

**SKRIPSI**  
DESEMBER 2020

**PROFIL BESI PADA PASIEN PENYAKIT GINJAL KRONIK *STAGE V***



**OLEH :**

IFTITAH MAGFIRAH

C011171376

**PEMBIMBING :**

Dr.Kartika Paramita,Sp.PK

**DISUSUN SEBAGAI SALAH SATU  
SYARAT UNTUK MENYELESAIKAN  
STUDI PADA PROGRAM STUDI  
PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS  
KEDOKTERAN**

## HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar akhir di Bagian Departemen Patologi Klinik  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasmoddin dengan judul:

### "PROFIL BESI PADA PASIEN PENYAKIT GINJAL KRONIK STAGE V"

Hari/ Tanggal : Senin, 14 Desember 2020

Waktu : 11.00 wita

Tempat : ZOOM (online)

Makassar, 2020

Mengetahui,

  
dr. Kartika Paramita, Sp.PK

HALAMAN PENGESAHAN  
SKRIPSI  
PROFIL BESI PADA PASIEN PENYAKIT GINJAL KRONIK STAGE V


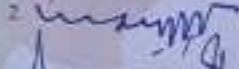

Disusun dan Diajukan Oleh

Ifitah Magfirah

011111376

Menyetujui

Panitia Penguji

No.	Nama Penguji	Jobatan	Tanda Tangan
1.	dr. Kartika Paramita, Sp.PK	Pembimbing	1. 
2.	Prof.dr. Mansyur AriE,PhD,Sp.PK(K)	Pengaji I	2. 
3.	dr. Uleug Bahrus,Sp.PK(K),PhD	Pengaji II	3. 

Mengetahui

Wakil Dekan  
Bidang Akademik, Riset & Inovasi  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Husanuddin



Dr. dr. Iman Nuris, M.Kes  
NIP 196711031998021001

Ketua Program Studi  
Sarjana Kedokteran  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Husanuddin

Dr. dr. Siti Ratih, M.Sc.  
NIP 196805301997032001

BAGIAN DEPARTEMEN PATOLOGI KLINIK  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR


TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK

Judul Skripsi :

"PROFIL BESI PADA PASIEN PENYAKIT GINJAL KRONIK STAGE V"

Makassar, 46 Desember 2020

Pembimbing:

  
dr. Kartika Paramita, Sp.PK

PANITIA SIDANG UJIAN

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

Skripsi ini diajukan oleh:

Nama : Iftiah Magfirah  
NIM : C011171376  
Fakultas/Program Studi : Kedokteran/Pendidikan Dokter  
Judul Skripsi : PROFIL BESI PADA PASIEN PENYAKIT GINJAL  
KRONIK STAGE V

Telah berhasil dipertahankan di hadapan dewan penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar sarjana kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

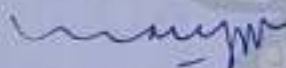
KETUA TIM PENGUJI



dr. Kartika Paramita, Sp.PK

Penguji 1

Penguji 2



Prof. dr. Mansyur Arif, PhD, Sp.PK(K)



dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), PhD

Ditetapkan di : Makassar

Tanggal : 14 Desember 2020

**LEMBAR ANTI PLAGIARISM**

Dengan ini saya menyatakan bahwa seluruh skripsi ini adalah hasil karya saya. Apabila ada kutipan atau pemakaian dari hasil karya orang lain baik berupa tulisan, data, gambar atau ilustrasi baik yang telah dipublikasi atau belum dipublikasi, telah direferensi sesuai dengan ketentuan akademis.

Saya menyadari plagiarisme adalah kejahatan akademik, dan melakukannya akan menyebabkan sanksi yang berat berupa pembatalan skripsi dan sanksi akademik yang lain.

Makassar, 10 Desember 2020



Iffiah Magfirah

011171376

**Ifitah Magfirah (C011171376)**  
**dr. Kartika Paramita,Sp.PK**

## **PROFIL BESI PADA PASIEN PENYAKIT GINJAL KRONIK *STAGE V***

### **ABSTRAK**

Penyakit ginjal kronik (PGK) merupakan masalah kesehatan yang selalu mengalami peningkatan dalam insidensi, prevalensi, dan tingkat morbiditas serta mortalitasnya. Tahap akhir dari penyakit ini adalah *stage V*, yaitu saat fungsi ginjal sudah sangat berkurang sampai tidak dapat memenuhi kebutuhan ekskresi tubuh, sehingga harus dilakukan terapi pengganti ginjal berupa hemodialisis. Pada kondisi ini, komorbid anemia sering ditemukan. Anemia pada penderita PGK dapat terjadi karena karena tiga mekanisme utama, yaitu penurunan produksi eritropoietin, penurunan fungsi utilisasi besi, dan kurangnya intake besi. *Literature review* ini memuat hasil penelitian bagaimana gambaran profil besi pada pasien penyakit ginjal kronik *stage V*.

**Metode:** Penelitian ini merupakan *literature review* yang dilakukan dengan cara identifikasi, evaluasi, dan interpretasi terhadap berbagai hasil penelitian dengan topik tertentu atau fenomena yang menjadi perhatian. *Literature review* merupakan metode penelitian yang merangkum hasil-hasil penelitian primer untuk menyajikan fakta yang lebih komprehensif dan berimbang.

**Hasil Penelitian :** Terdapat beberapa laporan penelitian yang dapat digunakan untuk menjawab masalah pada literature review ini. Sebanyak 4 penelitian membahas gambaran profil besi pada pasien penyakit ginjal kronik *stage v* mendapati mayoritas peningkatan kadar ferritin setelah melakukan hemodialisis, pada penelitian lainnya melibatkan 2.606 orang pasien gagal ginjal stage V yang menjalani hemodialisis menunjukkan bahwa mayoritas pasien hemodialisis memiliki kadar ferritin  $\geq 200$  ng/ml. Kemudian didapatkan penelitian melibatkan 48 orang pasien mendapati kadar serum iron normal, total iron banding capacity mengalami penurunan, dan saturasi transferrin normal.

**Kesimpulan:** Berdasarkan lima data kepustakaan yang dikaji dan dianalisis, dapat ditarik kesimpulan bahwa mayoritas pasien penyakit ginjal kronik stadium V memiliki kadar serum iron normal, nilai TIBC menurun, kadar transferin normal sampai meningkat, dan kadar ferritin meningkat. Kondisi ini menggambarkan jumlah besi yang normal atau meningkat, namun tubuh tidak dapat melakukan utilisasi terhadap besi tersebut, misalnya yang ditemukan pada anemia pada penyakit kronis atau anemia akibat penurunan eritropoietin pada penyakit ginjal kronis.

**Kata Kunci:** penyakit ginjal kronik; profil besi; ferritin; besi serum

**Undergraduate Thesis**  
**Faculty of Medicine Hasanuddin University**  
**Desember 2020**

**Iftitah Magfirah (C011171376)**  
**dr.Kartika Paramita,Sp.PK**

**IRON PROFILE OF PATIENTS OF CHRONIC KIDNEY DISEASE  
STAGE V**

**Abstract**

Chronic kidney disease (CKD) is a major health problem that always increases in incidence, prevalence, and morbidity and mortality rates. The final stage of this disease is stage V, which is when the kidney function has been severely reduced to the point where it cannot meet the excretion needs of the body, so that a kidney replacement therapy is needed such as hemodialysis. In this condition, comorbid anemia is common. Anemia in patients with CKD can occur due to three main mechanisms, namely decreased erythropoietin production, decreased iron utilization function, and lack of iron intake. This literature review contains the results of a studies on iron profile in patients with stage V chronic kidney disease.

**Methods:** This research is a literature review conducted by identifying, evaluating, and interpreting various research results on a particular topic or phenomenon of concern. Literature review is a research method that summarizes the results of primary research to present a more comprehensive and balanced fact.

**Result:** There are several research reports that can be used to answer problems in this literature review. A total of 4 studies discussing the iron profile picture in patients with stage v chronic kidney disease found the majority of increases in ferritin levels after hemodialysis, and another study involving 48 patients found normal serum iron levels, decreased total iron banding capacity, and normal transferrin saturation.

**Conclusion:** Based on the five literature data reviewed and analyzed, it can be concluded that the majority of patients with stage V chronic kidney disease have normal serum iron levels, decreased TIBC values, normal to increased transferrin levels, and increased ferritin levels. This condition describes the amount of iron that is normal or increased, but the body can not make use of this iron, for example, which is found in anemia in chronic disease or anemia due to decreased erythropoietin in chronic kidney disease.

**Keyword:** chronic kidney disease; iron profile; ferritin; serum iron



## KATA PENGANTAR

*Bismillahirrahmanirrahim*

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah Subhanahu wa ta'ala karena atas rahmat dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Profil Besi Pada Pasien Ginjal Kronik *Stage V*”. Skripsi ini dibuat sebagai salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Kedokteran.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini tidak dapat terselesaikan dengan baik tanpa adanya doa, bantuan, dan motivasi dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih banyak kepada:

1. Allah Subhanahu wa ta'ala, atas rahmat dan ridho-Nya lah skripsi ini dapat terselesaikan.
2. Nabi Muhammad Shallallahu ‘alaihi wasallam, sebaik-baik panutan yang selalu mendoakan kebaikan atas umatnya.
3. Rektor Universitas Hasanuddin yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk belajar, meningkatkan ilmu pengetahuan, dan keahlian.
4. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan keahlian.
5. Dr.Kartika Paramita,Sp.PK selaku pembimbing skripsi atas kesediaan, keikhlasan, dan kesabaran meluangkan waktunya memberikan bimbingan

dan arahan kepada penulis mulai dari penyusunan proposal sampai pada penyusunan skripsi ini.

6. Prof. dr. Mansyur Arif, PhD, Sp.PK(K) dan Dr. Ulung Bahrin, Sp.PK(K), PhD selaku penguji atas kesediaannya meluangkan waktu memberi masukan untuk skripsi ini.
7. Kedua orang tua penulis (drg.Asran Masdy, S.AP dan Syamsiah, S.Kep) yang senantiasa mendoakan serta memberi kasih sayang, nasihat, semangat dan motivasi kepada penulis sehingga skripsi ini terselesaikan dengan baik.
8. Risma,Nisa,Mute,Indah,Aulia,Wahdah, dan Anggi yang senantiasa memberikan dukungan, motivasi dan bantuan kepada penulis selama pengerjaan skripsi ini.
9. Muh.Yusril Dahlan dan Khusnul hatimah yang telah memberikan dukungan, bantuan serta telah meluangkan banyak waktunya untuk membantu penulis menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, dengan kerendahan hati penulis senantiasa menerima kritik dan saran yang diberikan oleh pembaca. Akhir kata, penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi kita semua serta bagi perkembangan ilmu kedepannya.

Makassar, 10 Desember 2020

Penulis

## DAFTAR ISI

<b>OLEH :</b> .....	i
IFTITAH MAGFIRAH.....	i
<b>PEMBIMBING :</b> .....	i
<b>DISUSUN SEBAGAI SALAH SATU.....</b>	<b>i</b>
<b>SYARAT UNTUK MENYELESAIKAN.....</b>	<b>i</b>
<b>STUDI PADA PROGRAM STUDI.....</b>	<b>i</b>
<b>PENDIDIKAN DOKTER.....</b>	<b>i</b>
<b>FAKULTAS.....</b>	<b>i</b>
<b>KEDOKTERAN.....</b>	<b>i</b>
<b>LEMBAR ANTI PLAGIARISM.....</b>	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>ABSTRAK.....</b>	<b>vii</b>
<b>IRON PROFILE OF PATIENTS OF CHRONIC KIDNEY DISEASE STAGE V.....</b>	<b>viii</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>viii</b>
<b>KATA PENGANTAR.....</b>	<b>ix</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>xi</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang Masalah.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan <i>Literature Review</i> .....	5
1.3.1 Tujuan Umum.....	5
1.3.2 Tujuan Khusus.....	5
1.4 Manfaat <i>Literature Review</i> .....	5
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>7</b>
2.1 Penyakit Ginjal Kronik.....	7
2.1.1 Definisi.....	7

2.1.2	Kriteria Diagnosis .....	7
2.1.3	Staging .....	7
2.1.4	Etiologi.....	8
2.1.5	Patofisiologi .....	8
2.1.5.1	Hiperkalemia.....	9
2.1.5.2	Asidosis Metabolik .....	10
2.1.5.3	Gangguan Keseimbangan Natrium dan Air.....	10
2.1.5.4	Anemia.....	11
2.1.5.5	Hiperfosfatemia dan Hipokalsemia .....	13
2.1.5.6	Uremia .....	13
2.1.6	Tanda dan Gejala.....	14
2.1.7	Penatalaksanaan .....	15
2.1.8	Prognosis.....	16
2.2	Profil Besi.....	17
2.2.1	Iron Serum.....	17
2.2.2	Total Iron Binding Capacity.....	18
2.2.3	Saturasi Transferrin.....	19
2.2.4	Ferritin.....	19
2.2.5	Interpretasi Pemeriksaan Profil Besi.....	21
2.3	Hubungan Profil Besi dengan Penyakit Ginjal Kronik <i>Stage V</i> .....	21

2.4	Etiologi Lain dari Anemia pada Pasien CKD.....	23
BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP.....		25
3.1	Kerangka Teori.....	25
3.2	Kerangka Konsep .....	26
3.3	Hipotesis.....	26
BAB IV METODE PENELITIAN .....		27
4.1	Jenis Penulisan .....	27
4.2	Sumber Data .....	27
4.3	Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	28
4.4	Alur Penelitian.....	29
4.5	Ekstraksi Data.....	30
BAB V PEMBAHASAN .....		33
BAB VI PENUTUP .....		41
6.1	Kesimpulan.....	41
6.2	Saran.....	41
DAFTAR PUSTAKA .....		42

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang Masalah**

Penyakit ginjal kronik (PGK) merupakan masalah kesehatan yang selalu mengalami peningkatan dalam insidensi, prevalensi, dan tingkat morbiditas serta mortalitasnya. Angka kematian akibat PGK terus meningkat di banyak negara berkembang, termasuk di Indonesia. Insidensi PGK di Indonesia diduga sebesar 100-150 tiap 1 juta penduduk per tahun. Penyakit ginjal kronik adalah suatu keadaan dimana terjadi penurunan fungsi ginjal karena adanya kerusakan dari parenkim ginjal yang bersifat kronik dan *irreversible*. Tahap akhir dari penyakit ini adalah *stage V* dimana fungsi ginjal sudah sangat berkurang sampai tidak dapat memenuhi kebutuhan ekskresi tubuh, sehingga harus dilakukan terapi pengganti ginjal berupa hemodialisis atau transplantasi ginjal (Pusat Data dan Informasi Kemenkes RI, 2017; Nolan, 2019; Webster *et al.*, 2017).

Ginjal normal memiliki banyak peran yang sangat penting bagi tubuh. Ginjal mengeluarkan berbagai toksin dari tubuh melalui urin sebagai organ ekskresi. Ginjal, sebagai organ endokrin, juga memproduksi hormon renin yang berperan dalam pengaturan tekanan darah dan hormon eritropoietin yang berperan dalam pembentukan eritrosit. Penderita PGK mengalami penurunan kedua fungsi ginjal ini, sehingga dapat ditemukan gangguan ekskresi, gangguan pengaturan tekanan darah, dan gangguan pembentukan eritrosit.

Pembentukan eritrosit yang terganggu akan menyebabkan terjadinya anemia (Sherwood, 2014; Sudoyo, 2014).

Anemia adalah kondisi rendahnya hemoglobin di dalam darah dan kondisi ini sering ditemukan pada penderita PGK. Prevalensi anemia pada pasien PGK yang menjalani hemodialisis di Amerika Serikat adalah 82%. Data di beberapa rumah sakit di Indonesia menunjukkan angka prevalensi anemia yang cukup tinggi, misalnya 80% di RS Dr. Sarjito Yogyakarta, 82% di RS Dr. Karyadi Semarang, dan 85% di RS Dr. Moewardi Solo. Anemia pada penderita PGK dapat terjadi karena karena tiga mekanisme utama, yaitu penurunan produksi eritropoietin, penurunan fungsi utilisasi besi, dan kurangnya *intake* besi ( Alam, 2013; Jha *et al.*, 2013; Thomas, Kanso, dan Sedor, 2018).

Ginjal berfungsi memproduksi eritropoietin, yaitu suatu hormon yang berfungsi untuk mendorong produksi eritrosit. Produksi eritrosit akan berkurang ketika jumlah hormon ini berkurang, sehingga terjadi anemia normositik normokromik. Anemia dengan mekanisme ini merupakan anemia yang paling sering terjadi pada pasien penyakit ginjal kronik, dibandingkan anemia tipe lainnya. Mekanisme kedua adalah berkurangnya utilisasi besi. Hal ini hampir selalu terjadi pada semua penyakit kronis, sehingga kondisi ini seringkali disebut anemia pada penyakit kronis. Penyakit ginjal kronik memiliki perjalanan penyakit yang kronis dan seiring perjalanan penyakit maka besi yang ada di dalam tubuh tidak dapat digunakan oleh sel eritroblas untuk membentuk hemoglobin. Hal ini menyebabkan jumlah eritrosit berkurang dan

diikuti ukurannya yang menjadi kecil dan berwarna pucat atau disebut anemia mikrositik hipokromik (Bukmir *et al.*, 2016; Gangat dan Wolanskyj, 2013).

Mekanisme ketiga adalah berkurangnya *intake* besi. Mual merupakan hal yang paling sering dikeluhkan pada pasien penyakit ginjal kronik yang menjalani hemodialisis. Rasa mual ini membuat nafsu makan mereka berkurang, sehingga sering didapatkan malnutrisi pada pasien-pasien ini. Zat gizi yang sering didapatkan mengalami defisiensi adalah zat besi. Produksi hemoglobin akan berkurang ketika jumlah zat gizi tidak adekuat, sehingga terjadi anemia. Anemia akibat defisiensi besi ini akan memberikan gambaran anemia mikrositik hipokromik ( Murphy *et al.*, 2016; Sudoyo, 2014; Webster *et al.*, 2017).

Anemia pada PGK memiliki tiga bentuk yang berbeda karena adanya mekanisme yang berbeda pada masing-masing bentuk, sehingga penanganan ketiganya juga berbeda antara satu dengan lainnya. Dokter perlu menentukan penyebab anemia yang mana yang sedang dialami pasien yang ditanganinya saat ini. Cara yang efektif untuk membedakan ketiga penyebab anemia tersebut adalah dengan pemeriksaan profil besi yang juga mutlak perlu dilakukan untuk membedakan anemia penyakit kronik dengan anemia defisiensi besi (ADB) (DeLoughery, 2017).

Profil besi adalah seperangkat pemeriksaan yang berfungsi untuk memeriksa jumlah zat besi di dalam tubuh dalam berbagai bentuknya. Pemeriksaan ini terdiri dari pemeriksaan *serum iron*, *total iron binding*



*capacity* (TIBC), saturasi transferrin, dan ferritin. Hasil pemeriksaan ini dapat digunakan oleh dokter untuk menegakkan diagnosis berbagai penyebab dari anemia (Knovich et al., 2019).

Keterkaitan antara profil besi dengan PGK telah banyak diteliti, beberapa di antaranya adalah sebagai berikut: (1) defisiensi besi merupakan kondisi yang memperburuk anemia pada pasien PGK, sehingga suplementasi besi parenteral merupakan salah satu terapi yang dapat diberikan; (2) gambaran terbanyak anemia pada PGK adalah Anemia difisiensi besi yaitu sebesar 47% dari semua etiologi anemia, sehingga pemeriksaan profil besi secara rutin perlu dilakukan untuk mendeteksi anemia tipe ini sejak dini dan mengurangi morbiditas (Pali, Moeis, dan Rotty, 2014; Macdougall *et al.*, 2016).

Penyakit ginjal kronik merupakan salah satu penyakit yang bersifat katastrofik berdasarkan kesimpulan dari penjelasan di atas sehingga berbagai kelainan yang mungkin didapatkan pada penderitanya perlu diidentifikasi. Salah satu kelainan tersering pada penyakit ini adalah anemia yang disebabkan defisiensi besi dan gangguan utilisasi besi. Berbagai kelainan pada metabolisme besi pada pasien PGK perlu diidentifikasi agar dapat mendapatkan terapi lebih awal sehingga mengurangi morbiditas dan mortalitas. Penelitian mengenai gambaran profil besi pada PGK *stage V* untuk mengidentifikasi penyebab anemia pada PGK *stage V* telah beberapa kali dilakukan sebelumnya, sehingga perlu dilakukan suatu *literature review* untuk menganalisis dan merangkum beberapa hasil penelitian tersebut, sehingga peneliti tertarik untuk melakukan pembuatan *literature review* ini.

## 1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah *literature review* ini adalah sebagai berikut:  
“Bagaimana gambaran profil besi pada pasien penyakit ginjal kronik *stage* V berdasarkan penelitian-penelitian yang telah dipublikasikan sebelumnya?”.

## 1.3 Tujuan *Literature Review*

### 1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui gambaran profil besi pada pasien penyakit ginjal kronik *stage* V.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui gambaran *serum iron* pada pasien penyakit ginjal kronik *stage* V
2. Untuk mengetahui gambaran TIBC pada pasien penyakit ginjal kronik *stage* V
3. Untuk mengetahui gambaran saturasi transferrin pada pasien penyakit ginjal kronik *stage* V
4. Untuk mengetahui gambaran ferritin pada pasien penyakit ginjal kronik *stage* V

## 1.4 Manfaat *Literature Review*

1. Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi tentang gambaran profil besi pada pasien PGK *stage* V

- 
2. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai landasan teori penelitian selanjutnya, khususnya penelitian yang bertemakan PGK.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Penyakit Ginjal Kronik**

##### **2.1.1 Definisi**

Penyakit ginjal kronik merupakan istilah yang digunakan untuk menyatakan penurunan fungsi ginjal secara keseluruhan, mulai dari tingkat keparahan ringan sampai kegagalan total (KDIGO, 2012).

##### **2.1.2 Kriteria Diagnosis**

Kriteria diagnosis PGK adalah sebagai berikut (KDIGO, 2012):

1. Kerusakan ginjal > 3 bulan, berupa kelainan struktural atau fungsional, dengan atau tanpa penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG), dengan manifestasi:
  - a. Kelainan patologis.
  - b. Terdapat tanda kelainan ginjal.
2. Laju filtrasi glomerulus < 60 ml/menit/1,73 m<sup>2</sup> selama 3 bulan dengan atau tanpa bukti kerusakan ginjal.

##### **2.1.3 Staging**

*Kidney Disease Improving Global Outcome* telah membuat klasifikasi PGK berdasarkan derajat penyakit dan berdasarkan

etiologinya. Tingkat keparahan (*staging*) berdasarkan derajat penyakit dikelompokkan berdasarkan nilai LFG (KDIGO, 2012).

**Tabel 2.1. Staging Penyakit Ginjal Kronik (KDIGO, 2012)**

Berdasarkan Derajat Penyakit	Berdasarkan Etiologi
1. Kerusakan ginjal dengan laju filtrasi glomerulus normal atau meningkat ( $\geq 90$ )	1. Penyakit ginjal diabetes
2. Laju filtrasi glomerulus menurun ringan (60-89)	2. Penyakit ginjal non diabetes
3. Laju filtrasi glomerulus menurun sedang (30-59)	3. Penyakit pada transplantasi
4. Laju filtrasi glomerulus menurun berat (15-29)	
5. Gagal ginjal (<15 atau dialisis)	

#### 2.1.4 Etiologi

Berbagai etiologi dari penyakit ginjal kronis adalah sebagai berikut: (1) nefropati diabetikum; (2) hipertensi primer; (3) *glomerulonephritis*; (4) berbagai jenis penyakit tubulointerstisial, misalnya *acute tubular necrosis* dan *pyelonephritis*; (5) berbagai jenis obstruksi saluran kemih, misalnya *ureterolithiasis* yang menyebabkan hidronefrosis; (6) berbagai jenis kelainan kongenital pada ginjal, misalnya penyakit ginjal polikistik (Sudoyo, 2014).

#### 2.1.5 Patofisiologi

Ginjal normal terdiri dari sekitar 1 juta nefron yang masing-masing berkontribusi dalam nilai total LFG. Ginjal akan berusaha mengkompensasi dengan cara meningkatkan filtrasi pada nefron-nefron yang tersisa ketika terjadi kerusakan pada beberapa nefron,

mengakibatkan nefron yang tersisa tersebut mengalami hipertrofi. Kompensasi ini dilakukan agar LFG tetap berada pada nilai normalnya. Laju filtrasi glomerulus akan turun ketika jumlah nefron yang rusak sudah terlalu banyak. Laju filtrasi glomerulus yang berkurang sampai 50% dari nilai normalnya menyebabkan konsentrasi urea dan kreatinin pada plasma akan mulai meningkat meskipun mungkin masih di batas normalnya (Tanto, 2014).

Penyakit ginjal kronik menyebabkan berbagai gangguan pada fungsi normal ginjal. Berbagai gangguan yang dapat ditemukan pada penderita PGK adalah sebagai berikut:

#### **2.1.5.1 Hiperkalemia**

Kemampuan ginjal untuk menjaga ekskresi kalium agar mendekati nilai normal masih bisa dilakukan selama sekresi aldosteron tetap terjaga, walaupun ginjal telah mengalami penurunan fungsi. Aldosteron akan meningkatkan ekskresi kalium melalui saluran pencernaan, dan tetap menjaga ekskresi kalium di saluran kemih. Hiperkalemia biasanya terjadi ketika nilai LFG berada di bawah 20 ml/menit/1,73 m<sup>2</sup>. Kemampuan ginjal untuk mengekskresikan kalium pada tahap ini sudah sangat berkurang sehingga konsentrasi kalium di dalam darah menjadi tinggi (Weinberg et al., 2009).

### 2.1.5.2 Asidosis Metabolik

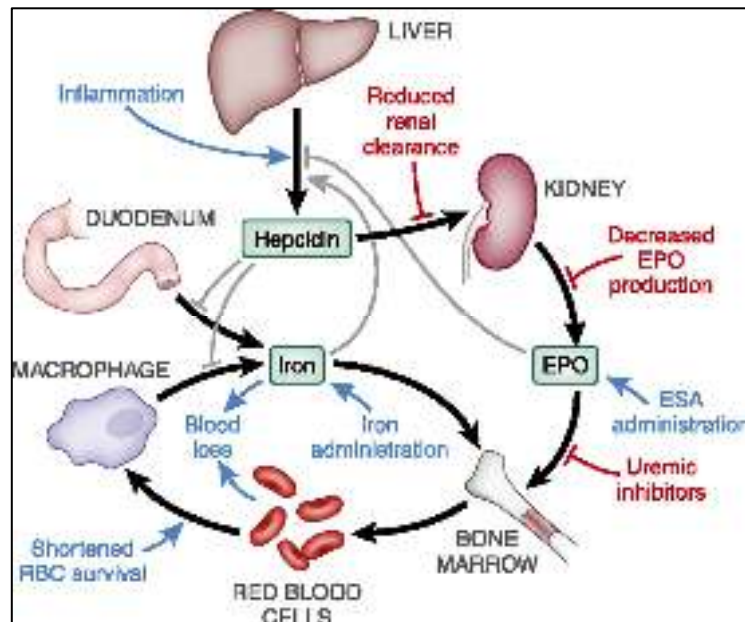
Ginjal tidak dapat memproduksi amonia di *tubulus proximal* pada kondisi PGK. Amonia berfungsi untuk mengikat asam endogen ( $H^+$ ) dan akhirnya dikeluarkan melalui urin. Ion  $H^+$  tidak dapat diekskresikan tanpa adanya amonia. Tingginya konsentrasi  $H^+$  dalam darah menyebabkan asidosis metabolik (Chen dan Abramowitz, 2014).

Asidosis metabolik menyebabkan kerusakan pada keseimbangan protein, menyebabkan terjadinya: (1) keseimbangan nitrogen negatif; (2) peningkatan degradasi protein; (3) peningkatan oksidasi asam amino esensial; (4) penurunan sintesis albumin (Sudoyo, 2014).

### 2.1.5.3 Gangguan Keseimbangan Natrium dan Air

Kemampuan ginjal untuk mengekskresikan air akan menurun ketika nilai LFG berada di bawah  $10 \text{ ml/menit/1,73 m}^2$ , baik yang terikat dengan natrium maupun yang bebas, sehingga jumlah air di dalam tubuh menjadi terlalu banyak. Kondisi ini dapat berkembang menjadi edema perifer, edema paru, dan hipertensi apabila dibiarkan (Tanto, 2014).

### 2.1.5.4 Anemia



**Gambar 1. Patofisiologi Anemia pada PGK (jasn.asnjournals.org)**

Penurunan kemampuan ginjal untuk mensintesis eritropoietin endogen menyebabkan produksi eritrosit berkurang, sehingga terjadi anemia normositik normokromik. Anemia juga akan bertambah parah seiring dengan bertambahnya kerusakan ginjal (Pfeffer et al., 2014).

Ginjal merupakan salah satu organ endokrin yang memproduksi hormon eritropoietin stimulating hormone (EPO). Hormin berfungsi untuk memacu produksi eritrosit di sumsum tulang. Pada seseorang yang mengalami PGK, fungsi ginjal untuk memproduksi EPO akan banyak berkurang, sehingga produksi eritrosit juga akan berkurang dan akhirnya terjadi anemia (Sudoyo, 2014).



Penurunan fungsi ginjal pada PGK juga akan menyebabkan *clearance* berbagai zat di dalam tubuh menjadi berkurang, salah satunya adalah *clearance hepcidin*, suatu hormon yang dihasilkan oleh hepar (van der Weerd et al., 2015). Selain itu, karena filtrasi glomerulus berkurang, urea di dalam darah juga akan cenderung tinggi (uremia) (Kimmel & Rosenberg, 2014). Kedua hal ini menyebabkan kadar hepcidin dalam darah tetap tinggi. Salah satu fungsi *hepcidin* adalah menjaga kadar zat besi dalam darah tetap rendah saat terjadi inflamasi sistemik dengan cara mengurangi absorpsi besi di saluran cerna dan menjaga besi tetap tersimpan di dalam hepatosit dan makrofag (Hugman, 2016). Tanpa adanya besi yang bebas di dalam darah, produksi eritrosit akan menurun, sehingga muncul anemia.

Sebelumnya telah disebutkan bahwa PGK akan menyebabkan uremia. Kondisi ini akan menimbulkan keluhan mual yang membuat *intake* makanan pasien berkurang (Carrero et al., 2013), termasuk makanan yang mengandung zat besi. Tanpa adanya besi yang bebas di dalam darah, produksi eritrosit akan menurun, sehingga muncul anemia. Selain itu, uremia juga akan memperpendek usia eritrosit (Ratcliffe et al., 2016) dan menghambat kerja eritropoietin (Nangaku et al., 2015).

#### 2.1.5.5 Hiperfosfatemia dan Hipokalsemia

Ginjal tidak mampu mengekskresikan fosfat pada saat memasuki gagal ginjal tahap 4-5 sehingga konsentrasi fosfat di dalam darah meningkat hingga melebihi batas normal (hiperfosfatemia). Konsentrasi fosfat yang tinggi di dalam darah menyebabkan kemampuan renal untuk mengubah vitamin D menjadi *calcitriol* menurun, sehingga konsentrasi *calcitriol* di dalam darah menjadi rendah. Absorpsi kalsium dari saluran pencernaan akan menurun tanpa *calcitriol* sehingga terjadi hipokalsemia (Hruska et al., 2018).

#### 2.1.5.6 Uremia

Urea merupakan salah satu sampah metabolisme protein yang bersifat toksik, sehingga harus diekskresikan oleh ginjal. Oleh karena itu, urea merupakan zat terlarut utama pada urin (Chikotas et al., 2006). Uremia merupakan kondisi tingginya kadar urea dalam darah yang sampai menyebabkan gejala klinis sesuai dengan sistem organ sebagai berikut:

- a) Sistem saraf pusat: nyeri kepala, gangguan tidur, ensefalopati, disorientasi (Sharon et al., 2016)
- b) Sistem saraf tepi: neuropati perifer, kram otot
- c) Sistem pencernaan: anoreksi, mual, muntah, ulkus (Ponnusamy, 2016)

- d) Sistem hematologi: anemia hemolitik, hemostasis (Ali & Dixon, 2018)
- e) Sistem kardiovaskular: penyakit jantung koroner, aterosklerosis, perikarditis
- f) Sistem integumen: gatal, xerosis
- g) Sistem muskuloskeletal: osteomalasia, kram otot (Burtis et al., 2017)

Berbagai gejala klinis ini dapat muncul melalui mekanisme langsung dan tidak langsung. Secara langsung, urea memiliki sifat toksik terhadap berbagai sel-sel tubuh, sehingga kehilangan fungsi normalnya dan mudah mengalami kerusakan. Secara tidak langsung, kondisi uremia akan memicu terjadinya respon inflamasi sistemik yang juga akan memperberat kerusakan jaringan di semua organ tubuh (Burtis et al., 2017).

### **2.1.6 Tanda dan Gejala**

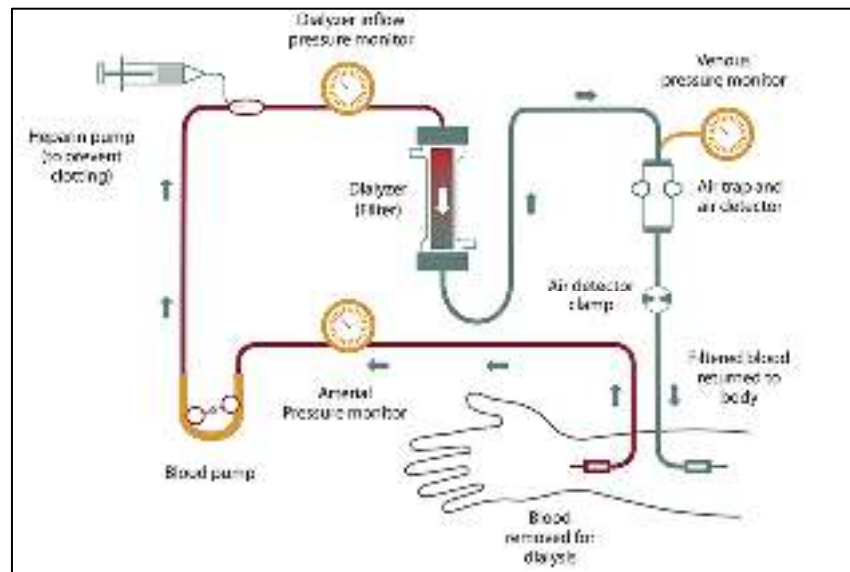
Pasien gagal ginjal pada tahap 1-3 umumnya tidak bergejala. Tanda dan gejala akan muncul pada saat memasuki tahap 4-5. Tanda dan gejala tersebut diantaranya (Sudoyo, 2014):

1. Uremia dan berbagai manifestasi klinisnya, seperti mual, muntah, *malaise*, *pruritus*

2. Asidosis metabolik diikuti gangguan metabolisme protein, ditandai oleh pengecilan massa otot dan otot mudah lelah
3. Edema perifer
4. Edema paru dan hipertensi
5. Anemia

### **2.1.7 Penatalaksanaan**

Ketika mencapai *stage V*, satu-satunya terapi yang dapat dilakukan adalah terapi pengganti ginjal, yaitu dengan transplantasi ginjal, dialisis peritoneal, dan hemodialisis (HD). Hemodialisis dapat didefinisikan sebagai suatu rangkaian proses pemisahan/penyaringan/pembersihan darah melalui membran semipermeabel yang dilakukan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal baik akut maupun kronik (Suhardjono, 2014). Membran semipermeabel tersebut berperan memperantarai difusi dan ultrafiltrasi, sehingga molekul-molekul kecil seperti urea, kreatinin, dan elektrolit dapat dibuang dari darah. Selama prosesnya, tekanan darah pasien akan dikendalikan oleh mesin, sehingga dapat tetap stabil (walaupun terkadang kegagalan sistem kardiovaskular dapat terjadi) dan heparin dipompa terus menerus untuk mencegah terbentuknya jendalan darah (Rocco et al., 2015).



**Gambar 2. Proses Hemodialisis** (Rocco et al., 2015)

### 2.1.8 Prognosis

Mortalitas pasien PGK 56% lebih tinggi daripada pasien yang tidak menderita PGK. Pada pasien PGK tahap 4-5, mortalitas menjadi 76% lebih besar daripada pasien yang tidak menderita PGK. Mortalitas tertinggi terjadi pada 6 bulan pertama menjalani dialisa. *Five year survival rate* di Amerika Serikat pada pasien PGK yang menjalani dialisa rutin adalah 35% untuk yang tidak diabetes dan 25% untuk pasien yang diabetes (Murphy et al., 2016).

## 2.2 Profil Besi

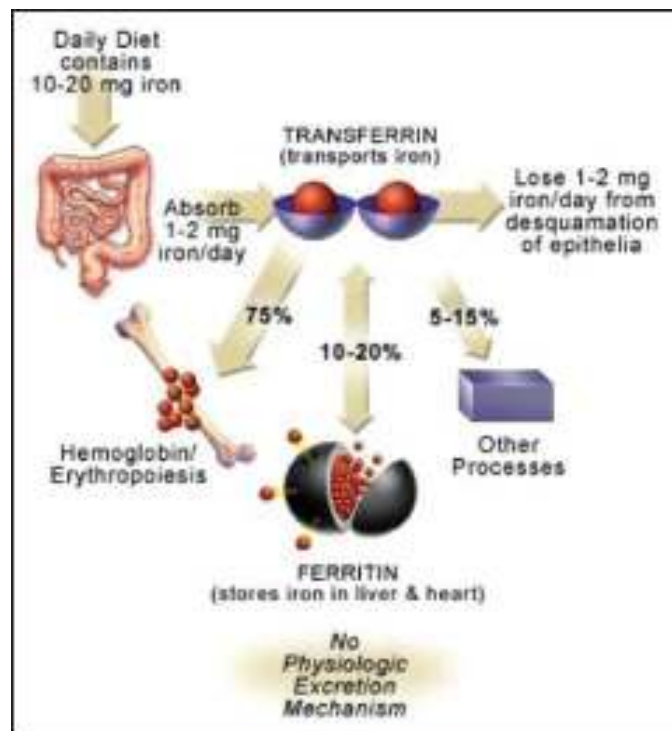
### 2.2.1 Iron Serum

*Iron serum* adalah pemeriksaan laboratorium untuk menghitung jumlah besi total yang bersirkulasi di dalam darah. Pemeriksaan ini umumnya diajukan untuk mendeteksi adanya defisiensi besi pada mayoritas kasus anemia. Sekitar 65% besi di dalam tubuh manusia berada di dalam molekul hemoglobin, 4% di molekul myoglobin, dan 30% di molekul ferritin yang tersimpan di organ lien, sumsum tulang, dan hepar. Sisanya, sekitar 1%, berada di molekul tubuh lainnya (DeLoughery, 2017). Nilai normal dari kadar zat besi dalam darah ditampilkan pada tabel di bawah.

**Tabel 2.2. Nilai Normal Serum Iron (DeLoughery, 2017)**

Jenis Kelamin dan Usia	Nilai Normal
Laki-laki	65 – 176 ng/dL
Perempuan	50 – 170 ng/dL
Neonatus dan Bayi	100 – 250 ng/dL
Anak	50 – 120 ng/dL

Zat besi dalam tubuh akan disimpan dalam berbagai bentuk, yaitu hemoglobin dalam sel darah merah (75%), ferritin dalam hepar dan jantung (10-20%), serta proses metabolisme seluler lainnya.



Gambar 2.3. Bentuk Zat Besi di Dalam Tubuh (DeLoughery, 2017)

### 2.2.2 Total Iron Binding Capacity

*Total Iron Binding Capacity* adalah pemeriksaan laboratorium untuk mengukur kapasitas darah transferrin untuk mengikat besi. Prinsip pemeriksaan ini adalah dengan menghitung jumlah maksimum besi yang bisa dibawa oleh darah, sehingga secara tidak langsung akan menggambarkan nilai transferrin. *Total Iron Binding Capacity* lebih dipilih karena biayanya lebih murah daripada pemeriksaan langsung transferrin. Nilai normal TIBC adalah 250–370 ng/dL (Short dan Domagalski, 2013).

### 2.2.3 Saturasi Transferrin

Saturasi transferrin merupakan hasil bagi *iron serum* dengan TIBC. Hasilnya, dituliskan dalam bentuk persentase.

$$\text{Transferrin} = \frac{\text{iron serum}}{\text{TIBC}} \times 100\%$$

Angka ini menunjukkan seberapa besar besi yang terikat dengan transferrin. Misalnya didapatkan nilai saturasi transferrin sebesar 15%, ini berarti jumlah besi yang telah berikatan dengan transferrin adalah sebesar 15%, sementara 85%-nya masih belum berikatan. Nilai normal saturasi transferrin adalah 15–50% untuk laki-laki dan 12–45% untuk perempuan. Nilai saturasi transferrin yang rendah merupakan indikator yang umum digunakan untuk kasus ADB, sementara nilai saturasi transferrin yang tinggi merupakan indikator menandakan jumlah besi yang berlebihan atau hemokromatosis (Skikne, 2018).

### 2.2.4 Ferritin

Ferritin adalah suatu protein penyimpan besi di dalam hepar dan jantung yang memiliki fungsi sebagai berikut (Knovich et al., 2019):

1. Buffer besi. Ferritin akan melepaskan besi yang disimpannya ke aliran darah ketika besi di dalam darah



turun, sehingga jumlah besi di dalam darah menjadi normal kembali. Besi di dalam darah meningkat akan menyebabkan ferritin menyimpan besi tersebut sehingga jumlah besi di dalam darah menjadi normal kembali.

2. Protein penyimpan besi. Besi memiliki sifat yang toksik apabila terdeposit secara bebas di dalam sel. Ferritin berfungsi untuk menetralkan sifat toksik besi sehingga dapat disimpan di dalam organ-organ tubuh.
3. Penanda jumlah besi. Secara tidak langsung, jumlah ferritin menggambarkan jumlah cadangan besi di dalam tubuh, sehingga dapat digunakan sebagai petunjuk untuk menegakkan diagnosis ADB atau menyingkirkan diagnosis bandingnya.
4. Membantu proses respon imun. Besi yang bebas di darah harus dikurangi jumlahnya ketika terjadi infeksi. Hal ini disebabkan karena besi memiliki sifat mempercepat terbentuknya radikal bebas toksik yang akan makin memperberat kondisi sakit sehingga ferritin akan meningkatkan aktivitas penyimpanan besinya.

**Tabel 2.3. Nilai Normal Ferritin (Knovich et al., 2019)**

<b>Jenis Kelamin dan Usia</b>	<b>Nilai Normal</b>
Laki-laki	18-270 ng/mL
Perempuan	18-160 ng/mL
Neonatus dan Bayi	25-200 ng/mL
Anak	7-140 ng/mL

### 2.2.5 Interpretasi Pemeriksaan Profil Besi

Pemeriksaan profil besi sangat berguna untuk menegakkan diagnosis pada pasien yang mengalami anemia. Berbagai diagnosis banding dan perbedaan pada hasil pemeriksaan profil besi masing-masing diagnosis tersebut dapat dilihat pada tabel berikut (Sudoyo, 2014):

**Tabel 4. Interpretasi Pemeriksaan Profil Besi (Sudoyo, 2014)**

	<b>Anemia Defisiensi Besi</b>	<b>Anemia Penyakit Kronis</b>	<b>Thalasemia</b>	<b>Anemia Sideroblastik</b>
<b>MCV</b>	↓	↓	↓	↓
<b>MCH</b>	↓	↓	↓	↓
<b>Besi Serum</b>	↓	↓	↑/normal	↑/normal
<b>TIBC</b>	↑	↑	↓/normal	↓/normal
<b>Transferin</b>	↓	↓/normal	↑	↑
<b>Feritin</b>	↓	↑	↑/normal	↑/normal

### 2.3 Hubungan Profil Besi dengan Penyakit Ginjal Kronik *Stage V*

Penyakit ginjal kronik akan menimbulkan kondisi lain berupa anemia. Anemia pada penyakit ini disebabkan oleh beberapa hal (Sudoyo, 2014), yaitu:

1. Berkurangnya produksi eritropoietin

Eritropoietin merupakan hormon yang diproduksi oleh parenkim ginjal dan berfungsi memacu pembentukan eritrosit. Kekurangan hormon ini menyebabkan laju eritropoiesis berkurang dan terjadilah anemia normositik normokromik

2. Gangguan utilisasi besi

Semua penyakit kronik akan memunculkan masalah berupa gangguan metabolisme dan utilisasi besi. Zat besi di dalam darah bisa saja normal, tetapi tidak dapat digunakan oleh sel *blast* eritrosit di sumsum tulang, sehingga produksinya berkurang. Hal ini menimbulkan terjadinya anemia normositik normokromik yang kemudian bila terus berlanjut akan menyebabkan anemia mikrositik hipokromik

### 3. Defisiensi besi

Kurangnya intake besi pada pasien PGK menyebabkan jumlah zat besi yang ada di dalam tubuh menjadi tidak cukup untuk memenuhi kebutuhan produksi eritrosit, sehingga menimbulkan anemia mikrositik hipokromik. Penelitian yang dilakukan oleh Pali et al pada tahun 2014 menemukan bahwa anemia tipe ini merupakan anemia yang paling sering didapatkan pada pasien PGK *stage V*

Terlihat bahwa terdapat dua jenis anemia pada penyakit ginjal kronik yang berkaitan dengan zat besi di dalam tubuh dari penjelasan di atas yaitu anemia pada penyakit kronis dan ADB. Hal ini menunjukkan adanya keterkaitan antara zat besi dalam berbagai bentuknya yang digambarkan dengan profil besi dengan anemia pada pasien penyakit ginjal kronik *stage V*.

## 2.4 Etiologi Lain dari Anemia pada Pasien CKD

Selain jenis anemia yang telah dijelaskan sebelumnya, terdapat berbagai jenis anemia lain yang bisa saja ditemukan pada pasien CKD, meskipun tidak terdapat hubungan sebab akibat dengan CKD. Beberapa contoh anemia tersebut antara lain:

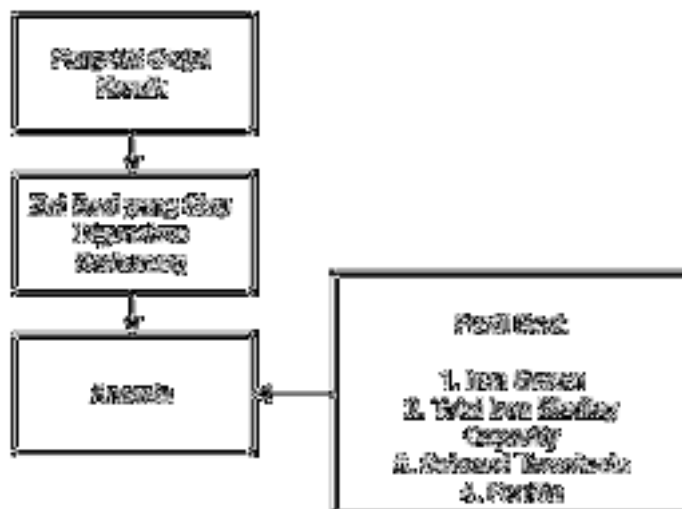
- 1) Anemia defisiensi asam folat: asam folat merupakan salah satu molekul yang berperan penting dalam DNA, termasuk sintesis DNA eritrosit ketika proses pembentukan dan pematangannya. Tanpa adanya asam folat, eritrosit akan menjadi *immature* yang ditandai dengan volumenya yang besar (makrositik), jumlahnya yang sedikit, dan kandungan hemoglobin di dalamnya yang rendah (Yadav et al., 2012)
- 2) Anemia defisiensi vit B12: vit B12 merupakan salah satu molekul yang berperan penting dalam DNA, termasuk sintesis DNA eritrosit ketika proses pembentukan dan pematangannya. Tanpa adanya vit B12, eritrosit akan menjadi *immature* yang ditandai dengan volumenya yang besar (makrositik), jumlahnya yang sedikit, dan kandungan hemoglobin di dalamnya yang rendah (Stabler, 2013)
- 3) Anemia pernisiiosa: merupakan anemia disebabkan kerusakan sel parietal gaster yang memproduksi faktor intrinsik. Faktor intrinsik berperan dalam absorpsi vit B12 di usus. Tanpa adanya faktor

intrinsik, vit B12 dalam tubuh akan rendah, sehingga terjadi anemia defisiensi besi (Bizzaro & Antico, 2014)

- 4) Anemia aplastik: merupakan anemia disebabkan penurunan jumlah sel *pluripotent* atau sel *proerythroblast* yang merupakan cikal bakal terbentuknya sel-sel darah. Sel tersebut terletak di sumsum tulang (Gupta, 2014)
- 5) Thalassemia: merupakan kelainan genetik yang ditandai dengan gangguan bentuk rantai alfa atau beta pada globin di dalam molekul hemoglobin. Hal ini menyebabkan bentuk sel darah menjadi tidak normal, sehingga mudah mengalami lisis dan berakibat pada anemia (Sherif et al., 2014)



### 3.2 Kerangka Konsep



### 3.3 Hipotesis

Gambaran profil besi pada pasien PGK *stage* V akan menunjukkan gambaran ADB, yaitu penurunan iron serum, peningkatan TIBC, penurunan saturasi transferrin, dan penurunan ferritin.