

TESIS
HUBUNGAN ANTARA LAJU FILTRASI GLOMERULUS DENGAN
GAMBARAN SEL BURR PADA PENYAKIT GINJAL KRONIK

RELATIONSHIP BETWEEN GLOMERULUS FILTRATION RATE AND BURR
CELL APPEARANCE IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

Disusun dan Diajukan oleh :

ANDI PURNAMA SARI

C015182009



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

MAKASSAR

2023

**HUBUNGAN ANTARA LAJU FILTRASI GLOMERULUS DENGAN
GAMBARAN SEL BURR PADA PENYAKIT GINJAL KRONIK**
*RELATIONSHIP BETWEEN GLOMERULUS FILTRATION RATE AND BURR
CELL APPEARANCE IN CHRONIC KIDNEY DISEASE*

TESIS

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis-1 (Sp-1)

**Program Studi
Ilmu Penyakit Dalam**

Disusun dan Diajukan oleh :

ANDI PURNAMA SARI

C015182009

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

**PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN**

MAKASSAR

2023

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

HUBUNGAN ANTARA LAJU FILTRASI GLOMERULUS DENGAN GAMBARAN SEL BURR PADA PENYAKIT GINJAL KRONIK

*RELATIONSHIP BETWEEN GLOMERULUS FILTRATION RATE AND BURR CELL
APPEARANCE IN CHRONIC KIDNEY dISEASE*

Disusun dan diajukan oleh :

ANDI PURNAMA SARI

Nomor Pokok : C015182009

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 28 April 2023 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama

Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp. PD, K-GH, Sp. GK
NIP. 196805301996032001

Pembimbing pendamping

Dr. dr. Tutik Harjianti, Sp. PD, K-HOM
NIP. 196609161999032001

Ketua Program Studi Spesialis 1

Dr. dr. M. Harun Iskandar, Sp. P(K), Sp. PD, KP
NIP. 197506132008121001

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana

Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp. PD, K-GH, Sp. GK
NIP. 196805301996032001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : dr. A. Purnama Sari
NIM : C015182009
Program Studi : Sp-1 Ilmu Penyakit Dalam

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul: “ Hubungan antara Laju Filtrasi Glomerulus dengan Gambaran Sel Burr Pada Penyakit Ginjal Kronik” adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari Tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, April 2023

Yang menyatakan,



dr. A. Purnama Sari

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Kuasa atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan karya akhir untuk melengkapi persyaratan menyelesaikan pendidikan keahlian pada Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini, saya ingin mengemukakan terimakasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada:

1. **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc** Rektor Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin.
2. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes., Sp.PD, K-GH, Sp.GK** Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Sekretaris Program Studi Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Pembimbing tugas karya akhir saya sekaligus guru dan orang tua saya selama menjalani pendidikan sejak masuk hingga saat ini. Terima kasih banyak telah menjadi sosok guru dan orangtua yang senantiasa mencurahkan ilmunya kepada saya. Terima kasih banyak senantiasa membimbing, mengarahkan, mengayomi, dan membantu saya dalam melaksanakan pendidikan selama ini, serta senantiasa memberikan jalan keluar atas kesulitan yang saya hadapi di saat menjalani proses pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
3. **Dr. dr. H. Andi Muh. Takdir, Sp.An, KMN** Koordinator PPDS Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta staf yang senantiasa memantau kelancaran Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.
4. **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH** selaku guru besar kami dan juga mantan Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang selalu mendidik, membimbing, mengarahkan, dan memberi nasihat kepada saya. Terima kasih karena telah menjadi sosok orang tua dan guru, yang senantiasa memberikan ilmunya kepada saya.

5. **Prof. Dr. dr. Andi Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD** selaku Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau menerima, mendidik, membimbing dan selalu memberi nasihat-nasihat selama saya menjadi peserta didik di Departemen Ilmu Penyakit Dalam. Terimakasih karena telah menjadi guru dan orang tua untuk saya selama ini.
6. **Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD, K-GH dan Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.PD, K-P, Sp.P(K)** selaku mantan Ketua Program Studi Sp-1 dan Ketua Program Studi Sp-1 terpilih Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing, mengawasi, dan memberikan banyak saran dan kemudahan selama proses pendidikan mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
7. **dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD, K-HOM** selaku Sekretaris Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bimbingan dan arahnya selama proses pendidikan.
8. **Dr. dr. Nu'man AS Daud, Sp.PD, K-GEH** selaku Pembimbing Akademik yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
9. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes., Sp.PD, K-GH, Sp.GK dan Dr. dr. Tutik Harjianti, Sp.PD, K-HOM** selaku pembimbing karya akhir saya, atas kesediaannya membimbing sejak perencanaan hingga selesainya karya akhir ini, senantiasa memberikan perhatian dalam membaca, mengoreksi, berdiskusi, dan memberikan saran dalam perbaikan dan penyempurnaan karya akhir ini.
10. **Dr.dr.Andi Alfian Zainuddin, M.KM** selaku konsultan statistik atas kesediaannya membimbing dan mengoreksi dalam proses penyusunan karya akhir ini.
11. Para penguji: **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH; Dr. dr. Husaini Umar, Sp.PD, K-EMD, dr. Sudirman Katu, Sp.PD, K-PTI, Dr.dr. Andi Alfian**

Zainuddin, M.KM.

12. **Dr. dr. Nu'man AS Daud, Sp.PD, K-GEH; Prof. Dr. dr. A. Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD; Dr. dr. Nur Ahmad Tabri, Sp.PD, K-P, Sp.P(K), Dr. dr. Himawan Sanusi, Sp.PD, K-EMD;** selaku pembimbing tugas referat dan laporan kasus saya selama masa Pendidikan dokter spesialis Ilmu Penyakit Dalam karena telah memotivasi, mengoreksi, diskusi, dan memberikan saran dalam perbaikan dan penyempurnaan tugas referat saya
13. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf Pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, tanpa bimbingan mereka mustahil bagi saya mendapat ilmu dan menimba pengalaman di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
14. Para Direktur dan Staf Rumah Sakit yang menjadi tempat saya belajar, RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS UNHAS, RS Akademis Jauri, RS Islam Faisal, RS Stella Maris, RS Ibnu Sina, dan RS. Penajam Paser Utara (Kaltim) atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.
15. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa turut membantu selama saya menjalani proses pendidikan sejak saya semester satu hingga saat ini. Kepada **Pak Udin, Ibu Tri, Ibu Maya, Ibu Fira, Pak Hari, Ibu Yayuk, Pak Razak,** dan **Kak Asmi,** serta paramedis dan pekerja pada masing-masing rumah sakit, terima kasih banyak bantuannya selama ini.
16. Kepada teman-teman angkatan yang selalu setia menghibur dan sudah seperti saudara kandung, "12 TIBD Januari 2019" **dr. Janur, dr. Novalia, dr. Florean, dr. Irfhana, dr. Achwana , dr. Nur Eviriani, dr. Takwin, dr. Ramdhan, dr. Getsa,** dan **dr. Yusuf Haz, dr. Juslan** atas jalinan persaudaraan, bantuan dan dukungan kalian memberikan semangat dalam menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK- UNHAS.
17. Kepada teman-teman seperjuangan di BOARD 46. Terima kasih atas kebersamaan dan diskusinya selama persiapan ujian. Kepada **dr. A. Purnamasari** (senior), **dr. Florean, dr. Ramdhan, dr. Juslan, dr. Yusuf Haz, dr. Resti, dr. Nurfathanah, dr. Erza, dr. Henny, dr. Jumiati, dr. Nur**

Fatma, dr. Restu, dr. Jimmi, dr. Faizal, dr. Yusuf Irianto, dr. Sheila, dr. Rizky Nur Harun, dan dr. Sudarman, terima kasih atas segala bentuk kebersamaan dan dukungannya.

18. Kepada senior dan teman-teman residen yang banyak membantu dan menyemangati, **dr. A. Fithrani Neilufar, Sp.PD, dr. Abdul Mubdi, Sp.PD, dr. Nadya Febriama, Sp.PD, dr. Idham Sadiq, dr. Muliani, dr. Muthmainnah S, dr. Aldian Irma Amaruddin** terima kasih atas kebersamaan dan kerjasamanya dalam proses pendidikan ini.
19. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bantuan, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.

Pada saat yang berbahagia ini, tidak lupa saya ingin menyampaikan rasa cinta, hormat dan penghargaan setinggi-tingginya kepada orang tua terkasih (**alm**) **H. Andi Bahar Paduppa dan Hj. Andi Herawati Lathief** atas segala doa yang tak pernah putus, kesabaran dan pengorbanan selama menjalani pendidikan dokter spesialis sehingga bisa menjalani pendidikan dengan baik.

Terima kasih kepada suami saya terkasih dan tercinta **Fadli Mardin, ST,** atas segala kesabaran, keikhlasan dan selalu mendoakan, mendampingi, membantu, dan memberikan semangat untuk dapat tepat waktu menyelesaikan pendidikan ini, juga untuk buah hati kami yang tercinta **Alesha Almahyra Ramadhani,** terima kasih telah menjadi anak yang pengertian, sabar dan menjadi penyemangat saya dalam menjalani proses pendidikan. Kepada saudara saudara saya, **Andi Iswadi Bahar, Andi Makkarumpa Bahar, Andi Hidayat Bahar dan Andi Ryamizard Bahar,** serta seluruh **keluarga besar** atas bantuan dan dukungan doa agar ilmu saya dapat bermanfaat dan berkah untuk banyak orang.

Akhir kata, semoga karya akhir ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Tuhan Yang Maha Esa selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua. Amin.

Makassar, April 2023

Andi Purnama Sari

DAFTAR ISI

Sampul Tesis	i
Lembar Pengesahan Tesis	ii
Pernyataan Keaslian Tesis.....	iii
Kata Pengantar.....	iv
Daftar Isi.....	vi
Daftar Tabel	x
Daftar Gambar.....	xi
Daftar Singkatan	xii
Abstrak	xii
BAB I PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang Masalah	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian.....	4
1.4. Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Penyakit Ginjal Kronik	5
2.2. Anemia.....	7
2.3. Etiologi anemia pada penyakit ginjal kronik	8
2.4. Patofisiologi anemia pada penyakit ginjal kronik	9
2.5. Morfologi eritrosit	12
BAB III KERANGKA TEORI DAN HIPOTESIS	
3.1. Kerangka Teori.....	17
3.2. Variabel penelitian.....	18
3.3. Hipotesis	18
BAB IV METODE PENELITIAN	
4.1. Desain Penelitian	19
4.2. Populasi Penelitian	19
4.3 Perkiraan besaran sampel.....	20

4.4. Metode Pengumpulan Data.....	20
4.5. Prosedur Kerja.....	20
4.6. Definisi Operasional	21
4.7. Analisa Data.....	24
4.8. Izin dan Etik Penelitian.....	24
4.9. Alur Penelitian.....	25
BAB V HASIL PENELITIAN	
5.1. Karakteristik Subjek Penelitian.....	26
5.2. Hubungan stadium PGK dengan morfologi eritrosit.....	28
5.3. Hubungan stadium PGK dengan sel burr	29
5.4. Hubungan status dialisa dengan sel burr	30
5.5. Hubungan Indeks Massa Tubuh dengan sel burr	31
5.6. Hubungan derajat anemia dengan sel burr.....	32
.....	
BAB VI PEMBAHASAN	
6.1. Karakteristik Subjek Penelitian.....	33
6.2. Deskriptif Hubungan stadium PGK dengan morfologi eritrosit ...	34
6.3. Deskriptif Hubungan stadium PGK dengan sel burr.....	36
6.4. Deskriptif Hubungan status dialisa dengan sel burr.....	37
6.5. Deskriptif Hubungan indeks massa tubuh dengan sel burr.....	38
6.6. Deskriptif Hubungan derajat anemia dengan sel burr	38
BAB VII PENUTUP	
7.1. Ringkasan.....	40
7.2. Simpulan	40
7.3. Saran	41
7.4. Keterbatasan.....	42
DAFTAR PUSTAKA.....	43

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Stadium Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) pada PGK	3
Tabel 2.2 Etiologi anemia pada penyakit ginjal kronik	5
Tabel 5.1 Karakteristik subjek penelitian	19
Tabel 5.2 Hubungan stadium PGK dengan morfologi eritrosit	20
Tabel 5.3 Hubungan Stadium PGK dengan Sel Burr	21
Tabel 5.4 Hubungan Status Dialisa dengan sel burr	22

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Gambaran Scanning Electron Eritrosit.....	9
Gambar 2. Gambaran Burr cell.....	11
Gambar 5. Kerangka Teori.....	12

DAFTAR SINGKATAN

ADT	: Apusan Darah Tepi
Depkes	: Departemen Kesehatan
DIC	: Disseminated intravascular coagulation
EPO	: Erythropoietin
ESA	: Erythropoietin Stimulating Agent
Fe	: Besi
Hb S	: Hemoglobin Sabit
Hb	: Hemoglobin
HD	: Hemodialisa
HD-CKD	: Hemodialysis - Chronic Kidney Disease
IFN-g	: Interferon-g
IMT	: Indeks massa tubuh
IL-6	: Interleukin-6
K/DOQI	:The National Kidney Foundation's Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiative (K/DOQI)
LFG	: Laju Filtrasi Glomerulus
MCH	: Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration
MCHC	: Mean Corpuscle Hemoglobin Concentration
MCV	: Mean Corpuscular Volume
NO	: Nitric Oxide
PERNEFRI	: Persatuan Nefrologi Indonesia
PGK	: Penyakit Ginjal Kronik
RDW	: Red Blood Cell Distribution Width
RISKESDAS	: Riset Kesehatan Dasar
TIBC	: Total Iron Binding Capacity
TNF-a	: Tumor Necrosis Factor a
TRAIL	: TNF Related Apoposis Inducing Ligand

TSAT : Transferrin Saturation
URDS : United States Renal Data System
WHO : World Health Organization

ABSTRACT

Andi Purnama Sari : Positive correlation of glomerular filtration rate with burr cells on peripheral blood smear examination: a review of patients with chronic kidney disease

Introduction: Chronic kidney disease may lead to various complications, one of which is anemia. The main causes of anemia in chronic kidney disease are erythropoietin (EPO) deficiency, chronic inflammation, iron deficiency, decreased red blood cell life span, and the accumulation of uremic toxins which can cause changes in the color, size, and shape of erythrocytes.

Objectives: To determine whether there is a positive correlation between glomerular filtration rate and the presence of burr cells in subjects with chronic kidney disease.

Patients and Methods: This cross-sectional study on chronic kidney disease involves 90 chronic kidney disease subjects with anemia complications. The stage of chronic kidney disease was assessed based on the glomerular filtration rate, while the erythrocyte morphology was seen from the examination of the peripheral blood smear, with results based on the color, size and shape of the erythrocytes. The statistical analysis used Fisher's Exact Test and Chi Square Test; the results are significant if the p value is <0.05 .

Results: Complications of anemia were found in stages 3-5 chronic kidney disease with the most erythrocyte morphology being normocytic normochromic ($p=0.005$). On the examination of the peripheral blood smear, burr cells were found, especially in stage 5 chronic kidney disease ($p=0.040$), which showed a positive correlation between glomerular filtration rate and burr cells. Among 72 CKD patients undergoing hemodialysis, burr cells were present in 53 of them. However, they statistically had a negative correlation with the presence of burr cells ($p=0.053$). In addition, a negative correlation was also found between the level of anemia and body mass index with the presence of burr cells ($p>0.05$).

Conclusions: There is a positive correlation between glomerular filtration rate and the presence of burr cells on the examination of the peripheral blood smear.

Keywords: CKD, anemia, burr cells.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Penyakit ginjal kronis (PGK) adalah kelainan struktur dan atau fungsi ginjal, selama >3 bulan yang berdampak bagi kesehatan oleh *Kidney Disease Quality Outcome Initiative* (K/DOQI). Diagnosis dan penentuan stadium didasarkan pada laju filtrasi glomerulus estimasi (LFG_e) dan penilaian albuminuria (atau proteinuria). Penyakit ginjal kronis ditandai dengan adanya satu atau lebih kelainan berupa albuminuria ($30 \text{ mg}/24 \text{ jam}$; *Albumin Creatine Ratio* $\geq 30 \text{ mg/g}$ [$\geq 3 \text{ mg/mmol}$]), abnormalitas pada sedimen urin, gangguan elektrolit dan abnormalitas yang berhubungan dengan kerusakan tubulus, abnormalitas pada pemeriksaan histologi, abnormalitas struktural pada pemeriksaan radiologi, riwayat transplantasi ginjal, dan penurunan LFG.^{1,2}

Penyebab utama anemia pada PGK adalah defisiensi hormon eritropoietin. Kontribusi dari defisiensi EPO makin besar seiring dengan makin menurunnya LFG. Beberapa faktor lain yang berkontribusi untuk terjadinya anemia pada PGK antara lain defisiensi besi, inflamasi akut dan kronis, *severe hyperparathyroidism*, defisiensi folat, menurunnya masa hidup sel darah merah.^{1, 2,3}

Prevalensi anemia secara global menurut *World Health Organisation* (WHO) adalah 24,8% sedangkan di Indonesia pada tahun 2010 berdasarkan laporan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) di 33 provinsi didapatkan prevalensi mencapai 14,8% (Depkes, 2010). Prevalensi anemia pada pasien PGK

menurut WHO adalah 84,5%. Di Amerika, menurut data *United States Renal Data System* (URDS) 2010 angka kejadian anemia pada PGK stadium 1-4 adalah sebesar 51,8%.^{2,4}

Penelitian Yordhan Tamsil dkk, berdasarkan hasil penelitian dari 131 subjek penelitian, 33 subjek (25,19%) diantaranya merupakan pasien anemia dengan PGK derajat 4, sedangkan 98 subjek (74,80%) lainnya merupakan anemia dengan PGK derajat 5 ND.⁵

Anemia pada penyakit ginjal merupakan komplikasi dari PGK yang memberikan kontribusi bermakna terhadap gejala, progresivitas serta komplikasi kardiovaskuler pasien PGK. Anemia pada PGK mulai muncul pada stadium awal dari PGK dan memberat seiring dengan menurunnya laju filtrasi glomerulus (LFG). Insiden anemia pada PGK meningkat seiring dengan menurunnya LFG. Penelitian National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) mendapatkan insiden anemia pada PGK stadium 1 dan 2 adalah kurang dari 10%, pada stadium 3 adalah 50% , pada stadium 4 mencapai 60% dan 70% pasien PGK stadium 5 mengalami anemia sedangkan pada pasien yang menjalani hemodialisis didapatkan 100% pasien mengalami anemia.^{6,7}

Variasi morfologi eritrosit dalam ukuran, bentuk, dan warna eritrosit dapat dilihat pada apusan darah tepi (ADT) dengan pemeriksaan secara mikroskopis menggunakan pewarnaan Wright atau Romanowsky. Adanya variasi morfologi eritrosit ini diakibatkan oleh kondisi patologis. Variasi morfologi eritrosit dapat dibagi menjadi variasi dalam ukuran, bentuk, warna, inklusi eritrosit dan perubahan dalam distribusi eritrosit. Morfologi eritrosit pada PGK, terutama di

temui adanya normositik normokrom dan adanya gambaran sel burr. Sel burr memiliki 10-30 duri (tonjolan pendek) pada membran sel, bentuknya sering memanjang dan tidak teratur. Apusan darah tepi penderita penyakit ginjal kronik akan ditemukan sel burr yang merupakan salah satu kelainan bentuk eritrosit dimana sel ini mempunyai 10-30 duri-duri pendek yang biasanya memenuhi permukaan eritrosit dan memiliki ukuran yang berbeda-beda. Eritrosit menjadi kasar dan berduri, kadang berbentuk seperti bintang. Perubahan bentuk ini karena peroksidasi membran lipid oleh radikal bebas sehingga membran eritrosit menjadi berubah dan akan mempengaruhi bentuk eritrosit. Adanya sel burr dikaitkan dengan kondisi azotemia. Selain itu, gambaran sel burr juga di pengaruhi oleh waktu pengambilan dan penyimpanan sampel darah, osmolaritas plasma, paparan EDTA, Suhu, pH tinggi. Dialisa juga mempengaruhi terjadinya perubahan morfologi eritrosit, beberapa faktor terkait proses dialisa yang mempengaruhi adalah kecepatan dialisa, filter dan dialisat yang digunakan.^{8,9,10,11,12}

Arjun Chakravarti dkk dalam penelitiannya, prevalensi anemia 100% pada pasien penyakit ginjal kronis, yang didominasi oleh tipe normositik normokromik. Jumlah sel darah merah berkurang di hampir semua (93%) pasien dan sebagian besar kasus menunjukkan sel abnormal pada sel darah tepi seperti *Burr cell*.¹³

Mengingat banyaknya jumlah pasien anemia pada PGK disertai dengan gambaran morfologi dan penyebab anemia yang berbeda-beda dan dampak yang ditimbulkan, maka pada penelitian ini kami akan melihat morfologi eritrosit pada berbagai stadium PGK.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka diajukan rumusan masalah, yaitu bagaimana hubungan antara laju filtrasi glomerulus dengan adanya gambaran sel burr pada penyakit ginjal kronik.

1.3. Tujuan Umum Penelitian

Untuk mengetahui hubungan antara laju filtrasi glomerulus dengan adanya gambaran sel burr pada penyakit ginjal kronik.

1.4. Tujuan Khusus Penelitian

- 1.4.1 Untuk mengetahui morfologi eritrosit pada berbagai derajat PGK.
- 1.4.2 Untuk mengetahui hubungan antara derajat PGK dengan gambaran sel burr di pemeriksaan apusan darah tepi.
- 1.4.3 Untuk mengetahui hubungan antara status dialisa dengan gambaran sel burr.
- 1.4.4 Untuk mengetahui hubungan antara derajat anemia dengan gambaran sel burr.
- 1.4.5 Untuk mengetahui hubungan antara indeks massa tubuh dengan gambaran sel burr.

1.5. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan memberikan informasi mengenai hubungan antara laju filtrasi glomerulus dengan gambaran sel burr pada pemeriksaan apusan darah tepi pada penyakit ginjal kronik. Selain itu, dapat dijadikan acuan untuk penelitian lebih lanjut.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Penyakit Ginjal Kronik

Penyakit Ginjal Kronik (PGK) merupakan salah satu permasalahan di bidang nefrologi dengan angka kejadian yang cukup tinggi serta memiliki etiologi yang luas dan kompleks. Menurut *The Global Burden of Disease study* pada tahun 2015, bahwa sekitar 1,2 juta orang meninggal karena PGK. Di negara-negara berkembang lainnya, insiden ini diperkirakan sekitar 40-60 kasus perjuta penduduk per tahun. Oleh karena itu, penyakit ginjal berkontribusi lebih banyak pada kematian.^{6,7}

Menurut data *Indonesian Renal Registry* pada tahun 2017, etiologi PGK pada pasien hemodialisis baru di Indonesia adalah glomerulopati primer 12%, nefropati diabetika 29%, nefropati lupus/SLE 1%, penyakit ginjal hipertensi 36%, ginjal polikistik 1%, nefropati asam urat 1%, nefropati obstruksi 4%, pielonefritis kronik (PNC) 7%, lain-lain 8%, dan tidak diketahui sebesar 1%. Penyebab terbanyak adalah penyakit ginjal hipertensi dengan persentase 36 % .¹⁴

Patofisiologi PGK pada awalnya tergantung pada penyakit yang mendasarinya, tapi dalam perkembangan selanjutnya proses yang terjadi kurang lebih sama. Pengurangan massa ginjal mengakibatkan hipertrofi struktural dan fungsional nefron yang masih tersisa (*surviving nephrons*) sebagai upaya kompensasi, yang diperantarai oleh molekul vasoaktif seperti sitokin dan *growth factors*, sehingga

terjadi hiperfiltrasi, yang diikuti oleh peningkatan tekanan kapiler dan aliran darah glomerulus. Proses ini akhirnya diikuti dengan penurunan fungsi nefron yang progresif, walaupun penyakit dasarnya sudah tidak aktif lagi.¹⁵

The National Kidney Foundation Kidney Disease Improving Global Outcomes (NKF-KDIGO) tahun 2012, mengklasifikasi PGK menjadi 5 tahap berdasarkan LFG_e, yaitu:¹⁶

Tabel 2.1. Stadium penyakit ginjal kronik.

Kategori	LFG (ml/min/1.73m ²)	Batasan	Komplikasi
G1	≥ 90	Normal atau tinggi	-
G2	60 – 89	Penurunan ringan	Tekanan darah mulai naik
G3a	45-49	Penurunan ringan sampai sedang	Hiperfosfatemia Hipokalsemia
G3b	30 – 44	Penurunan sedang sampai berat	Anemia Hiperparatinoid Hipertensi
G4	15 - 29	Penurunan berat	Malnutrisi Asidosis metabolik Hiperkalemia
G5	<15	Gagal ginjal	Uremia Gagal jantung

2.2. Anemia

World Health Organization (WHO) mendefinisikan anemia dengan konsentrasi hemoglobin < 13,0 gr/dl pada laki-laki dan < 12,0 gr/dl pada wanita. *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 (hematokrit < 33%) pada wanita premonopause dan pasien prepubertas, dan < 12 gr/dl (hematokrit < 37%) pada laki-laki dewasa dan wanita postmeopause. Sedangkan menurut Pernefri 2011, anemia pada penyakit ginjal jika $Hb \leq 10$ gr/dl dan $Ht \leq 30\%$.⁶

Penyebab utama anemia pada pasien dengan PGK adalah produksi eritropoietin yang tidak mencukupi (EPO). Faktor tambahan yang dapat menyebabkan atau berkontribusi pada anemia termasuk, kekurangan zat besi, baik terkait kehilangan darah dari pemeriksaan laboratorium berulang, tusukan jarum, retensi darah di dialyzer atau perdarahan gastrointestinal, hiperparatiroidisme berat, akut dan kondisi peradangan kronis, toksisitas aluminium, defisiensi folat, pemendekan usia eritrosit, hipotiroidisme dan hemoglobinopathies seperti thalassemia.^{15,17}

Anemia normositik normokromik terdapat pada sebagian besar pasien PGK. Anemia pada PGK dikaitkan dengan sejumlah kelainan fisiologis, termasuk penurunan transport oksigen ke jaringan, peningkatan curah jantung, pembesaran jantung, hipertrofi ventrikel, angina, gagal jantung kongestif, penurunan kognisi ,

perubahan siklus menstruasi, gangguan respon imun. Kelainan ini menurunkan kualitas hidup dan peluang untuk rehabilitasi pasien PGK dan menyebabkan peningkatan angka mortalitas.^{18,19}

2.3. Etiologi Anemia pada Penyakit Ginjal Kronik

Penyebab utama anemia pada pasien dengan penyakit ginjal kronik adalah kurangnya produksi eritropoietin (EPO) karena penyakit ginjal. Faktor tambahan termasuk kekurangan zat besi, peradangan akut dan kronik dengan gangguan penggunaan zat besi (anemia penyakit kronik), hiperparatiroid berat dengan konsekuensi fibrosis sumsum tulang, pendeknya masa hidup eritrosit akibat kondisi uremia. Selain itu kondisi komorbiditas seperti hemoglobinopati dapat memperburuk anemia. Berikut etiologi anemia pada penyakit ginjal kronik.²⁰

Tabel 2.2 Etiologi Anemia pada penyakit ginjal kronik.^{16,17}

Etiologi	Pembahasan
Penyebab Utama	Defisiensi relatif erythropoetin
Penyebab Tambahan	Kekurangan zat Besi Inflamasi akut dan Kronik Pendeknya masa hidup eritrosit Bleeding diathesis Hiperparatiroid
Komorbid	Hemoglobinopati,hipotiroid,hipertiroid,Imunosipresif.

2.4. Patofisiologi Anemia Pada Penyakit Ginjal Kronik

2.4.1 Menurunnya Produksi Eritropoietin

Penyebab utama anemia pada PGK adalah penurunan produksi EPO akibat berkurangnya jaringan tubular renal. Eritropoietin adalah hormon pemacu eritropoiesis yang 90% diproduksi di ginjal.¹³ Produksi EPO dirangsang oleh tekanan O₂ pada jaringan ginjal. Oleh karena itu, pada kerusakan ginjal kronik, kadar EPO akan menurun karena kerusakan sirkulasi di ginjal akan mempengaruhi pengiriman O₂ ke ginjal. Rendahnya EPO membuat eritropoiesis tidak bisa berjalan baik, akibat jumlah sel progenitor untuk proses pembentukan eritrosit menjadi berkurang. Hal ini akan menyebabkan proses proliferasi, diferensiasi dan pembentukan hemoglobin menjadi terganggu.^{17,21}

2.4.2 Hemolisis

Faktor-faktor penyebab anemia pada pasien PGK adalah menurunnya rentang hidup sel darah merah dari normal 120 hari menjadi sekitar 70 hingga 80 hari. Faktor-faktor tersebut adalah trauma sel darah merah akibat penyakit mikrovaskular (diabetes atau hipertensi), kehilangan darah dari prosedur hemodialisis, dan stress oksidatif yang mempersingkat kelangsungan hidup sel darah merah.^{16,18}

Pemendekan umur eritrosit ini dapat disebabkan karena gangguan glikolisis eritrosit yang mungkin diakibatkan peningkatan phosphorous inorganik, anemia akibat uremia dapat terjadi melalui mekanisme supresi sumsum tulang dan atau

pemendekan umur eritrosit. Terjadi gangguan transport dan pompa kation sehingga terjadi peningkatan sodium dan menyebabkan jalur pentose fosfat terganggu. Selain itu, terjadi peningkatan adenosit trifosfat dan 2,3-DPG yang akan menyebabkan afinitas O₂ oleh hemoglobin menurun sehingga memperpendek umur eritrosit. *Means* (2004) menyatakan bahwa 20 – 70% pemendekan umur eritrosit berhubungan dengan kadar ureum.^{19,22}

Supresi sumsum tulang terjadi akibat dari uremik toksin karena tingginya kadar ureum dalam darah. Zat toksik akan menyebabkan inhibisi dari *Coloni Forming Unit Granulocyte Erytroid Macrophage Megakariocyte* (CFU GEMM). Toksin ini juga akan menghambat kerja *growth factor erytroid coloni unit*. Kedua hal ini akan menyebabkan penurunan proses eritropoiesis sehingga terjadi anemia.²³

2.4.3 Gangguan Metabolisme Zat Besi

Selain berkurangnya produksi EPO sebagai mekanisme terjadinya anemia pada pasien PGK, berkurangnya besi (Fe) dalam tubuh juga merupakan mekanisme lain terjadinya anemia. Pada pasien PGK, produksi Heparidin meningkat. Heparidin adalah sebuah peptida, yang berikatan dengan reseptornya di ferroportin, yang merupakan kanal Fe pada membran basal enterosit dan hepatosit. Heparidin mengakibatkan degradasi ferroportin sehingga berkurangnya absorpsi Fe dari usus dan pelepasan Fe dari tempat penyimpanannya di hepatosit. Yang kemudian mengakibatkan berkurangnya Fe untuk mendukung eritropoiesis, dan menyebabkan anemia.²⁴

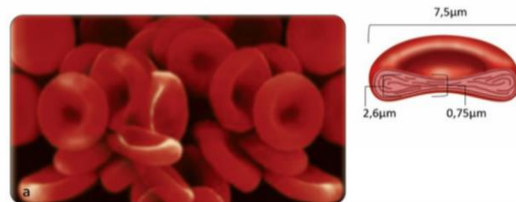
2.4.4 Penyebab Lain

Anemia pada pasien PGK juga dapat diperberat dengan defisiensi dari asam folat atau vitamin B12. Defisiensi vitamin B12 atau asam folat terjadi kurang dari 10% pada pasien PGK, hal ini disebabkan oleh keluarnya asam folat melalui *dialyzer*. Keluarnya asam folat melalui *dialyzer* melebihi keluarnya asam folat melalui urine. Penyebab lain anemia pada PGK seperti perdarahan saluran cerna, hiperparatiroidisme berat, dan inflamasi sistemik.²⁵

Inflamasi dan respon fase akut berkaitan dengan sistem hematopoetik. Selama periode awal respon fase akut, konsentrasi hemoglobin selalu menurun secara drastis. Hal ini disebabkan oleh pengrusakan eritrosit yang meningkat oleh makrofag retikuloendotelial inflamasi yang teraktivasi yang membersihkan sirkulasi dari eritrosit yang dilapisi dengan imunoglobulin atau kompleks imun. Pada pasien dengan fungsi ginjal yang normal, penurunan hemoglobin yang tiba-tiba merangsang sekresi eritropoetin selama 4-10 hari. Ternyata, sekresi eritropoetin yang meningkat ini dihambat oleh sitokin-sitokin proinflamasi pada pasien-pasien yang mengalami respon fase akut. Faktor proinflamasi sitokin (Tumor Necrosis Factor α (TNF- α), Interleukin-6 (IL-6), TNF Related Apoptosis Inducing Ligand (TRAIL), dan Interferon- γ (IFN- γ) juga dilaporkan mempunyai peran dalam terjadinya anemia pada PGK melalui efek inhibitor eritropoiesis baik secara langsung maupun tidak langsung.²⁶

2.5. Morfologi Eritrosit

Eritrosit normal berbentuk cakram bikonkaf dan tidak memiliki inti sel. Bentuk bikonkaf mempunyai area permukaan yang luas sehingga jumlah oksigen yang terikat hemoglobin lebih banyak. Selain itu morfologi eritrosit mampu berubah bentuk agar mudah melewati kapiler yang kecil. Variasi dalam ukuran, bentuk, dan warna eritrosit dapat dilihat pada apusan darah tepi (ADT) dengan pemeriksaan secara mikroskopis menggunakan pewarnaan *Wright* atau *Romanowsky*. Adanya variasi morfologi eritrosit ini diakibatkan oleh kondisi patologis. Variasi morfologi eritrosit dapat dibagi menjadi variasi dalam ukuran, bentuk, warna, inklusi eritrosit dan perubahan dalam distribusi eritrosit.²⁷



Gambar 1. Gambaran Scanning Electron Eritrosit.²⁷

Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI) merekomendasikan pemeriksaan awal untuk menilai anemia pada pasien PGK adalah, Darah lengkap termasuk *Mean Corpuscular Hemoglobin* (MCH), *Mean Corpuscular Volume* (MCV), *Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration* (MCHC), leukosit dan *differential count*, dan trombosit, nilai retikulosit absolut, feritin serum, dan saturasi transferin.¹³

Adapun Variasi eritrosit dibagi berdasarkan ukuran, warna dan bentuk Eritrosit.

2.5.1 Berdasarkan ukuran

1. Normositik merupakan ukuran eritrosit normal, kira-kira 6,8-7,5 μm dan Mean Corpuscular Volume (MCV) 80-100 fL. Eritrosit normal berukuran hampir sama dengan inti limfosit kecil.¹⁰
2. Makrositosis merupakan keadaan diameter rata-rata eritrosit lebih dari 8,2 μm , Mean Corpuscular Volume (MCV) lebih dari 100 fL. Adanya makrositosis berhubungan dengan penyakit liver, defisiensi vitamin B12, defisiensi folat, neonatus, dan retikulositosis. Sering dijumpai pada anemia megaloblastik, anemia pada kehamilan, anemia makrositik (anemia perniosa, anemia defisiensi asam folat).
3. Mikrositosis Merupakan keadaan diameter rata-rata eritrosit kurang dari 6,2 μm , dengan Mean Corpuscular Volume (MCV) kurang dari 80 fL. Ditemukan pada kasus anemia defisiensi besi, thalasemia minor, inflamasi kronis, keracunan timbal, hemoglobinopati, dan anemia sideroblastik. Penyebab mikrositosis karena adanya penurunan sintesis hemoglobin yang disebabkan oleh defisiensi besi, gangguan sintesis globulin, atau kelainan mitokondria yang mempengaruhi sintesis heme pada molekul hemoglobin.
4. Anisositosis Merupakan adanya variasi ukuran eritrosit atau volume eritrosit

pada ADT. Umumnya dijumpai pada kasus anemia kronik yang berat. Variasi ini berhubungan dengan lebar distribusi sel darah merah (Red blood cell Distribution Width/ RDW) yang ditentukan secara elektronik. RDW yang lebih besar dari 14,5% menunjukkan populasi eritrosit yang heterogen, dan akan terlihat berbagai ukuran eritrosit. Nilai RDW yang rendah akan diabaikan.

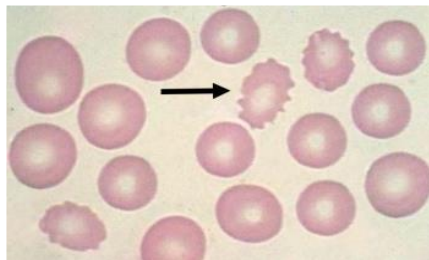
2.5.2 Variasi Warna Eritrosit Berdasarkan warna eritrosit

1. Normokromia merupakan keadaan eritrosit dengan konsentrasi hemoglobin normal. Nilai Mean *Corpuscular Hemoglobin Concentration* (MCHC) 32%-36%. Eritrosit normal berwarna merah dengan daerah tengah (central pallor) berwarna lebih pucat. Warna merah pada eritrosit adalah refleksi adanya hemoglobin dalam sel. ^{10,27}
2. Hipokromia merupakan keadaan eritrosit dengan konsentrasi hemoglobin kurang dari normal. Ditunjukkan dengan daerah pucat (central pallor) melebihi sepertiga dari diameter sel. Keadaan ini bisa disebabkan karena cadangan besi yang tidak mencukupi sehingga sintesis hemoglobin menurun.
3. Hiperkromia merupakan keadaan eritrosit dengan konsentrasi hemoglobin lebih dari normal.
4. Polikromasia merupakan eritrosit yang lebih besar dan berwarna lebih biru dari eritrosit normal. Bentuk ini mempertahankan RNA dalam eritrosit. Keadaan beberapa warna pada eritrosit, seperti: basofilik, asidofilik, polikromatofilik.

Keadaan ini berkaitan dengan perdarahan akut dan kronis, hemolisis, pengobatan efektif untuk anemia, dan neonatus.

2.5.3 Variasi Bentuk Eritrosit

Terdapat berbagai bentuk eritrosit, diantaranya *Echinocyte (Burr sel)*, *Acanthocyte*, *Spherocyte (sferosit)*, *Codocyte (sel Target)*, *Drepanocyte (Sickle cell)*, *Schistocyte (sel Helmet)* dan *Stomatocyte (stomatosit)*. *Echinocyte (Burr sel)* memiliki 10-30 duri (tonjolan pendek) pada membran sel, bentuknya sering memanjang dan tidak teratur. Dijumpai pada berbagai jenis anemia diantaranya toksin uremia, perdarahan ulkus lambung, carcinoma lambung, insufisiensi ginjal, defisiensi piruvat kinase.^{10,15}



Gambar 2. Gambaran Sel Burr.¹⁰

Sel burr memiliki proyeksi permukaan yang beragam. Meskipun bentuk awal sel burr memiliki kontur sel bergigi yang teratur, bentuk lanjutan dari sel burr memiliki bentuk sferoidal dan proyeksi permukaan tampak pendek dan tampak memiliki tonjolan. Temuan sel burr pada apusan darah tepi seringkali merupakan artefak yang berhubungan dengan penyimpanan darah, kontak dengan kaca, atau peningkatan pH,. Kondisi ini dikaitkan dengan kondisi azotemia dan akibat

penurunan penyimpanan ATP intraseluler, faktor plasma yang tidak diketahui dan defisiensi piruvat kinase.^{10,28}

Morfologi eritrosit dapat dilihat dari apusan darah tepi. Secara laboratoris, toksin uremia ditandai dengan peningkatan kadar ureum dan kreatinin dalam darah. Salah satu tanda akibat toksin uremia dan juga komplikasi PGK adalah perubahan morfologi eritrosit, perubahan bentuk eritrosit yang khas yaitu sel burr. Selain itu, perubahan morfologi eritrosit juga dipengaruhi oleh malnutrisi dan perubahan osmolaritas plasma. Perubahan morfologi ini diawali dengan terjadinya perubahan muatan permukaan eritrosit, lalu diikuti dengan deformitas sel darah merah yang *reversible*.^{19,29}

Proses dialisa juga dianggap mempunyai peran pada terjadinya perubahan morfologi eritrosit, terutama perubahan bentuk dari eritrosit. Perubahan morfologi eritrosit ini, di pengaruhi oleh kecepatan dialisa. Semakin cepat kecepatan dialisa maka semakin tinggi deformitas eritrosit yang terjadi. Selain itu, filter dan dialisat yang digunakan juga berperan dalam perubahan morfologi eritrosit.^{12,13}