

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. Gagal Ginjal Kronis

a. Definisi

Ginjal memiliki peranan penting dalam menjaga keseimbangan metabolisme. Ginjal bertugas menyaring darah, mengambil kembali air dengan selektif, serta mengeluarkan limbah metabolisme melalui urin untuk mengatur kadar cairan dalam tubuh, elektrolit, dan keseimbangan asam serta basa (Nurjanah *et al.*, 2023).

Gagal ginjal kronis (GGK) merupakan penyakit tidak menular yang kini menjadi masalah kesehatan utama karena jumlah kasusnya terus meningkat dan menimbulkan dampak besar terhadap mortalitas serta kondisi sosial ekonomi pasien. Mahalnya biaya terapi dan perawatan jangka panjang menjadikan GGK sebagai beban kesehatan masyarakat yang cukup serius. GGK sendiri menggambarkan kondisi ketika fungsi ginjal berkurang secara perlahan akibat kerusakan parenkim ginjal yang berlangsung lama dan tidak dapat pulih kembali. Diagnosis GGK ditegakkan apabila terdapat gangguan struktur atau fungsi ginjal yang menetap lebih dari tiga bulan, yang dapat terlihat dari penurunan laju filtrasi glomerulus atau *glomerulus filtration rate* (GFR) hingga di bawah 60 ml/menit/1,73 m², baik disertai kelainan ginjal maupun tanpa temuan struktural. Kerusakan fungsi ini bersifat progresif,

dan apabila GFR menurun hingga kurang dari 15 ml/menit/1,73 m², pasien memasuki fase penyakit ginjal tahap akhir (*End-Stage Renal Disease/ESRD*). Pada tahap ini, pasien membutuhkan terapi pengganti ginjal seperti dialisis atau transplantasi untuk mempertahankan fungsi tubuh.

b. Fungsi

Ginjal memiliki sejumlah peran penting, salah satunya adalah menjaga keseimbangan cairan, elektrolit, dan pH dalam tubuh. Organ ini mampu memfiltrasi sekitar $\pm 120\text{--}180$ liter filtrat per hari dan menghasilkan sekitar 1-2 liter urin. Nefron, yang merupakan unit paling kecil dalam ginjal, berfungsi untuk memfilter darah. Struktur nefron terdiri dari beberapa bagian, seperti glomerulus, saluran pengumpul, saluran berliku dekat, dan saluran berliku jauh (Siregar, 2020). Glomerulus bertindak sebagai penyaring yang menghalangi keluarnya sel darah dan molekul besar seperti glukosa dan protein, berfungsi sebagai alat untuk memisahkan cairan dan limbah yang perlu dikeluarkan. Darah mengalir ke dalam tubulus lewat glomerulus. Di sini, berlangsung proses reabsorpsi, di mana tubuh menyerap kembali mineral dan zat berharga dari filtrat, sementara komponen yang tidak diperlukan dibuang dalam bentuk urin. Selain itu, ginjal juga melaksanakan fungsi tambahan lainnya, seperti:

- 1) Salah satu tugas ginjal adalah memproduksi enzim renin, yang berkontribusi dalam pengaturan tekanan darah dan

mempertahankan kadar garam dalam tubuh tetap stabil.

- 2) Ginjal menghasilkan hormon eritropoietin yang berfungsi mendorong produksi sel darah merah oleh sumsum tulang.
- 3) Ginjal berperan dalam pembentukan vitamin D aktif, yang berkontribusi dalam menyediakan kalsium untuk kesehatan tulang (Siregar, 2020).

c. Patofisiologi

Patofisiologi penyakit ginjal kronis pada awalnya bergantung pada penyebab utama penyakit, tetapi mekanisme perkembangan selanjutnya serupa. Penyakit ini menyebabkan penurunan jumlah jaringan ginjal. Untuk mengkompensasi kerusakan ini, nefron yang masih ada mengalami pembesaran struktur dan fungsi, yang dipicu oleh molekul vasoaktif seperti sitokin dan faktor pertumbuhan. Akibatnya, terjadi peningkatan filtrasi glomerulus dan tekanan serta aliran darah di kapiler ginjal. Meskipun adaptasi ini berlangsung dalam waktu singkat, pada akhirnya nefron yang tersisa mengalami proses sklerosis yang mengarah pada penurunan fungsi nefron secara progresif, bahkan setelah penyakit utama sudah tidak aktif lagi (Suswitra, 2009).

d. Etiologi

Keadaan yang lain dapat menyebabkan kerusakan ginjal diantaranya adalah, penyakit peradangan seperti glomerulonephritis, penyakit ginjal polikistik, malformasi saat perkembangan janin dalam rahim ibu, lupus, obstruksi akibat batu ginjal, tumor atau pembesaran

kelenjar prostat, dan infeksi saluran kemih yang berulang (Wilson, 2005). Penyakit yang dapat menyebabkan gagal ginjal kronik yaitu :

1) Diabetes Melitus

Diabetes melitus salah satu penyakit tidak menular yang memiliki jumlah penderita yang terus meningkat setiap tahunnya. Penyakit ini juga merupakan salah satu penyebab kerusakan pada ginjal dikarenakan nefropati diabetik yang tidak terkontrol dan merupakan salah satu penyebab banyaknya kematian pada penderita DM (Saputra *et al.*, 2023). Diabetes memiliki 3 tipe yaitu diabetes tipe 1, diabetes tipe 2 dan diabetes gestasional (Ramatillah, 2021). Terdapat dua faktor risiko yang menyebabkan DM yaitu faktor yang tidak dapat dimodifikasi dan faktor yang dapat dimodifikasi. Faktor yang tidak dapat dimodifikasi yaitu umur, jenis kelamin, dan faktor keturunan. Pada usia ≥ 45 tahun, faktor risiko dari DM akan sering muncul (Harun *et al.*, 2023).

2) Hipertensi

Hipertensi merupakan penyakit tekanan darah yang melebihi batas normal, dikatakan tidak normal apabila nilai sistolik melebihi 12 mmHg dan diastolik melebihi 80 mmHg. Nilai normal tekanan darah manusia yaitu tidak lebih dari 140 per 90 mmHg jika diantara angka itu dapat dikatakan pra hipertensi (Gultom dan Sudaryo, 2023). Hipertensi sendiri merupakan salah satu penyebab dari gagal ginjal dikarenakan aliran darah menuju

ginjal menjadi kurang, jika tidak disadari maka akan mengakibatkan kerusakan pada ginjal. Penyebab hipertensi ada 2 yaitu dapat dikontrol dan tidak dapat dikontrol. Penyebab hipertensi yang dapat dikontrol yaitu alkohol, merokok, DM, kurangnya berolahraga. Sedangkan penyebab hipertensi yang tidak dapat dikontrol yaitu usia, jenis kelamin dan faktor keturunan.

3) Hiperkolesterolemia

Hiperkolesterolemia atau hiperlipidemia merupakan gangguan terhadap lemak didalam tubuh dikarenakan peningkatan pada lipid plasma termasuk trigliserida, kolesterol, ester kolesterol, fosfolipid atau lipoprotein (Ramatillah, 2021). Hiperkolesterolemia merupakan penyebab dari gagal ginjal kronik, terjadinya peningkatan trigliserida dan rendahnya kolesterol serta berubahnya komposisi lipoprotein yang disebabkan oleh tertundanya katabolisme tanpa perbedaan dalam laju produksi. Selain penyakit diatas menurut Hadrianti (2021) kondisi klinis yang terjadi pada penderita gagal ginjal kronis begitu banyak. Penurunan fungsi ginjal secara prsogresif merupakan respons yang terjadi akibat penyakit gagal ginjal kronis. Etiologi klinis yang terjadi pada penderita gagal ginjal kronis yang disebabkan penyakit dari ginjal antara lain sebagai berikut :

- 1) Penyakit glomerulonephritis.
- 2) Infeksi kuman : *pyelonephritis*, ureteritis.
- 3) Nefrolitiasis.
- 4) Kista pada ginjal/*polycystis kidney*.
- 5) Trauma pada ginjal.
- 6) Keganasan pada ginjal.
- 7) Obstruksi: batu, tumor, penyempitan, atau stikatur.

e. Gambaran Klinis

Salah satu gejala klinis yang sering dijumpai pada pasien dengan gagal ginjal kronis yang menjalani hemodialisis adalah anemia. Pada individu dengan gagal ginjal kronis, terdapat penurunan dalam produksi eritropoetin yang berhubungan dengan proses pembentukan sel darah, sehingga berkontribusi terhadap anemia. Gagal ginjal kronis yang disertai anemia dapat meningkatkan tingkat kesakitan dan angka kematian serta memerlukan waktu perawatan yang lebih lama (PERNEFRI, 2011). Pada saat stadium awal penderita tidak merasakan tanda dan gejala penyakit gagal ginjal kronik, tanda dan gejala akan muncul pada stadium 4 dan 5. Menurut Vaidya dan Narothama (2022) tanda dan gejala yang umum pada penyakit gagal ginjal kronik yaitu :

- 1) Mual
- 2) Muntah
- 3) Kehilangan selera makan
- 4) Kelelahan dan kelemahan

- 5) Gangguan tidur
- 6) Oliguria
- 7) Menurunnya ketajaman mental
- 8) Kram pada otot perut
- 9) Pembengkakan pada kaki dan pergelangan kaki.
- 10) Pruritus yang persisten
- 11) Nyeri dada akibat perikarditis uremik
- 12) Sesak napas akibat edema paru

Kehilangan daya cadangan ginjal dan Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) masih normal pada stadium awal gagal ginjal kronik atau dapat meningkat sehingga terjadi penurunan fungsi nefron yang progresif dengan ditandai meningkatnya kadar ureum dan keratin (Hadrianti, 2021). Menurut *Kidney Health Australia* (2020) tanda-tanda gagal ginjal kronik yang umum yaitu hipertensi, kelesuan, anoreksia, dan rasa tidak enak badan.

Menurut Kusuma *et al.* (2019) tanda dan gejala gagal ginjal kronik pada stadium awal yaitu berubahnya pola buang air kecil yang ditandai dengan seringnya terbangun di malam hari untuk buang air kecil, air seni menjadi berbuih dan bergelembung, air seni menjadi lebih gelap dan jarang buang air kecil atau jumlah buang air kecil lebih sedikit dari biasanya, air seni berdarah, saat buang air kecil menjadi kesulitan dan terasa nyeri. Pasien juga mudah terserang infeksi, terjadi gangguan keseimbangan elektrolit dan air.

f. Komplikasi

Penyakit gagal ginjal kronik dapat menyebabkan komplikasi kepada penderitanya antara lain :

- 1) Anemia disebabkan oleh ginjal yang sudah tidak mampu memproduksi eritropoetin sehingga hemoglobin menjadi turun.
- 2) Hipertensi yang diakibatkan oleh penimbunan natrium dan air dalam tubuh sehingga menyebabkan volume darah menjadi berlebih dan penurunan kerja renin-angiotensin-aldosteron yang berguna untuk menstabilkan tekanan darah.
- 3) Penumpukan kalsium fosfat pada jaringan sehingga kulit menjadi gatal.
- 4) Tertimbunnya ureum di dalam darah menyebabkan komplikasi nuerologis.
- 5) Terjadinya hiperprolaktinemia pada wanita dan penurunan libido
- 6) impotensi yang diakibatkan oleh disfungsi seksual (Siregar, 2020).
- 7) Gangguan tulang dan mineral karena beban fosfor yang disaring mengalami penurunan sehingga menyebabkan peningkatan sekresi hormon paratiroid.
- 8) Malnutrisi yang disebabkan oleh anoreksia dan asupan protein yang buruk pada *End- Stage Renal Disease* (ESRD) (Vaidya dan Aeddula, 2022).

2. Parameter Indeks Eritrosit

Pada pasien GGK komplikasi yang paling sering akibat dari

hemodialisis berulang yaitu anemia. Anemia pada pasien GGK disebabkan oleh multifaktorial, yang paling sering yaitu kurangnya kadar eritropoietin (EPO). untuk mengetahui itu juga dapat dengan mengetahui indeks eritrosit pada pasien GGK (Lankhorst dan Wish, 2010).

Pemeriksaan laboratorium bertujuan untuk menganalisa secara kualitatif atau kuantitatif beberapa bahan seperti sumsum tulang, serum, tinja, air kemih, darah, maupun cairan tubuh lainnya. Uji hematologi yang sering dipakai antara lain kadar hemoglobin (Hb), jumlah eritrosit, leukosit, trombosit, nilai hematokrit (Ht), laju endap darah (LED), dan indeks eritrosit (Esa *et al.*, 2006).

Indeks eritrosit adalah penghitungan dimensi dan komposisi hemoglobin pada sel darah merah. Pemeriksaan indeks eritrosit melibatkan pengukuran *Mean Corpuscular Volume* (MCV) yang merupakan ukuran rata-rata volume eritrosit, *Mean Corpuscular Hemoglobin* (MCH) yang merupakan jumlah rata-rata hemoglobin dalam satu sel, dan *Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration* (MCHC) yang merupakan perhitungan rata-rata konsentrasi hemoglobin dalam satu sel darah merah (Laloan dan Sylvia, 2018). Indeks eritrosit digunakan untuk mengetahui jenis anemia serta mengevaluasi morfologi dari anemia. Nilai perhitungan yang dipakai yaitu:

a. *Mean Corpuscular Volume* (MCV)

Indeks yang digunakan untuk mengukur ukuran sel

darah merah disebut sebagai Volume eritrosit rata-rata (MCV). MCV dapat menunjukkan apakah sel darah merah berukuran normal (normositik), berukuran kecil (mikrositik) jika kurang dari 80 fl, atau berukuran besar (makrositik) jika lebih dari 100 fl. Rumus MCV diperoleh dari hasil perkalian 10 antara hematokrit yang dibagi dengan jumlah eritrosit. Rentang nilai normal untuk MCV adalah antara 80 hingga 100 dengan satuan femtoliter (fL). Penurunan MCV terjadi pada pasien anemia mikrositik, defisiensi besi, arthritis rheumatoid, thalasemia, anemia sel sabit, hemoglobin C, keracunan timah dan radiasi. Peningkatan MCV terjadi pada pasien anemia aplastik, anemia hemolitik, anemia penyakit hati kronik, hipotiridisme, efek obat vitamin B12, anti konvulsan dan anti metabolik (Gandasoebrata, 2013).

b. *Mean Corpuscular Hemoglobin (MCH)*

Hemoglobin eritrosit rata-rata (MCH) adalah ukuran yang digunakan untuk menghitung kadar rata-rata hemoglobin di dalam sel darah merah tanpa memperhitungkan dimensi sel tersebut. Nilai MCH berfungsi untuk menilai kualitas warna sel darah merah, dimana normokrom menunjukkan warna eritrosit yang normal, hipokrom menunjukkan warna eritrosit yang lebih cerah atau pucat dengan area pucat yang mencapai sepertiga dari diameter eritrosit, dan hiperkrom merujuk pada warna eritrosit yang lebih pekat

dibandingkan normal. MCH dihitung dengan membagi nilai hemoglobin dengan jumlah eritrosit lalu dikalikan 10. Rentang nilai normal untuk MCH adalah 28-34 pikogram per sel (pg). Penurunan MCH terjadi pada pasien anemia mikrositik dan anemia hipokromik. Peningkatan MCH terjadi pada pasien anemia defisiensi besi vitamin B12 dan folat (Gandasoebrata, 2013).

c. *Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (MCHC)*

Indeks MCHC berfungsi untuk menghitung rata-rata konsentrasi hemoglobin dalam sel darah merah, dengan memperhitungkan ukuran selnya. Sel yang lebih kecil akan memiliki konsentrasi yang lebih tinggi. Metode perhitungan ini lebih akurat dalam menentukan indeks hemoglobin dalam darah karena nilai MCHC dapat dipengaruhi oleh ukuran sel. MCHC dihitung dengan membagi nilai hemoglobin dengan hematocrit lalu dikalikan 100%. Rentang nilai normal untuk MCHC adalah 32-36% dengan menggunakan satuan persen.

Cara penghitungan diatas dapat membantu dalam penghitungan indeks eritrosit dari nilai variabel yang didapat dari pemeriksaan darah rutin (Gandasoebrata, 2006).

3. Ferritin Serum

Feritin merupakan protein utama yang berfungsi menyimpan zat besi dan terdapat di berbagai jaringan tubuh manusia. Feritin memiliki 24 subunit yang terbagi menjadi dua tipe, yaitu subunit hati (L) dan

jantung (H), dengan berat molekul sekitar 19 dan 21 kDa. Subunit H memainkan peran krusial dalam proses detoksifikasi besi dengan cepat melalui aktivitas feroksidasinya, yang mengubah besi menjadi bentuk Fe^{+3} . Sementara itu, subunit L membantu dalam proses nukleasi besi, mineralisasi, serta penyimpanan besi dalam jangka waktu panjang (Nurko, 2006).

Fungsi utama feritin adalah menyimpan zat besi, terutama di organ hati, limpa, dan sumsum tulang. Kelebihan zat besi akan disimpan, dan dapat dikeluarkan kembali saat dibutuhkan. Feritin yang terdapat dalam serum mencerminkan jumlah protein penyimpan zat besi dalam tubuh dan juga berfungsi sebagai indikator fase akut, yang levelnya dapat meningkat saat terjadi inflamasi, baik akut maupun kronis. Kehilangan zat besi normal berkisar antara 1-2 mg per hari, tetapi jumlah ini dapat meningkat karena perdarahan dan deskuamasi (pengelupasan elemen epitel), serta dapat jauh lebih tinggi pada penderita gagal ginjal kronis khususnya setelah menjalani dialysis (Puspitaningrum, *et al.*, 2016). Ketidakseimbangan zat besi pada GJK menyebabkan kadar transferin menurun menjadi setengah hingga sepertiga dari nilai normal, yang mengurangi kemampuan sistem transportasi zat besi. Hal ini selanjutnya mengganggu proses pengeluaran cadangan besi dari makrofag dan hepatosit di GJK yang kemudian meningkatkan kadar feritin.

Dalam situasi peradangan tanpa defisiensi zat besi, besi akan

terakumulasi dalam sel (terutama pada sel retikuloendotelial dan hepatosit), yang berdampak pada tingginya kadar feritin serum. Sebaliknya, pada keadaan yang melibatkan peradangan dan defisiensi zat besi, besi tidak disimpan dalam sel sehingga kadar feritin serum menjadi rendah. Penurunan kadar feritin dapat menjadi indikator adanya defisiensi zat besi dan gangguan inflamasi pada saluran pencernaan. Dalam kondisi tertentu, peningkatan kadar feritin dapat menunjukkan adanya karsinoma metastatik, leukemia, limfoma, serta berbagai penyakit hati seperti sirosis, hepatitis, dan kanker hati, juga kondisi dengan kelebihan zat besi (hemokromatosis), hemosiderosis, anemia (hemolitik, perniosa, talasemia), infeksi, dan inflamasi kronis maupun akut (penyakit ginjal, neuroblastoma), serta kerusakan jaringan. Kadar feritin serum yang sangat tinggi, yakni di atas 2000 ng/mL, biasanya menunjukkan adanya kelebihan

Zat besi/hemosiderosis (Taher *et.al.*, 2007). Penyebab peningkatan kadar zat besi ini mungkin disebabkan oleh terapi Fe yang diberikan kepada pasien yang menjalani hemodialisis. Pemberian Fe secara oral pada pasien hemodialisis dapat bermanfaat bagi mereka yang memperoleh terapi ESA. Selain itu, terapi Fe juga bisa diberikan secara parenteral kepada pasien hemodialisis yang membutuhkan pengisian cadangan besi. Penggunaan suplemen Fe, baik oral maupun parenteral, dapat mengurangi gejala anemia pada pasien dengan penyakit ginjal kronis. Suplemen Fe dirancang untuk menyediakan zat besi dalam

proses pembentukan eritropoiesis dan memperbaiki kekurangan zat besi yang dialami pasien. Pemberian Fe secara parenteral dapat meningkatkan proses eritropoiesis serta meningkatkan kadar hemoglobin pada pasien yang mengalami anemia akibat penyakit ginjal kronis (Kurniati, 2019).

Kadar ferritin serum yang rendah menunjukkan adanya kekurangan zat besi. Pengukuran kadar ferritin pada pasien dengan penyakit ginjal kronis bertujuan untuk memperkirakan penyimpanan zat besi dan reaksi pembentukan sel darah merah. Pada pasien GGK dengan kadar ferritin serum di atas 100 ng/ml menunjukkan bahwa penyimpanan zat besi berada dalam kondisi normal (Kurniati, 2019).

4. Transfusi Berulang

Transfusi darah adalah salah satu aspek pengobatan yang memiliki dampak signifikan bagi pasien. Saat melakukan prosedur ini, penting untuk mengikuti prinsip bahwa manfaat yang diterima pasien jauh lebih besar dibandingkan risiko dan efek samping yang mungkin muncul. (Mulyantari dan Yasa, 2016). Terdapat lima indikasi umum untuk melakukan transfusi darah:

- a. Kehilangan darah yang signifikan, apabila 20-30% dari keseluruhan volume darah telah hilang dan perdarahan masih berlanjut.
- b. Anemia yang parah.
- c. Syok septik, ketika pemberian cairan intravena (IV) tidak memadai

untuk memperbaiki masalah aliran darah, serta sebagai pelengkap pengobatan antibiotik.

- d. Pemberian plasma dan trombosit sebagai suplemen faktor pembekuan, ketika komponen darah spesifik lainnya tidak tersedia.
- e. Transfusi pertukaran pada bayi baru lahir dengan ikterus parah.

Multitransfusi adalah suatu tindakan yang dilakukan pada pasien yang memerlukan pengobatan melalui transfusi berulang. Pada pasien yang sering menerima transfusi, hal ini dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya alloimunisasi sel darah merah. Alloimunisasi sel darah merah adalah reaksi imun yang muncul ketika antibodi terikat pada antigen sel darah merah yang berasal dari donor, disebabkan oleh perbedaan antigen antara donor dan penerima.

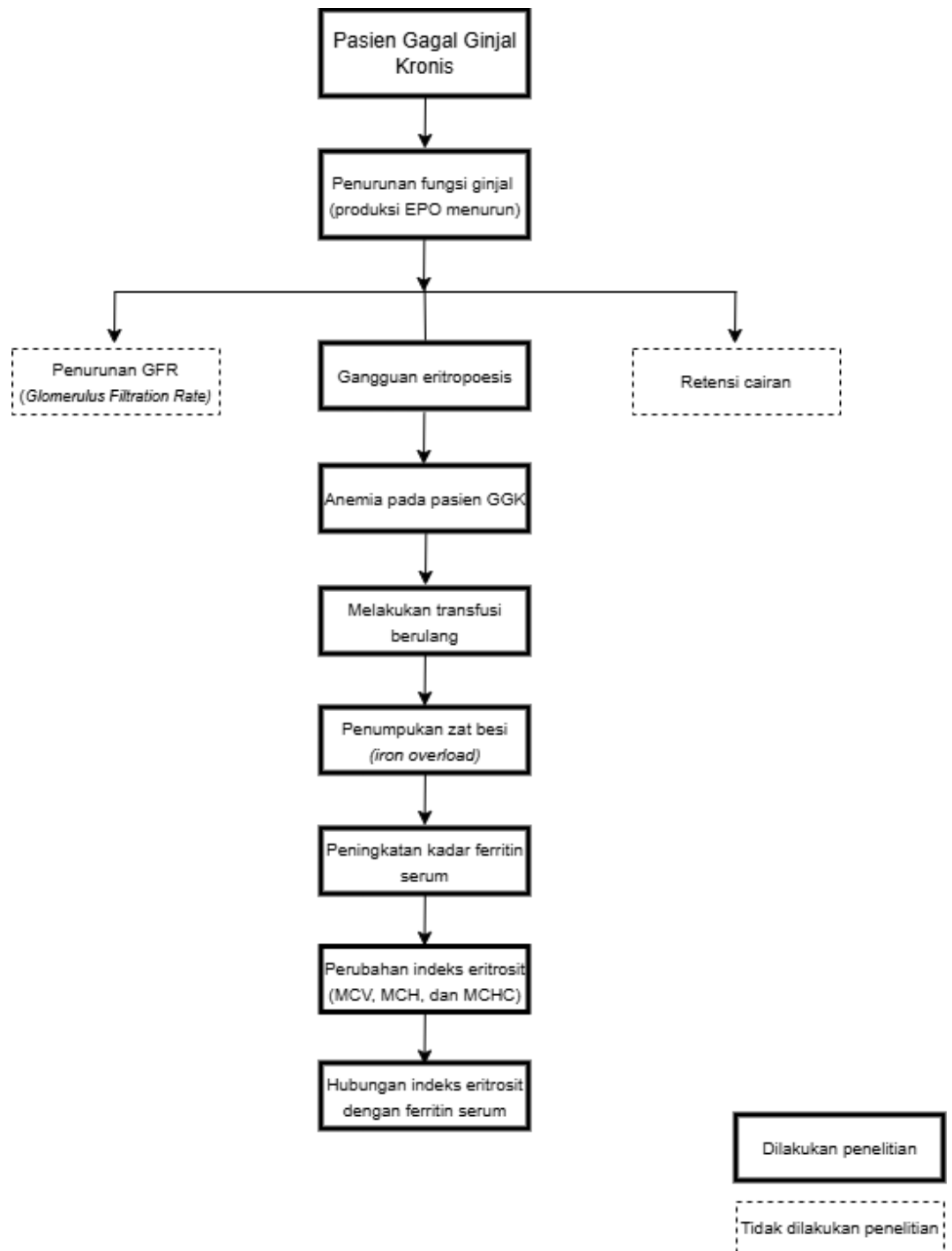
5. Hubungan Antara Parameter Indeks Endeks Eritrosit, Ferritin dan Transfusi Berulang

Pada pasien dengan gagal ginjal kronis, penurunan kemampuan ginjal mengakibatkan produksi eritropoietin yang berkurang, yang selanjutnya menyebabkan penurunan stimulasi eritropoiesis di sumsum tulang dan akhirnya menimbulkan anemia. Anemia ini umumnya diidentifikasi melalui pemeriksaan hematologi lengkap, meliputi hemoglobin, hematokrit, dan jumlah sel darah merah, serta indeks seperti MCV, MCH, dan MCHC. Karena anemia yang terjadi sering kali progresif dan sulit untuk diobati melalui terapi EPO, banyak pasien

dengan gagal ginjal kronis yang harus menjalani transfusi darah berulang. Prosedur transfusi yang berulang ini menambahkan beban besi ke dalam tubuh, karena setiap kantong sel darah merah mengandung besi, yang biasanya disimpan dalam bentuk ferritin, sehingga menyebabkan peningkatan kadar ferritin dalam serum.

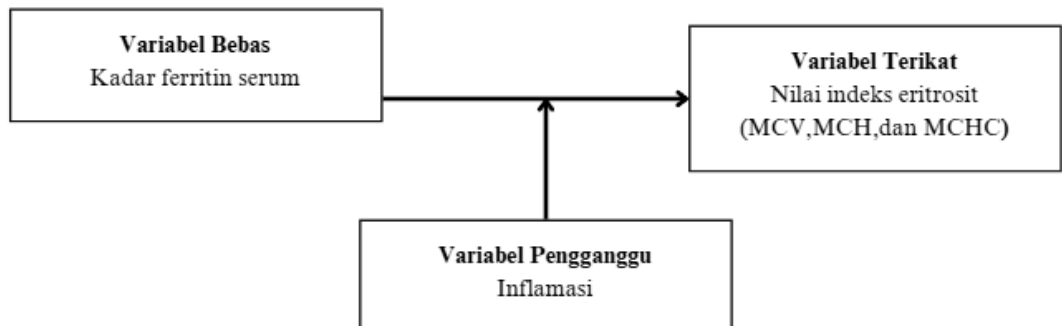
Meskipun demikian, kadar ferritin pada pasien dengan gagal ginjal kronis juga dipengaruhi oleh inflamasi kronis, sehingga peningkatan ferritin tidak selalu menunjukkan adanya besi fungsional yang siap untuk digunakan dalam proses eritropoiesis. Situasi ini dikenal sebagai anemia defisiensi besi fungsional. Selain itu, studi internasional yang dilakukan oleh Malyszko *et al.* (2017) menunjukkan bahwa kadar ferritin tinggi pada pasien yang menjalani dialisis tidak selalu berkaitan langsung dengan peningkatan hemoglobin, dikarenakan adanya pembatasan pelepasan besi yang dipicu oleh hepsidin akibat inflamasi.

B. Kerangka Teori



Gambar 1. Kerangka Teori

C. Hubungan Antar Variabel



Gambar 2. Hubungan Antar Variabel

D. Hipotesis Penelitian

Terdapat hubungan yang signifikan antara indeks eritrosit (MCV, MCH, MCHC) dengan kadar ferritin serum pada pasien gagal ginjal kronis yang mendapatkan transfusi darah berulang.