

Bab 4

Anemia pada Penyakit Ginjal Kronik

Ayunina Rizky Ferdina

A. Aspek Dasar Anemia Renal

Anemia adalah komplikasi yang lazim terjadi pada penyakit ginjal kronik (PGK) serta berkaitan dengan penurunan kualitas hidup ataupun peningkatan kematian. Mekanisme yang mendasari anemia akibat penyakit ginjal atau sering disebut juga anemia renal bisa dikatakan rumit dan beragam. Kondisi anemia pada PGK bisa dilandasi tidak hanya oleh penurunan produksi hormon eritropoietin, tetapi juga bisa dipicu oleh hal lain, seperti defisiensi zat besi secara mutlak dan/atau fungsional. Selain itu, ini bisa juga terjadi akibat inflamasi, yang ditandai dengan peningkatan kadar hepsidin. Selain pemeriksaan hemoglobin, pemeriksaan status besi pasien anemia renal juga diperlukan sebagai dasar pemilihan terapi. Sebelum membahas kondisi anemia renal, perlu dipahami dahulu apa saja fungsi ginjal

A. R. Ferdina

Badan Riset dan Inovasi Nasional, e-mail: ayun006@brin.go.id

© 2023 Editor & Penulis

Ferdina, A. R. (2023). Anemia pada penyakit ginjal kronik. Dalam G. Nugraha & D. Mentari (Ed.), *Mengenal anemia: Patofisiologi, klasifikasi, dan diagnosis* (83–114). Penerbit BRIN. DOI: 10.55981/brin.906.c802

ISBN: 978-623-8372-31-7 E-ISBN: 978-623-8372-32-4

serta bagaimana kerusakan organ ini bisa menimbulkan kerentanan terhadap anemia. Selanjutnya, bab ini menguraikan karakteristik anemia pada PGK, pemeriksaan yang diperlukan, serta pilihan terapi yang tersedia untuk penanganan anemia renal.

B. Mengetahui Penyakit Ginjal Kronik

Penyakit ginjal kronik (PGK) adalah suatu kondisi medis yang ditandai oleh kerusakan ginjal berkelanjutan yang memengaruhi fungsi ginjal secara progresif. PGK merupakan masalah kesehatan serius yang dapat berdampak luas pada kualitas hidup pasiennya. Sebelum membahas lebih lanjut tentang PGK, perlu dipahami tentang fungsi ginjal. Ginjal yang sehat memainkan peran sentral dalam menjaga keseimbangan cairan tubuh dan menghilangkan produk limbah metabolisme. Kerusakan ginjal, seperti yang terjadi pada PGK, dapat mengganggu fungsi organ tersebut, yang dapat berdampak pada perkembangan berbagai masalah kesehatan, termasuk anemia.

1. Sekilas tentang Fungsi Ginjal

Ginjal adalah organ penting dalam sistem urinari manusia yang memiliki berbagai fungsi vital dalam menjaga keseimbangan tubuh. Berikut ini beberapa fungsi utama ginjal:

1) Filtrasi darah

Ginjal bertanggung jawab dalam menyaring darah untuk menghilangkan limbah metabolisme, toksin, dan kelebihan cairan dari tubuh. Proses ini terjadi di unit fungsional ginjal yang disebut nefron (Tryggvason & Wartiovaara, 2005).

2) Pengaturan volume dan komposisi cairan tubuh

Ginjal mengatur jumlah dan konsentrasi cairan dalam tubuh dengan mengatur jumlah air yang diserap atau diekskresikan melalui urine. Hal ini membantu menjaga keseimbangan air dan elektrolit seperti natrium, kalium, dan kalsium (Atherton, 2006).

3) Ekskresi produk limbah

Ginjal menghilangkan produk limbah metabolisme seperti urea, asam urat, kreatinina, dan amonia dari darah melalui urine. Proses ini membantu menjaga keseimbangan asam-basa dan detoksifikasi tubuh (Lipkowitz, 2012).

4) Regulasi tekanan darah

Ginjal berperan dalam pengaturan tekanan darah melalui mekanisme pengaturan volume darah, pelepasan hormon renin yang memengaruhi vasokonstriksi dan produksi hormon angiotensin (Wadei & Textor, 2012).

5) Produksi hormon

Selain menghasilkan hormon yang terkait pengaturan tekanan darah, ginjal juga menghasilkan hormon penting lain seperti eritropoietin, yang berperan merangsang produksi sel darah merah dalam sumsum tulang (Shih et al., 2018) serta kalsitriol, yakni bentuk aktif vitamin D yang berperan untuk menyerap kalsium dalam usus (Kumar et al., 2012).

6) Menjaga keseimbangan asam-basa

Ginjal membantu menjaga keseimbangan pH dalam tubuh dengan mengatur ekskresi asam dan/atau basa melalui urine (Hamm et al., 2015).

7) Metabolisme dan konversi vitamin D

Ginjal memainkan peran penting dalam metabolisme dan konversi vitamin D menjadi bentuk aktif yang diperlukan untuk penyerapan kalsium dan regulasi kesehatan tulang (Kumar et al., 2012).

Fungsi-fungsi ini penting dalam menjaga keseimbangan tubuh dan memastikan kelancaran berbagai proses fisiologis. Gangguan

fungsi ginjal dapat menyebabkan berbagai masalah kesehatan dan memengaruhi keseimbangan tubuh secara keseluruhan.

2. Situasi Penyakit Ginjal Kronik di Indonesia

Penyakit ginjal kronik (PGK) didefinisikan sebagai kerusakan ginjal atau penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG) < 60 mL/menit/ $1,73\text{m}^2$ yang berlangsung dalam jangka waktu ≥ 3 bulan (Pernefri, 2011). PGK ditandai dengan adanya gangguan produksi urine, ketaknormalan atau gangguan struktural dari fungsi ginjal (Romagnani et al., 2017).

Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesmas) tahun 2018 menyatakan adanya kenaikan prevalensi PGK di hampir seluruh provinsi. Pada tingkat nasional, setidaknya 3,8% penduduk usia ≥ 15 tahun pernah didiagnosis gagal ginjal kronik oleh dokter. Angka tersebut lebih tinggi dibandingkan dengan data prevalensi dari Riskesmas 2013, yakni 2% (Kementerian Kesehatan RI, 2018). Mayoritas pasien PGK merupakan penduduk lanjut usia. Persebaran PGK di perkotaan dan perdesaan berdasarkan data Riskesmas 2018 terlihat hampir sama. Berdasarkan jenis kelamin, prevalensi PGK sedikit lebih tinggi pada laki-laki dibandingkan dengan perempuan. Indonesian Renal Registry (IRR) pun menunjukkan data serupa, sebanyak 57% pasien hemodialisis akibat gagal ginjal berjenis kelamin laki-laki. Jumlah pasien hemodialisis di Indonesia terus meningkat dengan jumlah pasien aktif pada 2018 mencapai 70 kali lipat dibandingkan dengan jumlah pasien hemodialisis pada tahun 2007 (IRR, 2018).

3. Faktor Risiko Penyakit Ginjal Kronik

PGK melibatkan kerusakan progresif pada ginjal yang mengganggu fungsi normalnya. Proses patologis ini mengarah pada kerusakan nefron, yaitu unit fungsional terkecil ginjal, yang bertanggung jawab untuk menyaring darah dan mengatur keseimbangan cairan dan elektrolit (Romagnani et al., 2017). Glomerulonefritis, yang mengacu kepada beragam kondisi yang menimbulkan radang dan kerusakan pada sekumpulan pembuluh darah di bagian awal nefron, termasuk penyebab lazim dari PGK (Evans & Taal, 2011).

Secara global, diabetes merupakan faktor risiko utama yang menjadi penyebab paling umum munculnya PGK. Sekitar 40% pengidap diabetes melitus akan mengalami PGK. Hipertensi tidak hanya menjadi konsekuensi dari PGK, tetapi juga bisa memperparah kerusakan ginjal. Kelainan genetik juga bisa menjadi penyebab PGK. Selain itu, usia tua, status obesitas, dan jenis kelamin laki-laki lebih berisiko mengalami PGK (Evans & Taal, 2011; Romagnani et al., 2017).

Di negara-negara berkembang, beberapa hal lain bisa ditemukan menjadi penyebab PGK. Beberapa senyawa obat dan zat kimia tertentu bisa memicu kerusakan nefron yang berujung pada PGK. Misalnya saja pencemaran lingkungan, pestisida, pemakaian obat analgesik tanpa sesuai dengan anjuran medis, obat herbal, serta penggunaan bahan tambahan pangan di luar yang telah diregulasi (Evans & Taal, 2011). Di Indonesia sendiri dilaporkan bahwa penyakit infeksi, terutama hepatitis, merupakan faktor risiko PGK yang juga signifikan (Hustrini, 2023).

4. Patofisiologi Penyakit Ginjal Kronik

Kerusakan nefron menyebabkan hilangnya kapasitas ginjal untuk menyaring dan menghilangkan limbah sisa metabolisme dari darah secara efisien. Akibatnya, limbah metabolisme dan toksin mulai menumpuk dalam tubuh begitu pula konsentrasi zat-zat berbahaya meningkat dalam sirkulasi darah. Kerusakan nefron juga mengganggu pengaturan keseimbangan cairan dan elektrolit yang menyebabkan retensi air dan garam dalam tubuh. Hal ini dapat menyebabkan edema, peningkatan tekanan darah, dan gangguan elektrolit seperti hiperkalemia dan hiponatremia (Schnaper, 2014).

Selama perkembangan PGK, ginjal mengalami fibrosis atau penggantian jaringan parut. Hal tersebut mengurangi jumlah nefron yang berfungsi, memperburuk penurunan fungsi ginjal, dan memicu komplikasi yang lebih serius. Berdasarkan laju filtrasi glomerulus (LFG), PGK bisa dibagi ke dalam lima stadium (Tabel 4.1). Mereka yang dikelompokkan pada stadium 5 atau stadium akhir memiliki laju

Tabel 4.1 Klasifikasi Stadium PGK

Stadium	Deskripsi	LFG (mL/ menit/1,73m ²)
1	Kerusakan ginjal dengan LFG normal/ meningkat	> 90
2	Kerusakan ginjal dengan penurunan LFG ringan	60–89
3	Penurunan LFG sedang	30–59
4	Penurunan LFG berat	15–29
5	Gagal ginjal	< 15 (atau dialisis)

Sumber: Ahmed dan Lowder (2012)

filtrasi glomerulus paling rendah (<15 mL/menit/1,73m²) (Ahmed & Lowder, 2012).

Pada stadium awal, khususnya stadium 1 dan 2, biasanya tidak memiliki gejala apa pun. Seiring dengan berkembangnya penyakit, pasien bisa merasakan beberapa gejala, seperti mudah lelah, bengkak, dan berubahnya kebiasaan buang air kecil. Stadium 3 bisa dianggap sebagai penyakit ginjal dengan keparahan yang sedang, sekitar setengah dari fungsi ginjal telah hilang. Laju perkembangan PGK bervariasi antar individu. Ada yang lambat dan ada pula yang stadiumnya meningkat dengan cepat. Pada stadium 4, fungsi ginjal telah hilang lebih dari separuhnya. Bila berlanjut ke stadium 5, pasien perlu menjalani terapi pengganti ginjal untuk bertahan hidup dan stadium inilah yang dikenal dengan istilah gagal ginjal (Romagnani et al., 2017).

Selain itu, kerusakan nefron juga memengaruhi produksi hormon penting oleh ginjal. Salah satunya hormon eritropoietin, yang berperan menstimulasi produksi sel darah merah atau eritrosit. Jika eritropoietin diproduksi dalam jumlah yang tidak memadai akibat kerusakan ginjal, pasien PGK bisa mengalami anemia karena kekurangan eritrosit (Nangaku & Eckardt, 2006). Lebih dari separuh pasien PGK stadium 4 ataupun 5 di Amerika Serikat mengalami anemia. Sementara itu, tidak sampai 10% pasien PGK stadium 1 yang mengalami anemia (Stauffer & Fan, 2014). Di Indonesia sendiri belum ada kajian yang menggambarkan data skala nasional proporsi anemia

di tiap stadium PGK. Namun, dari data-data yang ada sudah bisa diduga bahwa progresivitas penyakit ginjal cenderung meningkatkan risiko anemia (Portolés et al., 2021).

Pemahaman patofisiologi PGK penting dalam merancang pendekatan pengobatan yang tepat. Upaya pencegahan dan pengelolaan kondisi yang mendasarinya serta penggunaan terapi yang tepat, seperti pengaturan diet, pengobatan hipertensi, dan penggunaan obat yang mengurangi kerusakan ginjal, dapat membantu memperlambat progres penyakit dan menjaga fungsi ginjal yang tersisa (Tomson & Bailey, 2011).

5. Terapi pada Penyakit Ginjal Kronik

Pada PGK, kondisi ginjal yang rusak tidak bisa dikembalikan seperti semula alias kerusakannya bersifat *irreversible*. Penanganan PGK pun pada dasarnya bertujuan mempertahankan laju filtrasi ginjal sebaik mungkin, menghambat perkembangan PGK menjadi lebih parah, serta memperbaiki gangguan tubuh yang diakibatkan oleh rusaknya ginjal. Seperti yang sudah disebutkan di awal bab, fungsi ginjal bukan hanya untuk filtrasi darah, melainkan juga mengatur volume darah, komposisi cairan tubuh, dan menghasilkan beberapa hormon tertentu. Kerusakan ginjal lantas bisa memicu beberapa masalah kesehatan, seperti anemia, kenaikan tekanan darah, serta ketidakseimbangan elektrolit dan mineral dalam sistem sirkulasi. Selain itu, penyakit penyerta yang memperparah kerusakan ginjal tentunya perlu dikendalikan (Tomson & Bailey, 2011).

Pasien gagal ginjal memerlukan terapi pengganti ginjal yang idealnya berupa transplantasi ginjal. Akan tetapi, hal ini masih terbilang jarang dilakukan di Indonesia karena sulitnya mencari pendonor. Pilihan terapi pengganti ginjal lainnya adalah dialisis. Salah satunya berupa hemodialisis (HD), yang oleh kalangan awam dikenal dengan istilah cuci darah. Pada proses HD, seluruh darah pasien dialirkan ke mesin khusus untuk difilter sebagaimana yang bisa dikerjakan oleh ginjal normal. Umumnya pasien menjalani tindakan HD dua kali seminggu di rumah sakit ataupun klinik HD. HD masih menjadi

terapi pengganti ginjal yang paling banyak dipakai di Indonesia (IRR, 2018).

Sebenarnya ada pilihan lain untuk dialisis, yakni *peritoneal dialysis* (PD) yang di Indonesia hanya tersedia dalam bentuk *continuous ambulatory peritoneal dialysis* (CAPD). Berbeda dengan HD, pada CAPD darah pasien tidak dikeluarkan dari tubuh. Proses CAPD memanfaatkan selaput peritoneum yang ada dalam perut serta cairan khusus (dialisat) untuk dimasukkan ke rongga perut. Pertukaran zat melalui selaput peritoneum terjadi dengan proses difusi, ultrafiltrasi, dan absorpsi cairan secara bersamaan. Untuk menjalani CAPD, terlebih dahulu perlu dilakukan operasi kecil untuk memasang kateter di perut pasien. Kateter ini berfungsi sebagai jalur masuknya cairan dialisat sekaligus jalur keluarnya cairan yang berisi sisa metabolisme. Pertukaran cairan tersebut dilakukan sekitar 3–4 kali setiap harinya, tetapi bisa dilakukan di mana saja secara mandiri oleh pasien (Lydia, 2020).

Perlu diingat bahwa terapi dialisis, baik HD maupun PD, hanyalah menggantikan salah satu fungsi ginjal, yakni menyaring hasil metabolisme tubuh yang diangkut oleh darah. Pasien PGK memerlukan pula terapi baik farmakologi maupun non-farmakologi untuk menangani gangguan fisiologi akibat kerusakan ginjal, baik yang terkait dengan fungsi ginjal untuk menyaring darah maupun fungsi lainnya. Beberapa pengobatan yang lazim diberikan pada pasien PGK di antaranya adalah obat hipertensi untuk mengontrol tekanan darah, diuretik untuk mengurangi penumpukan cairan tubuh, serta kortikosteroid untuk penanganan inflamasi pada ginjal. Selain obat, suplemen untuk beberapa zat gizi umumnya juga diperlukan oleh pasien PGK. Misalnya, suplemen kalsium dan vitamin D untuk mencegah pengeroposan tulang dan zat besi untuk mengatasi anemia. Selain itu, pasien PGK perlu mengelola gaya hidup mereka untuk mencegah progresivitas penyakitnya. Asupan minuman dan makanan sering kali harus dibatasi dengan saksama. Namun, anjurannya bisa berbeda untuk tiap pasien, tergantung kondisi medisnya masing-masing (Kalantar-Zadeh & Fouque, 2017).

C. Risiko Anemia pada Penyakit Ginjal

Data epidemiologi menunjukkan bahwa anemia meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas pada pasien PGK. Dari Amerika Serikat dilaporkan bahwa prevalensi anemia bertambah seiring dengan meningkatnya stadium PGK (Stauffer & Fan, 2014). Survei nasional di sana juga menunjukkan bahwa anemia dua kali lebih lazim ditemukan pada pasien PGK dibandingkan pada populasi umum (Portolés et al., 2021).

Suatu penelitian di Asia menunjukkan bahwa anemia merupakan faktor risiko independen terhadap kematian pada PGK (Sato et al., 2017). Suatu meta-analisis terkini menunjukkan bahwa angka kematian pada pasien HD bisa meningkat 9% untuk tiap peningkatan variabilitas kadar hemoglobin sebesar 1 g/dL (Zhao et al., 2019). Mengingat berbagai risiko dari anemia renal, sudah sepatutnya pasien PGK dan tenaga medis yang merawat bekerja untuk menjaga kadar hemoglobin senantiasa terkendali.

Data IRR menunjukkan bahwa hampir 80% pasien hemodialisis di Indonesia memiliki kadar hemoglobin di bawah 10 g/dL sehingga sudah termasuk kategori anemia (IRR, 2018). Jumlah transfusi darah pada pasien hemodialisis di Indonesia juga masih meningkat (IRR, 2018). Padahal, seperti yang akan dibahas selanjutnya, transfusi darah merupakan pilihan yang biasanya perlu dihindari dalam penanganan anemia pada penyakit ginjal (McMurray et al., 2012).

1. Patofisiologi dan Macam-Macam Penyebab Anemia Renal

Anemia renal merupakan komplikasi lazim PGK yang ditandai dengan penurunan kadar hemoglobin dalam darah akibat gangguan produksi sel darah merah (eritrosit) di sumsum tulang. Sudah disebutkan pada awal bab bahwa salah satu fungsi ginjal adalah produksi hormon. Salah satu hormon yang diproduksi oleh ginjal adalah eritropoietin, yang berperan untuk memicu produksi eritrosit. Kerusakan ginjal akan menyebabkan gangguan produksi hormon ini sehingga kadar hemoglobin darah pun menurun. Akan tetapi, masih ada beberapa

hal lain yang bisa menyebabkan anemia pada PGK. Ada beberapa hal lain yang membuat pasien PGK rentan mengalami anemia, seperti adanya defisiensi zat gizi tertentu dan pemendekan usia eritrosit.

a. Defisiensi Eritropoietin

Perlu diingat bahwa terapi dialisis hanyalah menggantikan salah satu fungsi ginjal, yakni menyaring hasil metabolisme tubuh yang diangkut oleh darah. Seperti yang telah diuraikan, ginjal sebenarnya memiliki beberapa fungsi lain, salah satunya terkait dengan pembentukan eritrosit. Proses pembentukan sel darah merah alias eritropoiesis sendiri sebenarnya diawali dari sel punca (*stem cell*) yang dihasilkan di sumsum tulang. Sel ini akan mengalami beberapa kali perubahan atau *pematangan* hingga akhirnya menjadi eritrosit. Pada beberapa tahapan pematangan bakal sel darah itu, yakni saat pembentukan *proerythroblast* dan *basophilic erythroblast*, diperlukan hormon eritropoietin (EPO). Mayoritas hormon ini diproduksi oleh ginjal dan sebagian kecilnya diproduksi oleh hati. Di ginjal hormon EPO dipicu produksinya saat ginjal menerima sinyal adanya kondisi hipoksia atau kekurangan oksigen (Shih et al., 2018).

Pada ginjal yang telah mengalami kerusakan, tentunya kemampuannya untuk menghasilkan EPO juga berkurang. Produksi sel darah merah juga menurun dengan berkurangnya EPO yang bisa dihasilkan. Oleh karena itu, anemia termasuk risiko komplikasi yang perlu diwaspadai pada pasien PGK (Portolés et al., 2021).

Di sisi lain, defisiensi EPO tidak bisa serta merta dianggap sebagai satu-satunya penyebab terjadinya anemia PGK. Ada beberapa hal lain yang bisa menyebabkan anemia renal, yang akan diuraikan selanjutnya.

b. Pemendekan Umur Sel Darah Merah

Pada kondisi normal, masa hidup sel darah merah sekitar 120 hari sebelum dihancurkan oleh sistem retikuloendotelial di limpa. Pada penyakit ginjal terjadi perubahan metabolisme dan fungsi eritrosit yang berdampak pada berkurangnya umur sel, salah satunya peningkatan uremia, yakni penumpukan sisa metabolisme nitrogen urea

dalam darah yang biasanya dihilangkan oleh ginjal. PGK menyebabkan penurunan fungsi ginjal, yang mengakibatkan penumpukan produk limbah dan toksin dalam darah, terutama urea dan kreatinin. Kelebihan zat-zat tersebut dalam darah menyebabkan kondisi yang dikenal sebagai uremia toksik (Masereeuw et al., 2014).

Uremia mengganggu produksi dan kelangsungan hidup eritrosit. Uremia mengganggu integritas membran eritrosit dan merusak struktur seluler, yang mempercepat pecahnya sel (hemolisis) yang berujung pada berkurangnya masa hidup eritrosit. Selain itu, uremia juga dapat menyebabkan peradangan sistemik dan gangguan imunologi, yang juga berkontribusi terhadap anemia pada PGK. Peradangan kronis yang terjadi pada uremia dapat menghambat produksi eritropoietin dan mempercepat pemecahan eritrosit (Nangaku et al., 2015).

c. Defisiensi Zat Besi

Tentu saja di samping EPO, dibutuhkan pula zat besi dalam proses pembentukan sel darah merah. Zat besi menjadi suatu komponen utama penyusun hemoglobin (Hb). Seperti yang sudah dipaparkan pada bab lain, hemoglobin merupakan suatu molekul kompleks yang memiliki fungsi utama untuk mengangkut oksigen, yang secara khas terdapat pada eritrosit. Pada kondisi normal, zat besi bisa cukup didapatkan dari makanan. Biasanya, pasien PGK yang status besinya berkurang, bukan hanya karena penurunan selera makan, melainkan juga karena adanya restriksi asupan makanan yang dianjurkan kepada mereka (Kalantar-Zadeh et al., 2015).

Dalam konteks penyakit ginjal terdapat dua jenis defisiensi besi yang bisa terjadi, yaitu defisiensi besi absolut dan fungsional (Gafer-Gvili et al., 2019). Defisiensi besi absolut atau mutlak terjadi ketika tubuh tidak memiliki cukup cadangan besi. Salah satu penyebabnya ialah penurunan asupan zat besi dari makanan karena pasien dengan gagal ginjal sering mengalami penurunan nafsu makan atau mungkin membatasi konsumsi makanan tertentu. Selain itu, proses hemodialisis juga dapat menyebabkan kehilangan besi karena saat prosedur tersebut zat besi bisa larut dalam darah dialisis dan terbuang

bersama cairan dialisis. Kehilangan darah akibat komplikasi seperti pendarahan saluran cerna juga dapat memperburuk defisiensi besi (McMurray et al., 2012).

Defisiensi besi fungsional, di sisi lain, terjadi saat besi yang ada di dalam tubuh tidak dapat secara efektif dipakai untuk membentuk hemoglobin dan produksi eritrosit. Dengan kata lain, tubuh sebenarnya punya zat besi, tetapi kondisinya tidak bisa dimanfaatkan tubuh untuk menyusun eritrosit. Pada PGK, defisiensi besi fungsional umumnya disebabkan oleh peradangan atau inflamasi kronis. Inflamasi merangsang produksi hepsidin, sebuah hormon yang mengatur penyerapan besi dari usus sekaligus pelepasan cadangan besi dari tempat penyimpanan dalam tubuh. Hepsidin meningkatkan penyerapan besi di usus dan menghambat pelepasan besi dari penyimpanan, yang pada akhirnya mengurangi ketersediaan besi untuk produksi hemoglobin (Fishbane & Spinowitz, 2018; Lankhorst & Wish, 2010).

d. Defisiensi Asam Folat dan Vitamin B12

Asam folat serta vitamin B12 juga diperlukan untuk sintesis eritrosit. Walaupun relatif jarang ditemukan sebagai penyebab anemia PGK, defisiensi asam folat ataupun vitamin B12 bisa terjadi karena penurunan asupan makanan yang menjadi sumber kedua mikronutrien ini serta karena proses dialisis. Zat-zat ini bisa larut dan terbuang bersama cairan dialisis. Selain itu, peradangan kronis yang sering terkait dengan PGK juga bisa mengganggu metabolisme asam folat. Sementara itu, vitamin B12 memerlukan bantuan faktor intrinsik untuk proses penyerapannya. Pada PGK, produksi faktor intrinsik bisa terganggu. Di samping itu, obat pengikat asam empedu yang bisa juga digunakan oleh pasien dapat memengaruhi penyerapan vitamin B12. Kedua defisiensi tersebut menyebabkan gangguan pada sintesis DNA dan pembentukan sel darah merah yang sehat, yang pada akhirnya mengakibatkan anemia (Moll & Davis, 2017).

e. Kontaminasi pada Cairan Hemodialisis

Kontaminasi pada cairan hemodialisis dapat menyebabkan anemia pada penyakit ginjal kronik. Kontaminasi endotoksin bakteri

Gram-negatif adalah salah satu bentuk kontaminasi yang umum. Endotoksin ini dapat memicu peradangan dan merusak sel darah merah (Brauckmann et al., 2016). Kontaminasi dengan logam berat seperti aluminium dan tembaga juga dapat terjadi. Aluminium dapat berasal dari air dialisis atau peralatan dialisis dan pajanan kronis dapat menyebabkan toksisitas pada eritrosit.

Kontaminasi zat kimia atau obat-obatan tertentu juga berisiko, seperti heparin yang terkontaminasi dapat memengaruhi fungsi eritrosit. Pencegahan kontaminasi melibatkan langkah keamanan dan kontrol kualitas yang ketat, termasuk penggunaan air berkualitas tinggi, sterilisasi peralatan yang tepat, dan pemantauan rutin (Tharmaraj & Kerr, 2017). Upaya meningkatkan kesadaran akan pentingnya sterilisasi dan pemantauan dapat mengurangi risiko kontaminasi dan anemia pada pasien PGK yang menjalani hemodialisis.

f. Hiperparatiroidisme

Pada PGK, penurunan produksi vitamin D aktif mengakibatkan kekurangan kalsium dalam darah. Kelenjar paratiroid merespons dengan meningkatkan produksi hormon paratiroid (PTH), menimbulkan kondisi hiperparatiroidisme. PTH merangsang pelepasan kalsium dari tulang, menghasilkan perubahan tulang dan penurunan produksi sel darah merah. Efek langsung PTH juga menyebabkan kerusakan eritrosit. Anemia yang terkait dengan hiperparatiroidisme pada PGK terjadi karena penurunan produksi eritropoietin, hormon yang merangsang produksi sel darah merah (Drüeke & Eckardt, 2002).

Beberapa hal lain selain yang telah disebutkan bisa juga memicu anemia pada PGK. Kehilangan darah, misalnya, tanpa adanya kerusakan ginjal pun bisa menjadi penyebab anemia. Sebagian pasien PGK diresepkan immunosupresan yang secara langsung bisa menekan aktivitas sumsum tulang sehingga memicu anemia. Pasien HD juga banyak yang diberi antikoagulan. Darah pasien HD bisa terbuang, baik secara langsung saat proses HD maupun secara tidak langsung dari saluran cerna. Pasien HD umumnya lebih rentan mengalami anemia berat ketimbang pasien yang menjalani dialisis peritoneal (Rumjon, 2023).

Singkat kata, penyebab anemia renal lebih kompleks daripada sekadar kurangnya EPO endogen. Penyebab anemia sejatinya bersifat multifaktorial karena masih ada banyak penyebab lain yang bisa berkontribusi.

D. Karakteristik dan Dampak Anemia Renal

Secara umum, anemia pada PGK termasuk anemia normositik normokromik. Dikatakan normositik karena sel darah merahnya berukuran normal, sedangkan normokromik berarti kadar hemoglobin di dalam eritrositnya juga masih berada dalam kadar normal (Romagnani et al., 2017). Hal yang tidak normal adalah konsentrasi atau jumlah eritrosit lebih rendah daripada semestinya dengan karakteristik hipoproliferatif, yang berarti aktivitas eritropoiesis rendah akibat kurangnya stimulasi eritropoietin (Pernefri, 2011).

Berbeda dengan definisi pada populasi non-PGK, definisi anemia defisiensi besi pada pasien PGK perlu dibedakan karena mereka yang mendapat terapi agen pemicu eritropoiesis memerlukan kadar zat besi yang lebih tinggi. Kehilangan darah juga lebih banyak dialami oleh pasien PGK yang menjalani HD sehingga pada pasien PGK-HD dipakai nilai ambang batas serum feritin yang lebih tinggi dibandingkan pasien PGK-nonHD dan PGK-PD (Pernefri, 2011).

Anemia renal dapat memiliki dampak negatif pada kesehatan pasien, yang sering kali terkait dengan gejala kelelahan dan kelemahan yang persisten. Hal ini disebabkan oleh kekurangan eritrosit yang sehat dan berfungsi optimal, yang mengurangi kemampuan tubuh untuk mengangkut oksigen ke jaringan. Penurunan kapasitas pengoksigenan organ-organ penting seperti otak, jantung, dan otot dapat menyebabkan gangguan kognitif, kesulitan konsentrasi, kebingungan, dan penurunan fungsi mental (Shaker et al., 2018). Anemia pada PGK menurunkan kualitas hidup pasien dengan membuat mereka mudah lelah, lemas, susah berkonsentrasi, mudah tertidur, mudah sakit dada saat beraktivitas apalagi saat latihan fisik, susah tidur, sering terbangun saat tidur malam, menurunkan toleransi terhadap dingin, serta membuat mereka mudah merasa kram atau kelelahan otot,

bahkan saat istirahat (Rumjon, 2023). Singkat kata, anemia renal bisa menurunkan kualitas hidup dan kemampuan pasien untuk menjalani aktivitas sehari-hari.

Anemia pada PGK meningkatkan risiko komplikasi kardiovaskular, seperti gagal jantung, aritmia atau detak jantung tidak teratur, dan hipertensi. Kekurangan oksigen yang berkelanjutan pada jantung menyebabkan kerja jantung yang lebih keras untuk memenuhi kebutuhan tubuh. Anemia kronis dapat memengaruhi struktur dan fungsi pembuluh darah, meningkatkan risiko pembekuan darah, trombotosis, dan gangguan sirkulasi. Hal ini dapat berkontribusi pada risiko stroke, penyakit arteri perifer, dan komplikasi vaskular lainnya. Sindrom kardiorrenal sendiri merupakan gangguan jantung dan ginjal yang bisa mengarah kepada berkembangnya anemia. Adanya kombinasi gangguan ginjal dan anemia merupakan kombinasi fatal terkait dengan prognosis penyakit yang buruk pada pasien gagal jantung (Kim et al., 2016).

E. Diagnosis dan Pemeriksaan Anemia Renal

Secara umum, sulit untuk membedakan kondisi anemia dari kondisi lain karena memang tidak ada gejala yang benar-benar unik dari anemia. Oleh karena itu, diagnosis anemia harus dilakukan dengan pemeriksaan darah, yakni dengan mengukur hemoglobin (Hb). Rendahnya kadar Hb mencerminkan rendahnya kadar eritrosit. Pada pria hormon androgen turut menstimulasi sumsum tulang untuk memproduksi eritrosit (Shahani et al., 2009). Sementara itu, wanita menjadi lebih rentan terkena anemia karena juga mengalami kehilangan darah lewat menstruasi. Dengan demikian, nilai ambang batas Hb yang digunakan untuk mendiagnosis anemia antara pria dan wanita berbeda (Rushton et al., 2001).

Pada PGK, kriteria umum untuk mendiagnosis anemia renal adalah kadar Hb kurang dari 14 g/dL pada pria dan kurang dari 12 g/dL pada wanita. Mengingat tingginya risiko anemia akibat PGK, pasien PGK perlu melakukan skrining Hb minimal setahun sekali. Pada keadaan tertentu skrining hendaknya dilakukan lebih sering,

seperti pada pasien dengan berbagai komorbiditas, misalnya diabetes, kelainan jantung, atau riwayat penurunan Hb sebelumnya. Jika pasien ditemukan memiliki anemia, perlu dilanjutkan dengan pemeriksaan darah lengkap, apusan darah tepi, hitung retikulosit, uji darah samar feses, dan evaluasi status besi (Pernefri, 2011).

Walaupun teori klinis menjelaskan bahwa defisiensi EPO adalah kemungkinan utama penyebab anemia renal, pasien PGK tidak perlu direkomendasikan untuk dipantau kadar EPO-nya. Selain karena mahalnya biaya pengujian, pasien yang responsif terhadap terapi agen pemicu eritropoiesis (*erythropoiesis stimulating agent* atau ESA) biasanya memiliki kadar EPO yang normal atau tinggi. Status defisiensi EPO pada anemia renal ditentukan berdasarkan diagnosis eksklusi (*per exclusionem*). Maksudnya kondisi defisiensi EPO hanya bisa diasumsikan setelah mengeliminasi kemungkinan adanya kondisi lain yang menyebabkan anemia (Lankhorst & Wish, 2010).

Oleh karena itu, sebelum terapi ESA boleh diberikan, pasien harus menjalani beberapa pemeriksaan biomedis. Pemeriksaan berikut perlu dilakukan kepada pasien anemia renal untuk seluruh usia ataupun stadium PGK:

1) Hitung darah lengkap

Pemeriksaan ini perlu mencakup kadar Hb, indeks sel-sel darah, jumlah dan jenis sel darah putih, serta jumlah trombosit. Pemeriksaan kadar Hb untuk mendiagnosis anemia lebih dianjurkan daripada pemeriksaan hematokrit karena variabilitas pemeriksaan Hb antarlaboratorium lebih kecil dan kadar Hb tidak dipengaruhi oleh waktu penyimpanan darah ataupun kadar glukosa serum. Pada pasien PGK-HD, waktu yang dianjurkan untuk pemeriksaan Hb adalah sebelum tindakan hemodialisis dilakukan atau pre-HD (Pernefri, 2011).

2) Hitung retikulosit

Retikulosit merupakan sel darah merah yang baru terbentuk dan belum terbentuk. Retikulosit dilepas ke sirkulasi darah sekitar dua hari sebelum dimatangkan menjadi eritrosit. Angka hitung reti-

Tabel 4.2 Klasifikasi Status Besi pada PGK

Anemia renal	PGK non-HD		PGK HD	
	ST (%)	FS (ng/mL)	ST (%)	FS (ng/mL)
Besi cukup	≥20	≥100	≥20	≥200
Defisiensi besi fungsional	<20	≥100	<20	≥200
Defisiensi besi absolut	<20	<100	<20	<200

Sumber: Pernefri (2011)

kulosit sendiri menggambarkan jumlah dan persentase retikulosit yang beredar dalam darah. Pemeriksaan ini tidak mahal, tetapi juga berguna untuk mengevaluasi anemia. Normalnya, sekitar 1–2% sel darah merah yang beredar adalah berupa retikulosit. Hitung retikulosit bermanfaat untuk membedakan antara terjadinya penurunan eritropoiesis dan anemia akibat kehilangan ataupun hancurnya eritrosit (Lankhorst & Wish, 2010).

3) Pengkajian status besi

Pemeriksaan ini dilakukan untuk memastikan status besi telah memadai. Jika ESA diberikan saat defisiensi besi masih terjadi, respons eritropoiesis tidak akan optimal. Status besi bisa diketahui dengan memeriksa kadar serum transferin (ST) dan feritin serum (FS), yang ada pada pasien anemia renal, hasil pemeriksaannya bisa diklasifikasikan sebagaimana tertera pada Tabel 4.2.

Pada kondisi sehat, angka feritin serum (FS) berhubungan dengan besi yang terikat dengan feritin jaringan di sistem retikuloendotelial. FS tidak membawa ataupun terikat dengan besi. Jika ada peningkatan FS akibat inflamasi, jumlah zat besi yang tersedia akan menurun untuk membatasi pertumbuhan patogen yang hidupnya memerlukan zat besi (Gafer-Gvili et al., 2019).

Sementara itu, saturasi transferin (ST) adalah ukuran jumlah zat besi yang beredar yang tersedia untuk dibawa ke sumsum tulang. Angka ST dihitung dengan membagi kadar besi serum dengan total kapasitas pengikatan besi lalu dikali 100. Angka ST di bawah 16% pada pasien anemia renal konsisten menunjukkan

adanya defisiensi besi ataupun fungsional (Lankhorst & Wish, 2010).

Angka FS yang rendah mencerminkan cadangan zat besi yang rendah dalam tubuh dan jika disertai dengan ST yang rendah pula, bisa diasumsikan terjadi defisiensi besi absolut. Defisiensi besi fungsional terlihat saat FS relatif tinggi, tetapi angka ST-nya rendah. Ciri khas dari defisiensi besi fungsional adalah adanya respons peningkatan Hb pada pemberian suplemen besi dengan penurunan kebutuhan terapi ESA (Gafer-Gvili et al., 2019).

Di samping dua parameter di atas, kadar besi serum dan kapasitas total pengikatan besi juga bisa melengkapi informasi tentang status besi pasien.

4) Evaluasi penyebab anemia lainnya

Pemeriksaan kadar vitamin B12 dan asam folat dalam serum juga disarankan karena defisiensi kedua mikronutrien ini bisa menyebabkan anemia (McMurray et al., 2012). Pemeriksaan lainnya juga bisa dilakukan jika ada kecurigaan klinis. Pada pasien PGK juga sering terjadi perdarahan tersembunyi dari saluran cerna dengan prevalensi berkisar antara 6–20%. Apabila ada dugaan kelainan hematologi lain, seperti anemia hemolitik autoimun atau hemoglobinopati, dibutuhkan pemeriksaan lebih lanjut atau konsultasi medis dengan dokter subspesialis hematologi onkologi medik (Pernefri, 2011).

F. Penanganan Anemia Renal

Jika ditinjau dari sejarahnya, ada perkembangan yang dinamis seputar pilihan pengobatan anemia pada PGK. Awalnya suplementasi zat besi dalam sediaan yang bisa diminum lewat rute oral diperkenalkan pada tahun 1830-an, yakni berupa senyawa fero sulfat. Selanjutnya, transfusi darah utuh (*whole blood*) dimanfaatkan selama abad ke-20. Pada akhir 1980-an mulai digunakan sediaan *recombinant human erythropoietin* (rhuEPO) yang kemudian diikuti dengan munculnya ESA kerja panjang. Dalam beberapa tahun terkini, digunakan pula

suplementasi zat besi yang diberikan melalui rute intravena (Portolés et al., 2021).

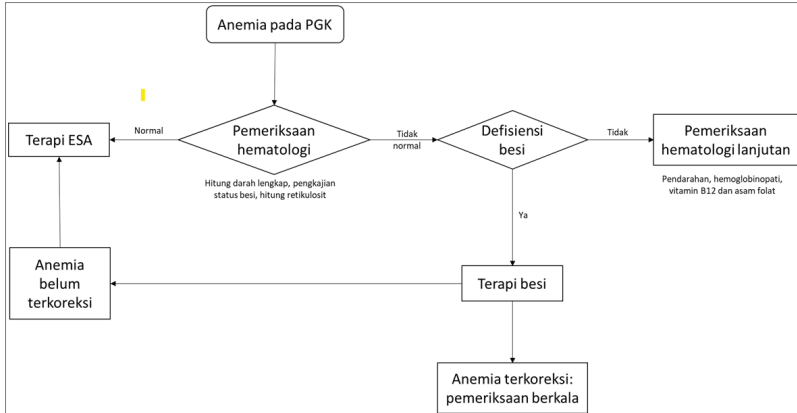
Saat ini, para pasien anemia renal biasanya ditangani dengan suplementasi zat besi dan pemberian terapi ESA. Akan tetapi, terapi-terapi tersebut hadir dengan beberapa risiko tersendiri dan kadang khasiatnya tidak memadai. Suplementasi besi berisiko meningkatkan stres oksidatif dan infeksi bakteri (Portolés et al., 2021). Di sisi lain, pemberian ESA bisa meningkatkan tekanan darah dan perlu dihindari pada pasien yang rentan terkena stroke (Fishbane & Coyne, 2020).

Ada banyak pertimbangan yang diperlukan untuk mengelola anemia pada penyakit ginjal. Acuan resmi yang sampai saat ini masih dipakai untuk tata laksana anemia pada PGK telah disusun dalam bentuk konsensus oleh Perhimpunan Nefrologi Indonesia (Pernefri) pada tahun 2011. Karena data berbasis bukti terkait anemia pada PGK di Indonesia masih sangat terbatas, konsensus tersebut banyak mengacu pada panduan anemia menurut *Kidney Disease Outcome and Quality Initiative* (Pernefri, 2011).

Pada dasarnya, tata laksana anemia yang efektif pada PGK bertujuan untuk menghilangkan gejala yang timbul akibat anemia, mencegah komplikasi pada sistem kardiovaskular, mengurangi kebutuhan transfusi darah, menekan angka morbiditas dan mortalitas, serta meningkatkan kualitas hidup pasien (Pernefri, 2011). Secara umum, alur penanganan anemia pada PGK bisa dilihat pada Gambar 4.1.

Langkah pertama dalam tata laksana anemia renal adalah memeriksa apakah ada penyebab lain terjadinya anemia di samping menurunnya eritropoiesis. Pada tahap ini hal yang harus selalu dilakukan ialah memeriksa status besi pasien untuk mengetahui apakah pasien mengalami defisiensi besi. Jika ada defisiensi besi, perlu diberikan terapi besi sesuai kebutuhan pasien.

Jika defisiensi besi sudah ditangani atau jika pasien memang tidak mengalami defisiensi besi serta tidak ditemukan adanya penyebab lain anemia, pasien bisa diberikan terapi ESA untuk mengompensasi penurunan eritropoiesis yang dialami pasien. Jika zat besi dan EPO



Sumber: Lankhorst & Wish (2010)

Gambar 4.1 Alur Penanganan Anemia pada PGK

sudah mencukupi atau pasien sudah responsif terhadap ESA, tetapi masih ada penyebab lain, misalnya kehilangan darah tambahan karena pendarahan saluran cerna atau komplikasi operasi, pasien bisa diberikan transfusi darah. Perlu digarisbawahi bahwa transfusi darah merupakan langkah terakhir yang boleh diambil dalam penanganan anemia renal (Lankhorst & Wish, 2010).

1. Terapi besi

Terapi atau suplementasi zat besi bisa diindikasikan pada kondisi defisiensi besi absolut ataupun fungsional serta untuk tahap pemeliharaan status besi. Manfaat dari pemberian terapi besi dalam penanganan anemia renal ialah untuk mengurangi kebutuhan terapi ESA pada pasien dialisis (Portolés et al., 2021).

Suplemen zat besi dengan rute oral (diminum) cocok diberikan untuk pasien PGK yang masih pada stadium awal atau pertengahan yang tidak perlu menjalani dialisis. Hal ini karena bentuk sediaan per oral paling praktis, kecuali jika tingkat defisiensi besinya terlalu parah atau pasien tidak bisa menoleransi efek samping dari sediaan suplemen zat besi oral. Walaupun demikian, suplementasi besi melalui rute oral kurang efektif karena ada gangguan pada saluran cerna pasien

PGK yang menghambat penyerapan zat besi. Selain itu, suplementasi besi oral berpotensi menimbulkan efek samping pada saluran cerna, seperti konstipasi, dispepsia atau kembung, serta diare. Hal ini akan menimbulkan tidak memadainya hasil dari pemberian zat besi tersebut. Jika kondisinya demikian, perlu diberikan suplementasi besi melalui rute intravena (IV) (Lankhorst & Wish, 2010).

Sementara itu, terapi besi pada pasien yang menjalani HD disarankan diberikan melalui rute IV. Jika kadar feritin tidak mencapai 100 mikrogram/L, perlu dipertimbangkan pemberian besi saja melalui rute IV sebanyak 200–500 mg. Jika target Hb sudah tercapai, status besi pasien perlu dipertahankan pada rentang 100–500ng/L. Bagi pasien yang menjalani HD, maka status besi perlu dipertahankan pada rentang 200–500ng/L. Jika diperlukan, bisa diberikan besi secara intravena demi mempertahankan status besi yang diharapkan (Pernefri, 2011). Terapi atau suplementasi besi tidak boleh diberikan (kontraindikasi) pada kondisi hipersensitivitas besi, gangguan fungsi hati yang parah, dan kandungan besi tubuh sudah berlebih (Pernefri, 2011).

2. Terapi ESA

Eritropoiesis Stimulating Agent (ESA) merupakan agen yang merangsang pembentukan eritrosit. Bisa dikatakan ESA bertugas menggantikan EPO, yang produksinya secara endogen berkurang pada PGK. Walaupun di kalangan awam obat ini sering disebut sebagai EPO, ESA tidak sepenuhnya sama dengan EPO. Sediaan ESA dibuat oleh beberapa pabrik farmasi melalui rekayasa bioteknologi sebagai produk biosimilar. Produk biosimilar seperti ini pun tidak bisa sama persis pada setiap perusahaan farmasi yang membuatnya, karena sebagai hormon, EPO merupakan molekul yang relatif berat dan rumit strukturnya (McMurray et al., 2012).

Pemberian ESA merupakan terapi utama untuk anemia renal karena kerusakan ginjal otomatis berpengaruh pada produksi eritrosit akibat kurangnya produksi EPO. Pemberian ESA pada pasien anemia renal bisa menunda progresivitas PGK, menurunkan angka morbiditas

dan mortalitas, serta memperbaiki kualitas hidup pasien. Penggunaan ESA juga bermanfaat untuk menurunkan kebutuhan transfusi darah dan perawatan di rumah sakit (Kuriyama et al., 2020).

Pada dasarnya terapi ESA diindikasikan pada kadar Hb <10 g/dL asalkan tidak ditemukan penyebab lain anemia (selain kekurangan EPO). Bila terdapat defisiensi besi absolut, harus dikoreksi dahulu agar status besinya memadai. Jika ESA diberikan, padahal pasien masih defisiensi besi, pemberian ESA akan sia-sia karena proses eritropoiesis juga memerlukan status besi yang cukup. ESA juga tidak boleh diberikan jika terdapat infeksi berat. Jika kadar feritin pasien di atas 100 ng/mL atau pasien tidak responsif terhadap terapi besi dengan rute intravena, EPO mulai diberikan dengan dosis 4.000–6.000 IU/minggu atau dengan pemberian darbepoetin alfa 20–30 ng/minggu (Pernefri, 2011).

Target kadar Hb pada penanganan anemia renal tidak boleh melebihi 13 g/dL. Pada pasien PGK, Hb yang terlalu tinggi tidak memberikan peningkatan kualitas hidup yang bermakna secara klinis. Selain itu, kadar Hb di atas 12 g/dL meningkatkan risiko hipertensi, trombosis vaskular, dan angka kematian total akibat penyakit kardiovaskular. Jika mengingat banyaknya hal yang perlu dipertimbangkan pada terapi ESA, pemberian terapi ini pada pasien PGK sebaiknya dilakukan atas supervisi dokter subspecialis ginjal hipertensi (Pernefri, 2011).

Peningkatan tekanan darah bisa terjadi akibat terapi ESA sehingga perlu pemantauan yang baik saat memulai dan selama terapi. Kenaikan tekanan darah biasanya berkaitan dengan terlalu cepatnya kadar Hb meningkat serta tingginya dosis ESA. Pemberian ESA pada pasien hipertensi berat harus dilakukan hati-hati, sedangkan bagi pasien yang berisiko stroke, penggunaan ESA harus dihindari (Fishbane & Coyne, 2020). Bukti empiris dari negara maju menunjukkan bahwa pemakaian ESA cenderung berlebihan jika tidak dikendalikan dengan ketat. Hal tersebut akan berujung pada peningkatan biaya pengobatan serta timbulnya komplikasi. Kadar hemoglobin yang ditargetkan

pada terapi ESA tidak dimaksudkan untuk mencapai kadar normal seperti pada orang tanpa penyakit ginjal. Hasil studi menunjukkan bahwa angka kematian kardiovaskular pada pasien gagal ginjal justru meningkat ketika koreksi Hb melampaui 13 g/dL (Pernefri, 2011).

Sediaan ESA hanya tersedia dalam bentuk injeksi, yang bisa disuntikkan, baik melalui rute subkutan maupun intravena. Pasien HD mendapat terapi ESA-nya saat HD secara IV melalui sirkuit dialisis. Sementara itu, yang tidak menjalani HD perlu mendapat EPO secara subkutan. Terkadang bila memungkinkan, pasien bisa menyuntikkannya sendiri di rumah. Rute subkutan sebenarnya lebih dianjurkan karena memiliki waktu paruh panjang sehingga akan menghemat kebutuhan ESA. Namun, pada beberapa orang, ESA rute subkutan mungkin menimbulkan ketidaknyamanan yang tidak bisa ditoleransi (Fishbane & Coyne, 2020).

Dalam menjalani terapi, kadar Hb pasien harus dipantau setiap empat minggu. Dosis ESA yang diberikan disesuaikan 25–50% per bulan sampai target Hb tercapai, yakni antara 11–13 g/dL. Pasien dikatakan tidak memberi respons yang adekuat atau memadai terhadap ESA apabila pada dosis subkutan 8.000–10.000 IU/minggu target kenaikan Hb 0,5–1,5 g/dL dalam empat minggu berturut-turut selama 12 minggu fase koreksi tidak berhasil dicapai ataupun rentang target Hb pemeliharaan gagal dipertahankan. Jika respons terhadap ESA tidak adekuat, perlu dicari dan diatasi penyebabnya. Pertimbangan untuk melanjutkan terapi ESA tergantung dari penyebab respons tidak adekuat tersebut. Untuk mengoptimalkan respons ESA, pasien dialisis juga perlu diperhatikan adekuasi dialisisnya (Pernefri, 2011).

Defisiensi besi absolut ataupun fungsional bisa menyebabkan tidak adekuatnya respons terapi ESA. Respons ESA yang tidak adekuat juga bisa disebabkan oleh kehilangan darah, malnutrisi, dialisis yang tidak adekuat, inflamasi, infeksi, toksisitas aluminium, pemakaian obat-obatan tertentu (khususnya yang memengaruhi sisten renin dan angiotensin), serta beberapa hal lain seperti defisiensi asam folat ataupun vitamin B12, hemoglobinopati, mieloma, dan mielofibrosis.

3. Transfusi darah

Secara umum, transfusi darah sebisa mungkin dihindari pada pasien PGK. Kecuali pasien jelas mengalami kehilangan darah dalam jumlah signifikan, transfusi darah menjadi pilihan terakhir dalam penanganan anemia pada pasien PGK. Transfusi darah hanya diberikan pada keadaan khusus mengingat risikonya lebih besar daripada manfaatnya (Tanhehco & Berns, 2012).

Walaupun bisa secara cepat mengoreksi kondisi anemia yang parah, ada beragam risiko dari tindakan transfusi darah. Dalam satu labu darah transfusi bisa terdapat sekitar 200 mg zat besi, alias lebih dari 100 kali lipat lebih banyak daripada kadar zat besi yang normalnya diserap dari makanan setiap harinya. Padahal, tubuh tidak punya mekanisme untuk mengekskresikan kelebihan zat besi secara aktif. Penumpukan zat besi atau *iron overload* akibat transfusi darah berulang berbahaya bagi beberapa organ, khususnya hati, jantung, pankreas, tiroid, dan kelenjar endokrin (Shander et al., 2009). Kelebihan zat besi juga meningkatkan risiko infeksi karena meningkatnya ketersediaan zat besi bagi pertumbuhan mikroba (Porter & Garbowski, 2014).

Dengan menerima transfusi, pasien tentunya mendapat tambahan cairan ke dalam tubuhnya. Sementara itu, pasien PGK perlu membatasi asupan cairan mengingat ginjalnya sudah tidak mampu mengontrol keseimbangan cairan tubuh dengan semestinya. Karenanya pada pasien HD yang memerlukan transfusi, transfusinya dilakukan saat HD agar kelebihan cairannya bisa langsung dibuang. Dampak bahaya dari kelebihan cairan dari transfusi dikenal sebagai *Transfusion-Associated Circulatory Overload* (TACO) yang biasanya ditandai dengan penumpukan cairan atau edema di paru (Bosboom et al., 2019).

Transfusi juga bisa menjadi saluran penularan berbagai mikroba patogen, termasuk virus hepatitis, HIV, dan *Plasmodium* (parasit penyebab malaria). Walaupun di bank darah dilakukan pemeriksaan terhadap darah pendonor, masih ada kemungkinan penularan infeksi khususnya di negara-negara berkembang akibat kurang memadainya pencegahan risiko infeksi melalui transfusi darah (Busch et al., 2019).

Hal lain yang bisa menjadi risiko transfusi adalah munculnya reaksi transfusi yang tidak diinginkan, baik yang bersifat hemolitik maupun non-hemolitik. Potensi reaksi hemolitik seyogianya terdeteksi di bank darah saat dilakukan uji untuk melihat kecocokan antara donor dan calon resipien. Kecocokan yang dimaksud ini lebih dari sekadar golongan darah. Bila ada ketidakcocokan, sel darah bisa pecah sehingga kalium akan keluar dari sel yang bisa mengakibatkan henti jantung. Sementara itu, reaksi non-hemolitik tidak menyebabkan pecahnya sel darah juga tidak bisa dideteksi sebelum darah ditransfusikan. Beberapa macam gejala bisa timbul sebagai reaksi non-hemolitik akibat transfusi darah, mulai dari alergi, demam, aritmia, hingga dispnea atau sesak napas akibat masuknya air ke paru-paru secara mendadak (Savage, 2016).

Transfusi darah bisa diindikasikan untuk pasien anemia renal pada kondisi (Pernefri, 2011):

- 1) Hb <7 g/dL dengan atau tanpa gejala anemia,
- 2) Hb <8 g/dL dengan gangguan kardiovaskular yang nyata,
- 3) perdarahan akut dengan gangguan hemodinamik, dan
- 4) kadar Hb perlu segera dikoreksi karena akan menjalani operasi.

Target pencapaian Hb dengan transfusi darah pun tidak setinggi target Hb pada terapi ESA, yaitu hanya berkisar pada rentang 7–9 g/dl. Setelah mencapai target ini, perlu diberikan terapi lain (ESA atau suplementasi besi intravena) agar kadar hemoglobin pasien meningkat lagi. Pemberian transfusi darah pun harus secara bertahap untuk mencegah bahaya overhidrasi, hiperkalemia, dan asidosis. Jenis darah transfusi yang terbaik untuk penanganan anemia adalah *washed red cell*, tetapi biayanya sangat mahal. Saat ini yang lazim ditransfusikan untuk penanganan anemia renal adalah *packed red blood cell* (Tanhehco & Berns, 2012). Hal lain yang perlu diingat adalah perlunya menghindari transfusi darah pada pasien yang berencana menjalani operasi transplantasi ginjal untuk menghindari terjadinya reaksi alosensitisasi (McMurray et al., 2012).

4. Prospek terapi baru

Dalam beberapa tahun terakhir muncul banyak kemajuan penting untuk penanganan anemia renal sehingga menambah harapan kesembuhan. Selain pilihan terapi yang sudah disebutkan, ada satu kelompok obat baru yang dikembangkan, yakni *hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors* (inhibitor HIF-PH) atau *HIF stabilizer*. Penemuan tentang *hypoxia-inducible factor* atau HIF sendiri membuat para penemunya dianugerahi penghargaan Nobel di bidang fisiologi dan kedokteran pada tahun 2019 (Pan et al., 2021).

HIF stabilizer bekerja dengan menstimulasi ginjal untuk meningkatkan produksi EPO walaupun pada fungsi ginjal yang menurun, yakni dengan meniru kondisi hipoksia (kekurangan oksigen) dan menghambat enzim *HIF prolyl hydroxylase domain (HIF-PHD)*. Pada uji coba di pasien dialisis, jenis obat ini bekerja sebagaimana yang diharapkan sehingga sumsum tulang pun terstimulasi dengan memadai untuk memproduksi eritrosit. Kelompok obat ini meningkatkan produksi EPO endogen dan ketersediaan hayati zat besi sekaligus mengurangi kadar hepsidin. Selain itu, *HIF stabilizer* juga meningkatkan total kapasitas pengikatan besi (Kuriyama et al., 2020).

Hal yang paling menarik dari *HIF stabilizer* dibandingkan preparat ESA adalah bahwa kandidat obat ini bisa diformulasikan dan dikonsumsi dalam bentuk sediaan obat oral. Dengan demikian, obat ini jauh lebih nyaman dan praktis untuk digunakan pasien. Obat golongan *HIF stabilizer* sudah mendapatkan izin penggunaan di beberapa negara maju (Yang et al., 2022).

5. Terapi penunjang

Kecukupan status gizi diperlukan dalam penanganan anemia, termasuk anemia renal. Umumnya pasien PGK dianjurkan untuk mendapat asupan energi sebesar 35 kalori/kg berat badan (BB)/hari. Asupan protein pada pasien yang tidak memerlukan dialisis dianjurkan berada pada rentang 0,6–0,75 g/kg BB/hari, pada pasien

HD sebesar 1,2 g/kg BB/hari, dan pada pasien PD antara 1,2–1,3 g/kg BB/hari (Pernefri, 2011).

Pemberian makanan untuk pasien anemia renal juga perlu memperhatikan kecukupan asupan zat besi. Pemilihan makanan kaya zat besi juga harus memperhatikan kandungan komponen lain, seperti kalium, fosfor, asam urat, natrium dan lain-lain yang dalam kondisi tertentu harus dibatasi pada penderita PGK (Pernefri, 2011).

Belum ada bukti ilmiah yang memadai untuk memberikan suplementasi asam folat, vitamin B6, vitamin B12, vitamin C, vitamin D, vitamin E, dan karnitin untuk meningkatkan pengoptimalan ESA. Pasien HD sering kali kekurangan vitamin karena asupan buah yang terbatas dan hilangnya vitamin yang larut dalam air selama HD. Suplementasi vitamin ini selalu dianjurkan pada pasien HD dengan tujuan sebagai suplementasi zat gizi dan bukan untuk mengoptimalkan terapi ESA (Pernefri, 2011).

F. Penutup

Data epidemiologi menunjukkan adanya peningkatan jumlah pasien PGK di Indonesia. Dengan demikian, angka kejadian anemia pun sepatutnya meningkat. Kerusakan ginjal berdampak pada menurunnya produksi sel darah merah akibat berkurangnya hormon eritropoietin yang dihasilkan ginjal. Walaupun demikian, defisiensi EPO bukanlah penyebab tunggal dari anemia renal. Dalam penanganan anemia renal, langkah pertama yang harus dilakukan adalah mengkaji status besi pasien dan menghilangkan penyebab lain anemia selain defisiensi EPO. Pemberian suplementasi besi dan sediaan ESA atau agen pemicu eritropoiesis merupakan inti dari tata laksana anemia pada PGK. Sebisa mungkin transfusi darah perlu dihindari demi mencegah berbagai risiko yang bisa timbul. Prospek ke depan untuk terapi anemia renal adalah dengan adanya golongan obat baru berupa *HIF stabilizer* yang telah dikembangkan sebagai pendekatan untuk penanganan anemia pada PGK.

Referensi

- Ahmed, S., & Lowder, G. (2012). Severity and stages of chronic kidney disease. Dalam M. Gööz (Ed.), *Chronic kidney disease*. InTech. doi: 10.5772/25838
- Atherton, J. C. (2006). Regulation of fluid and electrolyte balance by the kidney. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 7(7), 227–233. <https://doi.org/10.1053/J.MPAIC.2006.04.002>
- Bosboom, J. J., Klanderman, R. B., Migdady, Y., Bolhuis, B., Veelo, D. P., Geerts, B. F., Murphy, M. F., & Vlaar, A. P. J. (2019). Transfusion-associated circulatory overload: A clinical perspective. *Transfusion Medicine Reviews*, 33(2), 69–77. <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2019.01.003>
- Brauckmann, S., Effenberger-Neidnicht, K., De Groot, H., Nagel, M., Mayer, C., Peters, J., & Hartmann, M. (2016). Lipopolysaccharide-induced hemolysis: Evidence for direct membrane interactions. *Scientific Reports 2016 6:1*, 6(1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/srep35508>
- Busch, M. P., Bloch, E. M., & Kleinman, S. (2019). Prevention of transfusion-transmitted infections. *Blood*, 133(17), 1854–1864. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-11-833996>
- Drüeke, T. B., & Eckardt, K. U. (2002). Role of secondary hyperparathyroidism in erythropoietin resistance of chronic renal failure patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 17(SUPPL. 5), 28–31. https://doi.org/10.1093/ndt/17.suppl_5.28
- Evans, P. D., & Taal, M. W. (2011). Epidemiology and causes of chronic kidney disease. *Medicine*, 39(7), 402–406. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2011.04.007>
- Fishbane, S., & Coyne, D. W. (2020). How I treat renal anemia. *Blood*, 136(7), 783–789. <https://doi.org/10.1182/BLOOD.2019004330>
- Fishbane, S., & Spinowitz, B. (2018). Update on anemia in ESRD and earlier stages of CKD: Core curriculum 2018. *American Journal of Kidney Diseases*, 71(3), 423–435. <https://doi.org/10.1053/J.AJKD.2017.09.026>
- Gafter-Gvili, A., Schechter, A., & Rozen-Zvi, B. (2019). Iron deficiency anemia in chronic kidney disease. *Acta Haematologica*, 142(1), 44–50. <https://doi.org/10.1159/000496492>
- Hamm, L. L., Nakhoul, N., & Hering-Smith, K. S. (2015). Acid-base homeostasis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 10(12), 2232–2242. <https://doi.org/10.2215/CJN.07400715>

- Hustrini, N. M. (2023). Chronic kidney disease care in Indonesia: Challenges and opportunities. *Acta Medica Indonesiana*, 55(1), 1–3. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.230.3>.
- IRR. (2018). 11th report of Indonesian renal registry 2018. *Indonesian Renal Registry (IRR)*, 14–15. <https://www.indonesianrenalregistry.org/data/IRR%202018.pdf>
- Kalantar-Zadeh, K., & Fouque, D. (2017). Nutritional management of chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine*, 377(18), 1765–1776. https://doi.org/10.1056/NEJMRA1700312/SUPPL_FILE/NEJMRA1700312_DISCLOSURES.PDF
- Kalantar-Zadeh, K., Tortorici, A. R., Chen, J. L. T., Kamgar, M., Lau, W. L., Moradi, H., Rhee, C. M., Streja, E., & Kovesdy, C. P. (2015). Dietary restrictions in dialysis patients: is there anything left to eat? *Seminars in Dialysis*, 28(2), 159–168. <https://doi.org/10.1111/sdi.12348>
- Kementerian Kesehatan RI. (2018). *Laporan nasional Riskesdas 2018*. Kementerian Kesehatan RI.
- Kim, C. J., Choi, I.-J., Park, H.-J., Kim, T. H., Kim, P. J., Chang, K., Baek, S. H., Chung, W. S., Seung, K.-B. (2016). Impact of cardiorenal anemia syndrome on short-and long-term clinical outcomes in patients hospitalized with heart failure. *Cardiorenal Medicine*, 6(4), 269–278. <https://doi.org/10.1159/000443339>
- Kumar, R., Tebben, P. J., & Thompson, J. R. (2012). Vitamin D and the kidney. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 523(1), 77–86. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2012.03.003>
- Kuriyama, S., Maruyama, Y., & Honda, H. (2020). A new insight into the treatment of renal anemia with HIF stabilizer. *Renal Replacement Therapy*, 6(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/S41100-020-00311-X/TABLES/2>
- Lankhorst, C. E., & Wish, J. B. (2010). Anemia in renal disease: Diagnosis and management. *Blood Reviews*, 24(1), 39–47. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2009.09.001>
- Lipkowitz, M. S. (2012). Regulation of uric acid excretion by the kidney. *Curr. Rheumatol Rep.*, 14(2), 179–88. doi: 10.1007/s11926-012-0240-z. PMID: 22359229.
- Lydia, A. (2020). Peran continous ambulatory peritoneal dialysis dalam pemerataan layanan pengganti ginjal di Indonesia. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, 7(3), 186. <https://doi.org/10.7454/jpdi.v7i3.469>

- Masereeuw, R., Mutsaers, H. A. M., Toyohara, T., Abe, T., Jhavar, S., Sweet, D. H., & Lowenstein, J. (2014). The kidney and uremic toxin removal: Glomerulus or tubule? *Seminars in Nephrology*, 34(2), 191–208. <https://doi.org/10.1016/J.SEMNEPHROL.2014.02.010>
- McMurray, J. J. V., Parfrey, P. S., Adamson, J. W., Aljama, P., Berns, J. S., Bohlius, J., Drüeke, T. B., Finkelstein, F. O., Fishbane, S., Ganz, T., MacDougall, I. C., McDonald, R. A., McMahon, L. P., Obrador, G. T., Strippoli, G. F. M., Weiss, G., & Wieckek, A. (2012). Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) anemia work group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney International Supplements*, 2(4), 279–335. <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-Anemia-Guideline-English.pdf>
- Moll, R., & Davis, B. (2017). Iron, vitamin B12 and folate. *Medicine*, 45(4), 198–203. <https://doi.org/10.1016/J.MPMED.2017.01.007>
- Nangaku, M., & Eckardt, K. U. (2006). Pathogenesis of renal anemia. *Seminars in Nephrology*, 26(4), 261–268. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2006.06.001>
- Nangaku, M., Mimura, I., Yamaguchi, J., Higashijima, Y., Wada, T., & Tanaka, T. (2015). Role of uremic toxins in erythropoiesis-stimulating agent resistance in chronic kidney disease and dialysis patients. *Journal of Renal Nutrition*, 25(2), 160–163. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2014.10.011>
- Pan, S. Y., Chiang, W. C., & Chen, Y. M. (2021). The journey from erythropoietin to 2019 Nobel Prize: Focus on hypoxia-inducible factors in the kidney. *Journal of the Formosan Medical Association*, 120(1), 60–67. <https://doi.org/10.1016/J.JFMA.2020.06.006>
- Pernefri. (2011). *Konsensus manajemen anemia pada penyakit ginjal kronik*, 53(9). Perhimpunan Nefrologi Indonesia. ISBN: 978-979-8303-10-4
- Porter, J. B., & Garbowski, M. (2014). The pathophysiology of transfusional iron overload. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 28(4), 683–701. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2014.04.003>
- Portolés, J., Martín, L., Broseta, J. J., & Cases, A. (2021). Anemia in chronic kidney disease: From Pathophysiology and current treatments, to future agents. *Frontiers in Medicine*, 8, 328. <https://doi.org/10.3389/FMED.2021.642296/BIBTEX>
- Romagnani, P., Remuzzi, G., Glassock, R., Levin, A., Jager, K. J., Tonelli, M., Massy, Z., Wanner, C., & Anders, H. J. (2017). Chronic kidney

- disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 3. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.88>
- Rumjon, A. (2023). Anaemia and chronic kidney disease. *Medicine (United Kingdom)*, 51(3), 196–200. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2022.12.009>
- Rushton, D. H., Dover, R., Sainsbury, A. W., Norris, M. J., Gilkes, J. J. H., & Ramsay, I. D. (2001). Why should women have lower reference limits for haemoglobin and ferritin concentrations than men? *British Medical Journal*, 322(7298), 1355–1357. <https://doi.org/10.1136/bmj.322.7298.1355>
- Sato, Y., Fujimoto, S., Konta, T., Iseki, K., Moriyama, T., Yamagata, K., Tsuruya, K., Narita, I., Kondo, M., Kasahara, M., Shibagaki, Y., Asahi, K., & Watanabe, T. (2017). Anemia as a risk factor for all-cause mortality: Obscure synergic effect of chronic kidney disease. *Clinical and Experimental Nephrology*, 22. <https://doi.org/10.1007/s10157-017-1468-8>
- Savage, W. J. (2016). Transfusion reactions. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 30(3), 619–634. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2016.01.012>
- Schnaper, H. W. (2014). Remnant nephron physiology and the progression of chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology*, 29(2), 193–202. <https://doi.org/10.1007/S00467-013-2494-8/FIGURES/4>
- Shahani, S., Braga-Basaria, M., Maggio, M., & Basaria, S. (2009). Androgens and erythropoiesis: Past and present. *Journal of Endocrinological Investigation*, 32(8), 704–716. <https://doi.org/10.3275/6149>
- Shaker, A. M., Mohamed, O. M., Mohamed, M. F., & El-Khashaba, S. O. (2018). Impact of correction of anemia in end-stage renal disease patients on cerebral circulation and cognitive functions. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation : An Official Publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia*, 29(6), 1333–1341. <https://doi.org/10.4103/1319-2442.248306>
- Shander, A., Cappellini, M. D., & Goodnough, L. T. (2009). Iron overload and toxicity: The hidden risk of multiple blood transfusions. *Vox Sanguinis*, 97(3), 185–197. <https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2009.01207.x>
- Shih, H.-M., Wu, C.-J., & Lin, S.-L. (2018). Physiology and pathophysiology of renal erythropoietin-producing cells. *Journal of the Formosan Medical Association*, 117, 955–963. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.03.017>

- Stauffer, M. E., & Fan, T. (2014). Prevalence of Anemia in chronic kidney disease in the United States. *PLOS ONE*, 9(1), e84943. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0084943>
- Tanhehco, Y. C., & Berns, J. S. (2012). Red blood cell transfusion risks in patients with end-stage renal disease. *Seminars in Dialysis*, 25(5), 539–544. <https://doi.org/10.1111/j.1525-139X.2012.01089.x>
- Tharmaraj, D., & Kerr, P. G. (2017). Haemolysis in haemodialysis. *Nephrology*, 22(11), 838–847. <https://doi.org/10.1111/NEP.13119>
- Tomson, C., & Bailey, P. (2011). Management of chronic kidney disease. *Medicine*, 39(7), 407–413. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2011.04.006>
- Tryggvason, K., & Wartiovaara, J. (2005). How does the kidney filter plasma? *Physiology*, 20(2), 96–101. <https://doi.org/10.1152/PHYSIOL.00045.2004/ASSET/IMAGES/LARGE/Y0045-4-02.JPEG>
- Wadei, H. M., & Textor, S. C. (2012). The role of the kidney in regulating arterial blood pressure. *Nature Reviews Nephrology*, 8(10), 602–609. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2012.191>
- Yang, D. gang, Gao, Y. yao, Yin, Z. qun, Wang, X. rui, Meng, X. she, Zou, T. feng, Duan, Y. jun, Chen, Y. li, Liao, C. zhong, Xie, Z. ling, Fan, X. dong, Sun, L., Han, J. hong, & Yang, X. xiao. (2022). Roxadustat alleviates nitroglycerin-induced migraine in mice by regulating HIF-1 α /NF- κ B/inflammation pathway. *Acta Pharmacologica Sinica*, 44(2), 308–320. <https://doi.org/10.1038/s41401-022-00941-3>
- Zhao, L., Hu, C., Cheng, J., Zhang, P., Jiang, H., & Chen, J. (2019). Haemoglobin variability and all-cause mortality in haemodialysis patients A systematic review and meta-analysis. *Nephrology*, 24(12).