

# **PENATALAKSANAAN ANEMI DEFISIENSI BESI PADA PASIEN YANG MENJALANI HEMODIALISIS**

*Ria Bandiara*

Subbagian Ginjal Hipertensi Bag. Ilmu Penyakit Dalam

FK UNPAD, RS Dr. Hasan Sadikin

*Diajukan pada Workshop: "Registrasi Unit Dialisis SeJabar" PPGII Jabar Di Hotel Papandayan Bandung, 25 Februari 2003*

## **PENDAHULUAN**

Defisiensi zat besi merupakan komplikasi yang sering dijumpai pada penderita gagal ginjal terminal (GGT) yang menjalani hemodialisis reguler (HR) dan dapat memperberat anemia akibat penyakit ginjal kronik. Angka kejadian defisiensi zat besi pada penderita yang menjalani hemodialisis reguler didapatkan sebesar 40-77%.

Penyebab anemia defisiensi besi pada penderita GGT yang menjalani hemodialisis reguler adalah kehilangan darah selama proses dialisis, perdarahan tersembunyi (*occult blood loss*), meningkatnya tendensi untuk terjadinya perdarahan, seringnya pengambilan darah untuk pemeriksaan laboratorium dan meningkatnya konsumsi besi dengan pemberian EPO. Hilangnya sel darah merah pada membrane hemodializer berjumlah 0,5-11,0 ml dalam sekali hemodialisis (0,5-11,0 mg besi), rata-rata 5 ml sel darah merah (5 mg zat besi), sehingga untuk satu tahun akan kehilangan zat besi lebih dari 1200 mg, lebih dari semua cadangan zat besi dalam tubuh. Edward melakukan penelitian dan menghitung jumlah zat besi yang hilang pada penderita GGT yang menjalani HR adalah 1,5 gram hingga 2,0 gram setiap tahunnya, jumlah ini jauh lebih besar daripada zat besi yang dapat diserap melalui makanan oleh saluran cerna yaitu 1-2 mg per hari atau dapat meningkat sampai 4 mg pada keadaan defisiensi zat besi, sehingga pada penderita GGT yang menjalani HR, pemberian suplementasi terapi zat besi hampir selalu harus diberikan untuk mencegah defisiensi zat besi.

## **METABOLISME BESI DI DALAM TUBUH**

Memahami metabolisme besi sangat penting dalam pemantauan status besi dan suplementasi preparat besi. Zat besi merupakan unsur yang penting dalam tubuh dan hampir selalu berikatan dengan protein tertentu seperti hemoglobin, mioglobin. Kompartemen zat besi yang terbesar dalam tubuh adalah hemoglobin yang dalam keadaan normal mengandung kira-kira 2 gram zat besi. Hemoglobin mengandung 0,34% berat zat besi; 1 ml eritrosit setara dengan 1 mg zat besi.

Feritin merupakan tempat penyimpanan zat besi terbesar dalam tubuh. Fungsi feritin adalah sebagai penyimpanan zat besi terutama di dalam hati, limpa, dan sumsum tulang. Zat besi yang berlebihan akan disimpan dan bila diperlukan dapat dimobilisasi kembali. Hati merupakan tempat penyimpanan feritin terbesar di dalam tubuh dan berperan dalam mobilisasi feritin serum. Pada penyakit hati akut maupun kronik kadar feritin serum meningkat, ini disebabkan pengambilan feritin dalam sel hati terganggu dan terdapat pelepasan feritin dari sel hati yang rusak. Pada penyakit keganasan sel darah kadar feritin serum meningkat disebabkan meningkatnya sintesis feritin oleh sel leukemia. Pada keadaan infeksi dan inflamasi terjadi gangguan pelepasan zat besi dari sel retikuloendotelial yang mekanismenya belum jelas, akibatnya kadar feritin intrasel dan serum meningkat. Feritin disintesis dalam sel retikuloendotelial dan disekresikan ke dalam plasma. Sintesis feritin dipengaruhi oleh konsentrasi cadangan besi intrasel dan berkaitan pula dengan cadangan zat besi intrasel (hemosiderin).

Zat besi dalam plasma sebagian berikatan dengan transferin, yang berfungsi sebagai transpor zat besi. Transferin merupakan suatu glikoprotein; setiap molekul transferin mengandung 2 atom Fe. Zat besi yang berikatan dengan transferin akan terukur sebagai kadar besi serum yang dalam keadaan normal hanya 20-45% transferin yang jenuh dengan zat besi, sedangkan kapasitas daya ikat transferin seluruhnya disebut *total iron binding capacity* (TIBC) = daya ikat besi total.

## **SINTESIS HEMOGLOBIN**

Akumulasi besi oleh sel eritroblas dimulai pada awal perkembangannya. Besi diambil ke dalam feritin eritroblas, disimpan dan akan dilepas untuk sintesis Hb selama perkembangan eritroid berikutnya. Bila sel darah merah menjadi retikulosit, ambilan besi

dan sintesis Hb akan berhenti. Ambilan besi oleh eritroblas ditentukan oleh kadar reseptor transferin pada permukaan sel. Reseptor transferin kembali ke sirkulasi dengan berkembangnya sel darah merah dimana kadarnya dapat diukur. Pengukuran kadar reseptor transferin pertama dikembangkan sebagai marker pengganti untuk hitung retikulosit. Pengukuran kadar reseptor transferin dapat membedakan anemia defisiensi besi dan anemia penyakit kronik. Pada anemia defisiensi besi, terjadi peningkatan eritropoiesis yang tidak efektif yang menyebabkan reseptor transferin dilepaskan ke dalam plasma. Pada pasien anemia penyakit kronik, eritropoiesis yang tidak efektif akan berkurang.

Defisiensi besi fungsional mengakibatkan produksi sel darah merah menjadi hipokrom. Sel yang hipokrom tidak hanya sebagai akibat defisiensi besi fungsional tapi dapat disebabkan oleh berkurangnya sintesis Hb apapun penyebabnya.

## **PATOGENESIS**

Tiga mekanisme penting yang dapat terjadi pada pasien PGK dengan anemia defisiensi besi disamping meningkatnya kebutuhan besi dengan pemberian rHu EPO adalah :

### *1 . Absorpsi besi yang tak normal*

Absorpsi besi pada saluran cerna diatur oleh jumlah besi tubuh dalam pool, kadar EPO dan kecepatan eritropoiesis. Absorpsi besi terjadi di duodenum dan jejunum proksimal yang dipengaruhi oleh asupan makanan, faktor-faktor intraluminal, aktifitas eritropoiesis, kapasitas fungsional dari sel mukosa usus dan jumlah besi dalam jaringan penyimpanan. Dengan restriksi daging yang banyak mengandung heme, maka jumlah besi yang diabsorpsi akan berkurang. Disisi lain dengan adanya eritropoiesis yang meningkat atau dengan berkurangnya cadangan besi tubuh akan menginduksi peningkatan absorpsi besi. Telah dibuktikan pula dengan tehnik ferrokinetik, ambilan besi oleh sel mukosa usus akan berkurang secara bermakna pada pasien PGK terutama pada dialysis.

## 2 . Kehilangan darah

Beberapa faktor berperan dalam kehilangan darah seperti sisa darah dalam dialiser dan *blood tubing* pada setiap akhir dialisis,seringnya melakukan pemeriksaan darah,perdarahan saluran cerna tersembunyi,dan hilangnya darah dari tempat fungsi jarum saat hemodialisis. Kira-kira 1-3 gram besi akan hilang pertahun akibat keadaan ini. K-DOQI menyarankan pemberian 25-100 mg besi perminggu untuk mengganti kehilangan darah ini.

## 3 . Defisiensi besi fungsional

Adalah keadaan dimana besi yang tersedia tidak mencukupi kebutuhan untuk eritropoiesis bila diberikan pemberian EPO dari luar (rHu EPO).Hal ini terjadi karena terdapat blokade pada sistem retikulo-endotelial yang disebabkan oleh adanya infeksi atau inflamasi. Infeksi dan inflamasi akan menginduksi pelepasan sitokin dalam sirkulasi seperti Interleukin – 1 ,*Tumor Necrosis Factor- $\alpha$*  (TNF-2) dan Interleukin-6.Sitokin-sitokin ini menyebabkan berkurangnya produksi EPO endogen atau menurunkan kepekaan sel prekursor eritroid terhadap EPO endogen atau eksogen.

## **PENGKAJIAN ANEMIA DEFISIENSI BESI**

- Dimulai bila Hb  $\leq$  10 g/dL dan hematokrit  $\leq$  30%
  
- Diagnosis laboratorium anemi defisiensi besi :
  - morfologi eritrosit : hipokrom mikrositer
  - penilaian status besi

➤ *Saturasi transferin (ST)*

KBS

ST =  $\frac{\text{KBS}}{\text{KIBS}}$

ST : saturasi transferin

KBS : kadar besi serum

KIBS : kapasitas ikat besi total (*total iron binding capacity* : TIBC)

➤ *Feritin serum (FS)*

- Evaluasi penyebab anemia lainnya bila ada kecurigaan seperti uji darah samar feses, *Coomb's test* untuk anemia hemolitik otoimun, kehilangan darah saat menstruasi, dan obat-obatan yang dapat menimbulkan perdarahan
- Pemeriksaan PTH, kadar B12 dan asam folat

### **PENGAJIAN STATUS BESI**

Berdasarkan pemeriksaan-pemeriksaan diatas kita dapat membedakan anemia defisiensi besi menjadi :

1. Anemia dengan status besi cukup : bila didapatkan kadar Hb  $\leq$  10 g/dL, hematokrit  $\leq$  30%, saturasi transferin  $>$  20% dan kadar feritin serum  $>$  100 ng/L
2. Anemia defisiensi besi absolute : bila didapatkan saturasi transferin  $<$  20% dan kadar feritin serum  $<$  100 ng/L
3. Anemia defisiensi besi fungsional : bila didapatkan saturasi transferin  $<$  20% dan kadar feritin serum  $\geq$  100 ng/L

### **SUPLEMENTASI ZAT BESI PADA PENDERITA GGT YANG MENJALANI HR**

Suplementasi preparat besi dapat diberikan sebagai (1) profilaksis, untuk mengurangi risiko berkembangnya defisiensi zat besi, (2) terapi defisiensi besi absolute, (3) terapi defisiensi zat besi fungsional, yaitu keadaan dimana cadangan besi cukup tetapi saturasi transferin  $<$  20%, keadaan ini biasa dijumpai pada penderita-penderita yang telah mendapat eritropoietin.

Berbagai faktor menentukan bentuk suplementasi zat besi yang akan diberikan pada penderita GGT yang menjalani HR. Pemberian secara oral merupakan cara yang mudah dan paling murah untuk diberikan dan terutama bermanfaat pada pasien yang tidak mendapat terapi EPO, dengan dosis minimal 200 mg besi elemental/hari dalam dosis terbagi 2-3 kali/hari. Absorpsi besi dipengaruhi oleh makanan, karena itu diberikan diantara makan. Walaupun absorpsi zat besi pada pasien hemodialisis normal, beberapa peneliti mendapatkan terapi zat besi per oral tidak dapat memperbaiki cadangan zat besi

sumsum tulang. Pasien hemodialisis yang diberikan suplementasi zat besi per oral cadangan besi sumsum tulangnya berkurang dan tidak cukup untuk mengatasi defisiensi zat besi. Disamping itu pemberian zat besi peroral sering menimbulkan keluhan gastrointestinal berupa keluhan gastritis, kejang perut, obstipasi dan diare yang sulit ditoleransi oleh penderita.

Pemberian zat besi parenteral bermanfaat untuk terapi dan pencegahan defisiensi zat besi pada pasien-pasien hemodialisis yang secara efektif mengisi cadangan zat besi sumsum tulang.

Pemberian preparat besi parenteral diindikasikan pada keadaan : (1) untuk koreksi defisiensi zat besi yaitu bila kadar feritin serum awal < 100 ng/ml, terutama bila penderita akan mendapat terapi eritropoietin, (2) untuk keadaan defisiensi zat besi fungsional, dimana pemberian eritropoietin memberikan respon suboptimal atau tidak berespon sama sekali, (3) untuk keadaan defisiensi zat besi tetapi preparat besi per oral tidak dapat ditoleransi oleh penderita.

Terapi zat besi parenteral untuk mengatasi anemi defisiensi besi dibagi atas terapi besi fase koreksi dan terapi pemeliharaan besi.

### ***Terapi besi fase koreksi***

- Dosis uji coba (*test dose*) :

Dilakukan sebelum mulai terapi besi dengan cara :

- *Iron sucrose* : 20-50 mg (1-2,5 ml) diencerkan dengan 50 ml NaCl 0,9% drip iv, dalam waktu paling cepat 15 menit
- *Iron dextran* : 25 mg diencerkan dengan 50 ml NaCl 0,9% drip iv, dalam waktu 30 menit

- Terapi besi fase koreksi :

- Tujuan : untuk koreksi anemi defisiensi besi absolute dan fungsional, sampai status besi cukup yaitu feritin serum mencapai > 100 ng/L dan saturasi transferin > 20%
- Cara :
  - *Iron sucrose* :  
Bila dapat ditoleransi 100 mg diencerkan dengan 100 ml NaCl 0,9%, drip iv dalam waktu paling cepat 15 menit. Cara lain dapat disuntikkan iv atau

melalui *venous blood line* tanpa diencerkan secara pelan-pelan, paling cepat dalam waktu 15 menit

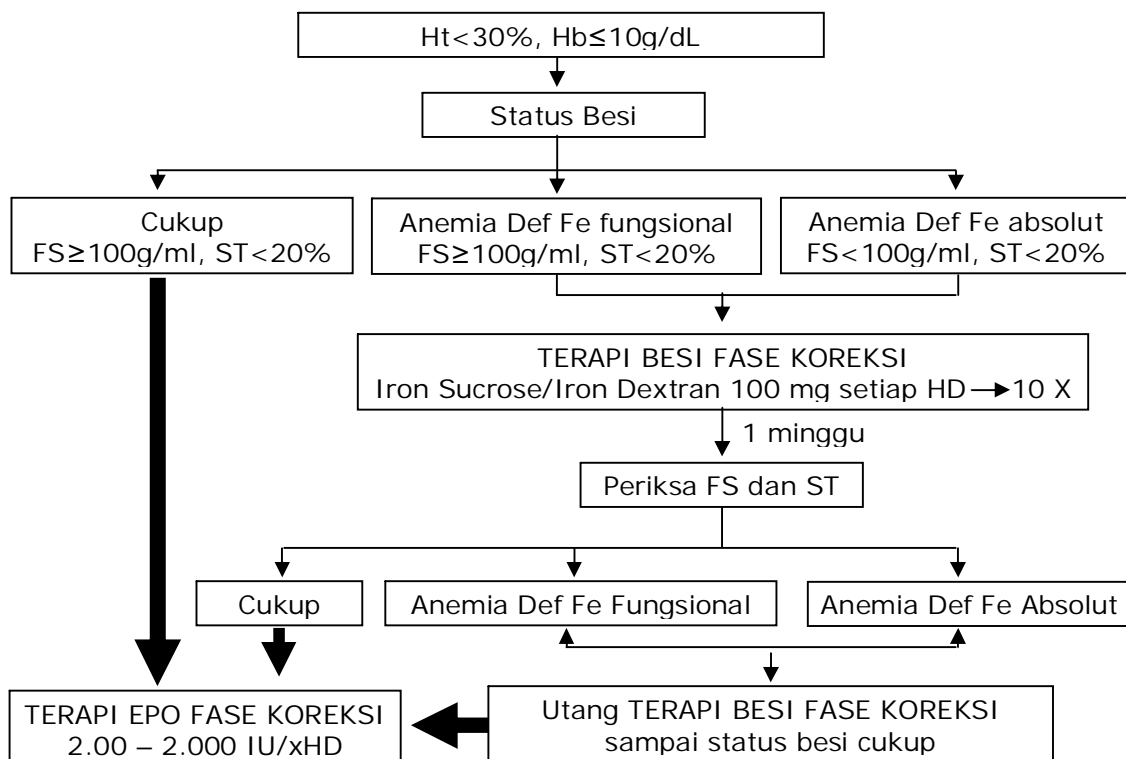
- *Iron dextran* :
  - 100 mg *iron dextran* diencerkan dengan 50 ml NaCl 0,9% diberikan 1-2 jam pertama HD melalui *venous blood line*. Cara ini diulang setiap HD (2x seminggu) samapi 10 kali atau dosis mencapai 1000 mg.
  - *Iron dextran* dapat diberika secara intramuscular, disuntikkan pada region gluteus kuadran luar atas dengan teknik *Z track injection*. Dosis uji coba 0,5 ml im
    - Terapi besi fase koreksi :  
Bila feritin serum  $\leq 30$  ng/L : 6 x 100 mg dalam 4 minggu  
Bila feritin serum 31 - < 100 ng/L : 4 x 100 mg dalam 4 minggu
    - Terapi besi fase pemeliharaan : 80 mg tiap 2 minggu
- *Iron gluconate* :  
Cara pemberian sama dengan iron dextran dengan dosis 125 mg setiap HD (2x seminggu) sampai 8 kali atau dosis mencapai 1000 mg
- Evaluasi status besi dilakukan 1 minggu pasca terapi besi fase koreksi
- Bila status besi cukup lanjutkan dengan terapi fase pemeliharaan. Bila status besi belum cukup ulangi terapi besi fase koreksi

### ***Terapi besi fase pemeliharaan***

- Tujuan : menjaga kecukupan persediaan besi untuk eritropoiesis selama terapi EPO
- Target terapi : Feritin serum > 100 ng/L - < 500 ng/L  
Saturasi transferin > 20% - < 40%
- Dosis :
  - IV : *Iron sucrose* : maksimum 100 mg / minggu  
*Iron dextran* : 50 mg / minggu  
*Iron gluconate* : 31,25 – 125 mg / minggu
  - IM : *Iron dextran* : 80 mg / minggu
  - Oral : 200 mg besi elemental 2-3 x / hari

- Status besi diperiksa setiap 3 bulan
- Bila status besi dalam batas target yang dikehendaki lanjutkan terapi besi dosis pemeliharaan
- Bila feritin serum > 500 ng/L atau saturasi transferin > 40%, suplementasi besi distop selama 3 bulan
- Bila pemeriksaan ulang setelah 3 bulan feritin serum < 500 ng/L dan saturasi transferin < 40%, suplementasi besi dapat dilanjutkan dengan dosis 1/3-1/2 sebelumnya
- Pada pasien dengan *iron overload* ( feritin serum > 500 ng/L ) dapat diberikan asam askorbat intravena dosis tinggi yaitu 300 mg setiap dialysis selama 8 minggu

**Algoritme terapi besi pada pasien penyakit ginjal kronik yang menjalani hemodialisis**





**DAFTAR PUSTAKA :**

1. Perhimpunan Nefrologi Indonesia (Pernefri). Konsensus Manajemen Anemia pada pasien Gagal Ginjal Kronik, 2001
2. Petroff S. Evaluating traditional iron measures and exploring new options for patients on hemodialysis. *Nephrol Nursing Journal*,2005,32: 65-75
3. Cavill I. Iron and erythropoietin in renal disease. *Nephrol Dial Transplant*,2002,17,Suppl 5: 19-23
4. Van Wyck DB. Management of early renal anaemia: diagnostic work-up, iron therapy, epoetin therapy. *Nephrol Dial Transplant*,2002,15,Suppl 3: 36-39