

## Tata Laksana Anemia Pada Penyakit Ginjal Kronis

Ade Yonata

Departemen Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

### Abstrak

Anemia merupakan kondisi yang sering ditemukan pada pasien penyakit ginjal kronis. Tatalaksana anemia pada penyakit ginjal kronis dimulai dengan evaluasi penyebabnya. Anemia pada penyakit ginjal kronis terutama disebabkan oleh defisiensi eritropoetin, selain dari faktor-faktor lain seperti defisiensi besi, umur eritrosit yang memendek, inflamasi dan infeksi. Evaluasi status besi dikerjakan untuk mengetahui adakah defisiensi besi absolut atau fungsional dan kemudian dikoreksi. Terapi utama anemia pada penyakit ginjal kronis setelah koreksi status besi adalah pemberian agen penstimulasi eritropoesis.

**Kata kunci:** anemia, penyakit ginjal kronis

## Management of Anemia in Chronic Kidney Disease

### Abstract

Anemia is a condition often found in patients with chronic kidney disease. The treatment of anemia in chronic kidney disease begins with evaluation of the cause. Anemia in chronic kidney disease is mainly caused by erythropoietin deficiency, apart from other factors such as iron deficiency, shortened red blood cell lifespan, inflammation and infection. Evaluation of iron status must be done to evaluate any absolute or functional iron deficiency and then to correct them. The main treatment of anemia in chronic kidney disease after correction of iron status is erythropoiesis stimulating agents (ESA).

**Keywords:** anemia, chronic kidney disease

Korespondensi: dr. Ade Yonata, M.MolBiol, Sp.PD., alamat Jln. Prof. Soemantri Brodjonegoro No. 1, HP 081283165458, e-mail ade.yonata@fk.unila.ac.id

### PENDAHULUAN

Anemia umumnya memberikan kontribusi untuk kualitas hidup yang buruk pada pasien dengan penyakit ginjal kronis atau *chronic kidney disease* (CKD). Anemia berperan dalam banyak gejala yang terkait dengan fungsi ginjal yang berkurang seperti kelelahan, depresi, toleransi aktifitas berkurang, dispnea, dan kardiovaskular, seperti hipertrofi ventrikel kiri dan disfungsi sistolik ventrikel kiri. Anemia juga dikaitkan dengan peningkatan risiko morbiditas dan mortalitas terutama akibat penyakit jantung dan stroke, dan dengan peningkatan risiko rawat inap, lama rawat di rumah sakit, dan mortalitas pada pasien dengan CKD predialisis. Untungnya, di antara gangguan yang mungkin menimpa pasien dengan CKD, anemia adalah mungkin yang paling responsif terhadap pengobatan. Tujuan penatalaksanaan anemia yang efektif adalah mengurangi kebutuhan darah, menghilangkan gejala yang ditimbulkan anemia, mencegah komplikasi kardiovaskuler, menurunkan angka morbiditas dan mortalitas

akibat anemia, dan meningkatkan kualitas hidup.<sup>1,2</sup>

### DEFINISI

Anemia adalah manifestasi klinis penurunan massa sel darah merah dan biasanya dideteksi dengan konsentrasi hemoglobin darah yang rendah (Hb).<sup>4</sup>

Menurut KDOQI guideline 2006, diagnosa anemia harus dibuat dan evaluasi lebih lanjut harus dilakukan pada konsentrasi Hb berikut:<sup>4</sup>

- <13,5 g / dL pada laki-laki dewasa.
- <12,0 g / dL pada perempuan dewasa.

Sementara definisi *Chronic kidney disease* menurut KDOQI yaitu: kerusakan ginjal selama tiga bulan atau lebih, yang didefinisikan oleh:<sup>5</sup>

- kelainan struktural atau fungsional dari ginjal, dengan atau tanpa GFR yang menurun, dimanifestasikan oleh kelainan patologis atau penanda kerusakan ginjal,

termasuk kelainan dalam komposisi darah atau urine atau kelainan dalam tes pencitraan

- GFR <60 ml per menit per 1,73 m<sup>2</sup> untuk tiga bulan atau lebih, dengan atau tanpa kerusakan ginjal

## PATOGENESIS DAN ETIOLOGI

Anemia penyakit kronis mencakup setiap penyakit inflamasi, infeksi, atau keganasan yang bersifat jangka panjang, definisi modern ini termasuk rheumatoid arthritis, trauma berat, penyakit jantung, atau diabetes mellitus. Dalam kondisi ini, terutama terdapat penurunan ketersediaan zat besi, tingkat erythropoietin relatif menurun, dan penurunan ringan pada umur sel darah merah 70-80 hari (biasanya 120 hari).<sup>8,9</sup>

Teori yang relatif baru, hepcidin, yang merupakan suatu peptida antimikroba endogen yang disekresi oleh hati, saat ini telah diidentifikasi sebagai pengendali zat besi tingkat plasma dengan mengatur penyerapan zat besi di usus, serta pelepasan besi dari makrofag dan transfer dari besi yang disimpan dalam hepatosit. Kenaikan tingkat hepcidin dalam perjalanan penyakit inflamasi dapat menjadi mediator yang signifikan dari anemia yang menyertai.<sup>7</sup>

Mekanisme lain yang diusulkan untuk anemia penyakit kronis berkaitan dengan sitokin seperti interleukin (IL-1 dan IL-6), dan tumor nekrosis faktor (TNF-alfa), yang diyakini menyebabkan kehancuran prekursor RBC dan menurunkan jumlah reseptor erythropoietin pada sel-sel progenitor.<sup>2</sup>

Hipoksia pada individu dengan ginjal fungsi normal menyebabkan transkripsi gen erythropoietin, dan karenanya menyebabkan peningkatan produksi RBC. Sedangkan pada mereka dengan anemia penyakit ginjal kronis, ada kekurangan utama dari produksi erythropoietin oleh fibroblast interstisial, juga dikenal sebagai tipe I sel-sel interstisial, sehingga menyebabkan anemia. Anemia yang berkembang secara langsung berkaitan dengan jumlah sisa fungsi ginjal. Ginjal bertanggung jawab untuk sekitar 90% dari erythropoietin produksi individu.<sup>2,9,8</sup>

Faktor lain yang berkontribusi pada anemia renal antara lain: defisiensi besi (asupan yang kurang, flebotomi berulang,

retensi darah pada dialiser atau tubing, perdarahan saluran cerna), umur eritrosit yang memendek, hiperparatiroid berat, inflamasi dan infeksi, toksisitas aluminium, defisiensi asam folat, hipotiroid, hemoglobinopati<sup>1</sup>

## EVALUASI ANEMIA PADA CKD

Meskipun defisiensi erythropoietin umum terjadi di antara pasien dengan anemia dan CKD, penyebab potensial lainnya harus diidentifikasi atau disingkirkan. Evaluasi laboratorium disarankan menyediakan informasi mengenai tingkat dan penyebab anemia, aktivitas erythroid dan nonerythroid, dan penilaian dari simpanan besi dan ketersediaan besi untuk eritropoiesis. Secara khusus, dokter harus mempertimbangkan penyebab anemia selain defisiensi erythropoietin bila: (1) tingkat keparahan anemia adalah tidak sebanding dengan defisit fungsi ginjal, (2) ada bukti kekurangan zat besi, atau (3) ada bukti leukopenia atau trombositopenia. Evaluasi penyebab anemia harus mendahului inisiasi terapi ESA.<sup>2,8</sup>

Keparahan anemia dinilai terbaik dengan mengukur konsentrasi Hb bukan Ht karena Hb adalah analit stabil yang diukur secara langsung. Hb harus diukur pada analisa otomatis darah standar di laboratorium terakreditasi. Pada pasien dengan CKD yang tidak tergantung dialysis dan pasien dengan Peritoneal Dialisis, waktu menarik sampel darah tidak penting karena volume plasma pasien ini tetap relatif konstan. Pada pasien HD, sampling Hb sebaiknya dilakukan sebelum dialysis tanpa mempertimbangkan hari dialysis.<sup>1,2</sup>

Secara umum, anemia pada CKD adalah normokromik dan normositik, yaitu, secara morfologi sulit dibedakan dari anemia penyakit kronis. Karakteristiknya adalah hipoproliferatif: yaitu aktivitas eritropoetik rendah, konsisten dengan stimulasi erythropoietin yang tidak memadai. Tingkat erythropoietin tidak secara rutin berguna dalam membedakan defisiensi erythropoietin dari penyebab lain dari anemia pada setting klinis.<sup>2</sup>

## EVALUASI STATUS BESI DAN TERAPI BESI

Sebelum terapi *erythropoiesis stimulating agents* (ESA) harus dilakukan pemeriksaan status besi terlebih dahulu. Agar respon eritropoesis optimal, maka status besi harus cukup. Status besi yang diperiksa meliputi *Serum Iron* (SI), TIBC, Saturasi Transferin dan Ferritin serum. Hasil tes status besi mencerminkan baik tingkat simpanan besi di jaringan atau kecukupan besi untuk eritropoesis. Tingkat serum ferritin adalah satu-satunya penanda darah yang tersedia untuk penyimpanan besi. Pengujian status zat besi sebelum mengobati anemia pada pasien dengan CKD mempunyai 2 tujuan: untuk menilai kontribusi defisiensi besi pada anemia dan menentukan apakah evaluasi lebih lanjut untuk sumber gastrointestinal perdarahan diperlukan. Tes status besi kurang cocok untuk tujuan ketiga yaitu memprediksi respon terhadap terapi besi, karena tidak ada tes tunggal status besi atau tes kombinasi yang dapat membedakan pasien responsif besi dari pasien yang tidak responsif besi.<sup>2,12</sup>

Pada pasien dengan *non dialysis* CKD (ND-CKD), kadar ferritin kurang dari 25 ng / mL pada laki-laki dan kurang dari 12 ng / mL pada wanita menunjukkan bahwa deplesi penyimpanan besi memberikan kontribusi untuk anemia. Dengan tidak adanya perdarahan menstruasi, deplesi besi dan defisiensi besi biasanya akibat dari kehilangan darah dari saluran cerna. Tes darah samar dalam tinja tidak dianjurkan sebagai bagian dari evaluasi defisiensi zat besi patients. Sebagai tes skrining untuk karsinoma kolorektal atau polip kolon prakanker, tes darah samar umum dilakukan. Pada pasien dengan defisiensi zat besi, uji darah samar tidak memberikan informasi yang berguna karena hasil tes hanya menegaskan diagnosis bahwa kekurangan zat besi menandakan adanya kehilangan darah dari saluran cerna, sementara hasil tes negatif masih mungkin negative palsu.<sup>2,13</sup>

Tabel 1. Defisiensi Besi pada Anemia Renal

Anemia Renal	CKD non Dialisa/CKD-PD		CKD-HD	
	Sat. Transferin	Ferritin Serum	Sat. Transferin	Ferritin Serum
Besi cukup	≥ 20	≥ 100	≥ 20	≥ 200
Def. Besi Fungsional	<20	≥ 100	<20	≥ 200
Defisiensi besi absolute	<20	<100	<20	<200

CKD-PD: CKD-Peritoneal dialysis

CKD-HD: CKD-Hemodialysis

Indikasi terapi besi:<sup>1</sup>

- Anemia defisiensi besi absolut
- Anemia defisiensi besi fungsional
- Tahap pemeliharaan status besi

Kontraindikasi terapi besi:<sup>1</sup>

- Hipersensitivitas terhadap besi
- Gangguan fungsi hati berat
- Kandungan besi tubuh berlebih (iron overload)

Pemberian preparat besi dapat melalui parenteral maupun oral. Beberapa sediaan besi parenteral antara lain: Iron sucrose, Iron dextran, sementara sediaan oral antara lain: ferrous gluconate, ferrous sulphate, ferrous fumarate, dan iron polysaccharide. Terapi besi oral diindikasikan pada pasien CKD-non dialisa dan CKD-peritoneal dialysis dengan anemia defisiensi besi. Absorpsi besi dipengaruhi oleh makanan dan antasida, karena itu besi oral diberikan diantara dua waktu makan (*between meal*). Dosis minimal 200 mg besi elemental/hari, dalam dosis terbagi 2-3x/hari. Sediaan yang ada antara lain:<sup>1,14</sup>

- generic ferrous sulphate (325 mg): besi elemental:65 mg;
- iron polysaccharide, besi elemental 50-300 mg tergantung sediaan
- ferrous gluconate (325 mg), besi elemental:35 mg
- ferrous fumarate (325 mg), besi elemental:108 mg

Jika setelah tiga bulan saturasi transferin tidak dapat dipertahankan >20% dan/ atau ferritin serum > 100 ng/ml, maka dianjurkan untuk pemberian terapi besi parenteral. Terapi besi parenteral terutama diindikasikan pada pasien CKD dengan hemodialisa. Terapi besi pada anemia CKD dibagi menjadi fase koreksi dan fase pemeliharaan.<sup>1,6</sup>

### Terapi Besi Fase Koreksi<sup>1,2</sup>

Pada fase koreksi tujuannya adalah untuk mengkoreksi anemia defisiensi besi absolut, sampai status besi cukup yaitu saturasi transferin > 20% dan feritin serum mencapai > 100 ng/ml (CKD-nondialisa dan CKD-peritoneal dialysis), sementara CKD-hemodialisa >200 ng/ml. Dosis terapi besi fase koreksi yaitu 100 mg 2x perminggu saat HD, dengan perkiraan keperluan dosis total 1000 mg (10x pemberian). Sebelum pemberian preparat besi dilakukan dosis uji coba (test dose), dilakukan sebelum memulai terapi besi intravena pertama kali untuk mengetahui adanya hipersensitivitas terhadap besi. Caranya yaitu iron sucrose atau iron dextran 25 mg dilarutkan dalam 25 ml NaCl 0.9% drip IV selama 15 menit, sambil diamati tanda-tanda hipersensitivitas. Cara pemberian terapi besi intravena yaitu iron sucrose atau iron dextran 100 mg diencerkan dengan 100 ml NaCl 0.9% drip IV 15-30 menit. Cara lain dapat disuntikkan IV atau melalui venous blood line tanpa diencerkan secara pelan-pelan paling cepat dalam waktu 15 menit. Evaluasi status besi dilakukan 1 minggu paska terapi besi fase koreksi.

### Terapi besi fase pemeliharaan<sup>1,2</sup>

Terapi besi fase pemeliharaan bertujuan menjaga kebutuhan besi untuk eritropoiesis selama pemberian terapi ESA. Target terapi yaitu saturasi transferin 20-50% dan ferritin serum 100-500 ng/ml untuk CKD non dialisa dan CKD-Peritoneal dialysis, sementara target ferritin serum pada CKD-HD yaitu 200-500 ng/ml. Status besi diperiksa tiap 1-3 bulan. Dosis terapi besi disesuaikan dengan kadar saturasi transferin dan ferritin serum. Jika saturasi transferin >50% tunda terapi besi dan terapi ESA dilanjutkan.

- Bila Saturasi transferin <20% dan ferritin serum 501-800 lanjutkan terapi ESA dan tunda terapi besi, observasi dalam satu bulan. Bila Hb tidak naik dapat diberikan iron sucrose atau iron dextran 100 mg satu kali dalam 4 minggu, observasi 3 bulan.

- Bila saturasi transferin <20% dan ferritin serum >800 ng/ml terapi besi ditunda. Dicari penyebab kemungkinan adanya keadaan infeksi-inflamasi.

### Target Hemoglobin

Berdasarkan guideline terbaru KDOQI 2007, pemilihan target Hb dan pemilihan tingkat Hb di mana terapi ESA (eritropetin) harus dimulai secara individual pada pasien dan harus mencakup pertimbangan manfaat potensial (termasuk peningkatan kualitas hidup dan menghindari transfusi) dan potensi bahaya (termasuk resiko mengancam nyawa efek samping).<sup>4</sup>

Pada *Randomized Clinical Trial* yang tersedia, pengobatan umumnya telah dimulai ketika Hb baseline berkurang, atau kurang dari target Hb yang ditentukan. Pada pasien-pasien dialisis dan non dialisis dengan CKD yang menerima terapi ESA, target Hb yang dipilih umumnya harus berada dalam kisaran 10,0-12,0 g / dL. Tetap diperlukan fleksibilitas dalam pengambilan keputusan medis mengingat luasnya variabilitas antara kebutuhan individu pasien, nilai, status fungsional, beban penyakit, prognosis, dan respon terhadap terapi ESA. Pada pasien-pasien dialisis dan nondialysis dengan CKD yang menerima terapi ESA, target Hb tidak boleh lebih besar dari 13,0 g / dL. Pada target Hb >12 g/dl tidak menghasilkan perbaikan kualitas hidup yang bermakna secara klinis, resiko hipertensi dan thrombosis vaskuler meningkat, angka kematian total akibat penyakit kardiovaskuler lebih tinggi.<sup>1,4,9</sup>

### TERAPI ESA PADA CKD

Koreksi anemia dengan terapi ESA dapat memperlambat progresifitas CKD, menurunkan morbiditas dan mortalitas serta memperbaiki kualitas hidup. Istilah ESA berlaku untuk semua agen yang meningkatkan eritropoiesis melalui tindakan langsung atau tidak langsung pada reseptor eritropoietin. ESA yang saat ini tersedia meliputi epoetin alfa, beta epoetin, dan darbepoetin. Epoetin alfa dan beta telah dirancang untuk menyerupai molekul endogen dan memiliki farmakokinetik yang serupa. Mereka dianggap "short acting" dibandingkan dengan darbepoetin, sebuah molekul generasi kedua dengan waktu paruh panjang, yang dianggap

"long-acting." Frekuensi pemantauan Hb pada pasien yang diobati dengan ESA harus setidaknya setiap bulan dimaksudkan untuk memberikan informasi yang cukup untuk membantu dalam mencapai dan mempertahankan sasaran tingkat Hb dengan aman dan cepat selama terapi ESA. Interval minimum antara penyesuaian dosis ESA adalah 2 minggu karena efek perubahan dosis tidak akan terlihat dalam interval yang lebih pendek.<sup>1,6,10</sup>

Indikasi terapi ESA yaitu kadar Hb <10 g/dl dan penyebab lain anemia sudah disingkirkan. Syarat pemberian ESA yaitu: 1

- tidak ada anemia defisiensi besi absolut : Saturasi transferin <20% dan ferritin serum <100 ng/ml (CKD-nondialisis dan CKD-Peritoneal dialysis) dan <200 ng/ml pada CKD-HD, bila didapatkan anemia defisiensi besi absolut, harus dikoreksi terlebih dahulu.

- Tidak ada infeksi yang berat

Dosis awal dan penyesuaian ESA harus ditentukan oleh tingkat Hb pasien, target tingkat Hb, tingkat peningkatan Hb, dan keadaan klinis. Pada CKD dengan anemia dan Hb awal kurang dari kisaran target, beberapa trial telah menunjukkan rerata tingkat awal kenaikan Hb berada di kisaran 0,7-2,5 g / dL dalam 4 minggu pertama. Terapi ESA dibagi menjadi fase koreksi dan fase pemeliharaan.<sup>1,2,11</sup>

### Terapi ESA fase koreksi<sup>1,2</sup>

Terapi ESA fase koreksi bertujuan untuk mengoreksi anemia renal sampai target Hb tercapai. Terapi ESA dianjurkan diberikan secara subkutan. Pada umumnya dosis ESA untuk Epoetin alpha dan beta mulai dengan 2000-5000 IU subkutan, 2-3 kali seminggu atau 80-120 unit/kgBB/minggu subkutan selama 4 minggu. Sementara dosis Continuous Erythropoiesis Receptor Activity (C.E.R.A) dapat diberikan 0.6 ug/kgBB atau 50-75 ug setiap 2 minggu. Target respon yang diharapkan adalah Hb naik 0.5-1.5 g/dl dalam 4 minggu atau Ht naik 2-4% dalam 2-4 minggu. Secara umum, penyesuaian dosis ESA tidak dibuat dalam 4 minggu pertama. Frekuensi penyesuaian dosis ESA selanjutnya harus ditentukan oleh laju peningkatan kadar Hb selama terapi ESA awal, stabilitas tingkat Hb selama pemeliharaan ESA terapi, dan frekuensi pengecekan Hb. Interval minimum

antara penyesuaian dosis ESA pada pasien rawat jalan umumnya adalah 2 minggu karena efek perubahan dosis tidak akan terlihat dalam interval pendek.

Pemantauan Hb dan Ht dilakukan tiap 4 minggu. Bila target respon tercapai, pertahankan dosis ESA sampai target Hb tercapai (10-12 g/dl). Bila target respon belum tercapai dosis dinaikkan 25%. Bila Hb naik >1.5 g/dl dalam 4 minggu atau Hb mencapai 12-13 g/dl, dosis diturunkan 25%. Bila Hb >13 g/dl terapi ESA dihentikan (lihat algoritme terapi ESA lampiran 2). Jadwal dosis ESA yang tertinggal harus diganti pada kesempatan sedini mungkin karena juga dapat menyebabkan penurunan kadar Hb kurang dari kisaran target. Selama terapi ESA monitor status besi, berikan suplemen sesuai dengan panduan terapi besi (lihat lampiran 1 algoritme terapi besi).

### Terapi ESA fase pemeliharaan<sup>1,2</sup>

Fase pemeliharaan dilakukan bila target Hb sudah tercapai (Hb 10-12 g/dl). Dosis epoetin alpha dan beta 2000-5000 IU/minggu; sementara dosis C.E.R.A sama dengan dosis fase koreksi dengan interval pemberian setiap 4 minggu. Hb dimonitor setiap bulan, dan status besi diperiksa secara berkala sesuai panduan terapi besi. Bila dengan terapi pemeliharaan Hb mencapai >12 g/dl maka dosis ESA diturunkan 25%.

Rute administrasi harus ditentukan sesuai tahap CKD, perawatan, pertimbangan efektivitas, dan kelas ESA digunakan. Di antara pasien dengan HD-CKD, baik SC atau IV dapat dilakukan. Dalam rawat jalan, pemberian SC merupakan rute pemberian yang tepat untuk pasien dengan PD-CKD dan ND-CKD. Di antara pasien dengan HD-CKD, baik SC atau IV administrasi sama baik, tetapi risiko untuk aplasia sel merah murni (PRCA) terkait dengan pemberian secara subkutan meskipun kecil, membuat US Food and Drug Administration (FDA) lebih merekomendasikan rute IV. Di antara ESA kerja pendek, efikasi administrasi SC pada pasien dengan HD-CKD lebih tinggi dari pemberian IV. Diantara agen kerja panjang, efikasi SC dibandingkan dengan pemberian IV tampaknya setara.

Saat ini preparat ESA yang beredar di Indonesia antara lain: Epoetin alpha dan beta, ESA alpha biosimilar dan C.E.R.A. Epoetin

alpha dan beta merupakan rekombinan eritropetin manusia yang memiliki waktu paruh singkat. Epoetin alpha biosimilar adalah produk bio-teknologi non-original yang tidak persis sama dengan produk asli. Masih diperlukan penilaian efektifitas serta keamanan produk ESA biosimilar ini. C.E.R.A merupakan suatu ESA baru yang merupakan pegylated epoetin beta yang mempunyai waktu paruh yang lebih panjang (sekitar 130 jam) sehingga dapat diberikan setiap 2 minggu sekali atau sebulan sekali secara subkutan atau intravena.

### Respon Inadekuat terhadap ESA

Batasan respon tidak adekuat terhadap ESA yaitu apabila gagal mencapai target kenaikan Hb 0.5-1.5 g/dl dalam 4 minggu berturut-turut selama 12 minggu (fase koreksi) atau gagal mempertahankan Hb dalam rentang target pemeliharaan. Beberapa penyebab respon tidak adekuat terhadap ESA antara lain:<sup>1,6</sup>

1. Defisiensi besi absolute dan fungsional
2. Kehilangan darah kronik (clotting pada dialiser, perdarahan post dialysis, pengambilan darah berulang, perdarahan saluran cerna.
3. Malnutrisi
4. Dialysis tidak adekuat
5. Hiperparatiroid sekunder
6. Inflamasi (infeksi dan non infeksi)
7. Kehilangan darah akut (perdarahan intra abdomen, pembedahan)
8. Obat-obatan (ACE inhibitor, ARB, Renin inhibitor) dosis tinggi
9. Lain-lain (defisiensi asam folat dan vitamin B12, hemoglobinopati, mileoma multiple, mileofibrosis, hemolisis dan keganasan).

Hanya sebagian kecil pasien dengan tingkat Hb kurang dari 11 g / dL gagal untuk respon terhadap terapi ESA. Analisis persistensi menunjukkan bahwa ada sekitar 10% dari pasien dengan HD-CKD dengan tingkat Hb tetap kurang dari 11 g / dL yang memasuki masa 6-bulan terapi ESA berturut-turut. Pada pasien dengan tingkat Hb kurang dari 11 g / dL diberikan dosis tinggi ESA (epoetin alfa > 30.000 IU / minggu), hanya 0,6% dari pasien tetap kurang dari ambang batas selama 6 bulan berturut-turut.<sup>2,12</sup>

### Kontraindikasi dan Efek samping terapi ESA

Kontraindikasi ESA yaitu hipersensitivitas terhadap ESA. Beberapa efek samping pemberian ESA yaitu hipertensi, trombosis, kejang dan Pure Red Cell aplasia (PRCA). Tekanan darah harus dipantau ketat selama terapi ESA fase koreksi. Pasien mungkin membutuhkan terapi antihipertensi atau peningkatan dosis obat antihipertensi. Trombosis dapat terjadi jika Hb meningkat secara cepat melebihi target. Kejang sangat jarang terjadi, terutama terjadi pada masa terapi ESA fase koreksi. Hal ini berhubungan dengan kenaikan Hb/Ht yang cepat dan tekanan darah yang tidak terkontrol. PRCA dicurigai bila pasien dalam terapi ESA >4 minggu ditemukan semua gejala berikut: penurunan Hb mendadak 0.5-1 g/dl/ minggu atau membutuhkan transfusi 1-2 kali/minggu, hitung leukosit dan trombosit normal, hitung retikulosit absolut <10.000/uL. Pada keadaan PRCA pemberian ESA harus dihentikan. Hipertensi, oklusi akses pembuluh darah, dialisis yang tidak memadai, riwayat kejang, atau status gizi kurang tidak kontraindikasi untuk terapi ESA. Jika gangguan ini timbul pada anemia yang diterapi dengan ESA, mereka harus diobati dengan tepat sesuai langkah-langkah tatalaksananya. Tidak ada bukti bahwa penundaan terapi ESA meningkatkan kondisi pasien.<sup>1,2,13</sup>

### Terapi penunjang untuk optimalisasi ESA

Kaitan Malnutrisi energy protein (MEP) dengan anemia renal pada pasien CKD-HD tidak hanya terbatas pada asupan besi tetapi berhubungan dengan sindrom malnutrisi-inflamasi (Malnutrition Inflammation Syndrome) yang memperberat keadaan anemia renal. Nutrisi yang adekuat berperan penting dalam pengelolaan anemia renal. Asupan energi pada CKD dianjurkan 35 kalori/kgBB/hari pada pasien umur <60 tahun dan 30-35 kalori/kgBB/hari pada pasien >60 tahun. Asupan protein pada CKD pre HD dianjurkan 0.6-0.75 g/kgBB/hari, pada pasien HD 1.2 g/kgBB/hari, pada pasien PD 1.2-1.3/kgBB/hari. Malnutrisi energy protein (MEP) harus dievaluasi secara berkala dan dikoreksi. Pemberian nutrisi memperhatikan asupan besi yang adekuat. Sementara untuk pemberian androgen saat ini androgen belum

direkomendasikan sebagai terapi penunjang untuk meningkatkan optimalisasi ESA. Tidak ada bukti ilmiah yang cukup untuk menganjurkan penggunaan asam folat, vitamin B6, vitamin B12, vitamin C, vitamin D, vitamin E, dan carnitin sebagai terapi penunjang untuk meningkatkan optimalisasi ESA.<sup>1,2,20,14</sup>

### Transfusi Darah

Penatalaksanaan anemia renal lebih diutamakan dengan pemberian ESA. Resiko transfusi darah pada pasien HD lebih besar daripada manfaatnya, oleh karena itu transfusi hanya diberikan pada keadaan khusus. Transfusi diberikan secara bertahap untuk menghindari bahaya overhidrasi, hiperkatabolik (asidosis) dan hiperkalemia. Transfusi lebih diutamakan dalam bentuk packing red (PRC). Target pencapaian Hb dengan transfusi 7-9 g/dl. Bukti klinis menunjukkan bahwa pemberian transfusi darah sampai Hb 10-12 g/dL dapat meningkatkan mortalitas serta tidak terbukti memberikan manfaat walaupun pada pasien penyakit jantung.<sup>2</sup> Beberapa kondisi untuk indikasi transfuse darah:<sup>1</sup>

- Hb <7 g/dl dengan atau tanpa gejala anemia
- Hb <8 g/dl dengan gangguan kardiovaskuler yang nyata
- Perdarahan akut dengan gejala gangguan hemodinamik
- Pasien yang akan menjalani operasi

Bila harus mendapatkan transfusi darah dianjurkan untuk menggunakan filter leukosit. Resiko transfusi darah cukup banyak antara lain: circulation overload, transmisi penyakit infeksi (hepatitis, HIV, malaria, dan lain-lain), febrile non hemolytic reaction, reaksi alergi atau anafilaktik, reaksi hemolitik, iron overload, alloiminisasi, dan *transfusion related acute lung injury* (TRALI). Transfusi darah dianjurkan dalam jumlah kecil dan bertahap. Pada pasien HD sebaiknya diberikan saat HD. Transfusi darah sebaiknya diberikan dengan kecepatan tetesan 1 ml/menit pada 15 menit pertama dan bila tidak ada reaksi transfusi dilanjutkan 4 ml/menit.<sup>1,2</sup>

### KESIMPULAN

Anemia merupakan kondisi yang sering menyertai pada penyakit ginjal kronis dengan berbagai penyebab utamanya defisiensi eritropetin. Tatalaksana utama anemia pada CKD yaitu pemberian *erhytropoesis stimulating agent* (ESA) seperti eritropetin setelah status besi pasien tercukupi.

### REFERENSI

1. Pernefri. Konsensus Manajemen Anemia Pada Penyakit Ginjal Kronik. Jakarta 2011.
2. KDOQI. Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in *Chronic kidney disease* in adults. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2006;47(5 Suppl 3):S16-85.
3. Worldwide prevalence of anaemia [database on the Internet]2008 [cited 20 December 2015]. Available From: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657_eng.pdf).
4. KDOQI. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in *Chronic kidney disease*: 2007 update of hemoglobin target. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2007;50(3):471-530.
5. KDOQI. Clinical Practice Guidelines for *Chronic kidney disease*: Evaluation, classification, and stratification. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2002;39:S1-S26.
6. Fiore DC, Fox CL. Urology and nephrology update: anemia of chronic kidney disease. FP Essent. 2014 Jan;416:22-5.
7. Amerling R, Besarab A, Roy C. New developments in anemia management in chronic kidney disease. Nephrol News Issues. 2008;22(3):suppl 1-8.
8. Nissenson AR, Berns JS, Lerma EV. Anemia & Chronic kidney disease. Current diagnosis & treatment : nephrology & hypertension. New York.

- London: McGraw-Hill Medical ; McGraw-Hill [distributor]; 2009. p. 574 p.
9. Dutka P. Erythropoiesis-stimulating agents for the management of anemia of chronic kidney disease: past advancements and current innovations. *Nephrol Nurs J.* 2012;39(6):447-57.
  10. Hilton R. Acute renal failure. *BMJ* 2006;333(7572):786-90.
  11. Del Vecchio L, Locatelli F. Safety issues related to erythropoiesis-stimulating agents used to treat anemia in patients with chronic kidney disease. *Expert Opin Drug Saf.* 2012;11(6):923-31.
  12. Fishbane S, Nissenson AR. Anemia management in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2010; 117:S3-9.
  13. Drueke TB. Anemia treatment in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2013;368(4):387-9.
  14. Drueke TB, Massy ZA. Oral or intravenous iron for anemia correction in chronic kidney disease? *Kidney Int.* 2015;88(4):673-5.