

Anemia pada Penyakit Ginjal Kronis

Desi Salwani, Maimun Syukri, Abdullah Abdullah

Divisi Nephrologi, Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala/ Rumah Sakit Zainoel Abidin, Banda Aceh

ABSTRAK

Kata Kunci:

*Anemia,
Penyakit ginjal kronis,
Eritropoiesis,
Kualitas hidup,
Harapan hidup*

Anemia merupakan masalah kesehatan yang umum dijumpai pada pasien dengan penyakit ginjal kronik (PGK) dan kejadian anemia yang meningkat sejalan dengan perburukan fungsi ginjal. Kualitas hidup dan harapan hidup akan menurun pada pasien penyakit ginjal kronis dengan anemia. Mekanisme terjadinya anemia pada penyakit ginjal kronis bersifat multifactorial. Umumnya akibat eritropoiesis yang tidak efektif dan pada stadium 3, anemia akan meningkat sejalan dengan progresifitas penyakit ginjal kronis dan kadar hemoglobin juga akan semakin menurun. Anemia berhubungan dengan progresivitas penyakit ginjal kronis, meningkatkan angka rawat inap dan meningkatkan kematian. *Erythropoiesis stimulating agents* (ESA) terbukti bermanfaat dalam memperbaiki anemia pada pasien PGK.

Korespondensi: : desi.salwani@unsyiah.ac.id (Desi Salwani)

ABSTRACT

Keywords:

*Anemia,
Chronic kidney disease,
Erythropoiesis,
Quality of life,
Life expectancy*

Anemia is a common health problem in patients with chronic kidney disease (CKD) and the incidence of anemia increases with worsening kidney function. Quality of life and life expectancy will decrease in patients with chronic kidney disease with anemia. The mechanism of anemia in chronic kidney disease is multifactorial. Generally due to ineffective erythropoiesis and in stage 3, anemia will increase in line with the progression of chronic kidney disease and hemoglobin levels will also decrease. Anemia is associated with the progression of chronic kidney disease, increasing hospitalization rates and increasing mortality. Erythropoiesis stimulating agents (ESA) have been shown to be useful in improving anemia in CKD patients.

PENDAHULUAN

Anemia merupakan masalah kesehatan yang sering dijumpai pada pasien dengan penyakit ginjal kronik (PGK). Anemia sendiri didefinisikan sebagai hemoglobin < 14 g/dL pada laki laki dan <12 g/dL untuk wanita. Anemia renal adalah anemia pada penyakit ginjal kronis terutama disebabkan oleh penurunan kapasitas produksi eritropoetin.¹

Kondisi anemia berpengaruh terhadap kualitas hidup maupun terhadap harapan hidup pasien PGK dan dikaitkan dengan rasa lelah dan kelemahan otot. Pada kondisi yang berat dan dalam jangka panjang dapat meningkatkan risiko hipertrofi ventrikel kiri, gagal jantung, dan progresi PGK yang lebih cepat menjadi tahap akhir, serta meningkatkan angka mortalitas.^{2,3}

Hemoglobin mulai menurun pada PGK stadium 3. Defisiensi eritropoetin merupakan penyebab sebagian besar anemia pada penyakit ginjal.^{2,3} Defisiensi besi absolut pada pasien PGK. Ambang batas ferritin yang jauh lebih tinggi jika dibandingkan dengan populasi sehat (≤ 30 ng/ml) ini disebabkan adanya kondisi inflamasi difus pada pasien PGK yang meningkatkan kadar ferritin. Defisiensi absolut zat besi pada pasien PGK dapat disebabkan oleh perdarahan kronik akibat disfungsi platelet, tingginya frekuensi flebotomi, terperangkapnya sebagian darah di mesin dialisis, serta gangguan absorpsi zat besi akibat inflamasi.¹⁻³

EPIDEMIOLOGI

Kejadian anemia pada PGK, 30% lebih tinggi pada laki-laki dibandingkan perempuan. Meskipun kadar hemoglobin pada laki laki yang lebih tinggi, namun lebih banyak laki laki dengan PGK lebih lanjut. Prevalensi anemia pada perokok lebih rendah, yang dikaitkan dengan eritrositosis sekunder.¹⁴

National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) pada tahun 2007-2008 dan 2009-2010 menunjukkan bahwa anemia dua kali lebih sering pada PGK (15,4% :7.6). Prevalensi anemia meningkat sejalan dengan perburukan PGK (8,4%

pada stadium 1 dan meningkat menjadi 53,4% pada PGK5).⁴ Kondisi anemia akan mempengaruhi progresivitas PGK 4-5, meningkatkan rawat inap (31,4 vs 16,1%), kejadian kardiovaskular (16,4 vs 7,2%) dan kematian (10,3 vs 6,6). %).⁵

Rerata kadar hemoglobin pada PGK 4 adalah 11,4 (2,1) g/dl dan 11,2 (1,8) g/dl pada PGK5. Prevalensi anemia pada PGK4 adalah 40,1% dan 60,3% pada PGK5. Pemakaian ESA adalah 7,9% pada PGK4 dan meningkat menjadi 22,4% pada PGK5.⁶ Data *Indonesian renal registry* tahun 2018 menunjukkan bahwa hanya 22 % pasien PGK5D yang mencapai hemoglobin > 10 g/L.⁷

ETIOLOGI

Defisiensi eritropoetin merupakan penyebab sebagian besar anemia pada penyakit ginjal. Ginjal bertanggung jawab untuk sekitar 90% dari produksi eritropoetin.^{1,13} Faktor lain yang berkontribusi pada anemia renal adalah defisiensi besi (timbul akibat asupan yang kurang, flebotomi yang berulang untuk pemeriksaan laboratorium, retensi darah pada dialiser atau tubing dan perdarahan saluran cerna), umur eritrosit yang memendek, hiperparatiroid yang berat, inflamasi dan infeksi, toksisitas aluminium, defisiensi asam folat, hipotiroid dan hemoglobinopati.^{1,2}

Meskipun penurunan hemoglobin sejalan dengan penurunan laju filtrasi glomerulus, penyebab lain anemia perlu diperhatikan, jika keparahan anemia tidak sebanding dengan derajat penurunan laju filtrasi glomerulus, terdapat bukti defisiensi besi, terdapat tanda-tanda hemolisis dan terdapat tanda-tanda kegagalan sumsum tulang yang ditunjukkan dengan adanya leukopenia dan trombositopenia.^{3,8}

PATOFISIOLOGI

Hipoksia pada fungsi ginjal normal menyebabkan transkripsi gen eritropoetin dan meningkatkan produksi sel darah merah, penyakit ginjal kronis menyebabkan defisiensi primer produksi erythropoetin yang dihasilkan oleh fibroblas interstitial, dikenal sebagai sel interstitial tipe I.¹³ Mekanisme terjadinya anemia pada PGK bersifat

multifaktorial, antara lain akibat eritropoiesis yang tidak efektif, (jumlah eritropoietin yang kurang dan efek inhibisi eritropoiesis dari uremia), usia eritrosit yang memendek, gangguan hemostasis zat besi karena peningkatan kadar hepcidin pada pasien PGK.³ Penyebab lain anemia pada PGK adalah defisiensi Fe, pemendekan survival sel darah merah karena kondisi uremia serta inflamasi.^{3,8}

GAMBARAN KLINIS

Pasien dengan anemia penyakit kronis dapat menunjukkan gejala berikut: Kelemahan atau malaise umum, mudah Lelah, nyeri tubuh menyeluruh, atau mialgia, gejala ortostatik (mis., pusing, pusing), sinkop atau hampir sinkop, penurunan toleransi olahraga, ketidaknyamanan dada, palpitasi, intoleransi dingin, gangguan tidur, ketidakmampuan untuk berkonsentrasi, kehilangan selera makan.

Pada pemeriksaan fisik dapat ditemukan adanya hipotensi, takiaritmia, takipneu, pucat pada kulit dan konjunctiva, Asites, hepatosplenomegaly serta penurunan kemampuan kognitif.

PENDEKATAN DIAGNOSIS

Pemeriksaan penyaring harus dilakukan pada pasien PGK untuk mengetahui penyebab anemia. Pemeriksaan darah yang perlu dilakukan adalah:^{1,2,7}

- a. Pemeriksaan hemoglobin dilakukan setiap tahun pada PGK3, setiap 6 bulan pada PGK 4,5 dan setiap 3 bulan pada PGK5D dan PGK5PD. Pemeriksaan haemoglobin sebaiknya dilakukan sebelum tindakan hemodialisis.^{1,15}
- b. Apabila terdapat anemia, maka dapat dilakukan pemeriksaan indeks eritrosit (MCH, MCV, MCHC), leukosit, trombosit, hapusan darah tepi, retikulosit, uji darah samar feses
- c. Evaluasi status besi seperti besi serum (*Serum Iron/SI*), kapasitas ikat besi (*TIBC/Total Iron Binding Capacity*), saturasi transferin (*SI/TIBC*), dan feritin serum. Evaluasi anemia lainnya dapat dilakukan bila ada kecurigaan klinis.^{1,2} Saturasi transferrin menggambarkan ketersediaan besi di

sirkulasi untuk keperluan eritropoesis. Ferritin serum menggambarkan cadangan besi tubuh namun dipengaruhi oleh proses inflamasi.^{1,2} Defisiensi besi absolut pada pasien PGK ditandai dengan Saturasi transferin (ST), yang dihitung dengan kadar total zat besi darah dibagi *total iron binding capacity* (TIBC) x 100%, di bawah 20%, Kadar ferritin ≤ 100 ng/ml pada pasien predialisis atau dengan dialisis peritoneal dan ≤ 200 ng/ml pada pasien dialisis. Ambang batas ferritin yang jauh lebih tinggi jika dibandingkan dengan populasi sehat (≤ 30 ng/ml) ini disebabkan adanya kondisi inflamasi difus pada pasien PGK yang meningkatkan kadar ferritin.^{1,2} Defisiensi besi fungsional pada pasien PGK ditandai dengan ST < 20% disertai peningkatan ferritin yang meningkat (> 100 ng/ml pada pasien non HD dan > 200 ng/ml pada pasien HD), dan dapat mencapai 800 ng/ml.^{1,2} Perbedaan defisiensi besi fungsional akibat penyakit kronis atau akibat penggunaan EPO biasanya dibedakan dengan respon terhadap terapi besi. Pada defisiensi akibat penggunaan EPO, pemberian suplemen besi intravena biasanya disertai dengan penurunan transferrin.^{1,2}

Menurut panduan anemia PGK (*anemia on CKD, ACKD*) dari *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), kadar hemoglobin pasien PGK harus dinilai minimal tiap tahun untuk PGK tahap 3 dan dua kali setahun pada PGK tahap 4-5. Investigasi penyebab anemia dilakukan jika Hb < 11 g/dL dan muncul gejala yang berkaitan dengan anemia. Hal tersebut dinilai melalui pemeriksaan darah lengkap dan morfologi eritrosit, jumlah retikulosit, status zat besi seperti saturasi transferrin dan ferritin, dan C-reactive protein untuk menilai inflamasi.⁷

TATALAKSANA

Pemakaian terapi besi dan *erythropoiesis stimulating agents* (ESA) terbukti dapat memperbaiki pasien PGK dengan anemia. Pertimbangan pemberian ESA pada pasien PGK yang belum menjalani hemodialisis dengan konsentrasi hemoglobin <10,0 g/dL adalah tingkat penurunan konsentrasi

haemoglobin, respon sebelumnya terhadap terapi zat besi, risiko membutuhkan transfusi, risiko terkait terapi ESA dan adanya gejala yang disebabkan oleh anemia.^{1,2,15}

Secara fisiologis, eritropoietin (EPO) merupakan *erythropoiesis stimulating agent* (ESA) karena meningkatkan eritropoiesis melalui pencegahan apoptosis dari sel-sel progenitor eritrosit.⁵ Generasi pertama dari eritropoietin bersifat *short-acting* dengan waktu paruh sekitar 8 jam, sehingga membutuhkan penggunaan yang rutin. EPO generasi berikutnya yakni darbopoietin-alfa dan *pegylated* epoetin beta memiliki waktu paruh yang lebih lama sehingga dapat diberikan satu minggu sekali sampai satu bulan sekali.⁵

Dosis ESA awal ditentukan menurut kadar Hb pasien, berat badan, dan pertimbangan klinis, yaitu 20 – 50 IU/kg 3 kali seminggu. Dosis yang digunakan adalah 50-100 unit/kgBB/minggu, namun seringkali yang digunakan adalah dosis per satuan sediaan yakni 4000 – 10.000 unit per minggu atau 10.000 – 20.000 unit per dua minggu.⁸ Sementara itu, pada pasien dialisis, EPO dimulai dengan dosis 50 unit/kgBB tiga kali seminggu, namun pada pasien dengan anemia yang berat bisa diberikan hingga 100 unit/kgBB tiga kali seminggu.¹⁰ Dosis epoetin alfa dapat ditingkatkan setiap 4 minggu dengan peningkatan dosis mingguan 3 x 20 IU/kg jika diperlukan. Jika kadar Hb meningkat >1 g/dL dalam periode 2 minggu atau Hb mendekati 11,5 g/dL, dosis ESA harus dikurangi 25% dari dosis sebelumnya. Jika kadar Hb terus meningkat, ESA dapat dihentikan sementara.

EPO diberikan dalam dua tahap, yakni fase koreksi dan fase pemeliharaan.⁹ Untuk fase koreksi, digunakan dosis epoetin alfa dan beta 2000 – 5000 IU 2x seminggu, dengan target respons Hb naik 0,5 – 1,5 g/dL dalam 4 minggu.⁹ Pasien PGK yang menjalani hemodialisis, ESA dapat diberikan secara subkutan/intravena. Sedangkan pada pasien yang tidak menjalani dialisis/dialisis peritoneal direkomendasikan pemberian ESA secara subkutan.

Manfaat EPO pertama kali diteliti oleh studi CanEPO.⁵ Pasien dengan terapi EPO menunjukkan perbaikan gejala seiring dengan kenaikan Hb, namun

perbaikan tidak bermakna jika kadar Hb berada di atas 11,7 g/dL.^{2,15} Studi Parfrey dkk menunjukkan hubungan antara kenaikan Hb dan regresi hipertrofi ventrikel kiri pasien PGK 6 bulan pasca inisiasi terapi EPO, namun efek mulai tidak bermakna jika Hb > 12,0 g/dL. Penelitian-penelitian lain oleh Parfrey dkk (CHOIR, CREATE) juga tidak menunjukkan manfaat lebih dari menaikkan Hb hingga 12,0 – 13,0 g/dL, dan terdapat kenaikan risiko komplikasi serebrovaskular dan insiden kardiovaskular pada target tersebut.⁵

Pada pasien PGK5D dewasa, terapi ESA dianjurkan saat kadar Hb 9,0 – 10,0 g/dL saturasi transferrin > 25%, dan ferritin > 200 ng/ml untuk menyingkirkan defisiensi besi.⁸ Pasien dengan riwayat keganasan, riwayat stroke, perlu pengawasan dalam menggunakan ESA. Pasien dengan infeksi berat juga disarankan untuk menunda terapi EPO.^{9,10} EPO dikontraindikasikan pada pasien yang mengalami hipersensitivitas. Efek samping dari EPO antara lain adalah hipertensi, thrombosis, kejang, dan *pure red cell aplasia*.⁹ Hipertensi, thrombosis, dan kejang umumnya terjadi jika terdapat kenaikan Hb terlalu cepat.⁹ Hipertensi biasanya terjadi pada fase koreksi dan kadang pasien membutuhkan obat-obatan antihipertensi. Kejang juga biasanya muncul pada fase koreksi disertai peningkatan tekanan darah yang tidak terkontrol, namun sangat jarang terjadi.⁹

Untuk mengevaluasi respons terhadap pengobatan ESA, pedoman KDIGO merekomendasikan pengukuran hemoglobin setidaknya setiap bulan selama fase inisiasi. Selama fase pemeliharaan, pengukuran direkomendasikan setidaknya setiap 3 bulan pada pasien dengan pasien CKD yang tidak bergantung pada dialisis, dan setidaknya setiap bulan pada pasien CKD 5D.^{1,2,15} Pasien dianggap hiporesponsif terhadap ESA jika tidak terdapat peningkatan kadar Hb setelah 1 bulan terapi ESA dengan dosis sesuai. Pada pasien tersebut tidak disarankan pemberian ESA dengan dosis 2 kali lipat.

Target Hb pemeliharaan untuk terapi anemia pada PGK adalah 10 – 12 g/dL.⁹ Target ini harus tercapai dengan dosis seminimal mungkin yang efektif. Pada pasien non-dialisis, menaikkan Hb > 11,5 g/dL kadang dilakukan jika manfaat dirasakan

lebih tinggi daripada risiko, namun tidak melebihi 13 g/dL.¹⁰ Berbagai penelitian tidak menyarankan Hb > 13 g/dL. Pada penelitian *Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin Beta* (CREATE), ditemukan bahwa koreksi penuh Hb pada pasien CKD non-HD meningkatkan insiden kardiovaskular dan peningkatan gagal ginjal terminal.¹¹ Hasil studi *Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency* (CHOIR) juga menunjukkan hasil yang serupa, di mana target Hb > 13.5 g/dL meningkatkan risiko infark miokard, gagal jantung, dan infark serebral.¹¹ Studi *Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy* (TREAT) memperkuat pernyataan tersebut dengan menunjukkan hasil peningkatan frekuensi kematian akibat penyakit kardiovaskular pada pasien PGK predialisis yang memiliki diabetes tipe 2 yang menerima darbepoetin dibandingkan dengan plasebo.¹¹ Dari studi *Dialysis Outcomes and Practice Patterns*, Hb > 12 g/dL tanpa suplementasi ESA tidak dikaitkan dengan peningkatan mortalitas pasien PGK. Pada analisis sekunder CHOIR juga ditemukan asosiasi antara dosis tinggi epoetin-alfa dengan peningkatan risiko efek yang tidak diinginkan.¹¹ Sehingga, Hb > 12 g/dL yang terjadi secara alamiah (tanpa suplementasi EPO) dianggap tidak berbahaya bagi pasien PGK.^{11,16}

VARIABILITAS HB DAN MORTALITAS

Selain dari target Hb, variabilitas Hb pada pasien PGK juga dapat mempengaruhi mortalitas pasien PGK. Penelitian yang dilakukan oleh Bal dkk¹² menganalisis faktor-faktor yang mempengaruhi variabilitas Hb dan mortalitas pada pasien PGK yang menjalani hemodialisis. Dari penelitian tersebut, ditemukan bahwa variabilitas Hb sangat berkaitan dengan skor malnutrisi-inflamasi (*malnutrition-inflammation score*, MIS) dan durasi anemia. Selain itu, variabilitas Hb dengan amplitudo yang tinggi lebih meningkatkan mortalitas jika dibandingkan variabilitas dengan amplitudo rendah. Dalam kata lain, kadar Hb harus dijaga agar tidak berubah secara drastis dan mencapai kadar yang seoptimal mungkin.¹²

PEMBERIAN BESI UNTUK TERAPI ANEMIA

Sebelum memulai pengobatan dengan ESA, kadar status besi harus dikoreksi jika terjadi defisiensi. Dari berbagai penyebab hiporespons terhadap EPO, defisiensi besi merupakan penyebab yang paling sering ditemui. Defisiensi besi pada pasien PGK dapat bersifat absolut maupun fungsional. Defisiensi besi absolut adalah kondisi di mana ketersediaan zat besi di tubuh tidak mencukupi kebutuhan, baik di sumsum tulang, hepar, maupun limpa. Sementara itu, defisiensi besi yang bersifat fungsional biasanya terjadi akibat peningkatan kebutuhan besi untuk eritropoiesis setelah penggunaan EPO atau akibat adanya kondisi inflamasi pada PGK menyebabkan hambatan dalam penggunaan zat besi yang tersedia dalam tubuh, diperantarai oleh hepcidin (anemia akibat penyakit kronis).^{3,14}

Indikasi terapi besi yaitu anemia defisiensi besi absolut, anemia fungsional dan tahap pemeliharaan besi. Sedangkan kontraindikasi terapi besi yaitu hipersensitifitas terhadap besi, gangguan fungsi hati berat, kandungan besi tubuh berlebih (*iron overload*). Pedoman KDIGO merekomendasikan percobaan replisi besi jika feritin serum ≤ 500 ng/ml, pada pasien CKD dengan TSAT $\leq 30\%$.^{1,2,15}

Terapi besi dapat diberikan secara oral seperti *ferrous gluconate*, *ferrous sulfat* pada pasien PGK yang belum menjalani dialisis dan pasien PGK yang menjalani peritoneal dialisis. Dosis minimal besi elemental 200 mg/hari dalam dosis terbagi 2-3 kali perhari.⁷

Terapi besi parenteral seperti *iron sucrose*, *iron dextran* dapat diberikan pada pasien PGK yang menjalani hemodialisis. Terapi besi fase koreksi untuk koreksi anemia defisiensi besi absolut sampai dengan tercapai status besi yang cukup yaitu saturasi transferin $\geq 20\%$ dan feritin serum ≥ 100 ng/dl (PGK non dialisis dan PGK PD), ≥ 200 ng/dl PGK HD, dosis terapi 2 x 100 per minggu saat HD dengan perkiraan dosis total 1000 mg.

Terapi besi fase pemeliharaan untuk menjaga kecukupan kebutuhan besi untuk eritropoiesis selama pemberian ESA. Dengan target terapi saturasi transferin 20-50%, Feritin serum 100-500

ng/ml untuk PGK non D dan PGK PD, feritin serum 200-500 ng/ml pasien PGK HD. Cara pemberian besi intravena : untuk pertama kali diberikan besi intravena tujuannya untuk melihat adanya reaksi hipersensitivitas terhadap besi. Caranya iron sucrose atau iron dextran 25 mg dilarutkan dalam 25 ml NaCl 0,9 drip IV selama 15 menit. Bila dapat ditoleransi 100 mg *iron sucrose* atau *iron dextran* diberikan 100 mg dilarutkan dalam 100 ml NaCl 0,9 drip IV selama 15-30 menit. Cara lain dapat disuntikkan IV atau melalui *venous blood line* tanpa diencerkan pelan-pelan paling cepat selama 15 menit.⁷

IINFEKSI DAN INFLAMASI

Infeksi dan inflamasi merupakan penyebab tersering setelah defisiensi besi sebagai penyebab hiporespons EPO.¹³ Penyebab inflamasi kronik pada PGK selain dari penyakit itu sendiri adalah infeksi pada kateter dialisis, infeksi pada kulit dan luka, infeksi pada graft arteriovena lama, dan HIV.¹³ Diperlukan pemeriksaan fisik yang menyeluruh untuk menyingkirkan adanya infeksi.

DIALISIS KURANG ADEKUAT

Penelitian menunjukkan pasien dengan *urea reduction ratio* (URR) yang relatif rendah (rata-rata nilai URR 60,7%) mengalami peningkatan hematokrit setelah dilakukan peningkatan dosis dialisis walaupun tidak dilakukan perubahan dosis EPO.¹³ Penelitian tersebut melibatkan pasien PGK yang menjalani dialisis dengan frekuensi 3 kali seminggu. Jika diekstrapolasikan dengan kondisi di Indonesia, di mana pasien seringkali menjalani dialisis sebanyak 2 kali per minggu, hiporespons terhadap EPO mungkin dapat muncul dengan URR di bawah 80%, sesuai batas yang ditetapkan oleh konsensus dialisis Pernefri. Penggunaan dialisat *ultrapure* juga dikaitkan dengan perbaikan respon terhadap EPO.¹³

Transfusi Sel Darah

Untuk penanganan anemia kronik, direkomendasikan sedapat mungkin menghindari transfusi sel darah merah. Pada kondisi klinis akut

tertentu, direkomendasikan pemberian transfusi jika manfaatnya melebihi risiko (meliputi saat koreksi cepat anemia dibutuhkan untuk menstabilkan kondisi pasien atau saat koreksi Hb pre-operasi dibutuhkan).

Indikasi transfuse darah apabila haemoglobin < 7 g/dL dengan atau tanpa gejala anemia, haemoglobin < 8 g/dL dengan gangguan kardiovaskular yang nyata, perdarahan akut dengan gejala gangguan hemodinamik dan pasien yang akan menjalani operasi.¹

Hypoxia-inducible factor (HIF) stabilizers¹⁶⁻¹⁹

Akhir-akhir ini dilakukan penelitian klinis tentang manfaat HIF stabilizers dalam pengobatan anemia pada pasien PGK. Molekul kecil *prolyl hydroxylase domain enzymes inhibitors* (PHD-I) yang diproduksi oleh HIFS. Studi klinis mendemonstrasikan bahwa HIFS efektif meningkatkan hemoglobin baik pada pasien PGK nondialisis dan dialisis. HIFS tidak hanya mampu merestorasi produksi EPO, tetapi juga mampu mengoptimalkan metabolisme besi dengan menurunkan kadarnya hepcidin⁹.

Alternatif pemberian ESA eksogen adalah penggunaan agen yang merangsang produksi eritropoietin endogen di ginjal dan jaringan nonrenal. Salah satu kelas agen tersebut bekerja untuk menstabilkan faktor yang diinduksi hipoksia (HIF) dengan menghambat enzim prolyl hidroksilase (PH). [36] HIF adalah pengatur utama ekspresi gen erythropoietic, penyerapan zat besi, metabolisme energi, pH, dan angiogenesis; seperti namanya, HIF diinduksi oleh hipoksia.

Penghambat HIF-PH meningkatkan mobilisasi besi ke sumsum tulang dan menginduksi kadar eritropoietin darah yang jauh lebih rendah tetapi lebih konsisten daripada ESA, meningkatkan produksi eritroferon oleh eritroblas, yang mengurangi interferensi hepcidin, memungkinkan pemanfaatan zat besi yang lebih besar. Keuntungan lain adalah diberikan secara oral.

Penghambat HIF-PH seperti daprodustat, roxadustat, vadadustat, molidustat) saat ini sedang dikembangkan.

KOMPLIKASI AKIBAT ANEMIA

Hipoksia adalah stimulus paling kuat untuk produksi erythropoietin oleh ginjal, membantu produksi sel darah merah, meningkatkan konsentrasi oksigen dalam darah, menghilangkan hipoksia. Komplikasi lain hiperparatiroidisme sekunder dan osteodistrofi ginjal.

Sindrom anemia kardioresenal, Anemia berat menyebabkan kompensasi hipertrofi ventrikel kiri (LVH), akhirnya memicu gagal jantung kronis (CHF), yang menyebabkan penurunan perfusi darah ke ginjal, mengakibatkan kerusakan ginjal lebih lanjut. setiap 1 g penurunan konsentrasi hemoglobin, ada peningkatan 6% risiko LVH pada pasien dengan penyakit ginjal kronis. Foley et al memperkirakan bahwa penurunan konsentrasi hemoglobin sebesar 1 g juga menyebabkan peningkatan 42% dilatasi ventrikel kiri pada pasien dengan penyakit ginjal kronis stadium 5.^{20,21}

Risiko kematian akibat penyakit kardiovaskular juga meningkat seiring bertambahnya usia. Studi Pola Praktek Hasil Dialisis (DOPPS), yang melibatkan beberapa negara, menunjukkan bahwa konsentrasi hemoglobin menurun hingga kurang dari 11 g/dL, ada peningkatan yang sesuai dalam tingkat rawat inap dan kematian pada pasien dengan CKD.^{21,22}

PENUTUP

Anemia merupakan masalah kesehatan yang sering dijumpai pada pasien dengan penyakit ginjal kronik (PGK). Anemia sendiri didefinisikan sebagai hemoglobin < 14 g/dL pada laki laki dan <12 g/dL untuk wanita. Anemia renal adalah anemia pada penyakit ginjal kronis terutama disebabkan oleh penurunan kapasitas produksi eritropoietin. Dalam manajemen penyakit ginjal kronik dan dialisis, eritropoietin sudah menjadi obat utama. Karena banyak faktor yang dapat menyebabkan anemia, perlu dilakukan pengkajian yang teliti terkait anemia yang terjadi pada pasien PGK.

DAFTAR PUSTAKA

1. Perhimpunan Nefrologi Indonesia. Konsensus manajemen anemia pada penyakit ginjal kronik. Pernefri, 2011
2. Garabel Eknoyan, Nortbert Lameire, Kai Uwe E, KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney International*. 2012;2(4), <http://www.kidney-international.org>
3. Portolés J, Martín L, Broseta JJ and Cases A (2021) Anemia in Chronic Kidney Disease: From Pathophysiology and Current Treatments, to Future Agents. *Front. Med.* 8:642296. doi: 10.3389/fmed.2021.642296
4. Stauffer ME, Fan T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. *PLoS ONE*. (2014) 9:2–5. doi: 10.1371/journal.pone.0084943
5. Portolés J, Gorriz JL, Rubio E, De Alvaro F, García F, Alvarez-Chivas V, et al. The development of anemia is associated to poor prognosis in NKF/KDOQI stage 3 chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* (2013) 14:2. doi: 10.1186/1471-2369-14-2
6. Sofue T, Nakagawa N, Kanda E, Nagasu H, Matsushita K, Nangaku M, et al. (2020) Prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease in Japan: A nationwide, cross-sectional cohort study using data from the Japan Chronic Kidney Disease Database (J-CKD-DB). *PLoS ONE* 15(7): e0236132. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236132>
7. Indonesian Renal registry 2018, <https://www.indonesianrenalregistry.org/data/IRR%202018.pdf>
8. Babitt J, Lin H. Mechanisms of Anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(10):1631-1634.
9. Kalantar-Zadeh K. History of Erythropoiesis-Stimulating Agents, the Development of Biosimilars, and the Future of Anemia Treatment in Nephrology. *Am J Nephrol.* 2017;45(3):235-247.

10. Biggar P, Kim G. Treatment of renal anemia: Erythropoiesis stimulating agents and beyond. *Kidney Res Clin Pract.* 2017;36(3):209-223.
11. Mikhail A, Brown C, Williams J, Mathrani V, Shrivastava R, Evans J et al. Renal association clinical practice guideline on Anaemia of Chronic Kidney Disease. *BMC Nephrol.* 2017;18(1)
12. Bal Z, Demirci B, Karakose S, Tural E, Erkmen Uyar M, Acar N et al. Factors Influencing Hemoglobin Variability and Its Association with Mortality in Hemodialysis Patients. *ScientificWorldJournal.* 2018;2018:1-7.
13. McClellan W, Aronoff SL, Bolton WK, et al. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin.* 2004 Sep. 20(9):1501-10
14. Obrador GT, Ruthazer R, Arora P, Kausz AT, Pereira BJ. Prevalence of and factors associated with suboptimal care before initiation of dialysis in the United States. *J Am Soc Nephrol.* 1999 Aug. 10(8):1793-800.
15. Klinger AS, Foley RN, Goldfarb DS, Goldstein SL, Johansen K, Singh A, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2013 Nov. 62 (5):849-59
16. Gupta N, Wish JB. Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitors: A Potential New Treatment for Anemia in Patients With CKD. *Am J Kidney Dis.* 2017 Jun. 69 (6):815-826.
17. FDA Approves First Oral Treatment for Anemia Caused by Chronic Kidney Disease for Adults on Dialysis. U.S. Food & Drug Administration. Available at <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-oral-treatment-anemia-caused-chronic-kidney-disease-adults-dialysis>. February 1, 2023; Accessed: February 7, 2023.
18. Singh AK, Carroll K, Perkovic V, and the, ASCEND-D Study Group. Daprodustat for the Treatment of Anemia in Patients Undergoing Dialysis. *N Engl J Med.* 2021 Dec 16. 385 (25):2325-2335.
19. Singh AK, Carroll K, McMurray JJV, and the, ASCEND-ND Study Group. Daprodustat for the Treatment of Anemia in Patients Not Undergoing Dialysis. *N Engl J Med.* 2021 Dec 16. 385 (25):2313-2324.
20. Levin A, Singer J, Thompson CR, Ross H, Lewis M. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis.* 1996 Mar. 27(3):347-54
21. Sarnak MJ, Levey AS. Epidemiology of cardiac disease in dialysis patients: uremia-related risk factors. *Semin Dial.*
22. Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Young EW, et al. Anemia management and outcomes from 12 countries in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2004 Jul. 44(1):94-111