

HUBUNGAN ANTARA BEBERAPA PARAMETER ANEMIA DAN LAJU FILTRASI GLOMERULUS PADA PENYAKIT GINJAL KRONIK PRADIALISIS

Nyoman Paramita Ayu, Ketut Suega¹, Gede Raka Widiana²
Divisi Hematologi dan Onkologi Medik¹, Divisi Ginjal dan Hipertensi²
Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Unud/RSUP Sanglah Denpasar
Email: drparamitaayu@yahoo.com

ABSTRACT

Anemia is one of chronic kidney disease (CKD) complication and it affects many organs including cardiovascular. Early detection and evaluation are important to prevent more serious complications. There is scarce data with regard about correlation between anemia and glomerulus filtration rate (GFR) in prodialysis CKD.

Aim of this study is to determine correlation between anemia parameters and GFR, also prevalence of anemia in prodialysis CKD in Sanglah Hospital, Denpasar-Bali. An analytical cross sectional study was carried out in Sanglah Hospital. Samples were selected through simple random sampling.

Eighty samples (58 males and 22 females, aged 54 ± 10 years) were included. Prevalence of anemia, serum iron below than 50 ug/dl, transferrin saturation below than 20% and erythropoietin below than 5 mIU/ml was 41.3%, 25%, 20%, and 25% respectively. Using Pearson's analysis, there were significant correlation between haemoglobin ($r = 0.76$, $p = 0.00$) and serum iron ($r = 0.29$, $p = 0.01$) with LFG. Using linier regression entering those variables into model, it found formula haemoglobin = $7.63 + 0.13\text{GFR}$ (R-square = 0.58, $p = 0.00$) and serum iron = $54.71 + 0.48\text{GFR}$ (R-square = 0.08, $p = 0.01$). There was significant correlation between haemoglobin and serum iron with LFG. Forty one percent prodialysis CKD patients had anemia complication.

Keywords: prodialysis CKD, GFR, haemoglobin, serum iron, transferrin saturation, erythropoietin

PENDAHULUAN

Kasus penyakit ginjal kronik (PGK) saat ini meningkat dengan cepat terutama di negara-negara berkembang. PGK telah menjadi masalah utama kesehatan di seluruh dunia, karena selain merupakan faktor risiko terjadinya penyakit jantung dan pembuluh darah, meningkatkan angka kesakitan dan kematian dari penyakit bukan infeksi, PGK juga akan menambah beban sosial dan ekonomi baik bagi penderita, keluarga dan juga pemerintah.¹ Data dari National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) yang melibatkan populasi dewasa Amerika Serikat, terjadi

peningkatan prevalensi PGK stadium 1 sampai 4 dari tahun 1988 – 1994 sebanyak 10% menjadi 13,1% pada tahun 1999 – 2004. NHANES juga mendapatkan peningkatan prevalensi PGK pada setiap stadium dari tahun 1988 – 1994 ke tahun 1994 – 2004, yaitu PGK stadium 1 dari 1,7% menjadi 1,8%, stadium 2 dari 2,7% menjadi 3,2%, stadium 3 dari 5,4% menjadi 7,7% dan stadium 4 dari 0,21% menjadi 0,35%.²

Indonesia sendiri belum memiliki sistem registrasi yang lengkap di bidang penyakit ginjal. Penelitian oleh Prodjosudjadi dan Suhardjono³ mendapatkan angka prevalensi PGTA yang menjalani hemodialisis per sejuta populasi Indonesia pada tahun

2002 sebesar 10,2, tahun 2003 sebesar 11,7, tahun 2004 sebesar 13,8, tahun 2005 sebesar 18,4 dan tahun 2006 sebesar 23,4. Penelitian tentang distribusi geografis PGK di Bali mendapatkan prevalensi rata-rata PGK sebesar 56%.

Anemia merupakan komplikasi PGK yang sering terjadi, bahkan dapat terjadi lebih awal dibandingkan komplikasi PGK lainnya dan pada hampir semua pasien PGTA. Anemia sendiri juga dapat meningkatkan risiko morbiditas dan mortalitas secara bermakna dari PGK.⁵ Adanya anemia pada pasien dengan PGK dapat dipakai sebagai prediktor risiko terjadinya kejadian kardiovaskular dan prognosis dari penyakit ginjal sendiri.⁶ Menurut data dari NHANES III, diperkirakan 13,5 juta memiliki *creatinin clearance* (CrCl) \leq 50 ml/menit dan kejadian anemia yang ditandai dengan kadar hemoglobin $<$ 11 g/dl sebesar 800.000 orang.⁷ Pada pasien pradialisis dengan laju filtrasi glomerulus (LFG) kurang dari 60 ml/mnt/1,73 m² (PGK stadium 3 – 5), kejadian anemia dengan kadar hemoglobin (Hb) kurang atau sama dengan 12 g/dl adalah sebesar 50%.⁸ Anemia pada PGK ditandai dengan anemia dengan morfologi normokromik normositer, setelah disingkirkan kemungkinan anemia karena sebab lain seperti anemia karena hemodialisis, kekurangan zat besi, asam folat atau vitamin B12 dan keganasan, baik keganasan hematologi maupun bukan hematologi.⁹ Anemia sendiri merupakan faktor risiko yang dapat meningkatkan perburukan dari pembesaran ventrikel kiri jantung. Penelitian Levin A, *et al.*¹⁰ menunjukkan setiap penurunan kadar Hb 1 g/dl, akan meningkatkan risiko terjadinya pembesaran ventrikel kiri sebesar 6%. Perubahan jantung dan pembuluh darah ini dapat terjadi jauh sebelum pasien PGK memerlukan terapi pengganti ginjal atau dialisis.

Penyebab utama anemia pada PGK diperkirakan adalah karena defisiensi relatif dari eritropoetin (EPO). Penyebab lainnya yang ikut berperan terhadap terjadinya anemi pada PGK yaitu defisiensi besi, asam folat atau vitamin B12, inflamasi kronik, perdarahan,

racun metabolik yang menghambat eritropoesis dan hemolisis baik oleh karena bahan uremik ataupun sebagai akibat dari hemodialisis.¹¹

Menurut National Kidney Foundation Kidney Disease Outcome Quality Initiative (NKF K/DOQI), target kadar besi yang diperlukan untuk menjaga keadekuatan eritropoesis pada pasien PGK baik yang menjalani dialisis atau tidak yaitu feritin \geq 100 ng/ml dan *transferin saturation* (TSAT) \geq 20%.¹² Analisa NHANES III mendapatkan dari subyek PGK di Amerika Serikat, hanya sedikit yang memenuhi target tersebut.⁷ Respon tubuh yang normal terhadap keadaan anemia adalah merangsang fibroblas peritubular ginjal untuk meningkatkan produksi EPO, yang mana EPO dapat meningkatkan lebih dari 100 kali dari nilai normal bila hematokrit (Hct) turun dibawah 20%. Pada pasien PGK, respon ini terganggu sehingga terjadilah anemia dengan konsentrasi EPO yang rendah, dimana hal ini dikaitkan dengan defisiensi relatif dari EPO pada PGK. Penelitian tentang anemia pada PGK pradialisis dan hubungan beberapa parameter anemia dengan LFG terutama pada PGK pradialisis masih jarang, terutama di negara berkembang seperti Indonesia. Oleh karena itu kami mengangkat tema ini sebagai penelitian.

BAHAN DAN CARA

Penelitian ini menggunakan rancangan studi potong lintang analitik untuk mengetahui kejadian anemia, hubungan antara LFG dengan kadar hemoglobin, kadar besi (serum besi dan saturasi transferin) dan kadar eritropoetin pada pasien-pasien penyakit ginjal kronik pradialisis, di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar, Bali.

Kriteria inklusi

1. Penderita usia \geq 18 sampai $<$ 70 tahun.
2. Belum pernah menjalani terapi pengganti ginjal sebelumnya (dialisis).
3. Bersedia ikut serta dalam penelitian ini yang dinyatakan dengan *inform consent*.

Kriteria eksklusi

1. Penderita yang disertai dengan anemia oleh karena sebab lain selain PGK, seperti perdarahan, keganasan baik hematologi maupun bukan hematologi dan penyakit-penyakit imunologi (SLE, Reumatoid arthritis, HIV).
2. Penderita dalam keadaan cedera ginjal akut (CGA).
3. Penderita hamil.
4. Penderita yang mendapat terapi besi selama 1 bulan terakhir.

Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar, Bali, dari Bulan Mei 2010 sampai Agustus 2010. Pemeriksaan bahan darah dilakukan di laboratorium Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar, Bali dan di balai penelitian pengembangan laboratorium Prodia Denpasar, Bali.

Uji normalitas dengan Kolmogorov-smirnov digunakan untuk menguji apakah data penelitian berdistribusi normal atau tidak. Analisis statistik deskriptif digunakan untuk menggambarkan karakteristik dan distribusi frekuensi sampel. Sedangkan analisis korelasi Pearson digunakan untuk menilai hubungan antara 2 variabel bila data penelitian berdistribusi normal. Sebaliknya, analisis korelasi Spearman digunakan untuk menilai hubungan antara 2 variabel bila data penelitian berdistribusi tidak normal. Analisis statistik menggunakan nilai $p < 0,05$ sebagai batas kemaknaan dengan memakai perangkat lunak komputer.

HASIL PENELITIAN

Karakteristik Sampel Penelitian

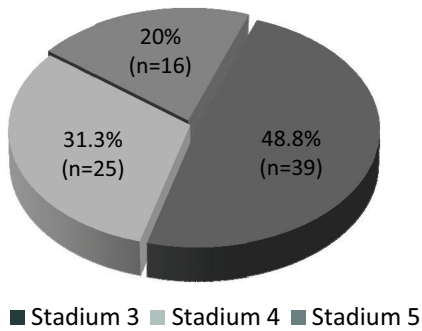
Selama penelitian, 80 penderita PGK pradiagnosis di RSUP Sanglah Denpasar, Bali dimasukkan dalam penelitian setelah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, yang terdiri dari 58 (72,5%) laki-laki dan 22 (27,5%) orang perempuan. Data karakteristik subyek penelitian ditunjukkan pada Tabel 1.

Riwayat hipertensi didapatkan pada 69 (86,3%) sampel, riwayat DM pada 35 (43,8%) sampel, riwayat pembesaran prostat pada 1 (1,3%) sampel, riwayat batu pada saluran kencing 19 (23,8%) sampel dan glomerulonefritis 6 (7,5%) sampel. Pada sampel didapatkan PGK stadium 3 sebanyak 39 (48,8%), stadium 4 sebanyak 25 (31,3%) dan stadium 5 sebanyak 16 (20%) orang (Gambar 1). Anemia yang dikategorikan sebagai kadar Hb kurang dari 11 g/dl didapatkan pada 33 (41,3%) sampel (Gambar 2). Kadar besi serum yang kurang dari 50 ug/dl adalah 20 (25%) sampel. Saturasi transferin kurang dari 20% sebanyak 16 (20%) sampel. Kadar eritropoetin kurang dari 5 mIU/ml sebanyak 20 (25%), 5 – 30 mIU/ml sebanyak 58 (72,5%) dan lebih dari 30 mIU/ml sebanyak 2 (2,5%) sampel. Prevalensi anemia (Hb < 11 g/dl), kadar besi serum kurang 50 ug/dl, saturasi transferin kurang 20% dan kadar eritropoetin kurang 5 mIU/ml pada PGK stadium 3,4 dan 5 dapat dilihat pada Gambar 3.

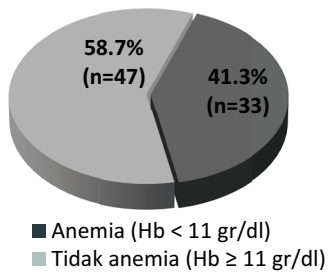
Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian (n = 80)

Variabel	Rerata ± SD (kisaran)
Umur (tahun)	54 ± 10 (19 – 69)
Berat badan (kg)	62,48 ± 12,12 (37 – 92,50)
Tinggi badan (m)	1,60 ± 0,07 (1,41 – 1,74)
IMT (kg/m ²)	24,07 ± 3,98 (15,92 – 33,77)
Hb (g/dl)	11,37 ± 2,73 (4,10 – 15,80)
BUN (mg/dl)	41,91 ± 34,86 (3,80 – 178,60)
Kreatinin serum (mg/dl)	4,14 ± 4,58 (1,35 – 23,93)
LFG (ml/menit/1,73 m ²)	29,65 ± 16,28 (2,49 – 58,05)
Kadar besi serum (ug/dl)	68,83 ± 27,22 (12,46 – 131,30)
TIBC (ug/dL)	217,21 ± 59,59 (68,60 – 373,60)
Saturasi tranferin (%)	35,11 ± 23,38 (6,66 – 182,94)
Eritropoetin (mIU/ml)	12,69 ± 35,33 (0,70 – 320,80)

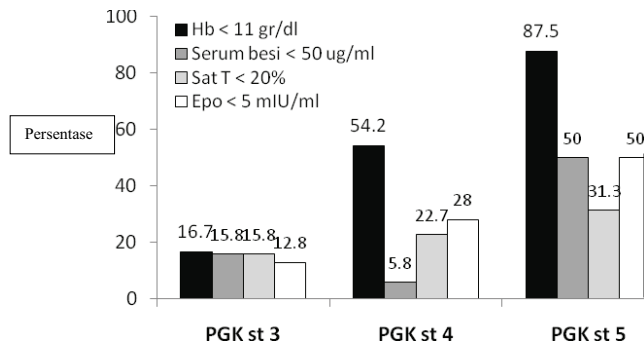
Keterangan: IMT Indeks Massa Tubuh, Hb hemoglobin, BUN *Blood Urea Nitrogen*, LFG Laju Filtrasi Glomerulus, TIBC *Total Iron Binding Capacity*



Gambar 1. Prevalensi PGK berdasarkan stadium



Gambar 2. Prevalensi anemia



Gambar 3. Prevalensi anemia (Hb < 11 g/dl), kadar besi serum kurang 50 ug/dl, saturasi transferin kurang 20% dan kadar eritropoetin kurang 5 mIU/ml pada PGK stadium 3,4, dan 5

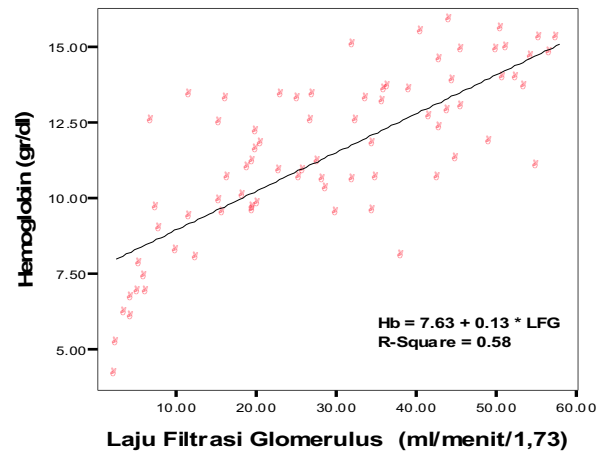
Uji normalitas laju filtrasi glomerulus, hemoglobin, kadar besi serum, saturasi transferin dan eritropoetin

Sebelum uji statistik, terlebih dahulu dilakukan uji normalitas pada data dengan uji Kolmogorov-Smirnov. Hasil uji normalitas didapatkan nilai $p > 0,05$, kecuali untuk variabel eritropoetin. Namun setelah dilakukan transformasi data dengan fungsi logaritma,

kemudian dilakukan kembali uji normalitas pada variabel eritropoetin dengan uji Kolmogorov-Smirnov, didapatkan nilai $p > 0,05$. Nilai ini berarti data memiliki sebaran normal, sehingga digunakan analisis korelasi pearson untuk menganalisis hubungan dua variabel.

Hubungan laju filtrasi glomerulus dengan hemoglobin

Hubungan LFG dengan Hb dianalisis dengan korelasi pearson dan didapatkan hubungan positif yang bermakna ($r = 0,76$, $p = 0,00$). Pada uji regresi linier untuk melihat pengaruh LFG terhadap Hb, didapatkan persamaan yaitu $Hb = 7,63 + 0,13LFG$ ($R\text{-square} = 0,58$), dapat dilihat pada diagram pencar gambar 4. Untuk menilai kualitas persamaan hasil analisis regresi linier pengaruh LFG terhadap Hb, dilakukan uji ANOVA, didapatkan nilai $p = 0,00$ dan *adjusted R-square* 57,6%. Nilai ini berarti persamaan yang diperoleh layak untuk digunakan dan mampu menjelaskan kadar hemoglobin sebesar 57,6%.



Gambar 4. Diagram pencar hubungan antara laju filtrasi glomerulus dan hemoglobin ($R\text{-square} = 0,58$; $p = 0,00$) dengan persamaan regresi $Hb = 7,63 + 0,13LFG$

Hubungan laju filtrasi glomerulus dengan kadar besi serum

Hubungan LFG dengan kadar besi serum dianalisis dengan korelasi pearson dan didapatkan

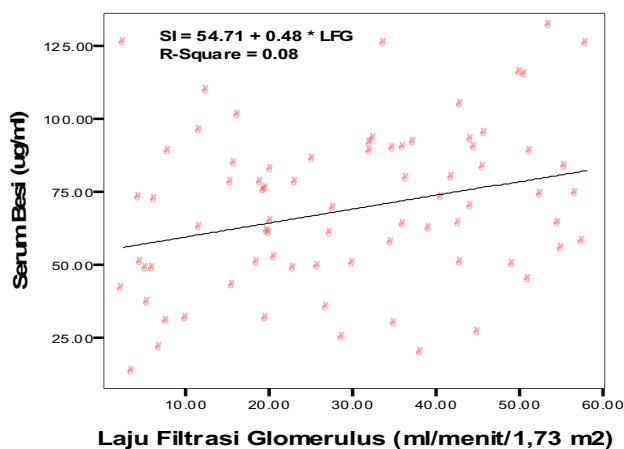
hubungan positif yang bermakna ($r = 0,29$; $p = 0,01$). Pada uji regresi linier untuk melihat pengaruh LFG terhadap kadar besi serum, didapatkan persamaan yaitu: Besi serum = $54,71 + 0,48LFG$ ($R\text{-square} = 0,08$), dapat dilihat pada diagram pencar Gambar 5. Untuk menilai kualitas persamaan hasil analisis regresi linier pengaruh LFG terhadap kadar besi serum, dilakukan uji ANOVA, didapatkan nilai $p = 0,01$ dan *adjusted R square* 7%. Nilai ini berarti persamaan yang diperoleh layak untuk digunakan dan mampu menjelaskan kadar besi serum hanya sebesar 7%.

Hubungan laju filtrasi glomerulus dengan saturasi transferin

Hubungan LFG dengan saturasi transferin dianalisis dengan korelasi pearson dan didapatkan hasil hubungan yang tidak bermakna ($r = 0,01$, $p = 0,94$).

Hubungan laju filtrasi glomerulus dengan kadar eritropoetin

Hubungan antara LFG dengan kadar eritropoetin dianalisis dengan korelasi pearson dan didapatkan hasil hubungan yang tidak bermakna ($r = -0,151$; $p = 0,18$).



Gambar 5. Diagram pencar hubungan antara laju filtrasi glomerulus dengan kadar besi serum ($R\text{-square} = 0,08$; $p = 0,01$) dengan persamaan regresi Besi serum = $54,71 + 0,48LFG$

LFG	$r = 0,76$ $p = 0,00^*$	$r = 0,29$ $p = 0,01^*$	$r = 0,01$ $p = 0,93$	$r = -0,15$ $p = 0,18$
Hemoglobin		$r = 0,29$ $p = 0,01^*$	$r = -0,04$ $p = 0,71$	$r = -0,27$ $p = 0,02^*$
Serum besi			$r = 0,72$ $p = 0,00^*$	$r = -0,13$ $p = 0,27$
Saturasi transferin				$r = -0,05$ $p = 0,68$
	Hemoglobin	Serum besi	Saturasi transferin	Eritropoetin

Gambar 6. Matriks korelasi antar variabel laju filtrasi glomerulus, hemoglobin, serum besi, saturasi transferin dan eritropoetin

*Hubungan bermakna ($p < 0,05$)

PEMBAHASAN

Laju filtrasi glomerulus menggambarkan banyak nefron yang berfungsi, baik fungsi ekskresi maupun fungsi sekresinya. Semakin menurun LFG, semakin sedikit nefron yang berfungsi, termasuk fungsi dalam produksi hormon eritropoetin yang berakibat pada terjadinya anemia, walaupun penyebab anemia pada PGK multifaktorial. Deteksi dini anemia dan evaluasi faktor penyebabnya pada PGK yang belum menjalani hemodialisis merupakan hal yang penting, mengingat efek anemia pada organ lain seperti pada jantung yang dapat menyebabkan pembesaran ventrikel kiri.¹⁰ Banyak yang belum diketahui tentang anemia pada pasien PGK pradialisis.

Pada data hasil penelitian, telah dikumpulkan sampel PGK pradialisis sebanyak 80 orang, terdiri dari 58 (72,5%) laki-laki dan 22 (27,5%) perempuan. Rerata umur yaitu 54 tahun, LFG 29,65 ml/menit/1,73 m², Hb 11,37 g/dl, kadar besi 68,83 ug/dl, saturasi transferin 35,11 % dan kadar eritropoetin 12,69 mIU/ml. Tiga riwayat penyakit terbanyak pada sampel yaitu hipertensi 69 (86,3%) orang, diabetes mellitus 35 (43,8%) orang dan batu pada saluran kencing 19 (23,8%). Prevalensi

anemia adalah 41,3%. Anemia pada PGK yang ditandai dengan kadar Hb < 11 g/dl paling banyak terjadi pada PGK stadium 5, yaitu 14 (87,5%). Kadar besi < 5 ug/dl dan kadar eritropoetin < 5 mIU/ml juga paling banyak terjadi pada PGK stadium 5, yaitu 8 (50%) dan 8 (50%) berurutan.

Pada uji korelasi antara LFG dengan Hb didapatkan hubungan positif yang bermakna ($r = 0,76$, $p = 0,00$), dengan persamaan $Hb = 7,63 + 0,13LFG$ ($r = 0,58$, $p = 0,00$). Hal ini berarti semakin berkurangnya LFG maka kadar Hb juga semakin menurun. Hasil hubungan bermakna antara LFG dan Hb ini juga didapatkan oleh Hsu CY, *et al.*⁷ dimana mendapatkan Hb pada laki-laki secara signifikan mulai turun saat $LFG < 70$ ml/mnt/ $1,73m^2$ ($p = 0,01$ untuk $LFG 50 - 60$ ml/mnt, $p = 0,00$ untuk $LFG 40 - 50$ ml/mnt, $LFG 30 - 40$ ml/mnt, $LFG 20 - 30$ ml/mnt dan $LFG \leq 20$ ml/mnt), sedangkan pada wanita, Hsu mendapatkan penurunan yang lebih lambat yaitu mulai $LFG < 50$ ml/mnt/ $1,73m^2$ ($p = 0,01$ untuk $LFG 40 - 50$ ml/mnt, $p = 0,00$ untuk $LFG 30 - 40$ ml/mnt, $LFG 20 - 30$ ml/mnt dan $LFG \leq 20$ ml/mnt).⁷ Pada penelitian populasi oleh McClellan, *et al.*⁸ mendapatkan prevalensi anemia berhubungan kuat dengan dengan menurunnya LFG. Persentase Hb < 12 g/dl meningkat dari 26,7% menjadi 75,5% ketika LFG turun dari 60 menjadi 15 ml/mnt/ $1,73m^2$.

Uji korelasi LFG dengan kadar besi didapatkan hubungan positif yang bermakna ($r = 0,29$; $p = 0,01$) dengan persamaan kadar besi serum = $54,71 + 0,48LFG$ ($r = 0,08$; $p = 0,01$). Hubungan antara LFG dengan kadar besi serum ini walaupun bermakna, namun nilai r yang didapat kecil sehingga dapat diinterpretasikan korelasi antara LFG dengan kadar besi serum lemah. Hubungan ini dapat dijelaskan dengan perantara inflamasi. Anemia pada PGK termasuk salah satu bentuk anemia karena inflamasi, dimana inflamasi sudah terjadi pada ginjal baik saat stadium awal PGK. Kadar petanda inflamasi semakin meningkat dengan semakin menurunnya LFG. Penelitian tentang hubungan antara biomarker inflamasi dengan PGK mendapatkan kecenderungan peningkatan interleukin (IL) 6 dan IL 8 dengan menurunnya LFG

dan Hb, walaupun hubungan ini tidak bermakna ($p = 0,12$), Sedangkan kadar *Tumor Necrosis Factor* (TNF) α secara bermakna meningkat dengan menurunnya LFG dan Hb ($p = 0,019$).¹⁷ Peningkatan dari sitokin IL 6 akan meningkatkan ekspresi gen hepsidin oleh hepar. Hepsidin akan mencegah absorpsi besi di intestinal dan *trapping* besi dalam makrofag dengan hasil akhir akan menurunkan kadar besi. Penelitian tentang hepsidin pada PGK mendapatkan perbedaan yang bermakna antara kadar hepsidin pada individu normal dengan penderita PGK stadium 2 – 4, dimana kadar hepsidin pada penderita PGK meningkat ($p < 0,001$).¹⁸

Uji korelasi LFG dengan saturasi transferin mendapatkan hubungan yang tidak bermakna ($p = 0,94$). Kovesy, *et al.*¹⁹ mendapatkan hubungan yang tidak bermakna antara saturasi tranferin dengan LFG. Hsu, *et al.*⁷ mendapatkan prevalensi saturasi tranferin < 20% lebih banyak didapatkan pada LFG yang lebih rendah (35% pada $LFG 30 - 40$ ml/mnt dan 69% pada $LFG \leq 20$ ml/mnt). Penurunan LFG tidak secara langsung mempengaruhi saturasi transferin. Saturasi transferin sendiri dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti kadar besi, TIBC, kadar albumin dan sitokin proinflamasi yang dapat meningkatkan produksi hepsidin sehingga terjadi gangguan pada metabolisme besi.

Uji analisis mendapatkan hasil hubungan yang tidak bermakna antara LFG dan kadar eritropoetin ($p = 0,181$). Walaupun demikian, kadar eritropoetin < 5 mIU/ml terbanyak terjadi pada PGK stadium 5 (50%). Ketidakbermaknaan hubungan antara LFG dan anemia dengan eritropoetin juga didapatkan pada penelitian oleh Artune F. Pada penelitian tersebut didapatkan kadar eritropoetin dibawah persentil 25th sebanyak 63% pada PGK stadium 3 ($r = -0,42$), 89% pada PGK stadium 4 ($r = -0,16$), dan 95% pada PGK stadium 5 ($r = -0,03$).⁹ Sehingga peneliti menganjurkan pemeriksaan eritropoetin hanya pada PGK stadium 1,2, dan 3 sebagai evaluasi penyebab terjadinya anemia, namun pada PGK stadium 4 dan 5 pemeriksaan eritropoetin tidak diperlukan karena grup ini tidak menunjukkan hubungan antara kadar eritropoetin dengan LFG dan

anemia. Kadar eritropoetin tetap terdeteksi walaupun pada LFG sangat rendah. Hal ini dapat disebabkan karena tetap adanya produksi eritropoetin oleh sisa fungsi ginjal yang ada dan produksi eritropoetin di luar ginjal. Hepar merupakan tempat utama produksi eritropoetin saat fetus, kemudian fungsi ini diambil alih oleh ginjal saat kelahiran. Pada penelitian eksperimental binatang, ditemukan kadar EPOMRNA hepar kira-kira 15% dari kadar total EPOMRNA di tubuh pada tikus yang anemi, sedangkan kadarnya kira-kira 20 – 50% pada percobaan dengan binatang pengerat.²⁰ EPOMRNA dominan diekspresikan di hepatosit pada penelitian dengan tikus coba. Produksi eritropoetin oleh hepar dipicu oleh keadaan anemia dan hipoksia melalui HIF-1. Sintesis eritropoetin juga dipicu oleh sitokin proinflamasi IL6, hormon tiroid dan vitamin A, sedangkan sintesisnya dihambat oleh TNF- α .

Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT) adalah penelitian *double blind, randomized, placebo-controlled* tentang penanganan anemia pada PGK. Empat ribu penderita diabetes mellitus tipe 2 dengan LFG 20 – 60 ml/mnt dan Hb < 11g/dl, dirandomisasi untuk mendapatkan terapi darbepoetin alfa atau plasebo.²¹ Salah satu hasil yang menarik dari penelitian TREAT ini adalah pada kelompok plasebo, dimana rerata kadar Hb saat penelitian dimulai adalah 10,4 g/dl. Teori menyebutkan bahwa pada PGK, tiap tahun progresifitas penyakit akan meningkat dan kecenderungan Hb akan semakin rendah. Namun pada kelompok plasebo yang terjadi sebaliknya, rerata kadar Hb meningkat progresif mencapai 11,1 g/dl setelah 48 bulan. Peneliti menyebutkan beberapa faktor yang dapat menjelaskan fenomena ini. Salah satunya adalah fenomena eritropoetin *honeymoon phase*. Fakta menunjukkan bahwa fisiologi produksi eritropoetin oleh ginjal pada saat fase penyakit akut atau kronik masih kurang dimengerti. Bisa saja terjadi, oleh karena keadaan tertentu terjadi penurunan sementara dari produksi dan konsentrasi serum eritropoetin, sehingga menyebabkan anemia. Bila kondisi membaik, maka produksi eritropoetin akan normal dan terjadi

perbaikan pada anemia. *Honeymoon phase* eritropoetin ini dapat terjadi pada beberapa atau semua pasien PGK dengan anemia. Dapat dilihat pada penderita yang pada awalnya hiporesponsif terhadap terapi *Erythropoietin Stimulating Agents* (ESAs) menjadi respon kembali, atau terjadi pengurangan terhadap dosis ESAs. *Honeymoon phase* pada PGK dengan anemia dapat didefinisikan secara operasional sebagai suatu periode setelah inisial terapi dengan ESAs, dimana kebutuhan akan dosis ESAs menurun 50% dari dosis awal sementara Hb tetap antara 10 – 12 g/dl, selama periode lebih dari 3 bulan.²²

KESIMPULAN

Laju filtrasi glomerulus memiliki hubungan positif yang bermakna dengan kadar hemoglobin dan besi serum pada penderita PGK pradialisis, sedangkan dengan saturasi transferin dan kadar eritropoetin tidak ditemukan hubungan yang bermakna. Prevalensi anemia pada PGK pradialisis di RSUP Sanglah Denpasar sebanyak 41,3%.

Berdasarkan hasil penelitian ini, dapat kami sarankan bahwa deteksi dini dan evaluasi penyebab anemia pada PGK perlu dilakukan sejak PGK stadium awal. Tetap dilakukan pemeriksaan status besi pada PGK dengan anemia, walaupun morfologi anemianya adalah normokromik normositer. Bila memungkinkan, dilakukan identifikasi secara genetik pada eritropoetin yang khusus dihasilkan oleh ginjal serta temuan alat pemeriksaannya, sehingga dapat diketahui dengan pasti kadar eritropoetin ginjal saat terjadi penurunan LFG.

DAFTAR RUJUKAN

1. Barsoum RS. Chronic kidney disease in the developing world. *N Engl J Med* 2006;354(10):997-9.
2. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007;298(17):2038-47.

3. Prodjosudjaji W, Suhardjono A. End-stage renal disease in Indonesia: treatment development. *Ethn Dis* 2009;19(1):33-6.
4. Widiana IGR. Distribusi geografis penyakit ginjal kronik di Bali: komparasi formula Cockcroft-gault dan formula modification of diet in renal disease. *J Peny Dalam* 2007;8(3):198-204.
5. Macdougall IC, Walker R, Provenzano R, Alvaro F, Locay HR, Nader PC, et al. Corrects anemia in patients with chronic kidney disease not on dialysis: results of randomized clinical trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3: 337-47.
6. Marsden PA. Treatment of anemia in chronic kidney disease-strategies based on evidence. *N Engl J Med* 2009;261(21):2089-90.
7. Hsu C, McCulloch CE, Curhan GC. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the third national health and nutrition examination survey. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:504-10.
8. McClellan WM, Aronoff SL, Bolton WK. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1501-10.
9. Artune F, Risler T. Serum erythropoietin concentration and responses to anaemia in patients with or without chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2900-8.
10. Levin A, Singer J, Thompson CR, Cross H, Lewis M. Prevalent left ventricle hypertrophy in predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis* 1996;27: 347-54.
11. Seguchi C, Shima T, Misaki M, Takarada Y, Okazaki T. Serum erythropoietin concentration and iron status in patients on chronic hemodialysis. *Clin.Chem* 1992;38(2):199-203.
12. NKF K/DOQI. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. New York: NKF; 2002.p.1-50.
13. Jacobs CV, Freiz D, Perkins AC. Results of the European survey on anaemia management 2003 (ESAM 2003): current status of anaemia management in dialysis patients, factors affecting epoetin dosage and changes in anaemia management over the last 5 years . *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(Suppl 3):iii3-24.
14. Bakta IM. Pendekatan terhadap pasien anemia. In: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editors. *Buku ajar ilmu penyakit dalam jilid II*. 4th ed. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2006.p. 632-6.
15. Cazoola M, Guamone R, Cerani P, Centenara E, Rovati A, Beguin Y. Red blood cell precursor mass as an independent determinant of serum erythropoietin level. *Blood* 1998;91:2139-45.
16. Dorland WAN. *Kamus kedokteran Dorland*. 29th ed. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2002.
17. Keithi R, Addabbo F, Patel TV, Mittal BV, Goligorsky S, Singh AK. Association of anemia and erythropoiesis stimulating agents with inflammatory biomarkers in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;74:782-90.
18. Zaritsky J, Young B, Wang H, Westerman M, Olbina G, Nemeth E, et al. Heparin-iron potential novel biomarker for iron status in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1051-6.
19. Kovesdy CP, Estrada W, Ahmadzadeh S, Kalantar-Zadeh K. Association of markers of iron stores with outcomes in patients with nondialysis-dependent chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:435-41.

20. Wolfgang J. The role of the liver in the production of thrombopoietin compared with erythropoietin. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2001;13(7):791-801.
21. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009;361:2019-32.
22. Fishbane S, Miyawaki N, Szczech LA. Hypothesis: an erythropoietin honeymoon phase exists. *Kidney Int* 2010;78:646-9.