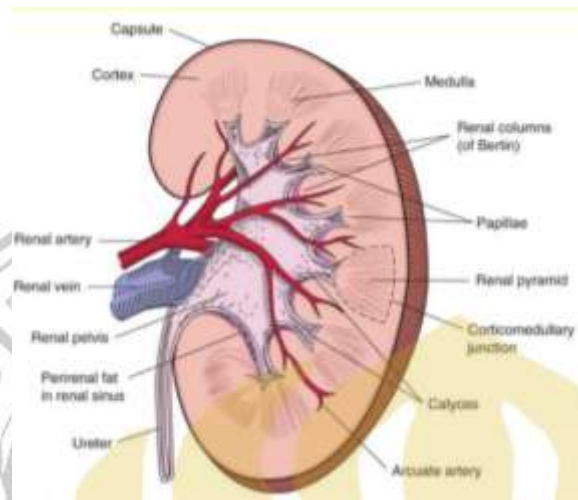


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Tentang Ginjal

2.1.1 Anatomi Ginjal



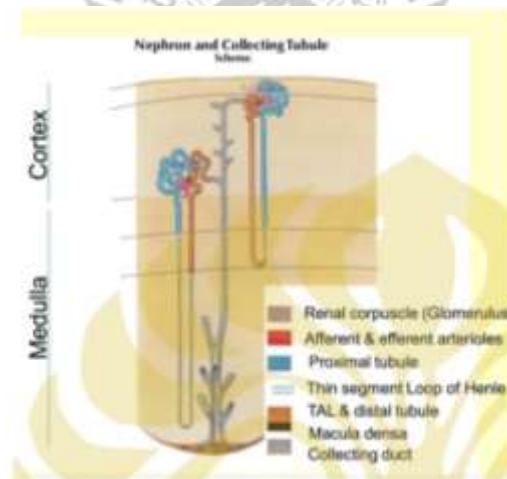
Gambar 2. 1 Struktur Ginjal (Lucky Aziza, 2017)

Ginjal merupakan organ retroperitoneal yang terletak dibagian ventral dari M. psoas major dan M. quadratus lumborum. Ginjal terletak di dalam kapsul jaringan adiposa dengan terdapat jaringan ikat disekitarnya yaitu fascia renalis dan fascia gerota (lamina anterior renal fascia). Permukaan ginjal dibungkus oleh kapsula fibrosa. Ginjal tersusun atas korteks (korteks renalis) dan medulla (medulla renalis). Medulla terdiri dari beberapa bagian yang disebut sebagai piramida ginjal (Pyramides renales) Ginjal berfungsi untuk mengatur jumlah dan konsentrasi elektrolit CES dan mempertahankan eksitabilitas saraf dan otot. Ginjal menjadi keseimbangan pH agar sesuai dengan proses pembuangan H^+ (asam) atau HCO_3^- (basa) yang berlebih di urin. Ginjal juga menjaga volume plasma yang sesuai dalam regulasi jangka panjang tekanan darah, dengan meregulasi keseimbangan garam di tubuh. Ginjal mengekskresikan berperan produk-produk untuk sisa metabolisme di urin. Apabila dibiarkan dan menumpuk,

produk-produk sisa tersebut akan bersifat toksik bagi sel disekitarnya. Selain itu, ginjal juga berfungsi untuk mengeluarkan senyawa asing yang masuk ke tubuh. Ginjal menghasilkan eritropoietin yang merupakan hormon untuk menstimulasi sumsum tulang agar membentuk sel darah merah (Alwiyah et al., 2024).

Ginjal merupakan sepasang organ yang perkiraan berukuran sekepal tangan dan mencakup 1% dari seluruh berat tubuh total. Ginjal berada di belakang organ abdomen di kedua sisi. Ginjal terletak di belakang peritoneum, pada bagian tengah belakang iga sampai bawah. Lokasi ginjal pada area retroperitoneal bagian atas pada kedua sisi. vertebra lumbalis III dan melekat langsung pada dinding abdomen. Berbentuk seperti biji buah kacang merah (kara/ercis) dengan ginjal kiri lebih besar dari ginjal kanan. Berat ginjal sekitar 200 gram pada orang dewasa dan umumnya ginjal laki-laki lebih panjang dibandingkan ginjal wanita (Alwiyah et al., 2024).

2.1.2 Histologi Ginjal



Gambar 2. 2 Histologi Ginjal (*Lucky Aziza, 2017*)

Setiap ginjal memiliki 1-4 juta nefron sebagai unit fungsional terkecil. Nefron terdiri dari glomerulus dan beberapa tubulus; tubulus kontortus proksimal, tubulus kontortus distal, dan tubulus koligentes. Pada kedua lapisan korteks dan medula terdapat nefron-nefron. Nefron pada lapisan korteks berupa glomerulus, tubulus kontortus proksimal dan distal

Sedangkan pada medula terdapat tubulus koligentes dan lengkung Henle (Lucky Aziza, 2017).

1. Glomerulus

Struktur pembuluh darah kapiler berbentuk seperti gumpalan benang, dilapisi oleh kapsul berupa epitel berdinding ganda

2. Tubulus Kontortus Proximalis

Merupakan segmen berkelok-kelok, yang bagian awal dari tubulus ini panjangnya dapat mencapai 14 mm dengan diameter 57-60 μ m. Lapisan epitelnya berupa epitel kubis selapis atau silindris rendah, dengan banyak dijumpai mikrovilli yang panjangnya bisa mencapai 1,2 μ m dengan jarak satu dengan yang lainnya 0.03 μ m.

3. Loop of Henle's

Banyak dijumpai di daerah medula dengan diameter bisa mencapai 15 μ m. Loop of Henle's berbentuk seperti huruf "U" yang mempunyai segmen tebal dan diikuti oleh segmen tipis. Pada bagian desenden mempunyai lumen yang kecil dengan diameter 12 μ m panjang 1-2 mm, sedangkan bagian asenden mempunyai lumen yang agak besar dengan panjang 9 mm dengan diameter 30 μ m. Epitel dari Loop of Henle's merupakan peralihan dari epitel silindris rendah / kubis sampai squamous, biasanya pergantian terdapat di daerah sub kortikal pada medula, tapi bisa juga terjadi di daerah atas dari Loop of Henle's.

4. Tubulus Kontortus Distalis

Perbedaan struktur histologi dengan Tubulus Kontortus proksimalis antara lain: Sel epitelnya besar, mempunyai brush border, lebih asidofil. Tubulus Kontortus distalis: Sel epitel lebih kecil dan rendah, tidak mempunyai brush border, kurang asidofil.

5. Tubulus kolektivus

Merupakan lanjutan dari nefron bagian tubulus kontortus distalis dan mengisi sebagian besar daerah medula. Tubulus kolektivus bagian depan mempunyai lumen yang kecil berdiameter sekitar 40 μ m dengan panjang 20-22 mm. Lumennya dilapisi epitel kubis selapis, sedangkan tubulus kolektivus bagian belakangnya sudah berubah menjadi bentuk silindris dengan diameter 200 μ m, panjangnya mencapai 30-38 mm.

2.1.3 Fungsi Ginjal

Ginjal merupakan organ penting dalam tubuh manusia yang memiliki fungsi utama untuk mengekskresikan sisa metabolisme tubuh seperti ureum, kreatinin dan asam urat. Fungsi ginjal yang terganggu dapat menyebabkan kemunduran cepat dari kemampuan ginjal dalam membersihkan darah dari bahan-bahan racun atau sisa metabolisme yang disebut dengan penyakit ginjal akut, dan kelainan struktur ginjal atau penurunan fungsi ginjal secara progresif dan irreversible yang disebut chronic kidney disease. Pada keadaan ini kemampuan ginjal untuk mengeluarkan hasil metabolisme tubuh terganggu, sehingga sisa-sisa metabolisme akan terakumulasi dalam darah dan menimbulkan gejala klinik sebagai sindrom uremic (Syuryani, 2021)

Ginjal berperan untuk mengekskresikan produk-produk sisa metabolisme di urin. Apabila dibiarkan dan menumpuk, produk-produk sisa tersebut akan bersifat toksik bagi sel disekitarnya. Selain itu, ginjal juga berfungsi untuk mengeluarkan senyawa asing yang masuk ke tubuh Alwiyah et al., (2024). Ginjal menghasilkan eritropoietin yang merupakan hormon untuk menstimulasi sumsum tulang agar membentuk sel darah merah. Hal tersebut berperan dalam proses homeostasis dengan menjaga kandungan optimal O₂ darah. Di dalam darah O₂ terikat dengan hemoglobin pada sel darah merah. Selain itu, ginjal juga memproduksi renin yang merupakan hormon untuk memicu jalur renin-angiotensin-aldosteron sehingga dapat mengontrol reabsorpsi natrium di tubulus ginjal dikarenakan penting dalam pemeliharaan jangka-panjang volume plasma dan tekanan darah arteri (Alwiyah et al., 2024).

2.2 Tinjauan Penyakit *Chronic Kidney Disease*

2.2.1 Definisi *Chronic Kidney Disease*

Chronic kidney disease (CKD) adalah kondisi fungsi ginjal menurun ditandai laju filtrasi glomerulus (GFR) kurang dari 60 mL/menit per 1.73 m², dan munculnya tanda kerusakan ginjal, atau keduanya, selama paling sedikit 3 bulan, dengan apa pun penyebabnya Eviwindha Suara, (2024). penyebabnya Chronic kidney Disease didefinisikan sebagai kerusakan ginjal yang berjalan dalam waktu lama (menahun) dan ditandai dengan penurunan kemampuan ginjal menyaring darah

(Laju Filtrasi Gromerulus/LFG). Pasien dengan CKD seringkali tidak mengalami gejala atau tanda, hingga fungsi ginjal tersisa kurang dari 15%. Sejak stadium awal, CKD berkaitan erat dengan timbulnya berbagai macam komplikasi misalnya anemia, penyakit tulang, dan lain-lain. Komplikasi-komplikasi ini akan meningkatkan risiko kesakitan dan kematian seperti penyakit jantung yang tidak ditangani dengan benar dapat berujung pada kematian (Henni Kusuma, 2019).

Chronic Kidney Disease adalah gangguan fungsi ginjal yang bersifat progresif dan irreversibel. Gangguan fungsi ginjal ini terjadi ketika tubuh gagal untuk mempertahankan metabolisme dan keseimbangan cairan dan elektrolit sehingga mengakibatkan retensi urea dan sampah nitrogen lain dalam darah. Kondisi struktur dan fungsi ginjal yang tidak dapat dipulihkan adalah gagal ginjal kronik. Kondisi ini dapat menyebabkan uremia dan terjadi ketika metabolisme, hidrasi, dan keseimbangan elektrolit tubuh terganggu. Penyakit atau gangguan pada struktur atau fungsi ginjal yang berlangsung lebih dari tiga bulan dikenal sebagai *chronic kidney disease*. Peningkatan kadar urea dan kreatinin merupakan indikasi disfungsi ginjal, yang ditandai dengan anomali pada anatomi ginjal, sedimen urin, histologi, dan elektrolit (Putri et al., 2025).

2.2.2 Epidemiologi *Chronic Kidney Disease*

Berdasarkan data dari World Health Organization (WHO), pada tahun 2019 pasien *chronic kidney disease* di dunia mencapai 15% dari populasi dan telah menyebabkan 1,2 juta kasus kematian. Data pada tahun 2020, jumlah kasus kematian akibat *chronic kidney disease* sebanyak 254.028 kasus. Dan data pada tahun 2021 berjumlah lebih dari 843,6 juta, dan diperkirakan jumlah kematian akibat *chronic kidney disease* akan meningkat menjadi 41,5% pada tahun 2040. Tingginya angka ini menunjukkan bahwa gagal ginjal kronik menempati urutan ke-12 dari seluruh penyebab kematian (WHO, 2021). Prevalensi penderita gagal ginjal diperkirakan meningkat pada tahun 2025 di banyak kawasan seperti Asia Tenggara, Mediterania, Timur Tengah, dan Afrika. Peningkatan kasus ini diperkirakan akan berdampak pada lebih dari 380 juta orang (Ilahiyani et al., 2024).

Penyakit ginjal merupakan masalah global yang semakin meningkat yang secara tidak proporsional memengaruhi populasi miskin, rentan, dan terpinggirkan, serta berhubungan dengan biaya tinggi bagi individu, sistem kesehatan, dan masyarakat. Diperkirakan sekitar 700 juta orang di seluruh dunia menderita Chronic kidney Disease (CKD). Selain itu, beban penyakit ginjal terus meningkat di seluruh dunia. Menurut studi Global Burden of Disease (GBD), prevalensi global CKD meningkat sebesar 33% antara tahun 1990 hingga 2017. Peningkatan terbesar dalam beban CKD (baik prevalensi maupun mortalitas) terjadi di luar negara berpenghasilan tinggi (HICs), di mana hampir sepertiga pasien CKD berasal dari India dan Tiongkok saja. Di luar faktor dinamika populasi, terdapat pula berbagai ancaman sosial, lingkungan, dan ekonomi yang memperbesar risiko global terhadap penyakit ginjal (Francis et al., 2024).

Prevalensi penyakit *Chronic Kidney Disease/CKD* telah dilaporkan dalam semakin banyak penelitian di seluruh dunia, yang memungkinkan dilakukannya penggabungan data (pooled analysis) untuk memperoleh informasi mengenai prevalensi CKD secara global, termasuk pada subkelompok pasien dan wilayah geografis tertentu. Sebuah studi yang menilai prevalensi dan beban CKD pada tahun 2010, dengan menggabungkan hasil dari 33 studi populasi representatif di berbagai negara, melaporkan prevalensi global CKD stadium 1–5 yang telah disesuaikan berdasarkan usia sebesar 10,4% pada pria dan 11,8% pada wanita berusia ≥ 20 tahun. Penelitian tersebut juga menemukan adanya perbedaan yang signifikan berdasarkan tingkat pendapatan wilayah. Di negara berpenghasilan tinggi, prevalensi CKD yang disesuaikan menurut usia sebesar 8,6% pada pria dan 9,6% pada wanita, sedangkan di negara berpenghasilan rendah dan menengah prevalensinya lebih tinggi, yaitu 10,6% pada pria dan 12,5% pada wanita. Untuk CKD stadium 3–5, prevalensi global yang disesuaikan menurut usia pada populasi dewasa ≥ 20 tahun adalah 4,7% pada pria dan 5,8% pada wanita. Studi yang lebih baru melakukan tinjauan sistematis dan meta-analisis terhadap 100 penelitian dengan total 6.908.440 subjek, dan melaporkan prevalensi global CKD stadium 1–5 sebesar 13,4%, serta 10,6% untuk CKD

stadium 3–5. Jika dilihat per tingkat stadium, prevalensi masing-masing adalah 3,5% (stadium 1), 3,9% (stadium 2), 7,6% (stadium 3), 0,4% (stadium 4), dan 0,1% (stadium 5). Berdasarkan hasil analisis berbagai penelitian tersebut, jumlah total individu di seluruh dunia yang mengalami CKD stadium 1–5 diperkirakan mencapai 843,6 juta orang (Kovesdy, 2022a).

Berdasarkan hasil yang dilakukan oleh Rahim et al. (2024), Indonesia merupakan salah satu negara dengan beban *chronic kidney disease* (CKD) yang cukup tinggi di kawasan Asia Tenggara. Studi ini menganalisis data lebih dari 6,9 juta pasien dari berbagai negara di Asia Tenggara, termasuk Indonesia, dan menemukan bahwa diabetes melitus tipe 2 serta hipertensi merupakan dua faktor etiologi utama CKD stadium lanjut, yang secara kumulatif menyumbang lebih dari 60% kasus CKD (Hustrini et al., 2024).

2.2.3 Klasifikasi *Chronic Kidney Disease*

KDIGO: Prognosis of CKD by GFR and albuminuria categories				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			

Gambar 2. 3 Klasifikasi *Chronic Kidney Disease* (KDIGO, 2025)

KDIGO 2025 menekankan pentingnya kombinasi antara stadium GFR dan kategori albuminuria dalam menentukan prognosis CKD. Kombinasi ini divisualisasikan dalam bentuk “heat map” KDIGO, di mana setiap kombinasi (G1–G5 dengan A1–A3) memiliki tingkat risiko berbeda terhadap progresivitas CKD dan kejadian kardiovaskular.

- a. **Risiko rendah (warna hijau):** G1–G2 dengan A1 → fungsi ginjal relatif normal.
- b. **Risiko sedang (kuning):** G3a dengan A1–A2 atau G1–G2 dengan A2.
- c. **Risiko tinggi (oranye):** G3b–G4 dengan A2–A3.
- d. **Risiko sangat tinggi (merah):** G4–G5 dengan A3 → risiko tinggi untuk gagal ginjal terminal dan kematian kardiovaskular.

Berdasarkan derajat penurunan LFG atau GFR pada pasien CKD, terbagi dalam 5 stadium menurut (KDIGO 2025)

1. Stadium 1 (G1)

Terjadi kerusakan ginjal dengan menunjukkan angka LFG atau GFR normal atau (≥ 90 ml/min/1,73 m²). Fungsi ginjal normal atau tinggi, tetapi terdapat bukti kerusakan ginjal (mis. albuminuria, kelainan struktur atau biomarker).

2. Stadium 2 (G2)

Terjadi kerusakan ginjal dengan menunjukkan angka LFG atau GFR (60-89 ml/min/1,73 m²). Dengan begitu dapat diartikan pada stadium 2 Penurunan ringan fungsi ginjal.

3. Stadium 3a (G3)

Terjadi kerusakan ginjal dengan menunjukkan angka LFG atau GFR (45-59ml/min/1,73 m²). Dengan begitu dapat diartikan pada stadium 3 Penurunan ringan–sedang fungsi ginjal

4. Stadium 3b (G3)

Terjadi kerusakan ginjal dengan menunjukkan angka LFG atau GFR (30-44ml/min/1,73 m²). Dengan begitu dapat diartikan pada stadium 3 Penurunan sedang – berat fungsi ginjal.

5. Stadium 4 (G4)

Terjadi kerusakan ginjal dengan menunjukkan angka LFG atau GFR (15-29ml/min/1,73 m²). Dengan begitu dapat diartikan pada stadium 4 Penurunan berat fungsi ginjal.

6. Stadium 5 (G5)

Terjadi kerusakan ginjal dengan menunjukkan angka LFG atau GFR (<15 ml/min/1,73 m²). Dengan begitu dapat diartikan pada stadium 5 Gagal ginjal (End-stage Kidney Disease/ESKD).

2.2.4 Etiologi *Chronic Kidney Disease*

Chronic kidney Disease (CKD) merupakan suatu sindrom klinis sekunder yang disebabkan karena adanya perubahan fungsi dan atau struktur ginjal yang terjadi secara lambat dan progresif serta bersifat tidak mampu kembali (Irreversibel) yang berlangsung lebih dari 3 bulan. Menurut Adi Nugraha et al., (2023) penyebab utama CKD adalah diabetes, hipertensi, glomerulonephritis kronis. Adapun Etiologi dari pasien CKD disebabkan oleh beberapa penyakit sebagai berikut :

1. **Diabetes mellitus**

Diabetes mellitus (DM) adalah penyakit metabolik yang merupakan suatu kumpulan gejala yang timbul pada seseorang karena adanya peningkatan kadar glukosa darah di atas nilai normal Giovanni, (2015). Diabetes mellitus adalah faktor risiko utama untuk penyebab *chronic kidney disease*, kadar glukosa darah yang tinggi dan perubahan yang terjadi dalam pembuluh darah ginjal sebagai akibat dari diabetes. Glukosa darah yang terlalu tinggi akan merusak pembuluh darah kecil pada ginjal, yang kemudian dapat mengganggu ginjal untuk menyaring limbah dan cairan dari darah dengan efisien. Seiring waktu, kerusakan ini dapat menyebabkan gagal ginjal kronik, di mana ginjal kehilangan kemampuannya untuk bekerja secara efektif dalam jangka panjang (Eviwindha Suara, 2024).

2. **Glomerulonefritis kronis**

Glomerulonefritis kronis (CGN) merupakan kelompok penyakit ginjal yang ditandai oleh kerusakan inflamasi dan imunologis pada glomerulus ginjal yang berlangsung secara bertahap dan kronis. Kerusakan glomerular ini mengakibatkan progresi menuju penurunan laju filtrasi glomerulus (GFR) dan akhirnya masuk ke dalam spektrum CKD. Sebagai etiologi CKD, CGN memiliki beberapa mekanisme utama: misalnya aktivasi sistem imun terhadap komponen glomerulus (seperti membran basement glomerulus atau mesangium), injuri glomerular berulang, fibrosis glomerulus dan interstisium ginjal, serta proteinuria berat yang mempercepat progresi (Pathak, 2022).

3. Hipertensi

Hipertensi merupakan penyebab dan akibat dari CKD serta berkontribusi terhadap perkembangan penyakit CKD. Hipertensi dan CKD sangat terkait terhadap hubungan sebab dan akibat yang saling tumpang tindih. Peningkatan tekanan darah yang terus menerus akan mempercepat perkembangan penyakit CKD, sedangkan penurunan fungsi ginjal karena CKD akan menyebabkan peningkatan tekanan darah. Hipertensi yang terjadi terus-menerus dan tanpa pengobatan untuk menurunkan tekanan darah akan menyebabkan komplikasi berupa glomerulosclerosis. Glomerulosclerosis akan mengakibatkan filtrasi darah di ginjal menjadi terganggu sehingga terjadi penurunan fungsi ginjal dan terjadilah CKD. Kerusakan ginjal karena CKD akan berdampak pada peningkatan tekanan darah dan memperparah kejadian hipertensi yang sudah ada karena terjadi resistensi pembuluh darah ke ginjal yang terus-menerus dan penurunan fungsi ginjal. Hipertensi yang disebabkan karena kerusakan ginjal dikenal dengan hipertensi renal (Adi Nugraha et al., 2023).

4. Obesitas

Obesitas merupakan faktor risiko penting dalam perkembangan CKD, yang sebagian besar dijelaskan oleh tingginya prevalensi diabetes melitus dan hipertensi pada individu obesitas. Namun, sel adiposa (adiposit) juga memiliki fungsi endokrin yang kuat, karena dapat mensekresikan berbagai sitokin dan adipokin yang berperan dalam menyebabkan resistensi insulin serta menginduksi peradangan kronis derajat rendah, yang pada akhirnya menyebabkan kerusakan ginjal (Arabi et al., 2023)

2.2.5 Patofisiologi *Chronic Kidney Disease*

Ginjal memiliki peran yang sangat penting dalam kemampuan tubuh manusia untuk mempertahankan kondisi homeostasis. Untuk mencapai hal tersebut, berbagai jenis sel tersusun dalam struktur tiga dimensi yang kompleks pada nefron, yaitu unit fungsional ginjal, yang memungkinkannya untuk merespons berbagai sinyal intraseluler dan antar-sel, serta rangsangan hormonal, neurologis, dan inflamasi. Penyakit ginjal kronis (*Chronic Kidney Disease/CKD*) dan penyakit ginjal tahap akhir (*End-Stage Kidney Disease/ESKD*) ditandai oleh interaksi

kompleks antara berbagai jalur molekuler. Beberapa mekanisme utama yang berperan meliputi proses inflamasi kronis, peningkatan stres oksidatif dan stres metabolik, disfungsi endotel, serta kalsifikasi vaskular yang terjadi akibat gangguan metabolisme kalsium dan fosfat. Selain itu, gangguan pada sistem koagulasi juga berkontribusi secara signifikan terhadap patogenesis komplikasi yang terkait dengan CKD dan ESKD. Penurunan laju filtrasi glomerulus (GFR) pada tahap lanjut CKD menyebabkan penumpukan obat dan senyawa kimia yang seharusnya dimetabolisme atau dieliminasi oleh ginjal. Akumulasi zat-zat ini memperburuk disfungsi ginjal dan mempercepat progresivitas penyakit. Artikel ini membahas mengenai zat eksogen dan endogen, cedera seluler, serta mekanisme genetik yang berperan dalam CKD dan ESKD, sekaligus mengulas terapi-terapi yang tersedia untuk menangani kondisi tersebut (Boima et al., 2025).

Menurut (Sulistiyowati, 2023) Patofisiologi pada pasien CKD :

1. Penurunan GFR

Penurunan GFR dapat dideteksi dengan mendapatkan urin 24 jam untuk pemeriksaan klirens kreatinin. Akibat dari penurunan GFR, maka klirens kreatinin akan menurun, kreatinin akan meningkat, dan nitrogen urea darah (BUN) juga akan meningkat.

2. Gangguan klirens renal

Gangguan klirens renal Banyak muncul pada gagal ginjal sebagai akibat dari penurunan jumlah glomeruli yang berfungsi, yang menyebabkan penurunan klirens (substansi darah yang seharusnya dibersihkan oleh ginjal)

3. Retensi cairan dan natrium Ginjal

Kehilangan kemampuan untuk mengkonsentrasikan atau mengencerkan urin secara normal. Terjadi penahanan cairan dan natrium; meningkatkan resiko terjadinya edema, gagal jantung kongestif dan hipertensi.

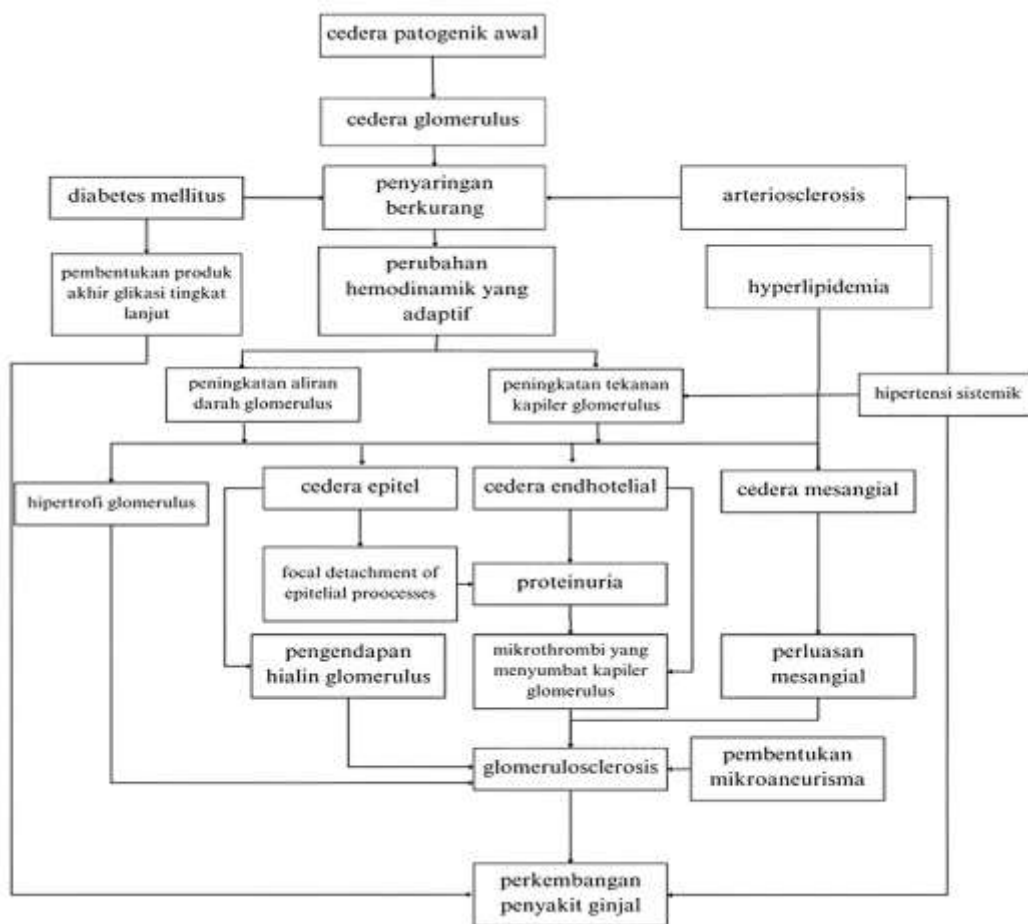
4. Anemia

Anemia terjadi sebagai akibat dari produksi eritropoetin yang tidak adequate, memendeknya usia sel darah merah, defisiensi nutrisi, dan kecenderungan untuk terjadi perdarahan akibat status uremik pasien, terutama dari saluran GI. Ketidakseimbangan kalsium dan fosfat. Kadar serum kalsium dan fosfat tubuh memiliki hubungan yang saling timbal

balik, jika salah satunya meningkat, yang lain akan turun. Dengan menurunnya GFR, maka terjadi peningkatan kadar fosfat serum dan sebaliknya penurunan kadar kalsium. Penurunan kadar kalsium ini akan memicu sekresi parathormon, namun dalam kondisi gagal ginjal, tubuh tidak berespon terhadap peningkatan sekresi parathormon, akibatnya kalsium di tulang menurun menyebabkan perubahan pada tulang dan penyakit tulang.

5. Penyakit tulang uremik (osteodistrofi)

Terjadi dari perubahan kompleks kalsium, fosfat dan keseimbangan parathormon.



Gambar 2. 4 Patofisiologi *Chronic Kidney Disease* (Dipiro, 2015)

2.2.6 Manifestasi Klinik Chronic Kidney Disease

1. Hipertensi

Hipertensi menempati posisi pertama dalam insidensi Penyakit Tidak Menular (PTM) Hipertensi yang tidak terkontrol meningkatkan risiko kematian pada individu hipertensi dengan memicu perkembangan penyakit baru pada organ kunci dan menyebabkan penyakit ginjal kronis. Price mengklaim bahwa hipertensi dapat memperburuk fungsi ginjal dalam jangka panjang, dan penyakit ginjal kronis dapat meningkatkan pembacaan tekanan darah. Hipertensi jangka panjang menyebabkan nefrosklerosis, yang pada gilirannya menyebabkan kerusakan glomerulus dan atrofi tubulus, yang pada akhirnya memengaruhi semua nefron dan berkontribusi terhadap CKD. Kepatuhan minum obat hanyalah salah satu dari beberapa faktor yang mungkin berdampak pada hipertensi. Namun, penderita hipertensi sering mengabaikan nasihat ini karena mereka tidak lagi mengalami gejala penyakitnya (Arub & Siyam, 2024).

2. Hiperkalemia

Hiperkalemia merupakan peningkatan kadar kalium dalam darah, yang umumnya didefinisikan sebagai konsentrasi serum $\geq 5,5$ mmol/L. Kondisi ini merupakan kelainan biokimia yang sering terjadi dan dapat menimbulkan konsekuensi serius, termasuk aritmia dan henti jantung. Karena potensi bahayanya, keberadaan hiperkalemia sering menimbulkan kewaspadaan klinis yang tinggi, dan berbagai tindakan pencegahan dilakukan untuk menghindarinya. Sebagian besar kalium tubuh tersimpan intraseluler, sedangkan kadar kalium ekstraseluler dipertahankan dalam kisaran yang relatif konstan melalui berbagai mekanisme homeostatik. Kadar kalium serum dapat meningkat akibat peningkatan asupan kalium, penurunan ekskresi urin, atau akibat redistribusi kalium dari dalam sel ke ruang ekstraseluler yang disebabkan oleh kerusakan sel (misalnya pada tumor lysis syndrome atau rhabdomyolysis/crush syndrome). Dalam keadaan normal, kemampuan tubuh khususnya ginjal untuk mengekskresikan kalium dapat meningkat

untuk mencegah terjadinya hiperkalemia. Namun, pada kondisi tertentu seperti Chronic kidney Disease (CKD), mekanisme kompensasi tersebut tidak dapat berfungsi optimal (Arub & Siyam, 2024).

3. Hiperfosfat

Kondisi CKD menyebabkan keseimbangan elektrolit yang abnormal seperti hiperfosfatemia. Hiperfosfatemia disebabkan adanya ketidak seimbangan metabolisme mineral pada pasien CKD. Metabolisme fosfat seringkali terganggu sehingga menjadi salah satu komplikasi CKD yang perlu diawasi dan berhubungan dengan adanya peran yang sangat besar pada morbiditas dan mortalitas. Hiperfosfatemia terjadi karena minimnya pengeluaran fosfat melalui urin dan penyerapan fosfat yang melewati nilai normal. Sebelumnya, hiperfosfatemia merupakan kondisi yang sangat persisten dan telah dikenal sebagai pemicu efektif untuk ekspresi FGF23. Karena fosfat adalah pengatur utama ekspresi FGF23, maka penurunan serum fosfat dapat menurunkan tingkat sirkulasi hormon ini (Guspira Yunitasya, 2023).

4. Asidosis Metabolik

Pada pasien CKD, proses asidosis metabolik terjadi akibat sintesis bikarbonat plasma yang jauh menurun dibandingkan kondisi normal, selain juga karena kegagalan ginjal mengekskresikan asam. Kadar bikarbonat plasma yang rendah berhubungan dengan tingginya mortalitas pada pasien CKD stadium lanjut. Pada kondisi seperti ini pemberian suplemen bikarbonat diperlukan sebagai tindakan temporer dan kadang darurat yang bertujuan untuk menaikkan sementara pH darah ke level yang tidak berbahaya. Disini dibutuhkan pemeriksaan analisis gas darah (AGD) untuk mengetahui kondisi asidosis metabolik dan kadar bikarbonat plasma (Bayu Hansah & Abdullah, 2021).

5. Anemia

Anemia merupakan komplikasi paling sering pada pasien dengan Chronic kidney Disease (CKD), terutama pada stadium lanjut atau predialisis. Kondisi ini muncul akibat penurunan produksi hormon eritropoietin (EPO) oleh sel peritubular ginjal yang rusak, sehingga

menurunkan stimulasi terhadap eritropoiesis di sumsum tulang. Normalnya, sekitar 90% hormon eritropoietin diproduksi di ginjal sebagai respons terhadap hipoksia jaringan ginjal. Namun, pada CKD terjadi penurunan massa nefron fungsional, sehingga respons terhadap penurunan tekanan oksigen berkurang dan jumlah eritrosit yang terbentuk menurun. Akibatnya, terjadi penurunan kadar hemoglobin (Hb) dan kapasitas darah untuk mengangkut oksigen ke jaringan perifer menurun.

Selain defisiensi eritropoietin, faktor lain yang berkontribusi terhadap anemia CKD meliputi defisiensi besi, inflamasi kronik, akumulasi toksin uremik, serta kehilangan darah baik melalui proses hemodialisis maupun gangguan gastrointestinal. Inflamasi kronik memicu peningkatan kadar hepcidin, yang menurunkan absorpsi dan pelepasan besi, menghambat utilisasi besi oleh sumsum tulang, serta memperburuk anemia. Selain itu, toksin uremik dapat menekan proliferasi eritroid dan memperpendek umur eritrosit, yang pada pasien CKD hanya mencapai sekitar setengah dari usia eritrosit normal (± 60 hari) (Nyoman et al., 2025).

2.2.7 Data Klinik Penyakit *Chronic Kidney Disease*

Pada pasien *Chronic Kidney Disease* (CKD), berbagai gejala klinis muncul akibat penurunan fungsi ginjal yang menyebabkan akumulasi toksin uremik, gangguan keseimbangan cairan, serta penurunan produksi eritropoietin. Sehingga dapat menyebabkan gejala seperti :

1. Kelelahan (Fatigue) dan Penurunan Energi

Kelelahan adalah gejala paling umum pada anemia CKD. Kekurangan hemoglobin menyebabkan penurunan suplai oksigen ke otot dan otak, sehingga pasien cepat lelah meskipun aktivitas ringan (Jalalzadeh, 2021). Mual, Muntah, dan Hilang Nafsu Makan (Anoreksia). Gangguan ini bukan hanya akibat uremia, tetapi juga dipicu oleh hipoksia mukosa gastrointestinal yang menurunkan motilitas lambung dan sekresi enzim pencernaan (Jalalzadeh, 2021).

2. Sesak Napas (Dyspnea) dan Palpitasi

Kadar hemoglobin yang rendah menyebabkan penurunan oksigenasi darah, sehingga jantung harus bekerja lebih keras untuk memenuhi kebutuhan jaringan (Jalalzadeh, 2021).

3. Gangguan Tidur dan Konsentrasi

Hipoksia otak akibat anemia menyebabkan penurunan kognisi, sulit konsentrasi, gangguan tidur, dan mood depresi (Jalalzadeh, 2021).

4. Edema dan Sesak napas

Terjadi akibat retensi natrium dan air karena penurunan kemampuan ginjal dalam mengekskresikan cairan. Akibatnya, cairan menumpuk di jaringan perifer seperti tungkai, pergelangan kaki, kelopak mata, atau paru-paru (edema paru). Terjadi karena edema paru akibat kelebihan cairan, atau karena anemia berat yang menurunkan kapasitas oksigenasi darah (Ellison, 2017).

5. Gatal (pruritus uremik)

Disebabkan oleh peningkatan kadar fosfat dan urea dalam darah yang mengiritasi kulit serta deposit kalsium-fosfat di jaringan subkutan (Ellison, 2017).

Tabel 2. 1 Data Laboratorium Chronic Kidney Disease

2.2.8 Data Laboratorium Penyakit *Chronic Kidney Disease*

Parameter Laboratorium	Nilai Normal (Dewasa)	Perubahan Umum pada CKD	Referensi
Serum Kreatinin (mg/dL)	Pria: 0.7–1.3 Wanita: 0.6–1.1	Meningkat progresif seiring penurunan GFR; menjadi indikator utama gangguan filtrasi glomerulus	KDIGO 2024
Ureum / BUN (mg/dL)	7–20	Meningkat (>20 mg/dL) akibat retensi nitrogen (uremia) dan penurunan	StatPearls 2024

		ekskresi produk sisa metabolisme protein	
Kalium (K⁺, mmol/L)	3.5–5.0	Meningkat (>5.0, hiperkalemia) karena gangguan ekskresi ion kalium pada ginjal yang rusak	<i>Medicine (Baltimore) 2023</i>
Natrium (Na⁺, mmol/L)	135–145	Normal atau menurun ringan tergantung status hidrasi dan terapi diuretik	<i>Frontiers in Nephrology (2022)</i>
Kalsium Total (Ca²⁺, mg/dL)	8.5–10.2	Menurun (<8.5 mg/dL) akibat gangguan aktivasi vitamin D dan resistensi terhadap PTH	<i>KDIGO (2024)</i>
Fosfat (PO₄³⁻, mg/dL)	2.5–4.5	Meningkat (>4.5 mg/dL) akibat retensi fosfat dan penurunan ekskresi ginjal	<i>Kidney International (2024)</i>
pH darah	7.35–7.45	Menurun (<7.35) menunjukkan asidosis metabolik karena akumulasi asam non-volatil dan penurunan ekskresi H ⁺	<i>Clin J Am Soc Nephrol (2023)</i>
pCO₂ (mmHg)	35–45	Normal atau menurun (kompensasi respiratorik terhadap asidosis metabolik)	<i>Clin J Am Soc Nephrol (2023)</i>
HCO₃⁻ (mmol/L)	22–28	Menurun (<22 mmol/L) karena penurunan reabsorpsi bikarbonat dan asidosis metabolik kronis	<i>Clin J Am Soc Nephrol (2023)</i>

2.2.9 Penatalaksanaan *Chronic Kidney Disease*

Penatalaksanaan terapi pasien *Chronic Kidney Disease* (CKD) yaitu:

1. Hipertensi

Obat lini pertama yang digunakan pada pasien dengan *Chronic kidney Disease* (CKD) adalah Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor (ACEi) dan Angiotensin Receptor Blocker (ARB). Kedua golongan obat ini merupakan terapi pilihan utama, terutama pada pasien CKD dengan albuminuria lebih dari 30 mg/g. Keduanya berfungsi untuk menurunkan tekanan darah, mengurangi proteinuria, serta memperlambat penurunan laju filtrasi glomerulus (eGFR). Namun, penggunaan kombinasi antara ACEi dan ARB tidak dianjurkan karena dapat meningkatkan risiko hiperkalemia dan penurunan GFR.

Obat lini kedua yang dapat digunakan adalah diuretik thiazide, yang diberikan pada pasien dengan eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m². Loop diuretik seperti furosemide lebih efektif bila eGFR < 30 mL/min/1.73 m² atau jika terdapat retensi cairan. Selain itu, Calcium Channel Blocker (CCB) seperti amlodipine dapat digunakan sebagai tambahan bila ACEi atau ARB tidak cukup menurunkan tekanan darah. Beta-blocker juga dapat dipertimbangkan bila terdapat komorbiditas seperti gagal jantung atau penyakit jantung koroner.

Untuk terapi tambahan dan terbaru, SGLT2 inhibitor seperti dapagliflozin dan empagliflozin dapat ditambahkan, terutama pada pasien CKD yang disertai diabetes. Obat ini dapat menurunkan tekanan darah, memperbaiki kontrol glikemik, serta memperlambat penurunan fungsi ginjal. Selain itu, finerenone, yaitu antagonis mineralokortikoid non-steroid, juga bermanfaat pada pasien CKD dengan diabetes dan albuminuria yang tetap tinggi meskipun telah menggunakan RAS blockade (Georgianos & Agarwal, 2023).

2. Hiperkalemia

Langkah pertama adalah stabilisasi miokard, dilakukan dengan pemberian kalsium intravena (calcium gluconate 10% sebanyak 10 mL selama 10 menit) untuk mencegah disritmia fatal seperti fibrilasi ventrikel dan asistol. Efeknya cepat (1–3 menit) tetapi hanya bertahan 30–60 menit,

sehingga diperlukan terapi lanjutan untuk menurunkan kadar kalium. Tahap kedua adalah redistribusi kalium ke intraseluler, yang dilakukan dengan kombinasi insulin regular 10 IU disertai glukosa 25–50 gram untuk mencegah hipoglikemia, atau penggunaan β_2 -agonis seperti salbutamol 10–20 mg nebulisasi. Kedua terapi ini bekerja menurunkan kadar kalium dalam waktu 30–60 menit dengan efek sinergis. Bikarbonat intravena dapat diberikan bila terdapat asidosis metabolik, namun tidak direkomendasikan sebagai terapi utama karena onsetnya lambat dan risiko kelebihan cairan pada pasien CKD.

Langkah ketiga adalah eliminasi kalium dari tubuh. Bila fungsi ginjal pasien masih memadai, dapat diberikan diuretik loop seperti furosemide (20–250 mg IV) untuk meningkatkan ekskresi kalium urin. Pada pasien dengan CKD stadium lanjut atau gagal ginjal berat yang tidak responsif terhadap terapi medis, hemodialisis merupakan pilihan paling efektif dan cepat untuk menurunkan kadar kalium plasma. Selain itu, cation exchange resin seperti sodium polystyrene sulfonate (SPS) dapat digunakan, namun memiliki onset lambat dan risiko kolitis iskemik, sehingga perlu kehati-hatian. Alternatif yang lebih baru seperti patiromer dan sodium zirconium cyclosilicate memberikan hasil yang menjanjikan untuk menurunkan kalium secara lebih aman, meski efek jangka panjangnya masih diteliti (Teo, 2021).

3. Hiperfosfat

Penatalaksanaan dimulai dengan pembatasan asupan fosfat dari makanan terutama yang tinggi protein hewani, produk olahan, serta minuman bersoda yang mengandung fosfat anorganik, dengan rekomendasi total asupan fosfat <800–1000 mg/hari jika kadar serum fosfat meningkat. Bila pembatasan diet tidak cukup, maka diberikan obat pengikat fosfat (phosphate binders) yang berfungsi menghambat absorpsi fosfat di saluran cerna. Agen yang digunakan meliputi pengikat berbasis kalsium seperti kalsium karbonat atau kalsium asetat, dan non-kalsium seperti sevelamer hidroklorida, sevelamer karbonat, serta lanthanum karbonat. Penggunaan pengikat berbasis kalsium perlu dibatasi pada pasien dengan hiperkalsemia atau risiko kalsifikasi vaskular. Selain itu, pada pasien dengan kadar PTH

tinggi, dapat dipertimbangkan pemberian vitamin D aktif atau analog (seperti kalsitriol atau parikalsitol) untuk menekan sekresi PTH dan memperbaiki keseimbangan mineral. Apabila kadar fosfat tetap tidak terkontrol dengan terapi oral dan diet, maka terapi pengganti ginjal (dialisis) menjadi opsi untuk mengoptimalkan eliminasi fosfat, terutama pada CKD stadium lanjut. Pemantauan kadar fosfat, kalsium, dan PTH harus dilakukan secara berkala untuk menyesuaikan dosis terapi dan mencegah hipokalsemia atau kalsifikasi jaringan lunak (PNPK, 2023).

4. Asidosis Metabolik

Di dalam homeostatis tubuh, terdapat peningkatan kecenderungan untuk mempertahankan ion hidrogen pada pasien CKD. Hal ini dapat menyebabkan asidosis metabolik yang progresif, dengan konsentrasi bikarbonat serum cenderung antara 12 dan 20 mEq/L dan jarang turun di bawah 10 mEq/L. Asidosis metabolik dapat diobati dengan suplementasi bikarbonat. Suplementasi bikarbonat memerlukan pemantauan status volume yang cermat karena bikarbonat diberikan dengan natrium. KDOQI merekomendasikan pada orang dewasa dengan CKD 3-5D, agar mempertahankan kadar bikarbonat serum pada kadar 24-26 mmol/L (PNPK, 2023).

5. Anemia

Penatalaksanaan dimulai dengan koreksi defisiensi besi. Terapi zat besi diberikan bila TSAT <20% dan ferritin <100 ng/mL (non-dialisis) atau ferritin <200 ng/mL (hemodialisis). Pemberian dapat dilakukan secara intravena (iron sucrose, ferric carboxymaltose) atau oral, tergantung pada toleransi dan status gastrointestinal pasien. Jika kadar Hb tetap rendah (<10 g/dL) setelah status besi optimal, maka diberikan Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESA) seperti epoetin alfa, darbepoetin alfa, atau methoxy polyethylene glycol-epoetin beta. Target kadar Hb selama terapi ESA adalah 10–12 g/dL, dengan pemantauan Hb setiap 2–4 minggu untuk menilai respons dan menyesuaikan dosis. Kadar Hb di atas 13 g/dL tidak dianjurkan karena meningkatkan risiko tromboemboli dan kejadian kardiovaskular.

Pada pasien yang tidak memberikan respons optimal terhadap ESA, perlu dipertimbangkan penyebab lain seperti inflamasi kronik, defisiensi besi fungsional, hiperparatiroidisme sekunder, atau malnutrisi. Selain itu, perkembangan terapi terbaru mencakup penggunaan Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitors (HIF-PHIs) seperti roxadustat dan daprodustat, yang menstimulasi produksi endogen EPO dan memperbaiki metabolisme besi. Namun, Menurut (KDIGO, 2025) menekankan bahwa HIF-PHI tidak direkomendasikan pada pasien non-dialisis hingga data keamanan jangka panjang lebih lengkap.

Pemantauan pasien harus mencakup pemeriksaan Hb, feritin, TSAT, tekanan darah, dan tanda efek samping terapi ESA. Transfusi darah hanya dilakukan bila Hb <7–8 g/dL atau pasien mengalami gejala berat seperti sesak, hipotensi, atau gangguan perfusi jaringan. Secara keseluruhan, terapi anemia pada CKD memerlukan pendekatan individual yang mencakup optimalisasi status besi, penggunaan ESA secara rasional, serta evaluasi berkelanjutan untuk mencegah komplikasi dan meningkatkan kualitas hidup pasien.

2.3 Tinjauan Anemia pada *Chronic Kidney Disease*

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

Anemia menjadi komplikasi yang umum dan sering terjadi pada pasien dengan Chronic Kidney Disease (CKD). Anemia dapat muncul sejak tahap awal CKD, terutama ketika laju filtrasi glomerulus (LFG) mulai menurun, dengan prevalensi meningkat seiring progresivitas penyakit. Pada pasien dengan CKD tahap lanjut atau yang menjalani dialisis, sekitar 30% di antaranya mengalami anemia. Anemia pada CKD ditandai dengan kadar hemoglobin (Hb) di bawah 13 g/dL pada laki-laki dan di bawah 12 g/dL pada perempuan. Anemia pada penyakit ginjal kronis disebabkan oleh penurunan produksi eritropoietin akibat kerusakan ginjal. Kondisi juga dapat diperburuk oleh berbagai faktor, termasuk inflamasi kronis, defisiensi zat besi, peningkatan kadar hepcidin, dan gangguan pada eritropoiesis akibat akumulasi toksin uremik. Fungsi ginjal yang menurun memiliki hubungan erat dengan anemia. Penurunan fungsi ginjal menyebabkan berkurangnya produksi eritropoietin, hormon yang bertanggung jawab dalam stimulasi produksi sel darah merah. Selain itu, pada pasien dengan CKD,

ketidakseimbangan metabolik, seperti hiperparatiroidisme dan hipermagnesemia, juga dapat memengaruhi kadar hemoglobin. (Bila et al., 2025a).

Penurunan fungsi ginjal pada pasien penderita CKD berkaitan erat dengan terjadinya anemia. Penurunan kadar hemoglobin (Hb) berhubungan dengan estimasi laju filtrasi glomerulus (eGFR). Hal ini menunjukkan bahwa semakin parah disfungsi ginjal, semakin berat tingkat anemia. Penurunan produksi eritropoietin oleh ginjal merupakan salah satu faktor utama penyebab anemia pada penyakit ginjal kronis. Eritropoietin merupakan hormon penting yang berfungsi untuk merangsang pembentukan sel darah merah di sumsum tulang. Adanya gangguan fungsi ginjal, produksi eritropoietin dapat menurun, yang menyebabkan anemia pada pasien penyakit ginjal kronis. Kondisi ini diperburuk oleh inflamasi kronis yang sering terjadi pada pasien penyakit ginjal kronis, yang meningkatkan kadar hepcidin dan menghambat pelepasan besi dari tempat penyimpanannya sehingga memperburuk anemia (Bila et al., 2025a).

Inflamasi sistemik pada CKD berkontribusi terhadap kejadian anemia. Peningkatan penanda inflamasi seperti C-reactive protein (CRP) dan interleukin-6 (IL-6) menjadi indikator terjadinya inflamasi yang berkelanjutan. Inflamasi ini mempengaruhi mekanisme metabolisme besi dengan meningkatkan kadar hepcidin. Hepcidin menghambat penyerapan besi di usus serta pelepasan besi dari makrofag, sehingga menyebabkan defisiensi besi fungsional meskipun total kadar besi tubuh mencukupi. Faktor lain seperti defisiensi vitamin D3, juga memiliki hubungan dengan anemia pada pasien CKD. Prevalensi anemia meningkat seiring dengan keparahan defisiensi vitamin D3. Vitamin D3 berperan dalam regulasi eritropoiesis, sehingga kekurangan vitamin D3 dapat memperburuk anemia pada pasien penderita penyakit ginjal kronis. Anemia tidak hanya menjadi komplikasi medis tetapi juga memiliki dampak buruk terhadap kualitas hidup pasien penderita CKD. Penurunan kadar hemoglobin yang parah menyebabkan penurunan kemampuan fisik, mudah kelelahan, dan penurunan kualitas hidup secara keseluruhan. Fungsi fisik dan mental pasien penderita CKD yang menderita anemia menurun dibandingkan dengan pasien yang memiliki kadar hemoglobin normal (Bila et al., 2025a).

2.3.2 Klasifikasi Anemia

Menurut Dipiro, (2015) Anemia dapat diklasifikasikan berdasarkan ukuran sel darah merah (MCV) karena perubahan morfologi eritrosit sering mencerminkan penyebab dasarnya. Secara umum, anemia dibagi menjadi

makrositik, mikrositik, dan normositik sesuai karakteristik ukuran sel darah merahnya, yaitu :

a. Makrositik

Anemia makrositik terjadi ketika ukuran eritrosit lebih besar dari normal (MCV > 100 fL). Kondisi ini umumnya berkaitan dengan defisiensi vitamin B12 atau asam folat, karena kedua vitamin tersebut berperan penting dalam proses sintesis DNA. Ketika sintesis DNA terganggu, pematangan inti sel menjadi lambat sehingga sel darah merah yang dihasilkan lebih besar dan tidak matang sempurna.

b. Normositik

Anemia normositik memiliki ukuran eritrosit normal (MCV 80–100 fL), tetapi jumlah sel darah merah atau hemoglobin menurun. Kondisi ini sering berhubungan dengan penyakit kronis seperti infeksi, inflamasi, atau penyakit ginjal kronis; atau akibat perdarahan akut.

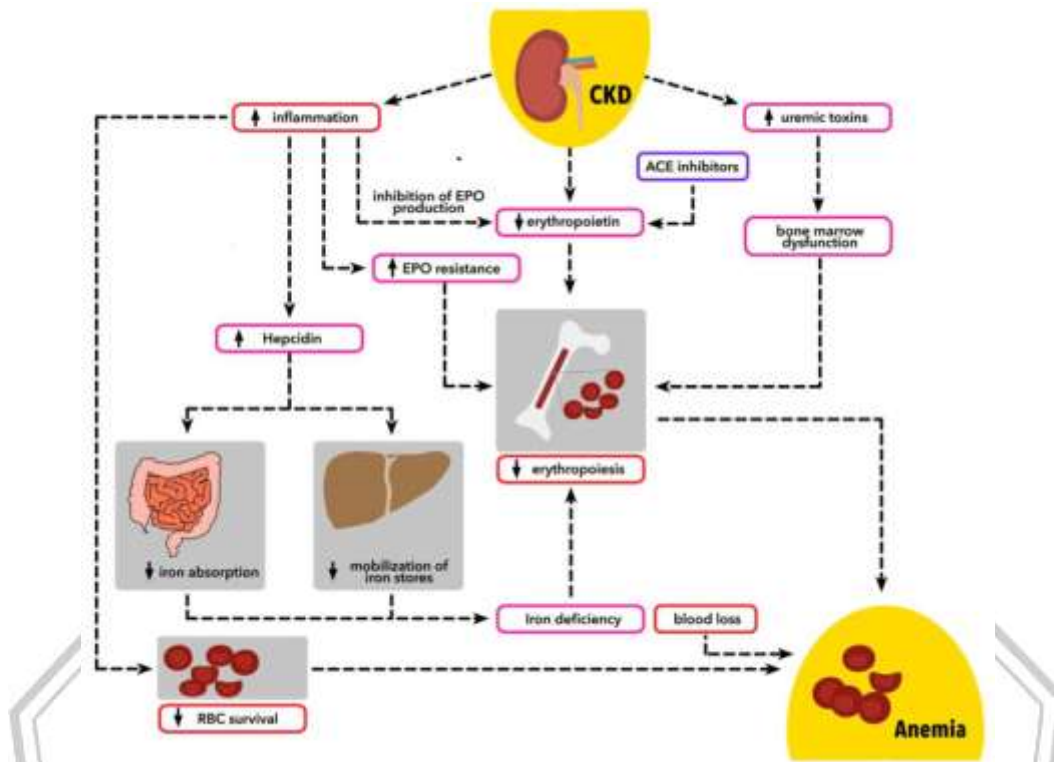
c. Mikrositik

Anemia mikrositik ditandai dengan ukuran eritrosit lebih kecil dari normal (MCV < 80 fL). Penyebab paling umumnya adalah defisiensi besi, di mana tubuh tidak memiliki cukup Fe untuk membentuk hemoglobin. Karena hemoglobin rendah, eritrosit yang dihasilkan menjadi kecil dan pucat.

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

Anemia pada pasien CKD terutama disebabkan oleh Penurunan produksi eritropoietin oleh ginjal. Eritropoietin merupakan hormon penting yang berfungsi untuk merangsang pembentukan sel darah merah di sumsum tulang. Adanya gangguan fungsi ginjal, produksi eritropoietin dapat menurun, yang menyebabkan anemia pada pasien penyakit ginjal kronis. Kondisi ini diperburuk oleh inflamasi kronis yang sering terjadi pada pasien penyakit ginjal kronis, yang meningkatkan kadar hepcidin dan menghambat pelepasan besi dari tempat penyimpanannya sehingga memperburuk anemia (Bila et al., 2025).

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



Anemia pada *Chronic kidney Disease* (CKD) sering kali bersifat multifaktorial. Penyebab yang umum meliputi defisiensi relatif eritropoietin (EPO), waktu hidup sel darah merah (eritrosit) yang memendek, defisiensi zat besi dan nutrisi lain (seperti asam folat dan vitamin B12), kehilangan darah selama hemodialisis, hambatan respon sumsum tulang terhadap EPO akibat toksin uremik, peradangan sistemik yang berhubungan dengan penyebab spesifik CKD, serta komorbiditas lain. Dari berbagai faktor tersebut, EPO dan zat besi merupakan komponen utama yang berperan dalam merangsang produksi eritrosit di sumsum tulang. Hepcidin, yaitu hormon yang berasal dari hati dengan 25 asam amino, berperan penting dalam mengatur homeostasis zat besi, yakni cara tubuh mengontrol kadar dan metabolisme zat besi. Hormon ini bertanggung jawab dalam mengatur penyerapan zat besi dari makanan serta daur ulang zat besi oleh makrofag untuk disalurkan kembali ke prekursor eritrosit.

Peningkatan kadar hepcidin pada CKD berkontribusi terhadap ketidakseimbangan regulasi zat besi dalam tubuh. Kadar hepcidin yang tinggi juga menyebabkan degradasi protein pengangkut zat besi seluler yang

disebut ferroportin, yaitu satu-satunya eksporter zat besi yang dikenal. Hal ini menghambat pelepasan zat besi ke dalam aliran darah oleh makrofag, hepatosit, dan enterosit duodenum. Salah satu faktor utama yang mengatur ekspresi EPO adalah sistem hypoxia-inducible factor (HIF), yang aktivitasnya dikendalikan oleh tingkat oksigen jaringan. Jalur faktor transkripsi yang dimediasi oleh hipoksia ini membantu sel bertahan dan berfungsi dalam kondisi kekurangan oksigen, serta menimbulkan berbagai efek lain selain stimulasi sintesis EPO di ginjal dan hati, termasuk penyerapan dan pemanfaatan zat besi, proliferasi serta diferensiasi sel punca sumsum tulang, dan diferensiasi garis keturunan sel darah

Setelah transplantasi ginjal, produksi eritropoietin (EPO) yang diperbarui akan merangsang eritropoiesis atau pembentukan sel darah merah, yang menyebabkan peningkatan penggunaan zat besi dan pada akhirnya mengakibatkan defisiensi zat besi. Kondisi ini menjadi penyebab utama anemia pasca-transplantasi. Selain itu, terdapat beberapa penyebab penting lain dari anemia pasca-transplantasi, yaitu adanya peradangan dan infeksi, penggunaan obat-obat immunosupresif seperti mycophenolate mofetil, mycophenolic acid, dan azathioprine, serta penggunaan obat yang memengaruhi sistem renin-angiotensin (RAS) seperti angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi) dan angiotensin receptor blockers (ARBs). Agen antimikroba seperti trimethoprim-sulfamethoxazole dan agen antivirus seperti ganciclovir juga berperan dalam terjadinya anemia pasca-transplantasi. (KDIGO, 2025).

et al., 2025). Secara keseluruhan, fenomena ini menggambarkan bahwa anemia pada CKD masih menjadi masalah kesehatan masyarakat global dengan ketimpangan distribusi berdasarkan jenis kelamin, usia, dan tingkat pembangunan suatu negara. Bagi mahasiswa farmasi, pemahaman epidemiologi ini penting karena dapat menjadi dasar dalam mengembangkan strategi farmakoterapi dan intervensi farmasi klinik yang lebih efektif, terutama dalam manajemen anemia CKD melalui agen seperti erythropoiesis-stimulating agents (ESA) dan HIF-prolyl hydroxylase inhibitors (HIF-PHI) yang kini sedang berkembang (Liu et al., 2025).

2.3.6 Manifestasi Klinik Anemia pada CKD

Manifestasi anemia pada pasien CKD umumnya sangat beragam dan berkaitan dengan berkurangnya kemampuan darah dalam mengangkut oksigen. Pada anemia penyakit kronis, pasien biasanya mengeluhkan rasa lemah, mudah lelah, nyeri tubuh atau mialgia, serta gejala ortostatik seperti pusing atau hampir pingsan. Penurunan toleransi aktivitas, ketidaknyamanan dada, palpitasi, intoleransi dingin, gangguan tidur, sulit konsentrasi, dan hilangnya nafsu makan juga sering muncul akibat menurunnya suplai oksigen ke jaringan. Pada pemeriksaan fisik, dapat ditemukan pucat pada kulit dan konjungtiva, hipotensi, takipneu, takiaritmia, serta kadang asites, hepatosplenomegali, dan penurunan fungsi kognitif yang mencerminkan dampak sistemik dari anemia kronis (Salwani et al., 2023).

2.3.7 Data Lab dan Data Penunjang Anemia pada CKD

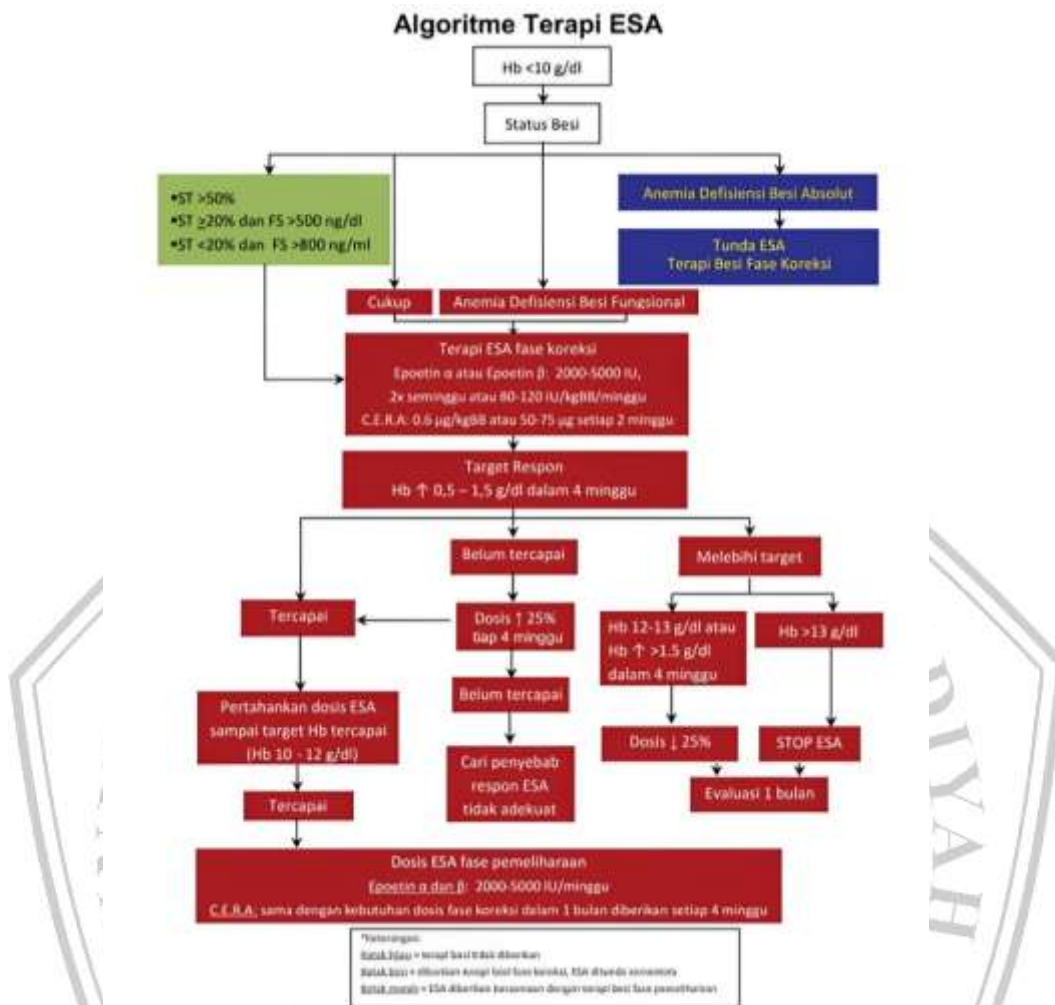
Data laboratorium digunakan untuk menilai derajat anemia dengan mengukur kadar hemoglobin (Hb) dan parameter lainnya sebagai indikator utama untuk diagnosis anemia serta menentukan tingkat keparahannya. Hal ini sangat penting karena anemia pada CKD berhubungan dengan penurunan fungsi ginjal dan memperburuk kualitas hidup pasien (Bila et al., 2025a). Data laboratorium juga berperan penting dalam pemantauan efektivitas terapi anemia seperti pemberian eritropoiesis-stimulating agents (ESA) dan suplementasi besi, serta menghindari komplikasi akibat terapi berlebihan.

Tabel 2. 2 Data Laboratorium *Chronic Kidney Disease* dengan Anemia

Parameter	Nilai Normal (Dewasa)	Nilai Umum pada CKD dengan Anemia	Sumber Jurnal / Panduan
Hemoglobin (Hb)	Laki-laki: 13–17 g/dL Perempuan: 12–15 g/dL	<13 g/dL (laki-laki) <12 g/dL (perempuan)	KDIGO (2025)
Hematokrit (Hct)	Laki-laki: 40–50% Perempuan: 36–44%	25–35% menurun seiring penurunan produksi eritrosit	KDIGO (2025)
Jumlah Eritrosit (RBC)	4.5–5.9 juta/ μ L (laki-laki) 4.1–5.1 juta/ μ L (perempuan)	Menurun (<4 juta/ μ L) karena penurunan stimulasi EPO dan umur eritrosit yang lebih pendek	<i>Lausanne</i> (2021); KDIGO 2025
MCV (Mean Corpuscular Volume)	80–96 fL	Normal atau sedikit meningkat (normositik) anemia CKD umumnya normositik normokrom	KDIGO (2025); Kalantar-Zadeh et al., (2023)
MCH (Mean Corpuscular Hemoglobin)	27–33 pg	Normal (27–33 pg) atau sedikit menurun bila ada defisiensi besi	KDIGO 2025; Badura et al., (2024)
MCHC (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration)	32–36 g/dL	Normal (32–34 g/dL) tetap normokrom kecuali bila disertai defisiensi besi berat	KDIGO 2025; Locatelli et al., (2024)

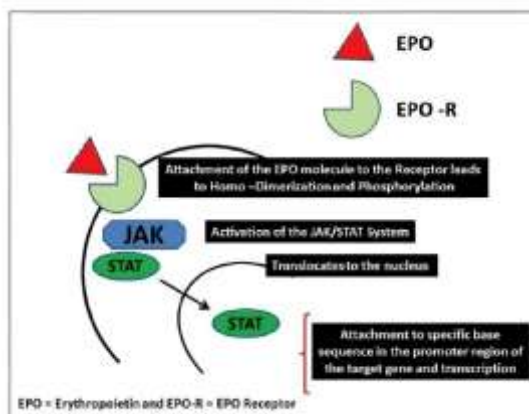
Tabel 2.1 Data Laboratorium CKD dengan Anemia

2.3.8 Penatalaksanaan Anemia pada *Chronic Kidney Disease* (CKD)



Gambar 2. 6 Algoritma Tatalaksana ESA (PERNEFRI, 2011)

1. Terapi dengan Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESA)



Terapi menggunakan erythropoietin-stimulating agents (ESA) adalah salah satu terapi utama untuk anemia pada pasien Chronic Kidney Disease (CKD). ESA menstimulasi sumsum tulang meningkatkan produksi sel darah merah, sehingga memperbaiki kadar hemoglobin dan mengurangi kebutuhan transfusi. Beberapa contoh ESA adalah epoetin alfa, beta, darbepoetin alfa, dan CERA. Menurut pedoman KDIGO 2025, penggunaan ESA harus disesuaikan dengan kondisi klinis dan bertujuan menjaga Hb dalam rentang aman 10–11,5 g/dL, bukan menormalkan penuh, guna mengurangi gejala anemia tanpa meningkatkan risiko kardiovaskular. Sebelum memulai ESA, evaluasi status zat besi sangat penting karena kekurangan zat besi menurunkan efektivitas ESA. Terapi besi oral atau intravena dapat diberikan sesuai kebutuhan. Risiko terapi ESA meliputi hipertensi, trombosis, stroke, dan kejadian kardiovaskular lain, terutama jika kadar Hb terlalu tinggi. Oleh karena itu, dosis ESA harus disesuaikan secara individual dengan pemantauan Hb secara berkala untuk keamanan dan efektivitas terapi (KDIGO, 2025).

2. Terapi Asam Folat

Penggunaan asam folat secara sendiri maupun bersamaan dengan vitamin B6 dan B12 dapat menurunkan kadar dalam plasma homosistein. Penggunaan asam folat sangat diperlukan di dalam usaha pengendalian kadar dalam plasma homosistein pada penderita gagal ginjal ringan sampai gagal ginjal berat. Jika kekurangan asupan asam folat dapat mengganggu pematangan sel darah merah muda, yang berakibat pada anemia. Penggunaan asam folat pada pasien GJK juga dapat menghambat progresivitas GJK dan menghambat penurunan eGFR (Meriyani, 2019).

asam folat memiliki peran penting dalam proses metabolisme sel yang berkaitan dengan hematopoiesis. Folat merupakan vitamin B yang berperan dalam berbagai jalur metabolisme, terutama dalam sintesis purin dan timidilat yang diperlukan untuk pembentukan nukleotida. Nukleotida merupakan komponen utama dalam pembentukan DNA dan RNA yang sangat dibutuhkan pada proses proliferasi dan diferensiasi sel,

termasuk sel-sel progenitor hematopoietik di sumsum tulang. Oleh karena itu, ketersediaan folat yang cukup sangat penting untuk mendukung proses pembentukan dan perkembangan sel darah (Henry et al., 2017).

3. Pemberian Zat Besi Oral

Pemberian RhEpo secara intravena yang cepat akan mengalami eliminasi pada pasien normal karena fase distribusi yang sangat cepat dengan mengikuti laju kinetika orde pertama. Secara umum, bioavailabilitas RhEpo melalui rute intravena adalah 100% dengan waktu paruh eliminasi dalam sirkulasi darah sekitar 4–11 jam. Volume distribusi adalah 40–90 mL/kg dengan klirens total sebesar 4–15 mL/jam per kg. Untuk mencapai konsentrasi puncak dalam darah, pemberian secara intravena lebih cepat dibandingkan dengan pemberian secara subkutan. Bioavailabilitas pada pemberian secara subkutan berkisar antara 36–39% dengan waktu untuk mencapai konsentrasi puncak dalam darah sekitar 12–18 jam dan waktu paruh eliminasi sekitar 24–79 jam. Eritropoietin mengalami degradasi melalui jalur pembersihan retikuloendotelial atau sistem limfatik (Akuba et al., 2023).

Peran utama zat besi terletak pada proses hematopoiesis, yaitu pembentukan darah, terutama dalam sintesis hemoglobin (Hb). Hemoglobin berfungsi sebagai protein globular yang mendistribusikan oksigen ke seluruh tubuh. Penyerapan zat besi dimulai dengan masuknya ferri (Fe^{3+}) ke dalam tubuh melalui lambung. Di dalam lambung, zat besi mengalami transformasi menjadi ferro (Fe^{2+}), yang dibantu oleh keasaman lambung dan vitamin C. Setelah berubah menjadi ferro, zat besi diserap di bagian proksimal usus kecil (duodenum) Zat besi yang sudah diabsorpsi akan menuju organ pembentukan sel darah yaitu hati, limfa dan sumsum tulang. Pemberian RhEpo secara intravena yang cepat akan mengalami eliminasi pada pasien normal karena fase distribusi yang sangat cepat dengan mengikuti laju kinetika orde pertama. Secara umum, bioavailabilitas RhEpo melalui rute intravena adalah 100% dengan waktu paruh eliminasi dalam sirkulasi darah sekitar 4–11 jam. Volume

distribusi adalah 40–90 mL/kg dengan klirens total sebesar 4–15 mL/jam per kg. Untuk mencapai konsentrasi puncak dalam darah, pemberian secara intravena lebih cepat dibandingkan dengan pemberian secara subkutan. Bioavailabilitas pada pemberian secara subkutan berkisar antara 36–39% dengan waktu untuk mencapai konsentrasi puncak dalam darah sekitar 12–18 jam dan waktu paruh eliminasi sekitar 24–79 jam. Eritropoietin mengalami degradasi melalui jalur pembersihan retikuloendotelial atau sistem limfatik. (Raihanah Aryani et al., 2024)

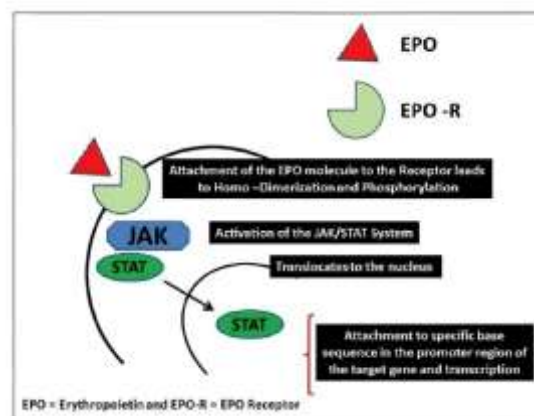
Paced Red Cell (PRC). Tatalaksana pemberian transfusi darah pada pasien yang mengalami Chronic kidney disease (CKD) yaitu harus diberikan selama proses berlangsungnya tindakan hemodialisa dengan pemberian komponen Paced Red Cell (PRC) hal ini untuk mencegah kelebihan cairan yang dapat mengakibatkan ginjal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

2.4 Tinjauan Obat

2.4.1 Definisi RhEpo

Eritropoietin rekombinan manusia (RhEpo) telah menjadi salah satu penemuan penting dalam dunia medis yang berkaitan dengan produk biologis. Penelitian mengenai RhEpo dimulai pada tahun 1905 oleh seorang profesor dari Paris bersama asistennya. Mereka berhasil menemukan faktor hemotropik yang disebut hemopoietin, di mana hemopoietin berperan dalam mengatur produksi sel darah merah. Dari penemuan tersebut kemudian dilanjutkan oleh penelitian-penelitian berikutnya yang berhasil menemukan zat hemopoietik yang disebut gen eritropoietin, yang kemudian dilakukan penelitian kembali, mereka berhasil membuktikan bahwa gen eritropoietin tersebut berperan penting dalam mengode produksi EPO dari sel mamalia. Gen eritropoietin yang berhasil diisolasi dan diproduksi tersebut kemudian dikenal sebagai eritropoietin rekombinan manusia (RhEpo) (Artika et al., 2021). Seperti yang telah dibahas sebelumnya, gen eritropoietin ini bekerja dengan mengode gen EPO dalam tubuh manusia. EPO berfungsi dalam proliferasi, diferensiasi, serta menjamin kelangsungan hidup sel

progenitor eritroid sehingga dapat berkembang dan memenuhi kebutuhan normal sel darah merah. Eritropoietin diproduksi oleh sel epitel kapiler di sekitar tubulus ginjal, dan juga oleh sel hati yang berperan dalam pembentukan sel darah merah di sumsum tulang. Dalam kondisi ketika eritropoietin endogen dalam tubuh tidak dapat diproduksi secara normal, maka RhEpo dapat digunakan untuk meningkatkan produksi sel darah merah. Seperti yang ditunjukkan pada Gambar 1, secara sederhana pengaturan EPO setelah berikatan dengan reseptornya akan mengaktifkan homo-dimerisasi dan fosforilasi yang memerlukan sistem STAT/JAK untuk menjadi aktif dan bergerak menuju inti sel, sehingga dapat mengatur pengodean gen dan transkripsi prekursor sel darah merah (Artika et al., 2021).



Gambar 2. 7 Mekanisme Eritropoietin (Artika et al., 2015)

2.4.2 Indikasi

Terapi awal dengan agen perangsang eritropoiesis (ESA) bertujuan untuk meningkatkan konsentrasi hemoglobin (Hb) sebesar 1,0 g/dl (10 g/l) per bulan, yang sesuai dengan temuan uji klinis yang menggunakan ESA untuk mengobati anemia pada pasien dengan Chronic kidney Disease stadium 5 yang menjalani dialisis (CKD G5D) maupun yang tidak menjalani dialisis. Laju peningkatan awal konsentrasi Hb yang diamati adalah 0,7–2,5 g/dl (7–25 g/l) dalam 4 minggu pertama. Namun, peningkatan Hb lebih dari 2,0 g/dl (20 g/l) dalam jangka waktu 4 minggu harus dihindari untuk mengurangi kemungkinan kadar Hb melebihi 11,5 g/dl (115 g/l), karena hal

tersebut dapat meningkatkan risiko hipertensi dan/atau stroke (KDIGO, 2025).

2.4.3 Dosis

Pemberian eritropoietin dapat dilakukan secara subkutan (SubQ) maupun intravena (I.V.), dengan rute I.V. lebih direkomendasikan untuk pasien yang menjalani hemodialisis. Terapi biasanya dimulai dengan dosis awal 50–100 unit/kg yang diberikan tiga kali per minggu. Selanjutnya, dosis disesuaikan secara individual agar kadar hemoglobin tetap berada dalam rentang target 10–12 g/dL. Penting untuk memastikan bahwa kadar hemoglobin tidak melebihi batas tersebut untuk menghindari risiko efek samping yang berhubungan dengan peningkatan viskositas darah dan komplikasi kardiovaskular (DIH, 17th Edition).

Dosis pemeliharaan eritropoietin perlu disesuaikan secara individual untuk menjaga kadar hemoglobin tetap berada dalam rentang target 10–12 g/dL, dengan ketentuan bahwa peningkatan dosis hanya boleh dilakukan setiap minimal 4 minggu agar respons pasien dapat dievaluasi dengan optimal (DIH, 17th Edition).

- a) Pada pasien yang menjalani hemodialisis, dosis median yang digunakan adalah sekitar 75 unit/kg dan diberikan tiga kali per minggu.
- b) Pada pasien non-dialisis, rentang dosis yang umum digunakan berkisar antara 75–150 unit/kg per minggu, tergantung pada respons hemoglobin dan status klinis masing-masing pasien.

2.4.4 Efek Samping

Penggunaan ESA pada pasien kardiovaskular dapat meningkatkan risiko terjadinya kejadian kardiovaskular serius, seperti serangan jantung, stroke, pembekuan darah (tromboemboli), bahkan peningkatan angka kematian. Risiko ini terutama muncul bila kadar hemoglobin naik terlalu cepat, yaitu lebih dari 1 g/dL dalam waktu 2 minggu, atau jika kadar Hb dipertahankan terlalu tinggi. Pada pasien yang menjalani dialisis, pemberian epoetin juga dapat meningkatkan kecenderungan darah untuk menggumpal,

sehingga sering kali dibutuhkan dosis heparin yang lebih tinggi agar dialyzer tidak tersumbat (DIH, 17th Edition).

PRCA (*Pure Red Cell Aplasia*) merupakan kondisi langka tetapi serius, di mana sumsum tulang berhenti memproduksi sel darah merah secara hampir total. Kasus PRCA sering ditemukan pada pasien gagal ginjal kronis yang menerima epoetin secara subkutan, sehingga rute I.V. lebih direkomendasikan untuk pasien hemodialisis. Jika pasien tiba-tiba kehilangan respons terhadap ESA, perlu dilakukan pemeriksaan untuk mendeteksi antibodi penetral eritropoietin. Jika PRCA terbukti terjadi, terapi ESA harus segera dihentikan. Karena antibodi ini bisa bereaksi silang dengan semua jenis ESA, pasien yang mengalami anemia akibat antibodi tersebut tidak boleh dipindahkan ke ESA lain (DIH, 17th Edition).

2.4.5 Farmakodinamik

Reseptor eritropoietin adalah protein yang termasuk dalam superfamili reseptor sitokin. Pengikatan eritropoietin pada reseptor eritropoietin memicu homodimerisasi dan fosforilasi yang kemudian menyebabkan aktivasi beberapa jalur transduksi sinyal seperti sistem JAK2/STAT5, protein G (RAS), saluran kalsium, dan kinase. Dengan aktivasi sistem JAK/STAT, terjadi translokasi STAT ke dalam inti sel dan menempel pada promotor gen target serta melakukan transkripsi. Eritropoietin memiliki aktivitas penting dalam proliferasi, diferensiasi, dan pematangan sel darah merah (RBC) di sumsum tulang (Artika et al., 2021).

2.4.6 Farmakokinetik

Pemberian RhEpo secara intravena yang cepat akan mengalami eliminasi pada pasien normal karena fase distribusi yang sangat cepat dengan mengikuti laju kinetika orde pertama. Secara umum, bioavailabilitas RhEpo melalui rute intravena adalah 100% dengan waktu paruh eliminasi dalam sirkulasi darah sekitar 4–11 jam. Volume distribusi adalah 40–90 mL/kg dengan klirens total sebesar 4–15 mL/jam per kg. Untuk mencapai konsentrasi puncak dalam darah, pemberian secara intravena lebih cepat dibandingkan dengan pemberian secara subkutan. Bioavailabilitas pada pemberian secara subkutan berkisar antara 36–39% dengan waktu untuk

mencapai konsentrasi puncak dalam darah sekitar 12–18 jam dan waktu paruh eliminasi sekitar 24–79 jam. Eritropoietin mengalami degradasi melalui jalur pembersihan retikuloendotelial atau sistem limfatik (Artika et al., 2021).

2.4.7 Interaksi Obat

Menurut DIH (17th Edition) Eritropoietin memiliki beberapa kontraindikasi dan interaksi penting dengan obat-obatan tertentu yang perlu diperhatikan, karena dapat memengaruhi efektivitas terapi maupun meningkatkan risiko efek samping pada pasien seperti pada obat berikut :

Tabel 2. 3 Interaksi Eritropoietin (DIH, 17th Edition)

Obat	Interaksi	Komentar
Androgen	Kemungkinan peningkatan sensitivitas progenitor eritroid	Telah digunakan untuk efek terapeutik
Desmopressin	Potensi penurunan waktu perdarahan	(tidak ada komentar tambahan pada tabel)
Probenesid	Kemungkinan terjadi interaksi farmakokinetik	(tidak ada komentar tambahan pada tabel)

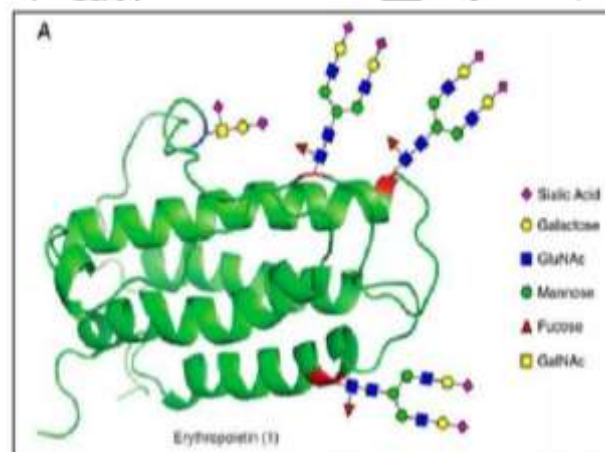
2.4.8 Struktur Obat

Eritropoietin atau disebut juga hematopoietin atau hemopoietin adalah hormon glikoprotein dengan berat molekul 30-39 Kd yang dihasilkan oleh sel peritubular ginjal untuk menstimulasi sumsum tulang agar melakukan proses eritropoiesis, juga berperan dalam proses proliferasi, maturasi, dan pelepasan retikulosit. Gen eritropoietin manusia terletak di kromosom 7q11-22, tersusun atas lima akson dan empat intron, yang menghasilkan tulang punggung polipeptida tunggal pasca-transkripsional dan mengandung 193 asam amino. Namun, selama modifikasi pascatranslasional terjadi pemecahan asam-asam amino di 27 N-terminal dan arginin C-terminal sehingga struktur Epo akhirnya hanya mengandung 136 asam amino. Recombinant human erythropoietin (rhEPO) adalah hasil rekayasa genetik (recombinant DNA technology) yang identik eritropoietin

endogen dan mengandung protein kecil yang tersusun dari 165 amino acid glycoprotein dengan berat molekul 30.000 Dalton. Recombinant human erythropoietin mempunyai sifat biologis dan kimia yang sama dengan eritropoietin endogen. Faktor yang membedakan antara bentuk rekombinan dan eritropoietin endogen adalah pada pola glikosilasi dari bentuk rekombinan lebih besar, sehingga aktivitas biologis in vivo eritropoietin endogen (70.000 IU/mg) lebih rendah daripada eritropoietin rekombinan (200.000 IU/mg). Rantai glikosilasi rHEPO memiliki peran penting dalam hal biosintesis, struktur molekul dan aktivitas biologis (Yanuartono, 2019).

2.4.9 Struktur Kimia Eritropoietin

RhEpo diproduksi dari sel ovarium hamster Tiongkok (CHO) yang telah direkayasa secara genetik untuk menghasilkan struktur heterogen yang mirip dengan eritropoietin endogen tubuh. Eritropoietin merupakan glikoprotein dengan berat molekul sekitar 30,4 kDa. Molekul eritropoietin ini terdiri dari 2 ikatan disulfida untuk menstabilkan rantai polipeptida asam amino. Perubahan pada ikatan disulfida akan menyebabkan penurunan bahkan hilangnya aktivitas farmakologis eritropoietin (Gambar 2). Salah satu ikatan disulfida yang terletak antara posisi 7 dan 161 memiliki peran penting yang berkaitan dengan farmakodinamik eritropoietin, yaitu untuk mempertahankan struktur konfigurasi molekul agar dapat berikatan dengan reseptor EPO-R (Artika et al., 2021).



Gambar 2. 8 Struktur Kimia Eritropoietin (Artika et al., 2015)

Eritropoietin memiliki stabilitas yang buruk dalam air, di mana eritropoietin akan mudah terdegradasi. Diketahui juga bahwa dalam penyimpanan menggunakan spuit, eritropoietin dapat terserap ke dinding spuit, menyebabkan agregasi dan denaturasi. Agregasi dan denaturasi ini dapat menimbulkan masalah serius karena bersifat ireversibel dan dapat menyebabkan reaksi hipersensitivitas [8]. Salah satu upaya untuk mencegah masalah ini adalah dengan menggunakan spuit yang terbuat dari polipropilena yang diketahui dari hasil penelitian tidak mengubah stabilitas protein setelah dikemas ulang. Selain itu, dapat juga dilakukan dengan penambahan surfaktan dan asam amino yang berperan sebagai pelindung eritropoietin. Karena masalah stabilitas yang buruk dalam air ini, akhirnya dibuat sediaan eritropoietin dalam bentuk serbuk kering atau larutan isotonik yang mengandung asam klorida/asam sitrat untuk pemberian secara intravena (IV) dan subkutan (SC) (Artika et al., 2021).

2.4.10 Sediaan yang tersedia

Terdapat beberapa jenis sediaan Eritropoietin yang tersedia di Indonesia seperti :

1. Efesa (Epoetin Alfa)



Gambar 2. 9 Sediaan Epoetin Alfa (Kalbe Indonesia)

Pengobatan dengan Hemapo dibagi menjadi 2 tahap menurut Kalbe Indonesia :

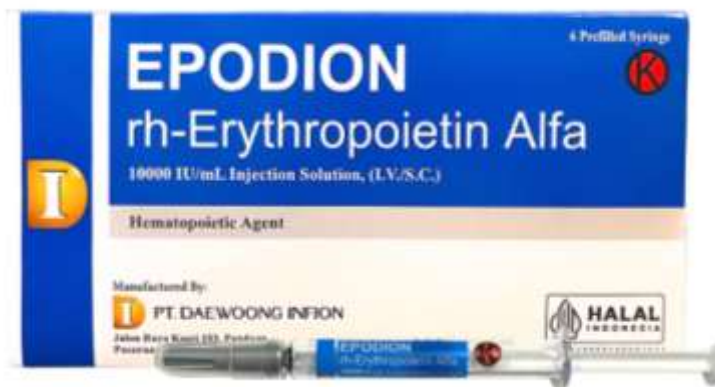
- a) Fase koreksi Dosis awal pasien hemodialisis adalah 100-150 IU / kgBB / minggu yang dibagi dalam 2-3 dosis. Jika peningkatan hematokrit tidak sesuai harapan (<0,5% / minggu), dosis dapat diubah setelah 4 minggu pengobatan awal dengan peningkatan dosis 15-30 IU/ kg/ minggu, tetapi

tidak lebih dari 30 IU / kg / minggu. Pasien non-dialisis: 100 IU / kg / minggu dibagi 3 dosis.

- b) Fase pemeliharaan Untuk mempertahankan hematokrit antara 30% dan 35%, dosis harus 50-150 IU / kg / minggu dibagi dalam 2-3 dosis (dikurangi menjadi 2/3 dari jumlah yang diberikan sebelumnya). Hematokrit harus dipantau setiap 2-4 minggu sekali untuk menyesuaikan dosis untuk menjaga hematokrit pada tingkat yang tepat serta menghindari eritropoiesis terbentuk terlalu cepat. Dus berisi 10 pre-filled syringe:

1. 2000 IU/mL (Indonesia, Maldives)
2. 3000 IU/mL (Indonesia, Cambodia, Myanmar, Vietnam)

2. Epodion



Gambar 2. 10 Sediaan EPODION (PT. Daewoong Infion.n.d.)

Epodion digunakan pada anemia yang berhubungan dengan gagal ginjal kronis pada pasien dewasa yang menjalani hemodialisis & dialisis peritoneal. Anemia berat yang berasal dari ginjal disertai gejala klinis pada pasien dewasa dengan insufisiensi ginjal yang belum menjalani dialisis. Anemia & pengurangan kebutuhan transfusi pada pasien dewasa yang menerima kemoterapi. Pasien Hemodialisis Dewasa IV Fase koreksi: 50 IU/kg 3 kali/minggu. Sesuaikan dosis dengan peningkatan 25 IU/kg 3 kali/minggu dengan interval minimal 4 minggu hingga target kadar Hb tercapai. Fase pemeliharaan: Dosis individual. Dosis total mingguan yang direkomendasikan: 75-300 IU/kg (MIMS).

1. Eritropoietin-beta



Gambar 2. 11 Sediaan Eritropoietin-beta

Eritropoietin-beta merupakan obat golongan hematopoietik dalam kelas terapi obat yang memengaruhi darah, yang berfungsi merangsang pembentukan sel darah merah pada kondisi anemia, khususnya terkait Chronic kidney Disease (CKD). Obat ini tersedia dalam bentuk injeksi dengan kekuatan 2.000 International Unit. Dalam praktik klinik, dosis peresepan maksimal eritropoietin-beta biasanya adalah 50–100 IU/kg BB, diberikan maksimal 2 kali seminggu, menyesuaikan respons hemoglobin pasien. Penggunaan obat ini juga memiliki restriksi khusus, yaitu hanya diberikan pada penderita CKD dengan kadar hemoglobin < 10 g/dL untuk terapi awal, dan dipertahankan pada 10–12 g/dL selama terapi rumatan. Selain itu, status besi pasien harus optimal, dibuktikan dengan kadar serum iron (SI > 60 mcg/dL) dan/atau saturasi transferin (SI/TIBC × 100% > 20%) (Fornas Kementerian Kesehatan).