

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Gagal Ginjal Kronis (GGK)

Gagal Ginjal Kronis (GGK) merupakan kondisi menurunnya fungsi ginjal untuk mengatur keseimbangan air dalam tubuh, konsentrasi garam dalam darah, dan keseimbangan asam - basa darah, serta ekskresi bahan buangan dan kelebihan garam (Pearce, 1995; Costa *et al.*, 2008). Kerusakan yang dialami ginjal terjadi lebih dari 3 bulan, ditandai dengan adanya kelainan struktural maupun fungsional, penurunan laju filtrasi glomerulus, secara patologis terdapat kelainan dalam komposisi darah atau urin. Penyakit GGK termasuk 10 besar dalam penyakit kronik perhimpunan Nefrologi Indonesia melaporkan bahwa setiap tahun terdapat 200.000 kasus baru GGK stadium akhir (Wahyuni dkk., 2018).

Kerusakan progresif fungsi ginjal yang menyebabkan GGK, sesuai yang diutarakan konsensus internasional bahwa penyakit GGK terdapat lima tahap laju filtrasi glomerulus, serta adanya tanda – tanda kerusakan ginjal yaitu pada tahap 1 glomerulus pasien ≥ 90 ml/menit, pada tahap 2 glomerulus 60-89 ml/menit, stadium 3 glomerulus menurun drastis yaitu 30-59 ml/menit, stadium 4 glomerulus 15-29 ml/menit, dan stadium 5 glomerulus sangat rendah yaitu 15 ml/menit (Levey *et al* 2005)

Pasien yang sudah dinyatakan stadium 5 dengan glomerulus yang sangat rendah maka ginjal sudah tidak mampu melaksanakan fungsinya mempertahankan homeostasis dan keadaan metabolisme pada tubuh, maka pasien perlu pengobatan tambahan untuk menggantikan fungsi ginjal demi kelangsungan hidup pasien, terdapat pengobatan hemodialisis yang dapat membantu ginjal melaksanakan fungsinya (Madania, Tuloli, and Rasdianah 2022).

1. Etiologi

Penyakit GGK menyebabkan perubahan metabolisme, berupa penurunan ekskresi urin serta retensi metabolit dalam organisme (kreatinin, urea, elektrolit, air). Meningkatkan metabolit melalui proses katabolik juga dapat menyebabkan retensi metabolit, sehingga tidak dapat mencegah desifit secara keseluruhan. Beberapa desifit yang dapat menyebabkan kurangnya asupan makanan, gangguan usus, serta peningkatan kehilangan dialisis (Anon n.d.-a).

Faktor – faktor tersebut merupakan penyebab terjadinya komplikasi serius pada pasien GJK selama predialisis dan dialisis. Terdapat perkembangan aterosklerosis, sindrom kompleks peradangan (MICS), anemia, malnutrisi, hiperparatiroidisme, serta komplikasi lainnya. Komplikasi tersebut dapat mempengaruhi prognosis dan kualitas hidup pasien GJK (Lindner *et al.* 1974)

2. Klasifikasi stadium

Terdapat lima tahapan untuk pasien GJK, ditandai dengan rusaknya progresif ginjal yang semakin berkembang akhirnya menjadi tahap terminal penyakit. Secara tradisional terdapat tiga kategori untuk mendefinisikan tingkat keparahan pasien yaitu ringan, sedang dan berat (Madania *et al.* 2022)

Namun secara konsensus internasional terdapat lima tahapan untuk mengkategorikan tingkat keparahan penyakit GJK. Pada pasien yang sudah harus menjalani hemodialisis dimulai sejak memasuki stadium 3 kemudian lanjut ke stadium akhir yang ditandai dengan filtrasi glomerulus < 15 ml/menit (Levey *et al.* 2005).

3. Patofisiologi

Pada umumnya pasien GJK mengalami gangguan asam – basa, tercatat asidosis metabolik pasien glomerulusnya menurun hingga 20 – 25% dari normal. Adanya penurunan dan kerusakan nefron sehingga berkurangnya fungsi ginjal secara cepat progresifnya, terdapat kreatini dan BUN meningkat ketika total laju filtrasi glomerulus menurun. Maka nefron yang tersisa akan mengalami hipertrofi karena bekerja keras menyaring jumlah cairan yang begitu banyak, sehingga ginjal tidak dapat memekatkan urin (Dian *et al.* n.d.).

Akibat dari kehilangan kemampuan ginjal maka ekskresi urin keluar dengan jumlah yang besar, menyebabkan kekurangan cairan pada tubuh. Secara perlahan tubulus akan mengalami berkurangnya kemampuan menyerap elektrolit, urin yang biasanya keluar mengandung sodium berubah menjadi poliurin (Bayhakki, 2013).

4. Diagnosis

Kerusakan ginjal dapat dilihat selama 3 bulan terakhir, berupa kelainan struktur, fungsi maupun penurunan laju filtrasi glomerulus, terdapat kelainan patofisiologi serta kelainan komposisi darah dan urin dalam imaging test. Selama 3 bulan terakhir laju filtrasi mengalami penurunan yaitu kurang dari 60 ml/menit/1,73m². Berdasarkan *Indonesia Renal Registry* (IRR) tahun 2016 penderita GJK sebanyak

98% sudah menjalani hemodialisis, dan penyebab penyakit GKG yang terbesar adalah berkurangnya nefropati diabetik sebesar 52% (Madania et al. 2022).

Pada tahun 2007 hingga 2016 jumlah pasien yang menjalani hemodialisis mengalami peningkatan baik pasien baru maupun pasien aktif. Berdasarkan usia pasien hemodialisis terbanyak adalah pasien dengan usia 45 – 46 tahun.

B. Hemodialisis

Hemodialisis adalah proses dimana darah dikeluarkan dari tubuh penderita dan beredar dalam sebuah mesin diluar tubuh yang disebut dialiser. Tidak setiap hari pasien dilakukan tindakan hemodialisis, tergantung bagaimana fungsi ginjal yang tersisa, rata - rata penderita menjalani tiga kali dalam seminggu, dan itu dilaksanakan rutin pada setiap pasien bertujuan untuk mempertahankan keseimbangan fungsi ginjal dalam tubuh dan membantu mengeluarkan kelebihan cairan, elektrolit serta sisa metabolisme dalam tubuh, tindakan terapi tersebut membutuhkan waktu yang tidak singkat, paling sedikit tiga sampai empat jam tiap sekali tindakan terapi (Brunner dan Suddath, 2002; Yang *et al* 2011).

Lamanya proses hemodialisis dapat menimbulkan beberapa hal yang menurunkan daya fisik pasien seperti halnya stres fisik, kelelahan, sakit kepala dan keluar keringat dingin akibat tekanan darah menurun, dengan begitu pasien mengalami komplikasi yang menyertai salah satunya yaitu anemia (Supriyadi, R *et al.*, 2011).

C. Anemia

Anemia pada pasien GKG secara umum mulai muncul sejak pasien memasuki stadium III dan dua stadium akhir, karena mulai berkurangnya fungsi dari ginjal yaitu mengatur konsentrasi garam dalam darah, dan keseimbangan asam – basa darah. Faktor utama penyebab terjadinya anemia adalah berkurangnya jumlah kadar sel darah merah yang jauh dari manusia normal pada umumnya (Nurfiana Dian K, *et al* 2022).

Menurut penelitian *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), terdapat insiden anemia yang dialami pasien GKG pada stadium 1 dan 2 kurang dari 10%, pada pasien stadium 3 kurang dari 50%, pasien stadium 4 berkurang mencapai 60 – 70%, sedangkan

pasien yang stadium 5 sudah pasti 100% mengalami anemia akibat dari pengobatan hemodialisis yang dijalannya.

Faktor utama terjadinya anemia yaitu perannya insufisien produksi dari hormon eritropoetin, faktor lainnya yang menyebabkan anemia renal termasuk defisiensi besi, inflamasi akut dan kronis, serta defisiensi folat (Ulya, 2007).

Secara etiologi anemia pada pasien GSK ada kelainan pada multifaktorial dan defisiensi *erythropoietic stimulating factors* (ESF). Menurunnya kapasitas fungsi kognitif, libido dan fungsi seksual serta nafsu makan diperlihatkan pada pasien anemia dan terlihat kelelahan pada fisiknya. Anemia pada penyakit GSK secara patofisiologinya bersifat multifaktor. Faktor utama terjadinya anemia yaitu peran insufisiensi produksi dari hormon eritropoetin endogen semakin besar maka akan menurunkan laju filtrasi glomerulus. Pada pasien GSK juga sering mengalami defisiensi besi yang menyebabkan anemia dan terjadi *hyporesponsiveness* terhadap eritropoetin. Untuk mengoptimalkan eritropoesis maka diperlukan terapi anemia (Ulya, 2007)

1. Hemoglobin (Hb)

Kandungan Hb dalam darah yaitu protein yang mengandung zat besi dalam sel darah merah, dan darah tersebut yang mengangkut oksigen (O₂) dari paru – paru ke seluruh tubuh, serta pembawa karbondioksida (CO₂) dari tubuh ke paru – paru. Protein pada Hb jika terjadi mutasi maka mengakibatkan anemia, ditunjukkan dengan rendahnya tingkat oksigen yang ada pada darah. Jika oksigen tidak dapat teralir dengan baik maka tubuh akan merasa mudah lelah. Penderita GSK memerlukan obat pendamping yang dapat membantu menyeimbangkan kadar sel darah merah dalam tubuh, seperti Eritropoetin (EPO) dan Asam Folat yang memiliki peran membantu pembentukan sel darah merah serta mengatur produksi sel darah di sumsum tulang. Untuk mengetahui nilai tingkat anemia pada pasien maka perlu adanya pemeriksaan hemoglobin (Lailla and Fitri 2021).

D. Farmakoekonomi

Farmakoekonomi adalah ilmu yang mencakup ilmu ekonomi serta kesehatan yang bertujuan mengetahui tingkat taraf kesehatan dengan meningkatkan pelayanan perawatan kesehatan. Dengan adanya farmakoekonomi dapat membantu seorang apoteker membandingkan *input* (biaya untuk obat dan layanan farmasi) dan *output* (hasil

pengobatan). Farmakoekonomi secara garis besar bertujuan untuk memberikan pelayanan kesehatan terbaik dari setiap unit nominal mata uang yang dikeluarkan, menurunkan frekuensi persepan yang tidak rasional, serta mengurangi beban ekonomi pasien dengan menggunakan manajemen terapi yang efektif (Anon n.d.).

Farmakoekonomi memiliki peran yang penting dalam mendiskripsikan dan menganalisis biaya terapi pada suatu sistem pelayanan kesehatan, kunci utama dalam kajian ini yaitu efisiensi dengan berbagai strategi yang dapat dilakukan untuk mendapatkan manfaat semaksimal mungkin dengan sumber daya yang digunakan. Terdapat empat jenis utama analisis farmakoekonomi yaitu *Cost Effectiveness Analysis (CEA)*; *Cost Utility Analysis (CUA)*; *Cost Minimization Analysis (CMA)* dan *Cost Benefit Analysis (CBA)* (Tjandrawinata et al. n.d.).

1. *Cost Effectiveness Analysis (CEA)*

CEA adalah metode analisis untuk memilih dan menilai suatu pengobatan yang lebih efektif namun memiliki tujuan pengobatan yang sama. Metode ini mengonversi biaya dan efektivitas dalam bentuk rasio, dengan cara membandingkan dua atau lebih alternatif pengobatan. Terdapat dua data yang diperlukan yaitu biaya pengobatan dan *outcome* pengobatan, biaya yang dimaksud adalah biaya yang dikeluarkan langsung oleh pasien meliputi biaya rekam medis, perawatan, tindakan hemodialisis, resep, serta biaya laboratorium. Sedangkan untuk efektivitas yang dimaksud adalah kemampuan pengobatan untuk memberikan peningkatan kesehatan pada pasien. Untuk melihat nilai CEA biasanya dengan perhitungan ACER dan ICER (Desianti et al. n.d.).

E. Pengobatan Antianemia

1. Terapi Tunggal Asam Folat

Pasien GSK mengalami komplikasi anemia, mulai berkurangnya fungsi ginjal mengatur konsentrasi garam dalam darah dan kekurangan zat besi serta menurunnya kadar Hb pada pasien. Maka langkah awal untuk penatalaksanaan anemia yaitu memberikan terapi tunggal obat asam folat yang dapat meningkatkan kadar zat besi dan Hb.

Asam Folat sebagai terapi anemia yang dapat meningkatkan optimalisasi epoetin, serta direkomendasikan untuk memenuhi nutrisi

pada pasien GJK. Pemberian asam folat dapat menurunkan homosistein yang meningkat, pemberian obat ini juga disesuaikan dengan situasi klinik pasien dengan melihat hasil pengecekan kadar Hb ≤ 7 g/dL (Dian et al. n.d.).

2. Terapi Kombinasi Asam Folat – Eritropoietin

Terjadinya anemia pada pasien GJK yaitu turunnya produksi insufisiensi dari hormon eritropoietin endogen. Kontribusi dari defisiensi eritropoietin semakin besar maka akan menurunkan laju filtrasi glomerulus. Terapi kombinasi asam folat – eritropoietin (EPO) dapat membantu mengoptimalkan eritropoesis dan menjadi hal yang penting untuk anemia pada pasien GJK, karena terbukti secara efektif dan aman menurunkan morbiditas (Widianti et al. 2018).

F. Landasan Teori

Penyakit GJK adalah kerusakan progresif struktur ginjal dan tanda – tanda persisten dari penurunan progresif GRF. Situasi ini bisa terjadi sebagai akibat dari penyakit progresif cepat yang disertai dengan serangan penyakit yang tiba – tiba menghancurkan nefron dan menyebabkan kerusakan ginjal yang irreversibel. Jika fungsi penyaringan glomerulus dibawah 25%, muncul beberapa gejala baru. Parenkim normal kemudian secara bertahap melemah dan gejalanya menjadi lebih parah ketika fungsi ginjal menurun (Corwin, 2009; Kowalak *et al.*,2011).

Penyakit ginjal berhubungan dengan penurunan GRF dan penurunan nilai GRF keparahan berkorelasi erat, tetapi berbanding terbalik, dengan GRF. Jika GRF menurun ekskresi urea dan kreatinin dalam urin juga menurun dan konsentrasi keduanya dalam darah meningkat. GJK dinilai 1-5 berdasarkan perhitungan GRF. Ketika itu pada stadium 3, anemia terjadi pada 80-90% pasien GJK. Anemia didefinisikan sebagai penurunan Hb dibawah 13 g/dL pada pria dan dibawah nya lebih dari 12 g/dL pada wanita. Angka kejadian anemia pada pasien GJK semakin meningkat bersamaan dengan penurunan GRF (Hidayat, 2010; Zandrazil & Horak, 2015; Hinggins, 2016).

Penyebab anemia pada pasien GJK disebabkan oleh banyak faktor. Faktor penyebab utama adalah produk eritropoietin yang tidak mencukupi dan kekurangan zat besi memburuk. Selain itu, ada faktor penyebab lainnya gangguan homeostasis besi dan umur sel darah merah yang lebih pendek, sehingga sel darah merah pada pasien GJK sangat

singkat. Penurunan kesehatan yang ditandai dengan turunnya morbiditas dan mortalitas karena insiden vertikal kiri hipertrofi.

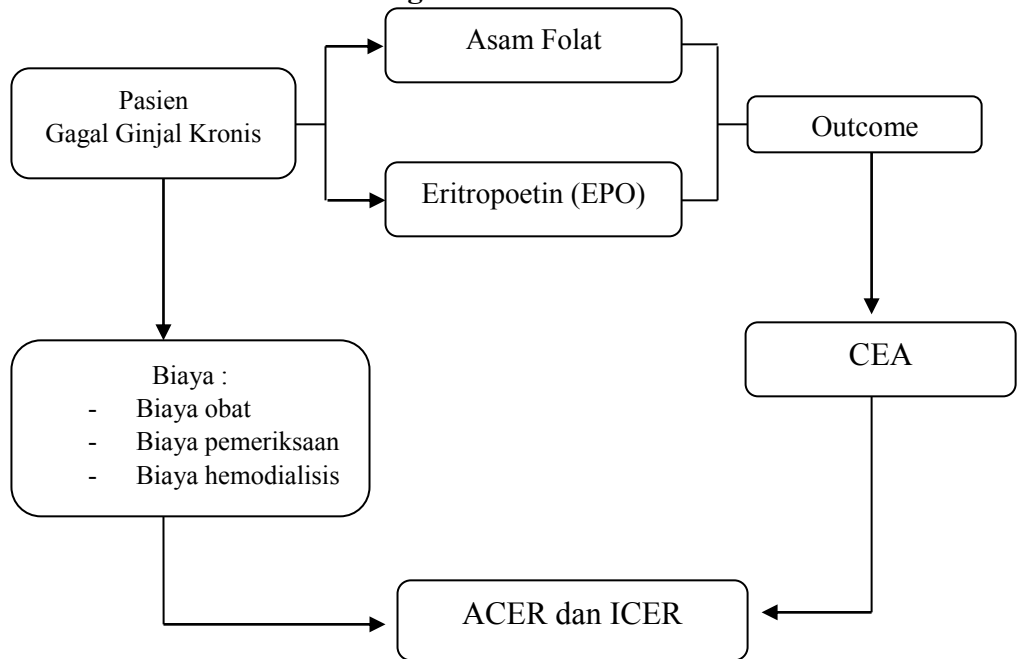
Biasanya umur sel darah merah adalah 120 hari, tetapi pada pasien GGK umurnya pendek hanya 60-90 hari. Sumsum tulang seseorang jika tidak menderita GGK sangat produktif meningkatkan produksi sel darah merah dan memperpanjang umurnya, tetapi respon ini menjadi disfungsi pada pasien GGK defisiensi eritropoetin. Pada gagal ginjal, defisiensi eritropoetin menimbulkan efek pada peningkatan anemia. Umumnya pada anemia hasil normositik (nilai MCV normal) dan normokromik (nilai MCHC normal), sindrom uremik dan Ht biasanya juga berkurang 20-30% tergantung gradenya Azotemia dan RDW juga meningkat karena peningkatan kehancuran sel darah merah, hal ini juga dapat diamati pada evaluasi sediaan swab darah (Lankhorst, 2010; Lubis & Siregar, 2011; Raghavan, 2017).

G. Keterangan Empiris

Data keterangan empiris pada penelitian ini sebagai berikut :

1. Efektivitas terapi tunggal Asam Folat dan terapi kombinasi Asam Folat – Eritropoetin (EPO) untuk pengobatan antianemia pada pasien GGK yang menjalani hemodialisis di RSDM tahun 2022 dapat diketahui.
2. Rata – rata total biaya penggunaan terapi tunggal Asam Folat dan terapi kombinasi Asam Folat – Eritropoetin (EPO) untuk pengobatan antianemia pada pasien GGK yang menjalani hemodialisis di RSDM tahun 2022.
3. Perbandingan *cost effective* dari terapi tunggal atau terapi kombinasi.

H. Kerangka Pikir Penelitian



Gambar 1. Kerangka pikir penelitian