INSIDEN ANEMIA PADA PENDERITA NEFROPATI DIABETIK DI RSUP DR WAHIDIN SUDIROHUSODO, MAKASSAR PADA TAHUN 2018

SKRIPSI

Disusun Sebagai Salah Satu Tugas Mata Kuliah Skripsi

EVI LUFIANI

C11116363

Pembimbing:

Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M. Kes., Sp. PK (K)

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2019

INSIDEN ANEMIA PADA PENDERITA NEFROPATI DIABETIK DI RSUP DR WAHIDIN SUDIROHUSODO, MAKASSAR PADA TAHUN 2018

SKRIPSI

Disusun sebagai Salah Satu Tugas
Mata Kuliah Skripsi

EVI LUFIANI
C11116363

PEMBIMBING
Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M. Kes., Sp.PK (K)

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR

2019

DEPARTEMEN ILMU PATOLOGI KLINIK FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR

TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK

Judul Skripsi :

INSIDEN ANEMIA PADA PENDERITA NEFROPATI DIABETIK DI RSUP DR WAHIDIN SUDIROHUSODO, MAKASSAR PADA TAHUN 2018

Makassar, 16 Desember 2019

Pembimbing,

Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M. Kes., Sp. PK (K)
NIP. 198407142010121008

PANITIA SIDANG UJIAN

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

Skripsi dengan Judul "**INSIDEN ANEMIA PADA PENDERITA NEFROPATI DIABETIK DI RSUP DR WAHIDIN SUDIROHUSODO, MAKASSAR PADA TAHUN 2018**" telah diperiksa, disetujui, dan dipertahankan di hadapan Tim Penguji Skripsi Departemen Ilmu Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada :

Hari/ Tanggal : **Senin, 16 Desember 2019**

Waktu : **08.00 WITA - Selesai**

Tempat : **Ruang Pertemuan Departemen Ilmu Patologi Klinik Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddin**

Ketua Tim Penguji

Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M. Kes., Sp. PK (K)
NIP. 198407142010121008

Anggota Tim Penguji

Penguji 1	Penguji 2
Prof. dr. Mansyur Arif, Sp.PK(K),Ph.D	**Dr.dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK**
196411041990021001	**197909052006042001**

HALAMAN PENGESAHAN

SKRIPSI

JUDUL

INSIDEN ANEMIA PADA PENDERITA NEFROPATI DIABETIK DI RSUP DR WAHIDIN SUDIROHUSODO, MAKASSAR PADA TAHUN 2018

Disusun dan Diajukan Oleh :

Evi Lufiani

C11116363

Menyetujui

Panitia Penguji

No	Nama Penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1.	Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M. Kes., Sp. PK (K)	Pembimbing	1.....
2.	Prof. dr. Mansyur Arif, Sp.PK (K),Ph.D	Penguji I	2.....
3.	Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M. Kes., Sp. PK	Penguji II	3.....

Mengetahui

Bidang Akademik, Riset & Inovasi
Fakultas Kedoteran
Universitas Hasanuddin

Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes.
NIP 196711031998021001

Ketua Program Studi S
Sarjana Kedokteran
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

Dr.dr. Sitti Rafiah, M.Si
NIP 196805301997032001

LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya :

Nama	: Evi Lufiani
Nim	: C11116363
Tempat & Tanggal Lahir	: Mala-Mala, 26 Desember 1999
Alamat Tempat Tinggal	: Jl. Kapasa Raya nomor 69
Alamat Email	: evilufiani26@gmail.com
Nomor Hp	: 081244561485

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi dengan Judul : " Insiden Anemia Pada Penderita Nefropati Diabetik di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar Pada Tahun 2018" adalah hasil karya saya. Apabila ada kutipan atau pemakaian dari hasil karya orang lain baik berupa tulisan, data, gambar atau data ilustrasi baik yang telah di publikasikan atau belum di publikasi, telah direferensi dengan sesuai ketentuan akademis.

Saya menyadari plagarisme adalah kejahatan akademik dan melakukannya akan menyebabkan sanksi yang berat berupa pembatalan skripsi dan sanksi akademik lainnya. Pernyataan ini saya buat dengan sebenar benarnya.

Makassar, 19 Desember 2019

Yang Menyatakan

METERAI TEMPEL 10000 1DAJX053315869

Evi Lufiani

SKRIPSI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR

DESEMBER 2019

EVI LUFIANI, C111 16 363

Dr. dr. LIONG BOY KURNIAWAN, M. Kes., Sp.PK (K)

INSIDEN ANEMIA PADA PENDERITA NEFROPATI DIABETIK DI RSUP DR WAHIDIN SUDIROHUSODO, MAKASSAR PADA TAHUN 2018

ABSTRAK

Latar Belakang : Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit kronik dan dapat menimbulkan komplikasi kronik salah satunya nefropati (gangguan fungsi ginjal) yang angka kejadiannya belum dapat diperkirakan dengan pasti namun diprediksikan cukup tinggi sekitar 20-40%. Nefropati diabetik adalah penyakit ginjal yang seringkali menyertai stadium lanjut penyakit diabetes melitus, dimulai dengan hiperfiltrasi, hipertrofi ginjal, mikroalbuminuria, dan hipertensi, seiring waktu akan terjadi proteinuria dengan tanda tanda lain penurunan fungsi ginjal, dan akhirnya menyebabkan penyakit ginjal terminal. Komplikasi dari gangguan fungsi ginjal yang dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas secara bermakna salah satunya adalah anemia . Anemia adalah komplikasi yang sering terjadi pada pasien DM, khususnya jika disertai dengan nefropati atau gangguan renal.

Tujuan: Untuk mengetahui insiden anemia pada penderita nefropati diabetik di RSUP Dr Wahidin Sudirohusodo Makassar Pada Tahun 2018

Metode: penelitian retrospektif dengan metode potong lintang (*cross sectional*) dengan metode consecutive sampling pada pasien nefropati diabetik dengan/tanpa Anemia di RS Wahidin Sudirohusodo periode Januari-Desember 2018.

Hasil: Jumlah sampel yang diperoleh sebanyak 60 sampel dengan data nefropati diabetik pada anemia. Hasil uji korelasi antara kadar hemoglobin dan stadium CKD memiliki hubungan yang bermakna (p = -0,044), kadar hemoglobin dan kreatinin memiliki hubungan yang bermakna (p = -0,001).

Kesimpulan: Terdapat hubungan yang bermakna pada kadar haemoglobin, stadium CKD dan kadar kreatinin ($p < 0,05$).

Keywords: Lama DM, Nefropati Diabetik, Anemia dan Kreatinin.

THESIS

MEDICAL FACULTY

HASANUDDIN UNIVERSITY MAKASSAR

DESEMBER 2019

EVI LUFIANI C11116363

Dr. dr. LIONG BOY KURNIAWAN, M. Kes., Sp. PK (K)

ANEMIA INCIDENT IN DIABETIC NEFROPATIC PATIENTS IN DR WAHIDIN SUDIROHUSODO, MAKASSAR 2018

ABSTRACT

Background : Diabetes mellitus (DM) is a chronic disease and can cause chronic complications one of which is nephropathy (impaired kidney function) whose incidence rate can not be estimated with certainty but is predicted to be quite high around 20-40%. Diabetic nephropathy is a kidney disease that often accompanies the advanced stage of diabetes mellitus, starting with hyperfiltration, renal hypertrophy, microalbuminuria, and hypertension, over time proteinuria will occur with other signs of decreased kidney function, and eventually cause terminal kidney disease. Complications of impaired kidney function that can significantly increase morbidity and mortality, one of which is anemia. Anemia is a frequent complication in DM patients, especially if it is accompanied by nephropathy or renal disorders.

Objective: To determine the incidence of anemia in patients with diabetic nephropathy in Dr. Wahidin Sudirohusodo General Hospital in Makassar in 2018.

Methods: It was an retrospective study with a cross sectional method with a consecutive sampling method in diabetic nephropathy patients with or without anemia in Wahidin Sudirohusodo Hospital in the January-December 2018 period.

Results: The number of samples obtained was 60 samples with diabetic nephropathy data on anemia. Correlation test results between hemoglobin levels and CKD stage have a significant relationship ($p = -0.044$), hemoglobin levels and creatinine have a significant relationship ($p = -0.001$).

Conclusion: There was a significant correlation between CKD stage hemoglobin levels and creatinine levels ($p < 0.05$).

Keywords: Old DM, Diabetic Nephropathy, Anemia and Creatinine

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur tak terhingga penulis panjatkan ke hadiarat Tuhan YME atas segala berkat dan Karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul "Insiden Anemia Pada Penderita Nefropati diabetik di RSUP Dr Wahidin Sudirohusodo, Makassar pada tahun 2018" sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan studi pada program studi pendidikan dokter fakultas kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar. Skirpsi ini juga diharapkan dapat memberi manfaat bagi pembaca dan peneliti lainnya untuk menambah bimbigan pengetahuan dalam bidang kardiologi.

Dalam menyelesaikan skripsi ini penulis banyak mendapat bimbingan, bantuan, dan dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, dalam kesempatan ini penulis ingin menghanturkan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Kedua orang tua penulis, **Irwanto** dan **Kasmiati** serta **Keluarga** penulis yang telah memberikan doa dan dukungan selama ini;
2. **Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M. Kes., Sp.PK (K)** selaku dosen pembimbing serta penasehat akademik penulis yang telah membimbing penulis mulai dari awal penyusunan hingga selesai.
3. **Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D., Sp.PK. (K)** selaku dosen penguji dalam skripsi ini yang telah meluangkan waktunya untuk turut memberikan perbaikan ataupun saran dalam penulisan skripsi ini;
4. **Dr. dr. Yuyun Widaningsih M.Kes., Sp.PK** selaku dosen penguji dalam skripsi ini yang telah meluangkan waktunya untuk turut memberikan perbaikan ataupun saran dalam penulisan skripsi ini;
5. Teman-teman **Immunoglobulin** atas dukungan, kebersamaan, persahabatan yang terus diberikan kepada penulis dalam penelitan skripsi.
6. Para **Staf Bagian Rekam Medik RS Wahidin Sudirohusodo** yang telah membantu dan memberikan izin terhadap pengambilan sampel rekam medik.
7. Semua pihak yang tidak sempat disebutkan dan telah membantu dalam penyelesaian skripsi ini.

Akhir kata penulis mengucapakan terima kasih kepada semua pihak yang telah terlibat dalam penyelesaian skipsi ini. Skripsi ini tidak terlapas dari kekurangan. Demi perbaikan selanjutnya, saran dan kritik yang membangun akan penulis terima dengan senang hati. Semoga penelitian ini bermanfaat bagi pengembangan Ilmu Kedokteran ke depannya.

Makassar, Desember 2019

Evi Lufiani

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL ..... **i**
HALAMAN PERSETUJUAN ..... **ii**
HALAMAN PENGESAHAN ..... **iii**
LEMBAR PERNYATAAN ANTI PLAGIARISME ..... **v**
ABSTRAK ..... **vi**
ABSTRACT ..... **vii**
KATA PENGANTAR ..... **viii**
DAFTAR ISI ..... **x**
DAFTAR TABEL ..... **xiv**
DAFTAR SINGKATAN ..... **xv**
DAFTAR LAMPIRAN ..... **xvi**

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang 1

1.2. Rumusan Masalah 3

1.3 Tujuan Penelitian 3

1.3.1. Tujuan Umum 3

1.3.2. Tujuan khusus 3

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Nefropati Diabetik 4

2.1.1 Defenisi 4

2.1.2 Etiologi 4

2.1.3 Epidemologi 4

2.1.4 Patogenesis 5

2.1.5 Klasifikasi 5

2.1.6 Prognosis 8

2.1.7 Faktor Risiko 8

2.2 Anemia 9

2.2.1 Klasifikasi Anemia 9

2.2.2 Pemeriksaan Darah Pada Anemia 10

2.2.3 Anemia Penyakit Kronik 12

2.2.4 Anemia Defisiensi Besi 13

2.2.5 Anemia Renalis 13

2.3 Hubungan Anemia pada Nefropati Diabetik 14

BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL

3.1 Kerangka Teori dan Kerangka Konsep Penelitian 15

3.1.1 Kerangka Teori Penelitian 15

3.1.2 Kerangka Konsep Penelitian 16

3.2. Hipotesis 16

BAB 4 METODE PENELITIAN

4.1. Desain Penelitian 17

4.2. Tempat dan Waktu Penelitian 17

4.3 Populasi dan Sampel 17

4.3.1 Populasi 17

4.3.2 Sampel 17

4.4 Kriteri Inklusi dan Kriteria Eksklusi..... 17

4.4.1 Kriteria Inklusi..... 17

4.4.2 Kriteria Eksklusi 17

4.5 Definisi Operasional 17

4.5.1 Insiden 17

4.5.2 Anemia..... 18

4.5.3 Nefropati Diabetik 18

4.5.4 Stadium Nefropati Diabetik..... 18

4.6 Jenis Data dan Instrumen Penelitian..... 18

4.6.1 Jenis Data..... 18

4.6.2 Instrumen Penelitian 19

4.7 Manajemen Penelitian 19

4.7.1 Pengumpulan Data..... 19

4.7.2 Teknik Pengolah data 19

4.7.3 Penyajian Data..... 19

4.8 Etik penelitian..... 19

BAB 5 HASIL PENELITIAN

5.1 Distribusi Frekuensi Berdasarkan Jenis Kelamin 20

5.2 Distribusi Frekuensi Berdasarkan Umur 21

5.3 Profil Anemia Berdasarkan Kadar Hemoglobin, MCV, MCH 21

5.4 Distribusi Frekuensi Bersdasarkan Profil jenis Anemia 22

5.5 Jenis Anemia Berdasarkan Stadium Nefropati Diabetik..... 23

5.6 Distribusi Nilai Hemoglobin pada Setiap Stadium Nefropati Diabetik 23

5.7 Korelasi Nilai Hemoglobin dan Kreatinin pada Setiap Stadium Nefropati Diabetik 24

BAB 6 PEMBAHASAN

6.1 Distribusi Frekuensi Berdasarkan Jenis Kelamin 25

6.2 Distribusi Frekuensi Berdasarkan Umur 25

6.3 Profil Anemia Berdasarkan Kadar Hemoglobin, MCV, MCH 26

6.4 Profil Jenis Anemia 26

6.5 Distribusi Jenis Anemia Berdasarkan Stadium Nefropati Diabetik 27

6.6 Distribusi Nilai Hemoglobin pada Setiap Stadium Nefropati Diabetik 27

6.7 Korelasi Nilai Hemoglobin dan Kreatinin pada Setiap Stadium Nefropati Diabetik 28

BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan 30

7.2 Saran 30

DAFTAR PUSTAKA 31

LAMPIRAN 37

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Klasifikasi Gagal Ginjal Kronik Atas Dasar Derajat Penyakit 7
Tabel 2.2 Batasan Kadar Hemoglobin Anemia Berdasarkan Usia 11
Tabel 5.1 Distribusi Frekuensi Berdasarkan Jenis Kelamin 20
Tabel 5.2 Distribusi Frekusensi Berdasarkan Umur 21
Tabel 5.3 Distribusi Frekuensi Sampel Berdasarkan Hemoglobin, MCV dan MCH 22
Tabel 5.4 Distribusi Frekuensi Berdasarkan Jenis Anemia..... 22
Tabel 5.5 Distribusi Frekuensi Jenis Anemia Berdasarkan Stadium Nefropati Diabetik 23
Tabel 5.6 Distribusi Frekuensi Sampel Kadar Hemoglobin pada Nefropati Diabetik menurut Stadium 23
Tabel 5.7 Korelasi Kadar Hemoglobin, Kreatinin, Nefropati Diabetik Menurut Stadium 24

DAFTAR SINGKATAN

DN	: Diabetik Nefropati
RIKESDAS	: Riset Kesehatan Dasar
GFR	: *Glomerular Filtration Rate*
ESRD	: *End Stage Renal Disease*
AGEs	: *Advanced Glycation End Products*
MBG	: Membran Basalis Glomerulus
CKD	: *Chronic Kidney Disease*
MDRD	: *Modification of Diet in Renal Disease*
DM	: Diabetes Melitus
KDOQI	: *Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiative*
ESF	: *Erythropoietic Stimulating Factors*
EPO	: Eritropoietin
DCCT	: *Diabetes Control and Complication*
HB	: Hemoglobin
RBC	: Eritrosit
HCT	: Hematokrit
MCV	: *Mean Corpuscular Volume*
MCH	: *Mean Corpuscular Hemoglobin*
MCHC	: *Mean Corpuscular Hemoglobin Consentration*
PGK	: Penyakit Ginjal Kronik
GGK	: Gagal Ginjal Kronik
WHO	: *World Health Organization*
ESA	: *Erythropoiesis Stimulating Agent*

DAFTAR LAMPIRAN

1. Surat Permohonan Izin Penelitian 37
2. Rekomendasi Persetujuan Etik 38
3. Surat Izin Penelitian 39
4. Data Pasien 40
5. Output SPSS 42
6. Biodata Penulis 44

BAB 1
PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit kronik dan dapat menimbulkan komplikasi kronik salah satunya nefropati (gangguan fungsi ginjal) yang angka kejadiannya belum dapat diperkirakan dengan pasti namun diprediksikan cukup tinggi sekitar 20-40% (Kurniawan 2010, Probosari 2013). Prevalensi DM di dunia diperkirakan sekitar 285 juta orang dewasa (20-79 tahun) pada tahun 2010 dan angka ini akan meningkat menjadi 439 juta orang dewasa pada tahun 2030 (Shaw *et al*, 2010). Indonesia berada di peringkat ke-7 untuk urutan penderita DM di dunia pada tahun 2013 (IDF, 2013). Hasil Riset Kesehatan Dasar (RIKESDAS) terbaru menunjukan ada peningkatan prevalensi penderita DM di Indonesia dari 1,1% pada tahun 2007 menjadi 2,1% (Kementrian Kesehatan RI, 2013).

Pengidap diabetes melitus cenderung menderita komplikasi baik akut maupun kronik. Penyakit ginjal adalah salah satu komplikasi yang menjadi penyebab utama kematian pada penyakit ini. Penderita diabetes mempunyai kecenderungan menderita nefropati 17 kali lebih sering dibandingkan dengan orang tanpa diabetes (Asdie AH, 2000). Faktor-faktor yang mempengaruhi berkembangnya DM ke arah nefropati antara lain genetika, kontrol gula darah, dan tekanan darah. Kontrol glikemik yang baik telah terbukti dapat memperlambat laju timbulnya proteinuria dan progresivitasnya pada DM tipe1 dan DM tipe2 (O'Callaghan C, 2009).

Nefropati diabetik di Amerika Serikat menyebabkan 7 dari 10 kasus *baru End Stage Renal Disease* (ESRD) di tahun 2006 (CDC, 2010). Pada dekade ini juga, nefropati diabetik tercatat sebagai komponen terbanyak dari pasien baru yang menjalani terapi pengganti ginjal di banyak negara maju. Keadaan yang sama juga mulai terlihat di Indonesia, dimana pada tahun 1983 prevalensi nefropati diabetik hanya 8,3% dari semua gagal ginjal terminal, dan 10 tahun kemudian

pada 1993 angka itu meningkat menjadi 2 kali lebih tinggi yaitu 17% (Arsono2005).

Nefropati diabetik adalah penyakit ginjal yang seringkali menyertai stadium lanjut penyakit diabetes melitus, dimulai dengan hiperfiltrasi, hipertrofi ginjal, mikroalbuminuria, dan hipertensi, seiring waktu akan terjadi proteinuria dengan tanda tanda lain penurunan fungsi ginjal, dan akhirnya menyebabkan penyakit ginjal terminal (Hertanto H 2000). Komplikasi dari gangguan fungsi ginjal yang dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas secara bermakna salah satunya adalah anemia (Artune 2007, Walaa 2004).

Anemia adalah komplikasi yang sering terjadi pada pasien DM, khususnya jika disertai dengan nefropati atau gangguan renal. Anemia kronis menyebabkan hipoksia jaringan yang merupakan penyebab dari diabetes sehingga terjadi kerusakan organ. Laporan terbaru menunjukan bahwa anemia adalah faktor risiko untuk progresifitas *End Stage Renal Disease* (ESRD) pada pasien dengan penyakit ginjal kronis, dengan atau tanpa diabetes (Mohanram et al, 2004). Kejadian anemia meningkat seiring dengan meningkatnya stadium nefropati diabetik dan penyakit ginjal kronis (Ito et al, 2010).

Anemia berkembang pada awal perjalanan penyakit ginjal kronis dan prevalensinya meningkat pada penyakit ginjal kronis dengan stadium lanjut yaitu penyakit ginjal kronis stadium 4 dan 5, Anemia terkadang lebih berat dan muncul lebih awal pada pasien penyakit ginjal kronis disebabkan karena diabetes daripada pasien penyakit ginjal kronis disebabkan karena hal yang lain (Kdoqi, 2006). Banyak faktor yang dapat menjadi etiologi anemia pada pasien penyakit ginjal kronis, diantaranya adalah berkurangnya umur eritrosit, anemia efek toksik uremia, berkurangnya produksi eritopoetin, anemia karena defisiensi besi, inflamasi, serta karena perdarahan (Madore F 1997, Valliant A 2013).

Berdasarkan uraian tersebut maka peneliti tertarik untuk meneliti tentang insiden anemia pada nefropati diabetik di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimanakah insiden anemia pada nefropati diabetik?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Untuk mengetahui hubungan anemia dengan nefropati diabetik.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Untuk mengetahui insiden anemia pada pasien yang mengalami nefropati diabetik.
2. Untuk mengetahui insiden anemia pada setiap stadium CKD akibat nefropati diabetik.
3. Korelasi kadar Hemoglobin dengan kreatinin pada stadium nefropati diabetik.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian yang dapat diperoleh dari penelitian ini adalah :

1. Bagi petugas kesehatan, sebagai informasi tambahan DM terkhususnya mengenai nefropati diabetik dan kaitannya dengan insiden kimia.
2. Bagi peneliti, sebagai bahan rujukan untuk peneliti lanjut di waktu yang akan datang mengenai DM.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Nefropati Diabetik

2.1.1 Definisi

Nefropati diabetik adalah komplikasi DM pada ginjal yang dapat berakhir sebagai gagal ginjal. Perubahan fungsi ginjal diawali dengan keadaan hiperglikemi progresif yang merangsang hipertrofi sel ginjal, sintesis matriks ekstraselular serta perubahan permeabilitas kapiler. Hiperglikemia juga akan menyebabkan glikasi non enzimatik asam amino dan protein sehingga terbentuk *advanced glycation end products* (AGEs). Pembentukan AGEs menyebabkan penebalan membran basalis glomerulus dan fibrosis tubulointerstisial sehingga terjadi sklerosis ginjal. Proses tersebut menyebabkan filtrasi glomerulus terganggu dan terjadi mikroalbuminuria yang berakhir sebagai nefropati diabetik (Wulandari O, 2016).

2.1.2 Etiologi

Hipertensi merupakan faktor pada DM yang dipercaya paling banyak menyebabkan terjadinya nefropati diabetik secara langsung. Hipertensi yang tak terkontrol dapat meningkatkan progresifitas untuk mencapai fase nefropati diabetik yang lebih berat (Fase V Nefropati Diabetika) (Lestariningsih.2004).

2.1.3 Epidemiologi

Jumlah kasus gagal ginjal di amerika serikat melebihi 100.000 orang setiap tahun. Gagal ginjal adalah sebuh kondisi serius dengan kondisi ginjal gagal mengeluarkan zat-zat sisa dari dalam tubuh. Diabetes merupakan penyebab paling sering dari gagal ginjal, menyebabkan hampir 45% kasus baru. Orang-orang Amerika keturunan Afrika, Indian, dan kelompok Hispanis (Latin) memiliki kecenderungan menderita diabetes, penyakit ginjal kronis, dan gagal ginjal lebih tinggi dibandingkan ras Kaukasia (Cohen L 2009, Bethesda 2008).

2.1.4 Patogenesis

Patogenesis dari nefropati diabetik sejalan dengan patogenesi DM pada umumnya, dan mikroangiopati pada khususnya. Beberapa kejadian memegang peranan penting, yaitu kelainan pada endotel, membran basalis glomerulus dan mesangium, serta meningkatnya kompleks imun pada penderita DM.

1) Endotel

Endotel akan membengkak akibat timbunan sorbitol dan fruktosa, sehingga faal endotel terganggu, akibatnya celah endotel bertambah luas dan timbullah proteinuria pada DM tidak terkontrol atau hiperglikemia (Bidaya 1987).

2) Membran basalis glomerulus (MBG)

Diabetes melitus dan hiperglikemia juga menyebabkan terjadinya penebalan MBG sebagai akibat dari deposisi kolagen tipe I, III, IV, dan glikoprotein, serta menurunnya kadar glikoaminoglikans dan sistein. Hal ini menyebabkan hilangnya sifat anionic MBG yang mengakibatkan permeabilitasnya meningkat dan timbul albuminuria. Setelah 2 tahun mengidap DM, membrana basalis glomerulus menebal kurang lebih 15%, sesudah 5 tahun 30%, dan setelah 20 tahun penebalan menjadi dua kali lipat (Bidaya 1987).

3) Mesangium

Produksi matriks mesangium meningkat. Akibatnya terjadi pelebaran mesangium sehingga permukaan filtrasi efektif mengecil pada DM dan hiperglikemia.

2.1.5 Klasifikasi

Berikut tahapan-tahapan nefropati diabetik (Hendromarto,2009)

1. Tahap I. Pada tahap ini LFG meningkat sampai dengan 40% di atas nilai normal yang disertai pembesaran ukuran ginjal. Albuminuria belum nyata dan tekanan darah biasanya normal. Tahap ini masih *reversibel* dan

berlangsung 0-5 tahun sejak awal diagnosis DM tipe 2 ditegakkan. Dengan pengendalian glukosa darah yang ketat, biasanya kelainan fungsi maupun struktur ginjal akan normal kembali.

2. Tahap II. Terjadi setelah 5-10 tahun diagnosis DM tegak, saat perubahan struktur ginjal berlanjut, dan LFG masih tetap meningkat. Albuminuria hanya akan meningkat setelah latihan jasmani, keadaan stres atau kendali metabolik yang memburuk. Keadaan ini dapat berlangsung lama. Hanya sedikit yang akan berlanjut ke tahap berikutnya. Progresivitas biasanya terkait dengan memburuknya kendali metabolik. Tahap ini disebut sebagai silent stase.
3. Tahap III. Ini adalah tahap awal nefropati atau *insipient diabetic nephropathy* saat mikroalbuminuria telah nyata. Tahap ini biasanya terjadi 10-15 tahun diagnosis DM tegak. Secara histopatologis, juga telah jelas penebalan membran basalis glomerulus. LFG masih tetap ada dan mulai meningkat. Keadaan ini dapat bertahan bertahun-tahun dan progresivitas masih mungkin dicegah dengan kendali glukosa dan tekanan darah yang kuat.
4. Tahap IV. Ini merupakan tahapan saat nefropati diabetik bermanifestasi secara klinis dengan proteinuria yang nyata dengan pemeriksaan biasa, tekanan darah sering meningkat tajam dan LFG menurun di bawah normal. Ini terjadi setelah 15-20 tahun DM tegak. Penyulit diabetes lainnya sudah pula dapat dijumpai seperti retinopati, neuropati, gangguan profil lemak dan gangguan vaskular umum. Progresivitas ke arah gagal ginjal hanya dapat diperlambat dengan pengendalian glukosa darah, lemak darah dan tekanan darah.
5. Tahap V. Ini adalah tahap akhir gagal ginjal, saat LFG sudah sedemikian rendah sehingga penderita menunjukkan tanda-tanda sindrom uremik, dan memerlukan tindakan khusus yaitu terapi pengganti, dialisis maupun cangkok ginjal.(Hendromartono,2009).

Tabel 2.1 Klasifikasi Gagal Ginjal Kronik Atas Dasar Derajat Penyakit (DaVita,2015).

Derajat	Penjelasan	LFG(ml/menit/1,73^2)
1	Kerusakan ginjal dengan LFG normal atau meningkat	>90
2	Kerusakan ginjal dengan LFG menurun ringan	60-89
3A	Kerusakan ginjal dengan LFG menurun sedang	45-59
3B	Kerusakan ginjal dengan LFG menurun sedang	30-44
4	Kerusakan ginjal dengan LFG menurun berat	15-29
5	Gagal ginjal	<15 atau dialisis

Cara Ukur : Rumus MDRD (O'meara, 2006)

GFR = 175 × serum kreatinin (mg/dL)$^{-1.154}$× Usia (tahun)$^{-0.023}$

$=175175 \times 7.93^{-1.154} \times 72^{-0.203}$

=7 ml/min/ 1.73 m^2 → CKD St. V

2.1.6 Prognosis

Dalam sebuah penelitian prospektif di jerman, populasi usia lanjut dengan DM tipe 2 memiliki 5-*year survival* rate kurang dari 10%, sedangkan pada populasi yang lebih muda dengan DM tipe 1 didapatkan hasil 5-*year survival* rate tidak lebih dari 40% (Batuman V, 2011).

2.1.7 Faktor Risiko

Tidak semua pasien DM berakhir dengan nefropati diabetik. Faktor-faktor yang mempengaruhi progresivitas penyakit ini adalah sebagai berikut :

1) Predisposisi genetik

   Perkembangan diabetes menjadi nefropati diabetik tergantung pada proses beratnya proteinuria dan penurunan fungsi ginjal, variasi ini diperkirakan dipengaruhi oleh kandidat yang secara terpisah mempengaruhi proses *pathway* dari perkembangan nefropati diabetik (Chasani S, 2007).

2) Hipertensi

   Hasil penelitian menunjukkan bahwa penderita DM yang disertai hipertensi lebih banyak mengalami nefropati dibanding penderita DM tanpa hipertensi. Teori dari Viberti tentang hemodinamik dan hipertrofi sangat mendukung adanya hipertensi sebagai biang terjadinya hipertensi glomeruler dan hiperfiltrasi. Kadar angiotensin II yang meningkat menyebabkan vasokonstriksi arteriol efferent dan meningkatkan hipertensi glomerulus, hal ini akan mempercepat terjadinya kerusakan ginjal (Chasani S, 2007).

3) Albuminuria/proteinuria

   Proteinuria merupakan prediktor independen dan kuat dari penurunan fungsi ginjal baik pada nefropati diabetik maupun glomerulopati progresif lainnya. Proteinuria yang berlangsung lama dan berlebihan akan menyebabkan kerusakan tubulointerstitial dan progresifitas penyakit (Chasani s, 2007).

4) Kontrol glukosa darah yang buruk, resistensi insulin (kadar HbA1C >7%)

Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) dalam penelitiannya mengatakan bahwa penurunan kadar glukosa darah dan kadar HbA1C pada penderita DM tipe 1 dapat menurunkan risiko perkembangan Nefropati Diabetik. Demikian juga *United Kingdom Prospective Diabetes Study* menunjukkan perbaikan kontrol glukosa pada penderita DM tipe 2 baru dapat mencegah kejadian mikroalbuminuria (Chasani s, 2007).

5) Perokok

6) *Intake* tinggi protein

7) Hiperlipidemia

Hiperlipidemia berperan penting dalam mengawali progresivitas penyakit ginjal daripada merupakan konsekuensi penyakit ginjal (Indrasti M, 2007).

2.2 Anemia

Anemia adalah suatu keadaan dimana menurunnya hemoglobin (Hb), hematokrit, dan jumlah sel darah merah di bawah nilai normal (Masthalina H et al, 2015). Penyebab anemia pada pasien DM dengan CKD disebabkan oleh lebih dari satu mekanisme. Beberapa mekanisme yang berperan penting untuk kejadian anemia pada CKD adalah defisiensi besi, defisiensi eritropoietin (EPO) dan hiporesponsif aksi dari EPO (Toto, 2009).

2.2.1 Klasifikasi Anemia

Klasifikasi Anemia berdasarkan morfologi eritrositnya yaitu:

a. Anemia normositik normokrom.

Anemia normositik normokrom disebabkan oleh karena perdarahan akut, hemolisis, dan penyakit-penyakit infiltratif metastatik pada sumsum tulang. Terjadi penurunan jumlah eritrosit tidak disertai dengan perubahan konsentrasi hemoglobin (Indeks eritrosit normal : (MCV 80 -94 fl), (MCH

26 – 32 pg), (MCHC 32 – 36 %), bentuk dan ukuran eritrosit (Mahon CR and Fowler DG, 2004).

b. Anemia makrositik hiperkrom

Anemia dengan ukuran eritrosit yang lebih besar dari normal dan hiperkrom karena konsentrasi hemoglobinnya lebih dari normal. (Indeks eritrosit pada (MCV > 94 fl,) (MCH > 32 pg,), (MCHC > 36 %). Ditemukan pada anemia megaloblastik (defisiensi vitamin B12, asam folat), serta anemia makrositik non-megaloblastik (penyakit hati, dan myelodisplasia) (Mahon CR and Fowler DG, 2004).

c. Anemia mikrositik hipokrom

Anemia dengan ukuran eritrosit yang lebih kecil dari normal dan mengandung konsentrasi hemoglobin yang kurang dari normal. (Indeks eritrosit : (MCV < 80 fl), (MCH < 26 pg), (MCHC 32 %) (Mahon CR and Fowler DG, 2004).

2.2.2 Pemeriksaan Darah Pada Anemia

1) Hemoglobin

Hemoglobin adalah molekul yang terdiri atas empat kandungan heme (berisi zat besi) dan empat rantai globin (alfa, beta, gamma dan delta), berada didalam eritrosit dan bertugas untuk mengangkut oksigen. Kualitas darah dan warna merah darah ditentukan oleh kadar hemoglobin. Struktur hemoglobin dinyatakan dengan menyebut jumlah dan jenis rantai globin yang ada. Terdapat 141 molekul asam amino pada rantai beta, gamma dan delta (Sutedjo, 2009). Hemoglobin (Hb) merupakan bagian utama dari sel darah merah dan mengikat oksigen, bila seseorang memiliki jumlah sel darah merah di bawah batas normal atau kadar Hb rendah sel –sel tubuh

tidak akan mendapatkan oksigen yang cukup, sehingga timbul gejala anemia berupa kelelahan. Pemeriksaan hematologi rutin sangat penting (Febianty, dkk, 2013).

Banyak cara yang telah ditemukan untuk pemeriksaan hemoglobin, saat ini banyak tenaga klinis yang masih memakai metode Sahli namun kemungkinan kesalah ini sebesar 10% -15% .Metode yang di anjurkan oleh *International Committee for Standardization in Hematology* metode Sianmet hemoglobin (auto analyzer), yaitu dengan menghitung secara otomatis kadar hemoglobin dalam eritrosit, metode ini banyak digunakan dan mempunyai standar yang stabil (Febianty, dkk, 2015).

Tabel 2.2 Batasan Kadar Hemoglobin Anemia Berdasarkan Usia
Sumber: WHO, 2001.

	UMUR	HEMOGLOBIN (gr/dL)
Anak	6bulan-6tahun	<11
	6tahun–14tahun	<12
Dewasa	Wanita dewasa	<12
	Laki-laki dewasa	<13
	Ibu hami	<11

2) Eritrosit

Eritrosit merupakan sel darah yang tidak berinti, bulat atau agak oval tampak seperti cakram bikonfaf dengan ukuran 7-8 μm. Sel ini merupakan bagian terbesar darisel sel dalam darah jumlahnya sekitar 4,55,0 juta permm3. Eritrosit merupakan kantung untuk hemoglobin. Eritrosit itu sendiri mengandung hemoglobin yang mengikat dan mengangkut oksigen

dari paru –paru ke berbagai sel atau jaringan tubuh. Jumlah eritrosit yang tinggi terjadi karena adanya hemokonsentrasi akibat dari dehidrasi (kekurangan cairan), sesak nafas, PPOK, perokok, luka bakar, orang yang tinggal pada dataran tinggi. Penurunan jumlah eritrosit dapat berkaitan dengan masalah klinis seperti anemia (Apriliani,2014).

3) Hematokrit

Hematokrit adalah persentase volume seluruh eritrosit yang ada di dalam darah dan diambil dalam volume eritrosit yang dipisahkan dari plasma dengan cara memutarnya di dalam tabung khusus dalam waktu dan kecepatan tertentu yang nilainya dinyatakan dalam persen (%), nilai untuk pria 40-48 vol % dan untuk wanita 37-43 vol % (Sadikin. M, 2008). Nilai hematokrit dapat digunakan sebagai tes skrining sederhana untuk anemia, sebagai referensi kalibrasi untuk metode otomatis hitung sel darah, dan secara kasar untuk membimbing kekuratan pengukuran hemoglobin. Nilai hematokrit yang dinyatakan g/L adalah sekitar tiga kali kadar Hb (Kiswari,2014). Nilai hematokrit dari sampel adalah perbandingan antara volume eritrosit dengan volume darah secara keseluruhan. Nilai hematokrit dapat dinyatakan sebagai presentase (konvensional) atau sebagai pecahan desimal (unit SI), liter/liter (L/L). Asam heparin kering dan etilen diamin tetra asetat (EDTA) adalah antikoagulan yang memuaskan untuk tujuan tes ini (Kiswari, 2014).

2.2.3 Anemia Penyakit Kronik

Anemia penyakit kronik adalah anemia yang berhubungan dengan reaksi inflamasi dan memicu reaksi kompleks yang membatasi ketersediaan zat besi pada sumsum tulang. Anemia pada penyakit kronik yang sering dijumpai yaitu pada penyakit gagal ginjal kronik (GGK) (Beckman Coulter, 2013, Cullis JO, 2011). Anemia pada GGK berhubungan dengan penurunan kualitas hidup, peningkatan risiko penyakit jantung, risiko rawat inap, gangguan kognitif, dan kematian (Babitt JL, 2012). Pasien dengan GGK memiliki jumlah eritropoietin (EPO) yang sedikit, maka

sumsum tulang membuat lebih sedikit eritrosit sehingga terjadi anemia (Somvanshi S, 2012).

2.2.4 Anemia Defisiensi Besi

Anemia defisiensi besi adalah jenis anemia yang terjadi akbiat berkurangnya penyediaan besi untuk eritropoesis karena cadangan besi kosong. Hal tersebut mengakibatkan berkurangnya pembentukan hemoglobin (Tanto C et al, 2014).

2.2.5 Anemia Renalis

Pada penyakit ginjal kronik, terjadi kerusakan pada jaringan ginjal sehingga lama kelamaan fungsi di atas mulai terganggu. Penyakit ginjal kronik secara garis besar adalah suatu proses patofisiologis dengan etiologi yang beragam, mengakibatkan penurunan fugsi ginjal yang progresif, dan pada umumnya berakhir dengan gagal ginjal (Suwitra K, 2014). Anemia pada penyakit ginjal kronik terutama disebabkan oleh defisiensi eritropoietin, hal lain yang dapat berperan dalam terjadinya anemia pada pasien gagal ginjal kronik adalah defisiensi Fe, kehilangan darah, masa hidup eritrosit yang memendek, defisiensi asam folat, serta proses inflamasi akut dan kronik (Suwitra K, 2014). *World Health Organization* (WHO) mendefinisikan anemia dengan konsentrasi hemoglobin < 13,0 gr/dl pada laki-laki dan wanita *postmenopause* dan < 12,0 gr/dl pada wanita lainnya. *The European Best Practice Guidelines* untuk penatalaksanaan anemia pada pasien-pasien penyakit ginjal kronik mengatakan bahwa batas bawah hemoglobin normal adalah 11,5 gr/dl pada wanita dan 13,5 gr/dl pada laki-laki ≤ 70 tahun dan 12,0 gr/dl pada laki-laki > 70 tahun. *The National Kidney Foundation's Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiative* (K/DOQI) merekomendasikan anemia pada pasien penyakit ginjal kronik jika kadar hemoglobin < 11,0 gr/dl (hematocrit < 33%) pada wanita *premenopaus*e dan pasien prepubertas, dan <12,0 gr/dl (hematocrit < 37%) pada laki-laki dewasa dan wanita

postmeopause. Sedangkan menurut Pernefri 2011, dikatakan anemia pada penyakit ginjal jika Hb ≤ 10 gr/dl dan Ht ≤ 30% (Suwitra K, 2014. National kidney foundation 2012).

2.3 Hubungan Anemia pada Nefropati Diabetik

Kerusakan struktur dan fungsi ginjal bisa disertai dengan penurunan LFG. Penurunan laju fitrasi glomerulus ini berhubungan dengan gambaran klinik yang akan ditemukan pada pasien. Salah satunya adalah penurunan kadar hemoglobin atau hematokrit di dalam darah yang dapat dikatakan sebagai anemia. Anemia terjadi pada 80-90% pasien PGK, terutama bila sudah mencapai stadium III. Anemia terutama disebabkan oleh defisiensi *Erythropoietic Stimulating Factors* (ESF) (Suhardjono, 2009). Dalam keadaan normal 90 % eritropoeitin (EPO) dihasilkan di ginjal tepatnya oleh juxtaglomerulus dan hanya 10% yang diproduksi di hati. Eritropoetin 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 local akibat pengurangan parenkim ginjal fungsional (*National kidney foundation*, 2002). Respon tubuh yang normal terhadap keadaan anemia adalah merangsang fibroblas peritubular ginjal untuk meningkatkan produksi EPO, yang mana EPO dapat meningkat lebih dari 100 kali dari nilai normal bila hematokrit dibawah 20%. Pada pasien PGK, respon ini terganggu sehingga terjadilah anemia dengan konsentrasi EPO yang rendah, dimana hal ini dikaitkan dengan defisiensi eritropoietin pada PGK. Faktor lain yang dapat menyebabkan anemia pada PGK adalah defisiensi besi, defisiensi vitamin, penurunan masa hidup eritrosit yang mengalami hemolisis, dan akibat perdarahan (Sukandar E, 2006).