

**KORELASI KADAR HEPSIDIN DAN *RETICULOCYTE HEMOGLOBIN*
PADA PENDERITA GAGAL GINJAL TERMINAL
DENGAN HEMODIALISIS REGULER**

TESIS

ALMAYCANO GINTING

NIM. 117041036



PROGRAM MAGISTER KEDOKTERAN KLINIK - SPESIALIS PATOLOGIKLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SUMATERA UTARA
MEDAN
2016

**KORELASI KADAR HEPSIDIN DAN *RETICULOCYTE HEMOGLOBIN*
PADA PENDERITA GAGAL GINJAL TERMINAL
DENGAN HEMODIALISIS REGULER**

TESIS

Untuk memperoleh gelar Magister Kedokteran Klinik di Bidang
Patologi Klinik/M. Ked (Clin.Path) pada Fakultas Kedokteran

Universitas Sumatera Utara

ALMAYCANO GINTING

NIM 117041036

PROGRAM MAGISTER KEDOKTERAN KLINIK - SPESIALIS PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SUMATERA UTARA
MEDAN
2016

Judul Penelitian : Korelasi kadar Hepsidin dan *Reticulocyte Hemoglobin* pada penderita gagal ginjal terminal dengan hemodialisis reguler.

Nama Mahasiswa : Almaycano Ginting

Nomor Induk Mahasiswa : 117041036

Program Magister : Magister Kedokteran Klinik

Konsentrasi : Patologi Klinik

Menyetujui

Komisi Pembimbing :

Prof .DR.dr.Ratna Akbari Ganie,SpPK-KH
Pembimbing I

Dr.Syafrizal Nasution,M.Ked(PD), Sp.PD-KGH
Pembimbing II

Disahkan oleh:

Ketua Departemen Patologi Klinik
FK-USU/RSUP H.Adam malik Medan

Ketua Program Studi Departemen
Patologi Klinik FK-USU/
RSUP H.Adam malik Medan

Prof.dr.Adi Koesoema Aman,SpPK-KH
NIP. 194910111979011001

Prof.DR.dr.Ratna Akbari Ganie, SpPK-KH
NIP. 19487111979032001

Tanggal Lulus : 22 Maret 2016

Telah diuji pada

Tanggal : 22Maret 2016

PANITIA PENGUJI TESIS

Ketua : Prof. DR.dr. Ratna Akbari Ganie, SpPK-KH

Anggota : 1. Prof.dr.Adi Koesoema Aman, SpPK-KH

2. Prof.dr. Herman Hariman, PhD, SpPK-KH

3. Prof.dr. Burhanuddin Nasution, SpPK-KN,KGEH

4. dr. Ricke Loesnihari, M.Ked (ClinPath),SpPK-K

5. dr.Syafrizal Nasution,M.Ked (PD),Sp.PD-KGH

Tanggal Lulus : 22 Maret 2016

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Puji dan syukur ke hadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian tesis dengan judul “**Korelasi kadar Hepsidin dan *Reticulocyte Hemoglobin* pada penderita gagal ginjal terminal dengan hemodialisis reguler**”. Tesis ini merupakan salah satu persyaratan dalam menyelesaikan pendidikan magister di bidang Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara.

Dengan selesainya tesis ini perkenankanlah penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada.

Rektor Universitas Sumatera Utara, **Prof.DR.dr.Syahril Pasaribu, DTM&H,MSc(CTM),Sp.A(K)** dan seluruh jajarannya yang telah memberikan kesempatan pada penulis untuk mengikuti pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara.

Dekan Fakultas kedokteran Universitas Sumatera Utara, **Prof.dr.Gontar A.Siregar,Sp.PD-KGEH** yang telah memberikan izin dan memfasilitasi penulis untuk mengikuti pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara.

Ketua Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, **Prof. dr. Adi Koesoema Aman, SpPK-KH**, yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk menjalani pendidikan PPDS Patologi Klinik FK USU, membimbing, mengarahkan, dan dorongan kepada saya selama dalam proses pendidikan dan penyusunan sampai selesainya tesis ini.

Ketua Program Studi Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, **Prof. DR. dr. Ratna Akbari Ganie, SpPK (KH)**, sebagai pembimbing I saya, yang telah banyak mengorbankan waktu, tenaga dan pikiran layaknya seorang Ibu pada anaknya untuk membimbing, mengarahkan dan mengobarkan semangat kepada saya dalam menjalani pendidikan dan penyelesaian tesis ini. Saya mengucapkan banyak terimakasih, kiranya Allah SWT yang akan membalas semua kebaikan yang telah Ibu berikan.

Dr. Syafrizal Nasution, M.Ked.(PD), Sp.PD-KGH sebagai pembimbing II saya dari Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara yang telah banyak membantu, dan memudahkan saya dalam menyelesaikan penelitian dan pembuatan tesis saya ini.

Seluruh guru-guru saya, **Prof. dr. Herman Hariman, PhD, SpPK-KH, Prof.dr.Burhanuddin Nasution SpPK-KN, KGEH, dr. Ricke Loesnihari, M.Ked(Clin.Path), SpPK-K, dr. Zulfikar Lubis SpPK-K, dan dr. Nelly Elfrida**

Samosir SpPK, yang telah banyak memberikan bimbingan, dan arahan selama saya mengikuti pendidikan. Demikian juga ucapan terima kasih saya kepada **dr. Malayana Rahmita Nasution, M.Ked(Clin.Path), SpPK**, **dr. Nindia Sugih Arto, M.Ked(Clin.Path), SpPK** dan **dr. Ranti Permatasari, SpPK** yang telah banyak membantu saya dalam menjalani pendidikan saya ini..

Terima kasih setulus-tulusnya kepada orang tua saya, ayahanda saya tercinta **Drs. M. Nurjaya Gintings** dan ibunda saya tercinta, **Itje Marianay** yang telah melahirkan dan melimpahkan cinta dan kasih sayang dan doanya sejak saya kecil hingga sekarang dan Ibunda tercinta **Purwandhani Amino** atas kasih sayang, pengorbanan dan kesabarannya, dalam membesarkan, mendidik, memberi semangat serta selalu tanpa bosan-bosannya mendoakan saya sehingga dapat menyelesaikan pendidikan saya sampai saat ini.

Kepada belahan jiwa, istri saya yang tercinta **dr. Dewi Saputri br Sinulingga, M.KT**, terima kasih atas semua curahan cinta, kasih sayang, perhatian, semangat dan doa dalam mendampingi hidup dan pendidikan saya selama ini. serta buah hati kami, penyemangat hidup, penyejuk mata dan hati kami, ananda tercinta **Muhammad Gintings**. Semoga Allah SWT senantiasa menjadikan kita keluarga sakinah, mawaddah dan warahmah dalam ridho dan lindungan Allah SWT.

Kepada saudara-saudara saya yang tersayang: **Alfito Deannova Gintings,S.E.,Akt,M.Si**, beserta istri;**Rencany Indra Martani br. Bangun,S.E,Alreyno De Qarba Gintings,S.Pd**, beserta istri;**Satria Fajar Suryanibr. Sembiringdan Nuzlya Rahmadhany br. Gintings,S.S**beserta suami;**Kompol. Fadli Agus Sinuraya ,SIK,MH**. Saya ucapkan terima kasih atas doa dan segala dukungan yang kalianberikan. Semoga Allah SWT selalu menyertai kalian beserta keluarga.

Kepada sahabat-sahabat saya satu angkatan, **dr. Desi Khairina Trimurni, M.Ked.(Clin.Path)**, **dr. Lany Anggreani Hutagalung, M.Ked.(Clin.Path)**, **dr. Yuli Syafitri,dr. Rezqi Maulani,dr. Yuanita Mayasari Aritonang** dan **dr. Mariani**, terima kasih banyak atas kebersamaan, semangat dan inspirasi untuk maju yang kalian berikan. Semoga Allah SWT membalas kebaikan kalian semua.

Tak lupa juga terima kasih dan penghargaan saya ucapkan kepada Saudari **Junita**, dan Saudari **Kartika** atas bantuannya bagi penelitian saya ini, para sejawat PPDS Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara,para analis laboratorium Instalasi Patologi Klinik dan para perawat / staf administrasi di Instalasi Hemodialisa RSUP.H.Adam Malik, Medan yang sayahormati, serta semua pihak yang telah banyakmembantu yang tidak bisa saya sebut satu persatu.

Akhir kata, semoga kiranya tesis ini dapat bermanfaat bagi kita semua. Semoga Allah SWT Yang Maha Pengasih dan Penyayang senantiasa melimpahkan Rahmat dan Hidayah-Nya kepada kita semua.
Aamiin

Medan, Maret 2016
Penulis

dr. Almaycano Ginting

DAFTAR ISI

	Halaman
LEMBAR PERSETUJUAN PEMBIMBING	ii
UCAPAN TERIMA KASIH	ix
DAFTAR ISI	iv
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
ABSTRAK	xvi
BAB I PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang Penelitian.....	1
1.2. Perumusan Masalah	7
1.3. Hipotesa Penelitian	7
1.4. Tujuan Penelitian	7
1.4.1. Tujuan umum.....	7
1.4.2. Tujuan Khusus.....	7
1.5. Manfaat Penelitian.....	8
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Gagal Ginjal Terminal.....	
2.1.1. Definisi Gagal Ginjal Terminal	10
2.1.2. Klasifikasi Penyakit Ginjal Kronik.....	10
2.1.3. Epidemiologi Gagal Ginjal Terminal.....	11
2.1.4. Patogenesis Penyakit Ginjal Kronik.....	11
2.1.5. Anemia Pada Gagal Ginjal Terminal.....	13
2.1.6. Diagnosis Anemia Defisiensi Besi pada pasien GGT..	15
2.1.7. Eritropoiesis.....	20

2.1.8.	Eritropoietin.....	21
2.2.	Metabolisme Besi.....	22
2.2.1.	Komposisi Besi Dalam Tubuh.....	25
2.2.2.	Absorpsi Besi.....	25
2.2.3.	Transport Besi.....	28
2.2.4.	Pembentukan Hemoglobin.....	29
2.2.5.	Retikulosit.....	32
2.3.	Pemeriksaan Status Besi.....	33
2.3.1.	<i>Serum Iron (SI)</i>	35
2.3.2.	Feritin Serum.....	35
2.3.3.	<i>Total Iron Binding Capacity (TIBC)</i>	38
2.3.4.	Saturasi Transferin.....	40
2.3.5.	Retikulosit Hemoglobin (Ret.He).....	42
2.4.	Hepsidin.....	42
2.4.1.	Struktur dan Sintesa Hepsidin.....	45
2.4.2.	Hepsidin dan Metabolisme Besi.....	45
2.4.3.	Hepsidin dan Infeksi/ Inflamasi.....	47
2.4.4.	Hepsidin dan Anemia atau Hipoksia.....	47
2.4.5.	Hepsidin dan Penyakit Ginjal Kronik.....	48
2.4.5.	Pengukuran Hepsidin.....	49
2.5.	Kerangka Konsep.....	50
BAB III	METODOLOGI PENELITIAN	51
3.1.	Desain Penelitian.....	
3.2.	Tempat dan Waktu Penelitian.....	52
3.3.	Populasi dan Subyek penelitian.....	52
3.4.	Sampel Penelitian.....	52
3.4.1.	Cara pengambilan sampel penelitian.....	53
3.4.2.	Besar Sampel.....	53
3.5.	Kriteria Penelitian	53
3.5.1.	Kriteria Inklusi.....	54
3.5.2.	Kriteria Eksklusi.....	54

3.6.	Identifikasi Variabel.....	54
	3.6.1. Variabel Bebas.....	54
	3.6.2. Variabel Terikat.....	54
3.7.	Definisi Operasional.....	54
3.8.	Cara Kerja.....	55
	3.8.1. Pengambilan Sampel.....	56
	3.8.2. Pengolahan dan Pemeriksaan Sampel.....	56
	3.8.2.1. Pemeriksaan darah lengkap.....	56
	3.8.2.2. Pemeriksaan Retikulosit Hemoglobin.....	57
	3.8.2.3. Pemeriksaan Hepsidin.....	57
	3.8.3. Pemantapan Kualitas.....	58
	3.8.3.1. Kontrol Kualitas Hb dan Ret.He.....	59
	3.8.3.2. Kontrol Kualitas Feritin.....	59
	3.8.3.3. Kontrol Kualitas Hepsidin.....	61
3.9.	Ethical Clearance dan Informed Consent.....	61
3.10.	Analisa Data	63
3.11.	Kerangka Penelitian.....	64
BAB IV	HASIL PENELITIAN	64
BAB V	PEMBAHASAN	66
BAB VI	KESIMPULAN DAN SARAN	
6.1	Kesimpulan.....	77
6.2	Saran	77
	DAFTAR PUSTAKA	78
	LAMPIRAN	86

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1. Patogenesis Penyakit Ginjal Kronik.....	14
Gambar 2.2. Proses Pematangan Sel pada Eritropoiesis.....	22
Gambar 2.3. Proses Regulasi Eritropoiesis oleh Hormon Eritropoietin.....	24
Gambar 2.4. Jalur Sinyal Respon Prekursor Eritroid terhadap Eritropoietin.....	25
Gambar 2.5. Distribusi Zat Besi dalam Tubuh.....	27
Gambar 2.6. Mekanisme absorpsi besi.....	30
Gambar.2.7. Siklus transferin.....	31
Gambar.2.8. Proses Sintesis Hemoglobin.....	33
Gambar.2.9. Struktur Retikulosit.....	34
Gambar.2.10. Gambaran retikulosit pada sediaan apus darah tepi...	35
Gambar.2.11. Prinsip Pemeriksaan Ret-He.....	45
Gambar.2.12. Urutan asam amino dan struktur utama hepcidin manusia.....	46
Gambar.2.13. Kerangka konsep.....	51
Gambar.3.1. Variasi Konsentrasi larutan standar hepsidin	62
Gambar.3.2. Kalibrasi kadar hepsidin.....	62
Gambar.3.3. Hubungan nilai absorbansi dan konsentrasi hepsidin..	63
Gambar.3.4. Kerangka Penelitian.....	64

Gambar.4.1.	<i>Scatterplot</i> antara Hepsidin dan Hb.....	69
Gambar.4.2.	<i>Scatterplot</i> antara Hepsidin dan Ret.He.....	69
Gambar.4.3.	<i>Scatterplot</i> antara Hepsidin dan Feritin.....	69

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel. 2.1. Kriteria Penyakit Ginjal Kronik.....	10
Tabel. 2.2. Klasifikasi PGK berdasarkan Derajat Penyakit.....	11
Tabel. 2.3. Perbedaan Kadar Serum pada Anemia Penyakit Kronik dan Anemia Defisiensi Besi.....	20
Tabel. 2.4. Kriteria Anemia Defisiensi Zat Besi pada Penyakit Ginjal Kronik	21
Tabel.3.1. Nilai Kontrol Hb.....	60
Tabel 3.2. Nilai Kontrol Ret.He.....	60
Tabel.3.3. Kontrol Feritin PC-TM	61
Tabel.4.1. Karakteristik Subjek Penelitian.....	66
Tabel.4.2. Karakteristik parameter laboratorium subjek penelitian.....	67
Tabel.4.3. Korelasi antara hepsidin dengan Hb, Ret.He dan Feritin.....	68

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran.1. Lembaran Penjelasan Kepada Calon Subjek Penelitian.

Lampiran.2. Formulir Persetujuan Setelah Penjelasan.

Lampiran.3. Lembar Status Pasien Penelitian.

Lampiran.4. Hasil Analisa Statistik dengan Program SPSS

Lampiran.5. Surat Persetujuan Komisi Etik

Lampiran.6. Surat Izin penelitian dari Litbang RSUP.H.Adam Malik Medan

DAFTAR SINGKATAN

ACTH	: Adrenocorticotropic Hormone
ADB	: Anemia Defisiensi Besi
AU	: Arbitrary Units
BFU-E	: Burst Forming Unit Erythrocyte
CFU-E	: Colony Forming Unit Erythrocyte
CFU-GEMM	: Colony Forming Unit Granulocyte, Erythrocyte, Megakaryocyte, Monocyte
CD71	: Cluster of Differentiation 71
CHr	: Reticulocyte Hemoglobin Content
CRP	: C-Reactive Protein
DCYTB	: Duodenal Cytochrom B-like
DMT1	: Duodenal Metal Transporter 1
DP	: Dialysis Peritoneal
eGFR	: estimated Glomerulo Filtration Rate
ESA	: Erythropoiesis Stimulating Agent
Er-ZPP	: Erythrocyte Zinc Protoporphyrin
FS	: Feritin Serum
GGT	: Gagal Ginjal Terminal
HD	: Hemodialisis
%HYPO	: Percentage of hypochromic erythrocytes

HFE	: Human Hemochromathosis Protein
IL-3	: Interleukin-3
IL-6	: Interleukin-6
LED	: Laju Endap Darah
LFG	: Laju Filtrasi Glomerulus
ND	: Non- Dialisis
NKFKDOQI	: Nasional Kidney Foundation. Kidney Disease. Outcome. Quality. Initiative
PGK	: Penyakit Ginjal Kronik
PNMT	: Phenylethanolamine N-methyltransferase
PRC	: Packed Red Cel
PTH	: Paratyroid Hormone
Ret.He	: Reticulocyte Hemoglobin
RNA	: Ribosom Nucleatid Acid
Ret Y	: Reticulocyte Y
SI	: Serum Iron
ST	: Saturasi Transferin
STEAP3	: Six-Transmembrane Epithelial Antigen of Prostate 3
sTFR	: Soluble Transferin Receptor
TfR-1	: Transferrin Reseptor – 1
TfR-2	: Transferrin Reseptor – 2
WB	: Whole Blood