

ANALISIS EFEKTIVITAS TERAPI PADA PASIEN ANEMIA GAGAL GINJAL HEMODIALISIS DI RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR

Nurul Insani¹, Marianti A.Manggau¹, Hasyim Kasim²

¹Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin, Makassar

²Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar

Kata Kunci :

Eritropoetin (EPO),
Packed Red Cell (PRC),
Anemia, Parameter
Hematologi

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis efektivitas terapi anemia penggunaan EPO, PRC pada pasien gagal ginjal hemodialisis berdasarkan outcome terhadap parameter hematologi meliputi kadar RBC, Hgb, Hct, MCV, MCH, MCHC pasien selama rawat inap di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. Desain penelitian yang digunakan adalah penelitian prospektif dengan rancangan deskriptif. Pengambilan sampel dilakukan dengan teknik non-probability sampling dengan cara purposive sampling, yang mencapai jumlah 27 orang sampel. Data yang dianalisis secara deskriptif berupa parameter hematologi. Hasil penelitian menunjukkan terapi EPO efektif meningkatkan kadar RBC, Hgb, Hct dan MCV pada pasien anemia hemodialisis. Terapi PRC efektif meningkatkan kadar RBC, Hgb, Hct pada pasien anemia hemodialisis. Interaksi obat potensial bermakna yang terjadi antara EPO dengan obat lain yaitu antihipertensi golongan angiotensin receptor blocker.

PENDAHULUAN

Berdasarkan hasil Riskesdas pada tahun 2013, persentase masyarakat di Indonesia yang mengalami GJK sebanyak 0,2% dengan jumlah penderita paling banyak berumur diatas 15 tahun (1). Sedangkan menurut Persatuan Nefrologi Indonesia (Pernefri) pada tahun 2006, persentase penderita GJK di Indonesia sebanyak 12,5% (2).

Penderita GJK stage 5 atau yang disebut *end stage renal disease* (ESRD) terutama yang menjalani hemodialisis (HD) memiliki resiko terjadinya kompleksitas kondisi, salah satunya adalah resiko menderita anemia. Penyebab utama terjadinya anemia pada penderita GJK yaitu menurunnya produksi hormon eritropoetin, yang mana 90% hormon ini diproduksi di ginjal. Hormon ini berfungsi merangsang produksi sel darah merah (3-5).

Pada saat ini ada beberapa pilihan terapi yang diberikan untuk mengatasi anemia pada penderita GJK, seperti pemberian epoetin (EPO) eksogen yang merupakan lini pertama dalam terapi anemia GJK, pemberian zat besi apabila pasien terdiagnosa menderita defisiensi besi, dan pemberian transfusi darah *Packed Red Cell* (PRC) (4-7).

Pemberian terapi EPO telah mengubah tatalaksana terapi anemia GJK, dimana EPO mampu meningkatkan kadar hemoglobin (Hb) serta mampu mengurangi frekuensi pemberian transfusi darah pada penderita anemia GJK (5,8).

Epoetin yang merupakan lini terapi pertama, tidak ditanggung oleh asuransi kesehatan pemerintah menjadi faktor utama tidak optimalnya terapi anemia pada penderita GJK. Untuk mengatasi hal ini maka PRC menjadi pilihan terapi yang paling banyak digunakan. Pedoman pemberian terapi PRC sendiri belum ada yang pasti. KDIGO

menyarankan pemberian PRC apabila kadar Hb dibawah 7 g/dl. Selain itu KDIGO juga menyarankan bahwa pemberian terapi PRC tidak hanya berpatokan pada kadar Hb penderita saja, tetapi juga perlu mempertimbangkan kondisi klinis atau keadaan simptomatik masing-masing penderita (8).

Selain itu, pada saat penderita GJK menjalani proses hemodialisis, penderita beresiko kehilangan darah yang dapat memperburuk kondisi anemia (10-11). Semakin lama pasien sudah menjalani HD, maka akan semakin meningkatkan faktor resiko penyebab kematian, seperti anemia (7,12).

Pada pasien anemia GJK-HD selain mendapatkan terapi anemia, juga mendapatkan terapi penyerta lain. Terapi penyerta yang paling banyak diberikan adalah antihipertensi, seperti golongan *Angiotensin reseptor blocker* (ARB) dan golongan diuretik. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya oleh Mohanram, *et al* antihipertensi golongan ARB ini dapat menyebabkan terjadinya penurunan kadar Hb, yang artinya dapat mempengaruhi terapi anemia dan memperburuk kondisi anemia pada pasien (13).

Pendekatan optimal untuk pengobatan anemia pada pasien dengan penyakit ginjal kronis (GJK) adalah masalah yang masih diperdebatkan. Pentingnya penatalaksanaan anemia yang tepat pada pasien GJK-HD dan permasalahan terkait terapi yang belum optimal, penggunaan obat lain yang dapat mempengaruhi kerja dari terapi utama anemia, serta belum dilakukannya penelitian tentang efek terapi EPO dan PRC pada pasien anemia GJK-HD di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar, mendorong untuk dilakukannya penelitian ini. Tujuan penelitian ini

Masuk 18-07-2018
Revisi 26-07-2018
Diterima 30-07-2018

Korespondensi

Marianti A. Manggau
winati04@yahoo.co.id

Fakultas Farmasi,
Universitas Hasanuddin,
Jalan Perintis
Kemerdekaan Km.10,
Makassar 90245,
Indonesia
Telp. +62-411-588-556
Fax. +62-411-585-188

Copyright

© 2018 Majalah Farmasi
Farmakologi Fakultas
Farmasi · Makassar

Diterbitkan tanggal
31-07-2018

Dapat Diakses Daring
Pada:

<http://journal.unhas.ac.id/index.php/mff>



adalah untuk mengetahui efek terapi EPO dan PRC pada pasien anemia GKG-HD terhadap peningkatan kadar *Red Blood Cell* (RBC), *Hemoglobin* (Hb), *Hematokrit* (Hct), *Mean Corpuscular Volume* (MCV), *Mean Corpuscular Hemoglobin* (MCH), *Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration* (MCHC).

METODE PENELITIAN

Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan menggunakan desain prospektif pada pasien anemia CKD-HD yang diberikan terapi eritropoetin (EPO) dan *Packed Red Cell* (PRC).

Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan periode Februari-Mei 2018 di Rumah Sakit DR. Wahidin Sudirohusodo.

Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan adalah data rekam medik pasien lengkap (data laboratorium RBC, Hgb, Hct, MCV, MCH, MCHC).

Prosedur Kerja

Pasien dengan anemia CKD yang menjalani HD dengan terapi EPO dan PRC di Rumah Sakit DR. Wahidin Sudirohusodo Makassar dengan data laboratorium kadar Hb < 11 g/dL, pasien berusia ≥ 18 tahun dan pasien melakukan HD selama periode penelitian, data rekam medik pasien lengkap (data laboratorium RBC, Hgb, Hct, MCV, MCH, MCHC). Efektivitas terapi dianalisa dengan melihat perubahan kadar RBC, Hgb, Hct, MCV, MCH, MCHC pasien selama periode penelitian.

Analisis dan Penyajian Data

Analisis data dalam penelitian ini dilakukan dengan cara analisis deskriptif dari data hasil penelitian mengenai karakteristik subyek disajikan dalam bentuk narasi dan tabel. Data yang diperoleh dilakukan analisis dengan pengolahan data untuk mengetahui perubahan parameter meliputi kadar RBC, Hgb, Hct, MCV, MCH, MCHC sebelum dan sesudah terapi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Riskesdas 2013, populasi umur ≥ 15 tahun yang terdiagnosis gagal ginjal kronis sebesar 0,2%. Angka ini lebih rendah dibandingkan prevalensi CKD di negara-negara lain. Perhimpunan Nefrologi Indonesia (Pernefri) tahun 2006, yang mendapatkan prevalensi CKD sebesar 12,5%. Hal ini karena di Indonesia pasien yang menderita CKD baru terdiagnosis setelah CKD mencapai tahap lanjut dan akhir (1) Faktor risiko anemia lebih besar pada perempuan dari pada laki-laki. Hal ini dapat disebabkan adanya perbedaan simpanan dan kebutuhan zat besi antara laki-laki dan perempuan. Kadar hemoglobin pada perempuan lebih rendah dari pada kadar hemoglobin laki - laki karena pada perempuan mengalami kehilangan besi lebih banyak dibanding laki-laki akibat menstruasi setiap bulannya (14).

Tabel 1. Karakteristik Jenis Kelamin Pasien

Jenis Kelamin	Jumlah	Persen
Perempuan	17	63%
Laki-laki	10	37%

Hal lain yang dapat menjadi penyebab perburukan anemia adalah phlebotomy dan lamanya pasien menjalani HD. HD umumnya dilakukan tiga kali seminggu sehingga pasien

beresiko kehilangan darah. Per tahunnya pasien yang menjalani HD dapat kehilangan darah sekitar 4-5 L. Zat yang ada di plasma pasien dengan CKD, secara kolektif disebut "toksin uremik," dapat menghambat produksi eritropoetin (EPO), respon sumsum tulang terhadap eritropoetin (EPO). Toksin uremik ini dapat menyebabkan rentang hidup sel darah merah berkurang, dari rentang hidup normal 120 hari menjadi sekitar 60 hari (3,5,8).

Tabel 2. Karakteristik Umur Pasien

Umur	Jumlah	Persen
20 – 35 tahun	10	37%
36 – 45 tahun	8	29%
46 – 55 tahun	5	18,5%
56 – 75 tahun	4	14,8%
TOTAL	27	100%

Mekanisme kerja dari eritropoetin adalah mencegah terjadinya apoptosis, atau kematian sel prekursor erythroid dan untuk memungkinkan proliferasi dan pematangan berikutnya. Apabila tubuh mengalami kekurangan oksigen atau disebut dengan hipoksia maka ginjal akan meningkatkan produksi dan pelepasan eritropoetin untuk merangsang sel induk berdiferensiasi menjadi proerythroblasts, meningkatkan laju dari mitosis, meningkatkan pelepasan retikulosit dari sumsum, dan menginduksi pembentukan hemoglobin (Hb) (3,4,6).

Pada penelitian ini pasien yang memenuhi kriteria inklusi yang mendapatkan terapi EPO sebanyak 10 orang. Dosis EPO diberikan 2000 U–3000 U dengan frekuensi pemberian 2 kali seminggu. Semua pasien yang mendapatkan terapi EPO memberikan respon yang baik mentolerir terapi EPO dengan baik. Hasil analisis data menunjukkan terjadinya peningkatan pada masing-masing parameter antara sebelum dan setelah penggunaan terapi EPO, untuk semua variabel yang diuji, meliputi RBC, Hct, Hgb, MCV, MCH, kecuali MCHC. Hasil analisis data menunjukkan peningkatan antara sebelum dan setelah penggunaan terapi *Packed Red Cell* (PRC), untuk semua variabel yang diuji, meliputi RBC, Hct, Hgb, kecuali kadar MCV, MCH dan MCHC.

Tabel 3. Efek Terapi EPO berdasarkan nilai Δ RBC, Δ Hgb, Δ Hct, Δ MCV, Δ MCH, dan Δ MCHC

Variabel	Kelompok EPO	
	Sebelum Terapi	Sesudah Terapi
RBC	2,91 \pm 0,41	3,27 \pm 0,52
Hgb	7,97 \pm 0,99	9,45 \pm 1,43
Hct	23,40 \pm 2,28	28,48 \pm 5,36
MCV	84,06 \pm 5,27	87,30 \pm 5,43
MCH	27,62 \pm 1,55	28,25 \pm 1,27
MCHC	32,51 \pm 1,75	32,50 \pm 1,26

Tabel 4. Efek Terapi PRC berdasarkan nilai Δ RBC, Δ Hgb, Δ Hct, Δ MCV, Δ MCH, dan Δ MCHC

Variabel	Kelompok PRC	
	Sebelum Terapi	Sesudah Terapi
RBC	2,63 \pm 0,39	3,16 \pm 0,37
Hgb	7,21 \pm 1,32	9,15 \pm 1,05
Hct	23,05 \pm 4,51	27,77 \pm 3,35
MCV	85,55 \pm 6,07	85,58 \pm 5,79
MCH	28,29 \pm 2,05	28,75 \pm 1,54
MCHC	32,51 \pm 1,40	32,80 \pm 1,00

MCHC yang rendah selalu menunjukkan hipokromia; sebuah mikrosit dengan konsentrasi Hgb normal akan memiliki MCH rendah, tetapi MCHC normal. Penurunan MCHC paling sering dikaitkan dengan defisiensi besi (4,5). Kekurangan zat besi

dapat disebabkan karena kehilangan darah dan absorpsi saluran cerna yang buruk. Selain itu, proses hemodialisis dapat menyebabkan kehilangan 3-5 gr besi per tahun. Normalnya, individu kehilangan besi 1-2 mg per hari, sehingga kehilangan besi pada pasien-pasien dialisis 10-20 kali lebih banyak (15-17). Hipokrom berarti mengandung hemoglobin dalam jumlah yang kurang dari normal. Hipokromia terjadi karena cadangan besi tidak memadai sehingga mengakibatkan penurunan sintesis hemoglobin. Disarankan untuk melakukan pemantauan terhadap status besi pasien (4).

Tabel 3. Efek Terapi PRC berdasarkan nilai Δ RBC, Δ Hgb, Δ Hct, Δ MCV, Δ MCH, dan Δ MCHC

Interaksi Obat	Jumlah Kasus N = 27 (%)	Efek Interaksi	Kategori	Ref
EPO + Amlodipine	8 (29)	Peningkatan tingkat hematokrit rata-rata dan penurunan kebutuhan dosis epoetin rata-rata	Moderat; Monitor Closely	(18)
Asam folat + furosemid	11 (40)	Penggunaan diuretik jangka panjang meningkatkan eliminasi folat	Monitor Closely	(18)
EPO + ARB	6 (22)	ARB menurunkan kadar hemoglobin (mengurangi efektivitas EPO), peningkatan dosis EPO	Monitor Closely	(18)

Dalam penelitian ini pasien mendapatkan terapi antihipertensi, sehingga tidak terjadi peningkatan tekanan darah atau dengan kata lain hipertensi pasien terkontrol. Antihipertensi yang paling banyak digunakan dari golongan CCB, ARB, dan diuretik, yaitu amlodipine, valsartan, telmisartan, dan furosemide. Berdasarkan beberapa penelitian sebelumnya, pemberian EPO dengan antihipertensi tersebut memungkinkan terjadinya interaksi, sehingga diperlukan monitoring yang ketat terhadap pasien.

ARB mengganggu sistem renin-angiotensin pada sumsum tulang, yang menggunakan angiotensin reseptor tipe 1 dan 2. Reseptor angiotensin tipe 1 berperan dalam proses masuknya sel induk ke dalam siklus sel pada pasien. Selanjutnya, penelitian in vitro telah menunjukkan bahwa angiotensin dapat meningkatkan eritropoiesis, tetapi tetap membutuhkan eritropoietin. Berdasarkan beberapa penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, antihipertensi golongan ARB ini menyebabkan penurunan kadar hemoglobin pada pasien dengan cara menghambat prekursor eritroid. Ini dapat menjadi salah satu penyebab terjadinya atau dapat memperburuk anemia, sehingga diperlukan pertimbangan dan monitoring dalam pemberian. Dalam satu analisis retrospektif terhadap pasien dialisis, 18 dari 24 menerima losartan mengalami penurunan hemoglobin, dan

14 dari mereka menggunakan epoetin. Peningkatan tiga sampai empat kali lipat dalam dosis epoetin diperlukan pada pasien ini untuk mengembalikan kadar hemoglobin (13,18).

Pedoman pemberian terapi PRC sendiri belum ada yang pasti. KDIGO menyarankan pemberian PRC apabila kadar Hb dibawah 7 g/dl. Selain itu KDIGO juga menyarankan bahwa pemberian terapi PRC tidak hanya berpatokan pada kadar Hb penderita saja, tetapi juga perlu mempertimbangkan kondisi klinis atau keadaan simptomatik masing-masing penderita (9).

KESIMPULAN

Penggunaan EPO dan PRC sebagai bagian dari terapi pasien anemia CKD-HD memperlihatkan *outcome* parameter hematologi yang relatif baik dan aman. Hal ini ditunjukkan dengan peningkatan kadar dari masing-masing parameter hematologi yang diukur.

DAFTAR PUSTAKA

1. Risesdas. Riset Kesehatan Dasar 2013. Jakarta: Kementerian Kesehatan.
2. Perhimpunan Nefrologi Indonesia (PERNEFRI). Konsensus manajemen anemia pada penyakit ginjal kronik, 2011. Jakarta; 2011.hlm. 3-15.
3. Srinivasan, R., Fredy, C., Saravanan, J., Mohanta, P. Assessment of erythropoietin for treatment of anemia in chronic kidney failure- ESRD patients. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 82 (2016) 44-48.
4. Dipiro, J., Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, dan L. Michael Posey. *Pharmacotherapy a Pathophysiologic Approach*. Seventh Edition. The McGraw-Hill Companies, USA, 2008.
5. Koda - Kimble and young's. *Applied Therapeutic the clinical Use of Drugs* tenth edition, Lippincott Williams & Wilkins, wolterskluwer business two commerce square, 2009.
6. C. Macdougall, Daniel W. Coyne, David Goldsmith. *New options for the anemia of chronic kidney disease*. 2017.
7. KDIGO. *Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*. *Kidney Int*, 2013; 2: 1.
8. C. Macdougall. 2015. *Anemia and Chronic Renal Failure*, UK.
9. KDIGO. *Red cell transfusion to treat anemia in CKD*. *Kidney International Supplements*; 2012. hlm. 311-6
10. Suwitra, K., 2009. *Penyakit Ginjal Kronik*, dalam: *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. hal. 1035-40.
11. Wish, J. *ANEMIA IN CHRONIC KIDNEY DISEASE*. 2012
12. Almeida, F.A.A., Machado, F.C., Moura, J.A., dan Guimarães, A. C. *Global And Cardiovascular Mortality and Risk Factors in Patients Under Hemodialysis Treatment*. *Arquivos Brasileiros De Cardiologia*, 2010; 94: 187-192, 201-206, 190-195.
13. Mohanram A, Zhang Z, Shahinfar S. 2008. *The Effect of Losartan on Hemoglobin Concentration and Renal Outcome in Diabetic Nephropathy of Type 2 Diabetes*. *Kidney*. 73(5):630-6.
14. Guyton AC, Hall JE. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi ke-12. Philadelphia: Elsevier-Saunders, 2014: 389-91, 1029-44.
15. Wilson LM. *Penyakit ginjal kronik*. In: Hartanto H, Susi N, Wulansari P, Mahanani DA, editors: *Patofisiologi konsep klinis proses-proses penyakit*. 6nd ed. Jakarta: EGC; 2012. p. 912-45.
16. Singh AK. *Anemia of Chronic Kidney Disease*. *Clin J Am* 2008; vol. 3: 3-6.
17. Bakris, George, et al. *Prevalence and associations of anemia of CKD: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004*. *American Journal of Kidney Diseases*. 2008;5: S46-S55.
18. Baxter, Karen. 2008. *Stockley's Drug Interactions*. Eighth Edition. Pharmaceutical Press, UK.