

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Gagal ginjal kronik

Gagal ginjal terjadi ketika ginjal tidak mampu mengangkat sampah metabolik tubuh atau melakukan fungsi reguler. Suatu bahan yang biasa dieleminasi di urine menumpuk dalam cairan tubuh akibat gangguan ekskresi renal dan menyebabkan gangguan fungsi endokrin dan metabolit, cairan, elektrolit, serta asam basa (Suharyanto T, dkk., 2009).

Gagal ginjal kronik adalah suatu sindrom klinis yang disebabkan penurunan fungsi ginjal yang bersifat menahun, berlangsung progresif, dan cukup lanjut. Kalsifikasi stadium ditentukan oleh laju filtrasi glomerulus, yaitu stadium yang lebih tinggi menunjukkan nilai laju filtrasi glomerulus yang lebih rendah. Diagnosis penyakit gagal ginjal kronik ditegakkan jika nilai laju filtrasi glomerulus kurang dari 60 ml/menit/1,73 m<sup>2</sup> (Hafidz, 2010).

##### 1. Etiologi

Penyebab gagal ginjal kronik bermacam macam, menurut Perhimpunan Nefrologi Indonesia (PERNEFRI) tahun 2012 dua penyebab utama paling sering adalah penyakit ginjal hipertensi (35%) dan nefropati diabetika (26%). Penyakit ginjal hipertensi menduduki peringkat paling atas penyebab gagal ginjal kronik. Penyebab lain dari gagal ginjal kronik yang sering ditemukan yaitu glomerulopati primer (12%), nefropati obstruksi (8%), pielonefritis (7%), nefropati asam urat

(2%), nefropati lupus (1%), ginjal polikistik (1%), tidak diketahui (2%) dan lain-lain (6%).

## 2. Klasifikasi

Klasifikasi penyakit ginjal kronik adalah sebagai berikut (KDIGO, 2012):

Tabel 2.1. Klasifikasi Penyakit Ginjal Kronik

Derajat	Penjelasan	LFG (ml/mnt/1,73m <sup>2</sup> )
G1	Kerusakan ginjal dengan LFG normal atau ↑	≥ 90
G2	Kerusakan ginjal dengan LFG ↓ ringan	60 – 89
G3a	Kerusakan ginjal dengan LFG ↓ ringan-sedang	45 – 59
G3b	Kerusakan ginjal dengan LFG ↓ sedang-berat	30 – 44
G4	Kerusakan ginjal dengan LFG ↓ berat	15 – 29
G5	Gagal ginjal	< 15 atau dialisis

## 3. Patofisiologi

Patofisiologi awal bergantung dari penyakit yang mendasari dan pada perkembangan lebih lanjut proses yang hampir terjadi sama. Pengurangan masa ginjal mengakibatkan hipertrofi struktural dan fungsional nefron yang masih tersisa (*surviving nephrons*) sebagai upaya kompensasi, yang diperantarai molekul vasoaktif seperti sitokin dan *growth factor* sehingga menyebabkan terjadinya hiperfiltrasi yang diikuti oleh peningkatan tekanan kapiler dan aliran darah glomerulus. Keadaan ini diikuti oleh proses maladaptasi berupa sklerosis nefron yang masih tersisa dan pada akhirnya akan terjadi penurunan fungsi nefron secara progresif. Adanya peningkatan aktivitas aksis reninangiotensin-aldosteron intrarenal yang dipengaruhi oleh growth factor Transforming Growth Factor  $\beta$

(TGF- $\beta$ ) menyebabkan hiperfiltrasi, sklerosis dan progresifitas. Progresifitas penyakit ginjal kronik juga dipengaruhi oleh albuminuria, hipertensi, hiperglikemia, dislipidemia (Price & Wilson, 2006).

Stadium awal penyakit ginjal kronik mengalami kehilangan daya cadangan ginjal (*renal reserve*) dimana basal laju filtrasi glomerulus (LFG) masih normal atau malah meningkat dengan peningkatan kadar urea dan kreatinin serum. Pada LFG sebesar 60%, masih belum ada keluhan atau asimtomatik tetapi sudah terjadi peningkatan kadar urea dan kreatinin serum pada pasien. Pada LFG sebesar 30% mulai timbul keluhan seperti nokturia, lemah, mual, nafsu makan kurang dan penurunan berat badan dan setelah terjadi penurunan LFG dibawah 30% terjadi gejala dan tanda uremia yang nyata seperti anemia, peningkatan tekanan darah, gangguan metabolisme fosfor dan kalsium, pruritus, mual, muntah dan juga mudah terjadi infeksi pada saluran perkemihan, pencernaan dan pernafasan, terjadi gangguan keseimbangan cairan dan elektrolit yaitu hipovolemia, hipervolemia, natrium dan kalium. Pada LFG kurang dari 15% merupakan stadium gagal ginjal yang sudah terjadi gejala dan komplikasi yang lebih berat dan memerlukan terapi pengganti ginjal (*renal replacement therapy*) antara lain dialisis atau transplantasi ginjal (Suwitra, 2010).

### 2.1.1 Hemodialisis

Hemodialisis merupakan salah satu terapi pengganti ginjal selain dialisis peritoneal dan transplantasi ginjal. Indikasi hemodialisis pada pasien penyakit ginjal kronik adalah bila laju filtrasi glomerulus kurang dari 15 ml/menit/1,73 m<sup>2</sup> atau memenuhi salah satu dari kriteria berupa keadaan umum buruk dengan gejala

klinis uremia yang nyata, kalium serum  $< 6$  mEq/L, ureum darah  $> 200$  mg/dL, pH darah 5 hari), dan kelebihan cairan (Raharjo, 2009).

Hemodialisis adalah suatu cara dengan mengalirkan darah ke dalam *dialyzer* (tabung ginjal buatan) yang terdiri dari dua kompartemen yang terpisah yaitu kompartemen darah dan kompartemen dialisat yang dipisahkan membran semipermeabel untuk membuang sisa-sisa metabolisme (Raharjo *et al* , 2006). Sisa-sisa metabolisme atau racun tertentu dari peredaran darah manusia dapat berupa air, natrium, kalium, hidrogen, urea, kreatinin, asam urat dan zat-zat lain.

#### 1. Komplikasi Hemodialisis

Hemodialisis merupakan tindakan untuk mengganti sebagian dari fungsi ginjal. Tindakan hemodialisis rutin dilakukan pada penderita penyakit ginjal tahap akhir stadium akhir. Walaupun tindakan hemodialisis saat ini mengalami perkembangan yang cukup pesat, namun masih banyak penderita yang mengalami masalah medis saat menjalani hemodialisis.

Komplikasi yang terjadi pada hemodialisis, diantaranya :

- a. Komplikasi akut hemodialisis, yaitu komplikasi yang terjadi selama hemodialisis berlangsung . Komplikasi yang sering terjadi adalah hipotensi, kram otot, mual dan muntah, sakit kepala, sakit dada, sakit punggung, gatal, demam, dan menggigil (Beiber & Himmerfarb, 2013; Sudoyo *et al.*, 2009).
- b. Komplikasi kronik yang terjadi pada pasien hemodialisis yaitu penyakit jantung, malnutrisi, hipertensi/*volume excess*, anemia, *Renal osteodystrophy*, *Neurophaty*, disfungsi reproduksi, komplikasi pada akses, gangguan

perdarahan, infeksi, amiloidosis, dan *Acquired cystic kidney disease* (Bieber & Himmelfarb, 2013).

### 2.1.2 Anemia pada gagal ginjal kronik

#### 1. Definisi Anemia pada gagal ginjal kronik

*The National Dyalysis Outcomes Quality Initiative (K/DOQI)* merekomendasikan anemia pada penyakit gagal ginjal kronik jika kadar hemoglobin  $< 11,0$  gr/dl (hematokrit  $< 33\%$ ) pada wanita premenopause dan pasien prepubertas, dan  $< 12,0$  gr/dl pada laki-laki dewasa dan wanita postmenopause. Dan berdasarkan PERNEFRI 2011, dikatakan anemia pada penyakit ginjal kronik jika Hb  $\leq 10$  gr/dl dan Ht  $\leq 30\%$ .

Tabel 2.2. Anemia pada gagal ginjal kronik

Stage	GFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	Description
1	$\geq 90$	Normal or increased GFR with other
2	60 – 89	evidence of kidney damage
3A	45 – 59	Moderate decrease in GFR, with or
3B		without other evidence of kidney damage
4	15 – 29	Severe decrease in GFR, with or without
		other evidence of kidney damage
5	$\leq 15$	Established Renal Failure

#### 2. Etiologi Anemia pada penyakit gagal ginjal kronik

Penyebab utama anemia pada GGK (Bakta, 2006; Eckardt, 2000; Wilson, 2005) :

1. Penurunan eritropoesis karena produksi eritropoetin oleh ginjal berkurang akibat kerusakan parenkim ginjal itu sendiri, afinitas hemoglobin terhadap oksigen menurun dan set point dari eritropoetin rendah.
2. Faktor lain diluar eritropoetin antara lain : toksin uremik terhadap membrane eritrosit dan enzim-enzim eritrosit mengakibatkan hemolisis, toksin uremik juga dapat menghambat eritropoesis. Anemia dapat juga disebabkan oleh kehilangan darah iatrogenic dan asam folat serta kehilangan darah melalui traktus genitorius atau gastrointestinal karena defek hemostatis dimana trombosit tidak berfungsi dengan baik.

### 2.1.3 Eritropoietin

Eritropoietin (EPO) adalah suatu hormon yang dihasilkan oleh ginjal yang memajukan pembentukan dari sel-sel darah merah oleh sumsum tulang (bone marrow) (Kantz,1991). Eritropoietin secara kimia adalah suatu protein dengan suatu gula yang melekat (suatu glikoprotein). Eritropoietin adalah satu dari sejumlah dari glikoprotein yang serupa yang melayani sebagai stimulan-stimulans (perangsang) untuk pertumbuhan dari tipe-tipe spesifik dari sel-sel darah didalam sumsum tulang (Ghezzi, 2004).

Sel-sel ginjal yang membuat eritropoietin adalah khusus sehingga dapat peka pada tingkat oksigen yang rendah didalam darah yang mengalir melalui ginjal. Sel-sel ginjal membuat dan melepaskan eritropoietin ketika tingkat oksigen terlalu rendah. Tingkat oksigen yang rendah mungkin mengindikasikan anemia, suatu jumlah sel-sel darah merah yang berkurang, atau molekul-molekul hemoglobin yang membawa oksigen keseluruhan tubuh.

Eritropoietin menstimulasi (merangsang) sumsum tulang (bone marrow) untuk menghasilkan lebih banyak sel-sel darah merah. Kenaikan sel-sel darah merah meningkatkan kapasitas darah mengangkut oksigen. Sebagai pengatur utama dari produksi sel merah, fungsi utama eritropoietin adalah untuk :

1. Memajukan perkembangan dari sel-sel darah merah.
2. Memulai sintesis dari hemoglobin, molekul didalam sel-sel darah merah yang mengangkut oksigen

Eritropoietin tidak hanya dihasilkan oleh ginjal. Eritropoietin diproduksi pada suatu tingkat yang lebih kecil oleh hati, kira-kira 10% dari eritropoietin dihasilkan didalam hati. Hormon eritropoietin dapat terdeteksi dan diukur dalam darah. Tingkat dari eritropoietin dalam darah dapat mengindikasikan kelainan-kelainan sumsum tulang (seperti *polycythemia*, atau produksi sel darah merah yang meningkat), penyakit ginjal, atau penyalahgunaan eritropoietin (Fendrey, 2004).

3. Eritropoietin sebagai terapi

Terapi yang efektif untuk meningkatkan kadar eritropoietin sampai saat ini adalah *Recombinant Human Erythropoetin*. Terapi ini diberikan secara intravena kepada pasien hemodialisa, telah terbukti meningkatkan eritropoietin secara drastis. Hal ini memungkinkan untuk meningkatkan kadar Hb normal setelah tranfusi darah berakhir. Parameter yang perlu dievaluasi pada pemberian terapi EPO adalah hemoglobin, hematokrit, indeks eritrosit, jumlah retikulosit, parameter status besi tubuh yaitu serum iron (Fe), ion total iron binding capacity (TIBC), saturasi transferin, dan ferritin serum.

#### 2.1.4. Serum Iron (Fe) & TIBC

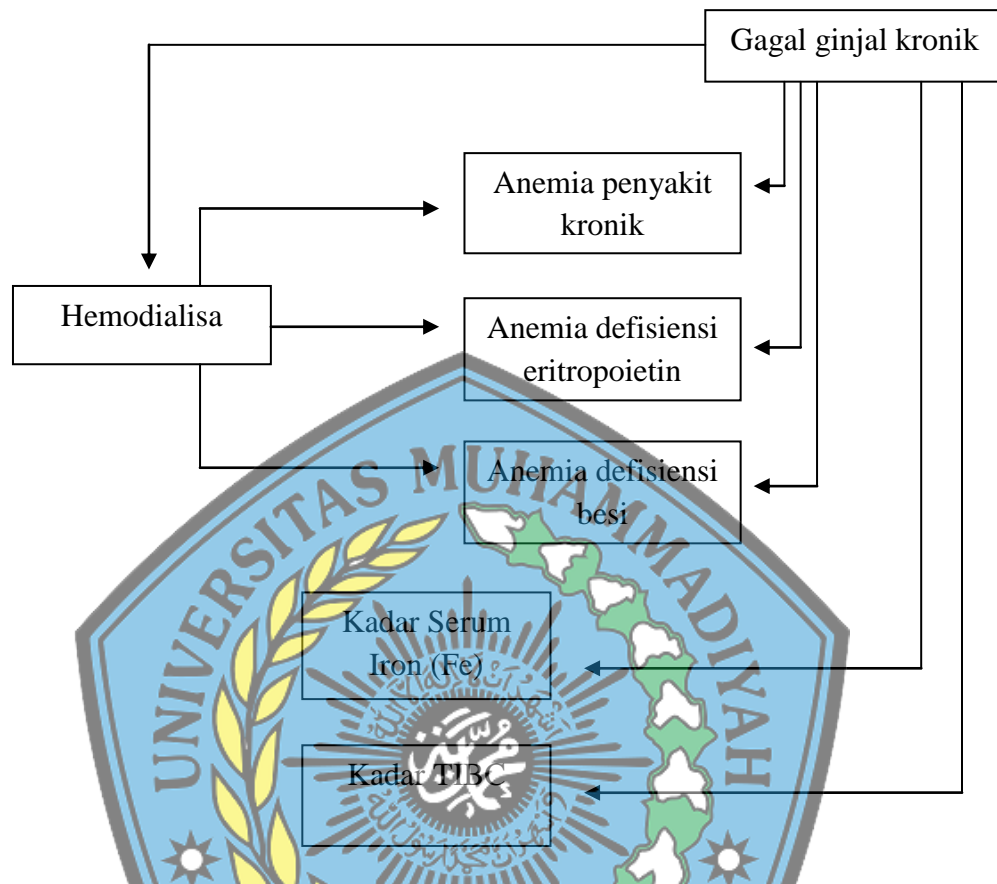
Zat besi (Fe) adalah unsur mineral yang paling penting dibutuhkan oleh tubuh karena perannya pada pembentukan hemoglobin. Senyawa besi bertindak sebagai pembawa oksigen dalam darah dan juga berperan dalam transfer CO<sub>2</sub> dan H<sup>+</sup> positif pada rangkaian transport elektron yang diatur oleh fosfat organik (Soeida, 2008).

Menurut Bothwell, *et.al.*, 1971 dan *Commision of European Communities* (CEC), 1993 *cit Gillespie*, 1998, Besi (Fe) merupakan mikronutrien yang esensial dalam memproduksi hemoglobin yang berfungsi dalam mengangkut oksigen dari paru-paru ke jaringan tubuh, mengangkut electron dalam sel, dan dalam mensintesa enzim yang mengandung besi yang dibutuhkan untuk menggunakan oksigen selama memproduksi energi seluler.

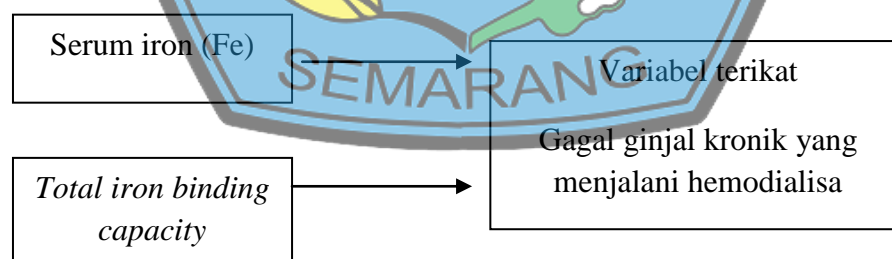
Total kapasitas pengikatan zat besi (TIBC) adalah zat besi yang berhubungan dengan transferin plasma (protein) yang bertanggung jawab terhadap transportasi zat besi ke sumsum tulang untuk sintesa hemoglobin (Joyce LeFever Kee, 1997). Zat besi dalam plasma sebagian berikatan dengan transferin, yang berfungsi sebagai transpor zat besi. Transferin merupakan suatu glikoprotein yaitu setiap molekul transferin mengandung 2 atom Fe. Zat besi yang berikatan dengan transferin akan terukur sebagai kadar besi serum yang dalam keadaan normal hanya 20-45% transferin yang jenuh dengan zat besi, sedangkan kapasitas daya ikat transferin seluruhnya disebut *total iron binding capacity* (TIBC) = daya ikat besi total (Ria Bandiwara, 2003).



## 2.2. Kerangka Teori



## 2.3. Kerangka konsep



## 2.4. Hipotesis

Adanya hubungan antara hasil serum iron (Fe) dan total iron binding capacity pada penderita gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisa.