

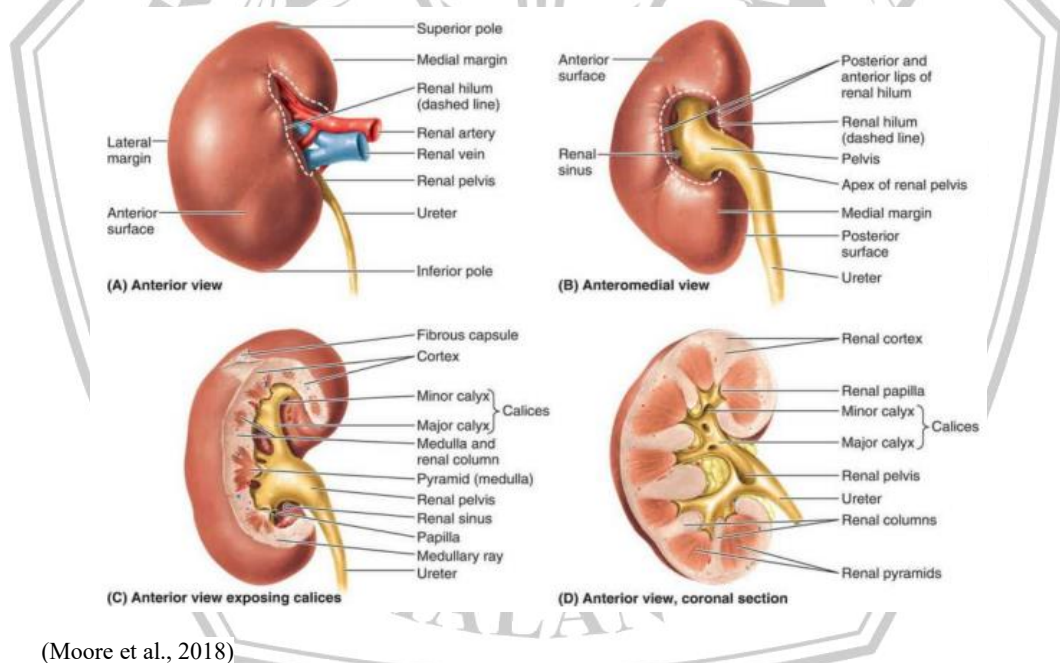
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anatomi Ginjal

2.1.1 Definisi

Ginjal merupakan organ vital dalam sistem ekskresi manusia yang memiliki struktur kompleks dan fungsi krusial dalam menjaga homeostasis tubuh. Ginjal berbentuk menyerupai kacang dengan ukuran sekitar 11-14 cm panjangnya, 5-7 cm lebarnya, dan 3-4 cm tebalnya (Drake et al., 2019).



(Moore et al., 2018)

Gambar 2.1 Anatomi Ginjal

Secara struktural, ginjal terdiri dari tiga bagian utama: korteks, medula, dan pelvis renalis. Korteks merupakan lapisan terluar ginjal yang mengandung jutaan nefron, unit fungsional ginjal yang bertanggung jawab dalam proses filtrasi, reabsorpsi, dan sekresi (Netter, 2019). Medula terletak di bagian dalam korteks dan

terdiri dari piramida-piramida renalis yang mengandung tubulus kolektivus yang mengumpulkan urin dari nefron-nefron (Drake et al., 2019). Pelvis renalis adalah bagian ginjal yang berbentuk corong dan berfungsi sebagai penampung urine dari piramida renalis sebelum urine tersebut disalurkan ke ureter. (Moore et al., 2018).

Setiap nefron terdiri dari glomerulus dan tubulus renalis. Glomerulus adalah jaringan kapiler yang berfungsi sebagai tempat filtrasi darah, sedangkan tubulus renalis terdiri dari beberapa segmen, termasuk tubulus kontortus proksimal, ansa Henle, tubulus kontortus distal, dan tubulus kolektivus (Netter, 2019). Proses filtrasi, reabsorpsi, dan sekresi terjadi di sepanjang tubulus renalis, menghasilkan urin yang kemudian dialirkan ke pelvis renalis (Drake et al., 2019)

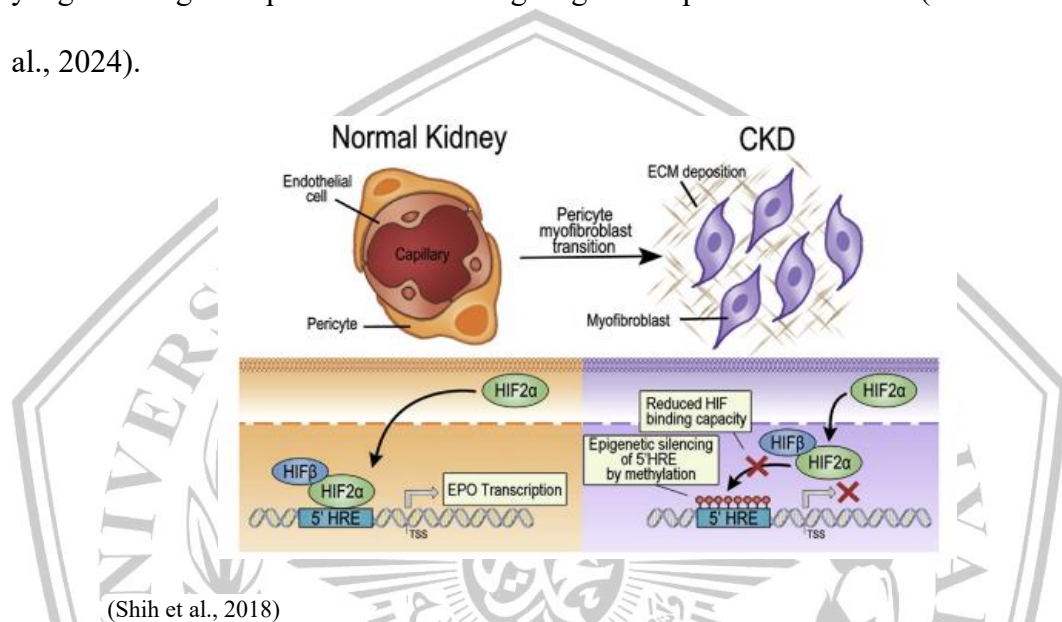
Selain nefron, ginjal juga dilengkapi dengan jaringan pembuluh darah yang rumit, seperti arteri renalis, vena renalis, dan kapiler peritubular. Pembuluh darah ini berperan krusial dalam menyerap kembali zat-zat yang dibutuhkan tubuh dan membuang zat-zat yang tidak diperlukan (Drake et al., 2019).

2.2 Gagal Ginjal

2.2.1 Patofisiologi anemia pada gagal ginjal kronis (GGK)

Anemia pada penderita gagal ginjal kronis (GGK) umumnya terjadi karena ginjal yang rusak tidak mampu menghasilkan hormon eritropoietin (EPO) dalam jumlah yang cukup. Selain itu, metabolisme besi yang terganggu, baik karena kekurangan zat besi maupun ketidakmampuan tubuh untuk menggunakannya secara efektif, juga merupakan faktor penting. Kontributor lainnya termasuk penurunan kemampuan sumsum tulang untuk memproduksi sel darah merah, umur sel darah merah yang lebih pendek, kekurangan nutrisi seperti vitamin B12 dan

folat, kehilangan mineral penting seperti tembaga saat dialisis, peningkatan hormon FGF23 yang menekan produksi sel darah merah, dan efek samping dari beberapa obat-obatan. Singkatnya, anemia pada GJK adalah kondisi multifaktorial yang melibatkan kekurangan EPO, gangguan metabolisme besi, dan faktor-faktor lain yang memengaruhi produksi dan kelangsungan hidup sel darah merah (Hashimi et al., 2024).



Gambar 2.2 Transisi perisit-miofibroblas

Beberapa faktor berperan dalam menyebabkan anemia pada gagal ginjal kronis (GJK). Di antara berbagai faktor yang berhubungan dengan anemia pada ginjal, yang paling utama adalah kurangnya hormon EPO. Kekurangan hormon EPO ini bisa terjadi karena sel-sel penghasil EPO di ginjal (REPC) menjadi kurang baik dalam merasakan kadar oksigen dan menghasilkan EPO (Shih et al., 2018).

Jaringan parut di antara sel-sel ginjal (fibrosis interstisial) terjadi pada semua pasien GJK, apapun penyebab awal kerusakan ginjalnya. Kondisi ini kemudian menyebabkan hilangnya jaringan ginjal yang sehat dan fungsinya secara permanen. Pada gagal ginjal kronis (GJK), sel-sel REPC (yang sebenarnya adalah

fibroblas atau perisit) mengalami perubahan menjadi jenis sel lain yang disebut miofibroblas. Ada kemungkinan bahwa kemampuan miofibroblas untuk menghasilkan EPO menjadi terganggu meskipun dulunya mereka adalah sel REPC. Penelitian menunjukkan bahwa baik perisit maupun miofibroblas menghasilkan EPO, tetapi miofibroblas menghasilkannya dalam jumlah yang jauh lebih sedikit. Gangguan dalam kemampuan sel-sel ginjal merasakan kadar oksigen mungkin menjadi salah satu alasan utama mengapa produksi EPO menurun pada sel REPC di ginjal yang mengalami GGK, dan akhirnya menyebabkan anemia (Shih et al., 2018).

2.2.2 Gagal ginjal kronis (GGK)

2.2.2.1 definisi dan klasifikasi

Gagal Ginjal Kronis (GGK) didefinisikan sebagai kondisi di mana terdapat kelainan pada struktur atau fungsi ginjal yang sudah berlangsung lebih dari tiga bulan, baik dengan maupun tanpa penurunan kecepatan filtrasi glomerulus. (KDIGO, 2025) :

1. Stadium 1: LFG ≥ 90 mL/menit/1.73 m², dengan bukti kerusakan ginjal
2. Stadium 2: LFG 60-89 mL/menit/1.73 m², dengan bukti kerusakan ginjal
3. Stadium 3a: LFG 45-59 mL/menit/1.73 m²
4. Stadium 3b: LFG 30-44 mL/menit/1.73 m²
5. Stadium 4: LFG 15-29 mL/menit/1.73 m²
6. Stadium 5: LFG < 15 mL/menit/1.73 m² atau terapi pengganti ginjal (dialisis atau transplantasi)

Prognosis of CKD by GFR and albuminuria categories: KDIGO 2012

				Persistent albuminuria categories description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (mL/min/1.73 m ²) description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60–89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44			
	G4	Severely decreased	15–29			
	G5	Kidney failure	<15			

(KDIGO, 2025)

Gambar 2.3 Klasifikasi GGK

Klasifikasi ini membantu dalam menentukan prognosis dan pemilihan terapi yang tepat bagi pasien GGK.

2.2.2.2 Epidemiologi

GGK merupakan masalah kesehatan global yang mempengaruhi jutaan orang di seluruh dunia. Prevalensi GGK (Gagal Ginjal Kronis) bervariasi di setiap negara dan populasi, namun diperkirakan secara global memengaruhi sekitar 10% dari populasi dewasa (Loscalzo et al., 2022).

2.2.2.3 Etiologi

Gagal Ginjal Kronis (GGK) dapat disebabkan oleh berbagai faktor, dengan diabetes melitus dan hipertensi sebagai penyebab paling umum, menyumbang sekitar 70% dari kasus GGK global. Diabetes melitus sendiri menyebabkan

nefropati diabetik, suatu kondisi yang ditandai oleh kerusakan bertahap pada glomerulus, tubulus, dan pembuluh darah di ginjal. Hipertensi menyebabkan nefrosklerosis hipertensi, yang ditandai dengan penebalan dan penyempitan arteriol ginjal, yang menyebabkan iskemia dan fibrosis ginjal. Pada beberapa kasus, penyebab GJK tidak dapat diidentifikasi (Vaidya & Aeddula, 2024)

2.2.2.4 Patofisiologi

Patofisiologi Gagal Ginjal Kronis (GJK) melibatkan dua mekanisme utama: pemicu spesifik dan nonspesifik. Pemicu spesifik berkaitan dengan penyebab dasar GJK, seperti kelainan genetik, peradangan, atau paparan toksin, yang secara langsung merusak struktur ginjal. Di sisi lain, mekanisme nonspesifik terjadi akibat penurunan jangka panjang jumlah nefron, tanpa memandang penyebabnya. Penurunan ini awalnya memicu peningkatan filtrasi dan pembesaran nefron yang tersisa sebagai upaya untuk mempertahankan fungsi ginjal. Namun, adaptasi ini pada akhirnya justru merugikan, menyebabkan peningkatan tekanan dan aliran darah di dalam nefron, gangguan fungsi podosit, dan kerusakan pada penghalang filtrasi. Akibatnya, terjadi pengerasan dan hilangnya nefron yang tersisa, yang mempercepat perkembangan Gagal Ginjal Kronis (GJK) (Loscalzo et al., 2022).

Proses ini menjelaskan bagaimana cedera ginjal, bahkan yang bersifat tunggal, dapat memicu penurunan fungsi ginjal progresif selama bertahun-tahun. Hilangnya nefron secara bertahap memicu mekanisme kompensasi yang pada akhirnya merusak nefron yang tersisa. Peningkatan aktivitas sistem renin-angiotensin (RAS) berperan penting dalam proses ini, baik dalam hiperfiltrasi

kompensasi awal maupun hipertrofi dan sklerosis maladaptif selanjutnya. Pemahaman tentang mekanisme ini membuka jalan bagi pendekatan farmakologis yang bertujuan mengurangi respons tersebut, sehingga efektif dalam memperlambat perkembangan GJK dan menjaga fungsi ginjal lebih lama (Loscalzo et al., 2022).

2.2.2.5 Manifestasi Klinis

Pada tahap awal, GJK seringkali asimtomatik atau hanya menimbulkan gejala ringan, seperti kelelahan dan penurunan nafsu makan. Namun, seiring dengan perkembangan penyakit, gejala dapat menjadi lebih berat dan melibatkan berbagai sistem organ (Loscalzo et al., 2022).

2.2.2.5.1 Manifestasi Umum

Uremia, sindrom klinis kompleks akibat akumulasi produk limbah dalam darah, memicu berbagai gejala seperti kelelahan, mual, dan gangguan kognitif (Zemaitis et al., 2024). GJK juga menyebabkan gangguan cairan dan elektrolit, termasuk retensi cairan, hipertensi, dan ketidakseimbangan elektrolit (KDIGO, 2025). Penurunan produksi eritropoietin mengakibatkan anemia (Portolés et al., 2021), sementara gangguan mineral dan tulang, seperti osteodistrofi ginjal, terjadi akibat kelainan metabolisme kalsium, fosfat, dan hormon paratiroid (Loscalzo et al., 2022).

2.2.2.5.2 Manifestasi Spesifik Sistem Organ

Sistem endokrin terpengaruh melalui resistensi insulin, gangguan toleransi glukosa, dan hiperparatiroidisme sekunder (KDIGO, 2025). Pada sistem hematologis, anemia dan gangguan fungsi trombosit meningkatkan risiko perdarahan (Portolés et al., 2021). Terakhir, sistem imunologis mengalami

disfungsi, meningkatkan kerentanan terhadap infeksi dan mengurangi efektivitas vaksinasi (KDIGO, 2025).

2.2.2.6 Diagnosis

Diagnosis Gagal Ginjal Kronis (GGK) melibatkan serangkaian langkah, meliputi pengambilan riwayat medis pasien (anamnesis), pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan laboratorium. (Loscalzo et al., 2022).

2.2.2.7 Manajemen Klinis

Modifikasi gaya hidup mencakup diet rendah protein, fosfat, kalium, dan natrium, serta olahraga teratur dan berhenti merokok (KDIGO, 2025).

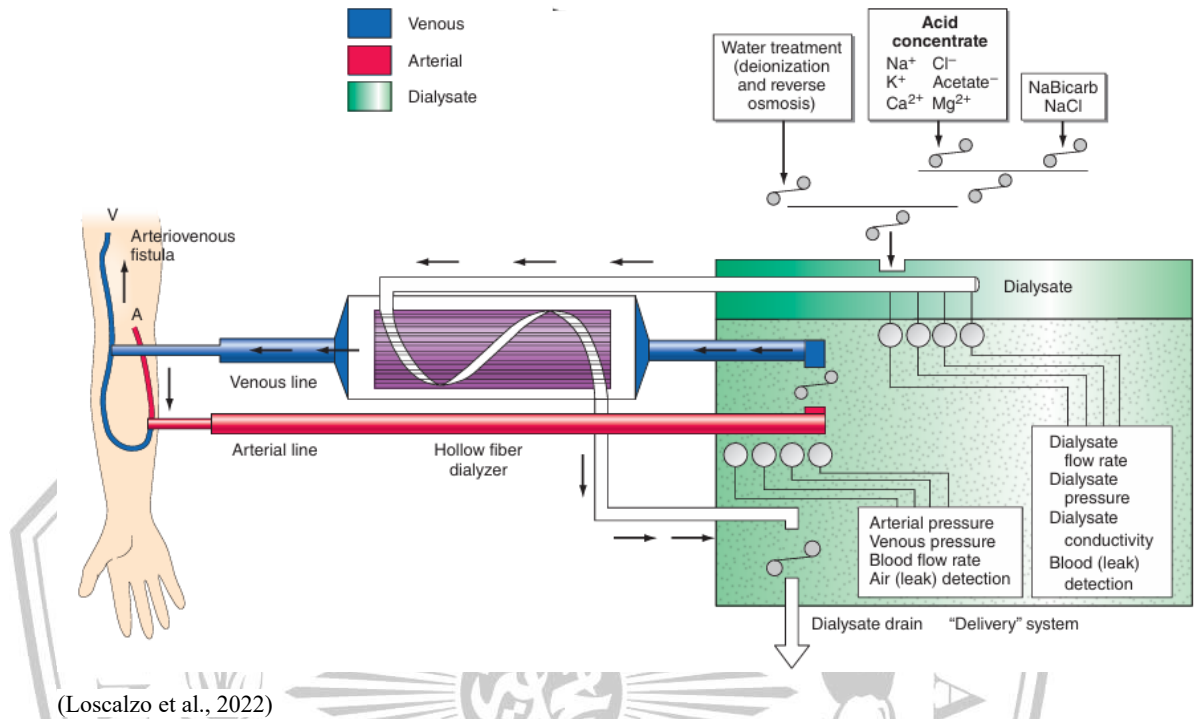
2.3 Hemodialisis

2.3.1 Definisi

Hemodialisis (HD) adalah terapi pengganti ginjal vital bagi pasien dengan gagal ginjal stadium akhir, di mana ginjal tidak lagi mampu menjalankan fungsinya. Proses ini melibatkan penyaringan darah di luar tubuh menggunakan mesin dialisis untuk menghilangkan limbah, kelebihan cairan, dan elektrolit yang seharusnya dikeluarkan oleh ginjal yang sehat (Loscalzo et al., 2022).

HD bekerja berdasarkan dua prinsip utama: difusi dan ultrafiltrasi. Difusi memungkinkan pergerakan zat terlarut seperti urea dan kreatinin dari darah pasien ke dialisat melalui membran semipermeabel, sementara bikarbonat bergerak sebaliknya untuk memperbaiki asidosis metabolik. Ultrafiltrasi menghilangkan kelebihan cairan dari darah pasien dengan menggunakan

tekanan hidrostatis, mendorong cairan berpindah ke dialisat melalui membrane(Loscalzo et al., 2022).



Gambar 2.4 Mekanisme Hemodialisis

2.3.2 Indikasi hemodialisis

Hemodialisis (HD) diindikasikan untuk pasien dengan GJK bergejala seperti mual, muntah, dan gangguan kognitif, GJK dengan komplikasi serius seperti asidosis metabolik berat atau edema paru, serta GJK stadium 4 atau 5 (LFG <15 mL/menit/1.73 m²) jika transplantasi ginjal tidak memungkinkan atau tidak diinginkan (KDIGO, 2025). Keputusan memulai HD harus melibatkan diskusi menyeluruh antara pasien, keluarga, dan tim medis, mempertimbangkan berbagai

faktor seperti usia, komorbiditas, preferensi pasien, dan ketersediaan sumber daya (KDIGO, 2025)

2.3.3 Komplikasi hemodialisis

Komplikasi paling umum yang terkait dengan hemodialisis antara lain hipotensi intradialisis, yang menyebabkan hasil jangka panjang yang buruk karena peningkatan mortalitas dan peningkatan laju kelainan gerakan dinding regional selama dialisis, yang dikenal sebagai myocardial stunning. Tekanan darah sistolik nadir yang lebih rendah dari 90 mmHg sangat berkorelasi dengan mortalitas. Biasanya bermanifestasi sebagai pusing, sakit kepala ringan, mual, atau gejala samar. Penanganannya berkisar pada mempertahankan pasien dalam posisi Trendelenburg dan segera memberikan bolus 100 mL normal saline melalui jalur darah. Kurangi tingkat ultrafiltrasi dan amati pasien sampai tanda-tanda vital stabil. Kram otot, dengan patogenesis yang tidak diketahui, juga merupakan komplikasi umum. Hipotensi, laju ultrafiltrasi yang tinggi, hipovolemia, dan larutan dialisis rendah sodium meningkatkan risiko kram. Faktor-faktor ini memicu vasokonstriksi dan hipoperfusi otot, dengan gangguan relaksasi otot sekunder. Ketika terjadi bersamaan dengan hipotensi, pengobatan dengan saline 0,9% efektif. Peregangan paksa pada otot yang terlibat dapat memberikan bantuan (murdeswar & Anjum, 2024).

Beberapa reaksi merupakan keadaan darurat medis dan harus ditangani dengan segera menghentikan dialisis, menjepit jalur, dan memberikan perawatan suportif diikuti dengan perawatan definitif. Contoh komplikasi tersebut adalah

sindrom disequilibrium dialisis, reaksi dialisator, hemolisis, dan emboli udara. Komplikasi nonspesifik lainnya termasuk mual dan muntah, sakit kepala, nyeri dada dan punggung, serta gatal. Disfungsi akses vaskular, paling sering stenosis akses arteriovenosa, adalah penentu terkuat kualitas hidup pasien dialisis. Pembentukan selubung fibro-epitel terkait kateter juga menghambat aliran darah. Instilasi urokinase, pengupasan kateter endovaskular, atau penggantian kateter dialisis menetap dalam terowongan subkutan dapat membangun kembali akses. Tindakan pencegahan untuk akses vaskular meliputi menghindari trauma tambahan pada lengan di tempat akses, menghindari pakaian/perhiasan ketat, membawa barang berat, dan tidur di lengan tersebut. Rotasi tempat penyisipan jarum pada akses, penggunaan tekanan lembut untuk menghentikan pendarahan setelah pengangkatan jarum, dan pemantauan tekanan vena dan arteri untuk mendeteksi pemisahan jalur adalah langkah penting. Pemeriksaan berkala di lokasi lokal untuk setiap tanda infeksi seperti kemerahan, kehangatan, dan nyeri harus dilakukan (KDIGO, 2025).

2.4 Terapi EPO

2.4.1 Definisi

Eritropoietin (EPO) adalah hormon glikoprotein yang diproduksi oleh sel-sel peritubular di korteks ginjal. Hormon ini merangsang produksi sel darah merah sebagai respons terhadap tekanan parsial oksigen (pO_2) yang rendah. Agen perangsang eritropoiesis (ESA), seperti epoetin, darbepoetin, dan metoksi polietilen

glikol-epoetin β , adalah bentuk EPO rekombinan yang disintesis secara farmakologis. ESA diindikasikan untuk kondisi yang berhubungan dengan gangguan produksi sel darah merah (Schoener & Borger, 2024).

2.4.2 Indikasi terapi EPO

Indikasi pemberian ESA adalah ketika kadar hemoglobin (Hb) pasien kurang dari 10 g/dL dan penyebab anemia lainnya telah disingkirkan. Selain itu, sebagai syarat pemberian, tidak boleh ada anemia defisiensi besi absolut yang ditandai dengan saturasi transferin (ST) kurang dari 20% dan feritin serum (FS) kurang dari 100 ng/mL untuk pasien PGK non-dialisis (GGK non-dialisis & GGK-PD) atau kurang dari 200 ng/mL untuk pasien GGK hemodialisis (GGK HD) (PERNEFRI, 2011).

Hemoglobin kurang dari 10g/dL menjadi acuan untuk dilakukan terapi EPO karena dianggap sebagai anemia yang signifikan secara klinis. Pada tingkat ini, pasien seringkali mulai mengalami gejala-gejala anemia seperti kelelahan, pusing, sesak nafas, pucat, dan beberapa gejala yang lain, sehingga diberikan EPO untuk mengurangi gejala tersebut. Transferin adalah protein dalam darah yang bertugas mengikat dan mengangkut besi dari tempat penyimpanan ke sumsum tulang, tempat besi digunakan untuk memproduksi sel darah merah, saturasi transferin (ST) menggambarkan persentase transferin yang terikat dengan besi. Ini mencerminkan seberapa banyak kapasitas pengangkut besi dalam darah yang benar-benar terisi oleh besi, Ketika ST kurang dari 20%, ini menunjukkan bahwa sebagian besar protein transferin tidak membawa besi. Artinya, jumlah besi

yang tersedia untuk dikirim ke sumsum tulang sangat sedikit, Meskipun ST terutama mencerminkan besi yang bersirkulasi, nilai ST yang rendah seringkali berkorelasi dengan rendahnya cadangan besi tubuh (yang diukur dengan feritin serum)(KDIGO, 2025).

2.4.3 Persiapan dan pemberian terapi EPO

Sebelum memulai terapi EPO, penting untuk memastikan bahwa pasien memiliki cadangan zat besi yang cukup. Defisiensi zat besi dapat menghambat respons terhadap terapi EPO. Oleh karena itu, pasien dengan defisiensi zat besi harus menerima suplementasi zat besi sebelum atau bersamaan dengan terapi EPO (Macdougall, 2024)

EPO dapat diberikan secara subkutan atau intravena. Dosis awal dan frekuensi pemberian EPO disesuaikan dengan tingkat keparahan anemia dan respons individu pasien (Macdougall, 2024).

2.4.4 Efek samping dan risiko terapi EPO

Peningkatan tekanan darah (hipertensi) mungkin dialami beberapa pasien(KDIGO, 2025), dan risiko trombotik, seperti trombotik vena dalam dan emboli paru, juga dapat meningkat (KDIGO, 2025) Meskipun jarang, reaksi alergi terhadap EPO, seperti urtikaria, angioedema, atau anafilaksis, dapat terjadi dan berpotensi serius (Macdougall, 2024).

2.4.5 Pertimbangan klinis

Terapi EPO menjadi andalan dalam manajemen anemia pada pasien GGK, namun perlu mempertimbangkan beberapa hal. Pertama, penting untuk menjaga kadar hemoglobin dalam rentang target yang direkomendasikan untuk menghindari efek samping seperti hipertensi dan trombosis (KDIGO, 2025). Setiap orang memiliki tingkat respon obat yang berbeda, hal ini dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, termasuk peradangan, kekurangan zat besi, dan adanya resistensi terhadap EPO itu sendiri (Portolés et al., 2021). Biaya terapi EPO juga perlu dipertimbangkan, terutama untuk dosis tinggi atau jangka panjang. Terakhir, transfusi darah dapat menjadi alternatif atau tambahan terapi EPO pada kasus anemia berat atau gejala yang persisten (Macdougall, 2024).

2.4.6 Kontraindikasi terapi EPO

Tidak terdapat kontraindikasi absolut dalam pemberian EPO namun terdapat beberapa kondisi yang harus diberi perhatian lebih yaitu pasien dengan riwayat hipertensi dan risiko kardiovaskular, hal ini karena pemberian EPO dapat meningkatkan viskositas darah (pengentalan darah) yang bisa memperparah kondisi tersebut (KDIGO, 2025; PERNEFRI, 2011)

2.4.7 Pedoman terapi dan dosis EPO

Mengingat rerata berat badan pasien dengan Gagal Ginjal Kronis (GGK) di Indonesia berkisar antara 50 hingga 60 kilogram, maka dosis Erythropoietin (EPO) sebesar 80-150 IU/kgBB/minggu memiliki nilai yang sebanding dengan pemberian

2.4.8 Mekanisme kerja EPO

Eritropoietin, yaitu hormon yang bekerja seperti kelenjar, dibuat di sel fibroblast interstitial peritubular pada ginjal. Ketika jaringan mengalami kekurangan oksigen atau hipoksia, protein khusus bernama hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) akan merangsang pembentukan eritropoietin. HIF-1 ini terdiri dari dua subunit: HIF-1 α dan HIF-1 β . Dalam kondisi kadar oksigen yang cukup, HIF-1 α akan dipecah. Namun, saat terjadi hipoksia, domain prolyl hidroksilase pada HIF-1 α menjadi tidak aktif. Hal ini membuat HIF-1 α tidak terurai dan mulai menumpuk. Proses ini pada akhirnya akan meningkatkan produksi eritropoietin (Mateo Diño-Santos et al., 2023).

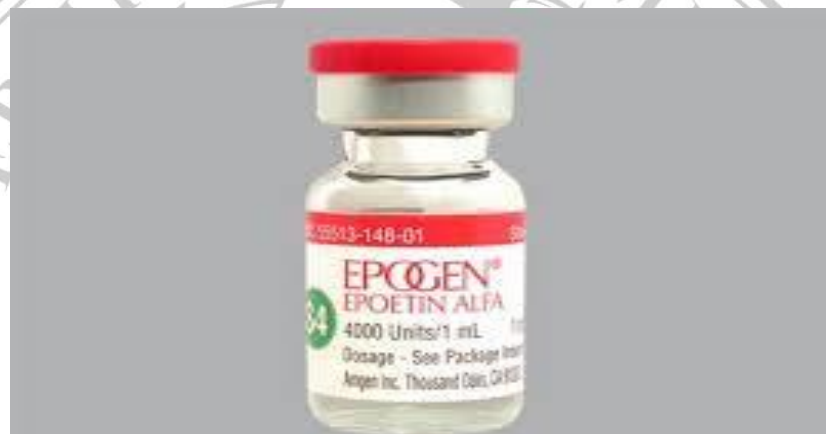
Eritropoietin kemudian dilepaskan ke dalam sirkulasi darah dan berikatan dengan reseptor pada sel-sel progenitor eritrositik di sumsum tulang. Ikatan ini memicu rangkaian sinyal intraseluler JAK2/STAT5 yang utamanya mencegah kematian sel terprogram. Akibatnya, progenitor eritrogenik berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi retikulosit, yang dilepaskan ke dalam sirkulasi dan matang menjadi eritrosit (Shih et al., 2018; Vest et al., 2024).

2.4.9 Jenis-jenis EPO

2.4.9.1 Epoetin alfa

Epoetin Alfa merupakan rekombinan eritropoietin alfa manusia yang digunakan sebagai bahan aktif. Glikoprotein rantai tunggal ini terdiri dari 165 asam amino dengan berat molekul 26-30 kDa dan memiliki glikosilasi. Produk ini dihasilkan melalui teknologi genetik, dengan urutan asam amino yang identik

dengan eritropoietin yang ditemukan pada urine pasien anemia. Produksi alami eritropoietin terjadi di sel interstisial fibroblastoid yang terletak di ginjal dan hati. Karena sifat erythropoictin pada manusia, indikasi Epoetin alfa adalah terapi penggantian hormon pada anemia,.Setelah pemberian epoetin alfa, jumlah retikulosit meningkat dalam waktu 10 hari dan secara bertahap menurun seiring dengan pematangan sel menjadi eritrosit. Ini diikuti oleh peningkatan kadar hemoglobin dan hematokrit dalam waktu 2 hingga 6 minggu, yang bergantung pada dosis (Vest et al., 2024).



(elsevier helathcare hub, 2025)

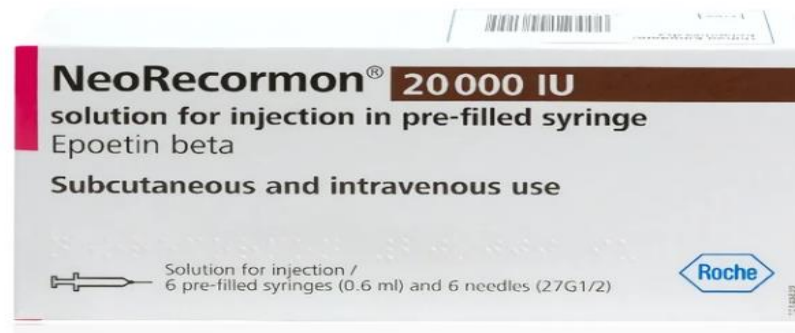
Gambar 2.6 Epoetin Alfa

2.4.9.2 Epoetin beta

Epoetin beta adalah analog rekombinan eritropoietin manusia. Meskipun memiliki mekanisme kerja yang serupa dengan epoetin alfa, perbedaan utama terletak pada pola glikosilasinya (penempelan gula dan protein). Oleh karena itu, epoetin beta diperkirakan dieliminasi dari tubuh pada tingkat yang lebih lambat dibandingkan epoetin alfa (Ahsan et al., 2021; Deicher & Hörl, 2004).

Mekanisme kerja epoetin beta secara molekuler meniru fungsi EPO endogen dengan presisi tinggi. Proses ini diawali dengan pengikatan epoetin beta pada reseptor eritropoietin (EPOR) yang terdapat di permukaan sel progenitor eritroid di dalam sumsum tulang. Interaksi ligan-reseptor ini menginduksi perubahan konformasi pada EPOR, yang kemudian mengaktifkan kaskade sinyal intraseluler melalui JAK2 (Nag et al., 2023).

Setelah teraktivasi, JAK2 akan memfosforilasi residu tirosin pada domain sitoplasmik EPOR. Situs yang terfosforilasi ini berfungsi sebagai tempat perlekatan bagi berbagai protein sinyal intraseluler, yang memicu beberapa jalur pensinyalan hilir secara simultan. Jalur-jalur kunci yang diaktifkan meliputi jalur STAT5 (*Signal Transducer and Activator of Transcription 5*), PI3K (*Phosphatidylinositol 3-kinase*), dan Ras-MAPK (*Ras-Mitogen-Activated Protein Kinase*). Aktivasi kolektif dari jalur-jalur ini mendorong tiga proses seluler yang krusial: proliferasi (pembelahan sel), diferensiasi (pematangan sel), dan kelangsungan hidup (penghambatan apoptosis) dari prekursor eritroid. Hasil klinis dari stimulasi ini dapat diamati secara bertahap, dimulai dengan peningkatan jumlah retikulosit dalam sirkulasi dalam beberapa hari, yang diikuti oleh kenaikan kadar hemoglobin (Hb) dan hematokrit yang terukur dalam rentang waktu 2 hingga 6 minggu setelah terapi dimulai (Nag et al., 2023).



(Roche, 2025)

Gambar 2.7 Epoetin Beta

