

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. Gagal Ginjal Kronis

a. Definisi

Gagal ginjal kronis merupakan suatu kondisi di mana terjadi penurunan secara progresif fungsi ginjal dan massanya dalam beberapa bulan atau tahun. Salah satu indikator utama untuk melihat ada atau tidaknya penyakit ini dengan melihat Laju Filtrasi Glomerulus (LFG), jika terjadi kerusakan ginjal maka akan terjadi penurunan nilai LFG kurang dari 60 ml/min/1,73 m² selama minimal 3 bulan. Selain itu terdapat pula tanda kelainan ginjal pada sedimen urin dan hasil tes pencitraan (*Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management*).

Menurut *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO), gagal ginjal dapat terjadi secara akut dan kronis. Gagal ginjal kronis dikategorikan sebagai penyakit ginjal yang terjadi selama lebih dari 3 bulan. Ginjal merupakan organ yang memiliki banyak fungsi penting, seperti fungsi ekskretori, endokrin, dan metabolisme. Laju filtrasi glomerulus (LFG) merupakan salah satu komponen dari fungsi ekskretori. LFG diterima sebagai indeks untuk menilai keseluruhan fungsi ginjal karena secara umum. LFG berkurang setelah terjadi kerusakan struktural yang luas. LFG <60ml/min/1.73m² dapat dideteksi

dengan pemeriksaan laboratorium secara rutin. Sedangkan kerusakan ginjal dapat terjadi pada parenkim ginjal, pembuluh darah, dan sistem kolektivus ginjal. Kerusakan ginjal lebih sering diperiksa menggunakan marker (penanda) ginjal daripada menggunakan pemeriksaan langsung jaringan ginjal. Marker pada kerusakan ginjal dapat memberikan petunjuk pada lokasi ginjal yang mengalami kerusakan (NKF-KDIGO, 2013).

Kriteria penyakit gagal ginjal kronis menurut Turner, Bauer, Abramowitz, Melamed, dan Hostetter (2012) terdiri dari:

1. Penanda kerusakan ginjal (terjadi ≥ 1 tanda di bawah ini dan berlangsung selama >3 bulan)
 - a. Albuminuria
 - b. Kelainan sedimen urin
 - c. Kelainan elektrolit karena tubular disorder
 - d. Kelainan berdasarkan pemeriksaan histologi
 - e. Kelainan struktur berdasarkan imaging
 - f. Riwayat transplantasi ginjal

2. Penurunan LFG selama >3 bulan

LFG <60 mL/menit per 1.73 m² (kategori LFG G3a-G5)

Kriteria penyakit ginjal kronis tersebut dapat dijadikan acuan dalam menegakkan diagnosis, tetapi pada keadaan tidak terdapat kerusakan ginjal

lebih dari 3 bulan, dengan LFG sama atau lebih dari 60 mL/menit per 1.73 m² tidak dapat dikategorikan gagal ginjal kronis (Suwitra, 2014).

Tabel 1. Derajat Gagal Ginjal Kronis

Derajat	Deskripsi	LFG (ml/menit/1,73 m ²)
1	Fungsi ginjal normal, tetapi temuan urin, abnormalitas struktur atau ciri genetik menunjukkan adanya penyakit ginjal	≥90
2	Penurunan ringan fungsi ginjal dan temuan lain (seperti pada stadium 1) menunjukkan adanya penyakit ginjal	60-89
3a	Penurunan sedang fungsi ginjal	45-59
3b	Penurunan sedang fungsi ginjal	30-44
4	Penurunan fungsi ginjal berat	15-29
5	Gagal ginjal	<15

Sumber: *The Renal Association*, 2013

b. Etiologi

Gagal ginjal kronis dapat terjadi karena beberapa sebab, seperti gangguan dan penyakit primer pada ginjal, komplikasi sekunder yang bersifat sistemik (seperti diabetes melitus dan hipertensi), atau kerusakan akut pada ginjal yang bersifat *irreversible*. Pada tahun 2008 penyebab terjadinya *End State Renal Disease* (ESRD) di Amerika adalah diabetes melitus (44%), hipertensi (28%), dan *chronic glomerulonephritis* (7%), sisanya adalah penyakit lain seperti ginjal polikistik, *malformasi congenital* dari ginjal, *nephrolithiasis*, *interstitial nephritis*, *renal artery stenosis*, *renal carcinoma*, dan *human immunodeficiency virus-associated nephropathy* (Alldredge *et al*, 2012).

Penyebab tersering terjadinya gagal ginjal kronis adalah diabetes dan hipertensi (tekanan darah tinggi), yaitu sekitar dua pertiga dari seluruh kasus yang ada (*National Kidney Foundation, 2015*).

c. Patofisiologi

Patofisiologi penyakit ginjal kronis pada awalnya tergantung pada penyakit yang mendasarinya. Adanya pengurangan massa ginjal mengakibatkan hipertrofi struktural dan fungsional nefron yang masih tersisa sebagai upaya kompensasi (diperantarai sitokin dan *growth hormon*). Hal ini mengakibatkan terjadinya peningkatan aktivitas renin-angiotensin-aldosteron intrarenal. Keadaan tersebut menyebabkan terjadinya hiperfiltrasi, yang diikuti oleh peningkatan tekanan kapiler dan aliran darah glomerulus. Tubuh berusaha melakukan adaptasi. Proses kompensasi ini kemudian diikuti oleh proses maladaptasi yaitu sklerosis nefron. Selanjutnya terjadi penurunan fungsi nefron secara progresif (Suwitra, 2014).

d. Manifestasi Klinis

Pada stadium dini penyakit gagal ginjal kronis, terjadi kehilangan daya cadang ginjal tetapi tanpa disertai gejala-gejala klinis. Kemudian terjadi penurunan fungsi nefron yang ditandai dengan peningkatan kadar urea dan kreatinin serum. Pada keadaan LFG sebesar 60% pasien belum merasakan keluhan (asimtomatik). Selanjutnya pada LFG sebesar 30% mulai timbul keluhan pada pasien seperti, nokturia, badan lemah, mual, nafsu makan berkurang dan penurunan berat badan. Setelah kadar LFG

dibawah 30% pasien memperlihatkan gejala dan tanda uremia yang nyata seperti, anemia, peningkatan tekanan darah, gangguan metabolisme fosfor dan kalsium, gangguan keseimbangan air (hipovolemia atau hipervolemia), gangguan keseimbangan elektrolit (natrium dan kalium), pruritus, mual, muntah, dan lain sebagainya. Pasien juga sering mengalami infeksi seperti infeksi saluran kemih, infeksi saluran cerna, dan infeksi saluran nafas. Pada saat LFG di bawah 15% terjadi gejala dan komplikasi yang serius, pada tahap ini pasien sudah membutuhkan terapi pengganti ginjal (*Renal Replacement Therapy*) antara lain, hemodialisis, peritoneal dialisis, atau transplantasi ginjal (Suwitra, 2014).

e. Faktor Risiko

Faktor risiko 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)

f. Komplikasi

Gagal ginjal kronis mengakibatkan berbagai macam komplikasi yang manifestasi klinisnya sesuai dengan derajat penurunan fungsi ginjal yang terjadi:

Tabel 2. Komplikasi Gagal Ginjal Kronis

Derajat	Penjelasan	LFG (ml/mnt/1,73m ²)	Komplikasi
1	Kerusakan ginjal dengan LFG normal	≥90	-
2	Kerusakan ginjal dengan penurunan LFG normal	60-89	Tekanan darah mulai ↑
3	Kerusakan ginjal dengan penurunan LFG sedang	30-59	Hiperfosfatemia Hipokalsemia Anemia Hiperparatiroid Hipertensi Hiperhomosistinemia
4	Kerusakan ginjal dengan penurunan LFG berat	15-39	Malnutrisi Asidosis metabolik Cenderung hiperkalemia Dislipidemia
5	Gagal ginjal	<15	Gagal ginjal Uremia

Sumber: Suwitra, 2014

Anemia merupakan komplikasi yang paling sering terjadi pada pasien gagal ginjal kronis (sebanyak 80-90%), terutama bila sudah mencapai stadium III, dengan anemia normositik paling banyak terjadi. Penyakit yang diakibatkan karena defisiensi eritropoetin ini dapat terjadi lebih awal daripada komplikasi yang lainnya. Anemia terutama disebabkan oleh defisiensi *Erythropoetic Stimulating Factor* (ESF), sehingga menyebabkan penurunan kadar eritropoetin. Eritropoetin dibutuhkan pada proses pembentukan sel darah merah (eritropoesis). Faktor lain yang dapat

menyebabkan terjadinya anemia pada pasien gagal ginjal kronis adalah defisiensi besi, defisiensi vitamin, terjadinya hemolitik, akibat perdarahan kronis, maupun inflamasi yang kemudian menyebabkan terjadinya penurunan massa hidup eritrosit yang mengalami hemolisis (Sukandar E, 2006 dalam Rahmat, 2010).

2. Hemodialisis pada Pasien Gagal Ginjal Kronis

a. Definisi

Hemodialisis adalah proses menghilangkan zat-zat sisa dalam tubuh dan kelebihan cairan dalam darah, dengan cara mengeluarkan darah dari dalam tubuh diedarkan di dalam mesin bernama *dializer*. Proses tersebut merupakan cara buatan yang digunakan untuk menggantikan fungsi ginjal, terutama pada pasien dengan gagal ginjal kronis. Hemodialisis tidak dapat menggantikan fungsi ginjal sepenuhnya, tetapi mampu mengelola aktivitas ginjal dengan mekanisme difusi dan ultrafiltrasi. Hemodialisis harus dilakukan apabila terdapat penurunan Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) sampai kurang dari 15 ml/min/1,73 m² (Vadakedath *et al*, 2017).

Hemodialisis dilakukan dengan menggunakan mesin *dializer* yang berfungsi sebagai ginjal buatan. Pada hemodialisis, darah dipompa keluar tubuh, masuk ke dalam mesin *dializer*. Di dalam mesin *dializer* darah dibersihkan dari zat-zat racun melalui proses difusi dan ultrafiltrasi oleh dialisat (suatu cairan khusus untuk dialisis), lalu dialirkan kembali ke dalam tubuh (Mahdiana, 2011). Proses difusi didefinisikan sebagai proses berpindahnya zat karena ada perbedaan kadar di dalam darah, makin banyak

yang berpindah ke dalam dialisat. Sedangkan proses ultrafiltrasi diartikan sebagai proses berpindahnya zat dan air karena perbedaan hidrostatis di darah dan dialisat (Muttaqien, 2011).

b. Indikasi Hemodialisis

Indikasi dilakukannya hemodialisis pada pasien gagal ginjal kronis tergantung pada kondisi tertentu (Wijaya, 2013).

1. Pasien memerlukan terapi hemodialisis jika mengalami gagal ginjal kronis atau gagal ginjal akut (sementara sampai fungsi ginjal kembali normal) dengan LFG <15 ml/menit. Pasien-pasien tersebut perlu melakukan hemodialisis apabila terdapat indikasi:
 - a. Hiperkalemia (K^+ darah >6 mEq/L)
 - b. Kegagalan terapi konservatif
 - c. Kadar ureum dan kreatinin tinggi dalam darah (ureum >200mg/dl dan kreatinin >65 mEq/L)
 - d. Kelebihan cairan
 - e. Mual dan muntah
2. Intoksikasi obat dan zat kimia
3. Ketidakseimbangan cairan dan elektrolit berat
4. Sindrom hepatorenal dengan kriteria:
 - a. K^+ pH darah <7,10 → asidosis
 - b. Oliguria/anuria >5 hari
 - c. LFG < 5ml/menit pada pasien gagal ginjal kronis
 - d. Ureum darah >200mg/dl

c. Mekanisme

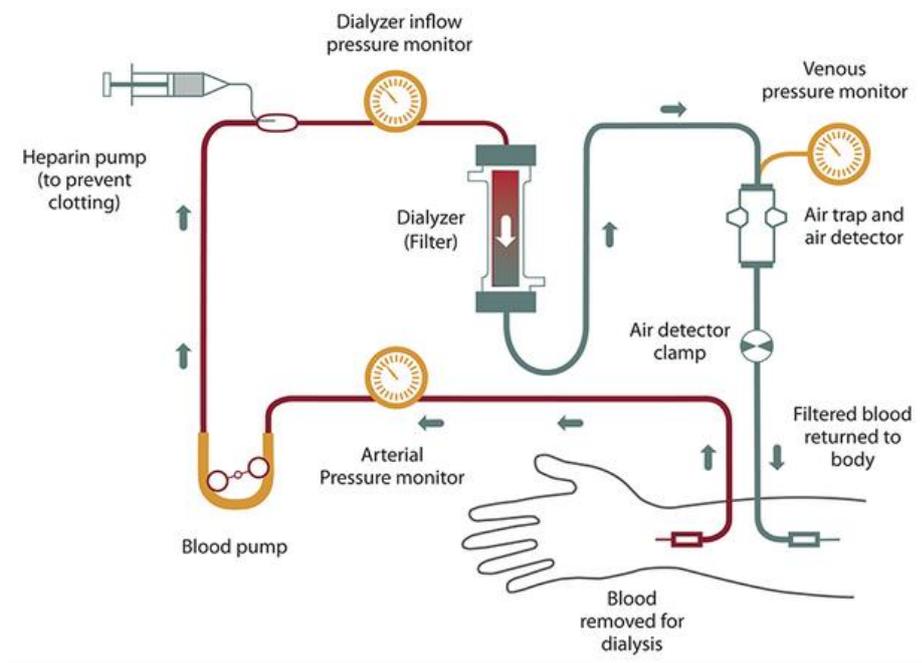
Efektivitas hemodialisis dapat tercapai bila dilakukan 2-3 kali dalam seminggu selama 4-5 jam, atau paling sedikit 10-12 jam seminggu (*Australia and New Zealand and Transplant Registry, 2010*).

Langkah yang dilakukan sebelum proses hemodialisis adalah pengkajian pradiasis, dilanjutkan dengan menghubungkan pasien dengan mesin dialisis dengan memasang *blood line* dan jarum ke akses vaskuler pasien, yaitu akses masuknya darah ke dalam tubuh. Arterio venous fistula adalah akses vaskuler yang direkomendasikan karena cenderung lebih aman dan juga nyaman bagi pasien (Farida, 2010).

Proses hemodialisis dimulai setelah *blood line* dan vaskuler terpasang. Saat proses hemodialisis, darah dialirkan keluar tubuh dan disaring di dalam *dializer* (ginjal buatan). Darah mulai mengalir dibantu pompa darah. Cairan normal diletakkan sebelum pompa darah untuk mengantisipasi adanya hipotensi interdialis. Infus heparin (anti koagulan) diletakkan sebelum atau sesudah pompa tergantung peralatan yang digunakan. Darah mengalir dari tubuh melalui akses arterial menuju ke *dializer* sehingga terjadi pertukaran darah dan zat sisa. Darah harus dapat keluar dan masuk tubuh pasien dengan kecepatan 200-400 ml/menit (Farida, 2010).

Proses selanjutnya darah akan meninggalkan *dializer*. Darah yang meninggalkan *dializer* akan melewati detektor udara (*air trap and air etector*). Darah yang sudah disaring kemudian dialirkan kembali ke

dalam tubuh melalui akses venosa. Hemodialisis diakhiri dengan menghentikan darah dari pasien, membuka selang normal salin dan membilas selang untuk mengembalikan darah dari pasien. Pada akhir dialisis sisa akhir metabolisme dikeluarkan. Keseimbangan elektrolit tercapai dan *buffer system* telah diperbarui (Smeltzer *et al*, 2008).



Gambar 1. Mekanisme Hemodialisis
Sumber: Hall YN, 2012

3. Frekuensi Hemodialisis pada Pasien Gagal Ginjal Kronis

Frekuensi hemodialisis tergantung dari seberapa banyak fungsi ginjal yang tersisa, umumnya penderita gagal ginjal kronis menjalani terapi ini tiga kali dalam seminggu. Durasi dalam satu kali hemodialisis paling sedikit selama tiga sampai empat jam (Sukriswati, 2016).

Frekuensi ini tergantung pula sejak kapan pasien memulai terapi hemodialisis. Hemodialisis dimulai ketika bersihan kreatinin menurun dibawah

10 mL/menit, ini sebanding dengan kadar kreatinin serum 8–10 mg/dL. Pasien yang terdapat gejala-gejala uremia dan secara mental dapat membahayakan dirinya juga dianjurkan dilakukan hemodialisis. Indikasi relatif dari hemodialisis adalah azotemia simtomatis berupa ensefalopati, dan toksin yang dapat didialisis. Sedangkan indikasi khusus adalah perikarditis uremia, hiperkalemia, kelebihan cairan yang tidak responsif dengan diuretik (edema paru), dan asidosis yang tidak dapat diatasi (Thiser dan Wilcox, 2007).

Pasien gagal ginjal kronis yang melakukan frekuensi hemodialisis lebih sering (4-5 kali dalam seminggu) memiliki nilai kelangsungan hidup lebih tinggi dibandingkan dengan yang melakukan frekuensi sebanyak 3 kali dalam seminggu. Selain itu, keuntungan pasien yang mendapatkan terapi hemodialisis lebih lama juga meningkat (Lacson *et al*, 2014). Terapi hemodialisis lebih dari 3 kali dalam seminggu memiliki angka risiko bahaya kematian yang rendah (Nesrallah *et al*, 2014).

4. Status Besi pada Pasien Gagal Ginjal Kronis

a. Fe (*Serum Iron*)

Fe (*serum iron*) merupakan gambaran kadar besi dalam bentuk ferri (Fe^{3+}) yang berikatan dengan transferin (protein) dalam darah. Pengukuran Fe ditujukan untuk mengevaluasi gangguan penimbunan besi atau kekurangan besi seperti pada pasien anemia defisiensi besi. Kadar normal Fe berkisar 50-150 $\mu\text{g/dL}$ (Longo *et.al.*, 2011). Fe menunjukkan fluktuasi seiring dengan variasi diurnal, terdapat perbedaan konsentrasi Fe 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 Fe seperti pada infeksi, penyakit inflamasi kronik, dan anemia defisiensi. Peningkatan Fe terjadi pada gangguan *iron-load* seperti hemokromatosis dan pasien yang mendapatkan transfusi. (Kelly *et.al.*, 2014).

b. TIBC (*Total Iron Binding Capacity*)

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. SAT (*Saturasi Transferin*)

Saturasi Trasferin (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 SAT dapat mencapai hingga $< 20\%$. Saturasi transferin $> 45\%$ dapat terjadi pada penyakit hemokromatosis, transfusi berulang dan keracunan besi. Peningkatan SAT terjadi pada kondisi post pemberian zat besi intravena (Suega K, 2015).

d. Hb (Hemoglobin)

Hemoglobin merupakan suatu protein tetramerik eritrosit yang mengikat molekul bukan protein, yaitu senyawa porfirin besi yang disebut heme. Hemoglobin memiliki dua fungsi pengangkutan penting dalam tubuh manusia, yaitu pengangkutan oksigen dari organ respirasi ke jaringan perifer dan pengangkutan karbondioksida dan proton dari jaringan perifer ke organ respirasi (Kennely & Rodwell, 2009). Nilai batas normal kadar Hb menurut World Health Organization pada tahun 2001 yaitu untuk umur 5-11 tahun $< 11,5$ g/dL, umur 12-14 tahun $\leq 12,0$ g/dL sedangkan diatas 15 tahun untuk perempuan $> 12,0$ g/dL dan laki-laki $> 13,0$ g/dL (Gunadi *et al*, 2016).

e. Feritin

Feritin merupakan protein yang diproduksi oleh hampir seluruh sel di dalam tubuh. Feritin terikat dalam sistem retikuloendotelial (RES) di hepar dan sum-sum tulang belakang sebagai cadangan besi. Molekul feritin berukuran besar dengan masing-masing molekul terdiri dari 4500 atom besi. Feritin terdiri dari 24 subunit dengan 2 tipe yaitu di hati (L) dan di jantung (H) dengan berat molekul 19. Salah satu fungsi feritin sebagai penyimpan besi yang nantinya digunakan dalam produksi hemoglobin. Secara garis besar kadar feritin dapat menentukan cadangan besi dalam tubuh, sehingga dapat digunakan untuk evaluasi status besi kemudian membantu menegakkan diagnosa defisiensi besi (Mc Laren CE *et al*, 2010).

Pemeriksaan kadar feritin yang rutin dikerjakan dapat menunjukkan adanya defisiensi besi, karena feritin merupakan indikator yang menunjukkan

penurunan pertama kali ketika terjadi penurunan cadangan besi tubuh (Setiawaty, 2016).

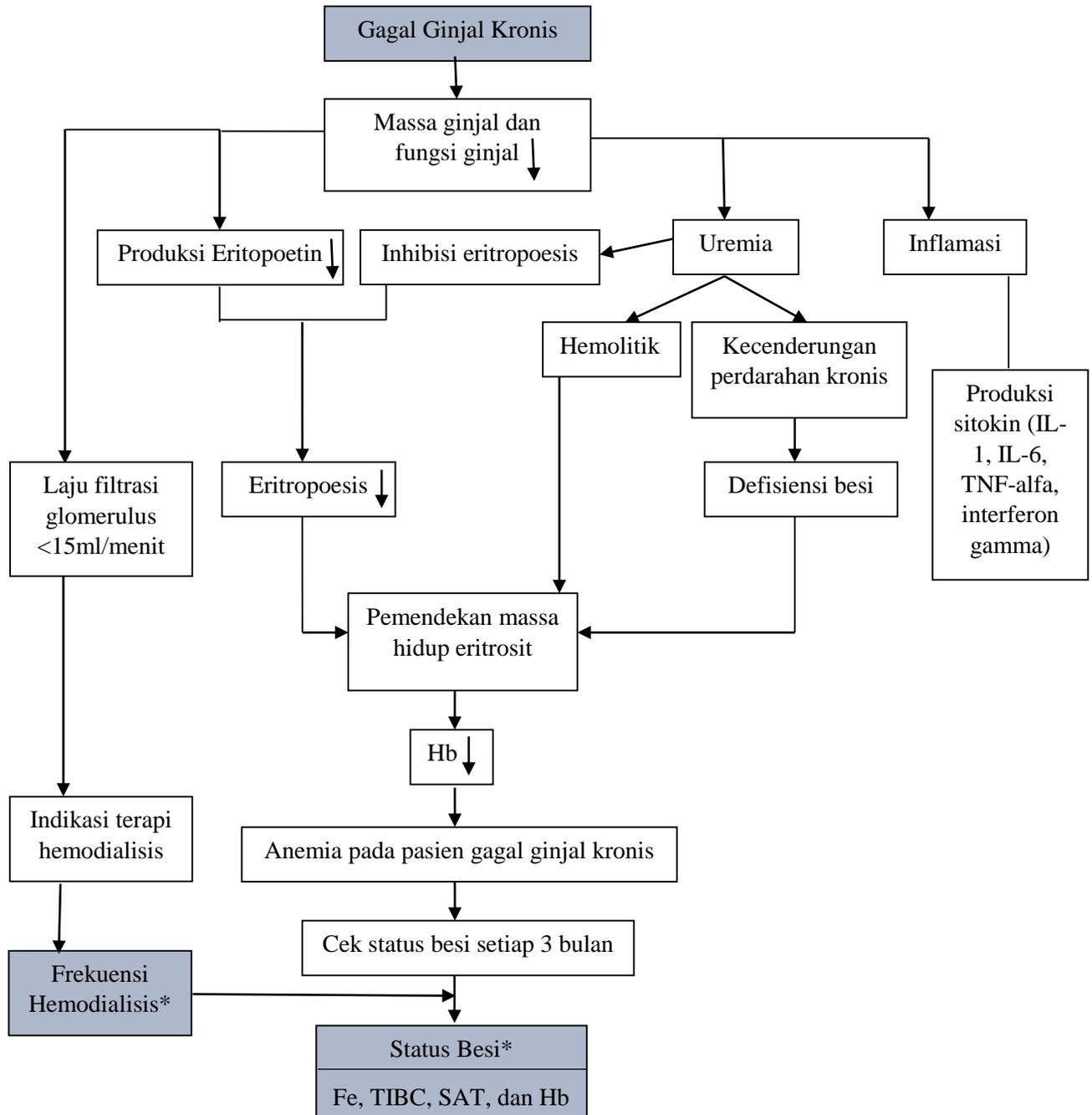
Kadar feritin dalam tubuh merupakan indikator yang baik untuk menunjukkan adanya kelebihan zat besi dan inflamasi. Kadar feritin biasanya digunakan sebagai penanda adanya kelebihan zat besi dalam tubuh, tetapi hal ini masih dipertanyakan karena nilai kadar feritin dapat dipengaruhi oleh infeksi akut, inflamasi, dan bahkan kondisi keganasan, sehingga dapat dinilai sebagai fase akut protein. Beberapa penelitian telah mengevaluasi prosedur lain selain menggunakan kadar feritin untuk mendeteksi kelebihan zat besi, seperti Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Superconducting Quantum Interference Device (SQUID), tetapi kadar feritin dinilai masih menjadi yang paling baik untuk menilai kadar zat besi dalam darah (Pileggi *et al*, 2017).

Selain menggambarkan cadangan besi dalam tubuh, kadar feritin juga merupakan reaktan fase akut yang akan mengalami peningkatan tidak hanya ketika cadangan besi tubuh meningkat tapi juga pada inflamasi akut atau kronis, penyakit hati, alkoholik, anemia hemolitik, hemokromatosis dan malignansi. Sedangkan kadar feritin serum yang rendah biasanya menunjukkan anemia defisiensi besi, menstruasi dengan perdarahan yang banyak atau perdarahan saluran cerna yang kronis. Kadar feritin serum normal sekitar 20-200 $\mu\text{g/L}$. Bell *et al* dalam studinya mengemukakan bahwa pada pasien hemodialisis feritin serum merupakan marker yang paling berkorelasi positif menggambarkan cadangan zat besi di sumsum tulang dimana kadar dibawah 80 ng/ml menunjukkan adanya defisiensi besi sedangkan feritin serum di atas 350 ng/ml

menunjukkan kelebihan cadangan zat besi di sumsum tulang. Selain itu studi yang dilakukan oleh Rocha *et al* menunjukkan bahwa pada pasien hemodialisis bila dijumpai kadar feritin > 500 ng/ml dan kadar *C-Reactive Protein* (CRP) yang tinggi, feritin serum tetap dapat diandalkan sebagai gambaran cadangan zat besi meski adanya inflamasi (Bell *et al*, 2012 & Rocha *et al*, 2013).

Kadar feritin 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). Peningkatan feritin secara berkala dapat memperburuk komorbiditas dan menyebabkan penurunan kualitas hidup pada pasien gagal ginjal kronik (Raafat *et.al.*, 2012). 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 feritin pada sel sehingga kadarnya meningkat, penurunan produksi eritropoetin endogen yang selanjutnya menghambat eritropoesis (Zadrazil & Horak, 2015). Pada kondisi lain pada pasien GGK, feritin dapat meningkat pada saat transferin yang berfungsi sebagai transporter besi turun pada kondisi gangguan keseimbangan besi yang menyebabkan peran feritin 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

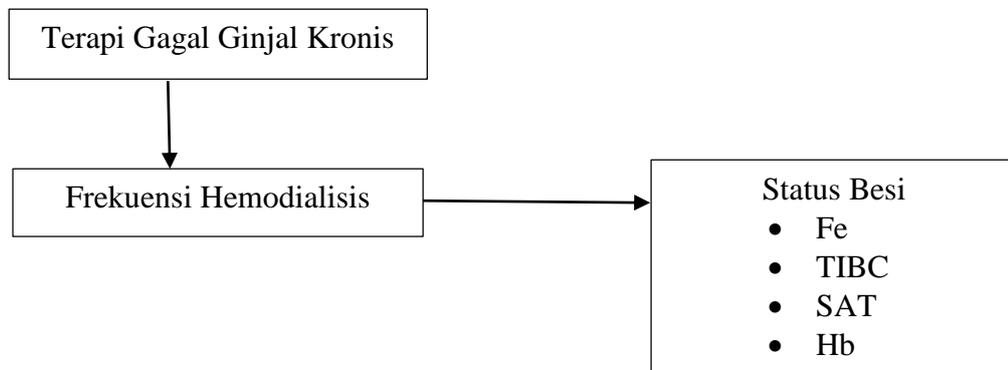


Bagan 1. Kerangka Teori

Keterangan:

*variabel yang diteliti

C. Kerangka Konsep



Bagan 2. Kerangka Konsep

D. Hipotesis

H0: Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara frekuensi hemodialisis terhadap status besi pada pasien gagal ginjal kronis yang menjalani hemodialisis

H1: Terdapat hubungan yang bermakna antara frekuensi hemodialisis terhadap status besi pada pasien gagal ginjal kronis yang menjalani hemodialisis, yaitu frekuensi hemodialisis yang sering diikuti dengan status besi yang meningkat