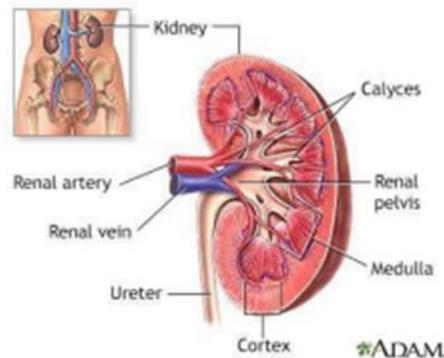


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Tentang Ginjal

2.1.1 Anatomi Ginjal



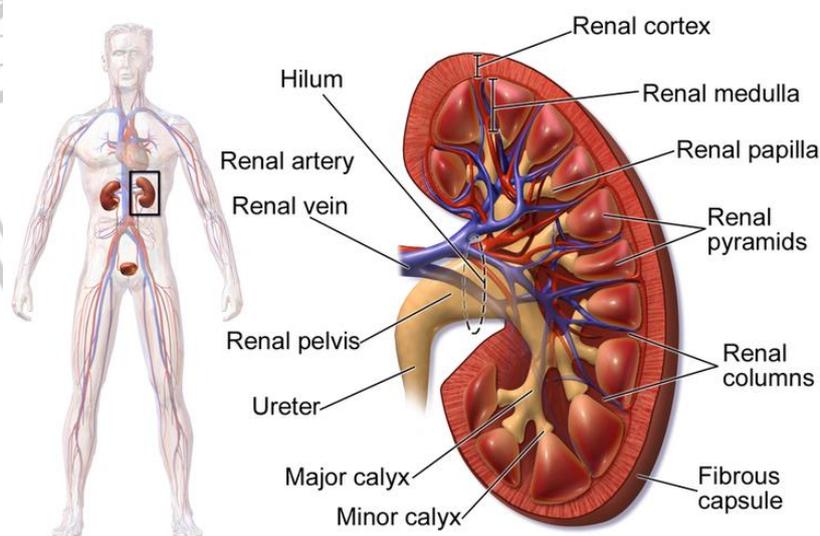
Gambar 2.1 Anatomi Ginjal (Wilson, 2005)

Anatomi ginjal menurut Price dan Wilson (2005) dan Smeltzer dan Bare (2001), ginjal merupakan organ berbentuk seperti kacang yang terletak pada kedua sisi columna vertebralis. Ginjal kanan sedikit lebih rendah dibandingkan ginjal kiri karena tekanan ke bawah oleh hati. Katub atasnya terletak setinggi iga kedua belas. Sedangkan katub atas ginjal kiri terletak setinggi iga kesebelas. Ginjal dipertahankan oleh bantalan lemak yang tebal agar terlindung dari trauma langsung, disebelah posterior dilindungi oleh iga dan otot-otot yang meliputi iga, sedangkan anterior dilindungi oleh bantalan usus yang tebal. Ginjal kiri yang berukuran normal biasanya tidak teraba pada waktu pemeriksaan fisik karena dua pertiga atas permukaan anterior ginjal tertutup oleh limfa, namun katub bawah ginjal kanan yang berukuran normal dapat diraba secara bimanual. Ginjal terbungkus oleh jaringan ikat tipis yang dikenal sebagai kapsula renis. Disebelah anterior ginjal dipisahkan dari kavum abdomen dan isinya oleh lapisan peritoneum. Disebelah posterior organ tersebut dilindungi oleh dinding toraks bawah. Darah dialirkan ke dalam setiap ginjal melalui arteri renalis dan keluar dari dalam ginjal melalui vena renalis. Arteri

renalis berasal dari aorta abdominalis dan vena renalis membawa darah kembali kedalam vena kava inferior.

Pada orang dewasa panjang ginjal adalah sekitar 12 sampai 13 cm (4,7- 5,1 inci) lebarnya 6 cm (2,4 inci) tebalnya 2,5 cm (1 inci) dan beratnya sekitar 150 gram. Permukaan anterior dan posterior katub atas dan bawah serta tepi lateral ginjal berbentuk cembung sedangkan tepi lateral ginjal berbentuk cekung karena adanya hilus. Gambar anatomi ginjal dapat dilihat dalam gambar diatas .

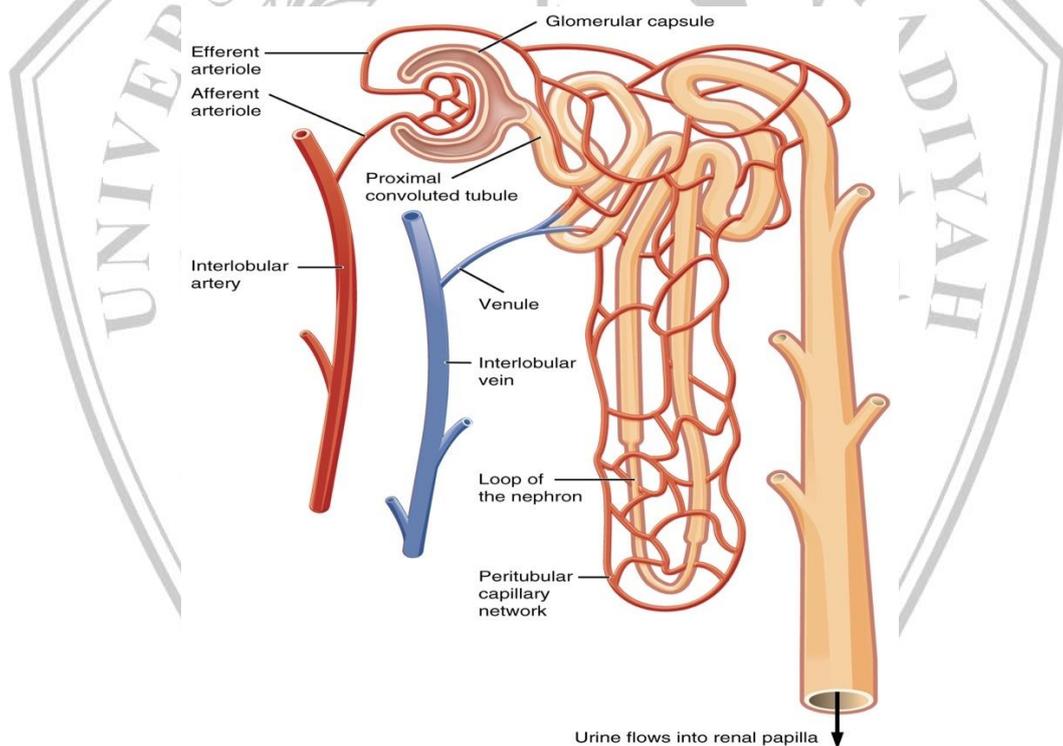
Apabila dilihat melalui potongan longitudinal, ginjal terbagi menjadi dua bagian yaitu korteks bagian luar dan medulla di bagian dalam. Medulla terbagi-bagi menjadi biji segitiga yang disebut piramid, piramid-piramid tersebut diselingi oleh bagian korteks yang disebut kolumna bertini. Piramid-piramid tersebut tampak bercorak karena tersusun oleh segmen- segmen tubulus dan duktus pengumpul nefron. Papilla (apeks) dari piramid membentuk duktus papilaris bellini dan masukke dalam perluasan ujung pelvis ginjal yang disebut kaliks minor dan bersatu membentuk kaliks mayor, selanjutnya membentuk pelvis ginjal. Gambar penampang ginjal dapat dilihat pada gambar dibawah ini.



Gambar 2.2 Penampang Ginjal (Johny, 2017)

Ginjal tersusun dari beberapa nefron. Struktur halus ginjal terdiri atas banyak nefron yang merupakan satuan fungsional ginjal, jumlahnya sekitar satu juta pada setiap ginjal yang pada dasarnya mempunyai struktur dan fungsi yang sama. Setiap nefron

terdiri dari kapsula bowmen yang mengintari rumbai kapiler glomerulus, tubulus kontortus proksimal, lengkung henle dan tubulus kontortus distal yang mengosongkan diri ke duktus pengumpul. Kapsula bowman merupakan suatu invaginasi dari tubulus proksimal. Terdapat ruang yang mengandung urine antara rumbai kapiler dan kapsula bowman dan ruang yang mengandung urine ini dikenal dengan nama ruang bowman atau ruang kapsular. Kapsula bowman dilapisi oleh sel - sel epitel. Sel epitel parielalis berbentuk gepeng dan membentuk bagian terluar dari kapsula, sel epitel veseralis jauh lebih besar dan membentuk bagian dalam kapsula dan juga melapisi bagian luar dari rumbai kapiler. Sel viseral membentuk tonjolan-tonjolan atau kaki - kaki yang dikenal sebagai pedosit, yang bersinggungan dengan membrana basalis pada jarak - jarak tertentu sehingga terdapat daerah-daerah yang bebas dari kontak antar sel epitel. Daerah-daerah yang terdapat diantara pedosit biasanya disebut celah pori-pori.



Gambar 2.3 Anatomi nefron (Junquiera dan Carneiro, 2017)

Vaskulari ginjal terdiri dari arteri renalis dan vena renalis. setiap arteri renalis bercabang waktu masuk kedalam hilus ginjal. Cabang tersebut menjadi arteri interlobaris yang berjalan diantara pyramid dan selanjutnya membentuk arteri arkuata yang melengkung melintasi basis pyramid pyramid ginjal. Arteri arkuata kemudian membentuk

arteriola-arteriola interlobaris yang tersusun oleh parallel dalam korteks, arteri ini selanjutnya membentuk arteriola aferen dan berakhir pada rumbai-rumbai kapiler yaitu glomerulus. Rumbai-rumbai kapiler atau glomeruli bersatu membentuk arteriola eferen yang bercabang-cabang membentuk sistem portal kapiler yang mengelilingi tubulus dan kapiler peritubular. Darah yang mengalir melalui system portal akan dialirkan ke dalam jalinan vena menuju vena intelobaris dan vena renalis selanjutnya mencapai vena kava inferior. Ginjal dilalui oleh darah sekitar 1.200 ml permenit atau 20% -25% curah jantung (1.500 ml/menit).

2.1.2 Fungsi ginjal

Salah satu fungsi utama ginjal adalah melakukan filtrasi darah, menyaring produk limbah, elektrolit berlebih, dan cairan yang tidak dibutuhkan oleh tubuh. Selain itu, ginjal berperan dalam regulasi tekanan darah melalui produksi renin, hormon yang mempengaruhi volume darah dan tekanan darah. Fungsi ginjal yang tak kalah penting adalah pemeliharaan keseimbangan elektrolit, yang mencakup pengaturan kadar natrium, kalium, klorida, dan fosfat dalam tubuh. Ginjal juga terlibat dalam menjaga keseimbangan asam-basa dan membantu eritropoiesis dengan memproduksi hormon eritropoietin, yang merangsang pembentukan sel darah merah. Selain itu, ginjal berperan dalam mengatur volume cairan tubuh dengan menyerap atau membuang air melalui pembentukan urin. Menurut Price dan Wilson, ginjal mempunyai berbagai macam fungsi yaitu ekskresi dan fungsi non-ekskresi. Fungsi ekskresi diantaranya adalah :

- a) Mempertahankan osmolaritas plasma sekitar 285 mOsmol dengan mengubah-ubah ekskresi air.
- b) Mempertahankan kadar masing-masing elektrolit plasma dalam rentang normal.
- c) Mempertahankan pH plasma sekitar 7,4 dengan mengeluarkan kelebihan H⁺ dan membentuk kembali HCO₃
- d) Mengekresikan produk akhir nitrogen dari metabolisme protein, terutama urea, asam urat dan kreatinin.

Sedangkan fungsi non-ekresi ginjal adalah :

- a) Menghasilkan rennin yang penting untuk pengaturan tekanan darah.

- b) Menghasilkan eritropoetin sebagai factor penting dalam stimulasi produksi sel darah merah oleh sumsum tulang.
- c) Metabolism vitamin D menjadi bentuk aktifnya.
- d) Degradasi insulin.
- e) Menghasilkan prostaglandin.

Secara keseluruhan, fungsi ginjal sangat kompleks dan beragam, memberikan kontribusi yang tak ternilai pada kesehatan dan keseimbangan tubuh manusia. Gangguan pada fungsi ginjal dapat berdampak serius pada kesehatan, menyoroti pentingnya menjaga kesehatan ginjal untuk keberlanjutan fisiologis dan keseimbangan tubuh yang optimal.

Pembentukan urine di ginjal dimulai dari proses filtrasi plasma pada glomerulus. Sekitar seperlima dari plasma atau 125 ml/menit plasma dialirkan di ginjal melalui glomerulus ke kapsula bowman. Hal ini dikenal dengan istilah laju filtrasi glomerulus/glomerular filtration rate (GFR) dan proses filtrasi pada glomerulus disebut ultrafiltrasi glomerulus. Tekanan darah menentukan beberapa tekanan dan kecepatan aliran darah yang melewati glomerulus. Ketika darah berjalan melewati struktur ini, filtrasi terjadi. Air dan molekul-molekul yang kecil akan dibiarkan lewat sementara molekul-molekul besar tetap bertahan dalam aliran darah. Cairan disaring melalui dinding jonjot-jonjot kapiler glomerulus dan masuk ke tubulus. Cairan ini disebut filtrate. Filtrat terdiri dari air, elektrolit dan molekul kecil lainnya. Dalam tubulus sebagian substansi ini secara selektif diabsorpsi ulang ke dalam darah. Substansi lainnya diekresikan dari darah ke dalam filtrat ketika filtrat tersebut mengalir di sepanjang tubulus. Filtrate akan dipekatkan dalam tubulus distal serta duktus pengumpul dan kemudian menjadi urine yang akan mencapai pelvis ginjal.

Sebagian substansi seperti glukosa normalnya akan diabsorpsi kembali seluruhnya dalam tubulus dan tidak akan terlihat dalam urine. Berbagai substansi yang secara normal disaring oleh glomerulus, diabsorpsi oleh tubulus dan diekresikan ke dalam urine mencakup natrium, klorida, bikarbonat, kalium, glukosa, ureum, kreatinin dan asam urat. Terdapat 3 proses penting yang berhubungan dengan proses pembentukan urine, yaitu :

- a) Filtrasi (penyaringan) : kapsula bowman dari badan malpighi menyaring darah dalam glomerus yang mengandung air, garam, gula, urea dan zat bermolekul besar (protein dan sel darah) sehingga dihasilkan filtrat glomerus (urine primer). Di dalam filtrat ini terlarut zat yang masih berguna bagi tubuh maupun zat yang tidak berguna bagi tubuh, misal glukosa, asam amino dan garam-garam.
- b) Reabsorpsi (penyerapan kembali) : dalam tubulus kontortus proksimal zat dalam urine primer yang masih berguna akan direabsorpsi yang dihasilkan filtrat tubulus (urine sekunder) dengan kadar urea yang tinggi.
- c) Ekskresi (pengeluaran) : dalam tubulus kontortus distal, pembuluh darah menambahkan zat lain yang tidak digunakan dan terjadi reabsorpsi aktif ion Na^+ dan Cl^- dan sekresi H^+ dan K^+ . Di tempat sudah terbentuk urine yang sesungguhnya yang tidak terdapat glukosa dan protein lagi, selanjutnya akan disalurkan ke tubulus kolektifus ke pelvis renalis. Perbandingan jumlah yang disaring oleh glomerulus setiap hari dengan jumlah yang biasanya dikeluarkan kedalam urine maka dapat dilihat besar daya selektif sel tubulus.

Fungsi lain dari ginjal yaitu memproduksi renin yang berperan dalam pengaturan tekanan darah. Apabila tekanan darah turun, maka sel otot polos meningkatkan pelepasan reninnya. Apabila tekanan darah naik maka sel-sel otot polos mengurangi pelepasan reninnya. Apabila kadar natrium plasma berkurang, maka sel-sel makula dan memberi sinyal pada sel-sel penghasil renin untuk meningkatkan aktivitas mereka. Apabila kadar natrium plasma meningkat, maka sel-sel makula dan memberi sinyal kepada otot polos untuk menurunkan pelepasan renin. Setelah renin beredar dalam darah dan bekerja dengan mengkatalisis penguraian suatu protein kecil yaitu angiotensinogen menjadi angiotensin I yang terdiri dari 10 asam amino, angiotensinogen dihasilkan oleh hati dan konsentrasinya dalam darah tinggi. Perubahan angiotensinogen menjadi angiotensin I berlangsung diseluruh plasma, tetapi terutama di kapiler paru-paru. Angiotensin I kemudian dirubah menjadi angiotensin II oleh suatu enzim konversi yang ditemukan dalam kapiler paru-paru. Angiotensin II meningkatkan tekanan darah melalui efek vasokonstriksi arteriola perifer dan merangsang sekresi aldosteron. Peningkatan kadar aldosteron akan merangsang reabsorpsi natrium dalam tubulus distal dan duktus pengumpul selanjutnya peningkatan reabsorpsi natrium mengakibatkan peningkatan

reabsorpsi air, dengan demikian volume plasma akan meningkat yang ikut berperan dalam peningkatan tekanan darah yang selanjutnya akan mengurangi iskemia ginjal.

Eritropoiesis merupakan proses pembentukan sel darah merah yang terjadi didalam sumsum tulang. Proses kecepatan pembentukan diatur oleh konsentrasi sel darah merah dan kemampuan sel dalam memenuhi kebutuhan jaringan. Perkembangan normal pada eritrosit dan biosintesis hemoglobin bergantung pada proses biokimia dengannoptimal dan pasokan yang cukup dari bahan-bahan termasuk protein, vitamin, hormon, zat besi dan tembaga. Jika komponen-komponen ini kekurangan dalam waktu lama, eritropoiesis dan biosintesis hemoglobin akan melambat dan dapat terjadi anemia. Hormon eritropoietin yang diproduksi ginjal terdiri dari 165 residu asam amino dan memiliki empat rantai karbohidrat kompleks yang terikat pada peptida dalam empat posisi (Panjeta et.al., 2017). Proses eritropoiesis bermula dari sel hemositoblas yang secara kontinyu diproduksi dari sel sebelumnya yaitu primordial yang berada disumsum tulang. Hemositoblas memulai mensintesa hemoglobin dengan membentuk eritoblas basophil, kemudian menjadikan sel eritoblas polikromatofilik yang sudah mengandung campuran dari zat basofilik dengan hemoglobin yang menyebabkan inti sel menyusut menjadi normoblas, dengan beberapa pembelahan sel menyebabkan normoblas menjadi makin kecil, kemudian sel retikulum endoplasma yang direabsorpsi sehingga berubah menjadi sel retikulosit yang kemudian masuk kedalam kapiler darah, retikulum yang berada didalam retikulosit ini menghasilkan hemoglobin dalam jumlah relative kecil dan membutuhkan 1-2 hari sampai sel inti hilang menjadi sel eritrosit dewasa (Guyton, 2017).

2.2 Tinjauan tentang *Chronic Kidney Disease*

Chronic kidney disease adalah ginjal yang kehilangann kemampuannya untuk mempertahankan volume serta komposisi cairan tubuh dalam keadaan normal. Kerusakan ginjal progresif yang berakibat fatal dan ditandai dengan urea serta limbah nitrogen yang beredar di dalam darah dan komplikasinya jika tidak dilakukan dialisis atau transplantasi ginjal (uremia). Gangguan fungsi renal yang progresif dan irreversibel yang mana kemampuan tubuh gagal dalam mempertahankan metabolisme serta keseimbangan cairan dan elektrolit yang menyebabkan terjadinya uremia. Menurut Doenges pada bukunya *chronic kidney disease* biasanya berakibat akhir dari kehilangan

fungsi ginjal lanjut secara bertahap. Salah satu penyebabnya termasuk glomerulonefritis, infeksi kronis, penyakit vascular (nefrosklerosis), proses obstruktif (kalkuli), penyakit kolagen (lupus sistemik), agen nefrotik (aminoglikosida), penyakit endokrin (diabetes). Bertahapnya sindrom ini melalui tahap dan menghasilkan perubahan utama pada semua sistem tubuh. (Doenges, Elmira *et al.* 2019)

2.2.1 Definisi *Chronic Kidney Disease*

CKD adalah istilah umum untuk sejumlah gangguan heterogen yang mengakibatkan kerusakan ginjal yang berkelanjutan dengan implikasi bagi kesehatan individu. Penyakit parenkim ginjal adalah hasil dari berbagai gangguan akut dan kronis yang dapat menyebabkan hilangnya nefron diikuti oleh hiperfiltrasi adaptif pada nefron yang tersisa. Hiperfiltrasi adaptif ini menyebabkan kerusakan glomerulus jangka panjang yang menyebabkan proteinuria dan hilangnya fungsi ginjal secara progresif. Adapun Kriteria *Chronic Kidney Disease* berdasarkan Kidney dialysis Outcomes Quality Initiative (KDOQI) yaitu Kerusakan ginjal selama 3 bulan atau lebih yang dimanifestasikan dengan abnormalitas struktural atau fungsional ginjal, dengan atau tanpa penurunan GFR, dan nilai $GFR < 60 \text{ ml/menit/1,73 m}^2$, dengan atau tanpa kerusakan ginjal (Himmelfarb & Sayegh, 2020). Kerusakan ginjal selama (>3 bulan) didefinisikan untuk membedakan CKD dari cedera ginjal akut (AKI). Adanya kerusakan ginjal dapat disimpulkan dengan adanya albuminuria, sedimen urin abnormal seperti hematuria atau gips, kelainan fungsional seperti asidosis tubulus ginjal atau diabetes insipidus nefrogenik, kelainan patologis yang terdeteksi pada biopsi ginjal seperti imunoglobulin (Ig)A nephropathy, atau kelainan struktural ginjal seperti penyakit ginjal polikistik. Penurunan GFR adalah manifestasi dari kerusakan ginjal dan patologi ginjal yang mendasarinya, GFR pada ambang batas.

2.2.2 Klasifikasi *Chronic Kidney Disease*

Beberapa penyakit dapat menjadi dasar kelainan terjadinya gagal ginjal kronis, antara lain penyakit ginjal akibat diabetes (diabetic kidney disease), penyakit ginjal polikistik (cystic kidney disease), dan penyakit tubulointerstitial terganggu (tubulointerstitial disease). Faktor risiko terjadinya gagal ginjal kronis paling sering ditemukan pada pasien antara lain:

- a) Hipertensi merupakan penyebab dan akibat dari CKD dan memberikan kontribusi untuk perkembangannya. Saat eGFR menurun, insidensi dan keparahan hipertensi meningkat. Selain itu, terjadi peningkatan sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) yang mendorong retensi garam dan air. Disfungsi endotel yang merupakan ciri khas CKD lanjut (eGFR < 30 mL/min/1,73 m²) dan terdapat hubungan terhadap kejadian hipertensi. Peningkatan kekakuan arteri juga terlihat di seluruh spektrum CKD, berimplikasi pada perkembangan hipertensi, dan merupakan faktor risiko independen untuk kejadian CVD. Setelah hipertensi berkembang, beberapa faktor, termasuk peningkatan metabolisme oksidatif, dengan hipoksia ginjal relatif yang dihasilkan, dapat mendorong peningkatan tekanan darah dan perkembangan CKD lebih lanjut (Pugh et al., 2019).
- b) Diabetes Melitus adalah komplikasi yang terjadi pada 40% dari seluruh pasien DM tipe 1 dan DM tipe 2 dan merupakan penyebab utama penyakit ginjal pada pasien yang mendapat terapi ginjal yang ditandai dengan adanya mikroalbuminuria (30mg/hari) tanpa adanya gangguan ginjal, disertai dengan peningkatan tekanan darah sehingga mengakibatkan menurunnya filtrasi glomerulus dan akhirnya menyebabkan ginjal tahap akhir. Nefropati diabetik adalah kelainan degeneratif vaskuler ginjal, mempunyai hubungan dengan gangguan metabolisme karbohidrat atau intoleransi gula atau Diabetes Melitus. Didefinisikan sebagai sindrom klinis pada pasien DM yang ditandai dengan albuminuria menetap yaitu: >300 mg/24 jam atau >200 mikrogram/menit pada minimal dua kali pemeriksaan dalam kurun waktu 3 sampai 6 bulan (Schonder, 2019).

Stadium Gagal Ginjal Kronis (CKD) adalah suatu kondisi medis di mana ginjal mengalami kerusakan dan kehilangan fungsi secara progresif selama waktu yang cukup lama. Gagal ginjal kronis ditandai oleh penurunan fungsi ginjal yang berlangsung selama berbulan-bulan atau bertahun-tahun. Penilaian tingkat keparahan kerusakan ginjal dalam CKD biasanya menggunakan sistem klasifikasi yang dikenal sebagai stadium CKD (*Chronic Kidney Disease*) atau stadifikasi CKD. Pembagian stadium gagal ginjal kronik menurut Smetzer (2020) adalah :

- a) Stadium I ini disebut dengan penurunan cadangan ginjal, tahap inilah yang paling ringan, dimana faal ginjal masih baik. Pada tahap ini penderita ini belum merasakan gejala-gejala dan pemeriksaan laboratorium faal ginjal masih dalam batas normal. Selama tahap ini kreatinin serum dan kadar BUN (Blood Urea Nitrogen) dalam batas normal dan penderita asimtomatik, laju filtrasi glomerulus/glomeruler Filtration rate (GFR) < 50 % dari normal, bersihan kreatinin 32,5-130 ml/menit. Gangguan fungsi ginjal mungkin hanya dapat diketahui dengan memberikan beban kerja yang berat, seperti tes pemekatan kemih yang lama atau dengan mengadakan test GFR yang teliti.
- b) Stadium II ini disebut dengan Insufisiensi ginjal, pada tahap ini lebih dari 75 % jaringan yang berfungsi telah rusak, GFR besarnya 25 % dari normal, kadar BUN baru mulai meningkat diatas batas normal. Peningkatan konsentrasi BUN ini berbeda beda, tergantung dari kadar protein dalam diit. Pada stadium ini kadar kreatinin serum mulai meningkat melebihi kadar normal. Pasien mengalami nokturia dan poliuria, perbandingan jumlah kemih siang hari dan malam hari adalah 3:1 atau 4:1, bersihan kreatinin 10-30 ml/menit. Poliuria akibat gagal ginjal biasanya lebih besar pada penyakit yang terutama menyerang tubulus, meskipun poliuria bersifat sedang dan jarang lebih dari 3 liter/hari. Biasanya ditemukan anemia pada gagal ginjal dengan faal ginjal diantara 5 %-25 % . faal ginjal jelas sangat menurun dan timbul gejala gejala kekurangan darah, tekanan darah akan naik, aktifitas penderita mulai terganggu.
- c) Stadium III disebut gagal ginjal tahap akhir atau uremia, timbul karena 90% dari massa nefron telah hancur atau sekitar 200.000 nefron yang utuh, Nilai GFR nya 10% dari keadaan normal dan kadar kreatinin mungkin sebesar 5-10 ml/menit atau kurang, uremia akan meningkat dengan mencolok dan kemih isoosmosis. Pada stadium akhir gagal ginjal, penderita mulai merasakan gejala yang cukup parah karena ginjal tidak sanggup lagi mempertahankan homeostatis cairan dan elektrolit dalam tubuh. Penderita biasanya menjadi oliguri (pengeluaran kemih) kurang dari 500/hari karena kegagalan glomerulus meskipun proses penyakit mula-mula menyerang tubulus ginjal, kompleks perubahan biokimia dan gejala

gejala yang dinamakan sindrom uremik mempengaruhi setiap sistem dalam tubuh, dengan pengobatan dalam bentuk transplantasi ginjal atau dialisis.

Sedangkan tahap cronic kidney disease (CKD) menurut kidney.org/professionals (2019) dan Kidney.org.uk (2019) adalah :

- a) Tahap I : kerusakan ginjal dengan GFR normal arau meningkat, GFR > 90 ml/menit/1,73 m.
- b) Tahap II : penurunan GFR ringan, GFR 60-89 ml/menit/1,73 m.
- c) Tahap III : penurunan GFR sedang yaitu 30-59 ml/menit/1,73 m.
- d) Tahap IV : penurunan GFR berat yaitu 15-29 ml/menit/1,73 m.
- e) Tahap V : gagal ginjal dengan GFR < 15 ml/menit/1,73 m.

Untuk menilai GFR (Glomelular Filtration Rate) / CCT (Clearance Creatinin Test) dapat digunakan dengan rumus :

$$\text{Clearance Creatinin (ml/menit)} = \frac{(140 - \text{Umur}) \times \text{Berat badan (Kg)}}{72 \times \text{Creatini Serum}}$$

Keterangan : Pada wanita hasil dikalikan dengan 0,85

2.2.3 Faktor Risiko

Faktor resiko dari CKD seperti: penyakit jantung, obesitas, dan riwayat penyakit CKD dari keluarga. Terjadinya CKD disebabkan oleh kehilangan ataupun kerusakan progresif pada fungsi nefron, itupun semua akibat dari gangguan atau penyakit ginjal primer, komplikasi sekunder dari suatu penyakit sistemik tertentu (contoh : diabetes mellitus ataupun hipertensi), ataupun ginjal mengalami cedera akut yang mengakibatkan kerusakan ginjal secara irreversibel (Allderedge et al., 2013). Terdapat beberapa faktor terjadinya kerusakan pada ginjal antara lain: Susceptibility factors (faktor kerentanan) yang bisa memperparah resiko terjadinya penyakit ginjal. Akan tetapi, tidak secara langsung menyebabkan kerusakan ginjal (seperti : usia lanjut, penurunan massa ginjal, berat lahir rendah, ras / etnis minoritas, pendapatan / pendidikan rendah, peradangan sistemik, riwayat keluarga dan dislipidemia. Initiation factors (faktor inisiasi) secara langsung menyebabkan kerusakan ginjal bisa diatasi dengan terapi obat (seperti : diabetes melitus, penyakit ginjal polistik, hipertensi, glomerulonefritis, penyakit vaskular, granulomatosis dan nefropati human immunodeficiency virus (HIV). Progression factors

(faktor progresif) menyebabkan penurunan fungsi ginjal semakin cepat setelah inisiasi kerusakan ginjal (seperti : glikemia pada penderita diabetes, proteinuria, merokok, obesitas, hiperlipidemia) (Dipiro et al., 2015).

2.2.4 Epidemiologi *Chronic Kidney Disease*

Di Amerika Serikat, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) melaporkan bahwa 1 dari 10 orang dewasa di Amerika Serikat memiliki tingkatan CKD. Di Amerika Serikat prevalensi CKD meningkat drastis antara usia 29-39 tahun sebesar 4 %, sedangkan pada usia > 70 tahun sebesar 47 %. Perkembangan CKD yang paling cepat antara usia 60 tahun lebih. Dalam NHANES, prevalensi CKD stage 3 meningkat dari 18,8 %. Prevalensi CKD pada periode yang sama tetap konsisten < 0,5 % antara usia 20-39 tahun (Lerma, 2015). Tahun 2013, menurut kemenkes RI. CKD merupakan salah 1 penyakit kronis dimana angka kejadiannya akan meningkat tiap tahunnya.

Prevalensi global telah meningkat tiap tahunnya. Menurut data dari World Health Organization (WHO), jumlah kematian dari CKD tiap tahunnya bertambah sekitar 850.000 baik di negara maju maupun negara berkembang. CKD berada di peringkat ke-12 tertinggi sebagai salah satu penyakit yang menyebabkan kematian terbanyak. Termasuk juga di negara indonesia CKD menduduki peringkat ke-10 tertinggi di setiap daerah dan tiap tahun jumlahnya makin bertambah. Persentase penduduk indonesia penderita CKD dari jumlah seluruh penduduk di indonesia sebesar 0,2 % (Said et al., 2020). 8 Gambar 2.2 Prevalensi *Chronic Kidney Disease* (CKD) Menurut Karakteristik Di Indonesia Tahun 2013 (Infodatin Ginjal, 2017). Hasil dari Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013, menunjukkan populasi penduduk di indonesia usia ≥ 15 tahun yang terdiagnosis CKD yaitu 0,2 %. Angka ini menunjukkan bahwa > rendah dibandingkan prevalensi CKD di negara lain. Selain itu, hasil penelitian Perhimpunan Nefrologi Indonesia (Pernefri) tahun 2006, prevalensi CKD sebesar 12,5 %. Dikarenakan Riskesdas tahun 2013 hanya mengambil data orang yang terdiagnosis CKD sedangkan sebagian besar CKD di Indonesia baru terdiagnosisnya di tahap lanjut dan akhir (Infodatin Ginjal, 2017).

Hasil Riskesdas tahun 2013, prevalensi akan meningkat dengan semakin bertambahnya usia, usia 35-44 tahun meningkatnya lebih tajam dibandingkan usia 25-34

tahun. Prevalensi pria 0,3 % sedangkan wanita 0,2 %. Prevalensi lebih tinggi pada masyarakat pedesaan sebesar 0,3 %, tidak bersekolah sebesar 0,4 %, wiraswasta, petani/nelayan/buruh sebesar 0,3 %, dan kuintil indeks kepemilikan terbawah dan menengah ke bawah masing-masing 0,3 %. Provinsi dengan nilai prevalensi tertinggi yaitu Sulawesi Tengah 0,5 % diikuti provinsi Aceh, Gorontalo dan Sulawesi Utara masing-masing 0,4 % (Infodatin Ginjal, 2017).

2.2.5 Etiologi *Chronic Kidney Disease*

Menurut National *Chronic Kidney Disease* Fact Sheet 2017 orang dewasa yang mempunyai penyakit diabetes, tekanan darah tinggi, ataupun keduanya mempunyai resiko lebih tinggi terserang CKD daripada orang lain yang tidak memiliki penyakit komplikasi seperti ini. Menurut Brunner and Sudarth, 2017, gagal ginjal kronik dapat disebabkan oleh :

- a. Infeksi misalnya pielonefritis kronik (Infeksi saluran kemih), glomerulonefritis (penyakit peradangan). Pielonefritis adalah proses infeksi peradangan yang biasanya mulai di renal pelvis, saluran ginjal yang menghubungkan ke saluran kencing (ureter) dan parenchyma ginjal atau jaringan ginjal. Glomerulonefritis disebabkan oleh salah satu dari banyak penyakit yang merusak baik glomerulus 16 maupun tubulus. Pada tahap penyakit berikutnya keseluruhan kemampuan penyaringan ginjal sangat berkurang.
- b. Penyakit vaskuler hipertensif misalnya nefrosklerosis benigna, nefrosklerosis maligna, stenosis arteria renalis. Disebabkan karena terjadinya kerusakan vaskularisasi di ginjal oleh adanya peningkatan tekanan darah akut dan kronik.
- c. Gangguan jaringan ikat misalnya lupus eritematosus sistemik, poliarteritis nodosa, sklerosis sistemik progresif. Disebabkan oleh kompleks imun dalam sirkulasi yang ada dalam membrane basalis glomerulus dan menimbulkan kerusakan. Penyakit peradangan kronik dimana sistem imun dalam tubu menyerang jaringan sehat, sehingga menimbulkan gejala diberbagai organ.
- d. Gangguan kongenital dan herediter misalnya penyakit ginjal polikistik, asidosis tubulus ginjal. Penyakit ginjal polikistik ditandai dengan kista multiple, bilateral, dan berekspansi yang lambat laun akan mengganggu dalam menghancurkan

parenkim ginjal normal akibat penekanan, semakin lama ginjal tidak mampu mempertahankan fungsi ginjal sehingga ginjal akan menjadi rusak.

- e. Penyakit metabolik misalnya DM (Diabetes Mellitus), gout, hiperparatiroidisme, amiloidosis. Penyebab terjadinya ini dimana kondisi genetik yang ditandai dengan adanya kelainan dalam proses metabolisme dalam tubuh akibat defisiensi hormon dan enzim. Proses metabolisme ialah proses memecahkan karbohidrat protein, dan lemak dalam makanan untuk menghasilkan energi.
- f. Nefropati toksik misalnya penyalahgunaan analgesik, nefropati timbal. Penyebab penyakit yang dapat dicegah bersifat reversibel, sehingga penggunaan berbagai prosedur diagnostik.
- g. Nefropati obstruktif misalnya saluran kemih bagian atas: kalkuli neoplasma, fibrosis retroperitoneal. Saluran kemih bagian bawah yaitu hipertropi prostat, striktur uretra, anomali kongenital pada leher kandung kemih dan uretra.
- h. Batu saluran kencing yang menyebabkan hidrolitiasis. Merupakan penyebab gagal ginjal dimana benda padat yang dibentuk oleh presipitasi berbagai zat terlarut dalam urin pada saluran kemih

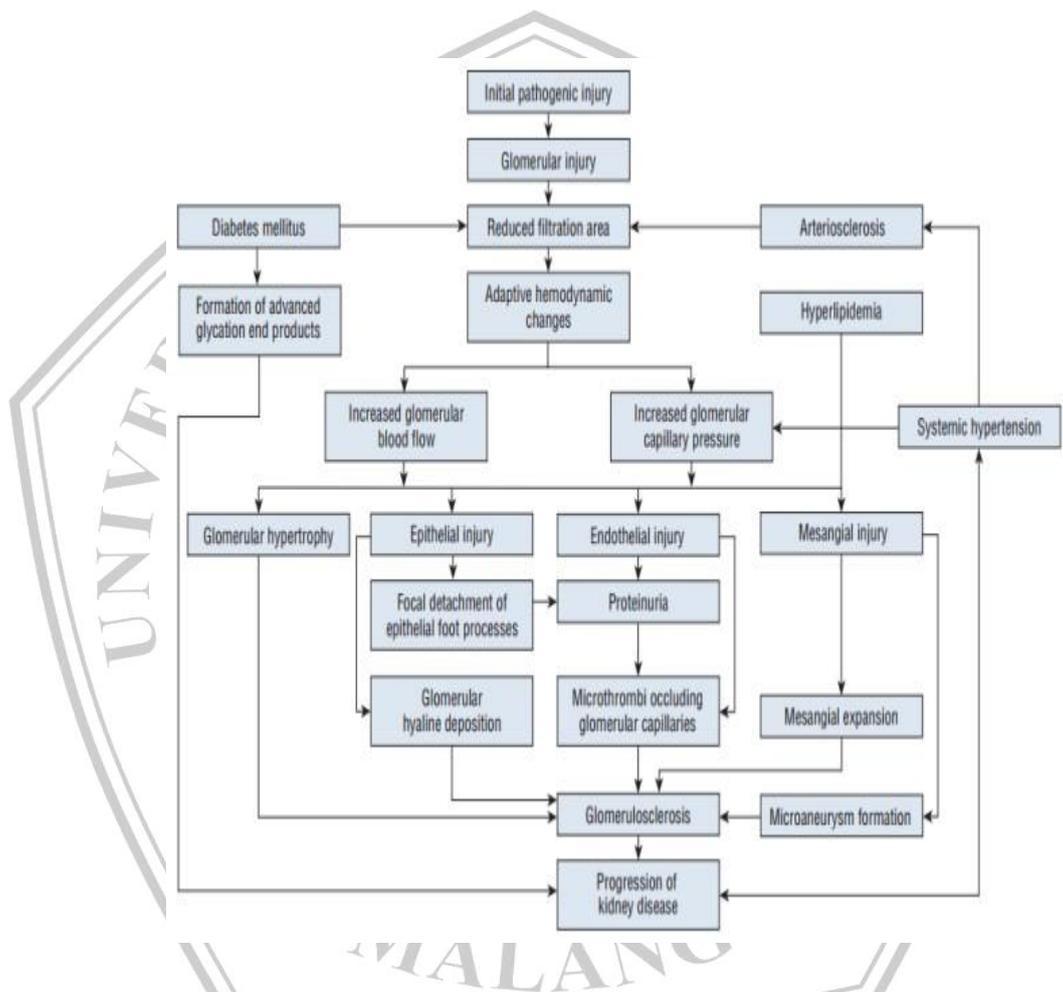
2.2.6 Patofisiologi *Chronic Kidney Disease*

Awal terjadinya kerusakan struktur ginjal disebabkan oleh penyakit primer yang bisa mempengaruhi ginjal. Selain itu pula, kerusakan ginjal dipengaruhi oleh faktor heterogen seperti nefropati diabetik. Pada nefrosklerosis hipertensi, arteriol ginjal mempunyai arteriol hyalinosis, dan kista ginjal terjadi pada penyakit ginjal polistikistik. Pada penyakit CKD yang paling mendasari yaitu hilangnya massa nefron, hipertensi kapiler glomerulus, dan proteinuria (Dipiro et al., 2015). Paparan terhadap faktor resiko inisiasi akan menyebabkan terjadinya hilangnya massa nefron, sehingga menimbulkan terjadinya hipertrofi yang bisa mengkompensasi hilangnya fungsi ginjal dan massa nefron. Hipertrofi dapat mengakibatkan terjadinya perkembangan hipertensi intraglomerular yang di mediasi oleh angiotensin II. Angiotensin II adalah vasokonstriktor dari arteriol aferen dan eferen, akan tetapi lebih berpengaruh terhadap arteriol eferen yang akan mengakibatkan terjadinya peningkatan terhadap kapiler glomerular sehingga terjadilah peningkatan fraksi filtrasi (Dipiro et al., 2015).

Terjadinya peningkatan tekanan kapiler intraglomerular akan mengakibatkan terjadinya kerusakan fungsi ukuran selektif dari penghalang permeabilitas glomerulus, sehingga terjadi peningkatan pada ekskresi albumin atau proteinuria. Proteinuria mengakibatkan hilangnya nefron secara progresif yang di sebabkan oleh kerusakan sel secara langsung. Hal tersebut mengakibatkan jaringan parut interstitium, hilangnya unit nefron secara progresif dan pengurangan GFR (Dipiro et al., 2015).

Peningkatan aktivitas sistem renin-angiotensin-aldosteron dapat menyebabkan terjadinya hiperfiltrasi, sklerosis dan progresifitas penurunan fungsi nefron. Faktor yang mempengaruhi progresifitas *Chronic Kidney Disease* (CKD) antara lain : albuminuria, hipertensi, hiperglikemia dan dislipidemia (Suwitra, 2014).

Stadium awal pada *Chronic Kidney Disease* (CKD) belum terlihat adanya tanda-tanda yang spesifik. Akan tetapi pada keadaan basal nilai GFR normal atau kemungkinan bisa meningkat. Penurunan fungsi nefron yang secara progresif yaitu terjadi secara perlahan ditandai dengan adanya peningkatan kadar urea dan kreatinin serum. Pada pasien dengan nilai GFR sebesar 60 % belum ditandai adanya keluhan (asimtomatik). Akan tetapi sudah terjadi peningkatan kadar urea dan juga serum kreatinin. Keluhan akan dirasakan oleh penderita ketika nilai GFR nya sebesar 30 % yang disertai dengan keluhan seperti : nokturia, mual, nafsu makan berkurang, badan lemah sampai berat badannya menurun. Pada saat nilai GFR < 30 % maka tanda-tanda nyata sudah mulai dirasakan oleh penderita seperti: terjadinya peningkatan tekanan darah, anemia, gangguan metabolisme fosfor dan kalsium, gangguan keseimbangan air, infeksi saluran cerna dan gangguan keseimbangan elektrolit berupa natrium dan kalium. Nilai GFR < 15 % akan terjadi komplikasi yang serius dan pasien segera di terapi dengan pengganti ginjal (renal replacement therapy) misal : dialisis / transplantasi ginjal (Suwitra, 2014).



Gambar 2.4 Patofisiologi *Chronic Kidney Disease* (CKD) (Dipiro et al., 2015)

2.2.7 Manifestasi Klinik *Chronic Kidney Disease*

Pada stadium 1 atau stadium 2 pada pasien *Chronic Kidney Disease* (CKD) biasanya tidak ada gejala yang muncul atau gangguan metabolik yang terlihat. Pada umumnya stadium 1 dan stadium 2 tidak ada gejala uremik seperti kelelahan, kelemahan,

sesak napas, kebingungan mental, mual, muntah, pendarahan, dan anoreksia (Dipiro et al., 2015). Tanda klinis dan komplikasi yang terkait pada CKD termasuk hipertensi, gejala uremik (mual dan anoreksia), dan perdarahan, bisa diamati pada stadium 3 – 5. Pasien dengan eGFR < 30 ml/ menit /1,73 m² (stadium 4), pada umumnya akan mengalami kemajuan ke ESRD (Allderedge et al., 2013). Pada penyakit ginjal stadium akhir ditandai dengan kebutuhan terapi penggantian ginjal untuk menopang kehidupan dan sering disertai uremia, anemia, asidosis, osteodistrofi, neuropati dan juga sering disertai hipertensi, retensi cairan dan kerentanan terhadap infeksi (Marriott et al., 2012).

2.2.8 Data penunjang pemeriksaan *Chronic Kidney Disease*

Nilai GFR dan kreatinin serum untuk mendiagnosa adanya CKD. Fungsi ginjal normal orang dewasa yaitu nilai Glomerular Filtration Rate (GFR) > 90 ml/menit/1,73 m². Setiap individu dikatakan terdiagnosis CKD jika nilai GFR < 60 ml/menit/1,73 m² ditandai gejala : proteinuria, hematuria, atau kerusakan struktural dan fungsional ginjal lainnya (Dipiro et al., 2015).

Pada CKD stadium 5, konsentrasi serum kreatinin > 5 mg/dL (laki-laki). Sedangkan, konsentrasi serum kreatinin > 4 mg/dL (wanita) (Amin et al., 2014). Rumus Cockcroft – Gault. Rumus menghitung GFR ada beberapa jenis, tetapi biasanya cara menghitung GFR yang sering digunakan adalah sebagai berikut. GFR pada laki laki = $(140 - \text{umur}) \times \text{kg BB} / (72 \times \text{serum kreatinin})$. GFR pada perempuan = $(140 - \text{umur}) \times \text{kgBB} \times 0,85 / (72 \times \text{serum kreatinin})$.

Rumus tersebut untuk menghitung penurunan GFR (effendi dan Markum, 2014). BUN meningkat jika nilai GFR menurun. Laju produksi urea tidak stabil bisa di tingkatkan dengan cara diet protein, terdapat luka pada jaringan contoh : pendarahan, trauma otot, serta pemberian steroid (Lopez – Giacoman dan Madero, 2015). Beberapa pemeriksaan pada CKD seperti : pemeriksaan biokimiawi darah dan urinalisis. Kelainan biokimiawi darah seperti : penurunan kadar hemoglobin, peningkatan kadar asam urat, hiponatremia, hiper / hipokloremia, hiperfosfatemia, hipokalsemia, asidosis metabolik, hiper / hipokalemia. Kelainan urinalisis seperti : proteinuria, hematuria, leukosuria, isotenuria (Suwitra, 2014). Menurut Tanto et al., 2014.

Pada pasien CKD terdapat beberapa pemeriksaan penunjang antara lain :

- a) Pemeriksaan darah lengkap : Ureum dan kreatinin serum meningkat. Estimasi perhitungan GFR dilihat dari kadar kreatinin serum dengan menggunakan rumus Cockcroft – Gault atau studi MDRD. 15
- b) Pemeriksaan elektrolit : Hiperkalemia, hipokalsemia, hiperfosfatemia.
- c) Pemeriksaan kadar glukosa darah, profil lipid. d. Analisis gas darah : Asidosis metabolik (pH menurun, HCO₃ menurun)
- d) Urinalisis dan pemeriksaan albumin urin.
- e) Sedimen urin : Sel tubulus ginjal, sedimen eritrosit, sedimen leukosit, sedimen granuler kasar, serta adanya eritrosit yang dismorfik.
- f) Pemeriksaan protein urin kuantitatif 24 jam.
- g) Pencitraan : USG ginjal; BNO – IVP.
- h) Biopsi ginjal : Pemeriksaan ini dalam kondisi tertentu dan untuk memudahkan diagnosis penyakit gagal ginjal kronik apabila pemeriksaan klinis, laboratorium, dan pencitraan menunjukkan bukti yang belum pasti.
- i) Pemeriksaan lain untuk komplikasi seperti EKG, foto polos toraks, dan ekokardiografi

2.2.9 Terapi *Chronic Kidney Disease*

Untuk meminimalkan perkembangan maupun keparahan komplikasi CKD dan meminimalisasi prevalensi ESRD (Dipiro et al., 2015). Penatalaksanaan *Chronic Kidney Disease* (CKD) sebagai berikut :

- Terapi spesifik terhadap penyakit yang mendasarinya misal : hipertensi dan diabetes melitus.
- Terapi dan pencegahan terhadap kondisi komorbid. Memperlambat perburukan fungsi ginjal.
- Terapi dan pencegahan terhadap penyakit kardiovaskular.
- Terapi dan pencegahan terhadap komplikasi CKD.
- Terapi pengganti ginjal berupa dialisis ataupun transplantasi ginjal (Suwitra, 2014).

1. Terapi Farmakologis *Chronic Kidney Disease* (CKD)

- a. Natrium dan Air

Terapi hipernatremi : mengoreksi faktor penyebab. Tujuan memperbaiki serum natrium dan volume intravaskular. Pasien dehidrasi parah atau syok, langkah awal dengan resustasi cairan isotonik. Terapi pengganti air dengan asupan air melalui oral atau IV dengan larutan dextrosa (Mahabadi, 2019).

b. Hiperkalemia

Terapi utama dengan pemeliharaan dialisis untuk mengendalikan keseimbangan K pada pasien ESRD, terutama tanpa adanya fungsi ginjal yang residual. Namun, hiperkalemia sering dilakukan dalam pengaturan dialisis, lebih banyak pada pasien hemodialisis daripada dengan terapi dialisis peritoneal karena ada efek berkelanjutan (Bianchi et al., 2019). Pilihan terapi lain untuk mengatasi hiperkalemia dengan cara : diet rendah kalium, penghentian inhibitor RAAS, inisiasi loop atau diuretik thiazide dan Na polistiren sulfonat oral (polimer yang menukar Na dengan K, kalsium, amonium dan magnesium (Mg)) (Qian, 2017).

c. Asidosis Metabolik

Asupan diet prekursor alkali dan terapi alkali telah terbukti mencegah atau memperbaiki asidosis, mengurangi efek samping terkait asidosis dan memperlambat perkembangan CKD. Terapi asidosis pada pasien CKD yaitu untuk mengoptimalkan diet dan memberikan alkali oral pada saat yang tepat (Lin et al., 2018). CKD stadium 4, dilakukan optimalisasi diet : 2 g garam/hari. asupan protein total (0,6 - 0,8 g/kg/hari). peningkatan buah-buahan dan sayuran penghasil basa. NaHCO₃ 650 mg/tablet (mengandung 7,7 mEq bikarbonat) 3x sehari (Lin et al., 2018). NaHCO₃ oral untuk meningkatkan NaHCO₃ untuk ~ 25 mmol/L (Qian, 2017).

d. Hiperfosfatemia

Manajemen terapi hiperfosfatemia membutuhkan pengurangan fosfat pada makanan (< 1.000 mg/hari) dan penggunaan pengikat fosfat, yang dapat diklasifikasikan menjadi pengikat berbasis kalsium dan non-kalsium. Beberapa penelitian telah menunjukkan manfaat menggunakan pengikat

fosfat berbasis non-kalsium (sevelamer, lantanum, besi sitrat dan sukroferrik oksihidroksida) di atas pengikat berbasis kalsium (kalsium asetat, kalsium karbonat, dan kalsium sitrat) dalam hal mortalitas yang lebih rendah (Qian, 2017).

e. Hipertensi

Mengontrol hipertensi pada pasien yang menderita *Chronic Kidney Disease* (CKD) tidak hanya untuk memperlambat perkembangan kerusakan ginjal tetapi juga untuk mengurangi resiko penyakit kardiovaskuler. Terapi obat kombinasi untuk mencapai target kontrol tekanan darah, resiko poliferasi dan gaya hidup yang baik. Terapi farmakologi tertentu memberikan renoprotektif tambahan atau aksi kardioprotektif, yang mungkin independen dari efek penurunan tekanan darah (Pugh et al., 2019).

f. Terapi Anemia

Anemia pada pasien *Chronic Kidney Disease* (CKD) bisa dengan menggunakan terapi seperti : asam folat, zat besi, vitamin B12 dan eritropoietin. Sedangkan untuk pasien CKD yang belum menjalani terapi dialisis atau pasien yang diobati dengan dialisis peritoneal, suplementasi zat besi oral bisa digunakan. Akan tetapi, pada pasien yang mempunyai gangguan GI maka dapat digunakan pemberian secara IV (Kasper et al., 2015).

Pasien CKD dengan anemia sangat dianjurkan penggunaan terapi EPO, terapi EPO diberikan ketika konsentrasi Hb pada pasien CKD antara 9 - 10 g/dL. Pada terapi penggunaan EPO penyebab kegagalan atau resistensi penggunaan EPO diakibatkan oleh kurangnya zat besi. Pemberian epoietin alfa dengan dosis awal sebesar 50 - 100 unit/kg 3x seminggu. Jika, Hb tidak meningkat 6 – 8 minggu, dosis dapat di tingkatkan menjadi 150 unit/kg 3x seminggu (Dipiro et al., 2015). 21 Dosis dari penggunaan EPO antara lain :

- Fase koreksi : 2.000 - 4.000 IU secara subkutan, sebanyak 2 - 3x / minggu selama 4 minggu dengan target yang diinginkan Hemoglobin (Hb) naik sekitar 1 - 2 g/dL atau hematokrit (Ht) naik menjadi 2 - 4%.

- Apabila belum mencapai target yang diinginkan dari EPO. EPO ditingkatkan lagi sebanyak 50%.
- Apabila Hemoglobin naik $> 2,5$ g/dL atau hematokrit naik menjadi 8% dalam waktu 4 minggu. Dosis harus diturunkan sebanyak 25% (Tanto et al., 2014)

Suplemen zat besi sebagai pengisi ulang cadangan besi yang habis akibat kebutuhan zat besi meningkat dan kehilangan darah secara terus-menerus. Pemberian epoietin alfa dosis awal 50 - 100 unit/kg 3x seminggu. Hb tidak meningkat 6 - 8 minggu, dosis di tingkatkan 150 unit/kg 3x seminggu. Anemia defisiensi asam folat di terapi dengan asam folat 1 mg selama 4 bulan. Saat di terapi pasien mengalami malabsorpsi, dosis di tingkatkan dari 1 mg menjadi 5 mg (Dipiro et al., 2015).

Pemberian terapi suplemen vitamin B12 oral pada pasien dengan anemia defisiensi vitamin B12 kelihatannya sama efektifnya dengan parenteral. Dosis pada cobalamin oral dimulai pada dosis 1 - 2 mg sehari dalam waktu 1 - 2 minggu, diikuti dengan 1 mg tiap harinya.

Terapi besi dengan rute parenteral berfungsi untuk meningkatkan respon terhadap terapi EPO dan juga bisa menyesuaikan dosis sesuai dengan target yang akan dicapai. Terapi besi rute oral dengan garam besi ferro yang tidak berlapis enterik dan sustained release, dianjurkan dosis harian 200 mg. Selain dari pada itu, pemberian zat besi secara rute IV tidak bisa berkolerasi dengan efek farmakodinamik disebabkan dari profil farmakokinetiknya yang berbeda. Sehingga, menyebabkan efek samping seperti : hipotensi, sakit kepala, pusing, reaksi alergi, nyeri punggung bawah, dispnea, radang sendi dan artralgia. Efek samping paling umum dari eritropoietin (EPO) yaitu : hipertensi (Dipiro et al., 2015).

2. Terapi Non Farmakologi *Chronic Kidney Disease* (CKD)

a. Hemodialisis

Salah satu terapi paling banyak dilakukan agar mengurangi atau mencegah organ ginjal semakin tambah parah dengan alat dialiser darah di keluarkan dari tubuh. Selanjutnya, di saring dalam sebuah mesin di luar tubuh lalu di masukkan kembali ke dalam tubuh. Banyaknya pasien melakukan terapi hemodialisis tergantung tingkat keparahan dari kondisi ginjal masing-masing pasien yang sudah tidak bekerja dengan baik lagi (Said et al., 2020). Terapi

hemodialisa dilakukan biasanya untuk pasien yang sudah mengalami gagal ginjal stage 5, yang merupakan tahapan terakhir dari penyakit ginjal kronis. Pada tahapan ini ginjal sudah tidak mampu menjalani fungsinya dengan baik, yaitu untuk menyaring dan membuang limbah serta cairan yang berlebih dari dalam darah. Terapi hemodialisis 12 – 15 jam untuk dialisa tiap minggunya atau paling sedikit 3 – 4 jam per kali terapi. Terapi hemodialisis dilakukan terus menerus sepanjang hidup. Komplikasi hemodialisa : perasaan ketidaknyamanan, meningkatkan stress dan mempengaruhi kualitas hidup pasien (Sumantrie, 2018).

b. Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis (CAPD)

Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis (CAPD) adalah salah 1 bentuk dialisis peritoneal, dimana bentuk dialisisnya menggunakan membran peritoneum bersifat semi permeabel sebagai membran dialisis, prinsip dasar yaitu proses ultrafiltrasi antara cairan dialisis yang masuk ke dalam rongga peritoneum dengan plasma dalam darah. Dilakukannya CAPD 3-5 kali/hari, setiap kali cairan dialisis dalam kavum peritoneum (dwell-time) > 4 jam. Umumnya, dwell-time waktu siang 4-6 jam, sedangkan waktu malam 8 jam (Jamila dan Herlina, 2019).

Kedua dialisis ini adalah terapi yang dijalani seumur hidup. Beberapa penelitian sebelumnya menjelaskan bahwa kedua terapi dialisis ini mempunyai kesamaan. Kelebihan HD : mampu menyaring, membuang zat sisa hasil metabolisme dan mengembalikan keseimbangan cairan dan elektrolit secara adekuat dalam waktu yang cukup cepat. Akan tetapi, kekurangannya biaya cukup mahal dan terapi HD cenderung memberikan efek terapi yang lebih banyak. Kelebihan terapi CAPD dibandingkan terapi HD : pembuangan cairan dan racun lebih stabil walaupun prosesnya tidak secepat terapi HD, pembuangan produk sisa dan cairan secara kontinuu, sehingga kestabilan hemodinamik lebih baik, dan pantangan diet lebih sedikit. Akan tetapi, tingkat kegagalan yang berkaitan dengan aspek teknis sering kali lebih tinggi pada terapi CAPD sehingga mengharuskan inisiasi hemodialisis. Umumnya kegagalan CAPD disebabkan karena

peritonitis 23 (radang pada peritoneum). Akan tetapi, hal ini jarang terjadi bila dilakukan prosedur yang baik (Jamila dan Herlina, 2019).

c. **Transplantasi Ginjal**

Pada stadium 5 atau akhir ($GFR < 15 \text{ ml/menit/1,73 m}^2$) (Suwitra, 2014). Berfungsi meningkatkan kualitas hidup pasien gagal ginjal, menurunkan angka kesakitan dan kematian akibat penyakit kardiovaskuler akibat membaiknya fungsi endotel (Armelia dkk., 2017). Persiapan transplantasi ginjal : pemeriksaan fisik, laboratorium, penunjang (misal : fungsi dan anatomi ginjal serta saluran kemih) (Pardede dkk., 2019).

2.3 Tinjauan Anemia pada *Chronic Kidney Disease*

2.3.1 Definisi Anemia pada *Chronic Kidney Disease* (CKD)

The National Kidney Foundation's Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiative (KDOQI) mengatakan jika $Hb < 11,0 \text{ gr/dL}$ dan $Ht < 33 \%$ pada wanita premonopause dan pasien prepubertas, dan $Ht < 37 \%$ pada laki-laki dewasa dan wanita postmenopause. Sedangkan, menurut Pernefri tahun 2011, mengatakan anemia pada CKD jika $Hb \leq 10 \text{ gr/dL}$ dan $Ht \leq 30 \%$ (Lubis A, 2016). Hb mempunyai 2 fungsi pengangkutan penting dalam tubuh manusia, yaitu untuk pengangkutan oksigen ke jaringan dan pengangkutan karbondioksida dan proton dari jaringan perifer ke organ respirasi (Gunadi dkk., 2016).

Anemia adalah salah satu komplikasi pada CKD yang ada kaitannya dengan perkembangan CKD, kualitas hidup buruk, peningkatan morbiditas dan mortalitas. Mekanisme anemia pada CKD bersifat multifaktorial : defisiensi eritropoietin akibat berkurangnya massa ginjal, defisiensi zat besi dan nutrisi, berbagai mediator proinflamasi yang biasanya meningkat pada CKD serta mempengaruhi eritropoiesis CKD (Ryu et al., 2017).

2.3.2 Epidemiologi Anemia pada *Kidney Chronic Disease* (CKD)

National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) Amerika Serikat menunjukkan prevalensi anemia meningkat secara progresif karena nilai Laju Filtrasi Glomerul ($GFR < 60 \text{ ml/menit/1,73 m}^2$). Prevalensi anemia sebesar 15,4 % (stadium 1-

5 pada CKD) dibandingkan 7,5 % dari populasi non-CKD. Laporan di Cina sebesar 51,5 % pasien CKD stadium 1-5 mengalami anemia. Data mengenai prevalensi anemia pasien CKD di Korea. Kwon et al, melaporkan 24 sebanyak 37,4 % di antara 190 pasien nondialisis CKD pada stadium 1-5 kadar Hb < 10 g /dL (Ryu et al., 2017).

Prevalensi anemia meningkat saat fungsi ginjal menurun. Diperkirakan 90 % pasien nilai laju filtrasi glomerulus (GFR) < 25-30 ml/menit terjadi anemia. Berdasarkan > 15.000 peserta dalam survei Pemeriksaan Kesehatan dan Gizi Nasional (NHANES), prevalensi anemia Hb < 12 g/dL (laki-laki) dan < 11 g/dL (wanita) meningkat dari 1 % perkiraan pada nilai GFR (eGFR) 60 ml/menit sampai 9 % pada eGFR 30 ml/menit menjadi 33-67 % pada eGFR 15 ml/menit. Data NHANES menunjukkan prevalensi anemia > pada orang Afrika-Amerika dengan CKD dibandingkan kelompok ras dan etnis lainnya (Kutuby et al., 2015).

2.3.3 Etiologi Anemia pada *Chronic Kidney Disease* (CKD)

Anemia pada pasien CKD terutama disebabkan karena menurunnya produksi eritropoietin (EPO). Faktor lain : memendeknya umur sel darah merah, inhibisi sumsum tulang dan yang paling sering defisiensi zat besi dan folat. Anemia yang terjadi pada pasien CKD bisa menyebabkan menurunnya kualitas hidup pasien dan meningkatkan terjadinya morbiditas dan mortalitas (Ismatullah, 2015).

Kategori etiologi anemia terdapat 3 kelompok : penurunan produksi sel darah merah, peningkatan kerusakan RBC (Red Blood Cell), dan kehilangan darah. Anemia pada penyakit kronis dan anemia pada CKD keduanya termasuk dalam kategori penurunan produksi RBC (Lerma, 2017).

2.3.4 Patofisiologi Anemia pada *Chronic Kidney Disease* (CKD)

Patogenesis pada *Chronic Kidney Disease* (CKD) dengan anemia diakibatkan oleh kondisi peradangan kronis dari tubuh karena faktor disfungsi ginjal pasien. Faktor-faktor yang menyebabkan terjadinya anemia salah satunya termasuk defisiensi eritropoietin (EPO), defisiensi besi, kehilangan darah, dan rentang hidup sel darah pendek yang lebih pendek. Penyakit ginjal kronis merupakan salah satu penyebab terjadinya pelepasan sitokin proinflamasi (Kutuby et al., 2015). Sebagian anemia dari penyakit ginjal kronis di akibatkan oleh ketidakmampuan tubuh untuk memproduksi eritropoietin,

sehingga nantinya sintesis hemoglobin mengalami penurunan. Eritropoietin diperlukan untuk produksi eritrositosis terutama di tubulus proksimal nefron. Karena fungsi ginjal menurun, sehingga kemampuan untuk menghasilkan eritropoietin juga menurun. Aktivitas eritropoietin pada sebagian pasien dipulihkan setelah mendapatkan terapi transplantasi ginjal (Kutuby et al., 2015). Terdapat kerugian fungsional zat besi yang terkait dengan anemia pada penyakit ginjal kronis. Pasien yang menjalani hemodialisis bisa kehilangan 3 - 5 g zat besi / tahun, yang 10 - 20 kali lebih tinggi daripada pasien tanpa disfungsi ginjal. Diperkirakan besi dapat terserap ke dalam tubuh, dan simpanannya tidak tersedia untuk digunakan dalam produksi hemoglobin. Ini bersamaan dengan terjadinya penurunan kadar eritropoietin yang menyebabkan terjadinya anemia (Kutuby et al., 2015).

2.3.5 Data Lab dan Data Penunjang Anemia pada *Chronic Kidney Disease* (CKD)

Data Laboratorium berfungsi untuk mengetahui faktor-faktor apa saja yang dapat mempengaruhi anemia yang terjadi pada pasien *Chronic Kidney Disease* yang terkait dengan sumsum tulang meliputi : hemoglobin, jumlah retikulosit, ferritin, saturasi transferin, nitrogen urea darah (BUN), kreatinin, pembersihan kreatinin, hormon paratiroid utuh, kalsium, fosfat, albumin, dan alkali fosfat, TIBC (Amnuay et al., 2019). Total Iron Binding Capacity (TIBC) atau daya ikat besi total merupakan gambaran kapasitas daya ikat transferin dalam mengikat besi serum. Hal ini merefleksikan kadar tranferin secara tidak langsung. Pada kondisi konsentrasi besi serum rendah, kadar TIBC akan meningkat dan menurun pada kondisi konsentrasi besi serum yang tinggi. Kadar normal TIBC adalah 250-400 µg/dL (Longo et.al., 2018).

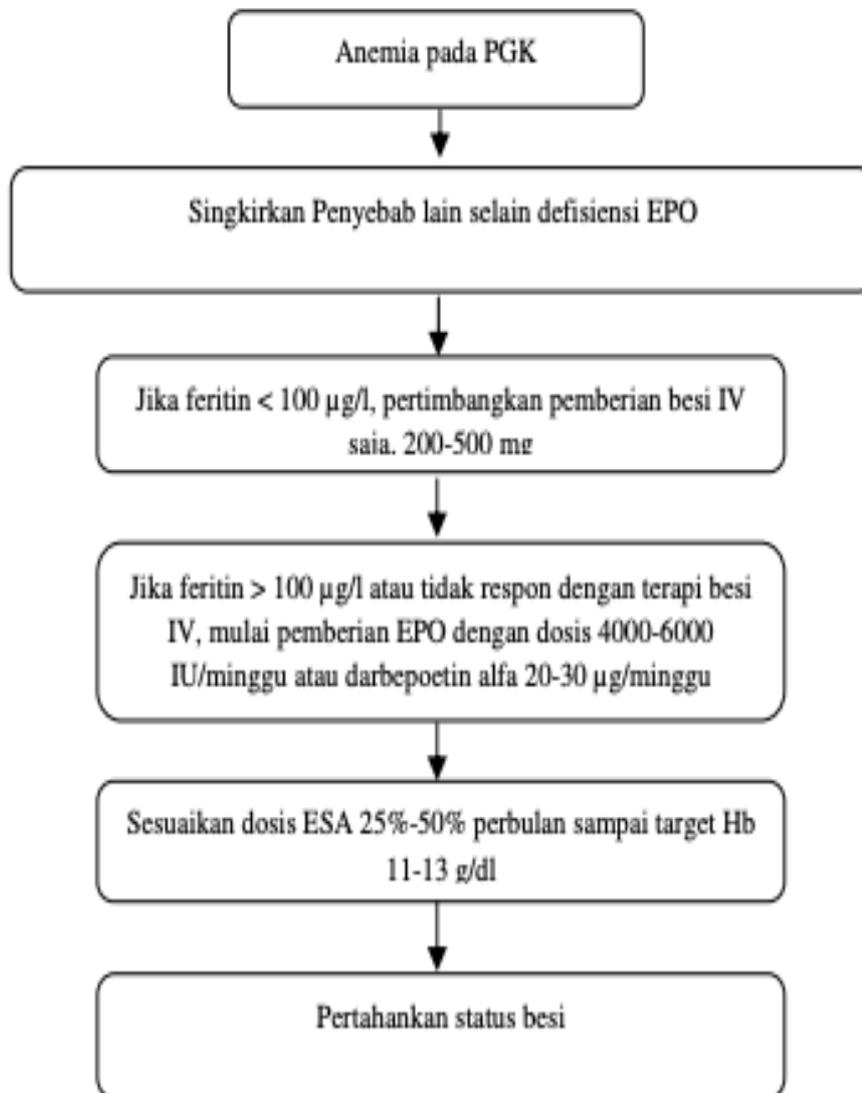
Tabel 2.1 Data Lab dan Data Penunjang Anemia pada CKD

| Pemeriksaan Laboratorium – Hematologi (Darah Rutin) | | |
|--|---------------------|---------------------|
| Jenis Pemeriksaan | Satuan | Nilai Normal |
| Hemoglobin | g/d.....L | 11.0 – 14.7 |
| Hematokrit | % | 35.2 – 46 |
| Eritrosit | 10 ⁶ /µL | 3.72 – 5.06 |
| Leukosit | 10 ³ /µL | 3.17 – 8.40 |
| Trombosit | 10 ³ /µL | 167 – 390 |

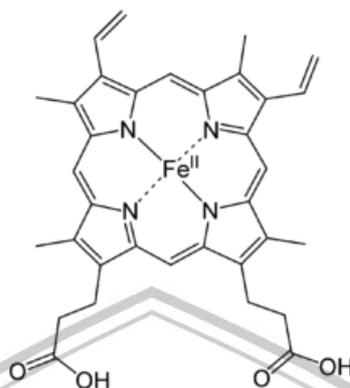
| MCV | % | 87.1 – 102.4 |
|--|---------------|----------------------|
| MCH | Pg | 26.8 – 32.4 |
| MCHC | % | 29.6 – 32.5 |
| Pemeriksaan Laboratorium – Fungsi Hati | | |
| Jenis Pemeriksaan | Satuan | Nilai Normal |
| SGOT (AST) | U/L | < 31 |
| SGPT (ALT) | U/L | < 31 |
| Albumin | g/dL | 3.5 – 5.2 |
| Pemeriksaan Laboratorium – Diabetes | | |
| Jenis Pemeriksaan | Satuan | Nilai Normal |
| Glukosa Darah Sewaktu | mg/dL | < 140 |
| Glukosa Puasa | mg/dL | 70 – 105 |
| Glukosa 2 jam PP | mg/dL | < 140 |
| Pemeriksaan Laboratorium Elektrolit | | |
| Jenis Pemeriksaan | Satuan | Nilai Rujukan |
| Natrium (Na) | mEq/L | 135 – 150 |
| Kalium (K) | mEq/L | 3.6 – 5.5 |
| Klorida (Cl) | mEq/L | 94 – 111 |
| Pemeriksaan Laboratorium – Profil Lemak | | |
| Jenis Pemeriksaan | Satuan | Nilai Rujukan |
| Kolesterol LDL | mg/dL | <= 130 |
| Kolesterol HDL | mg/dL | >= 35 |
| Kolesterol Total | mg/dL | <= 200 |
| Trigliserida | mg/dL | < 200 |

2.3.6 Terapi Anemia pada *Chronic Kidney Disease* (CKD)

Berikut algoritma penatalaksanaan anemia khususnya pemberian ESA pada CKD.9 Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2013 merekomendasikan pada pasien anemia yang tidak dalam terapi ESA, pemeriksaan Hb dilakukan bila ada indikasi klinik atau minimal setiap 3 bulan pada pasien dengan CKD stadium 3-5-non dialisis (CKD3-5-ND) dan minimal setiap bulan pada CKD stadium 5 yang menjalani hemodialisis (CKD 5-HD)



1. Zat Besi



Gambar 2.5 Struktur Fe (Mazzarella, Merlino, Balasco, Balsamo, & Vergara, 2018)

a. Unsur Kimia

Besi membentuk inti dari cincin besi-porphirin heme, apabila bergabung dengan rantai globin yang tepat akan membentuk hemoglobin. Hemoglobin merupakan suatu protein yang strukturnya membentuk ikatan reversibel dengan oksigen, yang memberikan mekanisme penting untuk transpor oksigen dari paru-paru ke jaringan lain. Besi terdapat pada protein penting lainnya seperti : mioglobin, sitokrom dll. Namun, paling banyak di hemoglobin, maka dari itu anemia merupakan gambaran klinik paling menonjol dari kekurangan besi (Katzung et al., 2012).

b. Indikasi

Untuk mengatasi anemia defisiensi besi, mencegah dan mengurangi kebutuhan transfusi darah, meningkatkan kadar Hb, memperbaiki gejala anemia (Gvili et al., 2019).

c. Farmakokinetik

- Absorpsi

Besi pada keadaan normal diabsorpsi di duodenum dan jejunum proksimal, meskipun usus kecil yang berada pada bagian distal bisa mengabsorpsi besi pada saat diperlukan. Pada individu yang normal zat besi yang di absorpsi sekitar 5 – 10 %. Absorpsi besi di tingkatkan ketika

respon terhadap persediaan besi sedikit ataupun kebutuhan besi meningkat (Katzung et al., 2012).

- Distribusi

Besi yang diangkut di plasma berikatan dengan transferin, B-globin khusus untuk mengikat ion feri. Besi di angkut dari sel mukosa intestinal atau tempat untuk penyimpanan di hati atau limpa untuk pembentukan sel darah merah yang terletak di sumsum tulang (Katzung et al., 2012).

- Ekskresi

Sejumlah kecil besi hilang bersama-sama dengan lepasnya sel mukosa intestinal ke dalam feses dan sejumlah kecil diekskresi di dalam empedu, urin dan keringat. Kehilangan secara normal tiap harinya 0,5 - 1 mg. Sedangkan, pada wanita yang menstruasi 1 - 2 mg (Katzung et al., 2012).

d. Kontra indikasi

Anemia hemolitik, hemokromatosis, hemosiderosis dan hipersensitivitas terhadap iron (BNF, 2016).

e. Efek samping

Efek samping terapi zat besi oral : gastrointestinal, kepatuhan pasien rendah dan efikasi rendah (Locatelli et al., 2016). Terapi zat besi IV tidak dapat berkolerasi dengan efek farmakodinamik karena profil farmakokinetiknya berbeda, sehingga menimbulkan efek samping : alergi, hipotensi, pusing, sakit kepala, nyeri punggung bawah dan radang sendi (Dipiro et al., 2015).

f. Sediaan dan Dosis

Sediaan Oral

a. Ferrous Gluconat

- Indikasi : Anemia defisiensi (Profilaksis)
- Rute : Melalui oral (Tablet oral)
- Dosis Tablet : Anak umur 6 - 11 tahun, dosis : 300 - 900 mg/hari sebelum makan. Anak umur 12 – 17 tahun, dosis 600 mg/hari sebelum makan.

Untuk Treatment Anemia Defisiensi Besi

- Rute : Oral (Tablet Oral)

- Dosis tablet : Anak umur 6 - 11 tahun, dosis 1,2 - 1,8 g/harinya (dosis terbagi) sebelum makan (BNF, 2016).

b. Ferrous Fumarat

- Indikasi : Anemia defisiensi (Profilaksis)
- Rute : Oral (Tablet oral)
- Dosis Tablet : Anak umur 12 - 17 tahun, dosis 210 mg 1 - 2 x 1. Dosis dewasa 210 mg 1 - 2 x 1
- Dosis Sirup : Anak umur 12 - 17 tahun, dosis 140 mg 2 x 1

Untuk Treatment Anemia Defisiensi Besi

- Rute : Oral (Tablet oral)
- Dosis Tablet : Anak umur 12 - 17 tahun, dosis 210 mg 2 - 3 x 1, dosis dewasa 210 mg 2 - 3 x sehari
- Dosis Sirup : Anak umur 12 - 17 tahun, dosis dewasa 280 mg 2 x 1 (BNF, 2016).

c. Ferrous Sulfate

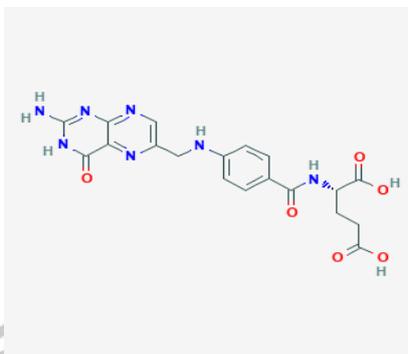
- Indikasi : Anemia defisiensi (Profilaksis).
- Efek Samping : Sembelit, perut tidak nyaman, mual (Begum et al., 2019).
- Rute : Oral (Tablet oral).
- Dosis Tablet : Anak umur 6 - 17 tahun, dosis 200 mg 2 - 3 x sehari.

Untuk treatment anemia defisiensi besi

- Rute : Oral (Tablet oral).
- Dosis : 200 mg 2 - 3 x sehari (BNF, 2016).

2. Asam Folat

a. Struktur kimia



Gambar 2.6 Struktur Asam Folat (Drugbank)

b. Indikasi :

Asam folat bekerja menstimulasi produksi sel darah merah, sel darah putih, dan platelet (Sukandar et al. 2013). Pemberian asam folat ditujukan pada pasien gagal ginjal kronis yang menjalani terapi hemodialisis. Hal ini karena pada hemodialisis terjadi kehilangan asam folat sehingga membutuhkan suplemen asam folat (Pranawa, 2012).

c. Farmakokinetik

- Absorpsi:

Diserap dengan cepat oleh saluran cerna, terutama dari bagian proksimal usus halus.

Bioavailabilitas: Sekitar 100% (suplemen asam folat); 50% (folat makanan). Waktu untuk mencapai konsentrasi plasma puncak: 1 jam.

- Distribusi: Didistribusikan secara luas ke jaringan tubuh dan disimpan terutama di hati. Terkonsentrasi secara aktif di CSF dan memasuki ASI. Pengikatan protein plasma: 70%, pada albumin.

- Metabolisme: Dimetabolisme di hati dan plasma di mana asam folat diubah menjadi metabolit aktif, 5-metiltetrahydrofolat (5MTHF); mengalami sirkulasi enterohepatic (MIMS, 2020)
- Ekskresi: Melalui urin.

d. Kontraindikasi

Defisiensi cobalamin yang tidak diobati (termasuk pada pasien anemia pernisiiosa yang tidak diobati atau sebab lain misalnya vegetarian), penyakit ganas (MIMS, 2022)

e. Efek samping

Gangguan gastrointestinal: Perut kembung, mual, rasa pahit atau tidak enak.

Gangguan sistem imun: Bisa terjadi reaksi alergi (misalnya ruam, pruritus, eritema, urtikaria, dyspnoea, syok); sensitisasi alergi.

Gangguan metabolisme dan nutrisi: Bisa terjadi anoreksia.

f. Sediaan dan dosis

Oral

Profilaksis pada keadaan hemolitik kronis

Dewasa: 5 mg setiap 1-7 hari tergantung penyakit yang mendasarinya.

Oral

Anemia megaloblastik defisiensi folat

Dewasa: 5 mg setiap hari hingga 4 bulan; dapat ditingkatkan menjadi 15 mg setiap hari dalam keadaan malabsorpsi. Dosis pemeliharaan: 5 mg setiap 1-7 hari. Alternatifnya, hingga 1 mg setiap hari; dosis yang lebih tinggi dapat diberikan pada kasus yang resisten.

Anak: >1 tahun Sama dengan dosis dewasa.

Oral

Profilaksis cacat tabung saraf pada kehamilan

Dewasa: Pada wanita dengan riwayat positif cacat tabung saraf (NTD): 5 mg setiap hari dimulai sebelum kehamilan dan

dilanjutkan hingga trimester pertama. Pada wanita yang tidak memiliki riwayat NTD pada janin sebelumnya dan tidak ada faktor predisposisi lainnya: 0,4 mg setiap hari hingga 10-12 minggu setelah periode menstruasi terakhir.

Parenteral

Anemia megaloblastik defisiensi folat

Dewasa: Dalam kasus yang parah atau jika penyerapan gastrointestinal terganggu: Hingga 1 mg setiap hari melalui injeksi IM, IV, atau SC. Pemeliharaan: 0,4 mg setiap hari.

Anak-anak: Hingga 1 mg setiap hari melalui suntikan IM, IV, atau SC. Pemeliharaan: Bayi 0,1 mg setiap hari; <4 tahun Hingga 0,3 mg setiap hari; ≥ 4 tahun 0,4 mg setiap hari (MIMS, 2022).

3. Transfusi PRC

PRC adalah sel darah merah pekat berisi eritrosit, trombosit, leukosit dan sedikit plasma. PRC didapatkan dengan memisahkan sel darah merah dari plasma, sehingga didapatkan sel darah merah dengan nilai hematokrit tinggi (69-70%). Dalam satu kantong PRC standar diperkirakan volume PRC sekitar 150-300 mL, dengan massa sel darah merah mendekati 100-200 mL. PRC tidak cocok diberikan pada pasien yang mengalami trombositopenia, karena tidak memiliki kandungan trombosit. Meskipun begitu, PRC punya efektivitas oksigenasi setara dengan sediaan darah lengkap.

a. Indikasi

PRC diberikan kepada pasien yang mengalami anemia dengan defisiensi hanya pada sel darah merah saja, contohnya pada pasien dengan anemia pada gagal ginjal. Dosis pemberian PRC ditentukan dari klinis pasien, bukan dari nilai Hb atau hematokrit semata. PRC memiliki fungsi sebagai pembawa oksigen (seperti eritrosit), sehingga pada pasien gagal ginjal yang mengalami anemia dapat ditingkatkan oksigenasi jaringan tanpa harus membebani tubuh dengan beban volume yang berlebih. Namun, meskipun begitu perlu diingat bahwa pemberian PRC dalam jumlah banyak dalam waktu singkat dapat pula menyebabkan sindroma hypervolemia (WHO, 2020).

b. Dosis

Menurut WHO (2020) pada orang dewasa, 1 unit PRC dapat meningkatkan Hb sekitar 1 g/dL. Atau kalau digunakan hematokrit sebagai indikator, kira-kira dapat meningkatkan 3-4%/kantong PRC. Namun, hitungan yang lebih teliti perlu diperhatikan saat mentransfusi pasien anak (contohnya pasien thalasemia). Untuk mencegah hipervolemia pada pasien anak dapat digunakan rumus berikut

$$(\text{Hb target} - \text{Hb saat ini}) \times \text{BB} \times 4$$

Misalnya pada pasien thalasemia target Hb 11, Hb saat ini 7.5 dan berat badan 10 kg Maka dosis pemberian PRC menjadi $(11-7.5) \times 10 \times 4 = 140 \text{ mL}$. Guideline dari WHO yang menyarankan transfusion rate pada anak 5 mL/kgBB/jam. Jadi pada anak dengan berat badan 10 kg maksimal diberikan 50 mL/jam. Sisa volume yang belum diberikan, dapat diberikan keesokan harinya.

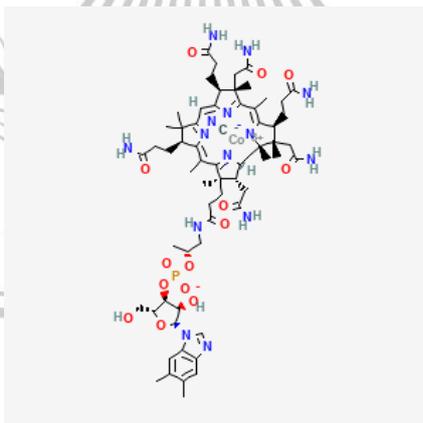
Hari I => 50 mL PRC

Hari II => 50 mL PRC

Hari III => 40 mL PRC

4. Vitamin B12

a. Struktur Kimia:



Gambar 2.7 Struktur Vitamin B12 (Pubchem)

Vitamin B12 (sianokobalamin) merupakan satu-satunya kelompok senyawa alam yang mengandung unsur Co dengan struktur yang mirip derivat porfirin alam lain.

Molekulnya terdiri atas bagian-bagian cincin porfirin dengan satu atom Co, basa dimetilbenzimidazol, ribosa dan asam fosfat. Umumnya senyawa dalam kelompok ini dinamakan kobalamin; penambahan gugus-CN pada kobalamin menghasilkan sianokobalamin, sedangkan penambahan gugus-OH menghasilkan zat yang dinamakan hidroskobalamin (Murray et al., 2006).

b. Indikasi

Vitamin B12 penting untuk pertumbuhan, reproduksi sel, hematopoiesis, serta sintesis nucleoprotein dan mielin. Peran vitamin B12 dalam pembentukan sel darah merah adalah melalui aktivasi koenzim asam folat. Agar dapat berefek, asam folat berubah menjadi bentuk aktifnya yaitu tetrahidrofolat. Dalam proses inilah vitamin B12 dibutuhkan (Sukandar et al. 2013).

c. Farmakokinetik

Sianokobalamin diabsorpsi baik dan cepat setelah pemberian IM dan SK. Kadar dalam plasma mencapai puncak dalam waktu 1 jam setelah suntikan IM. Hidroskobalamin dan koenzim B12 lebih lambat diabsorpsi, agaknya karena ikatannya yang lebih kuat dibanding protein. Absorpsi per oral berlangsung lambat di ileum. Kadar puncak dicapai 8-12 jam setelah pemberian 3 µg. Absorpsi ini berlangsung dengan dua mekanisme, yaitu dengan perantara Faktor Intrinsik Castle (FIC) dan absorpsi secara langsung. Baik sianokobalamin maupun hidrosko-kobalamin dalam jaringan dan darah terikat oleh protein. Seperti halnya koenzim B12, ikatan dengan hidroskobalamin lebih kuat sehingga sukar diekskresi melalui urin. Di dalam hati kedua kobalamin tersebut akan diubah menjadi koenzim B12. Pengurangan jumlah kobalamin dalam tubuh disebabkan ekskresi melalui saluran empedu; sebanyak 3-7 µg sehari harus direabsorpsi dengan perantara FIC. Ekskresi bersama urin hanya terjadi pada bentuk yang tidak terikat protein. Sebesar 80-95% vitamin B12 akan diretensi dalam tubuh bila diberikan dalam dosis sampai 50 µg; dengan dosis yang lebih besar, jumlah yang diekskresi akan lebih banyak. Jadi apabila kapasitas ikatan protein dari hati, jaringan dan darah telah jenuh, vitamin B12 bebas akan dikeluarkan bersama urin sehingga tidak ada gunanya memberikan vitamin B12 dalam jumlah yang terlalu besar (FK UI, 2015).

d. Kontraindikasi

Hipersensitivitas terhadap vitamin B12, kobal, komponen-komponen produk (Sukandar, 2013).

e. Efek samping

Tidak ada efek samping yang dikaitkan dengan konsumsi vitamin B12 dengan dosis tinggi baik dalam bentuk makanan maupun suplemen (National Academic Sciences, 2018).

f. Sediaan dan dosis

Vitamin B12 tersedia dalam bentuk tablet 25 µg, 50 µg, 100 µg, dan 1000 µg. Tersedia dalam bentuk tablet multivitamin dengan dosis 200 µg.

2.4 Tinjauan Obat

2.4.1 Struktur Obat

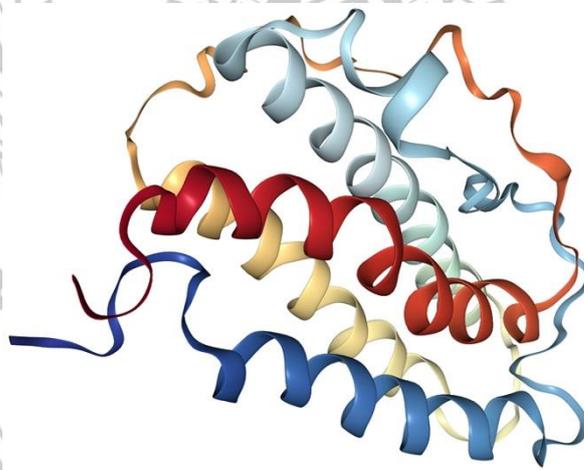
Eritropoietin merupakan glikoprotein 34.000 Dalton, yang terdiri dari 60% protein dan 40% karbohidrat yang mempengaruhi eritropoiesis sel darah merah. Human gen EPO merupakan singleCopy-gen, yang terletak pada kromosom 7 yang terdiri dari 5 ekson dan 4 intron, 165 asam amino peptide (Marti HH, 2014). EPO memiliki berat molekul glikoprotein 30.000, deglikosilat EPO 18.000 terdiri dari 2 buah rantai disulfida, 4 a-helical bundle, dengan proporsi karbohidrat berupa fruktosa, galaktosa, manosa, N-asetilgalaktosamin, asam N-asetilneuraminik, 3 N linked, 1 O-linked glykosilasi.6 EPO akan merangsang pembelahan dan diferensiasi progenitor eritroid pada sumsum tulang belakang. EPO masuk ke sirkulasi, kemudian di sumsum tulang mengatur produksi sel darah, dan mencegah apoptosis dari sel progenitor eritroid (Dicicayglioglu M, 2015).

Eritropoietin (EPO) merupakan regulator humoral eritropoesis yang lineage specific. Produksi eritropoietin dalam tubuh bergantung pada tekanan oksigen jaringan dan dimodulasi oleh suatu mekanisme umpan balik positif maupun negatif. Pada tekanan oksigen yang rendah, produksi meningkat yang akan menimbulkan peningkatan produksi eritrosit di sumsum tulang. Peningkatan suplai oksigen menuju jaringan akan menyebabkan penurunan produksi EPO (Nirula R, 2014). Sedikit penurunan produksi EPO akan menimbulkan anemia. Satu contoh yang klasik dari anemia ini adalah anemia pada gagal ginjal terminal. Penggunaan recombinant human EPO (rHuEPO) pada

keadaan ini telah dikenal secara luas dan memiliki dampak dramatik pada peningkatan kualitas hidup penderita penyakit ginjal. Dengan meluasnya penggunaan EPO pada berbagai kondisi klinik dan dimulainya pendekatan terapi yang baru dengan EPO, diperlukan suatu pemahaman tentang fisiologi dan patofisiologi hormon ini (Marti HH, 2015).

Sel yang mengandung EPO mRNA terletak di peritubular (interstisial dan endotelial) pada ginjal yang anemik, dengan menggunakan teknik yang sama juga melaporkan tingginya kadar EPO mRNA di sel peritubular (interstisial) ginjal yang mengalami hipoksia. EPO mRNA di sel tubulus dengan menggunakan RT-PCR (Reverse Transcriptase - Polymerase Chain Reaction) pada microdissected isolated nephron segment (yang terdiri dari bagian ascending loop of Henle di medula, bagian proksimal loop of Henle, bagian ascending loop of Henle di korteks, bagian medula dan korteks ductus colligentes) (Rabie T, 2013).

2.4.2 Struktur Eritropoietin



Gambar 2.8 Struktur Eritropoietin (Drugbank)

2.4.3 Farmakokinetik EPO

Farmakokinetik EPO diukur berdasarkan konsentrasi serum dengan radioimmunoassay atau enzym-linked immunoassay, EPO endogen tidak berbeda dengan EPO eksogen karena struktur protein yang sama (Menon G, 2015). Pemberian EPO dapat melalui intravena, intraperitoneal atau subkutan. Gambaran farmakokinetik pemberian

suntikan EPO intravena dan subkutan sangat berbeda. Pada pemberian suntikan intravena, kadar dalam plasma meningkat dengan cepat, dan akan mencapai kadar puncak tertinggi serta secara cepat pula kadar dalam plasma akan menurun dalam waktu 6–9 jam. Pada pemberian secara subkutan, kadar dalam plasma akan meningkat dalam waktu 12–24 jam pertama, kemudian menurun sampai kadar puncak terendah, tetapi menurun sangat lambat dalam beberapa hari. Akibatnya kadar epoetin alfa dapat tetap di atas kadar normal untuk lebih dari 100 jam setelah pemberian suntikan subkutan tunggal. Namun pemberian intraperitoneal hampir mendekati subkutan walaupun pemberian pada manusia tidak lazim. Bioavailabilitas relatif (dihitung sebagai daerah di bawah konsentrasi dan kurva waktu = AUC) setelah suntikan subkutan pada umumnya lebih kecil 10–40% bila dibandingkan dengan suntikan intravena pada dosis yang sama. Namun, intraperitoneal 2,9–14% lebih rendah bila dibandingkan subkutan (Sofia P, 2015). Pemberian dosis tunggal EPO dievaluasi farmakokinetik EPO pada delapan penderita dialisis setelah pemberian dosis tunggal intravena dan subkutan dengan dosis 40 IU/kg dengan jarak 7 hari. Kemudian, seluruh penderita mendapat 40 IU/kg subkutan 3 kali dalam seminggu selama 6 minggu.

Parameter farmakokinetik setelah pemberian dosis tunggal EPO intravena dan subkutan dipantau (digunakan nilai rata-rata); konsentrasi maksimal (C_{max}); 416,7 U/L dan 39,5 U/L ($p < 0,02$); AUC; 3.049 Uh/L dan 1.22 Uh/L ($p = NS$); F: 100% dan 38,7%. Sedangkan waktu klirens pemberian secara intravena EPO 8,1–8,6 mL/jam/kg. Secara statistik, tidak ada perbedaan bermakna dalam nilai parameter farmakokinetik bila dibandingkan antara pemberian secara EPO dosis tunggal dan ganda (Sofia P, 2015).

Meskipun bioavailabilitas antara dua rute pemberian sangat berbeda, responsnya sama. Alasannya adalah kemungkinan terdapat sejumlah reseptor yang terbatas pada permukaan unit koloni eritroid yang secara cepat akan tersaturasi pada pemberian intravena. Kadar puncak tertinggi tampak setelah pemberian intravena sebagai akibat penggunaan EPO yang inadkuat dan selanjutnya diekskresikan tanpa menghasilkan efek biologikal yang penuh. Sebaliknya, kadar puncak terendah dan bioavailabilitas pada pemberian subkutan lebih fisiologis (Sofia P, 2015). Disamping itu, mungkin digunakan sebagian besar sel-sel. Karena waktu paruh epoetin alfa yang panjang bila disuntikan secara subkutan, saturasi reseptor dipertahankan sehingga efek growth factor akan lebih

lama dan lebih kuat.7 Klirens sistemik EPO pada manusia berkisar 3,3–17 ml/menit. Kurang dari 5% dari dosis intravena tidak berubah pada urin, sedangkan eliminasi melalui urin sedikit sekali (10% dari eliminasi total/hari) (Sofia P, 2015).

2.4.4 Farmakodinamik EPO

Pada susunan saraf pusat diketahui bahwa EPO dapat meningkatkan pengeluaran dopamin. Eritropoietin diduga aman diberikan pada penderita Parkinson. Pemberian EPO dapat memperbaiki penderita ensefalomielitis karena efek dari antiinflamasi dari EPO. Bahkan, EPO berfungsi sebagai terapi pada schizoprenia hebefrenik. Pada gastrointestinal, respiratori, dan kardiovaskuler otot polos pada hewan percobaan dengan dosis 70–7.000 U/kg tidak ditemukan efek yang bermakna (Ehrenreich H, 2014). Pada air dan ekskresi elektrolit dosis EPO di atas 700 U/kg meningkatkan volume urin tikus, tetapi tidak merubah konsentrasi Na^+ dan K^+ urin. Faktor pembekuan darah berupa PT dan APTT tidak dipengaruhi dengan pemberian EPO 70–7.000 U/kg. Namun pemberian EPO meningkatkan Hb pada penderita penyakit renal. Mekanisme kerja dari eritropoietin adalah mencegah terjadinya apoptosis, atau kematian sel prekursor erythroid dan untuk memungkinkan proliferasi dan pematangan berikutnya. Apabila tubuh mengalami kekurangan oksigen atau disebut dengan hipoksia maka ginjal akan meningkatkan produksi dan pelepasan eritropoietin untuk merangsang sel induk berdiferensiasi menjadi proerythroblasts, meningkatkan laju dari mitosis, meningkatkan pelepasan retikulosit dari sumsum, dan menginduksi pembentukan hemoglobin (Macdougall, 2015).

2.4.5 Indikasi EPO

Sebagai stimulasi eritropoiesis (erythropoiesis-stimulating agent, ESA) dan sebagai pengobatan anemia akibat penyakit ginjal kronik (Masters et al., 2013). Terapi ESA diberikan ketika kadar hemoglobin pasien < 10 g/dL, Ht $< 30\%$ pada beberapa kali pemeriksaan dan penyebab lain anemia sudah disingkirkan. Syarat pemberian adalah cadangan besi adekuat : feritin serum > 100 mcg/L, saturasi transferin $> 20\%$ dan tidak ada infeksi yang berat (Medscape, 2020).

2.4.6 Sediaan EPO

Sediaan yang beredar di Indonesia yaitu Eprex (Janssen) mengandung recombinant human erythropoietin 2000 UI; 4000 UI. Hemapo (Kalbe farma) mengandung recombinant human erythropoietin alfa 3000 IU; 10.000 IU/mL. Recormon (Roche Indonesia) mengandung epoetin 2000 IU; 5000 IU/0,3 mL prefilled syringe; 10000 IU/0,6 mL prefilled syringe (ISO, 2014). Dosis eritropoietin yang dapat diberikan ialah 50-150 IU/kg secara intravena atau subkutan sebanyak tiga kali seminggu (Syarif et al., 2012). Dosis ESA disesuaikan untuk mempertahankan kadar hemoglobin target hingga tidak melebihi 10-12 g/dL. Berdasarkan data hasil uji klinis pada pasien gagal ginjal kronik, menunjukkan bahwa meningkatnya angka kematian dan penyulit kardiovaskular (Hipertensi, stroke, infark miokardium, dan memburuknya gagal jantung kongestif) pada pasien yang diberi terapi ESA dengan kadar hemoglobin sasaran 12-16 g/dL. Sehingga direkomendasikan bahwa kadar hemoglobin pasien gagal ginjal kronik yang mendapat terapi ESA tidak melebihi 12 g/dL (Masters et al., 2013).



Gambar 2.9 Sediaan EPO

2.4.7 Dosis EPO

Untuk menjaga kadar Hb pada rentang 10-12 g/dl pada dewasa atau 9,5- 11,5 g/dl pada anak usia < 2 tahun. Untuk menjaga kecepatan peningkatan Hb antara 1-2 g/dl tiap bulan. Penyesuaian ini dilakukan jika Hb > 11,5g/dl atau di bawah 10,5 g/dl (Hyslop et al., 2015).

Fase Koreksi :

Dosis awal adalah 50 IU/kg, 3 kali seminggu. Jika perlu, naikkan atau turunkan dosisnya sebanyak 25 IU/kg (3 kali seminggu) samapi kadar hemoglobin yang diinginkan antara 10 g/dl dan 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l) tercapai (hal ini harus dilakukan dengan interval minimal empat minggu)

Fase pemeliharaan :

Dosis pemeliharaan harus diberikan secara individu untuk setiap pasien gagal ginjal. Dosis total per minggu yang dianjurkan adalah antara 75 IU/kg dan 300 IU/kg. Penyesuaian dosis yang tepat harus dilakukan untuk menjaga nilai hemoglobin dalam kadr yang diinginkan antara 10 g/dl dan 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Pasien yang hemoglobin awal sangat rendah (< 6 g/dl atau <3,75 mmol/l) membutuhkan dosis pemeliharaan yang lebih tinggi daripada pasien yang anemia awalnya kurang berat (> 8 g/dl atau > 5 mmol/l) (Medscape, 2020).

2.4.8 Efek Samping Obat

Efek samping yang dilaporkan lebih sering pada pasien dewasa yang menderita gagal ginjal kronik, antara lain hipertensi (24%), nyeri kepala (16%), nyeri tulang (11%), mual (11%), edem (9%), lemah (9%) dan diare (9%). Efek samping pada anak yang menderita gagal ginjal hampir sama dengan dewasa (Killian, 2016).

Pada pasien gagal ginjal kronik yang mendapat EPO terjadi peningkatan tekanan darah arteri pada beberapa minggu sampai beberapa bulan setelah onset terapi. Umumnya peningkatan tekanan darah berkaitan dengan peningkatan hematokrit pada pasien yang mendapat EPO (Vaziri, 2020). Pada beberapa studi terbaru, didapatkan bahwa pada terapi EPO terjadi gangguan sistem vasodilator yang berperan terhadap terjadinya hipertensi. Terapi EPO juga menunjukkan rangsangan pada ekspresi gen renin dan substrat renin kedua ginjal dan jaringan vaskular. Namun beberapa studi menunjukkan bahwa pemberian EPO tidak meningkatkan aktifitas plasma renin atau konsentrasi angiotensin II pada tikus (Cazolla, 2013).

Hasil penelitian yang dilakukan oleh riki kurniawanto dkk tahun 2018 di Rumah Sakit Bhayangkara H.S. Samsoreri Mertojoso Surabaya terhadap 10 orang sampel. Persentase(%) kenaikan Hb selama penelitian, pada 6 sampel pasien yang mendapat terapi

EPO alfa (α) 2000 IU yakni 16,88%, sedangkan 4 sampel pasien yang mendapat terapi EPO alfa (α) 3000 IU yakni 12,53%, berarti terdapat kenaikan 0,16x dari Hb sebelum terapi EPO diberikan untuk EPO alfa (α) 2000IU dan 0,12x dari Hb sebelum terapi EPO diberikan untuk EPO alfa (α) 3000IU. Interval pemberian EPO alfa (α) yg di berikan adalah sebanyak 5 syringe untuk EPO alfa (α) 2000IU dan 8 syringe untuk EPO (α) 3000IU yang diberikan dalam waktu 1 bulan. Dalam pemberiannya dilakukan dalam kurun waktu seminggu 2x pemberian dan sekali pemberian sebanyak 1 syringe. Variasi dosis EPO alfa (α) yang digunakan yaitu dosis 2000IU sebanyak 6 orang pasien (60%) dan 3000IU sebanyak 4 orang pasien (40%).

Hal ini sejalan dengan Penelitian yang dilakukan oleh Evitasari et al (2017) dengan judul Perbedaan Kadar Hemoglobin Sebelum dan Sesudah Pemberian Eritropoietin Pada Pasien Penyakit Ginjal Kronis di Rumah Sakit Umum Pusat tahun 2022 Dimana hasil penelitian yang didapat adalah terdapat perbedaaan bermakna kadar Hemoglobin sebelum dan sesudah pemerian eritropoietin pada pasien gagal ginjal kronik dengan nilai $p= 0,018$.

Hasil yang dilakukan oleh wulan yuniarti menunjukkan bahwa terdapat hubungan anemia pada CKD, yang ditandai dengan penurunan hemoglobin pada pasien CKD. Prevalensi kejadian CKD menurut jenis kelamin, banyak terjadi pada laki-laki sebesar (0,3%) dari pada perempuan (0,2%). Selain itu, prevalensi usia tertinggi pada kelompok umur ≥ 75 tahun (0,6%), hal ini berkaitan dengan faktor risiko CKD. Untuk mengurangi anemia pada pasien CKD dapat diberikan terapi ESA yang bertujuan untuk mengoreksi anemia renal sampai target hemoglobin tercapai. dimulai pada kadar Hb ,10 g/dL dengan dosis ESA 2000- 5000 IU/kali hemodialisis (Yuniarti, 2021).