

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Landasan Teori

1. GAGAL GINJAL KRONIK

a. Definisi 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 sbb (1). 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. (2). GFR <60 ml/min/1,73 m² 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 ²)
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 (asimptomatik), 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 padapatogenesis terjadinya anemia pada penyakit kronik (Weiss G, 2005). Anemia pada penyakit kronik adalah bagian dari sindrom stres hematologi yang diinduksi oleh adanya 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

- 3) Kekurangan vitamin. Kekurangan vitamin sulit untuk ditetapkan sebagai penyebab anemia pada GJK yang bermakna. Kebanyakan penderita dengan GJK 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 GJK. Pada penelitian *in vitro*, dilakukan penelitian dengan memasukkan sel kultur pada serum penderita GJK. 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 m² 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 GJK. 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 paska menopause 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 $< 60 \text{ mL/ menit/ } 1,73 \text{ m}^2$, sementara manifestasinya akan lebih nyata muncul bila laju filtrasi glomerulus $< 40 \text{ mL/ menit/ } 1,73 \text{ m}^2$. Hasil *Canadian multicenter study* pada 446 pasien GGK menunjukkan bahwa anemia ditemukan pada $> 50\%$ pasien dengan laju filtrasi glomerulus $< 60 \text{ mL/ menit/ } 1,73 \text{ m}^2$ dan meningkat sampai 90% bila laju filtrasi glomerulus $< 15 \text{ mL/ menit/ } 1,73 \text{ m}^2$ (Levin *et al.*, 2006).

3. INFLAMASI DAN PERADANGAN

Peradangan atau inflamasi adalah mekanisme pertahanan tubuh yang sangat penting untuk mempertahankan diri dari bahaya seperti kerusakan jaringan, invasi mikroorganisme, antigen dan bahan asing yang mengganggu keseimbangan yang juga dapat memperbaiki gangguan struktur dan fungsi jaringan yang ditimbulkan bahaya tersebut. Unit pertahanan tubuh ini disebut leukosit (sel darah putih), sel ini sebagian lagi dibentuk di sumsum tulang (granulosit, limfosit dan sedikit limfosit) dan sebagianya lagi dibentuk pada jaringan *limfe* (*limfosit* dan sel-sel *plasma*). Manfaat sesungguhnya dari leukosit ini adalah sebagian besar diangkut secara khusus ke daerah yang terinfeksi dan mengalami peradangan, *granulosit* dan *monosit* mempunyai kemampuan khusus untuk dan merusak setiap benda asing yang menyerang (Guyton dan Hall 2007).

Jenis-jenis leukosit

Jenis-jenis leukosit	Angkat normal
Neutrofil polimorfonuklear	62.0%
Eosinofil polimorfonuklear	2.3%
Basofil polimorfonuklear	0.4%
Monosit	5.3%
Limfosit	30.0%

Sumber : Guyton dan Hall,2007

Pertahanan tubuh yang pertama diperankan oleh *neutrofil* dan *makrofag*, *makrofag* dan *neutrofil* langsung menyerang dan menghancurkan bakteri, virus, dan agen-agen lain merugikan yang masuk ke dalam tubuh. Pertahanan tubuh dari *neutrofil* dan *makrofag* dengan cara *fagositosis*, yang berarti pencernaan seluler terhadap agen yang mengganggu. (Guyton dan Hall, 2007)

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 20 μ g/L - 200 μ g/L. Feritin serum mewakili 10 mg simpanan besi. Feritin serum bertambah sesuai umur. Tidak hanya berguna dalam mendiagnosis defisiensi besi, feritin serum dapat

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. Banyak peneliti mengatakan nilai kadar rata-rata kadar feritin normal untuk laki-laki sebesar 90-95 $\mu\text{g/L}$ dengan kisaran nilai sebesar 20-500 $\mu\text{g/L}$. Untuk wanita, nilai rata-rata kadar feritin normal sebesar 35 $\mu\text{g/L}$ dengan kisaran nilai sebesar 10-200 $\mu\text{g/L}$ (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 $\mu\text{g/L}$ menandakan defisiensi besi, sedangkan kadar feritin lebih dari 100 $\mu\text{g/L}$ menandakan terdapat cadangan besi. Kadar feritin antara 50- 100 $\mu\text{g/L}$ tidak dapat diartikan dengan pasti. Pada penderita anemia defisiensi besi kadar feritin bisa normal bahkan meningkat

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).

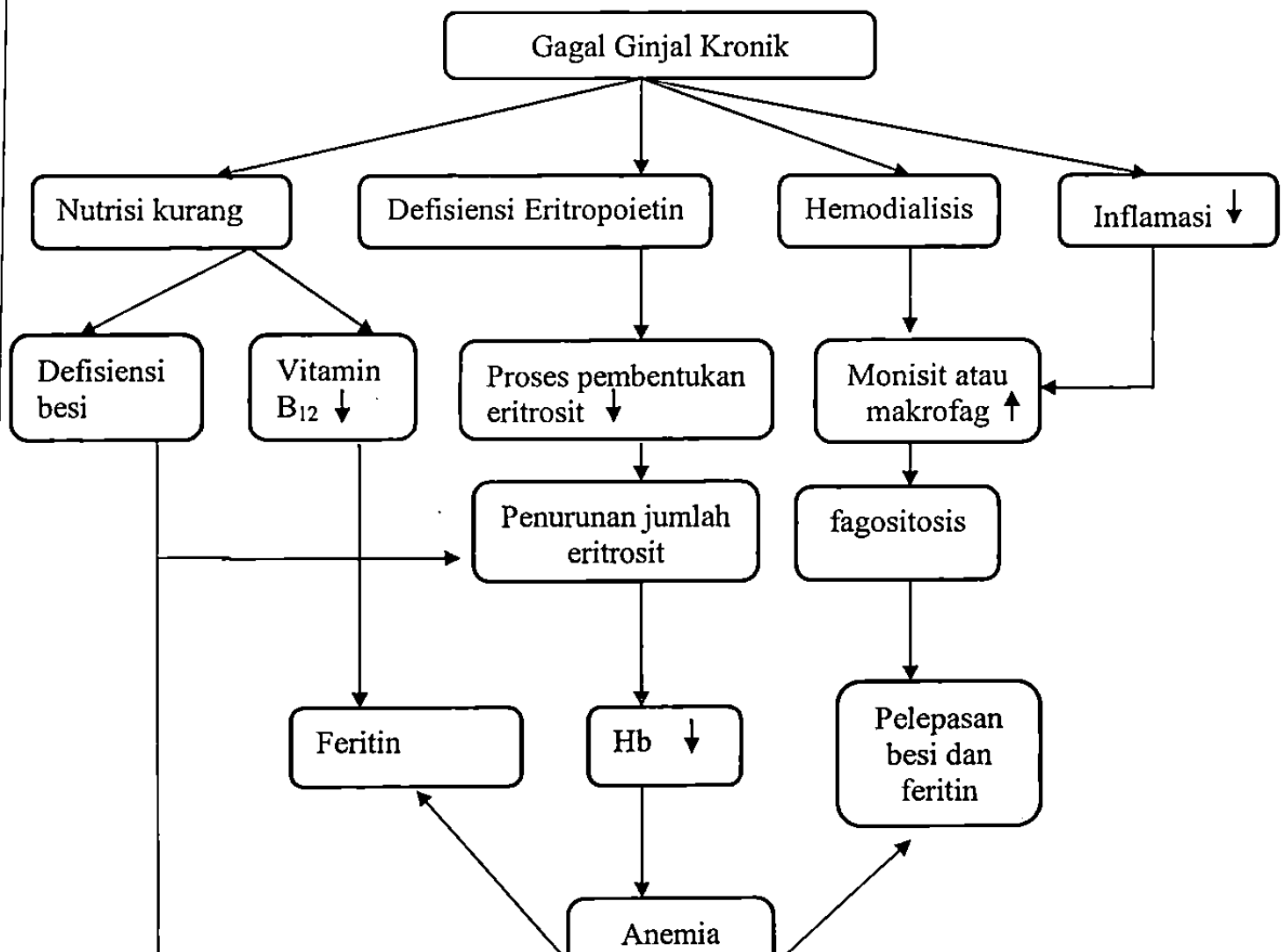
Peningkatan serum feritin selama inflamasi, infeksi, penyakit hati dan kondisi lain yang tidak berhubungan dengan besi dapat menghalangi kemampuan dalam menilai status besi pada pasien GGK yang berada dalam kondisi tersebut. Feritin serum merupakan penanda adanya malignansi, seperti pada neuroblastoma,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

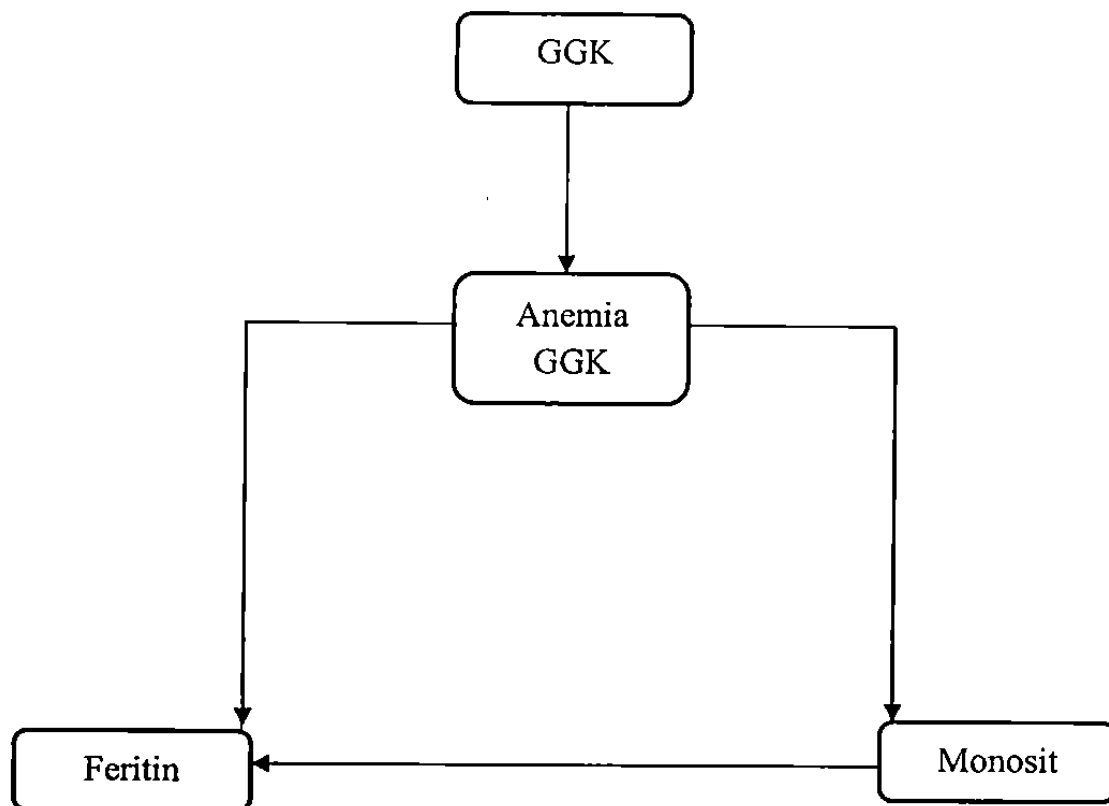
Kondisi	Serum Feritin (ng/ml)
Peningkatan Fe (overload)	>2000
Inflamasi	200-2000
Infeksi	200-2000
Penyakit hati	200-2000
Malignansi	200-2000

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



C. Kerangka Konsep



D. Hipotesis

Terdapat hubungan terbalik antara feritin terhadap jumlah monosit pada pasien...