

BAB I

PENDAHULUAN

Penyakit ginjal kronis (*Chronic Kidney Disease*) adalah kondisi hilangnya fungsi ginjal yang terjadi secara bertahap dari waktu ke waktu. *Chronic Kidney Disease* merupakan masalah kesehatan masyarakat di seluruh dunia. *Chronic Kidney Disease* sering dikaitkan dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular dan gagal ginjal kronis. Penderita *Chronic Kidney Disease* memiliki resiko yang lebih tinggi terjadi penyakit kardiovaskular dan harus segera dideteksi secara dini, sehingga dapat dilakukan usaha preventif. Faktor resiko utama terjadinya *Chronic Kidney Disease* diantaranya adalah umur, jenis kelamin, dan ras, faktor resiko lain diantaranya adalah kebiasaan hidup seperti merokok, dan faktor biomedik seperti tekanan darah tinggi.

Pada stadium dini, penderita *Chronic Kidney Disease* mungkin tidak menyadari bahwa mereka sedang sakit, pemeriksaan darah dan urine merupakan satu-satunya cara untuk mendeteksi. Perlu diadakan pemeriksaan urin dan darah pada orang-orang yang memiliki predisposisi terjadinya *Chronic Kidney Disease*. Deteksi dini sangat diperlukan untuk mencegah atau memperlambat terjadinya progresifitas. Di Amerika Serikat, terjadi peningkatan angka kejadian dan prevalensi gagal ginjal, dengan hasil yang buruk dan diikuti biaya pengobatan yang tinggi. Saat ini, Penyakit ginjal adalah penyebab utama kematian kesembilan di Amerika Serikat.

Di Amerika Serikat, data tahun 1995-1999 menyatakan insidens penyakit ginjal kronik diperkirakan 100 kasus perjuta penduduk pertahun, dan angka ini meningkat 8% setiap tahunnya. Di Malaysia, dengan populasi 18 juta, diperkirakan terdapat 1800 kasus baru gagal ginjal pertahunnya. Di negara berkembang lainnya, insiden ini diperkirakan sekitar 40-60 kasus perjuta penduduk pertahun.

Kejadian *Chronic Kidney Disease* atau Penyakit Ginjal Kronis semakin meningkat. Pada 1970, jumlah penderita < 500.000 kasus, sedangkan pada 2010 tercatat sebanyak 2 juta kasus *Chronic Kidney Disease*. *Chronic Kidney Disease* adalah suatu kondisi di mana pasien kehilangan nefron dan fungsi nefron secara progresif serta ireversibel. Ada lima stadium

Chronic Kidney Disease, yaitu stadium 1 di mana terjadi kerusakan ginjal dengan GFR normal atau meningkat (≥ 90), stadium 2 terjadi kerusakan ginjal dengan GFR menurun ringan (60-89), stadium 3 terjadi penurunan sedang GFR (30-59), stadium 4 GFR menurun dengan berat (15-29), dan stadium 5 terjadi kegagalan ginjal dengan GFR < 15 atau membutuhkan dialisis. Keadaan ini disebabkan oleh banyak penyakit, tetapi penyebab terbesarnya adalah diabetes (40%), hipertensi (30%), dan glomerulonefritis (10%). Di Indonesia, 20,8% kasus disebabkan oleh hipertensi. Di Surabaya, 31% disebabkan oleh hipertensi (53% 40-50 tahun, 21% ≥ 60 tahun) dan 11% oleh diabetes dengan hipertensi (hipertensi dengan proteinuria 0,9% dan hipertensi dengan GFR <60 26,7%).

Ginjal menjalankan fungsi yang vital sebagai pengatur volume dan komposisi kimia darah (dan lingkungan dalam tubuh) dengan mengekskresikan zat terlarut dan air secara selektif. Apabila kedua ginjal oleh karena suatu hal gagal dalam menjalankan fungsinya, akan terjadi kematian dalam waktu 3 sampai 4 minggu. Fungsi vital ginjal dicapai dengan filtrasi plasma darah melalui glomerulus diikuti dengan reabsorpsi sejumlah zat terlarut dan air dalam jumlah sesuai di sepanjang tubulus ginjal. Kelebihan zat terlarut dan air akan diekskresikan keluar tubuh dalam urine melalui sistem pengumpul urine. Gagal ginjal kronik (GGK) adalah suatu sindrom klinis yang disebabkan penurunan fungsi ginjal yang bersifat menahun, berlangsung progresif dan cukup lanjut. Gejala gagal ginjal kronik yaitu kurang nafsu makan, mual, dan muntah, pembengkakan tangan, kaki, wajah, dan sekitar mata, letih, lemas, dan lesu. Laju filtrasi Glomerulus akan menurun dengan progresif seiring dengan rusaknya nefron. Hubungan antara gagal ginjal kronik dengan anemia sudah diketahui sejak awal abad 19. Anemia pada penyakit ginjal kronik muncul ketika klirens kreatinin turun kira-kira 40 ml/mnt/1,73m² dari permukaan tubuh. Anemia akan lebih berat apabila fungsi ginjal menjadi lebih buruk lagi, tetapi apabila penyakit ginjal telah mencapai stadium akhir, anemia relative akan menetap. Anemia pada Gagal Ginjal Kronis terutama diakibatkan oleh berkurangnya produksi Eritropoietin. Eritropoietin merupakan hormon yang dapat merangsang sumsum tulang untuk memproduksi sel darah merah. Anemia yang terjadi pada gagal ginjal kronis biasanya jenis normokrom normositer dan non regeneratif. Anemia merupakan kendala yang cukup besar bagi upaya mempertahankan kualitas hidup pasien GGK. Anemia yang terjadi dapat mengganggu sejumlah aktifitas fisiologis sehingga dapat meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas.

BAB II

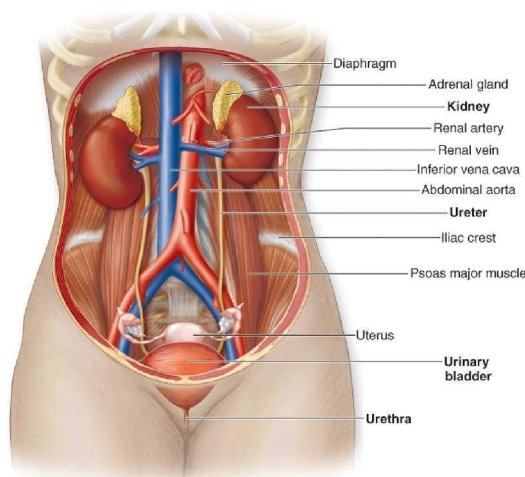
TINJAUAN PUSTAKA

I. ANATOMI DAN FISILOGI GINJAL

Ginjal merupakan organ pada tubuh manusia yang menjalankan banyak fungsi untuk homeostasis, yang terutama adalah sebagai organ ekskresi dan pengatur keseimbangan cairan dan asam basa dalam tubuh. Terdapat sepasang ginjal pada manusia, masing-masing di sisi kiri dan kanan (lateral) tulang vertebra dan terletak retroperitoneal (di belakang peritoneum). Selain itu sepasang ginjal tersebut dilengkapi juga dengan sepasang ureter, sebuah vesika urinaria (buli-buli kandung kemih) dan uretra yang membawa urine ke lingkungan luar tubuh.

A. Anatomi Ginjal

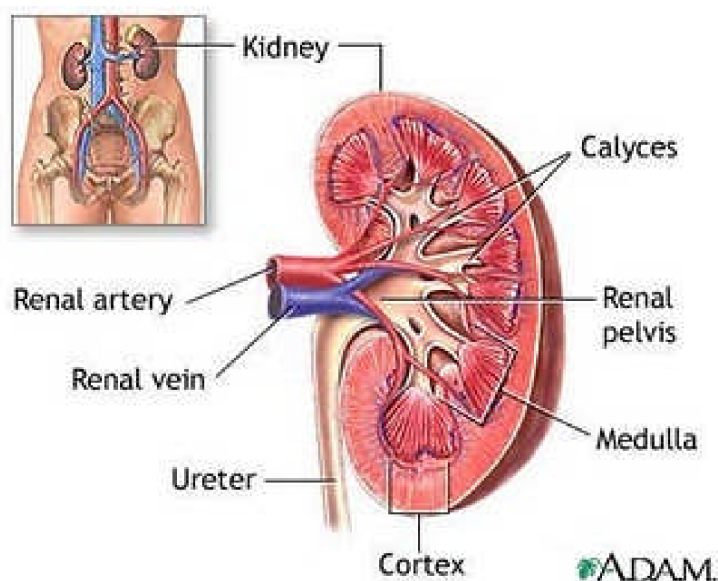
Ginjal terletak dibagian belakang abdomen atas, dibelakang peritoneum (retroperitoneal), didepan dua kosta terakhir dan tiga otot-otot besar (transversus abdominis, kuadratus lumborum dan psoas mayor) di bawah hati dan limpa. Di bagian atas (superior) ginjal terdapat kelenjar adrenal (juga disebut kelenjar suprarenal). Kedua ginjal terletak di sekitar vertebra T12 hingga L3. Ginjal pada orang dewasa berukuran panjang 11-12 cm, lebar 5-7 cm, tebal 2,3-3 cm, kira-kira sebesar kepalan tangan manusia dewasa. Berat kedua ginjal kurang dari 1% berat seluruh tubuh atau kurang lebih beratnya antara 120-150 gram



Gambar 1: Anatomi Ginjal

Bentuknya seperti biji kacang, dengan lekukan yang menghadap ke dalam. Jumlahnya ada 2 buah yaitu kiri dan kanan, ginjal kiri lebih besar dari ginjal kanan dan pada umumnya ginjal laki-laki lebih panjang dan pada ginjal wanita. Ginjal kanan biasanya terletak sedikit kebawah dibandingkan ginjal kiri untuk memberi tempat lobus hepatis dextra yang besar. Ginjal dipertahankan dalam posisi tersebut oleh bantalan lemak yang tebal. Kedua ginjal dibungkus oleh dua lapisan lemak (lemak perirenal dan lemak pararenal) yang membantu meredam guncangan.

Setiap ginjal terbungkus oleh selaput tipis yang disebut kapsula fibrosa, terdapat cortex renalis di bagian luar, yang berwarna coklat gelap, dan medulla renalis di bagian dalam yang berwarna coklat lebih terang dibandingkan cortex. Bagian medulla berbentuk kerucut yang disebut pyramidesrenalis, puncak kerucut tadi menghadap kaliks yang terdiri dari lubang-lubang kecil disebut papilla renalis.



Gambar 2. Penampang Sagital Ginjal

Hilum adalah pinggir medial ginjal berbentuk konkaf sebagai pintu masuknya pembuluh darah, pembuluh limfe, ureter dan nervus. Pelvis renalis berbentuk corong yang menerima urin yang diproduksi ginjal. Terbagi menjadi dua atau tiga kaliks renalis majors yang masing-masing akan bercabang menjadi dua atau tiga kaliks

renalis minores. Medulla terbagi menjadi bagian segitiga yang disebut piramid. Piramid-piramid tersebut dikelilingi oleh bagian korteks dan tersusun dari segmen-segmen tubulus dan duktus pengumpul nefron. Papila atau apeks dari tiap piramid membentuk duktus papilaris bellini yang terbentuk dari kesatuan bagian terminal dari banyak duktus pengumpul.

B. STRUKTUR MIKROSKOPIK GINJAL

a) NEFRON

Unit kerja fungsional ginjal disebut sebagai nefron. Dalam setiap ginjal terdapat sekitar 1 juta nefron yang pada dasarnya mempunyai struktur dan fungsi yang sama. Setiap nefron terdiri dari kapsula Bowman, yang mengitari rumbai kapiler glomerulus, tubulus kontortus proksimal, lengkung henle, dan tubulus kontortus distal, yang mengosongkan diri ke duktus pengumpul.

b) KORPUSKULAR GINJAL

Korpuskular ginjal terdiri dari kapsula bowman dan rumbai kapiler glomerulus. Kapsula bowman merupakan suatu invaginasi dari tubulus proksimal. Terdapat ruang yang mengandung urine antara rumbai kapiler dan sel-sel kapsula bowman, dan ruang yang mengandung urine ini dikenal dengan ruang Bowman atau ruang kapsular. Kapsula Bowman dilapisi oleh sel-sel epitel. Sel epitel parietalis berbentuk gepeng dan membentuk bagian terluar dari kapsula; sel epitel visceralis jauh lebih besar dan membentuk bagian dalam kapsula dan juga bagian luar dari rumbai kapiler. Sel visceralis membentuk tonjolan yang disebut podosit, yang bersinggungan dengan membrana basalis pada jarak tertentu sehingga terdapat daerah yang bebas dari kontak antar sel epitel. Membrana basalis membentuk lapisan tengah dinding kapiler, terjepit diantara sel-sel epitel pada satu sisi dan sel-sel endotel pada sisi yang lain.

Membrana basalis membentuk lapisan tengah dinding kapiler menjadi membrana basalis tubulus dan terdiri dari gel hidrasi yang menjalin serat kolagen. Sel-sel endotel membentuk bagian terdalam dari rumbai kapiler. Sel endotel langsung berkontak dengan membrana basalis. Sel-sel endotel, membrana basalis, dan sel-sel epitel visceralis merupakan 3 lapisan yang membentuk membrane

filtrasi glomerulus. Membran filtrasi glomerulus memungkinkan ultrafiltrasi darah melalui pemisahan unsur-unsur darah dan molekul protein besar.

Membrana basalis glomerulus merupakan struktur yang membatasi lewatnya zat terlarut ke dalam ruang urine berdasarkan seleksi ukuran molekul. Komponen penting lainnya dari glomerulus adalah mesangium, yang terdiri dari sel mesangial dan matriks mesangial. Sel mesangial membentuk jaringan yang berlanjut antara lengkung kapiler dari glomerulus dan diduga berfungsi sebagai kerangka jaringan penyokong.

c) **APARATUS JUKSTAGLOMERULUS**

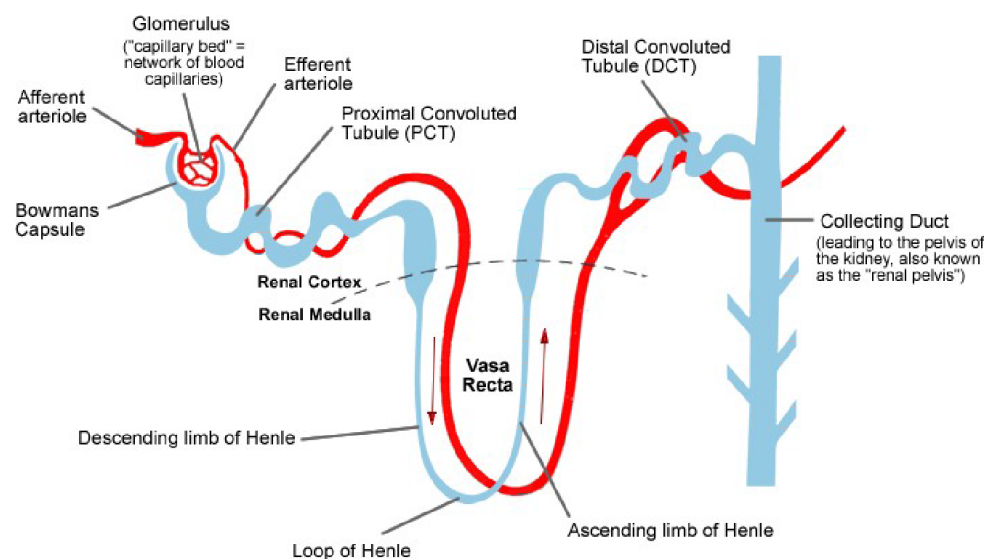
Aparatus jukstaglomerulus (JGA) terdiri dari sekelompok sel khusus yang letaknya dekat dengan kutub vascular masing-masing glomerulus yang berperan penting dalam mengatur pelepasan rennin dan mengontrol volume cairan ekstraselular (ECF) dan tekanan darah. JGA terdiri dari 3 macam sel:

- ❖ Juksta glomerulus (JG) atau sel granular (yang memproduksi dan menyimpan renin) pada dinding arterioli aferen.
- ❖ Makula densa tubulus distal.
- ❖ Mesangial ektraglomerular atau sel lacis.

Makula densa adalah sekelompok sel epitel tubulus distal yang diwarnai dengan pewarnaan khusus. Sel ini bersebelahan dengan ruangan yang berisi sel lacis dan sel JG yang menyekresi Renin. Secara umum, sekresi renin dikontrol oleh faktor ekstrarenal dan intrarenal. Dua mekanisme penting untuk mengontrol sekresi renin adalah sel JG dan makula densa. Setiap penurunan tegangan dinding arterioli aferen atau penurunan pengiriman Na ke makula densa dalam tubulus distal akan merangsang sel JG untuk melepaskan renin dari granula tempat renin tersebut disimpan didalam sel. Sel JG, yang sel mioepitelialnya secara khusus mengikat arterioli aferen, juga bertindak sebagai transducer tekanan perfusi ginjal. Volume ECF atau volume sirkulasi efektif (ECV) yang sangat menurun menyebabkan menurunnya tekanan perfusi ginjal, yang dirasakan sebagai penurunan regangan oleh sel JG. Sel JG kemudian melepaskan renin ke dalam sirkulasi, yang sebaliknya mengaktifkan mekanisme renin-angiotensin-aldosteron.

Mekanisme kontrol kedua untuk pelepasan berpusat didalam sel makula densa, yang dapat berfungsi sebagai kemoreseptor, mengawasi beban klorida yang terdapat pada tubulus distal. Dalam keadaan kontraksi volume, sedikit natrium klorida (NaCl) dialirkan ke tubulus distal (karena banyak yang di absorpsi ke dalam tubulus proximal) kemudian timbal balik dari sel makula densa ke sel JG menyebabkan peningkatan renin.

Mekanisme sinyal klorida yang diartikan menjadi perubahan sekresi renin ini belum diketahui dengan pasti. Suatu peningkatan volume ECF yang menyebabkan peningkatan tekanan perfusi ginjal dan meningkatkan pengiriman NaCl ke tubulus distal memiliki efek yang berlawanan dari contoh yang diberikan oleh penurunan volume ECF – yaitu menekan sekresi renin.[6] Faktor lain yang mempengaruhi sekresi renin adalah saraf simpatis ginjal, yang merangsang pelepasan renin melalui reseptor beta1-adrenergik dalam JGA, angiotensin II yang menghambat pelepasan renin. Banyak faktor sirkulasi lain yang juga mengubah sekresi renin, termasuk elektrolit plasma (kalsium dan natrim) dan berbagai hormon, yaitu hormon natriuretik atrial, dopamin, hormone antidiuretik (ADH), hormon adrenokortikotropik (ACTH), dan nitrit oksida (dahulu dikenal sebagai faktor relaksasi yang berasal dari endothelium [EDRF]), dan prostaglandin. Hal ini terjadi mungkin karena JGA adalah tempat integrasi berbagai input dan sekresi renin itu mencerminkan interaksi dari semua faktor.



Gambar 3 Nefron Ginjal

C. Fungsi Ginjal

Fungsi utama ginjal dirangkum dalam kotak yang terlampir, yang menekankan peranannya sebagai organ pengatur di dalam tubuh. Ginjal mengekskresi bahan-bahan kimia asing tertentu (misalnya, obat-obatan), hormon, dan metabolit lain, tetapi fungsi ginjal paling utama adalah mempertahankan volume dan komposisi ECF dalam batas normal. Tentu saja ini dapat terlaksana dengan mengubah ekskresi air dan zat terlarut, kecepatan filtrasi yang tinggi pelaksanaan fungsi ini dengan ketepatan yang tinggi. Pembentukan renin dan eritropoietin serta metabolisme vitamin D merupakan fungsi non-ekskretor yang penting. Sekresi renin berlebihan yang mungkin penting pada etiologi beberapa bentuk hipertensi.

Defisiensi eritropoietin dan pengaktifan vitamin D yang dianggap penting sebagai penyebab anemia dan penyakit tulang pada uremia. Ginjal juga berperan penting dalam degradasi insulin dan pembentukan sekelompok senyawa yang mempunyai makna endokrin yang berarti, yaitu prostaglandin. Sekitar 20% insulin yang dibentuk oleh pancreas didegradasi oleh sel-sel tubulus ginjal. Akibatnya, penderita diabetes yang menderita payah ginjal mungkin membutuhkan insulin yang jumlahnya lebih sedikit. Prostaglandin merupakan hormone asam lemak tak jenuh yang terdapat dalam banyak jaringan tubuh. Medula ginjal membentuk PGI dan PGE₂ yang merupakan vasodilator potensial. Prostaglandin mungkin berperan penting dalam pengaturan aliran darah ginjal, pengeluaran renin, dan reabsorpsi Na⁺. Kekurangan prostaglandin mungkin juga turut berperan dalam beberapa bentuk hipertensi ginjal sekunder, meskipun bukti-bukti yang ada sekarang ini masih kurang memadai.

Fungsi Utama Ginjal :

1. Fungsi *ekskresi*

- a. Mempertahankan osmolalitas plasma sekitar 285 mOsmol dengan mengubah ekskresi air.
- b. Mempertahankan volume ECF dan tekanan darah dengan mengubah-ubah ekresi Na⁺.
- c. Mempertahankan konsentrasi plasma masing-masing elektrolit individu dalam rentang normal.

- d.* Mempertahankan pH plasma sekitar 7,4 dengan mengeluarkan kelebihan H⁺ dan membentuk kembali HCO₃⁻.
- e.* Mengekresikan produk akhir nitrogen dari metabolisme protein (terutama urea, asam urat, dan kreatinin).
- f.* Bekerja sebagai jalur ekskretori untuk sebagian besar obat.

2. Fungsi sekresi

- a.* Menyintesis dan mengaktifkan hormon.
- b.* Renin : penting dalam pengaturan tekanan darah.
- c.* Eritropoetin : merangsang produksi sel darah merah oleh sumsum tulang.
- d.* 1,25 dihidroksivitamin D3 : hidroksilasi akhir vitamin D3 menjadi bentuk paling kuat.
- e.* Prostaglandin : sebagian besar adalah vasodilator, bekerja secara lokal, dan melindungi dari kerusakan iskemik ginjal.
- f.* Degradasi hormon polipeptida.
Insulin, glukagon, parathormon, prolaktin, hormon pertumbuhan, ADH, dan hormon gastrointestinal (gastrin, polipeptida intestinal vasoaktif).

II. GAGAL GINJAL KRONIK

A. Definisi

Penyakit ginjal kronik adalah suatu proses patofisiologis dengan etiologi yang beragam, yang mengakibatkan penurunan fungsi ginjal yang progresif dan berakhir pada gagal ginjal atau End Stage Renal Disease (ESRD). Selanjutnya Gagal ginjal adalah suatu keadaan klinis yang ditandai dengan penurunan fungsi ginjal yang irreversible, pada suatu derajat yang memerlukan terapi pengganti ginjal yang tetap, berupa dialisis atau transplantasi ginjal. Uremia adalah suatu sindrom klinik dan laboratorik yang terjadi pada semua organ, akibat penurunan fungsi ginjal pada penyakit ginjal kronik.

Pada tahun 2002, *The National Kidney Foundation (NKF) Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI)* menyusun panduan mengenai penyakit ginjal kronik.

Kriteria penyakit ginjal kronik menurut NKF-K/DOQI adalah:

1. Kerusakan ginjal yang terjadi lebih dari 3 bulan

Berupa kelainan struktural dan fungsional, dengan atau tanpa penurunan laju filtrasi glomerulus (GFR), dengan manifestasi kelainan patologis atau terdapat tanda kelainan ginjal, termasuk kelainan dalam komposisi darah atau urine, atau kelainan dalam *imaging tests*.

2. Laju filtrasi glomerulus (GFR) $< 60\text{ml/menit/1,73m}^2$ selama 3 bulan, dengan atau tanpa kerusakan ginjal.

Pada keadaan tidak terdapat kerusakan ginjal lebih dari 3 bulan, dan GFR sama atau lebih dari $60\text{ ml/menit/1,73 m}^2$, tidak termasuk kriteria penyakit ginjal kronik.

$\text{GFR} < 60\text{ ml/menit/1,73 m}^2 \geq 3$ bulan diklasifikasikan sebagai Penyakit Ginjal Kronik tanpa memperhatikan ada atau tidak adanya kerusakan ginjal oleh karena pada tingkat GFR tersebut atau lebih rendah, ginjal telah kehilangan fungsinya $\geq 50\%$ dan terdapat komplikasi. Ada kemungkinan GFR tetap normal atau meningkat, tetapi sudah terdapat kerusakan ginjal sehingga mempunyai resiko tinggi untuk mengalami 2 keadaan utama akibat *Chronic Kidney Disease*, yaitu hilangnya fungsi ginjal dan terjadinya penyakit kardiovaskular.

B. Faktor Resiko

Langkah penting dalam mengurangi kejadian *Chronic Kidney Disease* adalah mengidentifikasi dan monitoring faktor-faktor yang berperan dalam gejala, inisiasi, dan progresifitas. Monitoring faktor resiko *Chronic Kidney Disease* dapat membantu untuk menjelaskan tren dalam prevalensi, insiden, rawat inap, dan kematian. Sekaligus untuk menunjang keberhasilan kampanye kesehatan.

Table 2: Risk factors for chronic kidney disease

Fixed	Behavioural	Biomedical
Family history and genetics	Tobacco smoking	Diabetes
Increasing age	Physical inactivity	High blood pressure
Previous kidney disease or injury	Poor nutrition	Cardiovascular disease
Low birth weight		Overweight and obesity
Male sex		Systemic kidney inflammation

Gambar 4 Faktor resiko *Chronic Kidney Disease*

Faktor resiko *Chronic Kidney Disease* dikelompokkan dalam 3 kategori luas, yaitu faktor resiko yang tidak dapat diubah, kebiasaan hidup, dan biomedik. Banyak dari faktor resiko ini juga berperan dalam penyakit kronik lain seperti penyakit kardiovaskular dan diabetes. Banyak orang memiliki banyak faktor resiko yang akan meningkatkan resiko terjadinya *Chronic Kidney Disease*. Progresifitas *Chronic Kidne*

Table 3: Prevalence of major risk factors for chronic kidney disease people aged 25 years and over, 1999–2000

Risk factor ^(a)	People without CKD	People with CKD stages 1–5 ^(b)	All people
Per cent ^(c)			
Diabetes	6.6	14.2	7.6
Cardiovascular disease	6.4	10.2	7.8
High blood pressure	27.8	39.1	30.0
Smoking	15.7	17.6	16.0
Obesity	20.0	25.7	20.6

- (a) AusDiab 1999–2000 only surveyed persons aged 25 years and over. Measurements were taken to assess diabetes status, blood pressure and obesity, whilst participants self-reported cardiovascular disease and smoking status.
- (b) Stages of CKD were developed by the United States Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI) (National Kidney Foundation of America 2002)
- (c) Prevalence estimates were determined by calculating estimated glomerular filtration rates based on blood creatinine levels. The Modification of Diet in Renal Disease '175' formula was used as recommended by the Australasian Creatinine Consensus Working Group (Mathew et al. 2007).

Notes

1. Evidence of kidney damage for stages 1 and 2 was determined by presence of proteinuria or haematuria.
2. Directly age-standardised to the 2001 Australian population.
3. Missing values were excluded from the numerator and denominator.

Source: AIHW analysis of the 1999–2000 AusDiab Survey.

Gambar 5. Prevalensi faktor resiko utama pada *Chronic Kidney Disease*

Table 2. Risk factors for chronic kidney disease (CKD) and its outcomes

Type	Definition	Examples
Susceptibility factors	Increased susceptibility to kidney damage	Older age, family history of CKD, reduction in kidney mass, low birth weight, racial or ethnic minority status, and low income/education
Initiation factors	Directly initiate kidney damage	Diabetes, high blood pressure, autoimmune diseases, systemic infections, urinary tract infections, urinary stones, lower urinary tract obstruction, drug toxicity, and hereditary diseases
Progression factors	Cause worsening kidney damage and faster decline in kidney function after initiation of kidney damage	Higher level of proteinuria, higher blood pressure level, poor glycemic control in diabetes, possibly dyslipidemia, and smoking
End-stage factors	Increase morbidity and mortality in kidney failure	Lower dialysis dose (Kt/V), temporary vascular access, anemia, low serum albumin, high serum phosphorus, and late referral

Modified and reprinted with permission [5].

Gambar 6. Faktor resiko *Chronic Kidney Disease*

C. Klasifikasi

Klasifikasi penyakit ginjal kronik didasarkan atas dua hal yaitu, atas dasar derajat penyakit dan atas dasar diagnosis etiologi. Klasifikasi atas dasar derajat penyakit, dibuat atas dasar GFR, yang dihitung dengan mempergunakan rumus *Kockcroft-Gault* sebagai berikut:

$$\text{GFR (ml/mnt/1,73m}^2\text{)} : \frac{(140-\text{umur}) \times \text{berat badan}}{72 \times \text{kreatinin plasma (mg/dl)}} \quad *)$$

*) pada perempuan dikalikan 0,85

Selain itu, ada metode lain untuk memperkirakan GFR, berdasarkan penelitian *Modification of Diet in Renal Disease*. Rumus MDRD melibatkan 4 variabel, yaitu *body-surface area*, ras, jenis kelamin, dan umur. GFR dinyatakan dalam mL/min/1.73m².

Rumus MDRD:

GFR = 186 X (SCR)^{-1.154} X (AGE)^{-0.203} X 0.742 (IF THE PATIENT IS FEMALE) OR X 1.212 (IF THE SUBJECT IS BLACK)

Tabel 1A. Klasifikasi Penyakit Ginjal Kronik atas Dasar Derajat Penyakit.

1	Kerusakan ginjal dengan GFR Normal atau ↑	≥ 90
2	Kerusakan ginjal dengan GFR ↓ ringan	60 – 89

3	Kerusakan ginjal dengan GFR ↓ sedang	30 – 59
4	Kerusakan ginjal dengan GFR ↓ berat	15 – 29
5	Gagal ginjal	< 15 atau dialysis

Tabel 1B. Kategori GFR pada Chronic Kidney Disease

1	Kerusakan ginjal dengan GFR Normal atau ↑	≥ 90
2	Kerusakan ginjal dengan GFR ↓ ringan	60 – 89
3a	Kerusakan ginjal dengan GFR ↓ ringan-sedang	45 – 59
3b	Kerusakan ginjal dengan GFR ↓ sedang-berat	30 - 44
4	Kerusakan ginjal dengan GFR ↓ berat	15 – 29
5	Gagal ginjal	< 15 atau dialysis

Tabel 2. Klasifikasi Penyakit Ginjal Kronik atas Dasar Diagnosis Etiologi

Penyakit	Tipe Mayor (contoh)
Penyakit ginjal diabetes	Diabetes tipe 1 dan 2

Penyakit ginjal non diabetes	Penyakit Glomerular (penyakit otoimun, infeksi sistemik, obat, neoplasia) Penyakit vascular (penyakit pembuluh darah besar, hipertensi, mikroangiopati) Penyakit tubulointerstitial (pielonefritis kronik, batu, obstruksi, keracunan obat) Penyakit kistik (ginjal polikistik)
------------------------------	--

Penyakit transplantasi	pada Keracunan obat (siklosporin/takrolimus) Penyakit <i>recurrent</i> (glomerular) <i>Transplant glomerulopathy</i>
------------------------	--

Selain klasifikasi berdasarkan etiologi, dan kategori GFR. *The National Kidney Foundation (NKF) Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI)* juga mengklasifikasikan *Chronic Kidney Disease* berdasarkan kategori albumin.

Albuminuria categories in CKD				
Category	AER (mg/24 hours)	ACR (approximate equivalent)		Terms
		(mg/mmol)	(mg/g)	
A1	< 30	< 3	< 30	Normal to mildly increased
A2	30-300	3-30	30-300	Moderately increased*
A3	> 300	> 30	> 300	Severely increased**

Abbreviations: AER, albumin excretion rate; ACR, albumin-to-creatinine ratio; CKD, chronic kidney disease.

*Relative to young adult level.

**Including nephrotic syndrome (albumin excretion usually > 2200 mg/24 hours [ACR > 2220 mg/g; > 220 mg/mmol]).

Gambar 7. Kategori Albuminaria pada Chronic Kidney Disease

D. Etiologi

Etiologi penyakit ginjal kronik sangat bervariasi antara negara satu dengan negara lain, hampir sama, akan tetapi berbeda dalam perbandingan persentasenya. *Chronic Kidney Disease* dapat disebabkan oleh Glomerulonefritis, Diabetes

Mellitus, Hipertensi, Penyakit Ginjal Polikistik, Batu Saluran Kemih, Infeksi Saluran Kemih dan lain-lain. Diabetes Mellitus merupakan penyebab terbanyak gagal ginjal terminal di Amerika Serikat.

Tabel 3. Penyebab utama penyakit ginjal kronik di Amerika Serikat
(1995-1999)

Penyebab	Insiden
Diabetes Mellitus	44 %
- Tipe 1 (7%)	
- Tipe 2 (37%)	
Hipertensi dan penyakit pembuluh darah besar	27 %
Glomerulonefritis	10 %
Nefritis interstitial	4 %
Kista dan penyakit bawaan lain	3 %
Penyakit sistemik (lupus dan vaskulitis)	2 %
Neoplasma	2 %
Tidak diketahui	4 %
Penyakit lain	4 %

Tabel 4. Penyebab gagal ginjal yang menjalani hemodialisa di Indonesia

Tahun 2000

Penyebab	Insiden
Glomerulonefritis	46,39 %
Diabetes Mellitus	18,65 %
Obstruksi dan Infeksi	12,85 %
Hipertensi	8,46 %
Sebab lain	13,65 %

E. Epidemiologi

Di Amerika Serikat, kejadian dan prevalensi gagal ginjal meningkat, dan jumlah orang dengan gagal ginjal yang dirawat dengan dialisis dan transplantasi diproyeksikan meningkat dari 340.000 di tahun 1999 dan 651.000 dalam tahun 2010.

Data menunjukkan bahwa setiap tahun 200.000 orang Amerika menjalani hemodialisis karena gangguan ginjal kronis, artinya 1140 dalam satu juta orang Amerika adalah pasien dialisis. Di negara Malaysia dengan populasi 18 juta, diperkirakan terdapat 1800 kasus baru gagal ginjal pertahunnya. Di dunia, sekitar 2.622.000 orang telah menjalani pengobatan End-Stage Renal Disease pada akhir tahun 2010, sebanyak 2.029.000 orang (77%) diantaranya menjalani 2 pengobatan dialisis dan 593.000 orang (23%) menjalani transplantasi ginjal.

Sedangkan kasus gagal ginjal di Indonesia setiap tahunnya masih terbilang tinggi karena masih banyak masyarakat Indonesia tidak menjaga pola makan dan kesehatan tubuhnya. Dari survei yang dilakukan oleh Pernefri (Perhimpunan Nefrologi Indonesia) pada tahun 2009, prevalensi gagal ginjal kronik di Indonesia (daerah Jakarta, Yogyakarta, Surabaya, dan Bali) sekitar 12,5%, berarti sekitar 18 juta orang dewasa di Indonesia menderita penyakit ginjal kronik. Gagal ginjal kronik berkaitan dengan penurunan fungsi ginjal yang progresif dan *irreversible*.

Gagal ginjal kronik membutuhkan terapi pengganti ginjal permanen berupa dialisis (Hemodialisa dan Peritoneal Dialisis) atau transplantasi ginjal. Salah satu terapi pengganti gagal ginjal kronik adalah Hemodialisis (HD) yang bertujuan menggantikan fungsi ginjal sehingga dapat memperpanjang kelangsungan hidup dan memperbaiki kualitas hidup pada pasien gagal ginjal kronik. Tindakan ini dapat membantu atau mengambil alih fungsi normal ginjal.

Berdasarkan data dari *Indonesia Renal Registry*, suatu kegiatan registrasi dari Perhimpunan Nefrologi Indonesia, dikatakan bahwa terjadi peningkatan klien HD sebesar 5,2 %, dari 2148 orang pada tahun 2007 menjadi 2260 orang pada tahun 2008. Kesuksesan hemodialisa tergantung pada kepatuhan pasien. Berbagai riset mengenai kepatuhan pasien gagal ginjal kronik yang mendapat terapi hemodialisis didapatkan hasil yang sangat bervariasi. Secara umum ketidakpatuhan pasien dialisi

meliputi 4 (empat) aspek yaitu ketidakpatuhan mengikuti program hemodialisis (0% - 32,3%), ketidakpatuhan dalam program pengobatan (1,2% - 81%), ketidakpatuhan terhadap restriksi cairan (3,4% - 74%) dan ketidakpatuhan mengikuti program diet (1,2% - 82,4%). Dilaporkan lebih dari 50% pasien yang menjalani terapi hemodialisis tidak patuh dalam pembatasan asupan cairan.

Kejadian *Chronic Kidney Disease* (CKD) atau Penyakit Ginjal Kronis semakin meningkat. Pada 1970, jumlah penderita < 500.000 kasus, sedangkan pada 2010 tercatat sebanyak 2 juta kasus *Chronic Kidney Disease*. *Chronic Kidney Disease* adalah suatu kondisi di mana pasien kehilangan nefron dan fungsi nefron secara progresif serta *irreversibel*. Ada lima stadium *Chronic Kidney Disease*, yaitu stadium 1 di mana terjadi kerusakan ginjal dengan GFR normal atau meningkat (≥ 90), stadium 2 terjadi kerusakan ginjal dengan GFR menurun ringan (60-89), stadium 3 terjadi penurunan sedang GFR (30-59), stadium 4 GFR menurun dengan berat (15-29), dan stadium 5 terjadi kegagalan ginjal dengan GFR <15 atau membutuhkan dialisis. Keadaan ini disebabkan oleh banyak penyakit, tetapi penyebab terbesarnya adalah diabetes (40%), hipertensi (30%), dan glomerulonefritis (10%). Di Indonesia, 20,8% kasus disebabkan oleh hipertensi. Di Surabaya, 31% disebabkan oleh hipertensi (53% 40-50 tahun, 21% ≥ 60 tahun) dan 11% oleh diabetes dengan hipertensi (hipertensi dengan proteinuria 0,9% dan hipertensi dengan GFR <60 26,7%).

Di Amerika Serikat, *National Institute of Diabetes Digestive Kidney Disease* (NIDDK) melaporkan bahwa 1 dari 10 orang dewasa Amerika memiliki beberapa tingkat penyakit ginjal kronis (CKD). Penyakit ginjal adalah penyebab utama kematian kesembilan di Amerika Serikat.

Menurut NIDDK, kejadian *Chronic Kidney Disease* diakui pada orang berusia 20-64 tahun di Amerika Serikat naik hanya sedikit dari tahun 2000–2008 dan tetap kurang dari 0,5%. Sebaliknya, kejadian CKD diakui pada orang berusia 65 tahun atau lebih lebih dari dua kali lipat antara tahun 2000 dan 2008, dari sekitar 1,8% menjadi sekitar 4,3%.

Prevalensi di AS, *Chronic Kidney Disease* meningkat secara dramatis dengan usia (4% pada usia 29-39 y; 47% pada usia > 70 y), dengan pertumbuhan paling cepat pada orang berusia 60 tahun atau lebih. Dalam studi Kesehatan dan Gizi Ujian Nasional Survey (NHANES), prevalensi tahap 3 *Chronic Kidney Disease* dalam kelompok usia ini meningkat dari 18,8% selama tahun 1988-1994 menjadi 24,5% selama tahun 2003-2006. Selama periode yang sama, prevalensi *Chronic Kidney Disease* pada orang berusia 20-39 tahun tetap konsisten di bawah 0,5%.

F. Patofisiologi

Patofisiologi penyakit ginjal kronik melibatkan mekanisme awal yang spesifik, tergantung pada penyakit yang mendasarinya, selanjutnya proses berjalan secara kronis progresif yang dalam jangka panjang akan menyebabkan pengurangan massa ginjal mengakibatkan hipertrofi struktural dan fungsional nefron yang masih tersisa sebagai upaya kompensasi, yang diperantarai oleh molekul vasoaktif seperti sitokin dan *growth factors*. Hal ini mengakibatkan terjadinya hiperfiltrasi, yang diikuti oleh peningkatan tekanan kapiler dan aliran darah glomerulus. Proses adaptasi ini berlangsung singkat, akhirnya diikuti oleh proses maladaptasi berupa sklerosis nefron yang masih tersisa. Proses ini diikuti dengan penurunan fungsi nefron yang progresif, walaupun penyakit dasarnya sudah tidak aktif lagi. Adanya peningkatan aktivitas aksis renin angiotensin aldosteron intrarenal, ikut memberikan kontribusi terhadap terjadinya hiperfiltrasi, sklerosis, dan progresifitas tersebut. Aktivasi jangka panjang aksis renin angiotensin aldosteron, sebagian besar diperantarai oleh *growth factors* seperti transforming growth factor BETA (TGF-BETA). Beberapa hal yang juga dianggap berperan terhadap terjadinya progresifitas penyakit ginjal kronik adalah albuminuria, hipertensi, hiperglikemia, dislipidemia. Selain itu, terdapat variabilitas interindividual untuk terjadinya sklerosis dan fibrosis glomerulus maupun tubulointertisial.

Pada stadium paling dini penyakit ginjal kronik, terjadi kehilangan daya cadang ginjal (*renal reserve*), pada keadaan dimana basal GFR masih normal atau malah meningkat. Kemudian secara perlahan, akan terjadi penurunan fungsi nefron

yang progresif, yang ditandai dengan peningkatan kadar urea dan kreatinin serum. Sampai pada GFR sebesar 60%, pasien belum merasakan keluhan, tapi sudah terjadi peningkatan kadar urea dan serum kreatinin. Pada GFR sebesar 30% mulai terjadi keluhan seperti, nokturia, badan lemah, mual, nafsu makan kurang dan terjadi penurunan berat badan. Pada GFR dibawah 30% terlihat tanda dan gejala uremia yang nyata seperti, anemia, peningkatan tekanan darah, gangguan metabolisme fosfor dan kalsium, pruritus, mual, muntah. Pasien juga mudah terkena infeksi seperti infeksi saluran kemih, saluran cerna, dan saluran napas. Juga terjadi gangguan keseimbangan air seperti hiper atau hipovolemia, gangguan keseimbangan elektrolit seperti natrium dan kalium. Pada GFR dibawah 15% gejala dan komplikasi muncul lebih berat dan membutuhkan dialisis atau transplantasi ginjal.

G. Gejala Klinis

Pada dasarnya gejala yang timbul pada *Chronic Kidney Disease* erat hubungannya dengan penurunan fungsi ginjal, yaitu:

1. Kegagalan fungsi ekskresi, penurunan GFR, gangguan resorpsi dan sekresi di tubulus. Akibatnya terjadi penumpukan toksin uremik dan gangguan keseimbangan cairan, elektrolit serta asam basa tubuh.
2. Kegagalan fungsi hormonal
 - a. Penurunan eritropoetin
 - b. Penurunan vitamin D3 aktif
 - c. Gangguan sekresi renin, dll.

➤ Keluhan dan gejala klinis yang timbul pada *Chronic Kidney Disease* hampir mengenai seluruh sistem, yaitu:

- a. Umum

Lemah, malaise, gangguan pertumbuhan dan debilitas, edema

- b. Kulit

Pucat, rapuh, gatal, *bruising*.

c. Kepala dan leher

Foetor uremi.

d. Mata

Fundus hipertensi, mata merah.

e. Jantung dan vaskuler

Hipertensi, sindroma overload, payah jantung, perikarditis uremik, tamponade.

f. Respirasi

Efusi pleura, edema paru, nafas kusmaul, pleuritis uremik.

g. Gastrointestinal

Anorexia, mual, muntah, gastritis, ulkus, colitis uremik, perdarahan saluran cerna.

h. Ginjal

Nokturia, poliuria, haus, proteinuria, hematuria.

i. Reproduksi

Penurunan libido, impotensi, amenorrea, infertilitas ginekomasti.

j. Syaraf

Letargi, malaise, anorexia, *drowsiness*, tremor, mioklonus, asteriksis, kejang, penurunan kesadaran, koma.

k. Tulang

ROD, kalsifikasi di jaringan lunak.

l. Sendi

Gout, pseudogout, kalsifikasi.

m. Darah

Anemia, kecenderungan berdarah akibat penurunan fungsi trombosit, defisiensi imun akibat penurunan fungsi imunologis dan fagositosis.

n. Endokrin

Intoleransi glukosa, resistensi insulin, hiperlipidemia, penurunan kadar testosterone dan estrogen.

o. Farmasi

Penurunan ekskresi lewat ginjal.

H. DIAGNOSIS

Beberapa individu bisa termasuk dalam kelompok yang mempunyai peningkatan resiko untuk menjadi *Chronic Kidney Disease* walaupun tanpa kerusakan ginjal dan GFR masih dalam batas normal atau meningkat. Dengan demikian setiap orang harus dicari apakah ada kemungkinan mempunyai peningkatan resiko untuk menderita *Chronic Kidney Disease* berdasarkan faktor klinis dan sosiodemografis.

Tabel 5. Faktor resiko potensial terhadap timbulnya PGK

Faktor Klinis	Faktor Sosiodemografis
Diabetes Hipertensi Penyakit otoimun Infeksi sistemik Infeksi saluran kemih Batu Saluran Kemih	Usia lanjut Status minoritas - Amerika: Afrika Amerika, Indian Amerika, Spanyol, Kepulauan Asia atau Pasifik

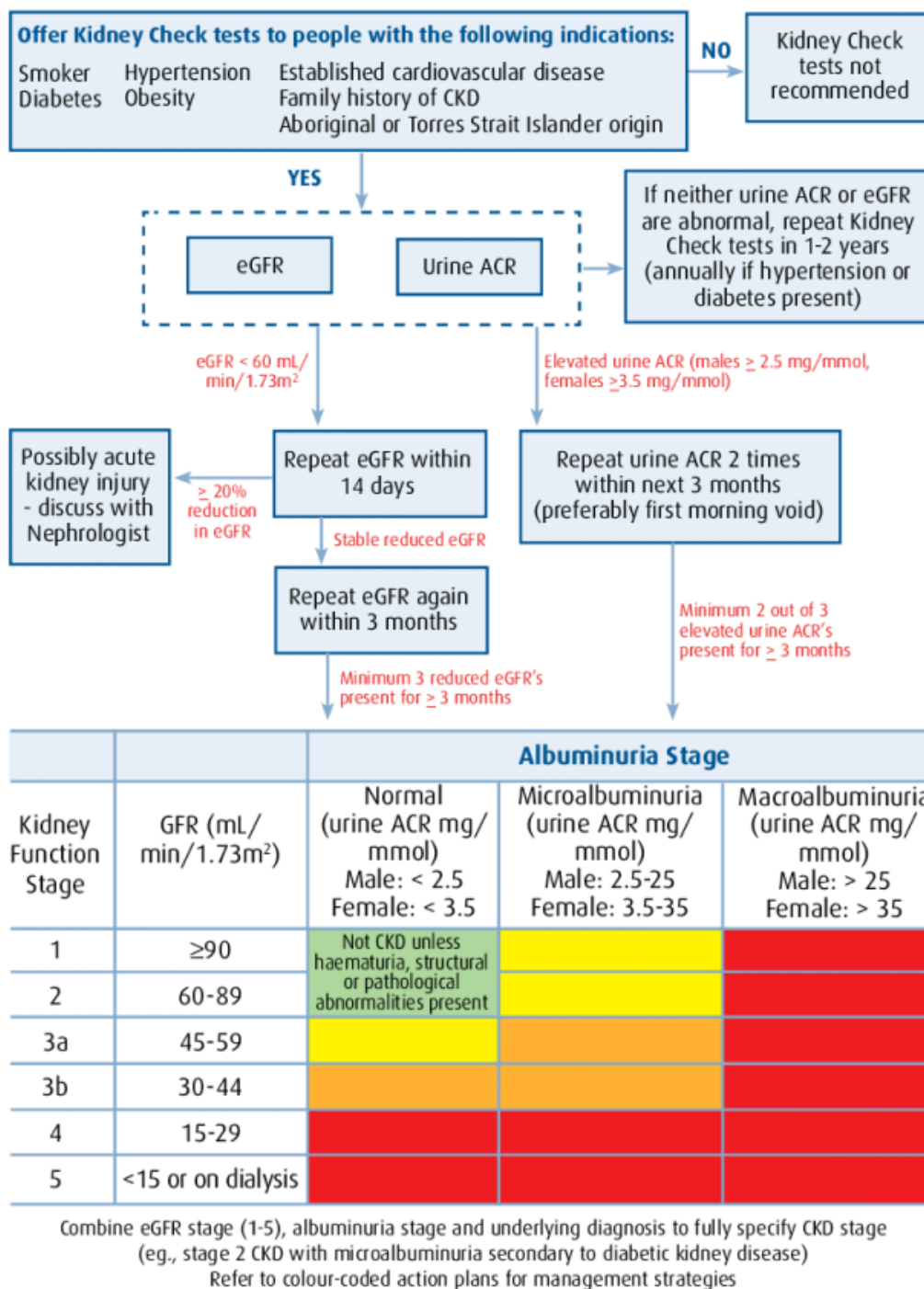
Obstruksi saluran kemih bawah Keganasan Riwayat keluarga dengan CKD Sembuh dari gagal ginjal akut Penurunan massa ginjal Terpapar obat tertentu Berat badan lahir rendah	Terpapar terhadap beberapa kondisi kimiawi dan lingkungan Pendidikan/pendapatan rendah
--	---

Seseorang yang memiliki peningkatan resiko mengalami *Chronic Kidney Disease* namun belum mengalami *Chronic Kidney Disease*, maka perlu dilakukan evaluasi, yaitu:

- a. Evaluasi klinis untuk semua pasien
 1. Pengukuran tekanan darah
 2. Kreatinin serum untuk mengukur GFR
 3. Ratio protein – kreatinin atau ratio albumin – kreatinin pagi hari, atau specimen urin sewaktu.
 4. Pemeriksaan sedimen urin atau dipstik untuk deteksi adanya sel darah merah dan sel darah putih.
- b. Evaluasi klinis pasien tertentu (tergantung faktor resiko)
 1. USG

Untuk pasien dengan gejala obstruksi saluran kemih, infeksi atau batu, riwayat keluarga penyakit ginjal polikistik.
 2. Elektrolit serum (Na, K, Cl, Bikarbonat)
 3. Konsentrasi urine (berat jenis atau osmolaritas)
 4. Keasaman urin (pH)

Algorithm for initial detection of CKD



Gambar 8. Alogaritma Deteksi Chronic Kidney Disease

Diagnosis *Chronic Kidney Disease* didasarkan pada:

a. Gambaran klinis

1. Sesuai penyakit yang mendasari seperti diabetes mellitus, infeksi traktus urinarius, batu traktus urinarius, hipertensi, hiperurikemi, SLE, dan lain-lain
2. Sindrom uremia

Terdiri dari lemah, letargi, anoreksia, mual muntah, nocturia, volume overload, neuropati perifer, pruritus, uremic frost, perikarditis, kejang-kejang sampai koma.

3. Gejala komplikasi

Hipertensi, anemia, osteodistrofi renal, payah jantung, asidosis metabolik, gangguan keseimbangan elektrolit.

b. Gambaran laboratorium

1. Sesuai penyakit yang mendasarinya
2. Penurunan fungsi ginjal

Berupa peningkatan kadar ureum dan kreatinin serum, penurunan GFR

3. Kelainan biokimiawi darah

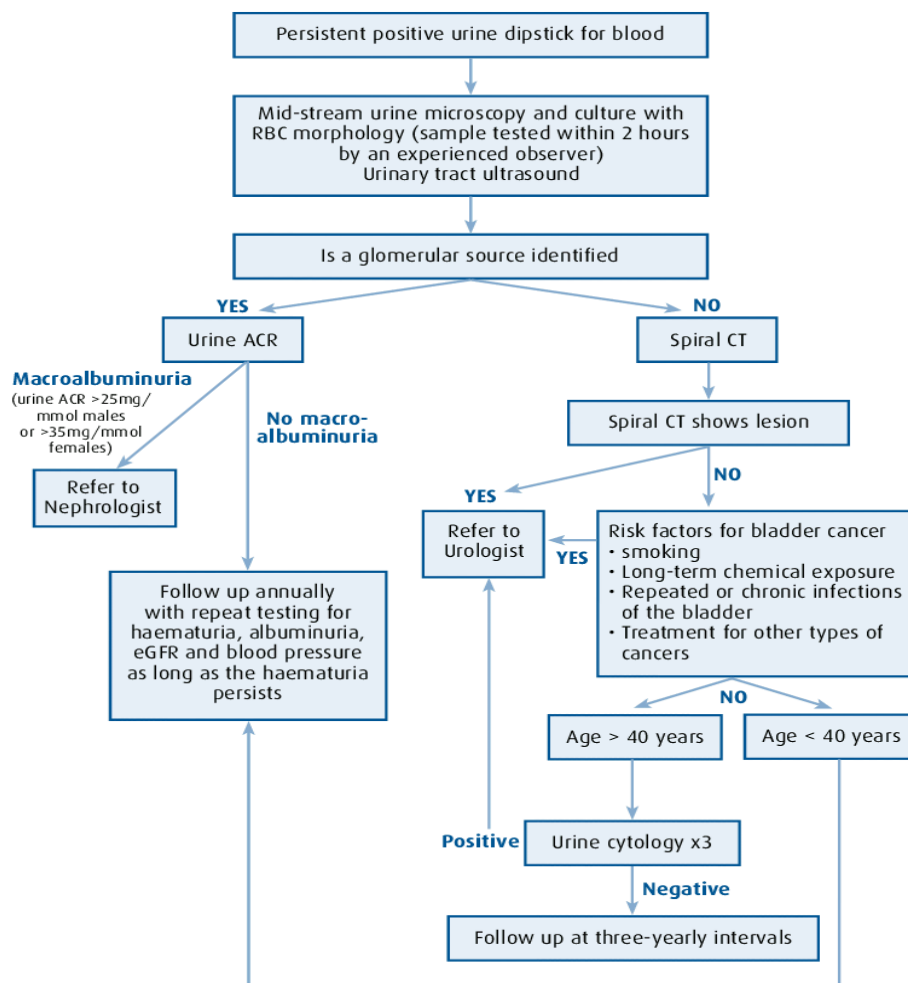
Meliputi penurunan kadar hemoglobin, peningkatan kadar asam urat, hiper atau hipokalemia, hipo natremia, hipo atau hiper kloremia, hiper fosfatemia, hipokalsemia, asidosis metabolik.

4. Kelainan urinalisis

Meliputi proteinuria, hematuria, leukosuria, cast, isostenuria. Kerusakan ginjal dapat dideteksi melalui beberapa kriteria, seperti biopsy atau imaging test, namun proteinuria adalah penanda kerusakan ginjal yang paling sering digunakan. Kita tidak dapat memastikan perubahan signifikan microalbuminaria pada pasien dengan $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ tanpa mengetahui penyakit ginjal atau faktor resiko utamanya, terutama hipertensi atau diabetes. Proteinuria dapat terjadi meskipun tanpa kelainan, misalnya setelah berolahraga. Berdasarkan stadium dan epidemiologi dapat

diklasifikasikan proteinuria yang menetap, atau lebih spesifiknya albuminaria. Albuminaria-low grade yang menetap pada pasien normal tidak membutuhkan terapi spesifik. Namun berdasarkan penelitian, dapat meningkatkan terjadinya resiko penyakit kardiovaskular.

Algorithm for management of persistent microscopic haematuria



Gambar 9 . Algoritma manajemen hematuria persisten

- c. Gambaran radiologis
1. Foto BOF, bisa tampak radioopaque
 2. Pielografi intravena, jarang dikerjakan

3. Pielografi antegrad
4. USG ginjal, nampak ukuran ginjal mengecil, korteks menipis, hidronefrosis, batu ginjal, kista, massa, kalsifikasi
5. Renografi

d. Biopsi dan histopatologi ginjal

Dilakukan pada pasien dengan ukuran ginjal masih mendekati normal, dimana diagnosis secara noninvasif tidak bisa ditegakkan. Pemeriksaan histopatologi ini bertujuan untuk mengetahui etiologi, menetapkan terapi, prognosis dan evaluasi hasil terapi. Pemeriksaan ini tidak boleh dilakukan pada kondisi ukuran ginjal telah mengecil, ginjal polikistik, hipertensi tidak terkontrol, infeksi perinefrik, gangguan pembekuan darah, gagal nafas dan obesitas.

Kronisitas pasien dinilai berdasarkan GFR. Pada pasien dengan $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (G3a-G5) atau penanda kerusakan ginjal, riwayat pasien, dan berdasarkan lama penyakit ginjal yang diderita sebelumnya, *The National Kidney Foundation (NKF) Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI)* merekomendasikan:

- a. Bila lamanya > 3 bulan, dapat dikonfirmasi sebagai *Chronic Kidney Disease*. Dan dilakukan penatalaksanaan sesuai panduan.
- b. Bila lamanya < 3 bulan atau tidak jelas, maka tidak dapat disebut sebagai *Chronic Kidney Disease*. Pasien mungkin menderita *Chronic Kidney Disease* atau *Acute Kidney Injury*, atau bahkan keduanya, dan perlu dilakukan pemeriksaan ulang untuk meyakinkan.

I. PENATALAKSANAAN

Perencanaan tatalaksana penyakit ginjal kronik sesuai dengan derajatnya, dapat dilihat pada tabel berikut ini. Penatalaksanaan penyakit ginjal kronik meliputi:

1. Terapi spesifik terhadap penyakit dasarnya
2. Pencegahan dan terapi terhadap kondisi komorbid

Kondisi komorbid antara lain gangguan keseimbangan cairan, hipertensi yang tidak terkontrol, infeksi traktus urinarius, obstruksi traktus urinarius, obat-obat nefrotoksik, bahan radiokontras, atau peningkatan aktivitas penyakit dasarnya.

3. *Memperlambat progresivitas penyakit ginjal kronik*

Tujuannya adalah untuk mempertahankan kadar LFG dan mencegah penurunan LFG lebih lanjut. Faktor utama penyebab perburukan fungsi ginjal adalah terjadinya hiperfiltrasi glomerulus.

- **Pembatasan asupan protein**

Tujuan utama pembatasan asupan protein, selain untuk memperbaiki komplikasi uremia, adalah untuk memperlambat kerusakan nefron. Pembatasan asupan protein mulai dilakukan pada LFG ≤ 60 ml/menit, sedangkan diatas nilai tersebut pembatasan asupan protein tidak selalu dianjurkan. Protein diberikan 0.6-0.8/kgbb/hari, yang 0.30-0.50 gr diantaranya merupakan protein nilai biologi tinggi. Jumlah kalori yang diberikan sebesar 30-35 kkal/kgbb/hari. Dibutuhkan pemantauan yang teratur terhadap status nutrisi pasien. Bila terjadi malnutrisi, jumlah asupan kalori dan protein dapat ditingkatkan.

Berbeda dengan lemak dan karbohidrat, kelebihan protein tidak disimpan dalam tubuh tetapi dipecah menjadi urea dan substansi nitrogen lain, yang terutama diekskresikan melalui ginjal. Selain itu, makanan tinggi protein yang mengandung ion hidrogen, fosfat, sulfat, dan ion anorganik lain juga diekskresikan melalui ginjal. Oleh karena itu, pemberian diet tinggi protein pada pasien penyakit ginjal kronik akan mengakibatkan penimbunan substansi nitrogen dan ion anorganik lain, dan mengakibatkan gangguan klinis dan metabolik yang disebut uremia.

Dengan demikian pembatasan asupan protein akan mengakibatkan berkurangnya sindrom uremik masalah penting lain adalah asupan protein berlebih (protein overload) akan mengakibatkan perubahan hemodinamik ginjal berupa peningkatan aliran darah dan tekanan intraglomerulus (intraglomerulus hiperfiltration), yang akan meningkatkan progresivitas perburukan fungsi ginjal. Pembatasan asupan protein juga berkaitan dengan pembatasan asupan fosfat, karena protein dan fosfat selalu berasal dari sumber

yang sama. Pembatasan fosfat perlu untuk mencegah terjadinya hiperfosfatemia.

- **Mengurangi hipertensi intraglomerular dan proteinuria**

Terapi farmakologis yang dipakai untuk mengurasi hipertensi glomerulus ialah dengan penggunaan antihipertensi, yang bertujuan untuk memperlambat progresivitas dari kerusakan ginjal, dengan memperbaiki hipertensi dan hipertrofi intraglomerular. Selain itu terapi ini juga berfungsi untuk mengontrol proteinuria. Tekanan darah yang meningkat akan meningkatkan proteinuria yang disebabkan transmisi ke glomerulus pada tekanan sistemik meningkat. Saat ini diketahui secara luas, bahwa proteinuria, berkaitan dengan proses perburukan fungsi ginjal, dengan kata lain derajat proteinuriaberkaitan dengan proses perburukan fungsi ginjal pada penyakit ginjal kronik.

Beberapa obat antihipertensi, terutama penghambat enzim konverting angotensin (ACE inhibitor) dan angiotensin reseptor bloker melalui berbagai syudi terbukti dapat memperlambat proses perburukan fungsi ginjal, hal ini terjadi lewat mekanisme kerjanya sebagai antihipertensi dan antiproteinuria. Jika terjadi kontraindikasi atau terjadi efek samping terhadap obat-obat tersebut dapat diberikan calcium chanel bloker, seperti verapamil dan diltiazem.

4. Pencegahan dan terapi terhadap penyakit kardiovaskuler

Hal ini dilakukan karena 40-45% kematian pada penyakit ginjal kronik disebabkan oleh penyakit kardiovaskuler. Hal hal yang termasuk ke dalam pencegahan dan terapi penyakit kardiovaskuler adalah pengendalian diabetes, pengendalian hipertensi, pengendalian dislipidemi, pengendalian anemia, pengendalian hiperfosfatemia dan terapi terhadap kelebihan cairan dan gangguan keseimbangan elektrolit. Semua ini terkait dengan pencegahan dan terapi terhadap komplikasi penyakit ginjal kronik secara keseluruhan. Pencegahan dan terapi terhadap komplikasi Penyakit ginjal kronik mengakibatkan berbagai

komplikasi yang manifestasinya sesuai dengan derajat penurunan fungsi ginjal yang terjadi.

III. ANEMIA PADA PENYAKIT GINJAL KRONIK

A. Definisi

Menurut definisi, anemia adalah berkurangnya hingga di bawah nilai normal jumlah sel darah merah, kuantitas hemoglobin, dan volume packed red cells (hematokrit) per 100 ml darah. Anemia bukanlah suatu diagnosis, melainkan suatu cerminan perubahan patofisiologik yang mendasar yang diuraikan melalui anamnesis yang seksama, pemeriksaan fisik, dan konfirmasi laboratorium. Anemia merupakan satu dari gejala klinik pada gagal ginjal. Anemia pada penyakit ginjal kronik muncul ketika klirens kreatinin turun kira-kira 40 ml/mnt/1,73m² dari permukaan tubuh, dan hal ini menjadi lebih parah dengan semakin memburuknya fungsi ekskresi ginjal.

Terdapat variasi hematokrit pada pasien penurunan fungsi ginjal. Kadar nilai hematokrit dan klirens kreatinin memiliki hubungan yang kuat. Kadar hematokrit biasanya menurun, saat kreatinin klirens menurun sampai kurang dari 30-35 ml per menit. Anemia pada gagal ginjal merupakan tipe normositik normokrom apabila tidak ada faktor lain yang memperberat seperti defisiensi besi yang terjadi pada gagal ginjal. Anemia ini bersifat hiporegeneratif. Jumlah retikulosit yang nilai hematokritnya dikoreksi menjadi normal, tidak adekuat.

B. Patogenesis

Terdapat 3 mekanisme utama yang terlibat pada patogenesis anemia pada gagal ginjal, yaitu : hemolisis, produksi eritropoetin yang tidak adekuat, dan penghambatan respon dari sel prekursor eritrosit terhadap eritropoetin. Proses sekunder yang memperberat dapat terjadi seperti intoksikasi aluminium.

1. Hemolisis

Hemolisis pada gagal ginjal terminal adalah derajat sedang. Pada pasien hemodialisis kronik, masa hidup eritrosit diukur menggunakan ⁵¹Cr menunjukkan variasi dari sel darah merah normal yang hidup tetapi rata-rata waktu hidup berkurang 25-30%. Penyebab hemolisis terjadi di ekstraseluler karena sel darah merah normal yang ditransfusikan kepada pasien uremia memiliki waktu hidup

yang memendek, ketika sel darah merah dari pasien dengan gagal ginjal ditransfusikan kepada resipien yang sehat memiliki waktu hidup yang normal. Efek faktor yang terkandung pada uremic plasma pada Na-ATPase membran dan enzim dari Pentosa phospat shunt pada eritrosit diperkirakan merupakan mekanisme yang menyebabkan terjadinya hemolisis.

Kelainan fungsi dari Pentosa phospat shunt mengurangi ketersediaan dari glutathione reduktase, dan oleh karena itu mengakibatkan kematian eritrosit menjadi oksidasi Hb dengan proses hemolisis. Kerusakan ini menjadi semakin parah apabila oksidan dari luar masuk melalui dialisat atau sebagai obat-obatan. Peningkatan kadar hormon PTH pada darah akibat sekunder hiperparatiroidism juga menyebabkan penurunan sel darah merah yang hidup pada uremia, sejak PTH yang utuh atau normal terminal fragmen meningkatkan kerapuhan osmotik dari SDM manusia secara in vitro, kemungkinan oleh karena peningkatan kerapuhan seluler. Hiperparatiroidism dapat menekan produksi sel darah merah melalui 2 mekanisme. yang pertama, efek langsung penekanan sumsum tulang akibat peningkatan kadar PTH, telah banyak dibuktikan melalui percobaan pada hewan. Yang kedua, efek langsung pada osteitis fibrosa, yang mengurangi respon sumsum tulang terhadap eritropoetin asing. Terdapat laporan penelitian yang menyatakan adanya peningkatan Hb setelah dilakukan paratiroidektomi pada pasien dengan uremia.

Mekanisme lainnya yang menyebabkan peningkatan rigiditas eritrosit yang mengakibatkan hemolisis pada gagal ginjal adalah penurunan fosfat intraseluler (hypofosfatemia) akibat pengobatan yang berlebihan dengan pengikat fosfat oral, dengan penurunan intracellular adenine nucleotides dan 2,3- diphosphoglycerate (DPG). Hemolisis dapat timbul akibat komplikasi dari prosedur dialisis atau dari interinsik imunologi dan kelainan eritrosit. Kemurnian air yang digunakan untuk menyiapkan dialisat dan kesalahan teknik selama proses rekonstitusi dapat menurunkan jumlah sel darah merah yang hidup, bahkan terjadi hemolisis. Filter karbon bebas kloramin yang tidak adekuat akibat saturasi filter dan ukuran filter yang tidak mencukupi, dapat mengakibatkan denaturasi hemoglobin, penghambatan hexose monophosphate shunt, dan hemolisis kronik. Lisisnya sel juga dapat disebabkan tercemarnya dialisat oleh copper, nitrat, atau formaldehyde.

Autoimun dan kelainan biokimia dapat menyebabkan pemendekan waktu hidup eritrosit. Hipersplenism merupakan gejala sisa akibat transfusi, yang distimulasi oleh pembentukan antibodi, fibrosis sumsum tulang, penyakit reumatologi, penyakit hati kronis dapat mengurangi sel darah merah yang hidup sebanyak 75% pada pasien dengan gagal ginjal terminal. Ada beberapa mekanisme lainnya yang jarang, yang dapat menyebabkan hemolisis seperti kelebihan besi pada darah, Zn, dan formaldehid, atau karena pemanasan berlebih. Perburukan hemolisis pada gagal ginjal juga dapat disebabkan karena proses patologik lainnya seperti splenomegali atau mikroangiopati yang berhubungan dengan periarteritis nodosa, SLE, dan hipertensi maligna.

2. Defisiensi Eritropoetin

Hemolisis sedang yang disebabkan hanya karena gagal ginjal tanpa faktor lain yang memperberat seharusnya tidak menyebabkan anemia jika respon eritropoesis mencukupi tetapi proses eritropoesis pada gagal ginjal terganggu. Alasan yang paling utama dari fenomena ini adalah penurunan produksi eritropoetin pada pasien dengan gagal ginjal yang berat. Produksi eritropoetin yang inadekuat ini merupakan akibat kerusakan yang progresif dari bagian ginjal yang memproduksi eritropoetin.

Peran penting defisiensi eritropoetin pada patogenesis anemia pada gagal ginjal dilihat dari semakin beratnya derajat anemia. Selanjutnya pada penelitian terdahulu menggunakan teknik bio-assay menunjukkan bahwa dalam perbandingan dengan pasien anemia tanpa penyakit ginjal, pasien anemia dengan penyakit ginjal menunjukkan peningkatan konsentrasi serum eritropoetin yang tidak adekuat. Inflamasi kronik, menurunkan produksi sel darah merah dengan efek tambahan terjadi defisiensi eritropoetin. Proses inflamasi seperti glomerulonefritis, penyakit reumatologi, dan pielonefritis kronik, yang biasanya merupakan akibat pada gagal ginjal terminal, pasien dialisis terancam inflamasi yang timbul akibat efek immunosupresif.

3. *Penghambatan eritropoesis*

Dalam hal pengurangan jumlah eritropoetin, penghambatan respon sel prekursor eritrosit terhadap eritropoetin dianggap sebagai penyebab dari eritropoesis yang tidak adekuat pada pasien uremia. Terdapat toksin-toksin uremia yang menekan proses eritropoesis yang dapat dilihat pada proses hematologi pada pasien dengan gagal ginjal terminal setelah terapi reguler dialisis. Ht biasanya meningkat dan produksi sel darah merah yang diukur dengan kadar Fe yang meningkat pada eritrosit, karena penurunan kadar eritropetin serum.

Substansi yang menghambat eritropoesis ini antara lain poliamin, spermin, spermidin, dan PTH hormon. Spermin dan spermidin yang kadar serumnya meningkat pada gagal ginjal kronik yang tidak hanya memberi efek penghambatan pada eritropoesis tetapi juga menghambat granulopoesis dan trombopoesis. Karena ketidakspezifikan, leukopenia, dan trombositopenia bukan merupakan karakteristik dari uremia, telah disimpulkan bahwa spermin dan spermidin tidak memiliki fungsi yang signifikan pada patogenesis dari anemia pada penyakit ginjal kronik. Kadar PTH meningkat pada uremia karena hiperparatiroidisme sekunder, tetapi hal ini masih kontroversi jika dikatakan bahwa PTH memberikan efek penghambatan pada eritropoesis.

Walaupun menurut penelitian, dilaporkan paratiroidektomi menyebabkan peningkatan dari kadar Hb pada pasien uremia, peneliti lain mengatakan tidak ada hubungan antara kadar PTH dengan derajat anemia pada pasien uremia. Walaupun efek langsung penghambatan PTH pada eritropoesis belum dibuktikan secara final, akibat yang lain dari peningkatan PTH seperti fibrosis sum-sum tulang dan penurunan masa hidup eritrosit ikut bertanggung jawab dalam hubungan antara hiperparatiroidisme dan anemia pada gagal ginjal.

4. *Faktor Lain*

Mekanisme lain yang mempengaruhi eritropoesis pada pasien dengan gagal ginjal terminal dengan reguler hemodialisis adalah intoksikasi aluminium akibat

terpapar oleh konsentrasi tinggi dialisat aluminium dan atau asupan pengikat fosfat yang mengandung aluminium. Aluminium menyebabkan anemia mikrositik yang kadar feritin serum nya meningkat atau normal pada pasien hemodialisis, menandakan anemia pada pasien tersebut kemungkinan diperparah oleh intoksikasi aluminium. Patogenesis nya belum sepenuhnya dimengerti tetapi terdapat bukti yang kuat yang menyatakan bahwa efek toksik aluminium pada eritropoesis menyebabkan hambatan sintesis dan ferrochelation hemoglobine. Akumulasi aluminium dapat mempengaruhi eritropoesis melalui penghambatan metabolisme besi normal dengan mengikat transferin, melalui terganggunya sintesis porfirin, melalui terganggunya sirkulasi besi antara prekursor sel darah merah pada sumsum tulang.

C. Diagnosis

Anamnesis pada anemia dengan gagal ginjal ditanyakan tentang riwayat penyakit terdahulu, pemeriksaan fisik, evaluasi pemeriksaan darah lengkap dan pemeriksaan apus darah perifer. Kebanyakan pasien yang tidak memiliki komplikasi, anemia ini bersifat hipoproliferatif normositik normokrom, apus darah tepi menunjukkan burr cell. Perubahan morfologi sel darah merah menampilkan proses hemolitik primer , mikroangiopati atau hemoglobinopati. Jumlah total retikulosit secara umum menurun. Mean corpuscular volume meningkat pada defisiensi asam folat, defisiensi B 12 dan pasien dengan kelebihan besi. Mean corpuscular volume menurun pada pasien dengan thalasemia, defisiensi besi yang berat, dan intoksikasi aluminium yang berat. Pada era penggunaan rekombinant human eritropoetin (rHuEPO) , penilaian terhadap simpanan besi melalui perhitungan feritin serum, transferin, dan besi sangat diperlukan.

Pada keadaan dimana tidak ada faktor yang memperberat seperti penyakit inflamasi , penyakit hati, atau respons yang buruk dari rHuEPO, feritin serum merupakan indikator yang tepat dari simpanan besi tubuh. Jika simpanan menurun , nilai feritin serum menurun sebelum saturasi transferin. Walaupun penyakit kronik dapat menurunkan besi dan transferin, pasien dengan saturasi transferin kurang dari 20% dan feritin kurang dari 50 ng/ mm dapat dianggap terjadi defisiensi besi. Di sisi lain pasien memiliki saturasi lebih dari 20% yang gagal berrespons terhadap

replacement besi harus diperkirakan mengalami intoksikasi aluminium atau hemoglobinopati. Walaupun alat serologi dapat mengidentifikasi defisiensi besi dengan spesifisitas, Memastikan dengan pasti penyebab membutuhkan berbagai jalur kehilangan besi pada pasien tersebut termasuk saluran gastro intestinal (4-5 ml blood loss / hari atau 5 ml kehilangan besi/ hari), prosedur dialisis (4-50 ml/ terapi dimana mungkin disebabkan karena antikoagulan yang inadekuat dan teknik penggunaan kembali dialister yang buruk), flebotomi yang rutin untuk kimia darah dan konsumsi besi pada terapi rHuEPO.

D. Penatalaksanaan

Penatalaksanaan anemia ditujukan untuk pencapaian kadar Hb > 10 g/dL dan Ht > 30%, baik dengan pengelolaan konservatif maupun dengan EPO. Bila dengan terapi konservatif target Hb dan Ht belum tercapai dilanjutkan dengan terapi EPO. Dampak Anemia pada gagal ginjal terhadap kemampuan fisik dan mental dianggap dan menggambarkan halangan yang besar terhadap rehabilitasi pasien dengan gagal ginjal terminal . Walaupun demikian efek anemia pada oksigenasi jaringan mungkin seimbang pada pasien uremia dengan penurunan afinitas oksigen dan peningkatan cardiac output saat hematokrit dibawah 25 %. Walaupun demikian banyak pasien uremia memiliki hipertensi dan miokardiopati. Karena tubuh memiliki kemampuan untuk mengkompensasi turunnya kadar hemoglobine dengan meningkatnya cardiac output. Selain itu banyak pasien memiliki penyakit jantung koroner yang berat dan walaupun anemia dalam derajat sedang dapat disertai dengan miokardial iskemik dan angina. Terapi anemia pada gagal ginjal bervariasi dari pengobatan simptomatik melalui transfusi sel darah merah sampai ke penyembuhan dengan transplantasi ginjal. Transfusi darah hanya memberikan keuntungan sementara dan beresiko terhadap infeksi (virus hepatitis dan HIV) dan hemokromatosis sekunder. Peran dari transfusi sebagai pengobatan anemi primer pada pasien gagal ginjal terminal telah berubah saat dialisis dan penelitian serologic telah menjadi lebih canggih. Transplantasi ginjal pada banyak kasus, harus menunggu dalam waktu yang tidak tertentu dan tidak setiap pasien dialisis memenuhi syarat.

Terdapat variasi terapi antara transfusi darah dan transplantasi, yaitu:

1. Suplementasi eritropoetin
2. Pembuangan eritropoesis inhibitor endogen dan toksin hemolitik endogen dengan terapi transplantasi ginjal ekstra korporeal atau peritoneal dialisis.
3. Pembuangan kelebihan aluminium dengan deferoxamine
4. Mengkoreksi hiperpara tiroidism.
5. Terapi Androgen
6. Mengurangi iatrogenic blood loss
7. Suplementasi besi
8. Suplementasi asam folat
9. Menghindari hazard fisik dan kimia selama ekstra korporeal blood circuit.

1) ***Suplementasi eritropoetin***

Terapi yang sangat efektif dan menjanjikan telah tersedia menggunakan recombinant human eritropoetin yang telah diproduksi untuk aplikasi terapi. Seperti yang telah di demonstrasikan dengan plasma kambing uremia yang kaya eritropoetin, human recombinant eritropoetin diberikan intravena kepada pasien hemodialisa ,telah dibuktikan menyebabkan peningkatan eritropoetin yang drastis. Hal ini memungkinkan untuk mempertahankan kadar Hb normal setelah transfusi darah berakhir pada pasien bilateral nefrektomi yang membutuhkan transfusi reguler. Pada gambar.3, saat sejumlah erotropoetin diberikan IV 3x seminggu setelah setiap dialisa, pasien reguler hemodialisis merespon dengan peningkatan Ht dengan dosis tertentu dalam beberapa minggu. Percobaan menunjukkan bahwa AB yang melawan materi rekombinan dan menghambat terhadap penggunaan eritropoetin tidak terjadi. Efek samping utamanya adalah meningkatkan tekanan darah dan memerlukan dosis Heparin yang tinggi untuk mencegah pembekuan pada sirkulasi ekstra korporial selama dialisis.

Pada beberapa pasien, trombosis pada pembuluh darah dapat terlihat. Peningkatan tekanan darah bukan hanya akibat peningkatan viskositas darah tetapi

juga peningkatan tonus vaskular perifer. Komplikasi trombosis juga berkaitan dengan tingginya viskositas darah bagaimanapun sedikitnya satu kelompok investigator terlihat peningkatan trombosit. Penelitian in vitro menunjukkan efek stimulasi human recombinant eritropoetin pada diferensiasi murine megakariosit.

Lalu trombositosis mungkin mempengaruhi hiperkoagulabilitas. Konsentrasi serum predialisis ureum kreatinin yang meningkat dan hiperkalemia dapat mengakibatkan efisiensi dializer karena tingginya Ht dan peningkatan nafsu makan karena peningkatan keadaan umum. Kecepatan eritropoesis yang dipengaruhi oleh eritropoetin dapat menimbulkan defisiensi besi khususnya pada pasien dengan peningkatan blood loss.

Seluruh observasi ini mengindikasikan bahwa recombinant human eritropoetin harus digunakan dengan hati-hati. Hal ini juga memungkinkan bahwa kebanyakan efek samping ini dapat diminimalkan jika nilai Hematokrit tidak meningkat ke normal, tetapi pada nilai 30-35%. Produksi recombinant human eritropoetin merupakan manajemen yang utama pada pasien uremia. Indikasi dan Kontraindikasi terapi EPO

1. Indikasi:

Bila Hb < 10 g/dL, Ht < 30% pada beberapa kali pemeriksaan dan penyebab lain anemia sudah disingkirkan. Syarat pemberian adalah:

- a. Cadangan besi adekwat : feritin serum > 100 mcg/L, saturasi transferin > 20%
- b. Tidak ada infeksi yang berat

2. Kontraindikasi: hipersensitivitas terhadap EPO

3. Keadaan yang perlu diperhatikan pada terapi EPO, hati-hati pada keadaan:

- a. Hipertensi tidak terkontrol
- b. Hiperkoagulasi
- c. Beban cairan berlebih/fluid overload

Terapi Eritropoietin ini memerlukan syarat yaitu status besi yang cukup. Terdapat kriteria pengkajian status besi pada Gagal ginjal Kronis:

- a. Anemia dengan status besi cukup
- b. Anemia defisiensi besi:
 - Anemia defisiensi besi absolut : Feritin serum < 100 mcg/L
 - Anemia defisiensi besi fungsional: Feritin serum > 100 mcg/L Saturasi Transferin < 20 %.

B. Terapi Eritropoietin Fase koreksi:

Tujuan: Untuk mengoreksi anemia renal sampai target Hb/Ht tercapai.

- Pada umumnya mulai dengan 2000-4000 IU subkutan, 2-3x seminggu selama 4 minggu.
- Target respon yang diharapkan : Hb naik 1-2 g/dL dalam 4 minggu atau Ht naik 2-4 % dalam 2-4 minggu.
- Pantau Hb,Ht tiap 4 minggu
- Bila target respon tercapai: pertahankan dosis EPO sampai target Hb tercapai (> 10 g/dL)
- Bila terget respon belum tercapai naikan dosis 50%
- Bila Hb naik >2,5 g/dL atau Ht naik > 8% dalam 4 minggu, turunkan dosis 25%
- Pemantauan status besi:

Selama terapi Eritropoietin, pantau status besi, berikan suplemen sesuai dengan panduan terapi besi.

C. Terapi EPO fase pemeliharaan

- Dilakukan bila target Hb sudah tercapai (>12 g/dL). Dosis 2 atau 1 kali 2000 IU/minggu Pantau Hb dan Ht setiap bulan Periksa status besi setiap 3 bulan
- Bila dengan terapi pemeliharaan Hb mencapai > 12 g/dL (dan status besi cukup) maka dosis EPO diturunkan 25% Pemberian eritropoetin ternyata dapat menimbulkan efek samping diantaranya:
 - a) hipertensi:

- tekanan darah harus dipantau ketat terutama selama terapi eritropoietin fase koreksi
- pasien mungkin membutuhkan terapi antihipertensi atau peningkatan dosis obat antihipertensi
- peningkatan tekanan darah pada pasien dengan terapi eritropoietin tidak berhubungan dengan kadar Hb.

b) Kejang:

- Terutama terjadi pada masa terapi EPO fase koreksi
- Berhubungan dengan kenaikan Hb/Ht yang cepat dan tekanan darah yang tidak terkontrol.

Terkadang pemberian EPO menghasilkan respon yang tidak adekwat. Respon EPO tidak adekwat bila pasien gagal mencapai kenaikan Hb/Ht yang dikehendaki setelah pemberian EPO selama 4-8 minggu. Terdapat beberapa penyebab respon EPO yang tidak adekwat yaitu:

- Defisiensi besi absolut dan fungsional (merupakan penyebab tersering)
- Infeksi/inflamasi (infeksi akses, inflamasi, TBC, SLE, AIDS)
- Kehilangan darah kronik
- Malnutrisi
- Dialisis tidak adekwat
- Obat-obatan (dosis tinggi ACE inhibitor, AT 1 reseptor antagonis)
- Lain-lain (hiperparatiroidisme/osteitis fibrosa, intoksikasi aluminium, hemoglobinopati seperti talasemia beta dan sickle cell anemia, defisiensi asam folat dan vitamin B12, multiple mieloma, dan mielofibrosis, hemolisis, keganasan).

Agar pemberian terapi Eritropoietin optimal, perlu diberikan terapi penunjang yang berupa pemberian:

- asam folat : 5 mg/hari
- vitamin B6: 100-150 mg
- Vitamin B12 : 0,25 mg/bulan
- Vitamin C : 300 mg IV pasca HD, pada anemia defisiensi besi fungsional yang mendapat terapi EPO

- Vitamin D: mempunyai efek langsung terhadap prekursor eritroid
- Vitamin E: 1200 IU ; mencegah efek induksi stres oksidatif yang diakibatkan terapi besi intravena
- Preparat androgen (2-3 x/minggu)
 - a. Dapat mengurangi kebutuhan EPO
 - b. Obat ini bersifat hepatotoksik, hati-hati pada pasien dengan gangguan fungsi hati
 - c. Tidak dianjurkan pada wanita

2) *Terapi transplantasi ginjal ekstra korporeal atau peritoneal dialysis*

Terapi pengganti ginjal ekstra korporeal dan peritoneal dialysis pada dasarnya dapat juga mempengaruhi patogenesis anemia pada gagal ginjal, sejak prosedur ini dapat membuang toksin yang menyebabkan hemolisis dan menghambat eritropoesis. Selain itu, pengalaman klinis membuktikan bahwa perkembangannya lebih cepat daripada menggunakan terapi eritropoetin. Ketidakefektifan pada terapi pengganti ginjal merupakan akibat keterbatasan pengetahuan tentang toksin dan cara terbaik untuk menghilangkannya.

Pendekatan sederhana untuk meningkatkan terapi detoksifikasi pada uremia dengan meningkatkan batas atas ukuran molekular yang dibuang dengan difusi dan atau transportasi konvektif tidak menghasilkan hasil yang memuaskan. Misalnya, tidak ada data yang membuktikan bahwa hemofiltrasi yang mencakup pembuangan jangkauan molekular yang lebih besar dibanding hemodialisis dengan membran selulosa yang kecil, merupakan dua terapi utama dalam mengoreksi anemia pada gagal ginjal. Selain itu continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) , juga merupakan terapi dengan pembuangan jangkauan molekular yang besar, ini lebih baik dibandingkan dengan hemodialisis standar dengan membran selulosa yang kecil. Hal ini masih tidak jelas jika keuntungan CAPD ini hanya karena pembuangan yang lebih baik dari inhibitor eritropoesis. Beberapa penelitian mengindikasikan CAPD meningkatkan produksi eritropoetin, mungkin juga diluar ginjal dan karena oleh itu meningkatkan eritropoesis. Walaupun mekanismenya belum diketahui.

3) ***Pembuangan kelebihan aluminium dengan deferoxamine***

Sejak inhibitor eritropoesis diketahui, pada kasus intoksikasi aluminium, terapi dapat selektif dan efektif efek aluminium yang memperberat pada anemia dengan gagal ginjal selalu harus diasumsikan ketika terjadi anemia mikrositik dengan normal atau peningkatan feritin serum pada pasien reguler hemodialisis. Diagnosis ditegakkan dengan peningkatan nilai aluminium serum, riwayat terpapar aluminium baik oral maupun dialisat, gejala intoksikasi aluminium seperti ensekalopati penyakit tulang aluminium, dan keberhasilan percobaan terapi. Terapi utama adalah pemberian chelator deferoxamin (DFO) IV selama satu sampai dua jam terakhir saat hemodialisa atau hemofiltrasi atau CAPD. Range dosis 0,5 – 2,0 gr., 3 kali seminggu. DFO memobilisasi aluminium sebagai larutan yang kompleks, dimana kemudian dibuang dengan terapi dialisis atau prosedur filtrasi.

Efek samping utama adalah hipotensi, toksisitas okular, komplikasi neurologi seperti kejang dan mudah terkena infeksi jamur. Efek samping ini berespons terhadap pemberhentian terapi sementara waktu, pengurangan dosis atau pemberhentian terapi. Efek DFO pada anemia dapat berakibat drastis seperti pada gambar 4. yang menggambarkan perubahan nilai hemoglobine, feritin serum, dan konsentrasi aluminium, MCV, MCH pada pasien dengan osteomalasia yang berhubungan dengan aluminium. Pada permulaan terapi pasien mengalami anemia mikrositik peningkatan nilai aluminium serum dan feritin. Setelah beberapa bulan terapi dengan DFO, MCV dan MCH pada nilai diatas normal, hemoglobine meningkat secara signifikan dan feritin serum dan aluminium menurun.

4) ***Mengkoreksi hiperparatiroidism***

Sekunder hiperparatiroid pada anemia dengan gagal ginjal, paratiroidektomi bukan merupakan indikasi untuk terapi anemia. Pengobatan supresi aktivitas kelenjar paratiroid dengan 1,25- dihidroksi vitamin D3 biasanya berhubungan dengan peningkatan anemia.

5) ***Terapi Androgen***

Sejak tahun 1970 an androgen telah digunakan untuk terapi gagal ginjal. Efek yang positif yaitu meningkatkan produksi eritropoetin, meningkatkan sensitivitas polifresi eritropoetin yang sensitif terhadap populasi stem cell. Testosteron ester (testosteron propionat, enanthane, cypionate), derivat 17-metil androstanes (fluoxymesterone, oxymetholone, methyltestosterone), dan komponen 19 nortestosteron (nandrolone dekanat, nandrolone phenpropionate) telah sukses digunakan pada terapi anemia dengan gagal ginjal. Respon nya lambat dan efek dari obat ini dapat terbukti dalam 4 minggu terapi. Nandrolone dekanat cukup diberikan dengan dosis 100-200 mg, 1 x seminggu. Testosteron ester tidak mahal tetapi harus dibatasi karena efek sterilitas yang besar. Komponen 19-nortestosteron memiliki ratio anabolik : androgenik yang paling tinggi dan yang paling sedikit menyebabkan hirsutisme serta paling aman untuk pasien wanita. Fluoksimesterone dapat menyebabkan priapismus pada pasien pria. Penyakit Hepatoseluler kolestatik dapat menyebabkan komplikasi pada penggunaan zat ini dan lebih sering pada 17 methylated steroid. Pada keadaan meningkatnya transaminase darah yang progresif dan bilirubin serum yang meningkat, terapi harus dihentikan. Namun, komponen 17-methylated steroid ini memiliki ratio anabolik/ androgen yang baik dan dapat diberikan secara oral. Terapi dengan androgen dapat menimbulkan gejala prostatism atau pertumbuhan yang cepat dari Ca prostat. Rash kulit, perubahan suara seperti laki-laki, dan perubahan fisik adalah efek samping lainnya pada terapi ini.

6) *Mengurangi iatrogenic blood loss*

Sudah tentu penatalaksanaan anemia pada penyakit ginjal terminal juga termasuk pencegahan dan koreksi terhadap faktor iatrogenik yang memperberat. Kehilangan darah ke sirkulasi darah ekstrakorporeal dan dari pengambilan yang berlebihan haruslah dalam kadar yang sekecil mungkin.

7) *Suplementasi besi*

Penggunaan pengikat fosfat dapat mempengaruhi dengan absorpsi besi pada usus. Monitoring penyimpanan besi tubuh dengan determinasi ferritin serum satu atau dua kali pertahun merupakan indikasi. Absorpsi besi usus tidak dipengaruhi oleh uremia, suplementasi besi oral lebih dipilih ketika terjadi defisiensi besi. Jika terapi oral gagal

untuk memperbaiki defisiensi besi, penggantian besi secara parenteral harus dilakukan. Hal ini dilakukan dengan iron dextran atau interferon. Terapi IV lebih aman dan nyaman dibanding injeksi intra muskular. Syok anafilaktik dapat terjadi pada 1% pasien yang menerima terapi besi parenteral. Untuk mengurangi kejadian komplikasi yang berbahaya ini, pasien harus di tes dengan 5 menit pertama dengan dosis kecil dari total dosis. Jumlah yang diperlukan untuk replinish penyimpanan besi dapat diberikan dengan dosis terbagi yaitu 500mg dalam 5-10 menit setiap harinya atau dosis tunggal dicampur dengan normal saline diberikan 5% iron dextran dan diinfuskan perlahan dalam beberapa jam. Terapi besi fase pemeliharaan

- a. Tujuan : menjaga kecukupan persediaan besi untuk eritropoiesis selama terapi EPO
- b. Target terapi: Feritin serum $> 100 \text{ mcg/L}$ - $< 500 \text{ mcg/L}$ Saturasi transferin $> 20 \%$ - $< 40 \%$
- c. Dosis
 - IV : iron sucrose : maksimum 100 mg/minggu iron dextran : IV : 50 mg/minggu iron gluconate : IV : $31,25\text{-}125 \text{ mg/minggu}$
 - IM : iron dextran : 80 mg/ 2 minggu
 - Oral: 200 mg besi elemental : $2\text{-}3 \text{ x/hari}$
- d. Status besi diperiksa setiap 3 bulan
- e. Bila status besi dalam batas target yang dikehendaki lanjutkan terapi besi dosis pemeliharaan.
- f. Bila feritin serum $> 500 \text{ mcg/L}$ atau saturasi transferin $> 40\%$, suplementasi besi distop selama 3 bulan.
- g. Bila pemeriksaan ylang setelah 3 bulan feritin serum $< 500 \text{ mcg/L}$ dan saturasi transferin $< 40\%$, suplementasi besi dapat dilanjutkan dengan dosis $1/3\text{-}1/2$ sebelumnya.

8) *Suplementasi asam folat*

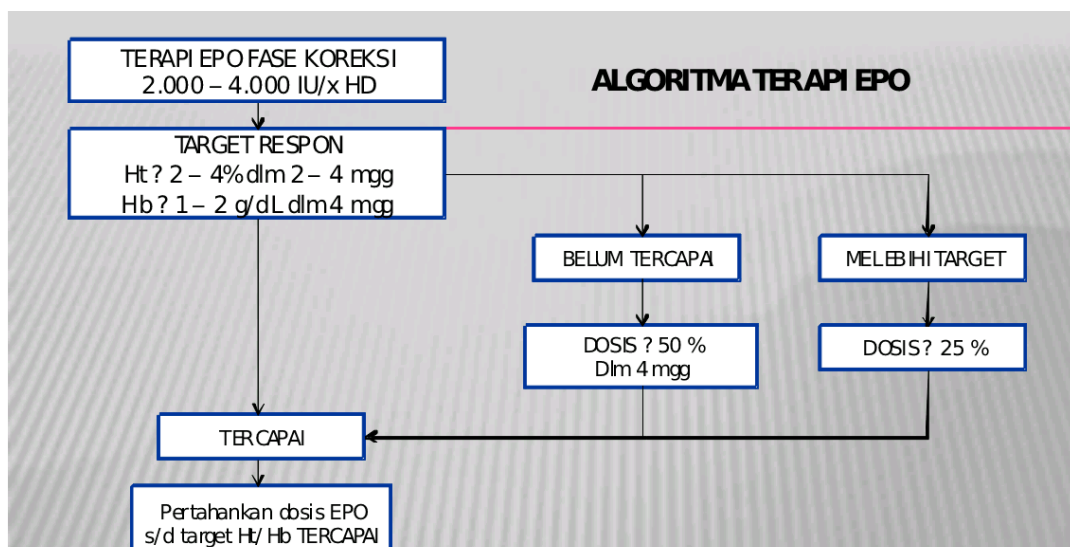
Folat hilang masuk ke dialisat dari darah. Oleh karena itu, defisiensi asam folat dan anemia makrositik dapat terjadi pada pasien dengan asupan protein yang rendah sejak diet dari pasien dialisis reguler yaitu bebas dan biasanya mengandung asam folat yang cukup, defisiensi asam folat dan kebutuhan untuk suplementasi asam

folat oral tidak diperlukan. Akhirnya, dokter harus lebih hati-hati dalam terapi darah ekstrakorporeal yang membawa resiko potensial yang didominasi oleh darah yang terkontaminasi dan kompartemen dialisis seperti logam dan kimia, yang dapat menyebabkan kerusakan sel darah merah dan hemolisis.

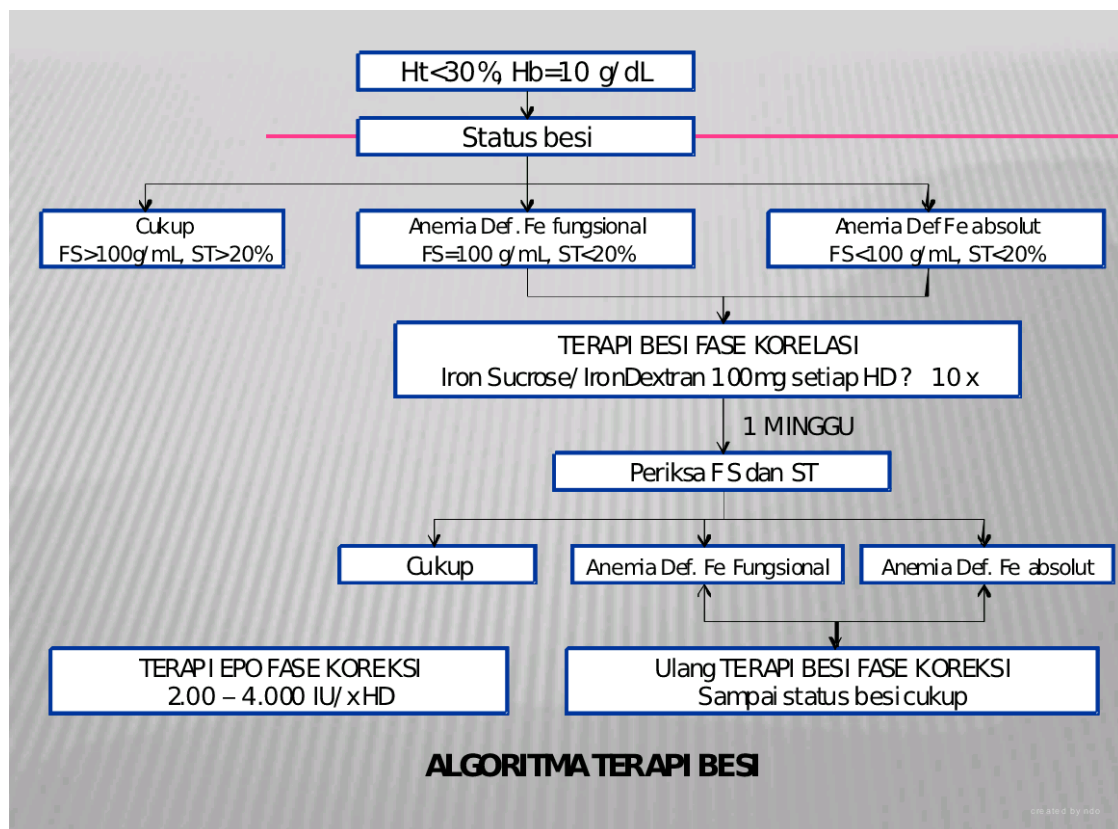
Transfusi Darah

1. Transfusi darah dapat diberikan pada keadaan khusus. Indikasi transfusi darah adalah:
2. Perdarahan akut dengan gejala gangguan hemodinamik
3. Tidak memungkinkan penggunaan EPI dan Hb < 7 g /dL
4. Hb < 8 g/dL dengan gangguan hemodinamik
5. Pasien dengan defisiensi besi yang akan diprogram terapi EPO ataupun yang telah mendapat EPO tetapi respon belum adekuat, sementara preparat besi IV/IM belum tersedia, dapat diberikan transfusi darah dengan hati-hati. Target pencapaian Hb dengan transfusi darah adalah : 7-9 g/dL (tidak sama dengan target Hb pada terapi EPO). Transfusi diberikan secara bertahap untuk menghindari bahaya overhidrasi, hiperkatabolik (asidosis), dan hiperkalemia. Bukti klinis menunjukkan bahwa pemberian transfusi darah sampai kadar Hb 10-12 g/dL berhubungan dengan peningkatan mortalitas dan tidak terbukti bermanfaat, walaupun pada pasien dengan penyakit jantung. Pada kelompok pasien yang direncanakan untuk transplantasi ginjal, pemberian transfusi darah sedapat mungkin dihindari. Transfusi darah memiliki resiko penularan Hepatitis virus B dan C, infeksi HIV serta potensi terjadinya reaksi transfusi.

Gambar 10 : Algoritma Terapi EPO



Gambar Algoritma Terapie Besi



BAB III

KESIMPULAN

Anemia merupakan salah satu dari gejala klinik pada penyakit ginjal kronis. Anemia pada penyakit ginjal kronik muncul ketika klirens kreatinin turun kira-kira 40 ml/mnt/1,73m² dan hal ini menjadi lebih parah dengan semakin memburuknya fungsi ekskresi ginjal. Anemia pada gagal ginjal merupakan tipe normositik normokrom apabila tidak ada faktor lain yang memperberat seperti defisiensi besi yang terjadi pada gagal ginjal. Terdapat 3 mekanisme utama yang terlibat pada patogenesis anemia pada gagal ginjal, yaitu : hemolisis, produksi eritropoetin yang tidak adekuat, dan penghambatan respon dari sel prekursor eritrosit terhadap eritropoetin. Proses sekunder yang memperberat dapat terjadi seperti intoksikasi aluminium. Untuk menegakkan diagnosis dapat dilakukan dengan anamnesis ditanyakan tentang riwayat penyakit terdahulu , pemeriksaan fisik, evaluasi pemeriksaan darah lengkap dan pemeriksaan apus darah perifer.

Pada era penggunaan rekombinant human eritropoetin (rHuEPO) , penilaian terhadap simpanan besi melalui perhitungan feritin serum, transferin, dan besi sangat diperlukan. Feritin serum merupakan indikator yang tepat dari simpanan besi tubuh. Penatalaksanaan anemia ditujukan untuk pencapaian kadar Hb > 10 g/dL dan Ht > 30%, baik dengan pengelolaan konservatif maupun dengan EPO. Terapi anemia pada gagal ginjal bervariasi dari pengobatan simptomatik melalui transfusi sel darah merah sampai ke penyembuhan dengan transplantasi ginjal. Peran dari transfusi sebagai pengobatan anemia primer pada pasien gagal ginjal terminal telah berubah saat dialisis dan penelitian serologic telah berkembang. Transplantasi ginjal pada banyak kasus, harus menunggu dalam waktu yang tidak tertentu dan tidak setiap pasien dialisis memenuhi syarat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S dalam: Ilmu Penyakit Dalam Vol.1, ed.4.Jakarta: FKUI 2007
2. Harisson TR dalam: Principles of Internal Madicine Vol.2, Ed.16. New York: McGraw-Hill 2005
3. Massry SG, Glassock RJ dalam: Text Book of Nephrology Vol.2, Ed 2. Baltimore: Williams& Wilkins 1983
4. Glassock RJ dalam: Current Therapy in Nephrology and Hypertension, Ed 3.St. Louis: McGraw-Hill 1992
5. M.Baldy, Catherine dalam : Gangguan Sel Darah Merah. Patofisiologi, Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit Vol.1, ed. 6. Jakarta: EGC 2002 halaman 256
6. Perhimpunan Nefrologi Indonesia dalam: Konsensus Manajemen Anemia Pada pasien Gagal Ginjal Kronik: 2001
7. Schmidt, Rebecca J and Dalton, Cheryl L dalam : Treating anemia of chronic kidney disease in the primary care setting: cardiovascular outcomes and management recommendations, diakses dari www.pubmedcentral.nih.gov/artiderender.fcgi?artid=2147011, 2009.
8. Suwitra, Ketut dan Widiani, Gde Raka dalam
9. Soewanto, Mohamad Yogiantoro, Pranawa, Chandra Irwanadi, Nunuk Mardiana, Mohamad Thaha, Aditiawardana, Widodo. Penyakit Ginjal Kronik. Pedoman Diagnosis dan Terapi SMF Ilmu Penyakit Dalam RSUD Dr. Soetomo. Edisi III. 2008. Hal. 222-236.
10. Aru W. Sudoyo. Bambang Setiyohadi. Idrus Alwi. Marcellus Simadibrata. Siti Setiati. Dkk. Penyakit Ginjal Kronik. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid II. Edisi kelima. Hal. 1035-1078. Jakarta: Interna Publishing. 2009.
11. Moh. Yogiantoro. *The Role of N-Acetylcysteine in Chronic Kidney Disease including Nephropathy Diabetic from Early Stage to End Stage for Delaying the Progressivity. dalam Surabaya Diabetes Update XXII (SDU-XXII) dan 5th Surabaya Obesity Update (SOBU-5). 23-24 Juni 2012. Surabaya, Indonesia.*

12. Pranawa. Moh. Yogiantoro. Chandra Irwandi, dkk. Penyakit Ginjal Kronik. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam FK Unair/RSUD Dr. Soetomo. Hal. 221-229. Surabaya: Airlangga University Press.
13. Tangri N, Stevens LA, Griffith J, Tighiouart H, Djurdjev O, Naimark D, et al. *A Predictive Model for Progression of Chronic Kidney Disease to Kidney Failure*. Journal of American Medical Associations (JAMA). April 20, 2011; 305(15): 1553-9.
14. United States Renal Data System. *2011 Annual Data Report*. Available at <http://www.usrds.org/adr.aspx>.
15. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger Re, Agodoa LY, et al. *Comparison of Mortality in All Patients on dialysis, Patients on Dialysis Awaiting Transplantation, and Recepients of A First Cadaveric Transplant*. N Eng J Med. December 2, 1999; 341(23): 1725-30
16. Suri RS, Larive B, Sherer S, Eggers P, Gassman J, James SH, et al. *Risk of Vascular Access Complications with Frequent Hemodialysis*. J Am Soc Nephrol. Feb 2013; 24(3): 498-505
17. Mc. Namara D. *More Frequent Dialysis Increase Risk for Complications*. Medscape Medical News. Februari 13, 2013. Available at <http://www.medscape.com/viewarticle/779265>.
18. Pradeeo Arora, Vecihi Batuman, et al. *Chronic Kidney Disease*. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/238798-overview>.
19. Sens F, Schott-Pethelaz AM, Labeeuw M, Colin C, Villar E. *Survival Advantage of Hemodialysis Relative to Peritoneal Dialysis in Patients with End-stage Renal Disease and Congestive Heart Failure*. Kidney Int. November 2011; 80(9): p970-7.
20. Wald R, Yan AT, Perl J, et al. *Regression of Left Ventricular Mass Following Conversion from Conventional Hemodialysis to Thrice Weekly in-centre Nocturnal Hemodialysis*. BMC nephrol. Jan 19 2012; 13(1): 3.
21. Raphael KL, Wei G, Baird BC, Greene T, Beddhu S. *Higher Serum Bicarbonate Levels within the Normal Range are Associated with Better Survival and Renal Outcomes in African Americans*. Kidney Int. Feb 2011; 79(3): p356-62.
22. Navaneethan SD, Schold JD, Arrigain S, Jolly SE, Jain A, Schreiber MJ Jr, et al. *Low 25-hydroxyvitamin D Levels and Mortality in Non-dialysisi-dependent CKD*. Am J Kidney Dis. Oct 2011; 58(4): p536-43.

23. Kendrick J, Cheung AK, Kaufman JS, Greene T, Roberts WL, Smits G, et al. *Associations of Plasma 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D Concentrations with Death and Progression to Maintenance Dialysis in Patients with Advanced Kidney Disease*. Am J Kidney Dis. Oct 2012; 60(4): p567-75.
24. *Kidney Disease Statistics for the United States*. National Kidney and Urologic Diseases Information Clearinghouse (NKUDIC). Available at <http://kidney.niddk.nih.gov/kudiseases/pubs/kustats/#17>.
25. *Centers for Disease Control and Prevention. Deaths and Mortality*. Available at <http://www.cdc.gov/nchs/fastats/deaths.htm>
26. *KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*. Kidney International Supplements. Vol 3 issue1. Januari 2013. Available at <http://www.kidney-international.org>.
27. *Diagnosis and management of chronic kidney disease*. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2008
28. *4th Report Of Indonesian Renal Registry* 2011
29. Josef Coresh, Danita Byrd-Holt, Brad C. Astor, Josephine P. Briggs, Paul W. Eggers, David A. Lacher, and Thomas H. Hostetter. *Chronic Kidney Disease Awareness, Prevalence, and Trends among U.S. Adults, 1999 to 2000*. J Am Soc Nephrol 16: 180–188, 2005
30. Robert N. Foley, Anne M. Murray, Shuling Li, Charles A. Herzog, A. Marshall McBean, Paul W. Eggers, and Allan J. Collins. *Chronic Kidney Disease and the Risk for Cardiovascular Disease, Renal Replacement, and Death in the United States Medicare Population, 1998 to 1999*. Journal of the American Society of Nephrology J Am Soc Nephrol 16: 489-495, 2005.
31. Carolyn Bauer, Michal L. Melamed, and Thomas H. Hostetter. *Staging of Chronic Kidney Disease: Time for a Course Correction*. J Am Soc Nephrol 19: 844–846, 2008.
32. Adeera Levin, Brenda Hemmelgarn, Bruce Culleton, Sheldon, et al. *Guidelines for the management of chronic kidney disease*. For the Canadian Society of Nephrology. Canadian Medical Association Journal (CMAJ). November 18, 2008 • 179(11).
33. Andrew SL, Kai-Uwe E, Yusuke T, Adeera L, Josef C, Jerome R, Dick De Z, Thomas HH, Norbert L, Garabed E. *Definition and classification of chronic kidney disease: A*

- position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO).* Kidney International. Vol. 67 (2005), pp. 2089-2100.
34. National Institute for Health and Care Excellence clinical guideline 114. *Anaemia management in people with chronic kidney disease*. Issued: February 2011. Available at <http://www.guidance.nice.org.uk/cg114>
35. Laurence E. Carroll. *Stages of Chronic Kidney Disease and the Estimated Glomerular Filtration Rate*. The Journal of Lancaster General Hospital. Fall 2006. Vol. 1 – No. 2.
36. Chronic Kidney Disease (CKD) Management in general Practice 2nd edition. Kidney Health Australia, Melbourne, 2012. Available at: www.kidney.org.au
37. Robert Thomas, Abbas Kanso, John R. Sedor. *Chronic Kidney Disease and Its Complications*. Prim Care Clin Office Pract 35 (2008) 329–344.
38. Institute for Health and Care Excellence clinical guideline 157. *Hyperphosphataemia in chronic kidney disease*. Issued: March 2013. Available at: guidance.nice.org.uk/cg157
39. Justin Graf, Claire Ryan, Frances Green, et al. *An over view of chronic kidney disease in Australia*. The Australian Institute of Health and Welfare. May 2009.