

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Penyakit ginjal kronis (PGK) merupakan masalah kesehatan utama di seluruh dunia, dengan prevalensi global 8-16%. Pedoman *Kidney Disease Outcome Quality Initiative* (KDOQI) mendefinisikan penyakit ginjal kronis sebagai kerusakan ginjal selama lebih dari sama dengan 3 bulan atau perkiraan GFR (Egfr  $<60$  ml / menit /  $1,73m^2$ ).<sup>1</sup>

Data RISKESDAS tahun 2013 menunjukkan sebanyak 2 per 1000 penduduk atau 499.800 penduduk Indonesia menderita penyakit gagal ginjal. Prevalensi PGK di Indonesia meningkat menurut data RISKESDAS tahun 2018 menjadi sebesar 3,8 %. Prevalensi PGK di Sumatera Barat menurut RISKESDAS tahun 2018 sebesar 0,4%, terjadi peningkatan dari tahun 2013 yaitu 0,2%. Prevalensi PGK tertinggi sebanyak 0,4% yaitu di Kabupaten Tanah Datar dan Kota Solok, di kota Padang didapatkan prevalensi PGK sebesar 0,3%. Kejadian tertinggi PGK di Sumatera Barat adalah pada kelompok umur 45-54 tahun sebanyak 0,6%. Perbandingan PGK berdasarkan jenis kelamin pria dan wanita adalah tiga berbanding dua.<sup>2</sup>

Anemia adalah komplikasi yang sangat umum pada pasien dengan PGK, anemia terjadi pada sekitar 5% pasien dengan PGK stadium 3, dan meningkat menjadi lebih dari 90% pada pasien PGK stadium 5. Anemia terkait dengan keadaan yang merugikan, termasuk kematian dan kejadian kardiovaskular, dan juga memiliki efek buruk pada kapasitas fisik dan kualitas hidup pasien. Pasien anemia

pada PGK menunjukkan peningkatan kebutuhan untuk transfusi sel darah merah dibandingkan dengan keadaan anemia lain yang membutuhkan koreksi transfusi darah. Anemia renal adalah anemia normositik normokrom yang disebabkan oleh defisiensi eritropoietin pada pasien PGK. Anemia renal terjadi ketika laju filtrasi glomerulus (GFR) turun di bawah 30 mL/menit, meskipun data *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) III menunjukkan bahwa anemia ringan dapat muncul pada GFR 60 mL/menit. Berdasarkan PERNEFRI 2011, dikatakan anemia pada penyakit ginjal kronik jika  $Hb \leq 10$  gr/dl dan  $Ht \leq 30\%$ .<sup>52,59</sup>

Penyebab utama anemia pada penyakit ginjal kronik adalah inadekuatnya produksi eritropoietin untuk proses eritropoiesis, faktor lain yang berkontribusi termasuk penurunan masa hidup sel darah merah, kekurangan zat besi dan folat serta akumulasi toksik penghambat eritropoiesis. Mekanisme patofisiologi yang mendasari kondisi ini diantaranya yaitu keterbatasan availabilitas zat besi untuk proses eritropoiesis, gangguan proliferasi sel prekursor eritroid, kurangnya ekspresi Epo dan reseptor Epo dan gangguan sinyal transduksi EPO.<sup>60,61</sup>

Penelitian yang dilakukan Mercadal *et al.* (2012), melakukan penelitian pada 336 pasien PGK di Perancis. Didapatkan hasil anemia pada pasien PGK sangat terkait dengan gangguan respon eritropoietin. Penelitian ini juga menyimpulkan meskipun defisiensi Epo merupakan penyebab utama anemia pada pasien dengan PGK stadium lanjut, adanya anemia pada pasien PGK dengan LFG <30 ml/ menit per 1,73 m<sup>2</sup> tetap dipikirkan faktor penyebab anemia lainnya. Penelitian ini juga didapatkan pada PGK stadium 1-3 terjadi defisit Epo sebesar 28%, sedangkan PGK stadium 5 terjadi defisit Epo sebesar 64%.<sup>5</sup>

Eriropoietin adalah hormon glikoprotein, sekitar 80-90% dari total Epo yang beredar diproduksi di ginjal sisanya 10-20% diproduksi di hati dan bertanggung jawab untuk menjaga jumlah sel darah merah pada tingkat konstan sekitar  $5 \times 10^{12}/L$ . Individu sehat dalam keadaan normal, sumsum tulang menghasilkan sekitar 120 juta sel darah merah baru setiap menit, dan ini mengkompensasi hilangnya sel darah merah dari sirkulasi. Jumlah RBC biasanya dipertahankan pada tingkat yang konstan, meskipun tingkat absolut berbeda di antara individu dalam jenis kelamin yang sama sebanyak 15%. Gambaran darah tepi yang paling umum anemia pada PGK adalah normokromik normositik.<sup>3,7</sup>

Penelitian prospektif yang dilakukan Sundhir *et al.* (2018), melakukan penelitian pada 100 pasien PGK di India. Penelitian ini didapatkan profil yang paling sering terlihat pada apusan darah tepi pasien anemia pada PGK adalah anemia normokromik normositik (76%), diikuti oleh gambaran hipokromik mikrositik ditemukan 22% pasien. Penelitian ini juga didapatkan anemia merupakan manifestasi klinis yang sangat umum pada pasien PGK. Keparahan Anemia meningkat dengan kerusakan ginjal yang progresif.<sup>55</sup>

Tatalaksana anemia berevolusi pada akhir tahun 1980-an dengan diperkenalkannya *recombinant human Epo*, Epo rekombinan akan merangsang eritropoiesis yang sangat menguntungkan bagi pasien anemia pada PGK dengan memperbaiki gejala anemia dan mengurangi ketergantungan transfusi darah beserta efek yang ditimbulkan akibat transfusi darah. Menurut *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) terapi ESA pada pasien PGK dewasa stadium 5 digunakan untuk mencegah penurunan kadar Hb di bawah 9 g/dl, dengan memulai

terapi ESA ketika kadar Hb diantara 9,0-10,0 g/dl. Target Hb pada pasien PGK non dialisis, atau yang menjalani peritoneal dialisis maupun hemodialisis adalah 10 – 12 g/dl. Kadar Hb tidak boleh melebihi 13 g/dl karena tidak menghasilkan perbaikan kualitas hidup yang bermakna secara klinis, akan terjadi risiko hipertensi dan trombosis vaskular yang meningkat, serta angka kematian total akibat penyakit kardiovaskular akan menjadi lebih tinggi.<sup>8,53,56</sup>

Keberhasilan tatalaksana anemia pada PGK dengan menggunakan ESA adalah sebesar 80%. Terdapat 10-20% pasien anemia pada PGK masih memerlukan tindakan transfusi darah, jika terdapat penyebab lain anemia maka terapi dengan eritropoietin rekombinan saja belum tentu dapat memperbaiki anemia, suatu proses yang dikenal sebagai resistensi eritropoietin.<sup>53</sup>

Resistensi ESA didefinisikan sebagai kegagalan untuk mencapai target hemoglobin yang lebih besar dari 11,0 g / dL dalam pengaturan dosis epoetin alfa lebih dari 500 unit / kg per minggu atau setara dengan ESA lain. Penyebabnya dapat berupa kekurangan zat besi, kondisi peradangan akut dan kronis, hiperparatiroidisme berat, toksisitas aluminium, defisiensi folat, dan PRCA. Resistensi ESA bisa disebabkan oleh terjadinya peningkatan aktivitas sel T dan monosit, dan juga bersamaan dengan terjadinya produksi sitokin-sitokin pro inflamasi di sumsum tulang. Sitokin-sitokin ini dapat bereaksi secara lokal untuk melawan kerja dari ESA pada tingkat seluler, sehingga menyebabkan terjadinya resistensi terhadap ESA. Peningkatan produksi sitokin pro inflamasi oleh sel T yang teraktivasi dapat menyebabkan respon yang rendah terhadap ESA. Probabilitas yang rendah terhadap respon awal ini dapat menjadi peringatan terhadap klinisi

untuk segera mengoreksi kegagalan terapi. Kekurangan zat besi adalah penyebab paling umum dari resistensi ESA, diikuti oleh peradangan dan infeksi. Bahkan dengan dosis ESA dan terapi zat besi yang cukup, pasien mungkin masih memerlukan transfusi darah karena resistensi ESA atau kehilangan darah akut.<sup>8,53</sup>

Penelitian prospektif yang dilakukan Santos *et al.* (2018), melakukan penelitian pada 99 pasien PGK yang menjalani hemodialisis dan mendapatkan terapi *recombinant human* Epo. Penelitian ini didapatkan sebesar 25% hiporesponsif terhadap terapi ESA. Penelitian ini juga menunjukkan korelasi positif antara resisten terhadap terapi Epo dengan defisiensi besi, status inflamasi dan status nutrisi yang jelek. Penelitian lain menunjukkan peran inflamasi terhadap reseptor eritropoietin. Sitokin (misalnya, interleukin-1b [IL-1b], IL-6, IL-10, dan interferon-g [IFN-g]) menghambat pembentukan hormon sel darah merah yaitu eritropoietin (Epo) oleh sel epitel ginjal. Eritropoietin merangsang proliferasi dan diferensiasi sel progenitor eritroid, tetapi ekspresi reseptor eritropoietin (EpoR) dan pensinyalan yang dimediasi EpoR dihambat oleh beberapa sitokin.<sup>53,54</sup>

Reseptor eritropoietin (EpoR) adalah superfamili sitokin dan merupakan protein transmembran tipe I seperti anggota lain dari superfamili sitokin. Reseptor eritropoietin juga disintesis sebagai bentuk larut, dan kemudian disekresikan oleh sel. *Soluble* EpoR ini akan diekspresikan pada sel darah di perifer. *Soluble* EpoR ini mencerminkan ekspresi EpoR di sum-sum tulang.<sup>58</sup>

Proliferasi dan diferensiasi sel eritroid terganggu oleh efek Epo yang tidak adekuat dan oleh defisiensi zat besi melalui hepsidin dan sitokin. Berbagai mediator inflamasi secara langsung menargetkan sel eritroid dan menginduksi apoptosis

melalui jalur yang dimediasi oleh *ceramide* atau radikal. Interferon-g tampaknya menjadipusat untuk proses ini dan juga menurunkan regulasi ekspresi EpoR pada progenitor eritroid, menghambat diferensiasinya melalui stimulasi ekspresi PU.1, dan memperpendek umur eritrosit. Penelitian yang dilakukan oleh Weiss *et al.* (2019), menunjukkan sitokin inflamasi terutama IFN-g menurunkan ekspresi dari reseptor eritropoietin (EpoR). Penelitian ini juga menunjukkan sitokin inflamasi dapat memperpendek umur eritrosit. Penelitian yang dilakukan oleh Khankin EV *et al.* (2010), menunjukkan bahwa EpoR berperan pada keadaan resistensi eritropoietin pada pasien gagal ginjal stadium akhir, dimana produksi EpoR dipengaruhi oleh sitokin inflamasi.<sup>54,57</sup>

Penelitian yang dilakukan Hardiyanti *et al.* (2016), melakukan pemeriksaan ekspresi eritropoietin, reseptor eritropoietin dan konsentrasi hemoglobin pada mencit gagal ginjal kronik, didapatkan terjadinya penurunan Hb diikuti penurunan ekspresi reseptor eritropoietin meskipun ekspresi eritropoietin yang bervariasi pada mencit model gagal ginjal kronik. Penelitian lain menyebutkan bahwa resistensi Epo pada kasus penyakit ginjal kronik diduga akibat pengaruh sitokin inflamasi terhadap reseptor Epo.<sup>62</sup>

Berdasarkan latar belakang di atas, maka peneliti berkeinginan melakukan penelitian untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan kadar eritropoietin (Epo) dan reseptor eritropoietin (EpoR) pada berbagai gradasi anemia renal pasien PGK stadium 5.

## 1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan kadar eritropoietin (Epo) dan reseptor eritropoietin (EpoR) pada berbagai gradasi anemia renal ?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan kadar eritropoietin dan reseptor eritropoietin pada berbagai gradasi anemia renal.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui rerata kadar eritropoietin pada anemia renal
2. Mengetahui rerata kadar reseptor eritropoietin pada anemia renal
3. Mengetahui perbedaan kadar eritropoietin (Epo) pada berbagai gradasi anemia renal
4. Mengetahui perbedaan kadar reseptor eritropoietin (EpoR) pada berbagai gradasi anemia renal

## 1.4 Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan dalam pengembangan ilmu pengetahuan tentang perbedaan kadar eritropoietin (Epo) dan reseptor eritropoietin (EpoR) pada berbagai gradasi anemia renal.
2. Dengan mengetahui perbedaan kadar eritropoietin (Epo) dan reseptor eritropoietin (EpoR) pada berbagai gradasi anemia renal, maka dapat dipertimbangkan berupa uji klinis terapi EpoR agonis pada anemia renal. Dapat dipertimbangkan pemeriksaan Epo dan EpoR pada pasien PGK stadium 5 pre hemodialisis.