

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Gagal Ginjal Kronik (GGK)

Ginjal berperan mempertahankan homeostasis melalui filtrasi darah, ekskresi sisa metabolisme, pengaturan cairan elektrolit dan asam basa, serta fungsi endokrin (misalnya produksi eritropoietin dan aktivasi vitamin D). Dalam kerangka klinik, fungsi filtrasi ginjal paling sering direpresentasikan oleh *glomerular filtration rate* (GFR), yaitu laju filtrasi plasma melalui glomerulus per satuan waktu yang menjadi indikator utama kemampuan ginjal melakukan filtrasi. Karena pengukuran GFR secara langsung tidak praktis untuk layanan rutin, maka digunakan estimasi GFR (eGFR) berbasis biomarker serum (Stevens, 2024).

GGK adalah kelainan struktur atau fungsi ginjal yang berlangsung ≥ 3 bulan dan berdampak pada kesehatan (KDIGO, 2013). Penilaian GGK menekankan dua komponen utama, yaitu derajat penurunan filtrasi glomerulus (GFR) dan penanda kerusakan ginjal (misalnya albuminuria), yang digunakan untuk penentuan stadium dan stratifikasi risiko (Levin *dkk.*, 2024). Pedoman KDIGO 2024 menegaskan bahwa evaluasi GGK tidak hanya bertujuan menegakkan diagnosis, tetapi juga memprediksi progresivitas serta komplikasi, termasuk komplikasi hematologis seperti anemia (Levin *dkk.*, 2024).

Etiologi GGK beragam, namun secara klinis penyebab yang sering dijumpai mencakup nefropati diabetik, nefrosklerosis hipertensif, glomerulonefritis, penyakit tubulointerstisial kronik, serta penyakit ginjal hereditas (misalnya penyakit ginjal polistikistik). Faktor risiko utama GGK meliputi usia, riwayat diabetes dan hipertensi, obesitas, merokok, dislipidemia, riwayat keluarga penyakit ginjal,

serta paparan obat atau zat nefrotoksik tertentu. Pedoman KDIGO menekankan bahwa identifikasi penyebab dan faktor risiko penting karena menentukan strategi pencegahan progresi dan penatalaksanaan komprehensif (Levin *dkk.*, 2024). GGK ditandai oleh kehilangan nefron fungsional yang progresif. Pada fase awal, nefron yang tersisa dapat mengalami hiperfiltrasi kompensatorik untuk mempertahankan filtrasi total, namun adaptasi ini dalam jangka panjang berkontribusi pada peningkatan tekanan intraglomerulus, cedera glomerulus, dan percepatan sklerosis. Proses progresi GGK juga berkaitan dengan aktivasi jalur neurohormonal (termasuk RAAS), inflamasi kronik, stres oksidatif, serta fibrosis tubulointerstisial yang pada akhirnya menyebabkan penurunan eGFR dan munculnya komplikasi sistemik (Levin *dkk.*, 2024).

Diagnosis GGK membutuhkan bukti kelainan ginjal yang persisten minimal 3 bulan. KDIGO merekomendasikan klasifikasi berdasarkan pendekatan CGA (Cause–GFR–Albuminuria): (1) penyebab/etiologi, (2) kategori GFR (G1–G5), dan (3) kategori albuminuria (A1–A3). Kombinasi kategori eGFR dan albuminuria digunakan untuk stratifikasi risiko progresi, kejadian kardiovaskular, dan mortalitas, sehingga membantu menentukan intensitas pemantauan dan intervensi (Levin *dkk.*, 2024)

B. Kreatinin Serum sebagai Parameter Fungsi Ginjal dan eGFR

1. Kreatinin

Kreatinin adalah produk akhir metabolisme kreatin dan fosfokreatin di otot yang diproduksi relatif konstan sesuai massa otot, kemudian dieliminasi terutama melalui filtrasi glomerulus. Oleh karena itu, peningkatan kreatinin serum umumnya mencerminkan penurunan fungsi filtrasi ginjal, meskipun kreatinin bukan penanda

yang sepenuhnya spesifik terhadap laju filtrasi glomerulus karena juga dipengaruhi faktor non-ginjal. Dalam praktik klinis, kreatinin serum merupakan pemeriksaan laboratorium yang paling sering digunakan untuk menilai fungsi ginjal awal dan menjadi dasar perhitungan eGFR (KDIGO, 2024). Pemeriksaan kreatinin serum digunakan luas untuk (1) penilaian awal fungsi ginjal, (2) pemantauan progresi penyakit ginjal kronik, (3) penyesuaian dosis obat yang diekskresikan ginjal, serta (4) evaluasi risiko sebelum prosedur/terapi tertentu. Dalam pedoman CKD, KDIGO merekomendasikan penggunaan kreatinin serum dan persamaan estimasi GFR untuk penilaian awal fungsi ginjal (KDIGO, 2024).

Secara klinis, nilai rujukan kreatinin serum normal pada orang dewasa umumnya dibedakan menurut jenis kelamin. Flegar-Mestrić *dkk.* (2010) melaporkan bahwa interval rujukan umum yang direkomendasikan IFCC adalah 64–104 $\mu\text{mol/L}$ pada laki-laki dan 49–90 $\mu\text{mol/L}$ pada perempuan, yang setara kira-kira dengan 0,72–1,18 mg/dL pada laki-laki dan 0,55–1,02 mg/dL pada perempuan. Studi lain oleh Junge *dkk.* (2004) juga menunjukkan bahwa rentang rujukan kreatinin serum memang perlu ditetapkan secara akurat dengan metode yang terstandarisasi karena hasil dapat bervariasi menurut populasi dan metode analitik yang digunakan.

Berdasarkan rentang tersebut, kreatinin rendah dapat diartikan sebagai kadar kreatinin yang berada di bawah batas bawah nilai rujukan normal, sedangkan kreatinin tinggi adalah kadar yang melebihi batas atas nilai rujukan normal. Kadar kreatinin yang tinggi secara umum mengarah pada penurunan laju filtrasi glomerulus, tetapi interpretasinya harus hati-hati karena tidak semua peningkatan kreatinin semata-mata mencerminkan kerusakan ginjal. Sebaliknya, kreatinin

rendah lebih sering berkaitan dengan rendahnya massa otot atau penurunan produksi kreatinin, bukan fungsi ginjal yang “lebih baik” (KDIGO CKD Work Group, 2024; De Rosa *dkk.*, 2023).

Beberapa faktor dapat memengaruhi kadar kreatinin. Massa otot merupakan faktor utama karena kreatinin berasal dari metabolisme otot. Individu dengan massa otot lebih besar cenderung memiliki kadar kreatinin lebih tinggi, sedangkan pada pasien dengan massa otot rendah kadar kreatinin dapat tampak lebih rendah walaupun fungsi ginjal menurun. Selain itu, umur, jenis kelamin, asupan protein terutama daging, aktivitas fisik berat, status hidrasi, serta penggunaan obat tertentu juga dapat memengaruhi hasil pemeriksaan kreatinin. Faktor-faktor ini dapat menyebabkan perubahan kadar kreatinin tanpa selalu mencerminkan perubahan GFR yang sebenarnya (KDIGO, 2024).

Secara umum, metode kreatinin di laboratorium klinik mencakup:

a. Metode Jaffe (reaksi dengan pikrat)

Metode Jaffe memanfaatkan reaksi kreatinin dengan pikrat dalam suasana alkali yang membentuk kompleks berwarna. Kelemahannya adalah kerentanan terhadap interferensi (misalnya dari glukosa, badan keton, bilirubin, protein, dan beberapa obat), sehingga dapat menimbulkan bias hasil bila tidak dilakukan “kompensasi” atau koreksi metode. Dalam praktik, variasi bias Jaffe dapat memengaruhi eGFR, khususnya pada rentang kreatinin rendah yang berdampak besar terhadap kategori eGFR (Bagnoux, 2018).

b. Metode enzimatik

Metode enzimatik umumnya lebih spesifik dibanding Jaffe, sehingga cenderung memiliki interferensi lebih sedikit dan presisi lebih baik pada beberapa

kondisi. Studi perbandingan Jaffe dan enzimatis menunjukkan perbedaan kinerja analitik dan potensi dampaknya pada eGFR, sehingga pemilihan metode dan standarisasi sangat penting untuk interpretasi klinis (Küme *dkk.*, 2017).

2. eGFR (Estimated Glomerular Filtration Rate)

eGFR adalah estimasi laju filtrasi glomerulus yang dihitung dari biomarker endogen, terutama kreatinin serum, dengan mempertimbangkan variabel seperti umur dan jenis kelamin. eGFR digunakan untuk menilai tingkat fungsi ginjal, mengklasifikasikan stadium GJK, memantau progresivitas penyakit, dan membantu penyesuaian dosis obat. KDIGO CKD Work Group (2024) menegaskan bahwa eGFR merupakan komponen utama dalam evaluasi dan klasifikasi penyakit ginjal kronik.

eGFR bukan pemeriksaan laboratorium tersendiri, melainkan hasil perhitungan dari nilai kreatinin serum menggunakan rumus tertentu. Salah satu persamaan yang banyak digunakan pada orang dewasa adalah CKD-EPI. Inker, Eneanya, Coresh, Tighiouart, Wang, Sang, Crews, Doria, Estrella, Froissart, dan kolega (2021) mengembangkan persamaan baru berbasis kreatinin dan cystatin C tanpa variabel ras, yang terbukti memberikan estimasi GFR lebih akurat pada berbagai kelompok populasi.

Hasil pemeriksaan eGFR menunjukkan tingkat fungsi filtrasi ginjal. Secara umum, $eGFR \geq 90 \text{ mL/menit/1,73 m}^2$ termasuk kategori normal atau tinggi bila tidak ada bukti kerusakan ginjal lain. Nilai 60–89 mL/menit/1,73 m^2 menunjukkan penurunan ringan, $<60 \text{ mL/menit/1,73 m}^2$ termasuk kategori rendah. eGFR 60–89 tidak selalu abnormal, terutama bila tidak ada tanda kerusakan ginjal lain seperti albuminuria/proteinuria. CKD umumnya dipertimbangkan bila $eGFR < 60$ selama

≥ 3 bulan, atau eGFR masih ≥ 60 tetapi ada bukti kerusakan ginjal. Klasifikasi ini digunakan secara luas dalam penentuan stadium GJK dan penilaian risiko komplikasi (KDIGO, 2024).

Karena eGFR dihitung dari kreatinin, maka semua faktor yang memengaruhi kreatinin juga ikut memengaruhi akurasi eGFR. Pada pasien dengan massa otot ekstrem, malnutrisi, amputasi, penyakit otot, atau kondisi klinis tertentu, hasil eGFR dapat kurang merepresentasikan GFR aktual. Selain itu, akurasi eGFR juga dipengaruhi oleh kualitas pemeriksaan kreatinin yang digunakan sebagai dasar perhitungannya. Oleh sebab itu, interpretasi eGFR harus selalu mempertimbangkan kondisi klinis pasien dan tidak semata-mata berdasarkan angka laboratorium saja (Inker *dkk.*, 2021).

C. Hemoglobin (Hb) dan Anemia

1. Hemoglobin (Hb)

Hemoglobin (Hb) merupakan protein utama di dalam eritrosit yang berperan dalam pengangkutan oksigen dari paru-paru ke jaringan serta membantu transport karbon dioksida dari jaringan kembali ke paru-paru. Secara klinis, kadar Hb menjadi parameter utama untuk menilai status hematologis seseorang dan digunakan secara luas untuk menegakkan diagnosis anemia (World Health Organization, 2024). Hemoglobin merupakan metalloprotein tetramer yang tersusun atas empat subunit globin; setiap subunit mengandung satu gugus heme dengan ion besi (Fe^{2+}) yang dapat mengikat satu molekul oksigen, sehingga satu molekul Hb dapat membawa hingga empat molekul oksigen (Farid *dkk.*, 2023; Rhodes & Barstow, 2022). Dengan demikian, kadar Hb menjadi indikator penting kapasitas transport oksigen darah dan sangat relevan dalam menilai status anemia

maupun kapasitas fungsional pasien. WHO memberikan rujukan *cut-off* Hb untuk diagnosis anemia pada tingkat populasi; sebagai contoh, anemia pada perempuan tidak hamil sering menggunakan batas Hb <12 g/dL (World Health Organization, 2024).

Pembentukan hemoglobin terkait erat dengan proses eritropoiesis di sumsum tulang. Sintesis Hb mencakup produksi rantai globin dan pembentukan heme (protoporfirin + besi), yang memerlukan ketersediaan besi, asam amino, serta kofaktor vitamin tertentu. Gangguan pada sintesis heme atau globin dapat berdampak pada kadar Hb dan karakteristik eritrosit (misalnya mikrositik pada gangguan ketersediaan besi atau gangguan sintesis heme) (Farid *dkk.*, 2023). Pada orang dewasa, keseimbangan produksi dan destruksi eritrosit dipengaruhi oleh kebutuhan oksigen jaringan dan regulasi hormonal terutama eritropoietin (EPO) yang secara fisiologis diproduksi dominan oleh ginjal. Konsep ini menjadi penting ketika mengkaji anemia akibat penyakit kronik tertentu seperti penyakit ginjal kronik, di mana produksi EPO dapat menurun (KDIGO Anemia Work Group, 2012).

Di layanan laboratorium, Hb umumnya diperiksa sebagai bagian dari Complete Blood Count (CBC) dan digunakan bersama parameter hematologi lain seperti hematokrit, jumlah eritrosit, serta indeks eritrosit (MCV, MCH, MCHC). Pengukuran Hb pada analyzer hematologi modern umumnya berbasis metode fotometrik/kimiawi terstandar (misalnya konversi Hb menjadi derivat yang terukur secara spektrofotometri), sehingga memberikan nilai kuantitatif untuk menilai status anemia dan memantau terapi. Dalam interpretasi klinis, Hb perlu dipahami sebagai nilai yang dapat dipengaruhi kondisi hidrasi (hemodilusi/hemokonsentrasi),

perdarahan akut, inflamasi, serta keadaan fisiologis tertentu, sehingga penilaian yang lebih komprehensif biasanya mempertimbangkan data klinis dan parameter hematologi lain (Turner *dkk.*, 2023).

2. Anemia

Anemia didefinisikan sebagai kondisi ketika kadar hemoglobin berada di bawah nilai ambang yang telah ditetapkan menurut umur, jenis kelamin, dan keadaan fisiologis tertentu. Pada laki-laki dewasa usia 15–65 tahun, anemia ditetapkan bila kadar Hb <13 g/dL, sedangkan pada perempuan dewasa tidak hamil usia 15–65 tahun, anemia ditetapkan bila kadar Hb <12 g/dL. Dengan demikian, kadar Hb ≥ 13 g/dL pada laki-laki dewasa dan ≥ 12 g/dL pada perempuan dewasa tidak hamil dapat dinilai sebagai tidak anemia secara diagnostik klinis (World Health Organization, 2024).

Dalam konteks laboratorium, perlu dibedakan antara nilai rujukan normal dan batas diagnosis anemia. Nilai rujukan normal Hb biasanya berasal dari interval rujukan laboratorium setempat dan dapat sedikit berbeda menurut populasi, alat, serta metode pemeriksaan. Sementara itu, batas anemia WHO merupakan *cutoff* diagnostik klinis. Oleh karena itu, dalam penelitian, istilah “normal” untuk Hb lebih tepat dijelaskan sebagai kadar Hb yang tidak memenuhi kriteria anemia, sedangkan rentang normal laboratorik tetap mengikuti nilai rujukan laboratorium tempat penelitian dilakukan (World Health Organization, 2024).

Secara etiologis, anemia paling sering terkait: (1) defisiensi besi, (2) anemia penyakit kronik/inflamasi, (3) perdarahan, (4) defisiensi vitamin B12/folat, (5) hemolisis, serta (6) gangguan sumsum tulang. Evaluasi anemia yang baik biasanya memadukan CBC dan indeks eritrosit dengan pemeriksaan lanjutan sesuai

kecurigaan, misalnya ferritin/TSAT untuk status besi, retikulosit, penanda hemolisis, atau pemeriksaan inflamasi. Pendekatan diagnostik berbasis MCV dan retikulosit membantu mengarahkan pemeriksaan lanjutan secara efisien (Turner *dkk.*, 2023; Maner & Moosavi, 2024).

Pada pasien penyakit ginjal kronik (GGK), anemia merupakan salah satu komplikasi yang paling sering dijumpai dan prevalensinya meningkat seiring memburuknya fungsi ginjal. Anemia pada GGK berhubungan dengan penurunan kualitas hidup, peningkatan morbiditas, dan mortalitas yang lebih tinggi. Kondisi ini juga bersifat multifaktorial, terutama berkaitan dengan defisiensi eritropoietin, gangguan homeostasis besi, inflamasi kronik, peningkatan hepcidin, disfungsi sumsum tulang, serta defisiensi nutrisi (Portolés *dkk.*, 2021; Badura *dkk.*, 2024).

Secara patofisiologis, ginjal normal menghasilkan eritropoietin sebagai respons terhadap hipoksia jaringan. Pada GGK, kerusakan sel interstisial peritubular menyebabkan produksi eritropoietin menurun, sehingga stimulasi pembentukan eritrosit di sumsum tulang menjadi tidak adekuat. Selain itu, inflamasi kronik meningkatkan kadar hepcidin yang menghambat mobilisasi dan utilisasi besi, sehingga eritropoiesis semakin terganggu. Kombinasi penurunan eritropoietin, inflamasi, dan gangguan metabolisme besi merupakan inti mekanisme anemia pada GGK (Portolés *dkk.*, 2021; Badura *dkk.*, 2024). Dalam interpretasi klinis, Hb rendah menunjukkan adanya anemia, tetapi penyebabnya harus dievaluasi lebih lanjut karena anemia dapat disebabkan oleh kekurangan besi, defisiensi folat atau vitamin B12, perdarahan, penyakit kronik, kehamilan, infeksi, hemoglobinopati, maupun penyakit ginjal kronik. Sebaliknya, kadar Hb yang berada di atas ambang anemia menunjukkan status tidak anemia, walaupun belum

tentu identik dengan normal laboratorik bila laboratorium menggunakan interval rujukan yang lebih sempit. Adapun Hb tinggi tidak digunakan WHO sebagai kategori utama dalam definisi anemia, tetapi secara klinis dapat ditemukan pada keadaan hemokonsentrasi, hipoksia kronik, merokok, tinggal di dataran tinggi, atau gangguan mieloproliferatif (World Health Organization, 2024).

Terdapat beberapa faktor yang dapat memengaruhi kadar Hb selain GGK itu sendiri. Status hidrasi merupakan faktor penting karena perubahan volume plasma dapat mengubah konsentrasi Hb. Selain itu, status kehamilan, merokok, dan ketinggian tempat tinggal juga memengaruhi interpretasi Hb. Penyesuaian Hb untuk altitude dan smoking diperlukan, dan kedua efek tersebut bersifat aditif (World Health Organization, 2024).