

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Tinjauan Teori**

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

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

Gagal ginjal kronik terjadi akibat penurunan fungsi ginjal yang berlangsung secara bertahap klinis yang dan tidak dapat dipulihkan. Kondisi ini terjadi ketika laju filtrasi glomerulus (LFG) menurun hingga kurang dari 50 ml per menit. Penurunan jumlah nefron tidak menunjukkan gejala klinis hingga jumlah nefron fungsional kurang dari 70-75% dari jumlah normal. (Susanto, 2020).

Penurunan fungsi ginjal disebabkan oleh gangguan pada tahap pre renal, renal, dan post renal. Pasien yang mengalami penyakit seperti diabetes melitus, glomerulonefritis, gangguan imun, hipertensi, penyakit ginjal hereditas, batu ginjal, keracunan, cedera ginjal, serta keganasan berisiko mengalami kerusakan ginjal. Kondisi ini umumnya mempengaruhi nefron, sehingga ginjal kehilangan kemampuan untuk melakukan proses penyaringan (Siregar, 2020).

Selama perkembangan gagal ginjal kronik jumlah nefron yang berfungsi berkurang. menyebabkan fungsi ginjal menjadi lebih buruk, dan dapat menyebabkan komplikasi lebih lanjut (Mentari & Nugraha, 2023).

###### **b. Klasifikasi**

Gagal ginjal kronik dikategorikan berdasarkan jumlah nefron yang masih berfungsi selama proses penyaringan di glomerulus. Laju filtrasi glomerulus memiliki nilai normal yaitu 125 ml/menit. Laju filtrasi glomerulus menurun mengindikasikan terjadinya kerusakan ginjal dengan stadium yang lebih tinggi (Nuari dan Sidayati, 2017)

Tabel 2.1 Klasifikasi Gagal Ginjal Kronik atas dasar derajat penyakit

Menurut *Chronic Kidney Disease Improving Global Outcomes (CKD KDIGO) proposed classification*, dapat dibagi menjadi :

Derajat	Penjelasan	LFG(ml/menit/1,73 <sup>2</sup> )
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 dialis

Sumber : (Kemenkes, 2017)

c. Patofisiologi

Penyakit ginjal kronik terjadi saat struktur ginjal rusak yang menyebabkan masa ginjal berkurang sehingga nefron yang tersisa melakukan kompensasi melalui molekul vasoaktif seperti sitokin dan faktor pertumbuhan yang dapat meningkatkan filtrasi, aliran darah dan tekanan kapiler glomerulus. Menurut Diyono Dan Sri Mulyanti (2019) berdasarkan perubahan patologi gagal ginjal kronik melalui 3 tahap yaitu:

1) Penurunan Cadangan Ginjal (Reduced Renal Reserve).

Pada tahap ini gejala kerusakan ginjal belum muncul disebabkan nefron yang tersisa masih mampu untuk menjalankan fungsi ginjal dengan baik. Pada tahap ini kerusakan fungsi nefron 40-70%.

2) Insufisiensi Ginjal (Renal Insufficiency).

Ditahap ini terjadi kerusakan nefron mencapai 75-90%. Biasanya pasien akan mengeluh polyurie dan nokturia. Pada tahap ini ureum dan kreatinin mengalami kenaikan karena ginjal tidak mampu mengeluarkan sisa metabolisme tersebut lewat urine.

3) Penyakit Ginjal Stadium Akhir (End Stage Renal Disease).

Di tahap ini, nefron yang berfungsi dengan baik hanya tersisa sekitar 10%. Sehingga ginjal sulit untuk menjalankan fungsinya dengan baik yang ditandai dengan peningkatan kadar kreatinin, Blood Urea Nitrogen, dan ketidakseimbangan elektrolit dan asam basa.

d. Etiologi

Penyebab paling umum gagal ginjal kronik menurut data oleh Registri Ginjal Indonesia (IRR) tahun 2015 yaitu Glomerulonefritis 25%, diabetes militus 22% , hipertensi 44%, dan ginjal polikistik 22%.

1) Glomerulonefritis

Glomerulonefritis adalah istilah yang untuk berbagai macam penyakit ginjal yang penyebabnya tidak diketahui, tetapi biasanya menggambarkan histopatologis tertentu pada glomerulus. Glomerulonefritis primer berasal dari ginjal, glomerulonefritis sekunder berasal dari penyakit sistemik lainnya seperti diabetes militus, eritematosus sistemik (LES), mieloma multipel, atau amiloidosis (Susanto, 2020).

2) Diabetes melitus

Diabetes melitus (DM), sindrom jangka panjang yang ditandai oleh hiperglikemia (peningkatan glukosa darah). Sekresi glukosa dalam urin akibat kekurangan insulin. kelainan endokrin yang umum di Indonesia dengan prevalensi 1,5-2,3% (Susanto, 2020).

3) Ginjal polikistik

Suatu kondisi di mana banyak kista pada ginjal. Kista adalah lubang ber dinding epitel dan terdiri dari cairan atau bahan semipadat. Ketika kondisi ini, kista banyak tersebar di kortek dan medula ginjal. Kelainan ginjal polikistik adalah kondisi yang sangat umum. Sebagian besar dari ini muncul di usia di atas 30 tahun. (Susanto, 2020).

4) Hipertensi

Hipertensi yaitu tekanan darah sistolik  $\geq 140$  mmHg dan tekanan darah diastolik  $\geq 90$  mmHg. Hipertensi terdiri dari dua kelompok berdasarkan penyebabnya yaitu hipertensi primer atau hipertensi esensial. Sedangkan yang penyebabnya tidak diketahui yaitu hipertensi sekunder atau hipertensi renal. (Susanto, 2020).

e. Diagnosa Laboratorium

Diagnosa Laboratorium pada PGK, meliputi :

1) Urinalisis

Pemeriksaan urinalisis meliputi penilaian terhadap warna, bau, tingkat kekeruhan, volume, osmolalitas, pH, serta kandungan darah, glukosa, dan protein dalam urin. Kelainan pada urinalisis berkaitan dengan penyakit ginjal kronis yaitu proteinuria, hematuria, leukosuria, cast, dan isostenuria (Anggraini, 2022).

2) Pemeriksaan Fungsi Ginjal

Pemeriksaan yang digunakan guna menilai fungsi ginjal dan perkembangan ginjal merupakan Laju Filtrasi Glomerulus/LFG dan potensi ginjal dalam ekskresi. Potensi ekskresi ginjal dapat diukur menggunakan identifikasi sisa zat metabolisme tubuh dalam urine, contohnya kreatinin dan ureum . Meningkatnya kadar kreatinin dan ureum menunjukkan menurunnya fungsi ginjal (Anggraini, 2022).

Pemeriksaan kadar ureum umumnya menggunakan metode enzimatik, Enzim urease mengkatalisis proses hidrolisis ureum menjadi ion ammonium, selanjutnya dapat diukur. Kadar ureum menjadi alat penting untuk mengidentifikasi uremia toksik. Kadar ureum adalah cara terbaik untuk mengidentifikasi uremia toksik. Sementara itu, pemeriksaan kreatinin menggunakan metode Jaffe Reaction digunakan untuk menilai fungsi ginjal dan menghitung klirens kreatinin serta LFG. Jika kadar kreatinin serum lebih tinggi dari normal, dapat menegaskan diagnosis gagal ginjal. Pada kondisi gagal ginjal dan uremia, ekskresi kreatinin oleh ginjal, baik melalui glomerulus maupun tubulus, mengalami penurunan. Pemeriksaan lainnya mencakup pengukuran kadar cystatin C, inulin, asam urat,  $\beta_2$  mikroglobulin, dan zat berlabel radioisotope (Anggraini, 2022).

3) Pemeriksaan Radiologi

Pemeriksaan radiologi sangat penting dalam menentukan diagnosis penyakit ginjal kronis (PGK). Beberapa gambaran radiologi yang dapat ditemukan pada pasien PGK antara lain: a) Pada foto polos abdomen, dapat terlihat batu ginjal yang bersifat radiopak. b) Pielografi intravena

jarang digunakan karena zat kontras seringkali tidak dapat melewati filter glomerulus dan kemungkinan menyebabkan efek toksik pada ginjal yang sudah rusak. c) Pada pasien PGK, USG ginjal dapat menunjukkan penipisan korteks ginjal, ukuran ginjal yang mengecil, dan kemungkinan hidronefrosis, kista, massa, atau batu ginjal atau kalsifikasi ginjal d) Jika ada indikasi, pemeriksaan ginjal dapat dilakukan. (Anggraini, 2022).

#### 4) Pemeriksaan Histopatologi Ginjal dan Biopsi Ginjal

Pemeriksaan histopatologi bertujuan untuk mengetahui penyebab penyakit, menentukan strategi terapi yang optimal, memperkirakan prognosis, serta menilai efektivitas pengobatan yang telah diberikan. Selain itu, biopsi ginjal berfungsi dalam mengidentifikasi berbagai gangguan ginjal dan mengevaluasi kemungkinan kontraindikasi. Beberapa kondisi yang dapat menjadi kontraindikasi mencakup ginjal terkontraksi, penyakit ginjal polikistik, hipertensi yang sulit dikendalikan, infeksi perinefrik, gangguan koagulasi, gangguan pernapasan, serta obesitas. (Anggraini, 2022).

#### f. Pengobatan

Salah satu bentuk pengobatan gagal ginjal kronik adalah Hemodialisa. Hemodialisa merupakan suatu proses dimana terjadi difusi zat terlarut dan air melalui darah melintasi membran semipermeabel dalam dialiser. Durasi hemodialisa disesuaikan dengan kebutuhan individu, dilakukan sekitar 4-5 jam dalam 1 sesi dengan frekuensi 2-3 kali per minggu (Hasanuddin, 2022).

Fungsi hemodialisa adalah untuk menghilangkan produk sisa metabolisme tubuh seperti ureum dan kreatinin, menjaga konsentrasi elektrolit, menjaga keseimbangan asam basa dan mengeluarkan kelebihan cairan (Hasanuddin, 2022)

Indikasi hemodialisa:

- a. Kondisi umum buruk disertai gejala klinis yang nyata
- b. Kadar kalium  $>6$  mEq/L
- c. Kadar ureum  $>200$  mg/dL
- d. Ph darah  $<7,1$
- e. Fluid overload (Hasanuddin, 2022)

Pasien hemodialisa memiliki faktor spesifik yang meningkatkan kejadian malnutrisi energi protein. Hemodialisa meningkatkan katabolisme protein. Sebesar 4-9 g asam amino dan 2-3 g asam amino peptida akan dibuang dalam satu sesi HD (Kemenkes, 2017).

g. Anemia pada Gagal Ginjal Kronik

Anemia merupakan komplikasi umum yang dapat terjadi pada pasien dengan penyakit ginjal kronik, terutama ketika fungsi ginjal menurun hingga 20-50% dari kondisi normal. Salah satu penyebab utama anemia pada gagal ginjal kronik adalah penurunan produksi hormon eritropoietin (EPO) oleh ginjal yang rusak. Eritropoietin berperan penting dalam merangsang sumsum tulang untuk memproduksi sel darah merah. Ketika eritropoietin mengalami penurunan, sel darah merah yang dihasilkan oleh sumsum tulang lebih sedikit, yang pada akhirnya mengakibatkan anemia (Mentari & Nugraha, 2023).

Kadar hemoglobin dapat digunakan sebagai indikator untuk menunjukkan penurunan jumlah eritrosit dalam darah. Tingkat keparahan anemia pada pasien gagal ginjal kronik cenderung memburuk seiring dengan penurunan fungsi ginjal. Selain defisiensi hormon eritropoietin, anemia pada penderita gagal ginjal kronik juga bisa terjadi akibat kekurangan zat besi, baik secara mutlak maupun fungsional, serta kondisi inflamasi yang ditandai dengan peningkatan kadar hepsidin. Anemia yang terjadi pada gagal ginjal kronik berpengaruh besar terhadap penurunan kualitas hidup dan peningkatan risiko kematian pada pasien. (Mentari & Nugraha, 2023).

2. Transferrin

a. Definsi

Transferrin adalah sebuah glikoprotein yang berfungsi sebagai pengikat dan pengangkut zat besi dalam plasma darah. Transferrin mengikat ion besi ( $\text{Fe}^{3+}$ ) dan mengangkutnya dari usus, tempat penyerapan, ke berbagai jaringan tubuh yang membutuhkannya. Kadar serum menunjukkan kadar zat besi yang berikatan dengan transferrin. Transferrin akan mengangkut atom  $\text{Fe}^{2+}$  kedalam sumsum tulang untuk

bergabung membentuk eritrosit. Transferrin juga berperan dalam menjaga keseimbangan zat besi dalam tubuh dan mencegah keracunan akibat kelebihan zat besi. (Kiswari, 2014).

Transferrin memiliki berat molekul sekitar 76 kDa dan terdiri dari dua situs pengikatan untuk ion  $\text{Fe}^{3+}$ . Transferrin disintesis terutama di hati dan bersirkulasi dengan waktu paruh 8 hingga 10 hari. Transferrin mengikat 2 ion ferik secara reversibel dengan afinitas tinggi pada pH fisiologis tetapi afinitas lebih rendah pada pH yang menurun; hal ini memungkinkan pelepasan besi dalam kompartemen intraseluler. Setelah pengiriman besi seluler melalui endositosis yang dimediasi reseptor, Ketika tidak terikat dengan besi, transferrin dikenal sebagai apotransferrin. apotransferrin didaur ulang kembali ke dalam sirkulasi (Kawabata, 2019).

Jumlah transferrin dalam darah menunjukkan jumlah zat besi dalam tubuh. Transferrin yang tinggi menandakan zat besi yang rendah, yang berarti terdapat lebih sedikit zat besi yang terikat pada transferrin, yang memungkinkan sirkulasi tinggi transferrin-zat besi yang tidak terikat dalam tubuh, yang menunjukkan kemungkinan anemia kekurangan zat besi. Hati meningkatkan produksi transferrin sebagai bentuk homeostatis untuk memungkinkan transferrin mengikat zat besi dan mengangkutnya ke sel-sel. Penyebab rendahnya transferrin adalah (Ogun Adeyinka, 2022):

- 1) Kerusakan hati yang menyebabkan berkurangnya produksi transferrin.
- 2) Gangguan atau cedera ginjal yang menyebabkan hilangnya transferrin dalam urin.
- 3) Infeksi.
- 4) Keganasan.
- 5) Atransferrinemia, yaitu Mutasi genetik yang mengakibatkan tidak adanya transferrin, yang menyebabkan hemosiderosis di jantung dan hati, yang dapat menyebabkan gagal jantung dan hati.

Fungsi transferin mencakup beberapa aspek penting, antara lain:

1. Pelarut zat besi, dalam bentuk  $\text{Fe}^{3+}$  zat besi tidak larut pada pH netral, namun ketika terikat dengan transferin, zat besi tersebut menjadi larut.

2. Mengangkut dan mendistribusikan zat besi ke seluruh jaringan biologis, menghubungkan lokasi penyerapan, penggunaan, dan penyimpanan.
3. Membantu menghindari pembentukan oksigen reaktif yang dapat merusak sel-sel.
4. pengikat zat besi beracun, transferin berfungsi sebagai pelindung yaitu dengan mengikat zat besi beracun yang bebas.
5. pengiriman makrofag (sel darah putih) ke seluruh jaringan tubuh.
6. Berperan sebagai sistem imun bawaan, yaitu dengan pengikatan transferin pada zat besi untuk menghambat kelangsungan hidup bakteri.
7. Sebagai penanda peradangan, biasanya kadar transferin menurun selama kondisi inflamasi.

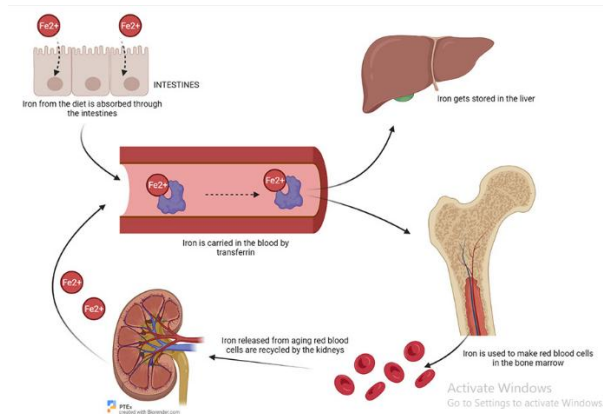
Transferrin berperan dalam sistem imunitas dengan mengikat zat besi, sehingga mengurangi ketersediaan besi untuk bakteri dan patogen lainnya, yang dikenal sebagai proses withholding iron. Kadar transferrin dapat berubah dalam berbagai kondisi medis, termasuk anemia defisiensi besi, penyakit ginjal, dan kondisi inflamasi (Kawabata, 2019).

Kisaran referensi laboratorium untuk transferin adalah 204-360 mg/dL atau 2,04-3,6 mg/ml. Transferin berfungsi untuk menilai kadar zat besi dalam tubuh serta penanda lainnya. Pengujian kadar transferin berguna untuk mengidentifikasi penyebab anemia, memeriksa metabolisme zat besi, dan menentukan kapasitas pengangkut zat besi dalam darah. Kadar saturasi transferin tidak dapat diinterpretasikan secara terpisah. Kadar tersebut harus dipertimbangkan bersama dengan pemeriksaan laboratorium lain, seperti feritin serum dan total kapasitas pengikatan zat besi (Ogun Adeyinka, 2022).

b. Metabolisme Zat Besi.

Eritrosit dibuat oleh zat besi. Sel darah merah membawa O<sub>2</sub> melalui aliran darah dari paru-paru dan melepaskannya ke tempat yang membutuhkannya di dalam tubuh.





Sumber : (Pathology test, 2024)

Gambar 2.1 Metabolisme Zat Besi.

- 1) Zat besi diserap dari makanan ke dalam aliran darah melalui usus halus. Besi segera diikat oleh suatu  $\beta$ -globulin yang dinamakan apotransferrin untuk membentuk transferrin, Setelah zat besi memasuki darah, zat besi akan menempel pada protein yang disebut transferin. Transferin akan mengangkutnya ke berbagai jaringan di seluruh tubuh.
  - 2) Zat besi disimpan dalam protein yang disebut feritin. Feritin ditemukan di seluruh tubuh, tetapi terutama di hati. Feritin melepaskan zat besi saat dibutuhkan saat tubuh mendeteksi kadar zat besi rendah dalam darah.
  - 3) Setelah memasuki aliran darah, zat besi sekali lagi menempel pada transferin dan bergerak ke sumsum tulang tempat sel darah baru dibuat.
  - 4) Di sini zat besi diserap oleh sel darah merah yang baru terbentuk yang memiliki reseptor transferin di permukaannya. Zat besi masuk melalui reseptor dan bergerak ke dalam sel tempat zat besi dipisahkan dari transferin.
  - 5) Karena sel darah merah hidup rata-rata sekitar 120 hari, tubuh membutuhkan pasokan zat besi yang konstan untuk mempertahankan kadar hemoglobin. Sel darah merah yang mati didaur ulang dan hemoglobin lama dipecah untuk membangun kembali persediaan zat besi. (Victor, 2018).
3. Eritrosit
    - a. Definisi

Salah satu tugas sel darah merah atau eritrosit adalah membawa karbon dioksida (CO<sub>2</sub>) dari paru-paru ke seluruh tubuh dan mengangkut oksigen dari paru-paru ke seluruh tubuh. Meskipun eritrosit tidak memiliki inti sel, sitoplasmanya memiliki beberapa organel. Dengan adanya zat besi (FE) dalam sitoplasma eritrosit, hemoglobin mengikat oksigen. Sel ini memiliki jumlah kira-kira 4,5-6 juta eritrosit. Jika dibandingkan dengan jenis sel darah lainnya, jumlah ini adalah yang tertinggi (Kiswari, 2014).

Memiliki diameter 8µm dan tebalnya sekitar 2 µm. Mampu mempertahankan hemoglobin (ferro) tereduksi dan keseimbangan osmotik. Berbentuk cakram bikonkaf lentur untuk menghasilkan energi seperti adenosine trifosfat (ATP). Hal ini mampu memenuhi tugas eritrosit untuk pertukaran gas seluruh tubuh. Perjalanan keseluruhan sel darah merah (eritrosit) adalah 120 hari masa hidupnya dan diperkirakan sepanjang 480 km (300 mil). (Victor, 2018).

b. Pembentukan Eritrosit (Eritropoesis)

Eritropoesis adalah proses dimana sel darah merah atau lebih dikenal eritrosit terbentuk yang terjadi di sumsum tulang. Proses ini sangat penting untuk menjamin pasokan oksigen yang memadai ke seluruh jaringan tubuh. Pembentukan sel darah merah membutuhkan waktu 2 hari dimulai dari sel-sel progenitor hematopoietik hingga pembentukan eritrosit yang matang. Sel-sel hematopoietik biasanya menjadi lebih kecil dan lebih kental saat mereka dewasa sampai akhirnya inti mereka hilang. (Diana & Utami, 2020).

Tahapan pembentukan eritrosit :

1. Pronormoblast atau proeritroblas.  
Pronormoblas membelah diri berkali-kali, kemudian akan membentuk banyak sel darah merah yang matang.
2. Basofil normoblas  
Pada tahap ini mulai sedikit terbentuk hemoglobin.
3. Polikromatofil normoblas  
Sel-sel mulai dipenuhi dengan hemoglobin hingga konsentrasi 34%
4. Ortokromatik normoblas

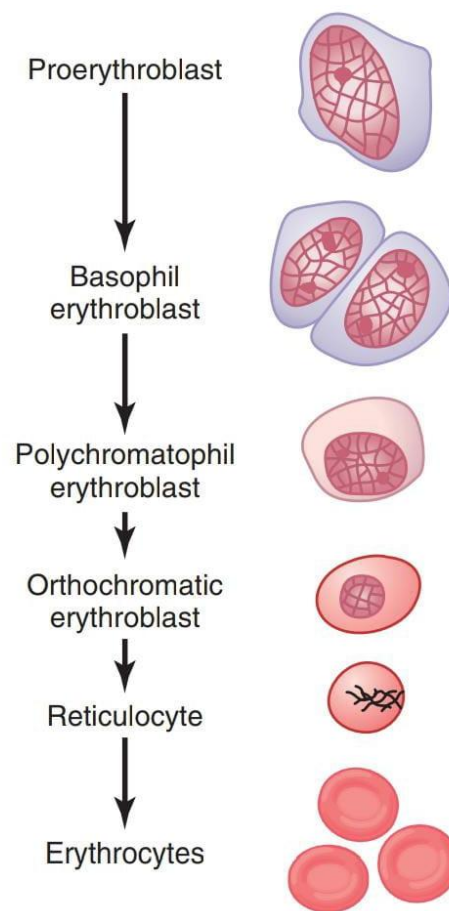
Inti sel atau nukleus menjadi mengecil, dan sisa inti sel akhirnya diserap atau diekstruksi dari sel.

#### 5. Retikulosit

Sel-sel retikulosit mulai berpindah dengan cara diapedesis dari sumsum tulang masuk ke dalam pembuluh darah kapiler. Bahan basofilik yang tersisa di retikulosit biasanya menghilang dalam 1 sampai 2 hari. Hal ini membuat konsentrasi retikulosit sangat sedikit yaitu kurang dari 1%.

#### 6. Eritrosit

Pada tahap ini sel yang sudah tidak mengandung inti menjadi eritrosit. (Novi., 2018).



Sumber : Hall and Guyton (2016)  
Gambar 2.2 Tahapan Pembentukan Eritrosit

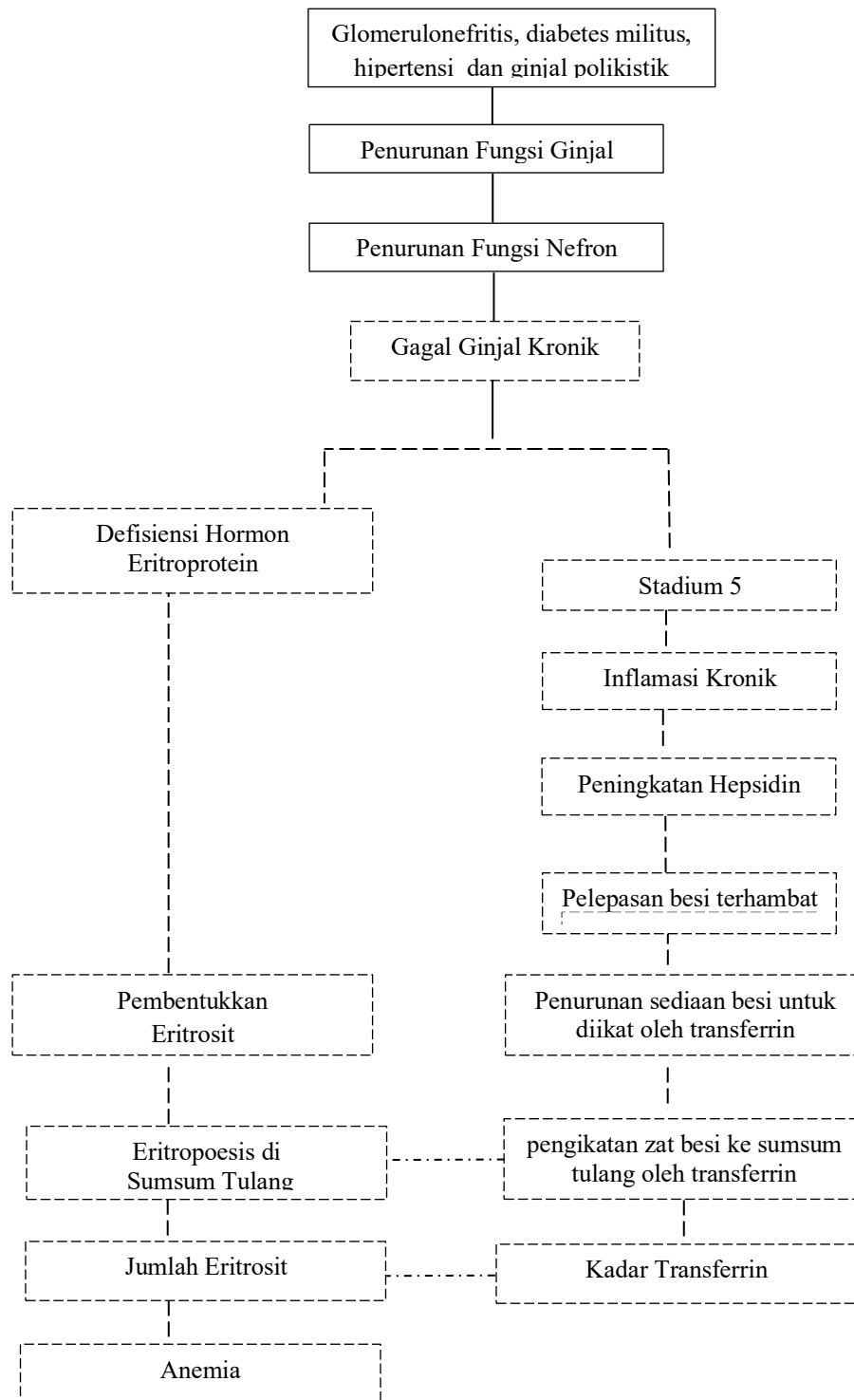
#### 4. Hubungan Kadar Transferrin Terhadap Jumlah Eritrosit

Penderita penyakit ginjal kronik ditandai dengan penurunan Eritropoietin. Sehingga berpengaruh pada proses eritropoiesis di sumsum tulang (Mentari dan Nugraha, 2023).

Penelitian Luis,dkk (2019) menunjukkan zat besi, transferin, kadar hemoglobin, jumlah eritrosit, hemoglobin sel rata-rata (MCH), dan nilai konsentrasi hemoglobin sel rata-rata (MCHC) secara signifikan lebih rendah dalam dialisis. kelompok. Penurunan signifikan serum zat besi, transferin, dan saturasi transferin, bersamaan dengan peningkatan signifikan feritin, menunjukkan adanya gangguan penyerapan dan mobilisasi zat besi dari penyimpanan zat besi,dihasilkan dari peningkatan lingkungan inflamasi.

Oleh karena itu, pemantauan kadar transferrin dan parameter terkait zat besi sangat penting untuk menangani anemia pada pasien gagal ginjal kronik. Hubungan antara kadar transferrin dan jumlah eritrosit sangat penting dalam pemulihan pasien gagal ginjal kronik. Dengan menggabungkan kadar transferrin, tenaga medis dapat lebih baik menilai status zat besi pasien dan mengambil tindakan pencegahan atau pengobatan anemia.

## B. Kerangka Teori

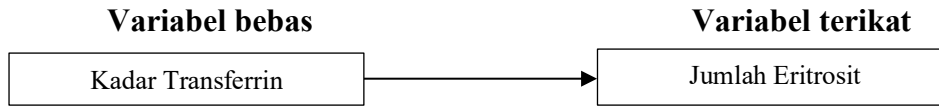


### Keterangan :

- \_\_\_\_\_ : Variabel yang tidak diteliti  
 - - - - - : Variabel yang diteliti

Sumber : (Kiswari,2014) (Mentari, et al 2023) (Wulan,Yuniarti 2021)

### C. Kerangka Konsep



### D. Hipotesis

- Ho : Tidak ada hubungan kadar Transferrin dengan jumlah eritrosit pada pasien penyakit gagal ginjal kronik.
- Ha : Ada hubungan kadar Transferrin dengan jumlah eritrosit pada pasien penyakit gagal ginjal kronik