

PERBEDAAN KADAR HEMOGLOBIN PADA PASIEN *END STAGE RENAL DISEASE* (ESRD) SEBELUM DAN SETELAH MENDAPAT TERAPI ERITROPOIETIN DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK BANDAR LAMPUNG

(Skripsi)

Oleh

**NI MADE AYU LINGGAYANI PASEK
1418011149**



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2018**

PERBEDAAN KADAR HEMOGLOBIN PADA PASIEN *END STAGE RENAL DISEASE* (ESRD) SEBELUM DAN SETELAH MENDAPAT TERAPI ERITROPOIETIN DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK BANDAR LAMPUNG

**Oleh
NI MADE AYU LINGGAYANI PASEK**

Skripsi

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar
SARJANA KEDOKTERAN
pada
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2018**

ABSTRACT

DIFFERENCES OF HEMOGLOBIN LEVELS IN END STAGE RENAL DISEASE (ESRD) PATIENTS BEFORE AND AFTER ERYTHROPOIETIN TREATMENT IN DR. H. ABDUL MOELOEK HOSPITAL BANDAR LAMPUNG

By

NI MADE AYU LINGGAYANI PASEK

Background: Anemia is a common complication of Chronic Kidney Disease (CKD) patients, whose prevalence continues to increase from 8.4% in stage 1 to 53.4% in stage 5. The main cause of anemia in CKD is decreased synthesis of erythropoietin hormone by peritubular interstitial cell in kidney, and it is also caused by inflammation, shortening of erythrocyte life span, iron deficiency, blood loss during dialysis, and uremia effect. Anemia in CKD needs special treatment that is erythropoietin (EPO) therapy. EPO administration is considered effective in increasing hemoglobin levels and improving patient's quality of life.

Methods: The design of this study is comparative analytic with cross sectional approach to 26 ESRD patients undergoing hemodialysis. The data were taken in the form of primary data that are patient's blood before EPO therapy and two weeks after EPO therapy which is given by an internist in RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung. There are two research variables: ESRD patients receiving EPO therapy and hemoglobin levels before and after EPO therapy.

Result: The mean hemoglobin level pre EPO therapy is 8.1 g/dl and mean hemoglobin level post-EPO therapy is 8.7 g/dl. Paired T-test result of hemoglobin levels difference is $p = 0.001$ ($p < 0.05$).

Conclusion: There is a significant difference between hemoglobin levels before and after EPO therapy.

Keywords: Anemia, Erythropoietin, ESRD, Hemoglobin

ABSTRAK

PERBEDAAN KADAR HEMOGLOBIN PADA PASIEN *END STAGE RENAL DISEASE* (ESRD) SEBELUM DAN SETELAH MENDAPAT TERAPI ERITROPOIETIN DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK BANDAR LAMPUNG

Oleh

NI MADE AYU LINGGAYANI PASEK

Latar Belakang: Anemia merupakan komplikasi yang umum terjadi pada pasien *Chronic Kidney Disease* (CKD), prevalensinya terus meningkat dari 8,4% pada stadium 1 hingga 53,4% pada stadium 5. Penyebab utama anemia pada CKD yaitu penurunan sintesis hormon eritropoietin oleh sel intersititial peritubular ginjal, selain itu juga disebabkan oleh keadaan inflamasi, pemendekan waktu hidup eritrosit, defisiensi besi, kehilangan darah pada saat dialisis, dan pengaruh uremia. Anemia pada CKD perlu tatalaksana khusus yaitu pemberian terapi eritropoietin (EPO). Pemberian EPO dinilai efektif dalam meningkatkan kadar hemoglobin dan memperbaiki kualitas hidup pasien.

Metode: Desain penelitian ini adalah analitik komparatif dengan pendekatan *cross sectional* terhadap 26 pasien *End Stage Renal Disease* (ESRD) yang menjalani hemodialisis. Data yang diambil berupa data primer yaitu darah pasien sebelum terapi EPO dan dua minggu setelah terapi EPO yang diberikan oleh dokter spesialis penyakit dalam di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung. Terdapat dua variabel penelitian yaitu pasien ESRD yang mendapat terapi EPO serta kadar hemoglobin sebelum dan setelah mendapat terapi EPO.

Hasil Penelitian: Rerata kadar hemoglobin pre terapi EPO yaitu 8,1 gr/dl dan rerata kadar hemoglobin post terapi EPO yaitu 8,7 gr/dl. Hasil uji T-berpasangan kadar hemoglobin pre dan post terapi EPO didapati nilai p yaitu 0,001 ($p < 0,05$).

Simpulan: Terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar hemoglobin sebelum dan setelah mendapat terapi EPO.

Kata Kunci: Anemia, Eritropoietin, ESRD, Hemoglobin.

Judul Skripsi : **PERBEDAAN KADAR HEMOGLOBIN
PADA PASIEN END STAGE RENAL
DISEASE (ESRD) SEBELUM DAN
SETELAH MENDAPAT TERAPI
ERITROPOIETIN DI RSUD DR. H.
ABDUL MOELOEK BANDAR
LAMPUNG**

Nama Mahasiswa : Ni Made Ayu Linggayani Pasek

Nomor Pokok Mahasiswa : 1418011149

Program Studi : Pendidikan Dokter

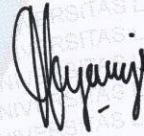
Fakultas : Kedokteran

MENYETUJUI

I. Komisi Pembimbing



**dr. Novita Carolia, S. Ked.,
M.Sc.**
NIP 198311102008012001



**dr. Putu Ristyning Ayu S., S. Ked.,
M.Kes., Sp.PK**

II. Dekan Fakultas Kedokteran

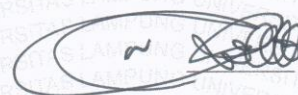


Dr. dr. Muhartono, S. Ked., M. Kes., Sp. PA
NIP. 197012082001121001

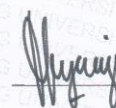
MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

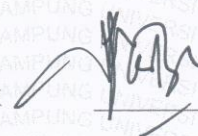
Ketua : dr. Novita Carolia, S. Ked., M.Sc.



Sekretaris : dr. Putu Ristyning Ayu S., S.Ked., M.Kes., Sp.PK



**Penguji
Bukan Pembimbing : dr. Agustyas Tjiptaningrum, S.Ked., Sp.PK**



2. Dekan Fakultas Kedokteran




Dr. dr. Muhartono, S.Ked., M.Kes., Sp.PA
NIP.197012082001121001

Tanggal lulus ujian skripsi: 23 Januari 2018

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya bahwa:

1. Skripsi dengan judul "**PERBEDAAN KADAR HEMOGLOBIN PADA PASIEN *END STAGE RENAL DISEASE* (ESRD) SEBELUM DAN SETELAH MENDAPAT TERAPI ERITROPOIETIN DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK BANDAR LAMPUNG**" adalah hasil karya saya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau yang disebut plagiarisme.
2. Hak intelektualitas atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas Pernyataan ini, apabila dikemudian hari ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, 23 Januari 2018



Pembuat Pernyataan

Ni Made Ayu Linggayani Pasek

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Bandar Lampung, 1 Agustus 1996, merupakan anak pertama dari tiga bersaudara, dari Ayahanda I Ketut Pasek dan Ibunda Ni Nyoman Ratna Dewi.

Pendidikan Taman Kanak-kanak diselesaikan di TK Fransiskus Bandar Lampung pada tahun 2002, Sekolah Dasar (SD) diselesaikan di SD Fransiskus 1 Bandar Lampung pada tahun 2008, Sekolah Menengah Pertama (SMP) diselesaikan di SMP Fransiskus 1 Bandar Lampung pada tahun 2011, dan Sekolah Menengah Atas (SMA) diselesaikan di SMA Negeri 2 Bandar Lampung pada tahun 2014. Tahun 2014, penulis terdaftar sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

Selama menjadi mahasiswa penulis pernah aktif pada organisasi Badan Eksekutif Mahasiswa sebagai anggota dan wakil kepala Biro Kesekretariatan, Informasi, dan Komunikasi (KIK) pada tahun 2015-2017 dan LUNAR sebagai anggota divisi pada tahun 2016.

For Papa & Mama

Because when I said
I wanted to touch the moon
You took my hand,
Held me close,
And teach me how to fly.

SANWACANA

Puji syukur Penulis ucapkan kepada Ida Sang Hyang Widhi Wasa, atas segala pertolongan dan kemudahan yang diberikan-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan s.

Skripsi ini berjudul “PERBEDAAN KADAR HEMOGLOBIN PADA PASIEN *END STAGE RENAL DISEASE* (ESRD) SEBELUM DAN SETELAH MENDAPAT TERAPI ERITROPOIETIN DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK BANDAR LAMPUNG” adalah salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana Kedokteran di Universitas Lampung.

Dalam kesempatan ini, penulis mengucapkan terimakasih kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Hasriadi Mat Akin, M.P., selaku Rektor Universitas Lampung;
2. Dr. dr. Muhartono, S.Ked., M.Kes, Sp.PA selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dan selaku Pembimbing Akademik atas waktu dan bimbingannya;
3. dr. Novita Carolia, S.Ked., M.Sc., selaku Pembimbing Satu yang telah bersedia meluangkan waktu, memberikan bimbingan, kritik, saran dan nasihat yang bermanfaat dalam penelitian skripsi ini;

4. dr. Putu Ristyning Ayu, S.Ked., M.Kes., Sp.PK., selaku Pembimbing Kedua yang telah bersedia meluangkan waktu, memberikan masukan, kritik, saran dan nasihat bermanfaat dalam penyelesaian skripsi ini;
5. dr. Agustyas Tjiptaningrum, S.Ked., Sp.PK., selaku Pembahas skripsi yang bersedia meluangkan waktu dan kesediannya untuk memberikan kritik, saran dan nasihat yang bermanfaat dalam proses penyelesaian skripsi ini;
6. Papa, Mama, Bagus, dan Darma yang selalu memberikan dukungan, doa, dan motivasi kepadaku sehingga dapat menyelesaikan skripsi ini.
7. Seluruh keluarga besar yang turut memberikan dukungan kepadaku untuk menyelesaikan pendidikan.
8. Responden yang bersedia mengikuti penelitian dengan kerjasama yang baik sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian ini.
9. Seluruh kepala dan staf Instalasi Hemodialisa dan Laboratorium Patologi Klinik RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.
10. Seluruh staf pengajar dan karyawan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas segala ilmu dan bimbingan yang kelak akan digunakan sebagai bekal dalam menjalankan tugas sebagai dokter;
11. Teman yang selalu mendukung dan menemani saya, Sutura; Angga, Eva, Gera, Gusti, Lala, Maharani, Sekar, Zafira Uswatun.

12. Teman yang selalu membantu baik dalam kehidupan sehari-hari maupun penelitian; Luh Dina, Dirga, Zulfikar MS, Cakra, Yuwandita, Komang Yuda, Dzulfiqar;
13. Biro KIK (William Bahagia, Bella Pratiwi, Vika Annisa, Agnes, Fitria, Isma, Otie, Tara, Mira, Mona) yang telah memberi dukungan untuk menyelesaikan penelitian ini;
14. Tim Tetua BEM Aksata (Adha, Sekar Mentari, Iffat, Eva, Monik, Bang Rian, Ayu Indah, Irvan, William Bahagia, Yosu, Ninis, Sarah Nabila, Nurul, Eva Narulita, Sumayyah, Afi, dan Helimawati) yang telah menemani hari-hari saya selama di BEM serta memberikan dukungan dan semangat untuk menyelesaikan penelitian ini;
15. Teman-teman Angkatan 2014 (CRAN14L) yang tidak bisa disebutkan satu persatu.
16. Last but not least, to the one who never was, thank you for giving me such a beautiful friendship and for teaching me to always be grateful.

Akhir kata, Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan.

Akan tetapi, semoga skripsi ini dapat bermanfaat dan berguna untuk pembaca.

Bandar Lampung, Januari 2018

Penulis

Ni Made Ayu Linggayani Pasek

DAFTAR ISI

Halaman

DAFTAR ISI	i
DAFTAR TABEL	i
DAFTAR GAMBAR	iv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	4
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.4. Manfaat Penelitian	5
1.4.1. Manfaat Teoritis	5
1.4.2. Manfaat Praktis	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1. Anatomi Ginjal	7
2.2. Fisiologi Ginjal	9
2.3. <i>Chronic Kidney Disease</i> (CKD)	10
2.3.1. Definisi	10
2.3.2. Etiologi dan Faktor Risiko	11
2.3.3. Klasifikasi	12
2.3.4. Patogenesis	13
2.3.5. Patofisiologi	14
2.3.6. Gejala Klinis.....	15
2.3.7. Diagnosis.....	16
2.3.8. Tatalaksana.....	19
2.4. Hemodialisis	20
2.4.1. Prinsip Hemodialisis	20
2.4.2. Indikasi Hemodialisis.....	22
2.4.3. Komplikasi Hemodialisis	23
2.5. Anemia pada <i>Chronic Kidney Disease</i>	25
2.5.1. Etiologi.....	25
2.5.2. Gejala Klinik	28
2.5.3. Diagnosis.....	28
2.5.4. Tatalaksana Anemia pada <i>Chronic Kidney Disease</i>	29
2.6. Hemoglobin	31

2.7.	Kerangka Pemikiran	34
2.7.1.	Kerangka Teori.....	34
2.7.2.	Kerangka Konsep.....	35
2.8.	Hipotesis	35
BAB III METODE PENELITIAN		36
3.1.	Desain Penelitian	36
3.2.	Waktu dan Tempat Penelitian.....	36
3.2.1.	Waktu Penelitian	36
3.2.2.	Tempat Penelitian.....	37
3.3.	Populasi dan Sampel.....	37
3.3.1.	Populasi	37
3.3.2.	Sampel.....	37
3.4.	Kriteria Penelitian	38
3.4.1.	Kriteria Inklusi	38
3.4.2.	Kriteria Eksklusi.....	39
3.5.	Identifikasi Variabel	39
3.6.	Alat, Bahan, dan Cara Penelitian.....	39
3.6.1.	Alat Penelitian.....	39
3.6.2.	Bahan Penelitian.....	40
3.6.3.	Cara Kerja Alat	40
3.6.4.	Cara Pengambilan Sampel	41
3.7.	Definisi Operasional	42
3.8.	Alur Penelitian	43
3.9.	Pengolahan dan Analisis Data	44
3.9.1.	Pengolahan Data.....	44
3.9.2.	Analisis Data	44
3.10.	Etika Penelitian.....	46
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN		47
4.1.	Gambaran Umum Penelitian.....	47
4.2.	Hasil Penelitian.....	48
4.2.1.	Uji Normalitas	48
4.2.2.	Analisis Univariat	48
4.2.3.	Analisis Bivariat	50
4.3.	Pembahasan	51
4.3.1.	Analisis Univariat.....	51
4.3.2.	Analisis Bivariat.....	54
4.4.	Keterbatasan Penelitian	60
BAB V SIMPULAN DAN SARAN.....		61
5.1.	Simpulan	61
5.2.	Saran	61
DAFTAR PUSTAKA		63
LAMPIRAN.....		69

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Klasifikasi CKD	12
Tabel 2. Rencana Tatalaksana CKD Sesuai dengan Derajatnya.....	19
Tabel 3. Definisi Operasional	42
Tabel 4. Uji Normalitas Data	48
Tabel 5. Distribusi Frekuensi Responden Berdasarkan Umur dan Jenis Kelamin	49
Tabel 6. Kadar Hemoglobin <i>Pre</i> dan <i>Post</i> Terapi EPO	50
Tabel 7. Hasil Uji T-berpasangan Kadar Hemoglobin <i>Pre</i> dan <i>Post</i> Terapi EPO	50

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Potongan Frontal Ginjal Dextra	8
Gambar 2. Pendekatan Diagnosis pada Pasien CKD	18
Gambar 3. Skema Hemodialisis	22
Gambar 4. Mekanisme Perkembangan Anemia pada CKD	28
Gambar 5. Kerangka Teori	34
Gambar 6. Kerangka Konsep	35
Gambar 7. Alur Penelitian	43

BAB I PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Chronic Kidney Disease (CKD) merupakan suatu keadaan penurunan fungsi ginjal yang ditandai dengan *Glomerular Filtration Rate* (GFR) < 60 mL/min/1,73 m², atau terdapat penanda kerusakan ginjal, atau keduanya, selama ≥ 3 bulan, bergantung pada penyebab yang mendasari. Saat GFR < 15 mL/min/1,73 m², seseorang telah mengalami keadaan yang dikenal sebagai *End Stage Renal Disease* (ESRD), dimana ginjal sudah tidak dapat mempertahankan fungsinya (Webster *et al.*, 2016).

Prevalensi CKD di Amerika meningkat dari 12% hingga 14% antara tahun 1988 hingga 1994 dan 1999 hingga 2004, dan menurun menjadi 13,6% pada tahun 2007 hingga 2012. Sedangkan pada populasi usia ≥ 65 tahun terus meningkat seiring waktu, dan memuncak hingga 10,7% dalam 2013 (United States Renal Data System, 2015). Prevalensi CKD di Indonesia pada tahun 2013 sebesar 0,2% dan di Lampung sebesar 0,3% (Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, 2013).

Chronic Kidney Disease (CKD) diasosiasikan dengan morbiditas dan mortalitas yang signifikan, dan pasien dihadapkan dengan banyak masalah kesehatan terkait dengan CKD. Salah satu komplikasi yang paling umum terjadi pada CKD adalah anemia yang didefinisikan oleh WHO sebagai konsentrasi Hb < 13,0 g/dL pada pria dewasa dan < 12,0 g/dL pada wanita. Salah satu penyebab utama terjadinya anemia pada CKD yaitu penurunan sintesis eritropoietin (EPO), penyebab lain yaitu inflamasi akut dan kronik, waktu hidup eritrosit yang memendek, defisiensi besi, kehilangan darah saat proses dialisis, dan pengaruh uremia (Lankhorst dan Wish, 2010).

Prevalensi anemia pada pasien CKD terus meningkat dari 8,4% pada stadium 1 hingga 53,4% pada stadium 5 (Stauffer dan Fan, 2014). Jika kadar Hb kurang dari 10 g/dL digunakan sebagai nilai minimal, prevalensi anemia pada pasien dialisis adalah 96,2% dan 30,8% pada pradialisis. Menurut *United States Renal Data System*, di Amerika pada 2010 angka kejadian anemia pada CKD stadium 1-4 adalah 51,8% (United States Renal Data System, 2015).

Tatalaksana anemia pada CKD selain transfusi darah, dapat dilakukan dengan pemberian eritropoietin (EPO). Sejak diperkenalkannya EPO atau *erythropoiesis stimulating agent* (ESA), penggunaan EPO terbukti efektif dalam mengoreksi anemia dan menurunkan kebutuhan akan transfusi darah reguler pada pasien CKD yang menderita anemia yang dapat menyebabkan infeksi terkait transfusi darah, seperti hepatitis B, hepatitis

C, dan HIV (*Human Immunodeficiency Virus*), serta menyebabkan kelebihan besi. Transfusi teratur pada pasien dialisis juga dapat menyebabkan berkembangnya allo-antibodi yang dapat menimbulkan sensitisasi pasien kepada antigen donor ginjal sehingga terjadi komplikasi saat dilakukan transplantasi ginjal (Bargman dan Skorecki, 2012).

Berdasarkan penelitian kohort prospektif terhadap 25 pasien hemodialisis yang dilakukan oleh Elmi *et al.*, terapi eritropoietin terbukti memiliki efek yang signifikan dalam meningkatkan kadar Hb, dimana *mean* kadar Hb sebelum terapi yaitu 9,34 g/dL dan *mean* kadar Hb 1 bulan setelah mendapat EPO yaitu 10,35 g/dL (Salad Elmi *et al.*, 2014). Sejalan dengan penelitian yang dilakukan dengan *Elmi et al., systematic review* yang dilakukan oleh Johansen *et al.* terhadap 15 artikel menunjukkan bahwa terapi ESA yang diberikan mampu mempertahankan kadar Hb ≥ 10 g/dL (Johansen *et al.*, 2012).

Meningkatnya kasus penderita CKD, sebanding dengan peningkatan pasien yang menjalani hemodialisis reguler yang berarti semakin meningkatnya pemberian terapi EPO. Inisiasi terapi EPO, menurut *Kidney Disease Improving Global Outcome* (KDIGO) pada tahun 2012, dilakukan saat konsentrasi Hb $< 10,0$ g/dL dan tidak digunakan untuk terapi pemeliharaan saat konsentrasi Hb diatas 11,5 g/dL pada pasien dewasa. Berdasarkan rekomendasi KDIGO tahun 2012, terapi EPO tidak disarankan untuk meningkatkan konsentrasi hemoglobin > 13 g/dL

(KDIGO, 2013). Target Hb > 13 g/dL, berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Singh *et al.* dan Palmet *et al.*, diasosiasikan dengan meningkatnya risiko kematian, infark miokard, stroke, hipertensi, gagal jantung kongestif, infark serebral, dan trombosis vaskular dibanding dengan target Hb yang lebih rendah (Mimura, *et al.*, 2015)

Dalam usaha untuk mempertahankan kualitas hidup penderita CKD, perlu dilakukan evaluasi berkala terhadap kondisi pasien. Evaluasi ini dilakukan untuk mengetahui efektivitas terapi dan respon pasien terhadap terapi EPO serta menentukan perlunya terapi pemeliharaan lanjutan (KDIGO, 2013).

Berdasarkan uraian di atas, peneliti tertarik untuk mengetahui kadar hemoglobin pada pasien ESRD di Instalasi Hemodialisis RSUD Dr. H. Abdul Moeloek *pre* dan *post* terapi EPO.

1.2. Rumusan Masalah

1.2.1. Apakah terdapat perbedaan rerata kadar hemoglobin pasien ESRD *pre* dan *post* terapi eritropoietin?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan kadar hemoglobin pada pasien ESRD *pre* dan *post* terapi EPO.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui rerata kadar hemoglobin pada pasien ESRD sebelum mendapat terapi EPO.
2. Mengetahui rerata kadar hemoglobin pada pasien ESRD setelah mendapat terapi EPO.

1.4. Manfaat Penelitian

Adapun manfaat yang didapat dari penelitian ini adalah:

1.4.1. Manfaat Teoritis

Untuk mengembangkan ilmu pengetahuan serta menambah wawasan terkait perbedaan kadar hemoglobin pada pasien ESRD *pre* dan *post* terapi EPO.

1.4.2. Manfaat Praktis

1. Bagi Peneliti

Menambah pengetahuan, wawasan, dan informasi tentang perbedaan kadar hemoglobin pada pasien ESRD *pre* dan *post* terapi EPO.

2. Bagi Peneliti Lain

Sebagai sumber referensi bagi peneliti lain dalam melakukan penelitian selanjutnya terkait perbedaan kadar hemoglobin pada pasien ESRD *pre* dan *post* terapi EPO.

3. Bagi masyarakat

Memberikan pengetahuan bagi masyarakat mengenai efektivitas terapi EPO dalam mengatasi anemia pada CKD.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Anatomi Ginjal

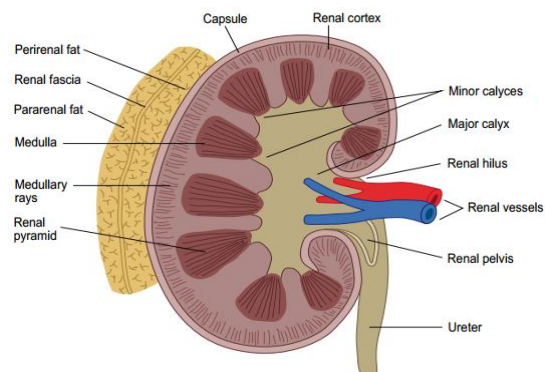
Ginjal merupakan organ penting pada manusia yang terletak retroperitoneal pada dinding abdomen, setinggi vertebra T12-L3 masing-masing di sisi kanan dan kiri *columna vertebralis*. Secara umum ginjal kanan terletak lebih rendah dibandingkan dengan ginjal kiri karena adanya lobus hepar dextra (Moore dan Agur, 2013).

Pada tepi medial ginjal yang cekung, terdapat hilum yang merupakan celah vertikal tempat arteri renalis masuk, serta tempat vena renalis dan pelvis renalis keluar. Vena renalis terletak ventral dari arteri renalis, dimana letak arteri renalis berada ventral dari pelvis renalis. Hilum membuka jalan menuju ruang pada ginjal yaitu sinus renalis yang di dalamnya terdapat kaliks renalis, pelvis renalis, pembuluh darah, saraf, dan jaringan lemak (Moore dan Agur, 2013).

Ginjal memiliki dua regio besar: pada bagian superfisial, area yang berwarna merah muda dikenal sebagai korteks, sedangkan area dalam yang

berwarna merah tua kecokelatan dikenal sebagai medula. Pada medula terdapat *pyramis renalis* yang berbentuk kerucut dengan bagian dasar yang lebar menghadap korteks, dan bagian apeks dikenal sebagai *papilla renalis* menghadap hilum. Korteks renalis meluas dari kapsula renalis ke bagian dasar *pyramis renalis* serta ruang-ruang diantaranya. Korteks renalis terbagi menjadi *cortical zone* di bagian luar dan *juxtamedullary zone* di bagian dalam. Bagian dari korteks renalis yang meluas diantara *pyramis renalis* dikenal sebagai *columna renalis* (Tortora dan Derrickson, 2011).

Korteks renalis dan *pyramis renalis* dikenal sebagai parenkim atau bagian fungsional dari ginjal. Dalam parenkim terdapat unit fungsional ginjal yang dikenal sebagai nefron. Filtrat yang dibentuk oleh nefron mengalir menuju duktus papilaris, dari duktus papilaris menuju kaliks minor dan mayor. Setelah melewati kaliks mayor, urin akan menuju pelvis renalis dan kemudian keluar melewati ureter menuju vesica urinaria (Tortora dan Derrickson, 2011).



Gambar 1. Potongan Frontal Ginjal Dextra
(Velho dan Velho, 2013)

2.2. Fisiologi Ginjal

Salah satu fungsi ginjal yang utama yaitu sebagai alat ekskresi sisa metabolisme, zat kimia yang tidak berguna untuk tubuh serta metabolit hormon. Selain itu ginjal juga berperan dalam menjaga keseimbangan cairan dan elektrolit dalam tubuh (Guyton dan Hall, 2015).

Ginjal memiliki peran penting dalam regulasi tekanan arteri yaitu dengan cara mengekskresi sejumlah sodium dan air. Organ ini juga berkontribusi dalam pengaturan tekanan arteri jangka pendek dengan mensekresi hormon dan substansi vasoaktif (renin) yang berperan dalam pembentukan produk vasoaktif (angiotensin II). Tidak hanya itu, dalam pengaturan keseimbangan asam basa, bersama dengan paru-paru dan larutan penyangga tubuh, melalui ekskresi asam dan regulasi penyimpanan larutan penyangga (Guyton dan Hall, 2015).

Dalam mencapai fungsinya tersebut, ginjal memproduksi urin, melalui tiga proses dasar. Tahap pertama, dikenal sebagai filtrasi glomerular; air, dan sebagian besar larutan pada plasma darah melewati dinding kapiler glomerular, dimana filtrat glomerular selanjutnya masuk ke tubulus renalis. Tahap kedua yaitu reabsorpsi tubular, pada tahap ini terjadi proses reabsorpsi filtrat glomerular yang melewati tubulus renalis dan duktus kolektivus, sel-sel tubulus mereabsorpsi sekitar 99% air dan cairan yang masih berguna untuk tubuh. Cairan yang direabsorpsi kembali lagi ke sirkulasi melalui kapiler peritubular dan *vasa recta*. Proses terakhir dikenal

sebagai sekresi tubular, dimana saat cairan mengalir melalui tubulus renalis dan duktus kolektivus, sel-sel tubulus dan duktus mensekresikan material lain seperti sisa-sisa metabolisme, obat, dan ion berlebih ke dalam cairan (Tortora dan Derrickson, 2011).

Fibroblast peritubular pada korteks ginjal merupakan tempat utama diproduksinya eritropoietin (Jelkman, 2011). Eritropoietin merupakan hormon yang menstimulasi produksi sel darah merah oleh sel stem hematopoiesis pada sumsum tulang. Stimulus untuk eritropoietin salah satunya yaitu hipoksia (Guyton dan Hall, 2015).

Ginjal memproduksi bentuk aktif dari vitamin D, 1,25-*dihydroxyvitamin* D3 (*calcitriol*). *Calcitriol* berperan dalam penyimpanan kalsium pada tulang dan reabsorpsi kalsium pada traktus gastrointestinal. Peran penting lain dari ginjal yaitu dalam sintesis glukosa dari asam amino dan prekursor lain selama puasa, yang dikenal sebagai proses glukoneogenesis (Guyton dan Hall, 2015).

2.3. *Chronic Kidney Disease (CKD)*

2.3.1. Definisi

Chronic kidney disease (CKD) adalah keadaan penurunan fungsi ginjal yang ditunjukkan dengan penurunan GFR kurang dari 60 mL/min/1,73m² dan penanda kerusakan ginjal, atau salah satunya, berdasarkan penyebab yang mendasarinya (Webster *et al.*, 2016).

Suatu keadaan dapat dikatakan sebagai CKD apabila memenuhi kriteria berikut :

1. Kerusakan ginjal selama ≥ 3 bulan, yang didefinisikan dengan kelainan struktural atau fungsional pada ginjal, dengan atau tanpa penurunan GFR, yang bermanifestasi melalui:
 - a. Kelainan patologis; atau
 - b. Abnormalitas pada komposisi darah atau urin, atau abnormalitas pada tes pencitraan.
2. GFR < 60 mL/menit/1,73 m² selama ≥ 3 bulan, dengan atau tanpa kerusakan ginjal (Suwitra, 2014).

2.3.2. Etiologi dan Faktor Risiko

Salah satu upaya penting dalam mencegah terjadinya CKD yaitu mengidentifikasi faktor-faktor yang meningkatkan risiko terhadap CKD. Faktor risiko pada CKD antara lain hipertensi, diabetes melitus, penyakit autoimun, usia lanjut, terdapat riwayat keluarga dengan penyakit ginjal, riwayat gagal ginjal akut, adanya proteinuria, sedimen urin yang abnormal, dan kelainan struktur pada traktus urinarius (Bargman dan Skorecki, 2012).

Menurut Perhimpunan Nefrologi Indonesia (Pernefri) tahun 2011, etiologi CKD terbanyak adalah penyakit ginjal hipertensi dengan insiden sebanyak 34% (PERNEFRI, 2011). Selain penyakit ginjal hipertensi, penyebab CKD yang lain adalah diabetes melitus,

glomerulonefritis, nefritis interstitialis, kista dan penyakit bawaan lain, penyakit sistemik (misal, SLE dan vaskulitis), serta neoplasma (Suwitra, 2014).

2.3.3. Klasifikasi

Penyakit ginjal kronik diklasifikasikan berdasarkan *glomerular filtration rate* (GFR) dengan ada atau tidaknya kerusakan ginjal, yang dihitung dengan menggunakan rumus *Cockcroft-Gault* sebagai berikut:

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

*) pada perempuan dikalikan 0,85

Tabel 1. Klasifikasi CKD

Stadium	Deskripsi	GFR (mL/menit/1,73m ²)
1	Fungsi ginjal normal, tetapi temuan urin, abnormalitas struktur atau ciri genetik menunjukkan adanya penyakit ginjal	≥90
2	Penurunan ringan fungsi ginjal, dan temuan lain (seperti pada stadium 1)	60-89
3a	Penurunan sedang fungsi ginjal	45-59
3b	Penurunan sedang fungsi ginjal	30-44
4	Penurunan berat fungsi ginjal	15-29
5	Gagal ginjal	<15

(KDIGO, 2013)

2.3.4. Patogenesis

Patogenesis dari CKD meliputi 2 mekanisme: (1) Mekanisme kerusakan yang pada awalnya tergantung pada penyakit yang mendasarinya, (2) Mekanisme progresif yang meliputi hiperfiltrasi dan hipertrofi nefron yang masih tersisa sebagai upaya adaptasi. Mekanisme ini diperantarai oleh molekul vasoaktif, sitokin, dan *growth factors*. Proses adaptasi berupa hipertrofi dan hiperfiltrasi ini menyebabkan peningkatan tekanan kapiler dan aliran darah glomerulus, yang kemudian diikuti dengan maladaptasi berupa sklerosis nefron yang masih tersisa. Terjadinya hiperfiltrasi, sklerosis, dan progresivitas kerusakan pada ginjal disebabkan juga oleh peningkatan aktivitas aksis renin-angiotensin-aldosteron intrarenal yang sebagian diperantarai oleh *transforming growth factor β* (TGF- β) (Suwitra, 2014).

Pada stadium awal penyakit ginjal kronik, terjadi penurunan daya cadang ginjal (*renal reserve*), namun GFR masih normal atau dapat meningkat. Namun, secara perlahan terjadi penurunan fungsi nefron, ditandai dengan meningkatnya kadar kreatinin serum dan urea. Pasien umumnya baru mulai merasakan keluhan saat GFR 30%, keluhan tersebut dapat berupa nokturia, badan lemah, mual, nafsu makan kurang, dan penurunan berat badan. Pada GFR dibawah 15%, keadaan dimana pasien mengidap *end stage renal disease*, akan terjadi komplikasi yang menyebabkan pasien

dianjurkan untuk menjalani *renal replacement therapy* antara lain dialisis atau transplantasi ginjal (Suwitra, 2014).

2.3.5. Patofisiologi

Pasien dengan CKD stadium 1-3 (GFR > 30 mL/menit) umumnya asimtomatik, serta ketidakseimbangan elektrolit atau kelainan endokrin dan metabolisme belum menimbulkan gejala klinis. Gangguan yang terjadi umumnya bermanifestasi pada CKD stadium 4-5 (GFR < 30 mL/menit/1,73m²) (Suwitra, 2014).

Kegagalan ekskresi air dan sodium menyebabkan peningkatan volume ekstraselular dan volume total tubuh berlebih yang bermanifestasi secara klinis saat GFR menurun hingga < 10-15 mL/menit/1,73m². Bersamaan dengan fungsi ginjal yang semakin menurun, edema perifer mulai muncul. Pada GFR yang lebih tinggi, *intake* sodium dan air yang berlebih dapat menimbulkan gambaran yang serupa bila kadar sodium dan air yang dicerna melebihi potensi kompensatorik ekskresi yang memungkinkan (Kalra dan Aggarwal, 2012).

Anemia yang terjadi pada sebagian besar pasien CKD, disebabkan oleh kerusakan pada struktur pada ginjal sehingga terjadi penurunan sintesis eritropoietin yaitu hormon yang berperan dalam stimulasi eritropoiesis (Levey dan Coresh, 2012).

Pada CKD, terjadi penurunan fungsi ginjal dalam mengekskresikan fosfat sehingga terjadi peningkatan kadar fosfat dalam sirkulasi. Fosfat kemudian menstimulasi peningkatan sintesis hormon paratiroid dan pertumbuhan massa kelenjar paratiroid. Selanjutnya penurunan produksi *calcitriol* akibat kerusakan ginjal juga menstimulasi sintesis hormon paratiroid, sehingga terjadi hiperparatiroidisme. Hiperparatiroidisme menstimulasi penyerapan tulang sehingga menyebabkan kalsifikasi ekstraoseous (Bargman dan Skorecki, 2012).

2.3.6. Gejala Klinis

Gejala klinik menjadi lebih sering muncul seiring dengan penurunan GFR, namun gejala umumnya nonspesifik walaupun penderita telah mencapai stadium 4 CKD. Terdapat keluhan menurunnya kemampuan beraktivitas, lemah, atau anoreksia. Jika gejala ini muncul harus dilakukan pemeriksaan kreatinin serum dan kadar BUN, serta pemeriksaan urin untuk menentukan adanya albuminuria. Dengan meningkatnya progresivitas CKD, terdapat gejala anemia, asidosis metabolik, hiperkalemia, hiperfosfatemia, hipokalsemia, dan hipoalbuminemia (Mitch, 2016).

Sindrom uremia yang terdapat pada pasien CKD terdiri atas gejala lemah, letargi, anoreksia, mual muntah, perdarahan saluran cerna, ulkus peptikum, nokturia, hipertensi, kelebihan volume cairan,

neuropati perifer, pruritus, *uremic frost*, perikarditis, kaku otot, kejang, hingga koma (Bargman dan Skorecki, 2012; Suwitra, 2014).

Sindrom spesifik dapat diasosiasikan dengan proteinuria dan CKD, seperti kehilangan albumin > 3 g/hari serta edema dan hiperkolesterolemia menunjukkan gejala sindrom nefrotik, yang menyebabkan hilangnya protein pengikat vitamin D sehingga menimbulkan osteodistrofi renal. Proteinuria lanjut juga dapat diasosiasikan dengan penurunan faktor pembekuan IX, XI, dan XII, menimbulkan defek koagulasi (Mitch, 2016).

2.3.7. Diagnosis

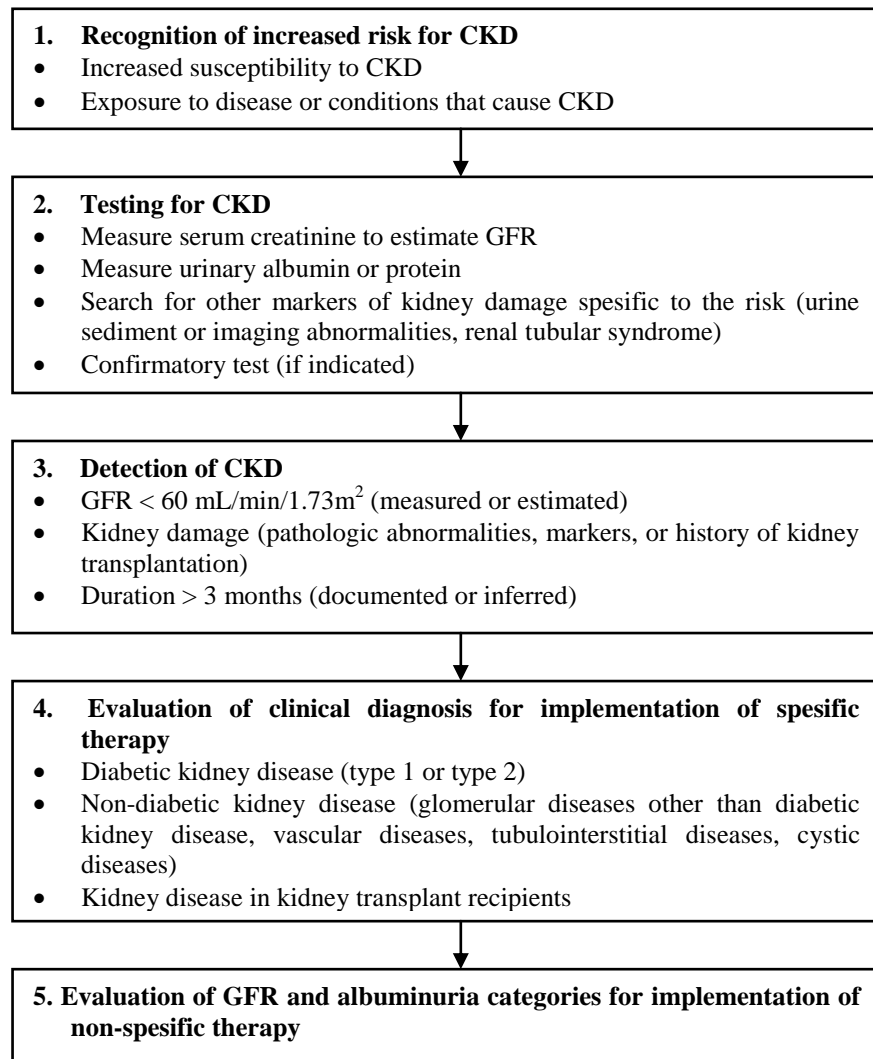
Pendekatan diagnosis pada pasien CKD diawali dengan anamnesis riwayat keluarga terutama adanya riwayat penyakit diabetes melitus, hipertensi, penyakit ginjal polikistik, penyakit glomerulonefritis, obesitas, hiperlipidemia, penyakit vaskular. Gejala berkemih harus diidentifikasi termasuk poliuria, nokturia, hesistansi, frekuensi, serta riwayat infeksi traktus urinarius, nyeri pada bagian punggung, *flank*, abdomen, atau pelvis. Riwayat obat-obatan yang dikonsumsi juga penting untuk diketahui apakah terdapat kandungan toksik yang berperan pada perkembangan CKD (Emmett, *et al.*, 2012).

Umumnya pada pasien yang menderita diabetes dan hipertensi, terdapat gejala komplikasi oftalmikus (Emmett, *et al.*, 2012). Selain itu sindrom uremia yang merupakan komplikasi dari CKD bermanifestasi dengan lemah, letargi, anoreksia, mual muntah, nokturia, *volume overload*, neuropati perifer, pruritus, *uremic frost*, perikarditis, kejang, hingga koma. Gejala komplikasi termasuk hipertensi, anemia, osteodistrofi renal, payah jantung, asidosis metabolik, dan gangguan keseimbangan elektrolit (Suwitra, 2014).

Pemeriksaan laboratorium yaitu (1) Urinalisis yang ditandai hematuria, proteinuria, adanya silinder, leukosuria, isostenuria, (2) Pemeriksaan fungsi ginjal yang didapati penurunan berupa peningkatan kadar ureum, kreatinin serum, serta GFR yang diukur melalui rumus *Cockcroft Gault*, (3) Pemeriksaan darah yang meliputi *complete blood count*, konsentrasi BUN dan kreatinin, elektrolit, kadar kalsium dan fosfat, fungsi hepar, dan kadar lipid. Nilai laju endap darah dan *c-reactive protein* memberikan informasi mengenai keadaan inflamasi pasien. Selain itu status besi, kadar vitamin B₁₂ dan folat, serta HbA1c juga dilakukan pemeriksaan untuk mengetahui keadaan pasien yang mendasari penyakit CKD (Emmett, *et al.*, 2012; Suwitra, 2014).

Pemeriksaan pencitraan pada ginjal termasuk ultrasonografi renal yang dapat menunjukkan ukuran ginjal, lebar kortikal, dan

ekogenisitas, ada atau tidaknya trauma dan hidronefrosis, serta adanya massa atau batu ginjal. Pencitraan *renal doppler ultrasound*, digunakan untuk mengetahui keadaan aliran renovaskular (Cohen dan Valeri, 2012).



Gambar 2. Pendekatan Diagnosis pada Pasien CKD
(Upadhyay, *et al.*, 2016)

2.3.8. Tatalaksana

Tatalaksana pada CKD umumnya spesifik terhadap penyakit yang mendasarinya. Tatalaksana spesifik termasuk kontrol tekanan darah < 130/80 mmHg berdasarkan rekomendasi *Seventh Joint National Committee for Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*, kontrol gula darah secara optimal pada diabetes melitus, agen imunomodulator pada glomerulonefritis, dan terapi spesifik untuk menurunkan sitogenesis pada penyakit ginjal polikistik. Waktu optimal untuk terapi nonspesifik dan spesifik umumnya sebelum terjadi penurunan GFR dan sebelum ditegakkan diagnosis CKD (Koshla, *et al.*, 2010; Suwitra, 2014).

Tabel 2. Rencana Tatalaksana CKD Sesuai dengan Derajatnya

Derajat	Deskripsi	GFR (ml/min/1,73m ²)	Action Plan
1	Kerusakan ginjal dengan GFR normal atau menurun.	≥ 90	Diagnosis dan terapi, tatalaksana terhadap kondisi komorbid, memperlambat progresi, penurunan risiko CKD.
2	Kerusakan ginjal dengan penurunan GFR ringan	60-89	Menghambat perburukan fungsi ginjal
3	Penurunan GFR moderat	30-59	Evaluasi dan terapi komplikasi
4	Penurunan GFR buruk	15-29	Persiapan untuk <i>Renal Replacement Therapy</i> (RRT)
5	Gagal ginjal	<15 (atau dialisis)	RRT

(Suwitra, 2014)

2.4. Hemodialisis

Chronic Kidney Disease (CKD) cenderung berkembang pada penurunan nefron, hipertensi kapiler glomerular, dan hiperfiltrasi glomerular, baik disebabkan oleh kerusakan glomerular primer, kerusakan tubulointerstitial, atau vaskular. Pasien CKD yang berada pada stadium ESRD membutuhkan terapi pengganti ginjal. Berbagai jenis terapi pengganti ginjal antara lain hemodialisis, dialisis peritoneal, dan transplantasi ginjal (Cohen dan Valeri, 2012).

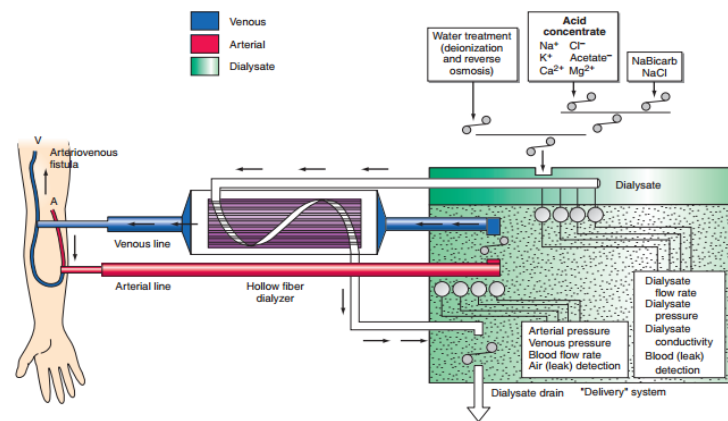
2.4.1. Prinsip Hemodialisis

Hemodialisis merupakan proses pengubahan komponen solut darah oleh cairan dialisat melalui membran dialisis (membran semipermeabel). Proses ini merupakan gabungan dari proses difusi yang merupakan pergerakan zat terlarut melalui membran semipermeabel berdasarkan perbedaan konsentrasi zat atau molekul dan proses ultrafiltrasi yang merupakan aliran konveksi (air dan zat terlarut) akibat perbedaan tekanan osmotik maupun hidrostatis (Suhardjono, 2014).

Laju difusi terbesar terjadi pada perbedaan konsentrasi molekul terbesar. Ini merupakan mekanisme dalam mengeluarkan molekul kecil seperti kreatinin, urea, elektrolit, dan berguna dalam penambahan serum bikarbonat. Laju difusi sebanding dengan suhu larutan dan berbanding terbalik dengan viskositas dan ukuran

molekul yang dibuang. Melalui peningkatan aliran darah yang melewati dialiser, akan terjadi peningkatan klirens dari zat terlarut dengan berat molekul rendah seperti urea, kreatinin, dan elektrolit dengan tetap mempertahankan gradien konsentrasi yang tinggi. Pada proses ini hanya zat yang tidak terikat dengan protein yang bisa terdialisis atau melewati membran (Suhardjono, 2014).

Proses ultrafiltrasi yang timbul merupakan akibat dari perbedaan tekanan positif pada kompartemen darah dengan tekanan negatif yang terbentuk dalam kompartemen dialisat yang dihasilkan oleh pompa dialisat atau *transmembrane pressure* (TMP). Besarnya ultrafiltrasi bergantung pada gradien tekanan tiap satuan waktu. Kemampuan permeabilitas membran dapat diukur dengan koefisien ultrafiltrasi dengan satuan mL/mmHg/jam dengan kisaran antara 2-50 mL/mmHg/jam (Suhardjono, 2014). Membran dialisis yang sintetik tidak hanya mempunyai kemampuan difusi dan filtrasi, namun juga mempunyai kemampuan untuk mengadsorpsi protein, seperti sitokin dan interleukin, sehingga dapat mengurangi protein-protein yang terlibat dalam proses inflamasi (Suhardjono, 2014).



**Gambar 3. Skema Hemodialisis
(Liu dan Chertow, 2012)**

2.4.2. Indikasi Hemodialisis

Renal replacement therapy (RRT) harus diinisiasi saat terjadi kelainan pada cairan dan elektrolit, terutama hiperkalemia dan asidosis, yang tidak dapat dikontrol secara adekuat dengan obat-obatan atau diet. RRT umumnya dibutuhkan saat *estimated glomerular filtration rate* (eGFR) berada dibawah 10 mL/menit (Cohen dan Valeri, 2012).

Berdasarkan Suhardjono, 2014, hemodialisis pada pasien *end stage renal disease* diinisiasi apabila terdapat:

1. Cairan ekstraseluler berlebih yang sulit dikendalikan dan/atau hipertensi,
2. Hiperkalemia yang tidak dapat dikontrol melalui restriksi diet dan terapi farmakologis,
3. Asidosis metabolik yang tidak dapat dikendalikan dengan pemberian terapi bikarbonat,

4. Hiperfosfatemia yang refrakter terhadap restriksi diet dan terapi pengikat fosfat,
5. Anemia yang tidak merespons dengan terapi eritropoietin dan besi,
6. Terdapat penurunan kualitas hidup atau kapasitas fungsional tanpa penyebab yang jelas,
7. Adanya gejala malnutrisi atau penurunan berat badan, terutama bila disertai mual, muntah, atau adanya bukti lain gastroduodenitis,
8. Indikasi segera untuk dilakukan hemodialisis yaitu adanya gangguan neurologis (seperti neuropati, ensefalopati, gangguan psikiatri), pleuritis atau perikarditis yang tidak disebabkan oleh penyebab lain, serta diatesis hemoragik dengan pemanjangan waktu perdarahan.

2.4.3. Komplikasi Hemodialisis

Hipotensi merupakan komplikasi akut paling umum pada hemodialisis, terutama pada pasien yang menderita diabetes melitus. Beberapa faktor yang menyebabkan meningkatnya risiko hipotensi termasuk ultrafiltrasi berlebihan dengan kompensasi pengisian vaskular yang tidak adekuat, terganggunya respon otonom atau vasoaktif, pergantian osmolar, penggunaan agen antihipertensi yang berlebihan, dan penurunan *cardiac reserve*. Tatalaksana hipotensi selama dialisis terdiri atas penghentian

ultrafiltrasi, pemberian 100-250 mL salin isotonik atau 10 mL salin hipertonic tersaturasi 23%, atau pemberian albumin rendah garam (Liu dan Chertow, 2012).

Komplikasi umum lainnya yang terjadi yaitu kaku otot. Etiologi kaku otot yang diasosiasikan dengan dialisis hingga saat ini masih belum jelas. Namun diduga terdapat faktor pencetus yaitu perubahan pada perfusi otot karena pengambilan cairan yang melebihi berat kering dan penggunaan dialisat rendah sodium. Strategi pencegahan kaku otot antara lain penurunan pengambilan cairan saat dialisis, *ultrafiltration profiling*, dan penggunaan dialisat dengan konsentrasi sodium yang lebih tinggi (Liu dan Chertow, 2012).

Reaksi anafilaktoid terhadap dialiser, terutama saat penggunaan pertama kali merupakan komplikasi lain yang dapat terjadi saat hemodialisis. Reaksi dialiser terbagi menjadi dua tipe, tipe A dan tipe B. Tipe A merupakan reaksi hipersensitivitas yang dimediasi oleh IgE terhadap *ethylene oxide* yang digunakan saat sterilisasi dialiser baru. Reaksi tipe B terdiri atas gejala kompleks nyeri punggung dan dada yang nonspesifik yang diakibatkan oleh aktivasi komplemen dan pelepasan sitokin. Gejala muncul umumnya beberapa menit saat dimulainya dialisis dan menghilang

seiring dengan perawatan dialisis yang berkelanjutan (Liu dan Chertow, 2012)

Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab utama kematian pada pasien ESRD. Mortalitas dan angka kejadian penyakit kardiovaskular lebih tinggi pada pasien dialisis dibandingkan pada pasien transplantasi ginjal (Liu dan Chertow, 2012). Pada pasien dengan uremia, beberapa mediator yang berhubungan dengan perubahan metabolit yang disebabkan oleh penurunan fungsi ginjal memiliki peran dalam meningkatnya risiko dengan menyebabkan perubahan fungsional dan struktural pada jantung dan pembuluh darah. Mediator ini termasuk meningkatnya inflamasi, aktivitas saraf simpatis yang meningkat, stres oksidatif, gangguan keseimbangan mineral, dan disfungsi endotel (Himmelfarb *et al.*, 2010).

2.5. Anemia pada *Chronic Kidney Disease*

2.5.1. Etiologi

Anemia merupakan komplikasi umum yang terjadi pada penderita CKD. Dengan menggunakan definisi dari WHO, anemia merupakan keadaan dimana konsentrasi Hb dibawah 13,0 g/dL pada pria dewasa dan wanita *post* menopause, serta kadar Hb dibawah 12,0 g/dL pada wanita *pre* menopause (Brunelli dan Berns, 2010). Menurut *National Institute of Health*, anemia

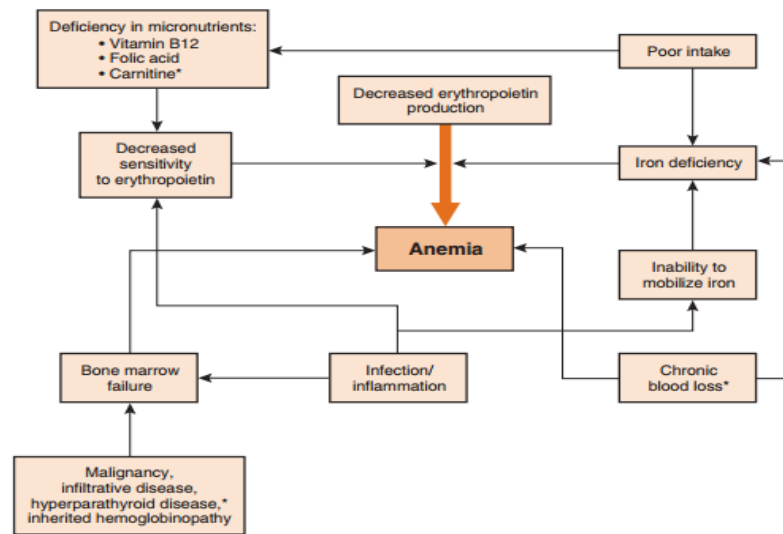
diklasifikasikan menjadi 4 tingkatan (1) *Grade* 1 dengan kadar Hb \geq *lower limit of normal*-10 g/dL, (2) *Grade* 2 dengan kadar Hb < 10-8 g/dL, (3) *Grade* 3 dengan kadar Hb < 8-6,5 g/dL, (4) *Grade* 4 dengan kadar Hb <6,5 g/dL (National Institute of Health, 2009). Peningkatan prevalensi anemia sebanding dengan penurunan klirens kreatinin terutama saat turun hingga \leq 70 mL/menit pada pria dan \leq 50 mL/menit pada wanita (Macdougall, 2011).

Anemia pada CKD memiliki karakteristik gambaran normositik normokrom. Etiologi utama anemia pada CKD adalah penurunan produksi eritropoietin oleh sel intersitial peritubular ginjal yang mengalami kerusakan. Eritropoietin terdapat pada sirkulasi dengan konsentrasi rendah (0,01–0,03 unit/mL) pada keadaan basal, namun konsentrasinya meningkat hingga 100 kali lipat dalam responnya terhadap hipoksia dan anemia, dalam suatu proses yang diregulasi oleh *hypoxia-inducible factor-1* (HIF-1) (Brunelli dan Berns, 2010).

Penyebab lain anemia pada CKD yaitu peningkatan inhibitor eritropoiesis yang diinduksi oleh toksin uremik pada sirkulasi, masa hidup eritrosit yang memendek, defisiensi nutrisi seperti folat dan vitamin B₁₂ juga berperan dalam perkembangan anemia dalam CKD (Babitt dan Lin, 2012). Faktor lain penyebab anemia pada CKD yaitu kondisi inflamasi akut dan kronik (Lankhorst dan Wish,

2010). Peningkatan produksi sitokin, seperti IL-1, IL-6, TNF-alfa, dan interferon-gamma yang menghambat pelepasan besi dari sumber cadangan besi, menurunkan produksi EPO endogen, dan menahan eritropoiesis. Inflamasi meningkatkan ambilan besi pada sel di sistem retikuloendotelial dan menyebabkan penurunan eritropoiesis. Selain itu, hepsidin yang meningkat 100 kali lipat kadarnya dalam serum saat inflamasi, juga memiliki peran dalam terjadinya anemia pada CKD. Pada pemeriksaan laboratorium, keadaan ini ditandai dengan peningkatan serum transferin, dan penurunan kadar transferin serta saturasi transferin (Zadrazil dan Horak, 2015).

Penurunan masa hidup sel darah merah pada pasien CKD disebabkan oleh hemolisis kronik, yang merupakan hasil dari akumulasi toksin uremik pada darah. Toksin uremik yang berperan pada patofisiologi anemia pada CKD yaitu poliamin yang mengurangi aktivitas proliferasi sel eritroid pada sumsum tulang (Zadrazil dan Horak, 2015). Anemia pada CKD juga dapat disebabkan oleh akumulasi aluminium, dimana aluminium akan berkompetisi dengan besi pada *binding site* molekul transferin. Tidak hanya itu, anemia dapat disebabkan oleh kadar parathormon yang berlebihan sehingga menyebabkan penurunan produksi EPO, peningkatan hemolisis, dan menghambat sel punca pada sel darah merah di sumsum tulang (Zadrazil dan Horak, 2015).



Gambar 4. Mekanisme Perkembangan Anemia pada CKD
(Brunelli dan Berns, 2010)

2.5.2. Gejala Klinik

Pasien dengan gejala anemia memiliki keluhan berupa mudah lelah, letargi, kelemahan pada otot, penurunan kapasitas untuk beraktivitas, penurunan konsentrasi, gangguan kemampuan kognitif, kesulitan bernafas, angina, palpitasi, penurunan nafsu makan, serta penurunan libido (Macdougall, 2011).

2.5.3. Diagnosis

Penegakkan diagnosis anemia dilakukan dengan pemeriksaan kadar Hb dengan nilai $< 13,0$ g/dL pada pria dan anak diatas 15 tahun, serta $< 12,0$ g/dL pada wanita. Sedangkan kadar Hb untuk menentukan diagnosis anemia pada anak dengan CKD yaitu $< 11,0$ g/dL pada anak usia 0,5-6 tahun, $< 11,5$ g/dL untuk anak usia 5-12

tahun, dan $< 12,0$ g/dL untuk anak usia 12-15 tahun (KDIGO, 2013).

Evaluasi laboratorium juga termasuk pemeriksaan darah lengkap dengan indeks eritrosit, hitung retikulosit, saturasi transferin, dan kadar feritin. Umumnya anemia pada defisiensi EPO memiliki gambaran normositik (*Mean Corpuscular Volume* normal) dan normokromik (*Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration* normal), untuk mengetahui keadaan ini dapat dilihat melalui pemeriksaan hapusan darah tepi. Mikrositosis (*Mean Corpuscular Volume* rendah) dapat menunjukkan terjadinya anemia defisiensi besi, namun bisa juga menunjukkan keadaan hemoglobinopati seperti thalasemia. Apabila hasil indeks eritrosit menunjukkan MCV tinggi, hasil tersebut dapat sugestif pada defisiensi asam folat atau vitamin B₁₂ (Lankhorst dan Wish, 2010)

2.5.4. Tatalaksana Anemia pada *Chronic Kidney Disease*

Berdasarkan *National Institute for Health and Clinical Excellence* tahun 2011, perlu dipertimbangkan adanya investigasi dan tatalaksana anemia pada pasien CKD bila kadar Hb menurun hingga ≤ 11 g/dL serta pasien memiliki tanda yang sugestif terhadap anemia seperti kelelahan, letargi, nafas yang memendek, dan palpitasi (NICE, 2011). *Erythropoietin Stimulating Agents* (ESA) dan terapi besi tambahan merupakan terapi utama anemia pada CKD hingga saat ini (Bonomini *et al.*, 2016). Pengenalan

ESA pada khalayak luas, terbukti menurunkan risiko transfusi darah berulang dan kadar besi berlebih, serta meningkatkan kualitas hidup pasien CKD (Bonomini *et al.*, 2016).

Inisiasi terapi EPO pada pasien CKD dewasa non dialisis dimulai saat konsentrasi Hb < 10,0 g/dL, dengan memperhatikan kecepatan penurunan konsentrasi Hb, responnya terhadap terapi besi, risiko transfusi darah, risiko terkait terapi EPO, dan tanda yang berkaitan dengan anemia. Sedangkan untuk pasien CKD yang menjalani dialisis, terapi EPO dimulai saat konsentrasi Hb berada diantara 9,0-10,0 g/dL (KDIGO, 2012).

Evaluasi dalam mengetahui efektivitas terapi dan respon pasien terhadap terapi EPO serta perlunya terapi lanjutan dilakukan secara berkala. Evaluasi Hb selama fase inisiasi terapi EPO dilakukan setiap bulan tanpa memperhatikan stadium CKD. Sedangkan dalam fase pemeliharaan, evaluasi Hb dilakukan setidaknya setiap tiga bulan pada pasien non dialisis dan setiap bulan untuk pasien dialisis (Parfrey dan Dru, 2012; KDIGO, 2013).

Eritropoietin atau ESA merupakan glikoprotein besar (berat molekul 34 kDa) yang mengandung 165 asam amino. EPO tidak aktif saat diberikan melalui mulut, sehingga harus diberikan melalui rute parenteral, baik secara subkutan maupun intravena.

Terdapat beberapa pilihan eritropoietin rekombinan yaitu Epoietin alfa (Epogen®, Procrit®, Eprex®) dan Epoietin beta (NeoRecormon®) sebagai generasi pertama EPO dengan pemberian 1-3x/minggu. Darbopoietin (Aranesp®) merupakan generasi kedua dengan kelebihan waktu paruh yang lebih lama dan diberikan 1x/minggu atau 1x/2 minggu. Mircera ® adalah generasi ketiga, memiliki masa kerja yang lebih panjang, dengan pemberian 1x/2minggu atau 1x/bulan (Hayat, 2008).

Walaupun terapi EPO banyak memiliki manfaat baik dalam jangka pendek maupun panjang, terdapat beberapa komplikasi terkait penggunaannya. Salah satu komplikasi utama dari terapi EPO adalah defisiensi besi fungsional yang diakibatkan oleh peningkatan kecepatan eritropoiesis sehingga menimbulkan penurunan kadar besi yang tersedia (Greenbaum, 2016). Efek samping umum yang ditimbulkan yaitu hipertensi yang muncul pada 20-30% pasien. Selain hipertensi, efek samping terapi EPO yang telah dilaporkan yaitu trombosis pada akses vaskular, hiperkalemia, mialgia, gejala flu, dan iritasi kulit pada tempat injeksi (Macdougall, 2011).

2.6. Hemoglobin

Fungsi utama sel darah merah adalah mengangkut O₂ ke jaringan dan mengembalikan karbondioksida (CO₂) dari jaringan ke paru-paru. Untuk

mencapai permukaan gas ini, sel darah merah mengandung protein khusus yaitu hemoglobin (Hoffbrand dan Moss, 2011). Setiap sel darah merah mengandung sekitar 280 juta molekul hemoglobin. Setiap molekul hemoglobin terdiri atas protein yang dikenal sebagai globin, tersusun atas empat rantai polipeptida (dua rantai α dan dua rantai β) serta *ring-like nonprotein pigment*, dikenal dengan sebutan heme, terikat masing-masing pada empat rantai polipeptida (Tortora dan Derrickson, 2011).

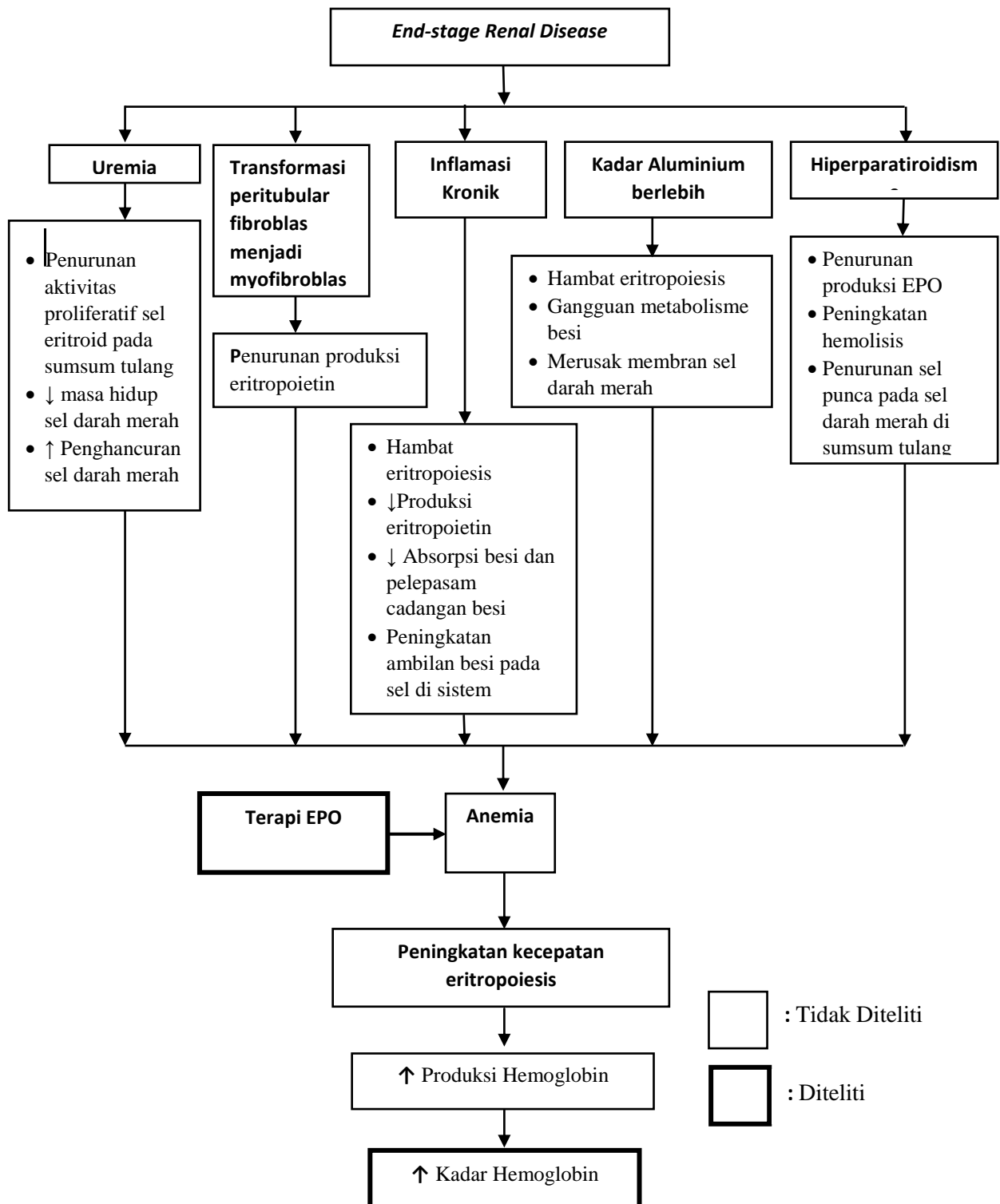
Bagian tengah cincin heme terdapat ion ferro (Fe^{2+}) yang dapat bergabung secara reversibel dengan satu molekul oksigen, sehingga memungkinkan tiap molekul hemoglobin terikat pada empat molekul oksigen. Setiap molekul oksigen yang diambil dari paru-paru terikat pada ion besi. Saat darah mengalir melalui jaringan kapiler, reaksi yang sebaliknya akan terjadi. Hemoglobin membebaskan oksigen, yang kemudian berdifusi ke cairan interstitial kemudian ke dalam sel (Tortora dan Derrickson, 2011).

Lokasi eritropoiesis mulai berpindah dari hepar dan lien menuju sumsum tulang, dimana terjadi peningkatan ekspresi progenitor globin dewasa, α dan β . Pada minggu ke-30 hingga waktu kelahiran, fetal hemoglobin menyusun 80% dari hemoglobin total. Minggu ke-25 hingga 30 setelah kelahiran, konsentrasi fetal hemoglobin menurun 10% setiap dua minggu hingga mencapai kadar dewasa normal yaitu <2% pada minggu ke-30. Hemoglobin A, $\alpha_2\beta_2$ merupakan hemoglobin pada saat dewasa dan umumnya menyusun 96% dari total hemoglobin (Quigley, Means dan

Glader, 2014). Kadar hemoglobin normal pada pria dewasa yaitu 14,0-17,4 g/dL dan pada wanita 12,0-16,0 g/dL (Fischbach dan Dunning, 2009).

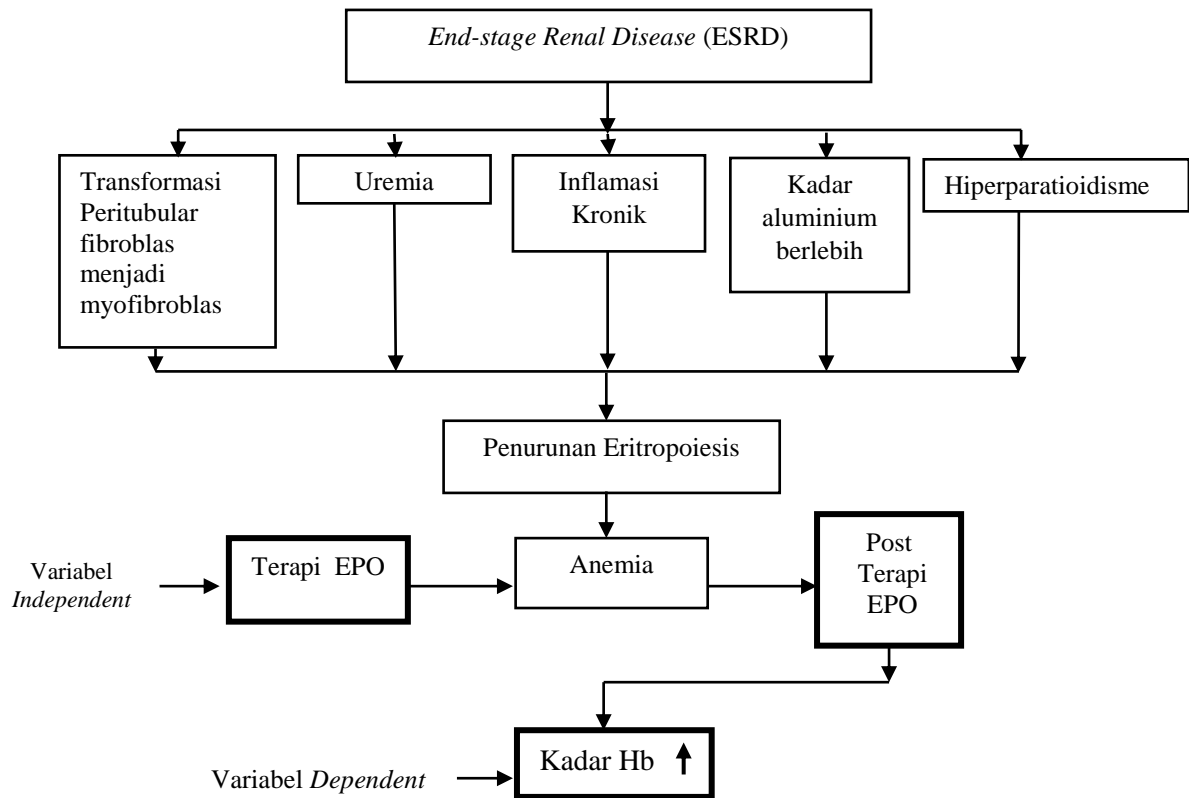
2.7. Kerangka Pemikiran

2.7.1. Kerangka Teori



Gambar 5. Kerangka Teori

2.7.2. Kerangka Konsep



Gambar 6. Kerangka Konsep

2.8. Hipotesis

Adapun hipotesis dari penelitian ini adalah:

H₀ : Tidak terdapat perbedaan kadar hemoglobin pada pasien ESRD yang menjalani hemodialisis *pre* dan *post* terapi eritropoietin.

H₁ : Terdapat perbedaan kadar hemoglobin pada pasien ESRD yang menjalani hemodialisis *pre* dan *post* terapi eritropoietin.

BAB III METODE PENELITIAN

3.1. Desain Penelitian

Desain penelitian yang digunakan adalah analitik komparatif dengan metode pengambilan data *cross sectional*. Dimana metode *cross sectional* ini memiliki makna setiap subjek penelitian hanya diobservasi sekali saja dan pengukuran dilakukan terhadap status karakter atau variabel subjek pada saat pemeriksaan (Notoatmodjo, 2015). Sumber data penelitian yang akan dianalisis berasal dari data primer, yaitu sampel darah pasien hemodialisis sebelum dan 2 minggu setelah mendapat terapi EPO. Sedangkan data sekunder yang berasal dari rekam medik digunakan untuk menentukan sampel yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi.

3.2. Waktu dan Tempat Penelitian

3.2.1. Waktu Penelitian

Waktu penelitian dilaksanakan pada Oktober hingga November 2017.

3.2.2. Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di ruang hemodialisa, laboratorium patologi klinik, dan ruang rekam medik RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.

3.3. Populasi dan Sampel

3.3.1. Populasi

Populasi target pada penelitian ini yaitu pasien *end stage renal disease* (ESRD) yang mendapat terapi EPO di Provinsi Lampung dan populasi terjangkau pada penelitian ini adalah pasien ESRD yang menjalani hemodialisis di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung dan mendapat terapi EPO.

3.3.2. Sampel

Teknik pengambilan sampel pada penelitian ini menggunakan teknik *consecutive sampling*. Dengan penentuan jumlah minimal sampel menggunakan rumus analisis komparatif dua kelompok berpasangan (Dahlan, 2013):

$$n_1 = n_2 = \left(\frac{[Z\alpha + Z\beta]S}{X_1 - X_2} \right)^2$$

Keterangan:

n : jumlah sampel

$Z\alpha$: deviat baku alfa ditetapkan sebesar 1% maka $Z\alpha = 2,323$

$Z\beta$: deviat baku beta ditetapkan sebesar 5% maka $Z\beta = 1,645$

S : standar deviasi = 2,268

X1 – X2 : selisih minimal rerata yang dianggap bermakna = 1,88

(Salad Elmi *et al.*, 2014).

Hasil perhitungan:

$$n = 2 \left(\frac{[2,323 + 1,645]2,268}{1,88} \right)^2$$

$$n = 22,9146 \approx 23$$

Berdasarkan hasil perhitungan, maka jumlah sampel minimal yang dibutuhkan dalam penelitian ini adalah sebanyak 23 sampel. Untuk mencegah drop out, maka peneliti menambahkan jumlah sampel sebesar 10% sehingga total keseluruhan sampel yang digunakan adalah 26 sampel.

3.4. Kriteria Penelitian

3.4.1. Kriteria Inklusi

1. Pasien ESRD yang menjalani hemodialisis dan mendapat terapi eritropoietin di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.
2. Pasien ESRD yang baru menjalani hemodialisis.
3. Bersedia menjadi responden penelitian dan telah menandatangani lembar *informed-consent*.

3.4.2. Kriteria Eksklusi

1. Pasien mengalami perdarahan akut saat hemodialisis
2. Riwayat menderita malignansi
3. Pasien dengan tanda-tanda infeksi seperti demam atau leukositosis.

3.5. Identifikasi Variabel

3.5.1. Variabel Terikat (*Dependent Variable*)

Variabel terikat dari penelitian ini yaitu kadar hemoglobin sebelum dan setelah mendapat terapi eritropoietin.

3.5.2. Variabel Bebas (*Independent Variable*)

Variabel bebas dari penelitian ini adalah pasien *end stage renal disease* (ESRD) yang mendapat terapi eritropoietin.

3.6. Alat, Bahan, dan Cara Penelitian

3.6.1. Alat Penelitian

Alat yang digunakan dalam penelitian ini yaitu alat tulis, kamera sebagai alat dokumentasi, rekam medik, lembar observasi, dan *automated hematology analyzer*.

3.6.2. Bahan Penelitian

Penelitian ini menggunakan spuit 3 ml, *handschoen*, plester, tabung EDTA, dan darah vena pasien yang dimasukkan ke dalam tabung EDTA sebanyak 3 ml.

3.6.3. Cara Kerja Alat

Prinsip kerja *automated hematology analyzer* dalam mengukur kadar Hb yaitu *cyanide free hemoglobin spectrophotometry*. Reagen *cyanide-free sodium lauryl sulphate* (SLS) digunakan untuk melisis sel darah merah dan sel darah putih pada sampel darah. Reaksi kimia dimulai dengan mengubah globin dan kemudian mengoksidasi kelompok heme. Kemudian SLS' *hidrophilic groups* mengikat kelompok heme dan membentuk formasi yang lebih stabil yaitu SLS-hemoglobin (SLS-HGB) (Sysmex UK, 2016).

Light emitting diode mengirimkan cahaya monokromatik dan bergerak melalui cahaya campuran yang diabsorpsi oleh kompleks SLS-HGB. Absorbansi diukur dengan fotosensor dan dibandingkan dengan konsentrasi Hb sampel. Metode absorpsi fotometrik biasanya dipengaruhi oleh kekeruhan sampel itu sendiri. Dalam sampel darah, kekeruhan dapat disebabkan karena lipemia atau leukositosis. Dengan metode SLS-HGB gangguan ini dapat diminimalkan dengan efek dari reagen (Sysmex UK, 2016).

3.6.4. Cara Pengambilan Sampel

Pengambilan sampel darah dari responden dilakukan sebanyak satu kali, dengan cara sebagai berikut:

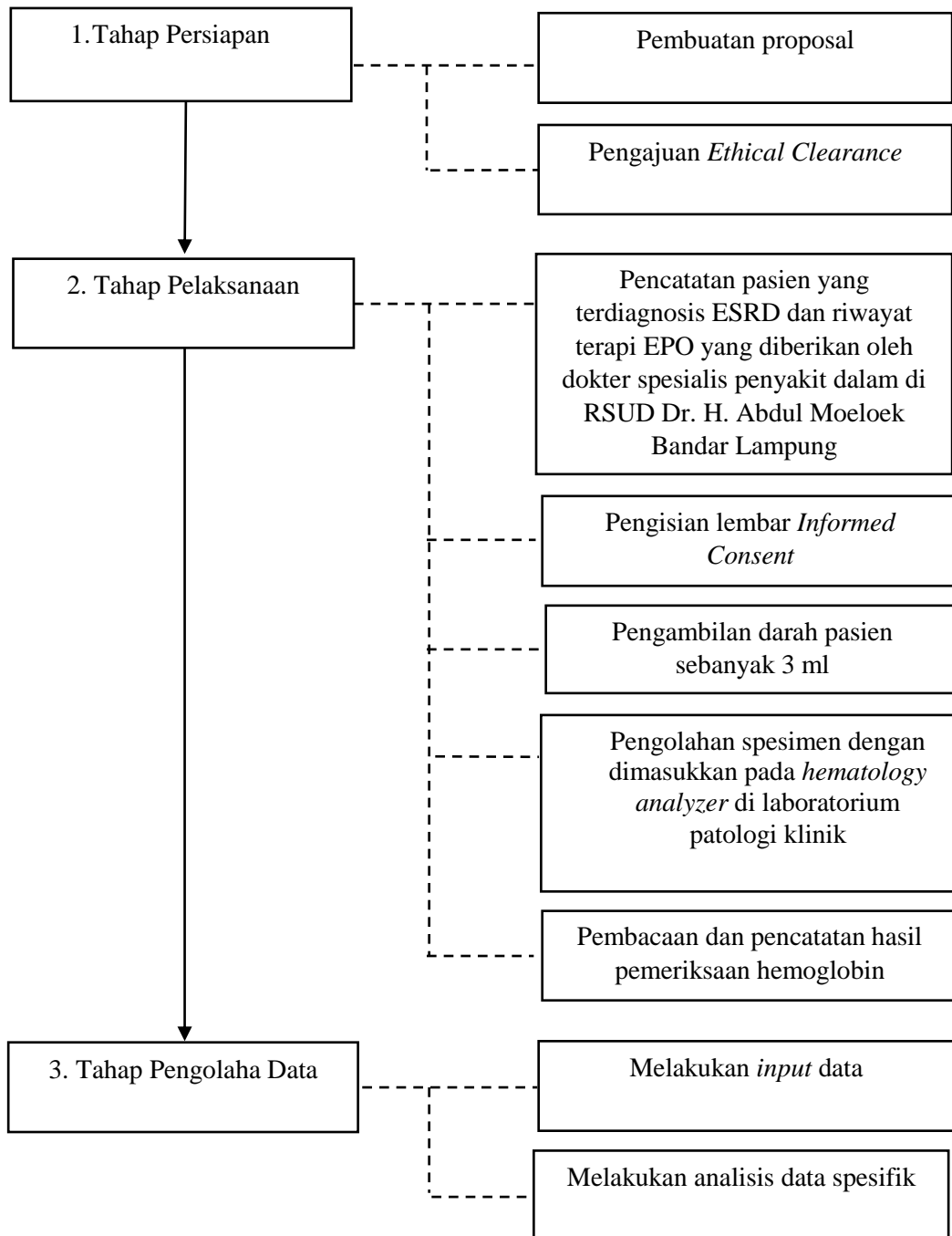
1. Melakukan *informed-consent* kepada responden
2. Cuci tangan lalu menggunakan *handschoen*
3. Aspirasi darah sebanyak 3 ml sebelum pasien diberikan terapi eritropoietin.
4. Memasukkan darah yang telah diaspirasi ke dalam tabung EDTA
5. Menulis data diri responden pada tabung EDTA
6. Aspirasi darah sebanyak 3 ml 2 minggu setelah pasien mendapat terapi eritropoietin yang diberikan oleh dokter spesialis penyakit dalam di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung, sebelum dilakukan hemodialisis.
7. Memasukkan darah yang telah diaspirasi ke dalam tabung EDTA
8. Menulis data diri responden pada tabung EDTA
9. Mengirimkan sampel darah responden ke laboratorium patologi klinik RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.

3.7. Definisi Operasional

Tabel 3. Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi Operasional	Cara Ukur	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala
1	Kadar Hemoglobin	Kadar hemoglobin <i>pre</i> terapi EPO dan <i>post</i> terapi EPO	1. <i>Pre</i> terapi EPO : <i>Cyanide free hemoglobin spectrophotometry</i> 2. <i>Post</i> terapi EPO : <i>Cyanide free hemoglobin spectrophotometry</i>	1. <i>Automated Hematology Analyzer</i>	g/dL	Numerik
2	Pasien ESRD yang mendapat terapi EPO	Pasien CKD dengan stadium akhir yang menjalani hemodialisis yang mendapat terapi EPO	GFR dengan rumus Cockcroft-Gault $\frac{(140 - \text{umur}) \times \text{berat badan}}{72 \times \text{kreatinin plasma (mg/dl)}} *$ *) pada perempuan dikalikan 0,85	1. Kimia Analyzer 2. Timbangan	< 15 ml/menit/1,73 m ² dan mendapat terapi EPO	Kategorik

3.8. Alur Penelitian



Gambar 7. Alur Penelitian

3.9. Pengolahan dan Analisis Data

3.9.1. Pengolahan Data

Hasil data yang diperoleh dari pengumpulan data, selanjutnya akan dimasukkan ke dalam tabel, kemudian akan dianalisis menggunakan aplikasi program pengolahan data statistik, melalui beberapa langkah:

1. *Editing*, pada proses ini dilakukan penyuntingan terhadap data yang didapat baik dari hasil pengamatan maupun wawancara dan menentukan apakah data tersebut jelas dan lengkap.
2. *Coding*, merupakan tahap dimana data yang telah disunting kemudian diubah menjadi simbol yang sesuai untuk keperluan analisis.
3. *Entry*, merupakan tahap memasukkan data ke dalam komputer.
4. *Cleaning*, pemeriksaan kembali data yang telah dimasukkan untuk melihat kemungkinan adanya ketidaklengkapan, kesalahan kode, dan kemudian dilakukan perbaikan (Notoatmodjo, 2015).

3.9.2. Analisis Data

a. Analisis Univariat

Analisis Univariat bertujuan untuk menjelaskan atau mendeskripsikan karakteristik tiap variabel penelitian. Bentuk analisis univariat tergantung dari jenis datanya (Notoatmodjo, 2015). Untuk data numerik dengan distribusi (sebaran) data

normal, maka digunakan *mean* untuk ukuran pemusatan dan simpang baku untuk ukuran penyebaran. Sedangkan apabila distribusi data tidak normal, maka akan digunakan median untuk ukuran pemusatan dan persentil sebagai ukuran penyebaran (Dahlan, 2014). Uji normalitas yang digunakan untuk mengetahui persebaran data dalam penelitian ini yaitu uji *Saphiro-Wilk* dimana jumlah subjek pada penelitian ini ≤ 50 . Data penelitian masuk dalam kriteria sebaran normal bila $p > 0,05$ (Dahlan, 2014).

b. Analisis Bivariat

Hasil yang didapat dari analisis univariat dapat dilanjutkan dengan analisis bivariat (Notoatmodjo, 2015). Analisis bivariat yang digunakan dalam penelitian ini uji statistik komparatif *paired t-test* (Dahlan, 2013). Uji statistik *paired t-test* dipilih karena peneliti akan melakukan komparasi dua kelompok dengan variabel numerik yang berpasangan, yaitu kadar hemoglobin pada pasien hemodialisis *pre* dan *post* terapi EPO. Uji statistik *paired t-test* digunakan bila distribusi data normal, apabila distribusi data tidak normal maka akan digunakan uji statistik *Wilcoxon* (Dahlan, 2014).

3.10. Etika Penelitian

Penelitian ini telah diajukan kepada Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, dan disetujui dengan nomor surat: **3661/UN26.8/DL/2017**.

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

5.1. Simpulan

Simpulan yang didapat dari hasil penelitian perbedaan kadar hemoglobin sebelum dan setelah mendapat terapi eritropoietin pada pasien ESRD di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung tahun 2017 adalah sebagai berikut:

1. Pada pemeriksaan kadar hemoglobin *pre* terapi EPO didapatkan rerata sebesar 8,1 gr/dl.
2. Pada pemeriksaan kadar hemoglobin *post* terapi EPO didapatkan rerata sebesar 8,7 gr/dl.
3. Terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar hemoglobin *pre* terapi EPO dan *post* terapi EPO.

5.2. Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, maka peneliti menyarankan agar:

1. Penelitian selanjutnya terkait terapi EPO pada pasien ESRD dilakukan dengan sampel yang lebih besar.

2. Peneliti selanjutnya diharapkan dapat melakukan penelitian terkait faktor-faktor yang dapat memengaruhi respon pasien ESRD terhadap terapi EPO.
3. Peneliti selanjutnya diharapkan dapat melakukan penelitian terkait kadar besi, feritin, saturasi transferin, *total iron binding capacity*, dan hepsidin.
4. Tatalaksana anemia dan pencegahan anemia pada pasien ESRD perlu terus ditingkatkan sebagai bagian dari tatalaksana komperhensif pada pasien ESRD.

DAFTAR PUSTAKA

- Akchurin, O. dan Kaskel, F. 2015. Update on Inflammation in Chronic Kidney Disease. *Blood Purif.* 39(1–3): 84–92.
- Atkinson, M. A. dan White, C. T. 2012. Hepsidin in Anemia of Chronic Kidney Disease : Review for The Pediatric Nephrologist. *Pediatr Nephrol.* 27: 33–40.
- Babitt, J. L. dan Lin, H. Y. 2012. Mechanism of Anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 23:1-4.
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. 2013. Laporan hasil riset kesehatan dasar (riskesdas) Indonesia tahun 2013. Jakarta: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.
- Bargman, J. M. dan Skorecki, K. 2012. Chronic kidney disease. Dalam: Longo, D. L., Kasper, D. L., Jameson, J. L., Fauci, A. S., Hauser, S. L., and Loscalzo, J., penyunting. *Harrison`s Principles of Internal Medicine* 18th ed. USA: McGraw-Hill. hlm. 2308–21.
- Bonomini, M., Del Vecchio, L., Sirolli, V., dan Locatelli, F. 2016. New Treatment Approaches for the Anemia of CKD. *Am J Kidney Dis.* 67(1): 133–42.
- Broxmeyer, H. E. 2013. Erythropoietin: Multiple Targets, Actions, and Modifying Influences for Biological and Clinical Consideration. *J Exp Med.* 210(2): 205–8.
- Brunelli, S. M. dan Berns, J. S. 2010. Anemia in chronic kidney disease. Dalam: Chandraker, A., Mehrotra, R., O'Hare, A. M., Stivelman, J. C., Tuttle, K. R., Vella, J. P., dan Waikar, S. S., penyunting. *Chronic Kidney Disease, Dialysis, and Transplantation* 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. hlm. 87–97.
- Cohen, D. and Valeri, A. M. 2012. Treatment of irreversible renal failure. Dalam: Crow, M., Doroshov, J., Drazen, J., Griggs, R., Landry, D., Levinson, W., et al., penyunting. *Goldman's Cecil Medicine* 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. hlm. 841–7.

- Dahlan, M. S. 2013. *Besar Sampel dan Cara Pengambilan Sampel*. Edisi ke-3. Jakarta: Salemba Medika.
- Dahlan, M. S. 2014. *Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan: Deskriptif, Bivariat, dan Multivariat*. Edisi ke-6. Jakarta: Epidemiologi Indonesia.
- Drueke, T. 2001. Hyporesponsiveness to Recombinant Human Erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant*. 16(suppl 7): 25–8.
- Drueke, T., Locatelli, F., Clyne, N., Eckardt, K. U., Macdougall, I., Tsakiris, D., et al. 2008. Normalization of Hemoglobin Levels in Patients with Chronic Kidney Disease and Anemia. *N Engl J Med*. 355(20): 2195–207.
- Elliott, S., Pham, E., dan Macdougall, I. C. 2008. Erythropoietins: A Common Mechanism of Action. *Experimental Hematology*. 36(12): 1573–84.
- Elmi, O. S., Ghayeb, F. A. W., Meng, O. L., Nadiah, W., Noushad, M. dan Kaur, G. 2014. Effect of Erythropoietin on Haematological Parameters in Chronic Renal Failure Patients Undergoing Dialysis in Malaysia. *IMJM*. 21(5): 1–5.
- Emmett, M., Fenves, A. Z. dan John C. Schwartz .2012. Approach to the patient with kidney disease. Dalam Skorecki, K., Chertow, G., Marsden, A., Taal, W., Yu, L., penyunting. *Benner & Rector's The Kidney 10th ed*. Philadelphia: Elsevier Saunders. hlm. 754–79.
- Fischbach, F. dan Dunning, M. B. 2009. Test for red blood cells. Dalam: Barbera, P., Ward, R., McLaughlin, H., Clements, J., penyunting. *A Manual of Laboratory and Diagnostic Tests 9th ed*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. hlm. 92–3.
- Gerardi, C. dan Bertele, V. 2017. Application for Erythropoietin-Stimulating Agents. *WHO EML*. 3: 1–46.
- Greenbaum, L. A. 2016. Anemia in Chronic Renal Disease. *Pediatric Kidney Disease*. vol. 57 1507-25.
- Guyton, A. C. dan Hall, J. E. 2015. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology 13th ed*. Philadelphia: Saunders Elsevier.
- Hayat, A. 2008. Erythropoietin stimulating agents in the management of anemia of chronic kidney disease. *Patients Prefer Adherence*. vol. 2. hlm. 195–200.
- Hill, N. R., Fatoba, S. T., Oke, J. L., Hirst, J. A., Callaghan, A. O., Lasserson, D. S., et al. 2016. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plos One*. hlm. 1–18.

- Hoffbrand, A. dan Moss, P. 2011. *Essential Hematology* 6th ed. USA: Blackwell Publishing Limited.
- Hung, S. C. dan Tarng, D. C. 2014. ESA and Iron Therapy in Chronic Kidney Disease: A Balance Between Patient Safety and Hemoglobin Target. *Kidney Int.* 86(4): 676–78.
- Icardi, A., Paoletti, E., Nicola, L. D., Mazzaferro, S., Russo, R., dan Cozzolino, M. 2013. Renal Anaemia and EPO Hyporesponsiveness Associated with Vitamin D Deficiency : The Potential Role of Inflammation. *Nephrol Dial Transplant.* hlm. 1672–79.
- Ikizler, T. A. dan Himmelfarb, J. 2010. Hemodialysis. *N Engl J Med.* 363(19): 1833–45.
- Jelkman, W. 2011. Regulation of erythropoietin production. *J Physiol.* 35(Suppl 3): 13–9.
- Johansen, K. L., Finkelstein, F. O., Revicki, D. A., Evans, C., Wan, S., Gitlin, M. dan Agodoa, I. L. 2012. Systematic review of the impact of erythropoiesis-stimulating agents on fatigue in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 27(6): 2418–25.
- Júnior, W. V. Sabino, A. P., Figueiredo, R. C. dan Rios, D. R. A. 2015. Inflammation and Poor Response to Treatment with Erythropoietin in Chronic Kidney Disease. *J Bras Nefrol.* 37(2): 255–63.
- Kalra, O. dan Aggarwal, A. 2012. Rational Use of Diuretics and Pathophysiology of Edema. *Cah Med.* 22: 601–10.
- KDIGO. 2012. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. 2: 283-7.
- KDIGO. 2013. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter.* 3(1): 5-14.
- Koshla, N., Kalaitzidis, R., dan Bakris, G. 2010. Hipertensive kidney disease. Dalam: Chandraker, A., Mehrotra, R., O'Hare, A. M., Stivelman, J. C., Tuttle, K. R., Vella, J. P., dan Waikar, S. S., penyunting. *Chronic Kidney Disease, Dialysis, and Transplantation* 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. hlm. 59–61.
- Lankhorst, C. E. dan Wish, J. B. 2010. Anemia in Renal Disease: Diagnosis and management. *Blood Rev.* 24: 39–47.
- Levey, A. S., Atkins, R., Coresh, J., Cohen, E. P., Collins, A. J., Eckardt, K., Nahas, M. E., Jaber, B. L. dan Jadoul, M. 2007. Chronic kidney disease as a global public health problem : Approaches and initiatives – a position

- statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int.* 72: 247-59.
- Levey, A. S. dan Coresh, J. 2012. Chronic kidney disease . *Lancet Glob Health.* Elsevier Ltd. 379: 165–80.
- Liu, K. D. dan Chertow, G. M. 2012. Dialysis in the treatment of renal failure. Dalam: Longo, D. L., Kasper, D. L., Jameson, J. L., Fauci, A. S., Hauser, S. L., dan Loscalzo, J., penyunting. *Harrison`s Principles of Internal Medicine* 18th ed. USA: McGraw-Hill. hlm. 2322–26.
- Lundby, C., Thomsen, J. J., Boushel, R., Koskolou, M., Warberg, J., Calbet, J. A., et al. 2007. Erythropoietin Treatment Elevates Haemoglobin Concentration by Increasing Red Cell Volume and Depressing Plasma Volume. *J Physiol.* 578(1): 309–14.
- Macdougall, I. C. dan Ashenden, M. 2009. Current and Upcoming Erythropoiesis-Stimulating Agents, Iron Products, and Other Novel Anemia Medications. *Adv Chronic Kidney Dis.* 16(2): 117–30.
- Macdougall, I. C. 2011. Anaemia of Chronic Kidney Disease. *PCCJplus.* 4(Spec. Issue): 38–40.
- McClellan, W., Aronoff, S. L., Bolton, W. K., Hood, S., Lorber, D. L., Tang, K. L., et al. 2004. The Prevalence of Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease. *Curr Med Res Opin.* 20(9): 1501–10.
- Mimura, I., Tanaka, T. dan Nangaku, M. 2015. How the Target Hemoglobin of Renal Anemia Should Be ?. *Nephron Clin Pract.* 131: 202–9.
- Mitch, W. E. 2016. Chronic kidney disease. Dalam: Crow, M., Doroshov, J., Drazen, J., Griggs, R., Landry, D., Levinson, W., et al., penyunting. *Goldman`s Cecil Medicine* 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. hlm. 833–42.
- Moore, K. L. dan Agur, A. M. R. 2013. *Anatomi Klinis Dasar.* Jakarta: EGC.
- National Institute of Health. 2009. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 4: 1-3.
- NICE. 2011. Anaemia management in people with chronic kidney disease. Centre for Clinical Practice. 114: 7-10
- Neugarten, J. dan Golestaneh, L. 2013. Gender and The Prevalence and Progression of Renal Disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 20(5): 390–5.
- Notoatmodjo, S. 2015. *Metodologi Penelitian Kesehatan.* Jakarta: Rineka Cipta.

- Parfrey, P. S. dan Dru, T. B. 2012. Summary of the KDIGO guideline on anemia and comment : reading between the (guide) line (s). Diakses dari: [http://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(15\)55678-0/pdf](http://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(15)55678-0/pdf). Diunduh pada 1 Agustus 2017.
- PERNEFRI. 2011. 4th Report Of Indonesian Renal Registry 2011. Diakses dari: <http://www.indonesianrenalregistry.org/data/INDONESIAN%20RENAL%20REGISTRY%202014.pdf>. Diunduh pada 5 April 2017.
- PERNEFRI. 2015. 8th Report Of Indonesian Renal Registry 2015. Diakses dari: <https://www.indonesianrenalregistry.org/data/INDONESIAN%20RENAL%20REGISTRY%202015.pdf>. Diunduh pada 6 Desember 2017.
- Poudel, B., Yadav, B. K., Jha, B., Raut, K. B., dan Pandeya, D. R. 2013. Prevalence and Association of Anemia with CKD : A Hospital Based Cross- Sectional Study from Nepal. *Biomed Res.* 24(1): 99–103.
- Quigley, J. G., Means, R. T. dan Glader, B. 2014. The birth, life, and death of red blood cells: erythropoiesis, the mature red blood cell, and cell destruction. Dalam: Greer, J., Arber, D., Glader, B., List, A., Means, R., Paraskevas, F., et al., penyunting. *Wintrobe's Clinical Hematology* 13th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. hlm. 83.
- Sarvepalli, P. S., Misba, M., Baig, A. L. I., Irfana, A., Fariha, A. K., dan Fatima, B. 2017. A Study of Therapeutic Response and Adverse Effects Of Intravenous Erythropoietin Versus Subcutaneous Erythropoietin on Hemodialysis Patients in the Departement of Nephrology of OHRC. *Int J Pharm Pharm Sci.* 9(8): 151–3.
- Smith, E. dan Tangpricha, V. 2015. Vitamin D and Anemia: Insights into An Emerging Association. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 14(11): 871–82.
- Snyder, J. J. 2004. Hemoglobin Levels and Erythropoietin Doses in Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Patients in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol.* 15(1): 174–79.
- Stauffer, M. E. dan Fan, T. 2014. Prevalence of Anemia in Chronic Kidney Disease in the United States. *PloS One.* 9(1): 2–5.
- Suhardjono. 2014. Hemodialisis; prinsip dasar dan pemakaian kliniknya. Dalam: Setiati, S., Alwi, I., Sudoyo, A. W., K., M. S., Setiyohadi, B., dan Syam, A. F., penyunting. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam.* Edisi ke-6. Jakarta: Interna Publishing. hlm. 2192–6.

- Suwitra, K. 2014. Penyakit ginjal kronik. Dalam Setiati, S., Alwi, I., Sudoyo, A. W., Simadibrata, M., Setiyohadi, B., dan Syam, A. F., penyunting. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi ke-6. Jakarta: Interna Publishing. hlm. 2159–65.
- Thomas, D. W., Hinchliffe, R. F., Briggs, C., Macdougall, I. C., Littlewood, T., dan Cavill, I. 2013. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. *Br J Haematol.* 161(5): 639–48.
- Tortora, G. J. dan Derrickson, B. 2011. *Principles of Anatomy & Physiology*. Edisi ke-13. USA: Willey.
- Sysmex UK. 2016. Haematology Measurement Technologies. Diakses dari: <http://www.sysmex.co.uk/education/knowledge-centre/measurement-technologies/haematology-measurement-technologies.html>. Diunduh pada 2 Agustus 2017.
- Upadhyay, A., Inker, L. A. dan Levey, A. S. 2016. Chronic kidney disease: definition, classification, and approach to management. Dalam: Turner, N., Lamiere, N., Goldsmith, D., Winearls, C., Himmelfarb, J., Remuzzi, G., penyunting. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Edisi ke-4. United Kingdom: Oxford University Press. hlm. 721–31.
- United States Renal Data System. 2015. Introduction to Volume 1 : CKD in the United States. *Annual Data Report.* 1(5): 1–12.
- Velho, A. M. dan Velho, R. M. 2013. Infrastructure of the Kidney. *Nephrol Nurs J.* 5(5): 228-31.
- Webster, A. C., Nagler, E. V, Morton, R. L., dan Masson, P. 2016. Chronic Kidney Disease. *Lancet Glob Health.* 6736(16): 1–15.
- Weiss, M. J. 2003. New Insights Into Erythropoietin and Epoetin Alfa: Mechanisms of Action, Target Tissues, and Clinical Applications. *Oncologist.* 8: 18–29.
- Zadrazil, J. dan Horak, P. 2015. Pathophysiology of anemia in chronic kidney diseases : A review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 159(2):197-202.
- Zughaier, S., Alvarez, J., Sloan, J., Konrad, R., dan Tangpricha, V. 2014. The Role of Vitamin D in Regulating The Iron-Hepcidin-Ferroportin Axis in Monocytes. *J Clin Transl Endocrinol.* 1(1): 19–25.