

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Tinjauan Pustaka**

##### **1. Gagal Ginjal Kronis**

###### **a. Definisi**

Gagal ginjal kronis merupakan destruksi struktur ginjal yang progresif dan terus-menerus, ditandai dengan penurunan GFR yang progresif. Keadaan ini dapat terjadi karena penyakit yang progresif cepat, disertai awitan mendadak yang menghancurkan nefron dan menyebabkan kerusakan ginjal yang ireversibel. Beberapa gejala baru timbul setelah fungsi filtrasi glomerulus kurang dari 25%. Parenkim normal kemudian memburuk secara progresif dan gejala semakin berat ketika fungsi ginjal menurun (Corwin, 2009; Kowalak *et al*, 2011).

Menurut Suwitra (2014) kriteria GGK dapat dijelaskan sebagai berikut :

- 1) Kerusakan ginjal (*renal damage*) yang terjadi lebih dari 3 bulan, berupa kelainan struktural atau fungsional, dengan atau tanpa penurunan laju filtrasi glomerulus (GFR). Manifestasi berupa kelainan patologis dan terdapat tanda kelainan ginjal, termasuk kelainan dalam komposisi darah atau urin, atau kelainan dalam *imaging test*.
- 2) Laju filtrasi glomerulus kurang dari 60 ml/menit/ 1,73 m<sup>2</sup> selama 3 bulan, dengan atau tanpa kerusakan ginjal.

## b. Etiologi

Gagal ginjal kronis merupakan keadaan klinis kerusakan ginjal yang progresif, ireversibel, dan berasal dari berbagai penyebab. Angka perkembangan penyakit ginjal kronis ini sangat bervariasi. Perjalanan GGK hingga tahap terminal bervariasi dari 2-3 bulan hingga 30-40 tahun. Penyebab GGK yang tersering dapat dibagi menjadi delapan kelas seperti yang tercantum pada tabel berikut ini :

**Tabel 1. Klasifikasi Penyebab GGK**

Klasifikasi Penyakit	Penyakit
Penyakit infeksi tubulointerstitial	Pielonefritis atau refluks nefropati
Penyakit peradangan	Glomerulonefritis
Penyakit vaskular hipertensif	Nefrosklerosis benigna Nefrosklerosisn maligna
Gangguan jaringan ikat	Stenosis arteria renalis Lupus eritematosus sistemik Poliarteritis nodosa
Gangguan kongenital dan herediter	Sklerosis sistemik progresif Penyakit ginjal polikistik
Penyakit metabolik	Asidosis tubulus ginjal Diabetes melitus Gout Hiperparatiroidisme Amiloidosis
Nefropati toksik	Penyalahgunaan analgesik Nefropati timah
Nefropati obstruktif	Traktus urinarius bagian atas : neoplasma, batu, retroperitoneal, fibrosis. Traktus urinarius bagian bawah : hipertrofi prostat, striktur, uretra, anomali kongenital leher vesika urinaria dan uretra.

(Sumber : Price & Wilson, 2005)

Saat ini diabetes menjadi penyebab tersering pada GGK dengan persentase sebesar 34% dari total kasus, diikuti hipertensi dengan persentase 21% dari total kasus dan glomerulonefritis sebagai penyebab tersering ketiga dengan persentase 17% dari total kasus (Price & Wilson, 2005).

### c. Klasifikasi Stadium

Klasifikasi GJK berdasarkan atas dasar derajat (*stage*) penyakit dan atas dasar diagnosis etiologi. Klasifikasi atas dasar derajat penyakit, dibuat berdasarkan GFR yang secara keseluruhan paling baik untuk mengukur fungsi ginjal. *Glomerulo filtration rate* dihitung dengan rumus Kockcroft-Gault sebagai berikut :

$$\text{GFR (ml/menit/1,73 m}^2\text{)} = \frac{(140 - \text{umur}) \times \text{berat badan}}{72 \times \text{kreatinin plasma (mg/dl)}} \text{ *)}$$

\*) pada perempuan dikalikan 0,85 (Suwitra, 2014).

**Tabel 2. Klasifikasi Stadium GJK**

Stadium	Deskripsi	GFR (mL/menit/1,73 m <sup>2</sup> )
1	Kerusakan ginjal dengan GFR normal atau meningkat	≥90
2	Kerusakan ginjal dengan penurunan GFR ringan	60-89
3	Penurunan GFR yang sedang	30-59
4	Penurunan GFR yang berat	15-29
5	Gagal ginjal	<15 (atau dialisis)

(Sumber : Reily & Perazella, 2005)

### d. Patofisiologi

Pada GJK, terdapat dua pendekatan teoritis yang menjelaskan gangguan fungsi ginjal pada GJK. Pendekatan pertama dari sudut pandang tradisional yang menyatakan bahwa semua unit nefron telah terserang penyakit, namun dalam stadium yang berbeda-beda dan bagian-bagian spesifik dari nefron yang berkaitan dengan fungsi tertentu benar-benar rusak atau berubah strukturnya. Pendekatan kedua dikenal dengan nama hipotesis *bricker* atau hipotesis nefron yang utuh yaitu apabila nefron terserang penyakit, maka seluruh unitnya akan hancur, namun sisa nefron yang masih utuh masih bekerja secara normal. Hipotesis nefron yang utuh ini sangat berguna untuk menjelaskan pola adaptasi fungsional pada penyakit ginjal

progresif, yaitu kemampuan untuk mempertahankan keseimbangan air dan elektrolit tubuh walaupun GFR sangat menurun (Price & Wilson, 2005).

Urutan peristiwa dalam patofisiologi GJK progresif dapat diuraikan dari segi hipotesis nefron yang utuh. Saat GJK terus berlanjut, jumlah zat terlarut yang harus disekresi oleh ginjal untuk mempertahankan homeostasis tidaklah berubah, meskipun jumlah nefron yang bertugas melakukan fungsi tersebut sudah menurun secara progresif. Gagal ginjal kronik menyebabkan hilangnya nefron secara ireversibel. Ginjal dapat mempertahankan fungsi yang relatif normal sampai terdapat sekitar 75% nefron yang tidak berfungsi. Nefron yang tersisa menerima beban kerja yang lebih besar dan bermanifestasi sebagai peningkatan tekanan filtrasi glomerulus dan hiperfiltrasi (Price & Wilson, 2005; Kowlak *et al.*, 2011).

Terjadinya hiperfiltrasi diikuti oleh peningkatan tekanan kapiler dan aliran darah kemudian akan terjadi maladaptasi berupa sklerosis nefron yang masih tersisa. Proses ini akhirnya diikuti penurunan fungsi nefron yang progresif, walaupun penyakit dasarnya sudah tidak aktif lagi. Adanya peningkatan aktivitas aksis renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) intrarenal, ikut memberikan kontribusi terhadap terjadinya hiperfiltrasi. Aktivasi jangka panjang RAAS, sebagian diperantarai oleh *growth factor* seperti *transforming growth factor  $\beta$*  (TGF- $\beta$ ). Secara perlahan akan terjadi penurunan fungsi nefron yang progresif ditandai dengan peningkatan kadar ureum dan kreatinin serum. Ketika GFR dibawah 30% pasien memperlihatkan gejala uremia nyata seperti anemia, peningkatan tekanan

darah, gangguan metabolisme fosfor dan kalsium, pruritus, mual, muntah, dan lain sebagainya. Pada GFR dibawah 15% akan terjadi gejala dan komplikasi yang lebih serius dan pasien sudah memerlukan terapi pengganti ginjal (Suwitra, 2014).

e. Gambaran Klinis

Pasien dengan GGK dan uremia memperlihatkan kumpulan gejala, tanda, dan kelainan laboratorium selain yang ditemukan pada gagal ginjal akut. Hal ini mencerminkan sifat gangguan ginjal yang berlangsung lama dan progresif serta efeknya pada berbagai jenis jaringan. Akibatnya, osteodistrofi, neuropati, penciutan ginjal bilateral yang terlihat pada foto sinar-X abdomen atau ultrasonografi dan anemia adalah temuan umum yang mengisyaratkan perjalanan kronik pada seorang pasien yang baru didiagnosis gagal ginjal berdasarkan peningkatan *blood urea nitrogen* (BUN) dan kreatinin serum (McPhee & Ganong, 2010).

Menurut Kowalak *et al.* (2011), tanda dan gejala GGK meliputi :

- 1) Hipervolemia akibat retensi natrium
- 2) Hipokalsemia dan hiperkalsemia akibat tidak seimbangnya elektrolit
- 3) Azotemia akibat retensi zat sisa nitrogenus
- 4) Asidosis metabolik akibat kehilangan bikarbonat
- 5) Nyeri tulang serta otot dan fraktur yang disebabkan oleh tidak seimbangnya kalsium-fosfor dan hormon paratiroid yang ditimbulkan
- 6) Neuropati perifer akibat penumpukan zat-zat toksik

- 7) Mulut yang kering, keadaan mudah lelah, dan mual akibat hiponatremia
- 8) Hipotensi akibat kehilangan natrium
- 9) Perubahan status kesadaran akibat hiponatremia dan penumpukan zat-zar toksik
- 10) Frekuensi jantung yang tidak reguler akibat hiperkalemia
- 11) Luka-luka pada gusi dan perdarahan akibat koagulopati
- 12) Kulit berwarna kuningtembaga akibat perubahan proses metabolik
- 13) Kulit yang kering serta bersisik dan rasa gatal yang hebat akibat *uremic frost*
- 14) Kram otot dan kedutan yang meliputi iritabilitas jantung akibat hiperkalemia
- 15) Pernapasan *kussmaul* akibat asidosis metabolik

f. Diagnosis

Menurut Ginting (2014), penegakan diagnosis GGK dapat dilakukan dengan melakukan pemeriksaan seperti :

- 1) Pemeriksaan darah menunjukkan penurunan pH arterial dan kadar bikarbonat, kadar Ht dan Hb rendah, serta peningkatan BUN, kreatinin serum, kadar natrium dan kalium.
- 2) Analisis gas darah arterial menunjukkan asidosis metabolik.
- 3) Pemeriksaan berat jenis urin terfiksir pada 1,010; urinalisis dapat memperlihatkan proteinuria, glukosuria, RBC, leukosit, silinder, atau kristal tergantung pada penyebabnya.

- 4) Pemeriksaan foto rontgen, termasuk radiografi *kidney ureter bladder* (KUB), urografi ekskretoris, nefrotomografi, *scan* ginjal, dan arteriografi renal, menunjukkan ukuran ginjal yang mengecil.
- 5) Biopsy ginjal digunakan untuk mengidentifikasi penyakit yang mendasarinya.

Cara penegakkan diagnosis GGK tidak hanya dilihat dari pemeriksaan laboratorium ataupun radiologis saja, banyak aspek yang dapat membantu penegakkan diagnosis GGK seperti anamnesis dan pemeriksaan fisik. Setiap stadium pada GGK berbeda-beda hasil anamnesisnya, pada GGK stadium 1-3 pasien belum mengalami gangguan keseimbangan air dan elektrolit atau gangguan metabolik dan endokrin secara klinis (asimtomatis), GGK stadium 4-5 pasien pada tahap awal mengalami poliuria dan edema, dan GGK stadium 5 pasien sudah mengalami anemia, asidosis metabolik, cegukan (*hiccup*), edema perifer, edema pulmo, gangguan gastrointestinal, pruritus, *fatigue*, somnolen, disfungsi ereksi, penurunan libido, amenore, dan disfungsi *platelet* (Wong, 2017).

g. Parameter Pemeriksaan

1) Ureum

Ureum merupakan produk akhir dari metabolisme dan pencernaan protein. Selama proses pencernaan, protein dipecah menjadi asam amino. Asam amino hasil pecahan protein kemudian dikatabolisme di dalam hati dan menghasilkan amonia bebas. Molekul amonia kemudian bergabung membentuk ureum yang selanjutnya disimpan dalam darah dan

dipindahkan ke ginjal untuk diekskresi. Harga normal dari pemeriksaan ureum adalah 10-50 mg/dl (Pagana, 2006).

Peningkatan ureum dalam darah disebut azotemia. Kadar ureum yang sangat tinggi pada plasma merupakan tanda dari kondisi gagal ginjal yang dikenal dengan istilah uremia. Peningkatan ureum digolongkan dalam tiga kelompok, yaitu pra-renal, renal, dan pasca-renal. Azotemia pra-renal merupakan keadaan peningkatan ureum yang disebabkan oleh penurunan aliran darah ke ginjal yang membuat ureum semakin sedikit difiltrasi. Azotemia renal ditemukan bila terjadi penurunan fungsi ginjal akibat ekskresi ureum dalam urin menurun. Hal tersebut dapat terjadi pada gagal ginjal akut, GGK, glomerulonefritis, dan penyakit ginjal lainnya. Azotemia pasca-renal ditemukan pada obstruksi aliran urin akibat batu ginjal, tumor vesika urinaria, hiperplasia prostat, dan juga pada infeksi traktus urinarius berat (Verdiansah, 2016).

Beberapa metode pemeriksaan yang sering dipakai untuk pemeriksaan ureum adalah :

a) Metode Enzimatik

Prinsip dari metode ini adalah urea dihidrolisis dengan adanya air dan urease untuk memproduksi amonia dan karbon dioksida. Amonia bereaksi dengan 2-oxoglutarate dengan adanya glutamate dehidrogenase dan NADH. Oksidase NADH menjadi NAD diukur '*as inverse rate reaction*' pada panjang gelombang



340/410 nm. Metode ini merupakan *gold standar* dari pemeriksaan ureum (Verdiansah, 2016)

b) Metode *Berthelot*

Prinsip dasar dari metode *berthelot* adalah ureum dihidrolisis dengan adanya air dan urease membentuk ammonia dan karbondioksida (Aristiani, 2018).

2) Kreatinin

Kreatinin merupakan produk sampingan katabolisme otot yang berasal dari hasil penguraian kreatinin fosfat otot. Jumlah kreatinin yang diproduksi sebanding dengan masa otot. Kreatinin difiltrasi oleh glomerulus dan diekskresi dalam urin. Kadar kreatinin akan meningkat seiring pertambahan usia karena pertambahan masa otot. Kenaikannya terjadi kemudian dan tidak dipengaruhi oleh asupan makanan ataupun minuman. Nilai normal kreatinin serum pada orang dewasa sebesar 0,5-1,5 mg/dl, peningkatan kadar kreatinin sebesar 2,5 mg/dl dapat menjadi indikator kerusakan ginjal. Kreatinin serum dianggap lebih sensitif dan merupakan indikator khusus pada penyakit ginjal dibandingkan uji dengan kadar BUN (Kee, 2007).

Berikut beberapa metode pemeriksaan kreatinin yang sering digunakan dalam laboratorium :

a) *Jaffe Reaction*

Pemeriksaan metode *Jaffe reaction* menggunakan alat fotometer, pada metode ini kreatinin dalam suasana alkalis dapat membentuk senyawa berwarna kuning jingga (Aristiani, 2018).

## b) Metode Ezimatik

Prinsip dari metode enzimatik adalah kreatinine dikonversi oleh *creatinine deiminase* menjadi amonia dan N-methylhydantoin. *Glutamate dehydrogenase* (GLDH) mengubah amonia bersama-sama dengan 2-oxoglutarate dan NADPH menjadi glutamate dan nikotinamid adenin dinukleotid fosfat (NADP). Reaksi dimonitor pada panjang gelombang 340/ 410 nm dan 'inverse rate' proporsional dengan konsentrasi kreatinine. Preinkubasi sampel dengan glutamate dehidrogenase, 2-oxoglutarate dan NADPH menghilangkan amonia endogen dalam sampel. Metode enzimatik ini dijadikan *gold standar* karena penggunaan serangkaian enzim meningkatkan selektifitas untuk mendeteksi kreatinin dan dapat memberikan hasil yang lebih akurat dari pada metode *Jaffe reaction* (Aristiani, 2018).

## 2. Anemia pada Gagal Ginjal Kronis

### a. Definisi

Anemia merupakan salah satu manifestasi klinis dan laboratorium dari GJK. Anemia didefinisikan sebagai penurunan Hb kurang dari 13,5 mg/dl pada pria dan kurang dari 12 g/dl pada wanita. Defisiensi eritropoietin merupakan penyebab utama dari anemia pada GJK. Progresivitas anemia pada pasien dengan GJK relatif sukar diketahui. Bersamaan dengan berkurangnya fungsi ginjal pada pasien dengan stadium GJK yang lebih

berat, insiden dan prevalensi anemia juga meningkat (Zadrazil & Horak, 2015).

b. Etiologi

Menurut Wong (2017) etiologi anemia adalah multifaktorial seperti:

- 1) Defisiensi eritropoetin
- 2) Pemendekan masa hidup sel darah merah
- 3) Defisiensi besi
- 4) *Angiotensin converting enzyme (ACE) Inhibitor dan angiotensin receptor antagonist*
- 5) Pendarahan Gastrointestinal (GI) bagian bawah

c. Patofisiologi

Anemia merupakan masalah yang umum ditemukan pada pasien GGK dan kejadiannya meningkat bersamaan dengan penurunan GFR. Penyebab anemia pada pasien GGK berasal dari banyak faktor. Faktor penyebab tersering adalah produksi eritropoitein yang tidak memadai dan diperberat dengan defisiensi besi. Selama gagal ginjal berlangsung, defisiensi eritropoitein berpengaruh terhadap peningkatan anemia. Anemia yang terjadi biasanya adalah normositik (nilai MCV normal) dan normokromik (nilai MCHC normal) atau mikrositik akibat sindrom uremia. Jenis anemia lain yang mungkin terjadi adalah anemia dimorfik atau disebut juga sebagai eritrosit dengan populasi ganda akibat transfusi atau terapi eritropoetin. Biasanya Ht juga akan menurun hingga 20-30% sesuai derajat azotemia. Hal

tersebut juga dapat diamati dengan mengevaluasi sediaan apusan darah (Lankhorst, 2010; Lubis & Siregar, 2011; Singh, 2017).

Gangguan yang terjadi pada glomerulus juga akan mengganggu fungsi ginjal termasuk fungsi endokrinnya. Anemia pada GJK dikaitkan dengan konsekuensi patofisiologik yang merugikan, termasuk berkurangnya transfer oksigen ke jaringan dan penggunaannya, peningkatan curah jantung, dilatasi ventrikel, dan hipertrofi ventrikel. Hemolisis sedang yang disebabkan hanya karena gagal ginjal tanpa faktor lain seharusnya tidak menyebabkan anemia jika respon eritropoesis mencukupi, tetapi proses eritropoesis pada gagal ginjal terganggu (Lubis & Siregar, 2011).

Anemia terjadi pada 80-90% pasien GJK, terutama bila sudah mencapai stadium 3. Anemia terutama disebabkan oleh defisiensi *erythropoietic stimulating factor* (ESF). Saat keadaan normal 90% eritropoietin dihasilkan di ginjal, tepatnya oleh *juxtaglomerulus* dan hanya 10% yang diproduksi di hati. Eritropoietin mempengaruhi produksi eritrosit dengan merangsang proliferasi, diferensiasi dan maturasi prekursor eritroid. Keadaan anemia terjadi karena defisiensi eritropoietin yang dihasilkan oleh sel peritubular sebagai respon hipoksia lokal akibat pengurangan parenkim ginjal fungsional. Respon tubuh yang normal terhadap keadaan anemia adalah merangsang fibroblas peritubular ginjal untuk meningkatkan produksi eritropoietin lebih dari 100 kali dari nilai normal bila Ht dibawah 20%. Pada pasien GJK, respon ini terganggu sehingga terjadi anemia dengan

konsentrasi eritropoetin rendah yang dikaitkan dengan defisiensi eritropoetin pada GGK (Hidayat *et al.*, 2010).

d. **Diagnosis**

Anemia yang terjadi pada GGK tidak sepenuhnya berkaitan dengan penyakit ginjalnya. Diagnosis anemia pada GGK dapat dilakukan setelah mengeksklusikan adanya defisiensi besi dan kelainan eritrosit lainnya. Evaluasi terhadap anemia dimulai saat kadar Hb  $\leq 10$  % atau Ht  $\leq 30$ % (Lubis & Siregar, 2011)

Berdasarkan *Kidney International Supplements* untuk menegakkan diagnosis anemia diperlukan beberapa pemeriksaan seperti pemeriksaan sel darah merah, jumlah sel darah merah, jumlah sel darah putih, jumlah *platelet*, indeks sel darah merah (MCV, MCH, MCHC), kadar Hb, jumlah retikulosit absolut, ferritin serum, saturasi serum transferrin, vitamin B12 dan kadar asam folat dalam serum, % *hypochromic red blood cells* (HRC), dan serum *C-reactive protein* (CRP) (Wong, 2017).

### **3. Profil Hematologi**

a. **Eritrosit**

Eritrosit dibentuk pertama kali di sumsum tulang yaitu dengan nama pronormoblas. Pronormoblas adalah sel besar dengan sitoplasma biru tua, memiliki inti dan nukleoli, serta kromatin yang sedikit menggumpal. Pronormoblas menyebabkan terbentuknya suatu rangkaian normoblas yang makin kecil melalui sejumlah pembelahan sel. Normoblas mengandung

hemoglobin (berwarna merah muda) di dalam sitoplasma. Sitoplasma berwarna biru pucat bersama dengan hilangnya *ribonucleid acid* (RNA) dan aparatus yang mensintesis protein dan kromatin inti yang semakin padat. Inti keluar dari normoblas dilanjutkan ke sumsum tulang dan menghasilkan stadium retikulosit (mengandung sedikit RNA ribosom) serta mampu untuk mensintesis hemoglobin. Sel tersebut berukuran lebih besar dari sel darah merah matur, berada di dalam sumsum tulang dan beredar di darah tepi selama 1-2 hari serta di dalam limpa pada saat RNA hilang seluruhnya. Satu pronormoblas dapat menghasilkan 16 eritrosit matur (Hoffbrand & Moss, 2018)

Eritrosit atau sel darah merah adalah elemen yang paling banyak terbentuk dalam darah. Jumlah eritrosit dalam tubuh bervariasi sesuai jenis kelamin dan usia pasien, tetapi ada sekitar 4,2 -6,5 juta sel dalam satu mililiter darah. Diameter sel darah merah normal adalah 6-8  $\mu\text{m}$ . Eritrosit melakukan perannya dalam pembuluh darah dan tidak masuk jaringan dalam keadaan normal. Eritrosit yang bersirkulasi tidak memiliki inti dan berbentuk bikonkaf. Setiap sel darah memiliki masa hidup sekitar 120 hari (Lieseke & Zeibig, 2017).

Fungsi utama sel darah merah adalah membawa oksigen dari paru-paru ke seluruh jaringan tubuh, dan membawa karbondioksida dari jaringan tubuh ke paru-paru melalui hemoglobin. Penurunan eritrosit dapat terjadi pada pasien leukimia, talasemia, hemolisis, lupus eritematosus sistemik, dan penurunan fungsi ginjal. Masa hidup sel darah merah pada pasien GGK akan

berkurang. Normalnya sel darah merah memiliki masa hidup 120 hari, namun pada pasien GGK masa hidupnya akan memendek hanya selama 60-90 hari. *Bone marrow* pada seseorang yang tidak menderita GGK memiliki kapasitas yang besar untuk meningkatkan produksi sel darah merah dan memperbaiki masa hidup yang memendek, tapi respon ini menjadi tidak berfungsi pada pasien GGK dengan defisiensi eritropoetin (Lankhorst, 2010; Lieske & Zeibig, 2017).

Macam-macam pemeriksaan eritrosit :

1) Metode manual (hemositometer)

Hitung sel darah merah secara manual dilakukan dengan mengencerkan darah menggunakan larutan Hayem dalam pipet eritrosit, kemudian dimasukkan ke dalam kamar hitung (hemositometer). Jumlah eritrosit dihitung dalam volume tertentu dengan menggunakan faktor konversi, dengan demikian jumlah eritrosit per mikroliter darah dapat dihitung. Perhitungan sel manual ini dapat digunakan ketika sistem perhitungan sel otomatis tidak berfungsi atau dalam situasi hitung sel terlalu rendah untuk diukur. Kelemahan dari metode ini adalah ketelitian untuk orang yang cermat dan telah mahir adalah  $\pm 15\%$  sedangkan orang ceroboh yang tidak berpengalaman bisa membuat kesalahan yang lebih besar (Gandasoebrata, 2008; Lieske & Zeibig, 2017).

## 2) Metode otomatis (*flowcytometry*)

Metode ini menggunakan prinsip *flowcytometry* untuk analisis jenis-jenis sel eritrosit yang terdapat pada suatu populasi sel. Sel eritrosit dilabel *fluoresense*, dilewatkan celah sempit, dan dipancarkan sinar. Kelebihan dari metode ini hasil dibaca secara otomatis dan langsung dapat diketahui secara tepat namun harganya lebih mahal dan sampel yang digunakan relatif lebih banyak (Ayuningtyas, 2018).

### b. Indeks Eritrosit

#### 1) Volume Sel Rerata atau *Mean Corpuscular Volume*

*Mean corpuscular volume* merupakan besaran yang mencerminkan volume rata-rata sel darah merah. Besaran ini dapat digunakan untuk mengetahui ukuran eritrosit. Nilai MCV didapatkan dari hasil Ht dibagi dengan jumlah eritrosit, satuannya adalah femtoliter (fl) dan nilai normalnya adalah 80-100 fl. Bila nilai MCV kurang dari 80 fl disebut mikrositik, sebaliknya bila lebih dari 100 fl disebut makrositik. Peningkatan nilai MCV dapat terjadi pada kondisi anemia megaloblastik dan anemia pada hipotiroid, sedangkan penurunan nilai MCV dapat terjadi pada anemia defisiensi besi, thalassemia, anemia akibat penyakit kronik, dan anemia sideroblastik (Isranurhaq, 2016; Kiswari, 2014).

#### 2) Hemoglobin Sel Rerata atau *Mean Corpuscular Hemoglobin*

*Mean corpuscular hemoglobin* merupakan berat rata-rata Hb dalam sel darah merah pada sampel, dapat dihitung secara otomatis



dengan penghitung elektronik dan juga dapat ditentukan apabila hemoglobin dan hitung sel darah merah diketahui. Besaran ini dinyatakan dalam pikogram (pg) dan dapat dihitungkan dengan membagi jumlah Hb per liter darah dengan jumlah sel darah merah per liter. Rentang normal adalah 26 sampai 32 pg. Peningkatan nilai MCH dapat terjadi pada kondisi anemia megaloblastik dan anemia pada hipotiroid, sedangkan penurunan nilai MCH dapat terjadi pada anemia defisiensi besi, thalassemia, anemia akibat penyakit kronik, dan anemia sideroblastik (Sacher & McPerson, 2004; Isranurhaq, 2016).

3) Konsentrasi Hemoglobin Sel Rerata atau *Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration*

*Mean corpuscular hemoglobin concentration* merupakan kadar Hb yang didapat per eritrosit, dinyatakan dengan persen (%). Besaran ini dapat dihitungkan dengan membagi hemoglobin per desiliter darah dengan Ht. Nilai rujukan berkisar dari 32-36 % (Sacher & McPerson, 2004; Gandasoebrata, 2008). Nilai MCHC yang menurun mendandakan sel mengalami defisiensi Hb dan sering disebut hipokromik. Nilai MCHC yang normal disebut normokromik (Pagana, 2006).

4) Lebar Didtribusi Sel Darah Merah atau *RBC Distribution Width* (RDW)

*Red blood cell distribution width* adalah rasio lebar kurva distribusi (histogram) terhadap volume sel darah merah rerata. *Red blood cell distribution width* merupakan indeks variasi ukuran sel. Lebar distribusi sel darah merah penting untuk indikator anisositosis.

Normalnya, semua sel darah merah memiliki ukuran yang sama dengan sedikit variasi dengan nilai rujukan berkisar dari 11,6 sampai 14,6. Variasi RDW dapat digunakan untuk mengklasifikasikan beberapa jenis anemia (Sacher & McPerson, 2004; Pagana 2006).

Peningkatan nilai RDW menandakan adanya heterogenitas dari ukuran sel darah merah, peningkatan destruksi sel darah merah, dan eritropoesis yang tidak efektif. Nilai RDW yang meningkat ini juga dikaitkan dengan peningkatan resiko hasil yang merugikan pada populasi umum dan pasien dengan sepsis berat, gagal jantung, penyakit arteri kronis, stroke, GGK, dan luka ginjal akut yang memerlukan transplantasi ginjal (Raghavan, 2017).

#### c. Hemoglobin

Hemoglobin adalah pigmen mengandung zat besi yang terkandung dalam semua sel darah merah dan bertanggungjawab untuk pengiriman oksigen. Haemoglobin terdiri dari empat molekul *heme* dengan rantai protein globin. Masing-masing molekul *heme* memiliki satu atom zat besi yang dapat mengikat satu molekul oksigen. Dengan demikian satu sel darah merah dapat mengangkut empat molekul oksigen. Konsentrasi Hb biasanya diukur dalam gram per desiliter (g/dl). Kisaran rujukan untuk Hb juga bervariasi berdasarkan jenis kelamin dan usia, kisaran normal Hb untuk orang dewasa adalah 12-18 g/dl (Lieske & Zeibig, 2017).

Produksi Hb dimulai dari sel prekursor eritroid pada sumsum tulang. *Heme* disintesis oleh mitokondria sel sumsum tulang dan rantai globin

disusun oleh ribosom sel yang matang pada sumsum tulang, sebagian besar Hb disusun oleh sel prekursor awal yang bernukleus, tetapi produksi dilanjutkan meskipun kehilangan nukleusnya sampai sel dilepaskan ke sirkulasi darah. Molekul Hb menjadi teroksigenasi dalam paru-paru yang memiliki konsentrasi oksigen sangat tinggi. Pada saat sel darah merah meninggalkan sirkulasi paru, daya ikat jaringan terhadap oksigen yang dibawa oleh molekul Hb akan menyebabkan sel darah merah berdifusi melalui membran sel darah merah dan melewati dinding kapiler untuk masuk ke dalam jaringan. Setelah oksigen meninggalkan sel darah merah, sel kemudian membawa karbon dioksida kembali ke paru untuk dikeluarkan. Pengiriman oksigen dan pengangkutan karbon dioksida dengan Hb ini membantu tubuh untuk mengendalikan keseimbangan asam basa yang penting untuk pertahanan hidup (Lieske & Zeibig, 2017)

Peningkatan nilai Hb terjadi pada eritrositosis, penyakit jantung kongenital, penyakit paru obstruktif, polisitemia vera, dan dehidrasi. Penurunan nilai Hb terjadi pada anemia, hemoglobinopati, sirosis, anemia hemolitik, hemoragik, kehamilan, rematik, limfoma, leukemia, dan penyakit ginjal. Penurunan nilai Hb pada penyakit ginjal, utamanya GJK terjadi akibat produksi eritropoetin dalam ginjal yang merupakan stimulan kuat untuk produksi eritrosit menurun, sehingga menyebabkan penurunan jumlah eritrosit dan nilai Hb ikut berkurang (Pagana, 2006)

Macam-macam metode pemeriksaan kadar Hb :

1) Metode skala warna beringkat (*Tallquist*)

Prinsip pemeriksaan Hb dengan metode *tallquist* adalah dengan membandingkan darah asli dengan suatu skala warna yang berdegradasi mulai dari warna merah muda sampai merah tua (mulai 10-100%). Ada 10 degradasi warna, setiap tahapan berbeda 10%. Pada bagian tengah skala warna, terdapat lubang untuk memudahkan dalam membandingkan warna. Cara *tallquist* ini sudah ditinggalkan karena tingkat kesalahannya mencapai 30-50% (Kiswari, 2014).

2) Metode asam hematin (Sahli)

Metode sahli menggunakan prinsip darah diencerkan dengan larutan HCl yang akan mengubah Hb menjadi asam hematin, kemudian warna yang terjadi dibandingkan secara visual dengan standar dalam alat. Kelemahan metode ini adalah kurang teliti, asam hematin bukan merupakan larutan yang sejati, dan alat tidak dapat distandarkan. Metode ini kurang baik karena tidak semua Hb diubah menjadi asam hematin seperti, karboksiHb, metHb, dan sulfHb (Gandasoebrata, 2008).

3) Metode gravitasi (Kupri Sulfat)

Metode ini adalah tes kualitatif berdasarkan berat jenis. Darah yang diperiksa akan turun ke dalam larutan tembaga sulfat ( $\text{CuSO}_4$ ) dan menjadi terbungkus dalam kantung tembaga *proteinate* yang mencegah setiap perubahan dalam berat jenis sekitar 15 detik. Jika Hb

sama dengan atau lebih dari 12,5 g/dl, maka akan tenggelam dalam waktu 15 detik (Kiswari, 2014).

#### 4) Metode *CyanmetHb*

Pengukuran Hb pada metode ini dilakukan dengan mengencerkan darah menggunakan larutan drabkins, kemudian akan terjadi hemolisis eritrosit dan konversi Hb menjadi hemoglobinsianida (*SianmethHb*). Larutan yang terbentuk selanjutnya diperiksa dengan spektrofotometer, pengukuran spektrofotometrik mengukur perubahan warna yang dihasilkan oleh hemoglobin yang ada di dalam sampel menggunakan panjang gelombang cahaya tertentu dan absorbansi yang terbentuk sebanding dengan kadar Hb dalam darah (Mahode, 2003; Lieske & Zeibig, 2017).

Kelemahan dari metode ini, apabila sampel darah yang diperiksa terdapat kekeruhan, dapat mengganggu pembacaan fotokolorimeter serta menghasilkan absorbansi dan kadar Hb yang lebih tinggi dari yang sebenarnya. Sedangkan, kelebihan dari metode ini adalah lebih nyaman digunakan dan merupakan *gold* standar. Larutan yang digunakan mudah didapat dan cukup stabil. Ketelitian cara ini dapat mencapai  $\pm 2\%$  (Gandasoebrata, 2008; Kiswari, 2014).

#### 5) Metode *AzidmetHb (Point of Care Testing (POCT))*

Prinsip metode pemeriksaan ini adalah eritrosit yang terhemolisis akan mengeluarkan Hb kemudian diubah menjadi *methHb* dan digabungkan dengan *azide* untuk membentuk *azidmetHb*.

Absorban diukur pada panjang gelombang 570 nm dan 880 nm. Absorban yang diukur berbanding lurus dengan kadar Hb. Kelebihan metode ini yaitu pemeriksaan dilakukan berdekatan dengan penderita sehingga pengerjaan lebih cepat, mengurangi kesalahan pra analitik, hanya perlu sedikit sampel, dan tidak memerlukan tenaga khusus. Kekurangannya adalah biaya pemeriksaan lebih mahal dibandingkan metode konvensional, volume darah yang sedikit dapat mempengaruhi ketepatan pemeriksaan, dan belum terhubung dengan *laboratory information system* (LIS) (Ayuningtyas, 2018).

6) Metode *Cyanide-free (Hematology analyzer)*

Prinsip metode pemeriksaan ini adalah reagen pelisis Hb melisis eritrosit dan merubah Hb yang dibebaskan melalui proses kimia bebas sianida. Absorban diukur pada panjang gelombang 555 nm. Absorban berbanding lurus dengan konsentrasi sampel. Kelebihan metode ini adalah waktu pemeriksaan lebih cepat, alat sudah terhubung dengan LIS, dan berbagai parameter dapat diukur sekaligus. Kekurangan dari metode ini adalah harga alat mahal dan memerlukan perawatan berkala (Ayuningtyas, 2018).

d. Hematokrit

Hematokrit atau *packed cell volume* (PCV) merupakan pemeriksaan tidak langsung yang memberikan informasi penting tentang konsentrasi sel darah merah pada sirkulasi darah. Nilai Ht dari sampel dapat diartikan sebagai perbandingan antara volume eritrosit dengan volume darah secara

keseluruhan. Nilai rujukan Ht adalah 42-52% pada laki-laki dan 37-47% pada perempuan. Ruang yang digunakan oleh sel darah merah bergantung pada ukuran sel dan jumlah total sel yang ada. Jika terdapat jumlah sel darah merah yang cukup dengan konsentrasi Hb normal dalam spesimen, Ht akan berada pada kisaran rujukan normal. Namun, apabila sel darah merah berukuran kecil dengan Hb yang kurang atau jumlah sel darah merah menurun, nilai Ht akan dibawah nilai rujukan (Lieske & Zeibig, 2017).

Nilai Ht yang abnormal mengindikasikan kondisi patologis yang sama dengan nilai eritrosit dan Hb yang abnormal. Peningkatan nilai Ht terjadi pada eritrositosis, penyakit jantung kongenital, penyakit paru obstruktif, polisitemiavera, dan dehidrasi. Penurunan nilai Ht terjadi pada anemia, hemoglobinopati, sirosis, anemia hemolitik, hemoragik, kehamilan, rematik, limfoma, leukimia, dan penyakit ginjal. Penurunann nilai Ht pada penyakit ginjal utamanya GGK terjadi akibat jumlah eritropoetin yang diproduksi di ginjal dan merupakan stimulant yang kuat untuk produksi eritrosit menurun, sehingga menyebabkan penurunan jumlah eritrosit dan nilai Ht ikut berurang (Pagana, 2006)

Macam-macam pemeriksaan Ht :

1) Pemeriksaan cara konvensional

Pemeriksaan Ht dapat dilakukan dengan cara makro dan mikro. Prinsip dari pemeriksaan tersebut adalah darah dicampur dengan antikoagulan tertentu kemudian disentrifus pada kecepatan dan waktu tertentu, perbandingan volume eritrosit terhadap volume spesimen

darah dinyatakan dalam persen (%). Kekurangan dari metode makro adalah waktu yang diperlukan untuk untuk sentrifugasi relatif lama yaitu rata-rata 30 menit dan sampel darah yang digunakan terlalu banyak (Gandasoebrata, 2008).

## 2) Pemeriksaan cara otomatis

Prinsip pemeriksaan menggunakan metode *full* optik dengan *flowcytometry* merupakan suatu teknik yang digunakan untuk menganalisis jenis-jenis sel yang terdapat pada suatu populasi sel. Analisis sel menggunakan sebaran cahaya yang ditandai dengan hasil berupa warna yang berbeda. Kelebihan dari metode ini hasil dibaca secara otomatis dan langsung dapat diketahui secara tepat namun harganya lebih mahal (Ayuningtyas, 2018).



## **B. Landasan Teori**

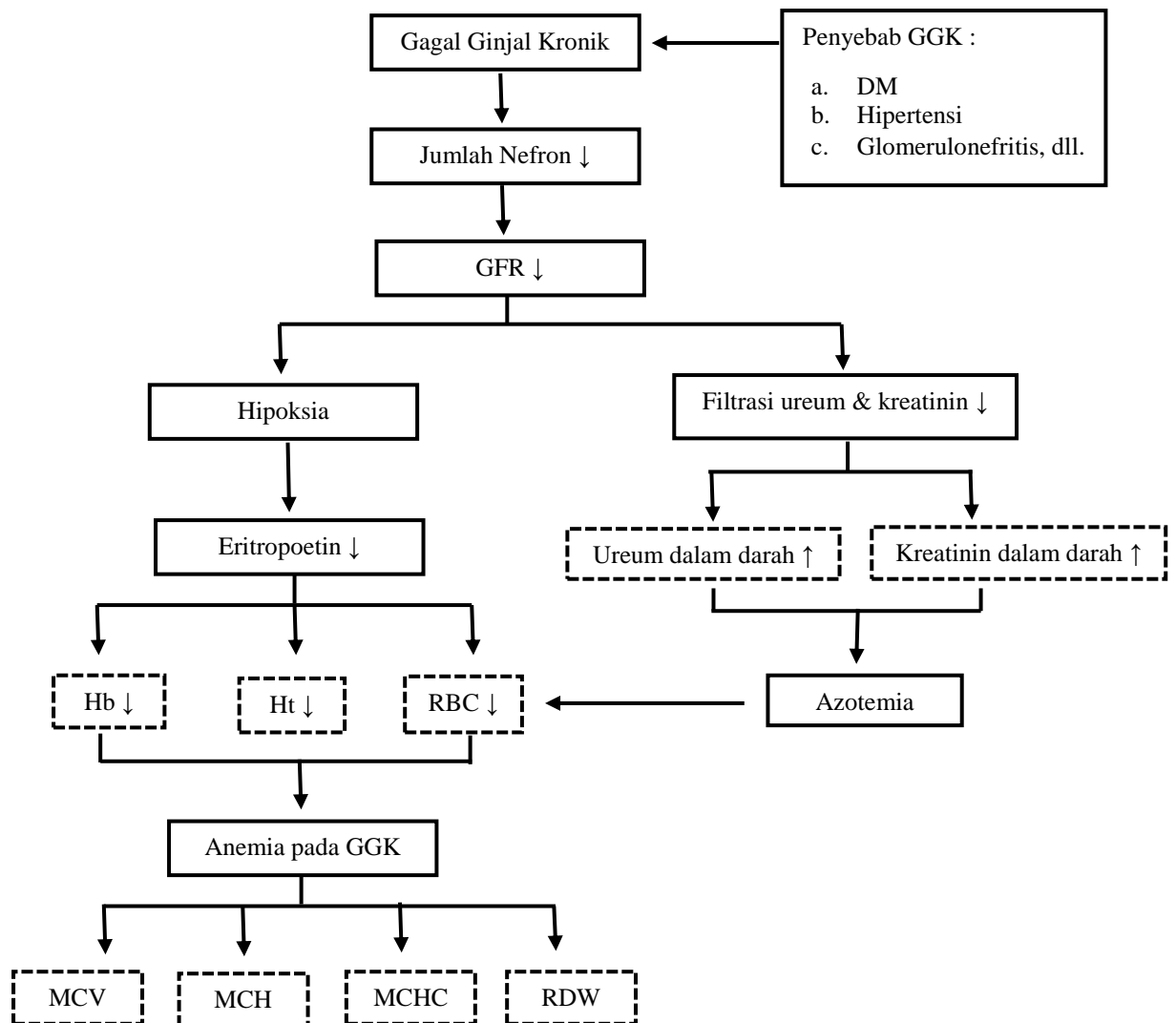
Gagal ginjal kronis adalah destruksi struktur ginjal yang progresif dan terus-menerus dengan tanda penurunan GFR yang progresif. Keadaan ini dapat terjadi karena penyakit yang progresif cepat, disertai awitan mendadak yang menghancurkan nefron dan menyebabkan kerusakan ginjal yang ireversibel. Beberapa gejala baru timbul setelah fungsi filtrasi glomerulus kurang dari 25%. Parenkim normal kemudian memburuk secara progresif dan gejala semakin berat ketika fungsi ginjal menurun (Corwin, 2009; Kowalak *et al.*, 2011).

Penyakit ginjal dikaitkan dengan penurunan GFR dan tingkat keparahannya berkorelasi erat tapi berbanding terbalik dengan GFR. Ketika GFR menurun, ekskresi ureum dan kreatinin pada urin juga akan menurun dan konsentrasi keduanya dalam darah akan meningkat. Gagal ginjal kronis diklasifikasikan berdasarkan perhitungan GFR menjadi stadium 1-5. Saat sudah mencapai stadium 3, anemia terjadi pada 80-90% pasien GGK. Anemia didefinisikan sebagai penurunan Hb kurang dari 13 mg/dl pada pria dan kurang dari 12 g/dl pada wanita. Kejadian anemia pada pasien GGK meningkat bersamaan dengan penurunan GFR (Hidayat, 2010; Zandrazil & Horak, 2015; Higgins, 2016).

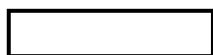
Penyebab anemia pada pasien GGK berasal dari banyak faktor. Faktor penyebab yang paling sering adalah produksi eritropoitein yang tidak memadai dan diperparah dengan defisiensi besi. Selain itu, faktor penyebab lain adalah homeostasis besi yang tidak baik, dan masa hidup sel darah merah yang lebih pendek. Masa hidup sel darah merah pada pasien GGK akan berkurang.

Normalnya sel darah merah memiliki masa hidup 120 hari, namun pada pasien GGK masa hidupnya akan memendek hanya selama 60-90 hari. *Bone marrow* pada seseorang yang tidak menderita GGK memiliki kapasitas yang besar untuk meningkatkan produksi sel darah merah dan memperbaiki masa hidup yang memendek, tapi respon ini menjadi tidak berfungsi pada pasien GGK dengan defisiensi eritropoetin. Selama gagal ginjal berlangsung, defisiensi eritropoitein berpengaruh terhadap peningkatan anemia. Anemia yang terjadi biasanya adalah normositik (nilai MCV normal) dan normokromik (nilai MCHC normal) akibat sindrom uremia. Biasanya Ht juga akan menurun hingga 20-30% sesuai derajat azotemia dan RDW juga akan ikut meningkat akibat peningkatan destruksi eritrosit. Hal tersebut juga dapat diamati dengan mengevaluasi sediaan apusan darah (Lankhorst, 2010; Lubis & Siregar, 2011; Raghavan, 2017).

### C. Kerangka Pikir Penelitian



= variabel yang diteliti



= variable yang tidak diteliti



= mempengaruhi atau proses selanjutnya