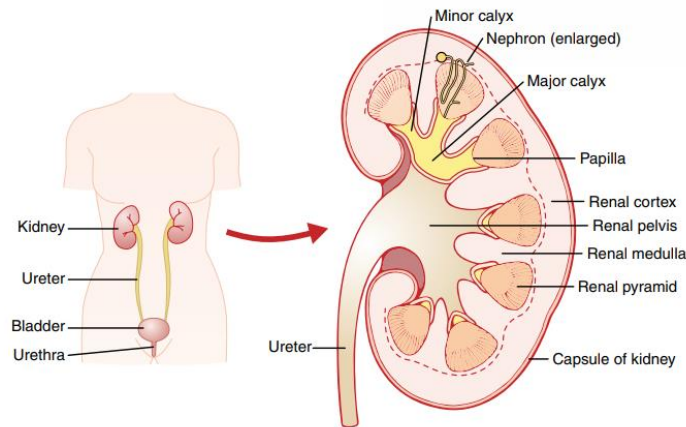


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Tentang Ginjal

2.1.1 Anatomi dan Struktur Ginjal



Gambar 2.1 Anatomi ginjal (E.Hall, 2016)

Posisi kedua ginjal terletak pada dinding belakang perut, berada di luar rongga peritoneum. Setiap ginjal manusia dewasa memiliki berat sekitar 150 g dan seukuran dengan genggam tangan. Hilum merupakan bagian medial dari setiap ginjal, daerah tersebut melewati arteri dan vena ginjal, limfatik, suplai saraf, dan ureter, yang membawa hasil ekskresi akhir dari ginjal menuju kandung kemih. Ginjal dilindungi oleh lapisan kapsul yang kuat dan berserat untuk melindungi struktur sensitive di dalamnya (E.Hall, 2016).

Ginjal yang dibelah dapat terlihat menjadi 2 bagian berupa korteks yang merupakan bagian luar dan medulla yang merupakan bagian dalam. Medula terdiri dari 8 hingga 10 massa jaringan berbentuk kerucut yang disebut piramida renal. Piramida ginjal dimulai dari batas antara korteks dan medulla dan berakhir papilla yang menonjol ke dalam ruang pelvis renalis yang berbentuk corong dari ujung atas ureter. Batas luar pelvis terbagi menjadi kaliks mayor yang membentuk kantong terbuka menurun ke bawah, dan kaliks minor yang mengumpulkan urine dari tubulus di setiap papilla. Dinding kaliks, pelvis, dan ureter mengandung elemen kontraktor yang mendorong urine menuju kandung kemih, tempat di mana urine disimpan hingga dikeluarkan melalui miksi (E.Hall, 2016).

Setiap ginjal manusia memiliki sekitar delapan ratus ribu hingga satu juta nefron, setiap satu nefron dapat membentuk urin. Pada ginjal yang mengalami kerusakan akibat penyakit atau penuaan akan terjadi penurunan yang bertahap terhadap jumlah nefron, akibat kerusakan ginjal tidak bisa membentuk nefron baru. Nefron mengalami penurunan fungsi sekitar 10% setelah usia 40 tahun. Setiap nefron memiliki kapilar glomerular yang disebut dengan glomerulus yang menampung cairan jumlah besar yang disaring dari darah. Nefron juga memiliki tubulus berukuran panjang yang berfungsi untuk menyaring cairan menjadi urine (E.Hall, 2016).

2.1.2 Fungsi Ginjal

Sebagian besar fungsi penting ginjal adalah membersihkan tubuh dari sisa metabolisme yang dicerna dan mengatur volume dan komposisi elektrolit cairan tubuh. Salah satu tugas utama ginjal adalah menyaring plasma dan mengeluarkan zat-zat dari filtrat pada tingkat yang berbeda sesuai dengan kebutuhan tubuh. Pada akhirnya, ginjal melakukan tugasnya untuk mengeluarkan zat sisa dari filtrat dengan mengeluarkannya melalui urine dan mengembalikan bahan-bahan penting kembali ke dalam aliran darah. (E.Hall, 2016).

2.2 Tinjauan Tentang *Chronic Kidney Disease* (CKD)

2.2.1 Definisi *Chronic Kidney Disease* (CKD)

Chronic Kidney Disease (CKD) didefinisikan sebagai kondisi fungsional ginjal di mana GFR menurun di bawah 60 ml/menit/1,73 selama lebih dari 3 bulan dan ditandai dengan kelainan patologis dan tanda-tanda kerusakan ginjal berdasarkan hasil laboratorium darah atau urine (KDIGO, 2014). Kelainan struktur atau fungsi ginjal yang terjadi selama tiga bulan atau lebih. Kelainan struktural dapat mencakup albuminuria lebih dari 30 mg per hari, adanya gumpalan sel darah merah atau hematuria dalam endapan urine, kelainan elektrolit dan lainnya yang disebabkan oleh gangguan tubulus. Kelainan struktural dapat ditemukan melalui histologi, pemeriksaan, atau riwayat transplantasi ginjal (Dipiro, 2008).

2.2.2 Epidemiologi *Chronic Kidney Disease* (CKD)

Chronic Kidney Disease (CKD) merupakan permasalahan kesehatan yang signifikan secara global. Tentu saja, kejadian dan prevalensinya sangat bervariasi

antar negara karena perbedaan tingkat penyakit yang mendasari dan ketersediaan pilihan pengobatan medis. Angka kejadian CKD mencapai 200 kasus per juta per tahun di berbagai negara, walaupun prevalensinya berbeda antar negara satu dengan yang lain. Seperti Amerika Serikat, Taiwan, dan beberapa wilayah di Meksiko angka kejadian tersebut mendekati 400 kasus per juta (Levey & Coresh, 2012). Pada tahun 2017, prevalensi CKD secara global adalah 9,1%, berkisar antara 8,5% hingga 9,8%, sementara sepertiga pasien CKD tinggal di Tiongkok dan India (Bikbov et al., 2020). Di AS, prevalensi CKD adalah sekitar 11,5% (1996 hingga 2006) (Levey & Coresh, 2012).

Prevalensi global standar usia CKD stadium 3–5 pada orang dewasa berusia ≥ 20 tahun dalam penelitian yang sama adalah 4,7% pada pria dan 5,8% pada wanita. Sebuah penelitian yang lebih baru melakukan tinjauan sistematis komprehensif dan meta-analisis terhadap 100 penelitian yang terdiri dari 6.908.440 pasien, dan melaporkan prevalensi global sebesar 13,4% untuk CKD stadium 1–5 dan 10,6% untuk CKD stadium 3–5. Prevalensi masing-masing stadium CKD yaitu 3,5% pada stadium 1, 3,9% pada stadium 2, 7,6% pada stadium 3, 0,4% pada stadium 4, dan 0,1% pada stadium 5. Berdasarkan hasil penelitian yang meneliti prevalensi CKD global, total kasus CKD global mencapai 843,6 juta pada stadium awal sampai ESDR (Kovesdy, 2022).

Laporan Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) menunjukkan prevalensi CKD ($eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) adalah 3,8 per 1000 (‰) pada tahun 2018, meningkat dari 2,0 per 1000 (‰) pada tahun 2013 (Riskesdas Kemenkes RI, 2018). Berdasarkan penelitian (Hustrini et al., 2022) memasukkan 389.093 subjek dalam penelitian ini dari 713.783 subjek yang mengikuti survei Riskesdas 2018. Prevalensi CKD adalah 0,5%. Survei ini sebagian besar melibatkan orang dewasa muda berusia 18-59 tahun (83,1%) dengan usia rata-rata 44,3 tahun. Mayoritas subjek berjenis kelamin perempuan (60,3%), tidak bekerja (58,4%), dan proporsi subjek obesitas sebesar 25,4%. Hipertensi merupakan kondisi komorbid utama (40,8%), sedangkan proporsi diabetes mellitus, penyakit jantung, stroke dan hepatitis cukup rendah (masing-masing 3,3%, 2,6%, 1,7% dan 0,5%) (Hustrini et al., 2022).

2.2.3 Etiologi *Chronic Kidney Disease* (CKD)

Dalam CKD, hilangnya atau kerusakan bertahap pada nefron yang berfungsi seiring berjalannya waktu disebabkan oleh gangguan utama pada ginjal, komplikasi sekunder dari beberapa penyakit sistemik tertentu (seperti diabetes melitus atau hipertensi), atau cedera akut pada ginjal yang mengakibatkan kerusakan ginjal yang tidak dapat pulih. Pada tahun 2008, diabetes melitus (44%), hipertensi (28%), dan glomerulonefritis kronis (7%) merupakan penyebab utama ESRD pada pasien Amerika yang baru didiagnosis. Sisanya dapat disebabkan oleh berbagai patologi lainnya, termasuk penyakit ginjal polikistik, kelainan bawaan ginjal, batu ginjal, nefritis interstisial, stenosis arteri ginjal, karsinoma ginjal, dan nefropati terkait virus imunodefisiensi manusia (Alldredge et al., 2013).

Terdapat beberapa faktor yang bisa menjadi penyebab kerusakan pada ginjal, termasuk faktor resiko yang bisa meningkatkan kemungkinan seseorang terkena kerusakan fungsi ginjal secara tidak langsung seperti usia lanjut, berkurangnya masa ginjal dan berat lahir rendah, minoritas rasial, riwayat keluarga, peradangan sistemik dan dislipdemia. Faktor inisiasi secara langsung mengakibatkan rusaknya ginjal dan dapat diubah melalui terapi obat. Faktor ini mencakup diabetes melitus, hipertensi, glomerulonefritis, penyakit ginjal polikistik, penyakit vaskular, dan nefropati HIV. Sementara pada faktor progresi penurunan fungsi menjadi cepat turun setelah ginjal mengalami kerusakan. Ini termasuk kadar glukosa darah tinggi pada penderita diabetes, hipertensi, proteinuria, hiperlipidemia, obesitas, dan merokok (Dipiro, 2008).

2.2.4 Klasifikasi *Chronic Kidney Disease* (CKD)

CKD dikelompokkan berdasarkan penyebab kerusakan ginjal, penurunan tingkat filtrase glomerulus, dan keparahan albuminuria (Dipiro, 2008) Berdasarkan pedoman praktik klinik KDIGO dikelompokkan menurut kategori *causa* (penyebab), kategori nilai GFR (G1-G5), dan kategori Albuminuria (A1-A3), sehingga dapat disingkat menjadi CGA (KDIGO, 2014)

Tabel II.1 Klasifikasi *Chronic Kidney Disease* berdasarkan nilai GFR (Dipiro, 2008)

Kategori GFR KDIGO	GFR (ml/min/1,73m ²)	Keterangan	Menurut kategori KDOQI
G1	≥90	Normal atau tinggi	Stage 1
G2	60-89	Sedikit menurun*	Stage 2
G3a	45-59	Sedikit menurun hingga cukup menurun	Stage 3
G3b	30-44	Cukup menurun hingga sangat menurun	Stage 3
G4	15-29	Sangat menurun	Stage 4
G5	<15	Gagal ginjal	Stage 5 (ESRD)

Keterangan :

GFR (*glomerular filtration rate* atau laju filtrasi glomerulus)

ESRD (*end-stage renal disease*)

*Relatif terhadap tingkat dewasa muda

Jika tidak ada *evidence* (bukti) kerusakan ginjal, maka kategori GFR G1 atau G2 tidak memenuhi kriteria untuk PGK

Dua rumus yang umum digunakan untuk menghitung klirens kreatinin adalah rumus *Cockcroft-Gault* dan rumus MDRD (Ahmed & Lowder, 2012).

Rumus *Cockcroft-Gault*:

$$\text{GFR} = \text{Scr} = \frac{(140 - U) \times BB \times (0,85 \text{ if female})}{(72 \times Cr)}$$

***Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD):**

$$\text{GFR} = 186 \times (\text{Scr})^{-1,154} \times (\text{Age})^{-0,203} \times (0,742 \text{ if female}) \times (1,212 \text{ if black})$$

Tabel II.2 Kategori Albuminuria dalam CKD (Dipiro, 2008)

Kategori	AER	ACR (perkiraan equivalent)		Keterangan
	(mg/24 jam)	(mg/mmol)	(mg/g)	
A1	<30	<3	<30	Normal hingga sedikit meningkat
A2	30-300	3-30	30-300	Cukup meningkat*
A3	>300	>30	>300	Sangat meningkat**

Keterangan :

* Relatif terhadap tingkat dewasa muda

** Termasuk sindrom nefrotik (ekskresi albumin biasanya 42.200 mg / 24jam
[ACR 42.220 mg / g ; 4220 mg / mmol])

Mikroalbuminuria mengacu pada jumlah kecil albumin dalam urin, sementara makroalbuminuria merujuk pada jumlah besar albumin dalam urin. Albuminuria adalah indikasi awal penyakit ginjal yang dapat terjadi karena faktor lain. Pemeriksaan albuminuria melalui tes urin spesifik yang dikenal sebagai rasio albumin kreatinin

Pada pasien dengan *Chronic Kidney Disease (CKD) stage 1* dan *stage 2*, ditandai dengan adanya luka dan albuminuria. Pada *stage 3* dan *stage 4* CKD, terdapat penurunan GFR < 60 ml/min/1.73 m² (Raghavan & Eknayan, 2014) Sedangkan pada *stage 5* CKD yang dikenal sebagai *End Stage Renal Disease (ESRD)*, pasien memerlukan transplantasi ginjal atau dialisis (Dipiro, 2008).

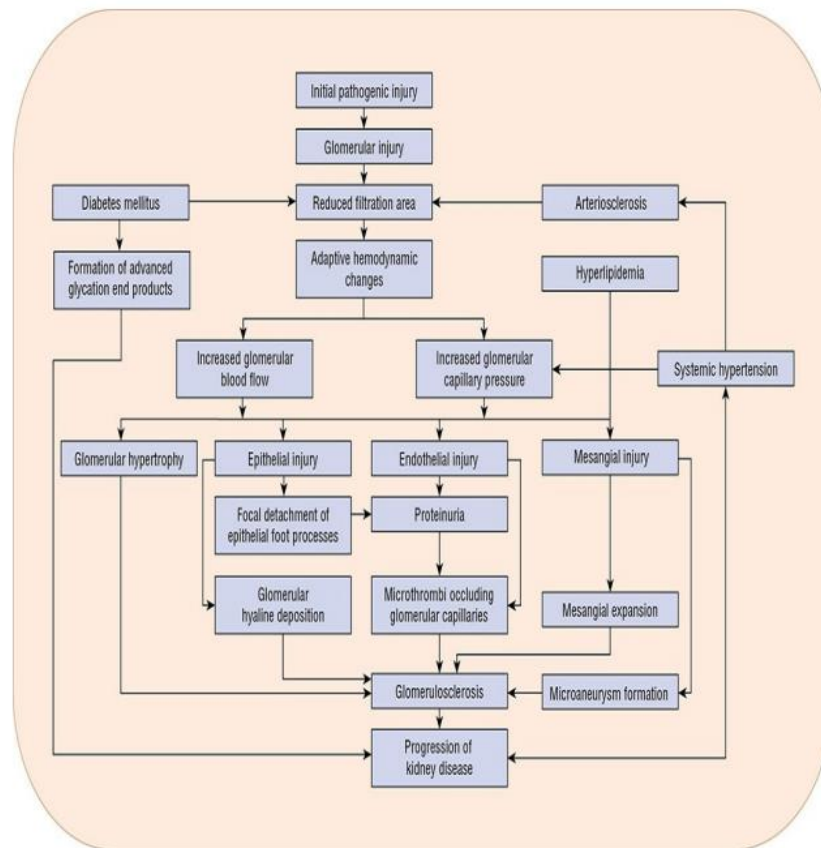
2.2.5 Patofisiologi *Chronic Kidney Disease (CKD)*

Kerusakan pada ginjal dapat berasal dari berbagai penyebab yang berbeda. Seperti nefropati diabetic, nefrosklerosis hipertensi, arteriol ginjal mengalami *hyalinosis*. Maka dari itu, penyakit utama merupakan tanda kerusakan structural awal yang mempengaruhi rusaknya ginjal. sebagian besar nefropati progresif memiliki jalan akhir yang serupa menuju kerusakan parenkim ginjal yang tidak dapat dipulihkan dan ESRD. Komponen utama dari rangkaian ini termasuk kehilangan nefron, tekanan darah tinggi di kapiler glomerulus dan keberadaan protein dalam urin (Dipiro, 2020).

Paparan terhadap salah satu faktor risiko inisiasi dapat menyebabkan hilangnya massa nefron. Sebagai respons terhadap penurunan fungsi nefron, nefron yang tersisa mengompensasi melalui proses autoregulasi. Dengan hilangnya nefron dan penurunan tekanan perfusi serta GFR yang mengikutinya, pelepasan renin dari aparat jukstaklomerular meningkat dan mengubah angiotensinogen menjadi angiotensin I, yang kemudian diubah menjadi angiotensin II. Angiotensin II adalah vasokonstriktor yang kuat baik pada arteriola aferen maupun eferen, tetapi lebih mempengaruhi arteriola eferen secara preferensial, menyebabkan peningkatan tekanan dalam kapiler glomerulus dan peningkatan fraksi filtrasi. Namun, hal ini

dapat menyebabkan perkembangan hipertensi intraglomerular dan hipertrofi serta penurunan lebih lanjut dalam jumlah nefron yang berfungsi. Tekanan kapiler intraglomerular yang tinggi mengganggu fungsi selektif ukuran dari penghalang permeabilitas glomerulus, yang mengakibatkan peningkatan ekskresi urin albumin dan proteinuria. Perkembangan hipertensi intraglomerular biasanya sejalan dengan perkembangan hipertensi sistemik. Angiotensin II, serta aldosteron, juga dapat memediasi progresi CKD melalui efek nonhemodinamik dengan meningkatkan faktor-faktor pertumbuhan (misalnya, *transforming growth factor beta* [TGF- β]) dan menyebabkan proliferasi seluler dan hipertrofi sel endotel glomerulus, sel epitel, dan fibroblas yang akhirnya menyebabkan inflamasi dan fibrosis lebih lanjut (Dipiro, 2020).

Proteinuria sendiri dapat mempercepat kerusakan nefron secara bertahap melalui kerusakan langsung pada tingkat seluler. Protein yang difiltrasi seperti albumin, transferrin, faktor komplement, imunoglobulin, sitokin, dan angiotensin II bersifat racun bagi sel-sel tubulus ginjal. Banyak penelitian menunjukkan bahwa ada protein pada tubulus ginjal yang membantu mengaktifkan sel-sel tubular. Ini melibatkan produksi lebih banyak sitokin inflamasi dan vasoaktif, seperti endotelin, *monocyte chemoattractant protein* (MCP-1), dan RANTES, yang diatur saat diaktifkan dan mengeluarkan sel T normal. Aktivasi komponen komplement di membran apikal tubulus proksimal bertanggung jawab atas proteinuria. Aktivasi komplement intratubular menunjukkan bahwa faktor utama yang menyebabkan kerusakan dalam nefropati proteinurik progresif. Pada akhirnya, hal-hal ini menyebabkan jaringan parut pada interstitium, penurunan progresif pada unit nefron struktural, dan penurunan GFR (Dipiro, 2020).



Gambar 2.2 Patofisiologi *Chronic Kidney Disease* (CKD) (Dipiro, 2020)

2.2.6 Manifestasi Klinik *Chronic Kidney Disease* (CKD)

Progresifitas serta kemajuan *Chronic Kidney Disease* (CKD) bersifat tersembunyi dan berpotensi membahayakan. Pasien pada *stage* 1 atau 2 seringkali tidak menunjukkan tanda-tanda atau gangguan metabolik yang signifikan. Saat *stage* 3 hingga 5, gejala mulai muncul. Ini termasuk anemia, hiperparatiroidisme sekunder, penyakit kardiovaskular, malnutrisi, dan masalah cairan dan elektrolit yang dikenal sebagai penurunan fungsi ginjal. Pada tahap 1 dan 2, tanda-tanda uremia seperti kelelahan, kelemahan, sesak napas, kebingungan mental, mual, muntah, pendarahan, dan anoreksia biasanya tidak muncul, dan lebih jarang pada tahap 3 dan 4. Pasien biasanya mengalami neuropati perifer, penambahan berat badan, pruritus, dan intoleransi terhadap dingin pada tahap 5 CKD. Seseorang dinilai untuk memulai terapi penggantian ginjal, juga dikenal sebagai terapi penggantian ginjal, berdasarkan gejala uremia. (Alldredge et al., 2013).

2.2.7 Komplikasi *Chronic Kidney Disease* (CKD)

Komplikasi yang muncul pada CKD mulai berkembang seiring dengan progresi penyakit ginjal, seringkali ketika pasien mencapai tahap 3 penyakit (eGFR <60 mL/menit/1,73 m²). Komplikasi ini meliputi kelainan cairan dan elektrolit, asidosis metabolik, anemia, gangguan mineral dan tulang, komplikasi kardiovaskular, dan status nutrisi yang buruk. Seringkali, komplikasi-komplikasi ini tidak terdeteksi atau dikelola dengan cukup baik selama tahap awal CKD, yang berujung pada hasil yang buruk. Lebih dari setengah populasi pasien yang baru menjalani terapi dialysis memiliki Hipoalbuminemia serta anemia, komplikasi ini ada kaitanya dengan menurunnya kualitas hidup pasien (Alldredge et al., 2013).

2.2.7.1 Gangguan Keseimbangan Elektrolit

Ginjal berperan sebagai regulator utama keseimbangan cairan, elektrolit, dan keseimbangan asam-basa di dalam tubuh. Ketidaknormalan dalam fungsi ginjal bisa mengakibatkan gangguan pada keseimbangan cairan, elektrolit, dan asam-basa. Pada kegagalan ginjal dalam tahap yang lebih parah, tubulus tidak mampu lagi menukar K⁺ / H⁺ untuk Na⁺, yang mengakibatkan hiperkalemia yang parah yang berpotensi memicu gagal jantung, sehingga sisa metabolisme tidak dapat dikeluarkan dari tubuh. (Haryanti & Nisa, 2015)

Natrium dan Air (Hipernatrium)

Pasien dengan CKD umumnya memiliki sejumlah kelebihan Na⁺ dan air, yang mencerminkan hilangnya jalur ginjal untuk ekskresi garam dan air. Kelebihan Na⁺ dan retensi air dapat terjadi tanpa tanda-tanda objektif kelebihan cairan ekstraseluler. Namun, konsumsi Na⁺ yang terus menerus berlebihan mengarah pada retensi cairan lebih lanjut dan berkontribusi pada gagal jantung, hipertensi, edema perifer, dan peningkatan berat badan. Di sisi lain, konsumsi air berlebihan berkontribusi pada hiperkalemia. Rekomendasi umum untuk pasien dengan penyakit ginjal kronis adalah untuk menghindari asupan garam yang berlebihan dan membatasi asupan cairan sehingga setara dengan output urine ditambah 500 mL (untuk mengkompensasi kehilangan tidak terlihat). Penyesuaian lebih lanjut dalam status volume dapat dilakukan melalui penggunaan diuretik (pada pasien yang masih memproduksi urine) atau saat menjalani dialisis. (McPhee, 2014)

Karena pasien-pasien ini juga memiliki mekanisme konservasi garam dan air

yang terganggu, mereka lebih sensitif daripada yang normal terhadap kehilangan Na^+ dan air ekstrarenal yang tiba-tiba (misalnya, muntah, diare, dan peningkatan kehilangan kulit seperti pada demam). Dalam keadaan ini, mereka lebih mudah mengalami depleksi cairan ekstraseluler, penurunan fungsi ginjal lebih lanjut (yang mungkin tidak dapat dibalikkan). (McPhee, 2014)

Hiperkalemia

Hiperkalemia merupakan masalah yang vital bagi pasien CKD yang nilai GFR-nya menurun $< 5 \text{ mL}/\text{menit}$. Di atas level tersebut, seiring dengan penurunan GFR, transportasi K^+ yang dimediasi aldosteron di tubulus distal meningkat secara kompensatoris. Oleh karena itu, keseimbangan K^+ dijaga oleh transportasi tubular pada rentang GFR antara $50 \text{ mL}/\text{menit}$ dan $5 \text{ mL}/\text{menit}$. Pengobatan menggunakan diuretik penahan K^+ , ACE inhibitor, atau β -blocker obat-obatan yang dapat berpengaruh terhadap transportasi K^+ yang dimediasi aldosterone mampu memicu hiperkalemia pada pasien dengan CKD. (McPhee, 2014)

Pasien dengan CKD juga memiliki risiko yang lebih besar terkena hiperkalemia dalam menghadapi peningkatan tiba-tiba kadar K^+ baik dari sumber endogen (seperti, hemolisis, infeksi, trauma) maupun sumber eksogen (seperti, makanan kaya K^+ , transfusi darah, atau obat-obatan yang mengandung K^+) (McPhee, 2014).

Asidosis Metabolik

Kandungan CO_2 rendah dan konsentrasi klorida tinggi sesuai dengan asidosis metabolik. Pengaturan normal ion hidrogen oleh sistem asam karbonat–bikarbonat serta penyangga ekstraseluler dan intraseluler lainnya, termasuk protein, fosfat, dan hemoglobin, penting untuk menjaga keseimbangan asam-basa. Metabolisme normal makanan yang dikonsumsi menghasilkan sekitar $1 \text{ mEq}/\text{kg}$ asam metabolik setiap hari, yang harus diekskresikan oleh ginjal (terutama sebagai ion amonium) untuk menjaga keseimbangan asam-basa (Alldredge et al., 2013).

Ginjal memiliki peran dalam menyerap kembali bikarbonat dan ekskresi ion hidrogen melalui penyanggaan oleh amonia (yang diproduksi oleh ginjal) dan filtrasi fosfat. Penyerapan kembali bikarbonat yang berkurang dan produksi amonia yang terganggu oleh ginjal adalah faktor utama yang bertanggung jawab atas perkembangan asidosis metabolik pada penyakit ginjal lanjut. Saat fungsi nefron

menurun, produksi amonia meningkat untuk mengkompensasi penurunan sekresi ion hidrogen; namun, begitu kapasitas maksimal produksi amonia tercapai, asidosis akan berkembang. (Alldredge et al., 2013)

2.2.7.2 Hiperfosfat

Beberapa gangguan pada metabolisme fosfat, Ca^{2+} , dan tulang diamati pada CKD sebagai hasil dari serangkaian peristiwa yang kompleks. Faktor utama dalam patogenesis gangguan ini meliputi usus mengalami penurunan penyerapan Ca^{2+} , produksi PTH yang berlebihan, gangguan pada metabolisme vitamin D, retensi fosfor, dan asidosis metabolik kronis. Semua faktor ini berkontribusi pada peningkatan resorpsi tulang. Hiperfosfatemia berkontribusi pada perkembangan hipokalsemia serta berperan menjadi pemicu untuk hiperparatiroidisme sekunder, meningkatkan kadar PTH darah. Peningkatan PTH darah lebih lanjut mengurangi kalsium tulang dan berkontribusi pada osteomalasia pada CKD. Meskipun hipofosfatemia bisa terjadi karena penggunaan berlebih pengikat fosfat, hiperfosfatemia jauh lebih umum terjadi pada CKD (McPhee, 2014).

2.2.7.3 Hipertensi

Pada progresifitas gagal ginjal, biasanya terjadi hipertensi yang disebabkan oleh retensi air dan natrium. Kondisi hiperreninik dan pemberian eritropoietin eksogen dapat memperparah hipertensi (McPhee, 2014). Hipertensi yang terjadi pada pasien CKD ditandai dengan penurunan fungsi ekskresi dengan rata-rata GFR 1,5 mg/dL pada laki-laki; dan >1,3 mg/dL pada wanita); albuminuria (kadar albumin >300mg/dL atau 200 mg albumin per gram kreatinin) (Chobanian et al., 2003). Pada sebagian besar pasien CKD, peningkatan aktivitas renin dan volume cairan berpengaruh terhadap hipertensi. Hipertensi secara signifikan meningkatkan resiko penyakit jantung dan stroke. Resiko penyakit kardiovaskular meningkat pada pasien pre-ESRD. Oleh sebab itu, faktor penting yang beresiko terhadap progresifitas CKD adalah hipertensi. Pengobatan hipertensi secara cepat dapat memperpanjang hidup pasien CKD dengan menghambat kerusakan vaskular ginjal. Target tekanan darah pasien CKD adalah kurang dari 130/80 mmHg (McPhee, 2014)

2.2.7.4 Anemia

Dikarenakan Sebagian besar hormon endogen eritropoietin diproduksi oleh ginjal yang penting untuk proses eritropoiesis, sehingga penurunan fungsi ginjal dapat mengakibatkan defisiensi eritropoietin dan akhirnya menjadi anemia. Perkiraan seberapa umum kejadian anemia (dengan hemoglobin kurang dari 12 g/dL) pada pasien yang memiliki GFR di atas 80 mL/menit per 1.73 m² berkisar antara 1% dan 30%.¹⁰⁴ Estimasi tingkat prevalensi yang sebenarnya tidak jelas karena faktor-faktor lain, seperti etnisitas, usia, dan jenis kelamin, juga dapat berkontribusi terhadap anemia. Prevalensi hemoglobin <13 g/dL naik secara drastis saat tahap CKD 3 hingga 5. Gejala pada anemia berupa kelelahan, kelemahan, dan sesak napas. Berbeda dengan anemia ringan yang terjadi pada waktu lama tidak timbul dengan gejala. Pedoman KDOQI menyarankan penilaian hemoglobin pada pasien CKD dilihat sejak tahap 3. Terapi pada anemia dapat meningkatkan atau menghilangkan gejala serta mampu membantu menjaga kestabilan fungsi ginjal (Dipiro, 2008).

2.2.8 Penatalaksanaan *Chronic Kidney Disease* (CKD)

Terapi konservatif dan terapi pengganti ginjal merupakan penatalaksanaan dari *Chronic Kidney Disease*. Terapi konservatif bertujuan untuk mengurangi resiko kemunduran fungsi ginjal secara bertahap, hal ini melibatkan perubahan dalam pola makan, seperti mengontrol asupan protein untuk menghindari atau mengurangi tingkat azotemia, serta mengatur asupan kalium untuk mencegah terjadinya hiperkalemia yang berpotensi membahayakan pasien. Selain itu, manajemen nutrisi untuk memastikan asupan kalori yang memadai bagi pasien yang kerap terjadi malnutrisi, dan regulasi cairan, mineral, serta elektrolit untuk menghindari beban sirkulasi yang berlebih dan keracunan cairan. Apabila terapi konservatif tidak lagi efektif dalam mempertahankan fungsi ginjal secara optimal, pendekatan selanjutnya adalah terapi penggantian ginjal. Salah metode yang umum digunakan dalam terapi ini adalah hemodialisis (Haryanti & Nisa, 2015)

2.2.8.1 Terapi Farmakologi *Chronic Kidney Disease* (CKD)

2.2.8.1.1 Gangguan Keseimbangan Cairan dan Elektrolit

Natrium dan Air

Hipernatremia sebagian besar dimulai dari kehilangan air yang tidak tergantikan, yang sering kali menyebabkan rendahnya volume tubuh. Maka dari itu, cara utama tubuh dalam merespons kondisi hipernatremia biasanya adalah dengan meningkatkan rasa haus. Penanganan untuk hipernatremia melibatkan koreksi terhadap penyebab dasarnya. Bergantung terhadap tingkat keparahannya, penggantian cairan dapat diberikan secara oral maupun melalui infus dengan larutan dextrose 5% (Yaswir & Ferawati, 2012).

Hiperkalemia

Hiperkalemia adalah komplikasi yang terjadi di antara sesi hemodialisis. Kondisi ini membawa risiko terhadap gangguan kelainan jantung seperti aritmia, yang dapat mengakibatkan serangan jantung mendadak, yang menjadi penyebab kematian tiba-tiba. Hiperkalemia yang signifikan terjadi ketika kadar kalium melebihi 6,5 mEq/L (6,5 mmol/L) atau kurang dari 6,5 mEq/L dengan perubahan karakteristik pada elektrokardiogram, seperti gambaran puncak tinggi dan tajam pada gelombang T atau adanya elevasi pada gelombang T (Haryanti & Nisa, 2015).

Hiperkalemia berat membutuhkan penatalaksanaan segera. Untuk menstabilisasi miokardium diberikan kalsium glukonas 10 mL dalam larutan 10% selama 2-3 menit, jika tidak terjadi perubahan pada EKG dalam 5-10 menit pemberian bisa diulangi. Memindahkan k^+ ekstraseluler ke ruang intrasel dengan diberi terapi Insulin regular 10 sampai 20 unit ditambah glukosa 25-50g untuk memasukkan k^+ ke dalam ruang intrasel. Untuk menaikkan intensitas pembuangan k^+ diberikan terapi diuretik (biasanya kombinasi diuretik loop dan tiazid) yaitu Furosemid setidaknya 40 mg. Apabila terapi hiperkalemia yang diberikan tidak berespon maka dapat dilakukan hemodialisa (Tanto et al., 2014).

Asidosis Metabolik

Asidosis metabolik harus diobati dengan tujuan normalisasi konsentrasi bikarbonat plasma atau minimal mencapai tingkat bikarbonat setidaknya 22 mEq/L. Pengobatan meliputi penggunaan preparat yang mengandung natrium bikarbonat atau natrium sitrat. Setiap tablet natrium bikarbonat 650 mg memberikan 8 mEq natrium dan 8 mEq bikarbonat. Larutan Shohl dan Bicitra mengandung 1 mEq natrium dan jumlah sitrat atau asam sitrat yang dibutuhkan untuk memberikan 1 mEq bikarbonat/mL. Agen-agen terakhir ini dapat digunakan pada pasien yang mengalami gangguan pencernaan berlebihan dengan natrium bikarbonat karena produksi dan eliminasi karbon dioksida. Jika pasien kelebihan natrium dan cairan, penting untuk dipertimbangkan bahwa natrium bikarbonat dapat memperparah masalah ini. Pedoman NKF K/DOQI tidak memberikan rekomendasi tepat tentang jumlah suplemen bikarbonat untuk mencapai bikarbonat 22 mEq/L. Penggunaan dua hingga empat tablet natrium bikarbonat 650 mg per hari, biasanya dibagi menjadi dua hingga tiga dosis, adalah regimen tipikal yang digunakan untuk mengoreksi asidosis metabolik. (Alldredge et al., 2013).

Setelah terapi dialisis dimulai pada pasien dengan terapi oral bikarbonat umumnya tidak diperlukan. Terapi dialisis digunakan untuk mengelola secara kronis asidosis metabolik melalui penggunaan larutan dialisis yang mengandung bikarbonat. Bikarbonat ditambahkan ke larutan dialisis dan disampaikan melalui proses difusi dari *dialysate bath* ke plasma (Alldredge et al., 2013).

2.2.8.1.2 Hiperfosfat

Dalam pengelolaan hyperphosphatemia terkait CKD untuk terapi jangka panjang, formulasi kalsium yang digunakan sebagai pengikat fosfat merupakan kelas yang sering digunakan dan telah menggantikan pengikat fosfat berbasis aluminium karena adanya pengetahuan mengenai toksisitas aluminium. Di samping pengikat fosfat, beberapa kelas obat lainnya telah dikembangkan untuk mengatasi gangguan mineral pada CKD. Karena penurunan aktivitas 1-hidroksilasi vitamin D akibat gagal ginjal, bisa diperlukan suplementasi vitamin D dan senyawa terkait guna meningkatkan konsentrasi kalsium serum yang cukup untuk menekan sekresi hormon paratiroid. Calcimimetic juga dapat diberikan kepada pasien sebagai agen

yang meningkatkan sensitivitas reseptor *calcium-sensing* pada kelenjar paratiroid, menyebabkan penurunan sekresi hormon paratiroid dan mengurangi hiperplasia kelenjar paratiroid. (Dhondup & Qian, 2017).

2.2.8.1.3 Hipertensi

Sebagian besar penderita hipertensi dengan CKD membutuhkan pengobatan yang terdiri dari tiga jenis atau lebih obat antihipertensi agar mencapai target tekanan darah. Semua kelas agen antihipertensi mampu menurunkan tekanan darah, walaupun ada kecenderungan untuk menggunakan agen yang menghambat sistem renin-angiotensin, pilihan sebaiknya disesuaikan dengan kondisi penyakit lain yang mungkin ada pada setiap pasien. Pada pasien hipertensi dengan CKD tahap awal untuk terapi yang dapat digunakan yaitu terapi diuretik namun, penggunaan diuretik tiazid kurang efektif diberikan dengan GFR pasien <30 mL/min. Sedangkan diuretik loop bisa diberikan pada semua tahap CKD namun, pasien pada tahap ESRD yang memiliki fungsi ginjal residual minimal hingga tidak ada seringkali tidak akan merespons terhadap agen-agennya (Dipiro, 2008).

ACEI atau blocker reseptor angiotensin adalah agen yang disukai pasien dengan CKD progresif dan proteinuria. Penggunaan agen tersebut juga digunakan pada pasien tahap ESRD karena manfaat yang didapat, seperti mengurangi pembesaran ventrikel kiri, menurunkan aktivitas saraf simpatis, mengurangi kecepatan gelombang nadi, memperbaiki fungsi endotel dan mengurangi stress oksidatif. Karena setengah eliminasi dari senyawa induk (captopril dan lisinopril) atau metabolit aktif (enalapril, benazepril, dan ramipril) diperpanjang pada pasien ESRD, mungkin diperlukan dosis awal yang lebih rendah dari obat-obatan tersebut. Pada kondisi di mana fungsi ginjal menurun dan hemodialisis tidak secara efektif menghilangkan angiotensin reseptor, tidak perlu mengubah dosis reseptor blocker angiotensin yang tersedia (Dipiro, 2008).

CCB yang secara selektif menurunkan resistensi vaskular sistemik juga efektif diberikan pada pasien hipertensi tahap ESRD dan terkait dengan menurunnya mortalitas dan kardiovaskular. Beta-blokter sangat berguna pada pasien CKD hipertensi karena efek yang menguntungkan setelah infark miokard. Agen seperti

esmolol, timolol, pindolol, metoprolol, atau labetalol, secara tidak signifikan yang dimetabolisme tidak dihilangkan oleh dialysis (Dipiro, 2008).

2.2.8.1.4 Anemia

Anemia yang terjadi pada CKD berhubungan dengan kualitas hidup serta peningkatan risiko penyakit kardiovaskular, rawat inap, gangguan kognitif, dan tingkat kematian. Dengan memperbaiki anemia, terjadi peningkatan terhadap perkembangan kognitif, fungsi jantung, dan ketahanan fisik serta mengurangi tingkat kematian. Penggunaan terapi zat besi oral maupun intravena dapat diberikan pada pasien CKD yang tidak menjalani dialysis (Babitt & Lin, 2012). Menurut KDOQI, penderita CKD harus diberikan terapi zat besi dengan target hemoglobin 11–12 g/dL. Untuk terapi oral zat besi yang tidak disalut enteric yang dilepaskan secara bertahap, dosis harian adalah 200 mg. Suplemen vitamin B12 oral atau parenteral dapat digunakan untuk mengobati anemia dengan kekurangan vitamin B12; dosis dapat berkisar antara 1-2 mg per hari selama satu hingga dua minggu, kemudian meningkat menjadi 1 mg setiap hari.

Pada kondisi anemia yang disebabkan defisiensi asam folat diberi terapi asam folat oral dosis 1mg per hari dan pemberiannya selama 4 bulan cukup untuk mengatasi kecuai etiologi tidak dapat diperbaiki. Pemberian ditingkatkan menjadi 5mg per hari dengan kondisi malabsorpsi. Terapi epoetin alfa dapat diberikan dengan dosis permulaan 50 sampai 100 unit/kg tiga kali seminggu. Dosis dapat ditingkatkan menjadi 150 unit/kg tiga kali seminggu apabila Hb tidak meningkat setelah 6-8 minggu pemberian (Dipiro, 2008).

2.2.8.2 Terapi Non Farmakologi *Chronic Kidney Disease* (CKD)

2.2.8.2.1 Hemodialisis

Ketika ESRD menjadi tak terhindarkan, modalitas dialisis yang tepat harus dipilih berdasarkan preferensi pasien dan pilihan akses vaskular untuk HD. Perencanaan awal untuk terapi dialisis dan inisiasi tepat waktu dapat mengurangi morbiditas dan mortalitas pasien (Alldredge et al., 2013). Terapi hemodialisis dilakukan setiap minggu selama 12–15 jam, minimal 3–4 jam per kali terapi. Terapi ini harus dilakukan secara berkelanjutan sepanjang hayat. Komplikasi hemodialisis

mencakup perasaan tidak nyaman, meningkatnya stress dan dampak terhadap kualitas hidup pasien (Sumantrie, 2018).

2.3 Data Laboratorium dan Pemeriksaan Penunjang

Tabel II.3 Tabel Data Laboratorium Dalam Rentang Normal (KEMENKES, 2011)

Pemeriksaan Laboratorium – Hematologi (Darah Rutin)		
Jenis Pemeriksaan	Satuan	Nilai Normal
Hemoglobin	g/dL	11.0-16.5
Hematokrit	%	35-50
Eritrosit	$10^6/\mu\text{L}$	3.8 – 10,6
Leukosit	$10^3/\mu\text{L}$	3.2 – 10
Trombosit	$10^3/\mu\text{L}$	167 – 390
MCV	fL	80-100
MCH	Pg	28-34
MCHC	g/dL	32-36
Pemeriksaan Laboratorium – Fungsi Hati		
Jenis Pemeriksaan	Satuan	Nilai Normal
SGOT (AST)	U/L	< 35
SGPT (ALT)	U/L	< 35
Albumin	g/L	35-50
Pemeriksaan Laboratorium – Fungsi Ginjal		
Jenis Pemeriksaan	Satuan	Nilai Normal
Ureum	mg/dL	15 – 40
Kreatinin	mg/dL	0.6 – 1.3
Asam Urat	mg/dL	2.5 – 8.5
Pemeriksaan Laboratorium – Diabetes		
Jenis Pemeriksaan	Satuan	Nilai Normal
Glukosa Darah Sewaktu	mg/dL	< 140
Glukosa Puasa	mg/dL	70 – 100
Glukosa 2 jam PP	mg/dL	< 140

Pemeriksaan Laboratorium Elektrolit		
Jenis Pemeriksaan	Satuan	Nilai Rujukan
Natrium (Na)	mEq/L	135 – 144
Kalium (K)	mEq/L	3.6 – 4,8
Klorida (Cl)	mEq/L	97 – 106

Beberapa pemeriksaan penunjang untuk pasien CKD berdasarkan (Tanto et al., 2014) antara lain:

- Pemeriksaan darah lengkap: ureum meningkat, kreatinin serum meningkat. Dari kadar kreatinin serum dapat dilakukan perhitungan estimasi LFG dengan rumus Cockcrof-Gault atau studi MDRD.
- Pemeriksaa elektrolit: hiperkalemia, hipokalsemia. hiperfosfatemia, hipermagnesemia; Pemeriksaan kadar glukosa darah, profil lipid (hiperkolesterolemia, hipertrigliseridemia, LDL meningkat)
- Analisis gas darah: asidosis metabolik (pH menurun, HC03 menurun)
- Urinalisis dan pemeriksaan albumin urin
- Sedimen urin: sel tubulus ginjal, sedimen eritrosit, sedimen leukosit, sedimen granuler kasar. dan adanya eritrosit yang dismorfik merupakan tanda patognomonik jejas ginjal
- Pemeriksaan protein urin kuantitatif 24 jam
- Pencitraan: USG ginjal
- Biopsi ginjal
- Pemeriksaan lain (untuk komplikasi): EKG. foto polos toraks, dan ekokardiografi

2.4 Tinjauan Anemia Pada *Chronic Kidney Disease* (CKD)

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

Anemia merupakan komplikasi yang timbul pada CKD terkait dengan perkembangan penyakit ini, penurunan kualitas hidup, peningkatan risiko penyakit dan kematian. Terjadinya anemia pada CKD melibatkan beberapa faktor yang beragam seperti kekurangan eritropoietin, karena berkurangnya massa ginjal,

kekurangan zat besi dan nutrisi, serta berbagai macam mediator proinflamasi biasanya meningkat pada CKD yang juga berpengaruh pada proses pembentukan sel darah merah pada CKD. Selain itu anemi pada CKD juga disebabkan akibat defisiensi asam folat, defisiensi vitamin B12 dan penumpukan ureum (Chalhoub & Langston, 2011).

Pada pasien CKD anemia dapat terjadi ketika fungsi kerja ginjal telah menurun 20 hingga 50 persen dari kondisi normal. Penurunan fungsi ginjal menyebabkan gangguan dalam produkti eritropoietin (EPO) oleh ginjal. Eritropoietin adalah hormon yang merangsang sumsum tulang untuk menghasilkan sel darah merah. Kekurangan eritropoietin menyebabkan pembentukan sel darah merah oleh sumsum tulang menjadi lebih sedikit sehingga menyebabkan anemia. Anemia cenderung memperburuk kondisi saat penyakit ginjal memburuk. Sebagian besar pasien dengan kerusakan ginjal atau gagal ginjal menderita anemia (Yuniarti, 2021).

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

Anemia adalah komplikasi umum pada penyakit ginjal kronis (CKD), dan dikaitkan dengan penurunan kualitas hidup, kelangsungan hidup ginjal yang buruk, peningkatan morbiditas dan mortalitas, dan biaya yang lebih tinggi. Beberapa studi yang berfokus pada prevalensi anemia pada CKD non-dialisis melaporkan tingkat anemia yang bervariasi hingga 60%. Anemia lebih umum dan parah seiring dengan penurunan laju filtrasi glomerulus perkiraan. Analisis data lintas seksi dari *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) pada tahun 2007–2008 dan 2009–2010 mengungkapkan bahwa anemia dua kali lebih umum pada pasien dengan CKD dibandingkan dengan populasi umum (15,4% vs. 7,6%). Prevalensi anemia meningkat seiring dengan progresi CKD: 8,4% pada tahap 1 hingga 53,4% pada tahap 5 (Portolés et al., 2021).

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

Anemia berpengaruh terhadap sebagian besar pasien dengan CKD, disebabkan oleh produksi eritropoietin (EPO) yang berkurang, sebuah glikoprotein yang merangsang produksi sel darah merah di sumsum tulang dan dilepaskan sebagai respons terhadap hipoksia. Sekitar 90% dari total EPO diproduksi di dalam

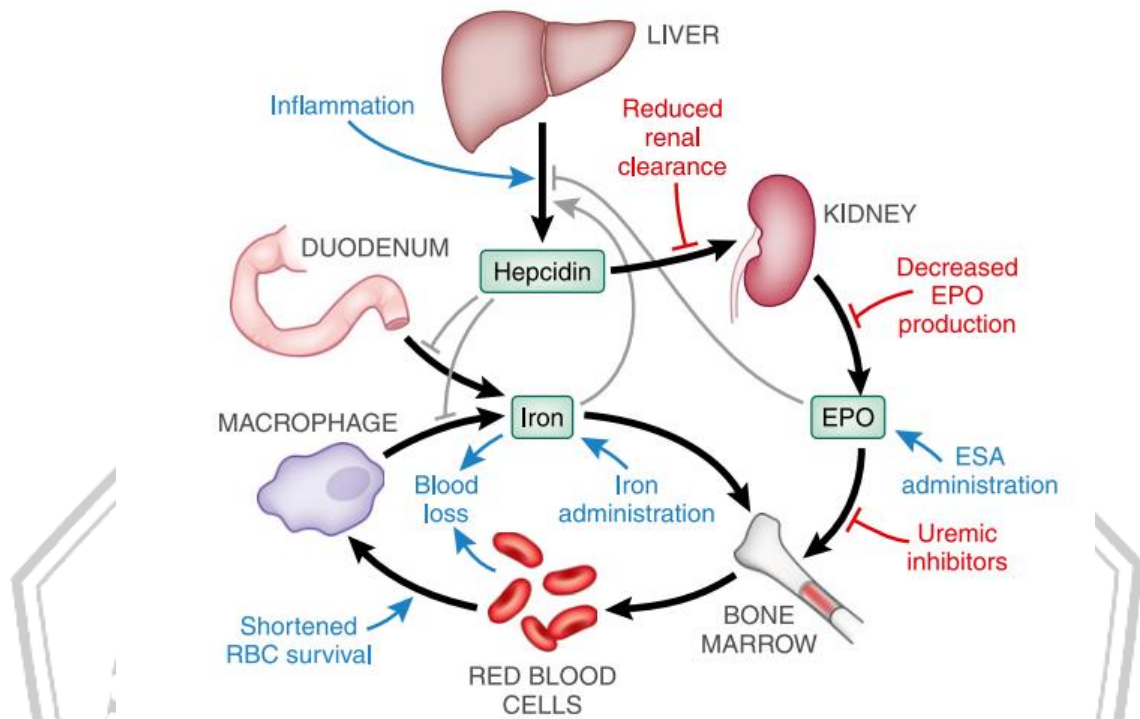
sel peritubular ginjal; sisanya diproduksi oleh hati. Anemia muncul sejak tahap 3 CKD dan ditandai oleh sel darah merah normokromik (warna normal) dan normositik (ukuran normal) kecuali jika terdapat defisiensi zat besi, folat, atau vitamin B12 bersamaan. Korelasi langsung antara eGFR dan hematokrit telah terbukti, dengan penurunan 3,1% dalam hematokrit untuk setiap penurunan eGFR sebesar 10 mL/menit/1,73 m². Prevalensi anemia yang lebih tinggi terjadi pada populasi dengan eGFR kurang dari 60 mL/menit/1,73 m² (Allredge et al., 2013).

Zat sisa dalam plasma pasien secara kolektif disebut toksin uremik yang menyebabkan penurunan masa hidup sel darah merah, dari masa hidup normal sekitar 120 hari menjadi sekitar 60 hari pada pasien dengan CKD parah. Kehilangan darah juga berkontribusi terhadap anemia pada CKD, terutama pada pasien yang membutuhkan HD. Setiap sesi HD, yang umumnya dilakukan tiga kali seminggu, mengakibatkan kehilangan darah (Allredge et al., 2013).

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

Inflamasi jangka panjang dalam tubuh yang disebabkan oleh disfungsi ginjal pasien dapat menyebabkan anemia pada pasien yang menderita penyakit ginjal kronis. Defisiensi eritropoietin (EPO), kekurangan zat besi, kehilangan darah, dan umur sel darah merah yang lebih pendek adalah beberapa faktor yang dapat menyebabkan anemia. Pelepasan sitokin proinflamasi dapat disebabkan oleh penyakit ginjal kronis. Ketidakmampuan tubuh untuk menghasilkan eritropoietin, yang mengakibatkan penurunan sintesis hemoglobin, adalah salah satu faktor yang menyebabkan anemia pada pasien yang menderita penyakit ginjal kronis. Mayoritas eritropoietin yang diperlukan untuk eritrositosis dibuat oleh tubulus proksimal nefron. Dengan penurunan fungsi ginjal, kemampuan tubulus proksimal untuk memproduksi eritropoietin juga menurun. Setelah menerima transplantasi ginjal, aktivitas eritropoietin pulih pada beberapa pasien. Pada penyakit ginjal kronis, kehilangan fungsional zat besi dikaitkan dengan anemia. Pasien yang menerima hemodialisis mungkin kehilangan 10–20 kali lebih banyak zat besi per tahun dibandingkan dengan pasien tanpa disfungsi ginjal. Kehilangan zat besi ini mungkin berkisar antara 3 dan 5 gram per tahun. Dipercaya bahwa zat besi tersembunyi dalam tubuh dan tidak dapat digunakan untuk membuat hemoglobin. Ini terjadi bersamaan dengan penurunan eritropoietin, yang menyebabkan anemia.

Kekurangan zat besi fungsional ini mungkin berkontribusi pada hepcidin (Kutuby et al., 2015).

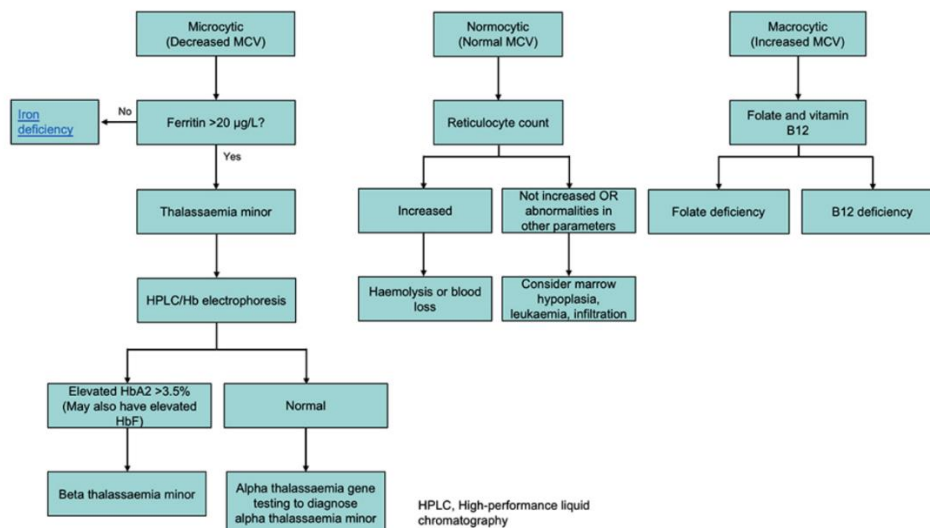


Gambar 2.3 Skema Representasi Mekanisme Anemia pada *Chronic Kidney Disease (CKD)* (Babitt & Lin, 2012)

Besi dan eritropoietin memegang peran penting pada pembentukan sel darah merah di sumsum tulang. Hepcidin, suatu hormon yang berasal dari hati, berfungsi mengatur tersedianya zat besi dengan mengendalikan proses penyerapan dan daur ulang zat besi serta mengatur penghancuran sel darah merah tua oleh makrofag. Beberapa mekanisme umpan balik mengatur kadar hepcidin, termasuk pengaruh dari besi dan eritropoietin. Pada pasien dengan gagal ginjal kronis pada tahap akhir yang menjalani hemodialisis, diperlihatkan adanya tingginya kadar hepcidin yang diduga disebabkan oleh penurunan fungsi ginjal dan respons inflamasi yang membatasi produksi besi untuk eritropoiesis. Gagalnya produksi EPO di ginjal pada pasien dengan gagal ginjal kronis juga memicu peningkatan inhibitor yang berasal dari uremia, yang menyebabkan penurunan umur sel darah merah dan kehilangan darah (Babitt & Lin, 2012).

2.4.5 Klasifikasi Anemia pada *Chronic Kidney Disease* (CKD)

klasifikasi jenis anemia berdasarkan Nilai indeks eritrosit



Gambar 2.4 Klasifikasi Anemia Berdasarkan nilai Indeks Eritrosit

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

Penurunan kadar Hb dan kadar besi serum menunjukkan anemia. Profil hematologi anemia terdiri dari indeks hemoglobin dan eritrosit yang rendah, MCV, MCH, dan MCHC yang rendah, dan hapusan darah tepi. Dengan penurunan hingga 350 g/dL, anemia mikrositik hipokrom, anisositosis, poikilositosis, dan serum besi (Fe) dapat diamati. TIBC menunjukkan jumlah total besi yang dapat dibawa oleh protein transferin; saturasi transferin tidak lebih dari 15%, yang menunjukkan persentase transferin yang berikatan dengan besi; dan 6. penurunan konsentrasi feritin serum Meskipun feritin dapat menunjukkan cadangan besi, itu tidak menunjukkan inflamasi (Tanto et al., 2014).

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

2.4.7.1 Terapi Zat Besi

Respon anemia kekurangan zat besi terhadap terapi zat besi dipengaruhi oleh beberapa faktor, termasuk keparahan anemia, kemampuan pasien untuk mentolerir dan menyerap zat besi obat, dan keberadaan penyakit lain yang

memperumit. Efektivitas terapi terbaik diukur oleh peningkatan yang dihasilkan dalam laju produksi sel darah merah. Besarnya respons sumsum tulang terhadap terapi zat besi sebanding dengan keparahan anemia (tingkat stimulasi eritropoietin) dan jumlah zat besi yang disampaikan ke prekursor sumsum tulang. Kemampuan pasien untuk mentolerir dan menyerap zat besi obat adalah faktor kunci dalam menentukan laju respons terhadap terapi (Laurence L. Brunton & Parker, 2006).

Pada pasien dengan anemia kekurangan zat besi yang cukup parah, dosis tolerabel zat besi oral akan memberikan, paling banyak, 40–60 mg zat besi/hari ke sumsum tulang eritroid. Ini adalah jumlah yang cukup untuk tingkat produksi dua hingga tiga kali lipat normal. Ketika terapi zat besi oral gagal, pemberian zat besi secara parenteral dapat menjadi alternatif yang efektif. Indikasi umum adalah intoleransi berat terhadap zat besi oral, sebagai suplemen rutin untuk nutrisi parenteral total, dan pada pasien yang menerima eritropoietin. Zat besi parenteral telah diberikan kepada pasien kekurangan zat besi untuk membentuk cadangan zat besi. Terapi zat besi parenteral harus digunakan hanya ketika jelas indikasinya, karena hipersensitivitas akut, termasuk reaksi anafilaksis dapat terjadi. Pada individu yang sehat secara umum, laju respons Hb ditentukan oleh keseimbangan antara keparahan anemia (tingkat stimulus eritropoietin) dan penyampaian zat besi ke sumsum tulang dari penyerapan zat besi dan cadangan zat besi (Laurence L. Brunton & Parker, 2006).

2.4.7.2 Terapi Eritropoietin

Pasien dengan anemia sekunder karena penyakit ginjal kronis adalah kandidat ideal untuk terapi epoetin alfa. Respon pada pasien pre-dialisis, dialisis peritoneal, dan hemodialisis tergantung pada keparahan ginjal, dosis eritropoietin serta rute pemberian, dan ketersediaan zat besi. Administrasi subkutan lebih disukai karena penyerapan lebih lambat dan jumlah obat yang dibutuhkan dikurangi sebesar 20–40%. Dosis epoetin alfa harus disesuaikan untuk mencapai kenaikan bertahap dalam hematokrit selama periode 2–4 bulan hingga Hb akhir mencapai 11–12 g/dL. Pasien dimulai pada dosis 80–120 U/kg epoetin alfa, diberikan secara subkutan, 3 kali/minggu. Ini bisa diberikan dalam jadwal seminggu sekali, tetapi dibutuhkan lebih banyak obat untuk efek yang setara. Jika respon buruk, dosis harus ditingkatkan secara progresif. Dosis pemeliharaan akhir epoetin alfa dapat

bervariasi mulai dari hanya 10 unit/kg hingga lebih dari 300 unit/kg, dengan dosis rata-rata 75 unit/kg, 3 kali/minggu (Laurence L. Brunton & Parker, 2006).

Resistensi terhadap terapi umum terjadi pada pasien yang mengalami penyakit peradangan atau kekurangan zat besi, sehingga pemantauan yang cermat terhadap kesehatan umum dan status zat besi sangat penting. Penyebab resistensi yang lebih jarang termasuk kehilangan darah tersembunyi, defisiensi asam folat, defisiensi karnitin, dialisis yang tidak memadai, toksisitas aluminium, dan osteitis fibrosa kistik sekunder karena hiperparatiroidisme. Efek samping paling umum dari terapi epoetin alfa adalah memperburuk hipertensi, yang terjadi pada 20–30% pasien dan paling sering terkait dengan kenaikan hematokrit yang cepat. Tekanan darah biasanya dapat dikendalikan dengan meningkatkan terapi antihipertensi atau ultrafiltrasi pada pasien dialisis atau dengan mengurangi dosis epoetin alfa untuk melambatkan respons hematokrit (Laurence L. Brunton & Parker, 2006).

2.4.7.3 Vitami B12

Vitamin B12 dan asam folat sangat penting dalam metabolisme intraseluler. Kedua vitamin ini diperlukan untuk sintesis DNA yang normal, sehingga kekurangan salah satunya dapat mengganggu produksi dan pematangan eritrosit yang menyebabkan anemia megaloblastic. Kekurangan vitamin B12 dapat menyebabkan gangguan neurologis. Kekurangan vitamin B12 dapat disebabkan oleh berbagai faktor, termasuk asupan yang tercukupi, gangguan dalam penyerapan, destruksi atau eksresi yang berlebihan. Kekurangan kobalamin menyebabkan gangguan pada pembentukan darah dan masalah neurologis. Kekurangan vitamin B12 dapat menyebabkan anemia megaloblastic yang disertai gangguan neurologis, bila tidak segera diobati kondisi ini dapat menyebabkan cacat seumur hidup (Syarif, 2007).

Vitamin B12 tersedia dalam pemberian injeksi dan pemberian oral; kombinasi dengan vitamin dan mineral lain juga dapat diberikan secara oral atau parenteral. Pemilihannya selalu bergantung pada penyebab kekurangan tersebut. Meskipun jumlah kecil vitamin B12 dapat diserap melalui difusi sederhana, rute oral tidak dapat diandalkan untuk terapi yang efektif pada pasien dengan kekurangan vitamin B12 yang parah dan hematopoiesis abnormal atau defisit neurologis. Oleh karena

itu, pengobatan pilihan untuk kekurangan vitamin B12 adalah sianokobalamin yang diberikan melalui injeksi intramuskular atau subkutan (Laurence L. Brunton & Parker, 2006).

2.4.7.4 Tranfusi PRC

Berdasarkan KDIGO pemberian transfusi darah PRC jika kadar HB seseorang <7g/dL Tak hanya itu, KDIGO juga merekomendasikan pemberian tranfusi darah PRC tidak hanya berdasarkan kadar hemoglobin pasien, tetapi juga harus diperlukan dengan melihat kondisi klinis individu atau kondisi simptomatik bagi mereka yang terkena dampak (Mcdougall et al., 2015). Salah satu tindakan yang dapat diberikan untuk memperbaiki anemia adalah dengan pemberian transfusi darah. Namun, karena ginjal rusak, organ tersebut tidak dapat memproduksi hormon yang diperlukan sehingga pembentukan atau pematangan sel darah, meski sudah menjalani transfusi darah (Mantiri, 2023).

Tatalaksana pemberian transfusi darah pada pasien yang mengalami *Chronic kidney disease* (CKD) yaitu harus diberikan selama proses berlangsungnya tindakan hemodialisa dengan pemberian komponen *Paced Red Cell* (PRC) hal ini untuk mencegah kelebihan cairan yang dapat mengakibatkan ginjal akan bekerja semakin berat (Mantiri, 2023).

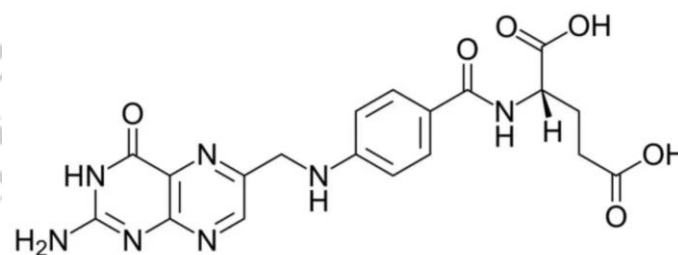
2.4.7.5 Asam Folat

Terapi untuk defisiensi asam folat terdiri dari pemberian asam folat eksogen untuk menginduksi remisi hematologis, mengganti cadangan tubuh, dan mengatasi tanda dan gejala. Dalam kebanyakan kasus, 1 mg setiap hari sudah cukup untuk mengganti cadangan, kecuali dalam kasus defisiensi akibat malabsorpsi, di mana dosis 1 hingga 5 mg setiap hari mungkin diperlukan. Asam folat parenteral tersedia tetapi jarang diperlukan. Asam folat sintetis hampir sepenuhnya diserap oleh saluran pencernaan dan diubah menjadi tetrahidrofolat tanpa kobalamin. Terapi harus dilanjutkan selama sekitar 4 bulan jika penyebab defisiensi yang mendasari dapat diidentifikasi dan diperbaiki untuk memungkinkan penghilangan semua sel darah merah yang kekurangan folat dari sirkulasi. Administrasi folat jangka panjang mungkin diperlukan dalam kondisi kronis yang terkait dengan peningkatan kebutuhan folat. Pasien dengan defisiensi

asam folat harus ditempatkan pada diet yang mengandung makanan tinggi folat (Tabel 104–9). Terapi folat dosis rendah (500 mcg setiap hari) dapat diberikan ketika obat antikonvulsan menyebabkan anemia megaloblastik sehingga mungkin tidak perlu menghentikan terapi antikonvulsan. Efek samping tidak dilaporkan dengan dosis asam folat yang digunakan untuk terapi penggantian. Dikatakan tidak toksik pada dosis tinggi dan cepat diekskresikan dalam urin (DIPIRO 2008).

2.5 Tinjauan Asam Folat

1. Struktur Kimia



Gambar 2.5 Struktur Kimia Asam Folat (Furian, 2021)

2. Indikasi

Anemia megaloblastik disebabkan kekurangan asam folat yang dapat mengurangi risiko perkembangan CKD dan menghindari kemungkinan toksisitas (Capelli et al., 2019). Kekurangan asam folat, yang ditandai dengan ladar folat serum yang rendah dan makrositosis, relatif jarang terjadi pada pasien dengan penyakit ginjal tahap awal, namun sering terjadi pada pasien yang menjalani dialisis karena asam folat dihilangkan oleh dialisis (Alldredge et al., 2013).

3. Kontraindikasi

Penggunaan sebaiknya tidak diberikan pada anemia tanpa diagnosis megaloblastik. Kecuali diberikan bersamaan dengan vitamin B12 (BNF, 2021).

4. Mekanisme

Secara biokimia, asam folat diubah menjadi asam tetrahidrofolat dan metiltetrahidrofolat melalui dihidrofolat reduktase. Kedua bentuk asam folat ini melintasi sel melalui endositosis yang dimediasi oleh reseptor, yang penting untuk menjaga produksi sel darah merah yang normal, serta sintesis asam nukleat purin dan timidilat, konversi asam amino, dan metilasi tRNA. Dengan bantuan vitamin

B12 sebagai kofaktor, asam folat dapat membantu menurunkan (DrugBank, 2005). Folat yang diperoleh dari tubuh diperlukan untuk pembentukan nucleoprotein dan menjaga proses pembentukan sel darah merah yang normal. Asam folat merangsang produksi sel darah merah, sel darah putih, dan platelet pada anemia megaloblastic.

Mekanisme Asam Folat, Vitamin B12 dan Zat Besi

Eritropoiesis adalah proses pembentukan eritrosit baru yang menggantikan eritrosit yang sudah tua, biasanya sekitar satu persen, yang dihancurkan setiap hari melalui fagositosis. Folat, vitamin B12, dan zat besi memegang peranan penting dalam proses eritropoiesis. Eritroblas memerlukan folat dan vitamin B12 untuk berkembang biak selama diferensiasi mereka. Kekurangan folat atau vitamin B12 menghalangi sintesis purin dan timidilat, merusak sintesis DNA, dan menyebabkan kematian sel eritroblas, yang pada akhirnya menyebabkan anemia karena pembentukan eritrosit yang tidak efisien. Eritroblas membutuhkan jumlah zat besi yang besar untuk membuat hemoglobin. Jumlah zat besi yang besar ini didaur ulang setiap hari dengan pemecahan hemoglobin dari eritrosit tua yang dihancurkan. Banyak protein yang baru-baru ini diidentifikasi berperan dalam penyerapan, penyimpanan, dan pengeluaran zat besi nonheme secara seluler serta dalam penyerapan dan penggunaan zat besi oleh eritroblas. Kadar heme dalam eritroblas mengatur penyerapan zat besi dan sintesis globin sehingga kekurangan zat besi menyebabkan anemia dengan laju pembentukan yang terhambat dan eritrosit yang lebih kecil serta mengandung hemoglobin yang lebih sedikit (Koury & Ponka, 2004).

5. Farmakokinetik

Rata-rata diet di Amerika mengandung 500–700 mcg folat per hari, 50–200 mcg di antaranya biasanya diserap, tergantung pada kebutuhan metabolisme. Folat diekskresikan dalam urin dan tinja dihancurkan oleh katabolisme, maka kadar serum dapat menurun dalam beberapa hari ketika asupan berkurang. Dikarenakan Cadangan folat dalam tubuh cenderung terbatas dan kebutuhan harian yang tinggi, kekurangan asam folat dan anemia megaloblastik bisa muncul dalam rentang waktu 1 sampai 6 bulan setelah penghentian asupan folat, bergantung pada kondisi gizi dan seberapa besar kebutuhan akan folat. Asam folat dalam bentuk yang tidak

diubah mudah diserap di bagian jejunum proksimal usus. Namun, folat dalam makanan umumnya hadir dalam bentuk poliglutamat N5 -metiltetrahydrofolat. Sebelum diserap, enzim α -1-glutamyl transferase (konjugase) di tepi sikat mukosa usus menghidrolisis semua residu glutamil kecuali satu dari poliglutamat. Setelah itu, N5 -metiltetrahydrofolat monoglutamat diangkut ke dalam aliran darah melalui proses aktif atau pasif, dan kemudian tersebar di seluruh tubuh. Di dalam sel, N5 -metiltetrahydrofolat mengalami demetilasi menjadi tetrahydrofolat oleh dengan bantuan vitamin B12 (Katzung, 2018).

6. Efek Samping

Efek toksik pada penggunaan folat untuk manusia hingga sekarang belum pernah dilaporkan terjadi (Syarif, 2007). Efek samping yang umum terjadi adalah perubahan pola tidur, sulit berkonsentrasi, anoreksi, mual-muntah, nafsu makan berkurang, distensi abnormal (BNF, 2021).

7. Interaksi

Interaksi asam folat berdasarkan (BNF, 2021):

- Asam folat diperkirakan akan menurunkan konsentrasi antiepileptik (fosphenytoin, phenobarbital, phenytoin, primidone) perlu pemantauan konsentrasi dan sesuaikan dosis.
- Asam folat diperkirakan menaikkan resiko toksisitas apabila diberikan dengan capecitabine.
- Asam folat diperkirakan dapat menaikkan resiko toksisitas apabila diberikan dengan fluorouracil.
- Asam folat diperkirakan dapat menaikkan resiko toksisitas apabila diberikan dengan tefagur.
- Sulfasalazine dapat menurunkan absorbs asam folat

8. Peringatan

Jangan diberikan pada anemia pernisiiosa addison dan dan penyakit defisiensi vitamin B12 lainnya karena dapat menimbulkan degenerasi majemuk dari medulla spinalis. Jangan digunakan untuk penyakit ganas kecuali anemia megaloblastik karena defisiensi folat merupakan komplikasi penting (BNF, 2021).

9. Sediaan

— Asam Folat Tunggal

Anemolat (Pharos) asam folat 400 mcg tablet. **Folacite** (Erlimpex) asam folat 400 mcg tablet. **Folavit** (Sanbe Farma) asam folat 1 mg; 400 mcg tablet (ISO, 2019).

— Asam Folat Kombinasi

Bionemi (Gracia Pharmindo) Kapsul. **Cymafort** (Imedco Djaya) Kapsul. **Diabion** (Metiska Farma) Kapsul. **Farmabion** (Bima Mitra Farma) Kapsul. **Ferofort** (Kalbe Farma) Tablet. **Fondazen** (Ifars) Kapsul. **Hemobion** (Merck Serono) Kapsul. **Hufabion** (Gratia Husada Farma) Kapsul. **Iberet Folic-500** (Abbott) Tablet. **Novabion** (Novapharin) Kapsul. **Omegavit** (Mutifa) Kapsul. **Pronita** (BufaAneka) Kapsul. **Sangobion** (Sampharindo Merck Indonesia) (ISO, 2019).

10. Dosis

Dosis terapi awal pemberian folat yaitu 0,25-1mg per hari hingga mencapai respons klinis, dosis penunjang 0,25mg per hari. Asam folat 0,1-1mg direkomendasikan untuk wanita hamil, sedangkan dalam kondisi Dimana kebutuhan folat meningkat, dosis harian dapat ditingkatkan menjadi 0,5-1mg (ISO, 2019). Dosis yang diberikan disesuaikan dengan tingkat anemia dan komplikasi yang terjadi. Untuk kebutuhan diagnostik, pasien defisiensi folat diberikan dosis 0,1mg selama 10 hari yang hanya akan menghasilkan respon hematologik. Terapi awal untuk defisiensi folat tanpa komplikasi dimulai dengan dosis oral 0,5-1mg selama 10 hari, dengan dosis pemeliharaan biasanya berkisar antara 0,1 dan 0,5mg. Untuk anemia hemolitik, dosis yang diperlukan lebih besar, yaitu satu atau dua kali sehari sebanyak 1mg (Syarif, 2007).