriksaan UIBC, jumlah besi berlebih (Fe^{2+}) ditambahkan ke serum.
- 2) Besi ini akan mengisi semua tempat kosong pada transferrin.
- 3) Besi sisa yang tidak terikat (yang tidak bisa masuk ke transferrin karena sudah penuh) akan direaksikan dengan reagen kromogenik (ferene).

- 4) Dengan mengukur besi sisa ini, alat bisa menghitung berapa banyak tempat kosong yang awalnya tersedia di transferrin.
- 5) Akhirnya, UIBC dihitung dari selisih antara besi yang ditambahkan dan besi yang tersisa.

Rumus Perhitungan:

UIBC = Jumlah Fe (Fe^{2+}) ditambahkan – Fe (Fe^{2+}) yang tidak terikat (terukur oleh kolorimetri)

8. Pemeriksaan TIBC (*Total Iron Binding Capacity*) (User's Guide, 2013)

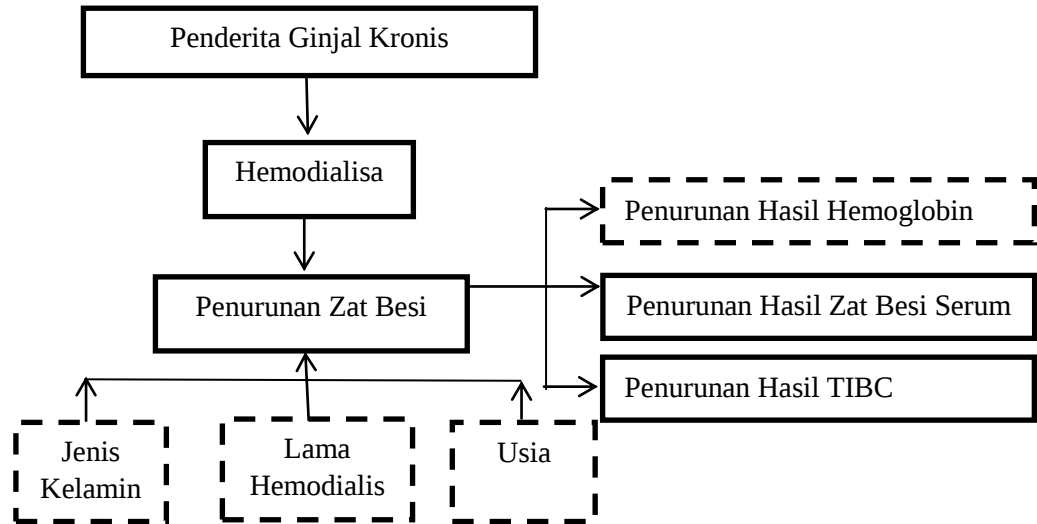
Alat *Beckman Coulter AU 480 Chemistry Analyzer* pemeriksaan TIBC tidak langsung diukur secara fotometri, melainkan dihitung (kalkulasi) berdasarkan hasil pengukuran:

- a. Fe (serum Iron) atau zat besi serum: besi yang benar-benar terikat di transferrin.
- b. IBC (*Iron Binding Capacity*): kapasitas transferrin yang tersedia untuk mengikat lebih banyak besi.

TIBC = Serum Iron + UIBC.

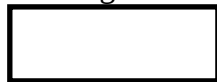
TIBC mencakup total kemampuan transferrin untuk mengikat besi, baik yang sudah terikat (Fe) maupun yang belum (IBC). Secara teknik, lebih akurat dan lebih efisien untuk mengukur besi dan sisa kapasitas pengikatan (IBC), lalu menjumlahkan keduanya untuk mendapatkan total kapasitas (TIBC). Proses ini juga menghemat reagen, waktu, dan menjaga kestabilan analisa di alat (User's Guide, 2013).

B. Kerangka Teori



Gambar 2. Kerangka Teori

Keterangan :

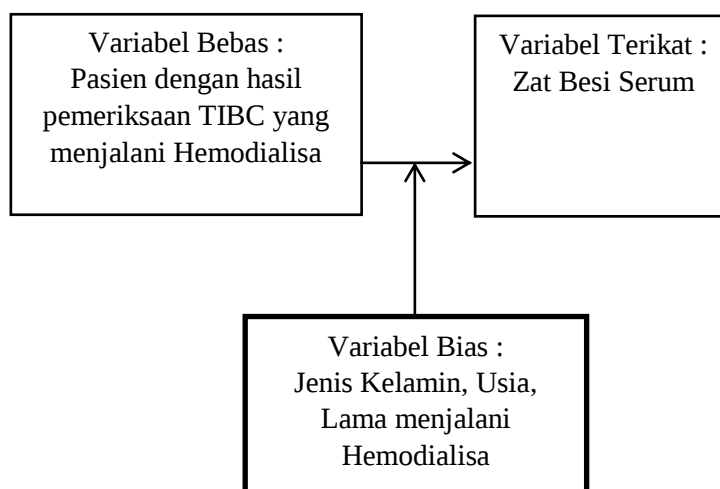


: Yang diteliti



: Yang tidak diteliti

C. Hubungan antar Variabel



Gambar 3. Hubungan antar Variabel

D. Hipotesis

Ada hubungan antara hasil pemeriksaan *Total Iron Binding Capacity* (TIBC) dengan zat besi pada Penderita Ginjal Kronis yang melakukan hemodialisa.