

EFEK TERAPI *IRON DEXTRAN* PADA PASIEN PENYAKIT GINJAL KRONIK HEMODIALISIS RUTIN DI RUMAH SAKIT

EFFECTS OF *IRON DEXTRAN* THERAPY ON CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS RECEIVING REGULAR HEMODIALYSIS AT HOSPITAL

Tety Nuryati¹⁾, Dhiyan Kusumawati²⁾, Tri Murti Andayani¹⁾, Fredie Irijanto²⁾

1) Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

2) Unit Hemodialisis, Rumah Sakit Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRAK

Anemia berhubungan dengan peningkatan mortalitas dan morbiditas yang signifikan pada pasien penyakit ginjal kronik yang menjalani hemodialisis (PGK-HD). Anemia defisiensi besi terjadi pada sebagian besar pasien dengan PGK-HD. Anemia defisiensi besi dapat membatasi efikasi terapi epoetin (EPO) pada pasien PGK-HD. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek terapi *iron dextran* pada pasien PGK-HD rutin ditinjau dari parameter perubahan nilai status besi (SI, TIBC, ST) dan kadar hemoglobin (Hb) pasien sebelum dan sesudah terapi *iron dextran*, dan kemungkinan muncul *adverse drug event* (ADE) selama terapi *iron dextran*.

Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan menggunakan desain *cross sectional* retrospektif berdasarkan data rekam medis pasien PGK dengan HD rutin 2x/minggu, pasien dengan pemeliharaan EPO, nilai SI < 60 µg/dl, ST < 50%, usia ≥ 18 tahun yang mendapat *iron dextran* selama 5 minggu dengan frekuensi pemberian 2x/minggu, pada periode Januari 2015-Desember 2015 di RS UGM Yogyakarta. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi dilihat rata-rata perubahan nilai status besi dan kadar Hb setelah terapi *iron dextran* diberikan selama 5 minggu. Data dianalisis dengan uji statistik *paired-t-test*. Pasien juga dilihat kemungkinan muncul ADE dengan melihat perkembangan kondisi pasien yang tercatat di rekam medik pasien selama terapi *iron dextran*.

Hasil penelitian terhadap 33 pasien menunjukkan bahwa penggunaan *iron dextran* untuk terapi anemia pada pasien PGK-HD memiliki efek dapat meningkatkan nilai SI dari 39 µg/dl menjadi 62 µg/dl (Δ SI 23 µg/dl), TIBC dari 148 µg/dl menjadi 170 µg/dl (Δ TIBC 22 µg/dl), ST dari 26,70 % menjadi 38,64% (Δ ST 11,94 %) dan kadar Hb dari 10,13 g/dl menjadi 10,72 g/dl (Δ Hb 0,59 g/dl) serta tidak ditemukan ADE selama penggunaan *iron dextran*. Hasil analisis statistik menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan terhadap perubahan nilai status besi dan Hb ($p < 0,05$).

Kata kunci: anemia, defisiensi besi, *iron dextran*

ABSTRACT

Anemia is related to significant increased mortality and morbidity in chronic kidney disease patients with hemodialysis (CKD-HD). Iron deficiency anemia happens to most patients with CKD-HD. Iron deficiency anemia can limit the efficacy of epoetin therapy (EPO) on CKD-HD patients. This study aimed to determine the effects of iron dextran therapy on routine CKD-HD patients using the parameters of change of iron status value (SI, TIBC, ST) and hemoglobin level (Hb) of patients before and after iron dextran therapy, and possibility of adverse drug event (ADE) during iron dextran therapy.

This study is an analytical study using cross sectional retrospective design based on the medical record data of CKD patients with HD 2x/week, patients with EPO therapy, SI value <60 µg/dl, ST < 50%, age ≥ 18 years old who received iron dextran for 5 weeks with frequency of administration 2x/week on January 2015-December 2015 in UGM Hospital of Yogyakarta. Patients who met the inclusion criteria were observed for average iron status value and Hb level changes after 5 weeks of iron dextran therapy. Data was analyzed by paired-t-test statistical test. Patients were also observed for possibility of ADE by observing the development of patients' conditions in their medical records during iron dextran therapy.

The result of the study on 33 patients showed that the usage of iron dextran for therapy of anemia on CKD-HD patients increased SI value from 39 µg/dl to 62 µg/dl (Δ SI 23 µg/dl), TIBC value from 148 µg/dl to 170 µg/dl (Δ TIBC 22 µg/dl), ST value from 26,70 % to 38,64% (Δ ST 11,94 %) and Hb level from 10,13 g/dl to 10,72 g/dl (Δ Hb 0,59 g/dl) and no ADE was observed during iron dextran treatment. The result of statistical analysis showed significant differences in the changes of iron status and Hb values ($p < 0,05$).

Keywords: anemia, iron deficiency, iron dextran

PENDAHULUAN

Anemia sering terjadi pada pasien-pasien dengan PGK-HD. Anemia pada PGK-HD terutama disebabkan oleh berkurangnya produksi eritropoietin (EPO) karena penyakit

ginjalnya dan faktor lain yang berkontribusi terhadap anemia pada PGK termasuk defisiensi besi (Weiss, dkk., 2005). Terapi zat besi adalah *first-line* terapi untuk anemia pada pasien PGK yang didiagnosa mengalami defisiensi besi, dan pada beberapa pasien dengan kadar Hb normal tanpa terapi epoetin (KDIGO, 2013; NKF-K/DOQI, 2006). Kombinasi terapi besi dan epoetin dibutuhkan untuk menstimulasi

Korespondensi:

Tety Nuryati, S.Farm., Apt.

Magister Farmasi Klinik, Universitas Gadjah Mada
Jl. Sekip Utara Yogyakarta

Email : tetynuryati@mail.ugm.ac.id

eritropoiesis dan mencegah anemia mikrositik, yang terjadi karena defisiensi besi (NKF-K/DOQI, 2006; Pollock dkk., 2014). Pemberian zat besi peroral sering menimbulkan keluhan gastrointestinal berupa keluhan gastritis, kejang perut, obstipasi dan diare yang sulit ditoleransi oleh penderita. Jika terapi oral gagal untuk memperbaiki defisiensi besi, maka penggantian besi secara parenteral harus dilakukan. *The National Kidney Foundation's Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiative* (NKF-K/DOQI) merekomendasikan pemberian preparat besi secara intravena (IV) pada pasien PGK dengan HD. Efektifitas terapi besi pada pasien PGK-HD adalah dapat berupa perubahan kadar Hb dan status besinya meningkat. Penelitian Litton, dkk., (2013) menyatakan bahwa terapi besi secara IV efektif dalam meningkatkan konsentrasi Hb dari 5,1 g/dl menjadi 7,9 g/dl (Δ Hb 6,5 g/dl) dan mengurangi risiko transfusi sel darah merah alogenik (Litton dkk., 2013). Penelitian prospektif oleh Besarab dkk., (2000) menunjukkan bahwa besi dekstran secara IV diberikan sebagai dosis awal dan pemeliharaan untuk mempertahankan ST > 30% dapat meningkatkan eritropoiesis pada pasien PGK-HD kronis dan secara bersamaan dapat menurunkan dosis epoetin untuk menjaga Hb di kisaran 10-12 g/dl (Besarab dkk., 2000). Penggunaan *iron dextran* memiliki risiko timbulnya reaksi hipersensitifitas lebih tinggi dari pada penggunaan *iron sucrose* (Bailie dkk., 2005). Insiden reaksi terhadap *iron dextran* yang membutuhkan obat resusitasi per paparan atau per pasien, adalah sekitar 0,035%. Reaksi dari keparahan ini terjadi setelah dilakukan dosis uji coba (*test dose*) sebelum mulai terapi besi IV pertama kali atau dosis inisiasi *iron dextran* (Walters dan van Wyck, 2005). Penelitian kali ini berbeda dengan penelitian-penelitian sebelumnya karena penelitian ini menitikberatkan pada perubahan nilai status besi, Hb dan kemungkinan muncul ADE dari terapi *iron dextran* pada pasien PGK-HD dan penelitian ini belum pernah dilakukan di daerah Yogyakarta. Penanganan anemia pada pasien PGK mempunyai kemungkinan efek samping yang poten, namun berbagai bukti klinis menunjukkan bahwa pengelolaan anemia yang optimal akan meningkatkan kualitas hidup,

menurunkan morbiditas dan mortalitas pasien serta angka perawatan di rumah sakit.

Semakin tersedianya berbagai macam modalitas terapi anemia dan defisiensi besi, serta makin banyaknya pihak asuransi yang menanggung biaya pengobatan anemia dapat meningkatkan kemungkinan penyalahgunaan terapi ini. Pentingnya pengelolaan anemia pada pasien PGK-HD dan permasalahan terkait terapi besi yang belum optimal serta belum dilakukannya penelitian tentang efek terapi besi untuk terapi anemia pada pasien PGK-HD di Rumah Sakit Universitas Gadjah Mada (RS UGM) Yogyakarta, mendorong untuk dilakukannya penelitian ini. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui peningkatan kadar status besi dan kadar Hb serta kemungkinan timbulnya *adverse drug event* (ADE) pada pasien PGK-HD dengan terapi *iron dextran* di RS UGM Yogyakarta.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan menggunakan desain *cross sectional* retrospektif pada pasien PGK-HD yang diberikan terapi *iron dextran* untuk mengetahui status besi dan kadar Hb pasien berdasarkan parameter perubahan nilai status besi dan kadar Hb. Pengolahan data secara statistik menggunakan *paired t-test*. Populasi penelitian ini adalah semua pasien PGK-HD di RS UGM Yogyakarta periode Januari 2015-Desember 2015. Teknik pengambilan sampel dalam penelitian ini adalah *total sampling*. Sampel pada penelitian ini adalah semua pasien PGK-HD di RS UGM Yogyakarta periode Januari 2015-Desember 2015 yang memenuhi kriteria inklusi.

Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah pasien dengan PGK yang menjalani HD rutin 2 kali seminggu dengan terapi pemeliharaan EPO yang mendapat terapi *iron dextran* selama 5 minggu dengan frekuensi pemberian 2 kali per minggu di RS UGM Yogyakarta dengan data laboratorium kadar SI < 60 μ g/dl, ST < 50%, pasien berusia \geq 18 tahun dan pasien datang rutin untuk melakukan HD selama periode penelitian, data rekam medik pasien lengkap (data laboratorium Hb, SI, TIBC, ST). Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah pasien PGK-HD yang mendapatkan transfusi

darah selama periode penelitian, pasien PGK-HD dengan tanda-tanda infeksi akut dan kronis, kondisi komorbiditas utama seperti malignansi, pasien dengan kemoterapi, perdarahan gastrointestinal akut atau kronis, hiperparatiroid, gangguan hati, HIV/AIDS, wanita hamil, pasien dengan transplantasi ginjal, malnutrisi, serta pasien PGK-HD yang meninggal dunia selama periode penelitian, dimana data dilihat melalui data subyektif (riwayat penyakit, keluhan pasien), dan data objektif (pemeriksaan fisik, hasil pemeriksaan laboratorium) pada rekam medik pasien. Penelitian ini diperoleh sampel 33 pasien yang memenuhi kriteria inklusi.

Analisis data dalam penelitian ini dilakukan dengan cara analisis deskriptif dari data hasil penelitian mengenai karakteristik subyek disajikan dalam bentuk narasi dan tabel-tabel. Karakteristik yang dimaksudkan adalah usia, jenis kelamin, komorbid, lama menjalani HD, frekuensi HD, data status besi awal penelitian, data pola terapi anemia renal, pola terapi *iron dextran* (dosis, frekuensi, lama pemberian) yang digunakan selama periode penelitian. Efek terapi *iron dextran* terhadap status besi dan Hb dianalisa dengan melihat perubahan kadar status besi dan kadar Hb pasien yang mendapatkan terapi *iron dextran* selama periode penelitian. Status besi dan Hb dengan melihat rata-rata perubahan nilai SI, TIBC, ST dan rata-rata perubahan kadar Hb 5 minggu setelah pemberian *iron dextran*. Data yang diperoleh dilakukan analisis dengan pengolahan data secara statistik menggunakan *paired t-test* untuk mengetahui perubahan status besi pasien sebelum dan sesudah terapi *iron dextran*. Selama pasien mendapatkan terapi *iron dextran* dianalisa ada atau tidak ADE-nya dengan memantau perkembangan kondisi pasien melalui catatan rekam medik pasien dan wawancara langsung staf unit HD RS UGM Yogyakarta.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Data pasien PGK-HD yang diperoleh dari RS UGM Yogyakarta dengan terapi besi yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 33 pasien dengan 9 karakteristik dasar subjek penelitian seperti pada tabel I.

Berdasarkan data karakteristik jenis kelamin, terdiri dari 13 pasien (39%) berjenis kelamin laki-laki dan 20 pasien (61%) berjenis kelamin perempuan. Hasil penelitian ini persentase pasien perempuan lebih banyak dari pada laki-laki. Faktor risiko anemia lebih besar pada perempuan dari pada laki-laki. Hal ini dapat disebabkan adanya perbedaan simpanan dan kebutuhan zat besi antara laki-laki dan perempuan. Kadar hemoglobin pada perempuan lebih rendah dari pada kadar hemoglobin laki-laki karena pada perempuan mengalami kehilangan besi lebih banyak dibanding laki-laki akibat menstruasi setiap bulannya (Hall dan Guyton, 2007).

Berdasarkan data karakteristik usia, pasien dengan usia 40-65 tahun memiliki persentase yang lebih besar dibandingkan dengan kelompok usia yang lain. Peningkatan usia akan meningkatkan angka kejadian anemia pada PGK oleh karena proses inflamasi (O'Hare dkk., 2007). Interleukin-6 (IL-6) diketahui akan menginduksi pelepasan dari hepcidin. Hepcidin adalah peptida yang disintesis oleh hepar yang berfungsi untuk menghambat absorpsi zat besi, pelepasan besi dari makrofag, dan peningkatan proteolisis oleh ferroportin. (Vanasse dan Berliner, 2010; Nicolas, 2002). Penelitian Zaritsky dkk (2009) menyatakan bahwa peningkatan kadar hepcidin berperan pada gangguan pengaturan besi dan proses eritropoesis (Zaritsky dkk., 2009; Malyszko, dkk., 2006).

Berdasarkan data karakteristik komorbiditas, didapatkan 33 pasien (100%) PGK-HD memiliki komorbid. Jenis komorbid pasien PGK-HD dari penelitian ini meliputi hipertensi, DM, HHD, CHF, riwayat stroke, asma, dispepsia, urolitiasis. Berdasarkan perhitungan menggunakan indek komorbiditas Charlson diperoleh pasien dengan kategori komorbiditas dengan skor 3 atau lebih yang paling banyak yaitu 28 pasien (85 %). Hipertensi, gagal jantung (CHF), anemia, dan gastritis merupakan salah satu komplikasi kardiovaskuler dari efek metabolik progresifitas penyakit ginjal (Lippincott, 2012). Hipertrofi nefron yang terjadi terus-menerus akan menyebabkan hipertensi intraglomerular yang diperantarai angiotensin II. Angiotensin II akan memicu stres oksidatif yang pada akhirnya akan

meningkatkan ekspresi sitokin dan sitokin-sitokin proinflamasi mempengaruhi pengembangan anemia melalui induksi ekspresi hepcidin (anemia inflamasi) dan penghambatan proliferasi dan diferensiasi prekursor eritroid dan / atau penurunan respon terhadap EPO

(eritropoetin) sehingga timbul resistensi EPO (Vanasse dan Berliner, 2010). Sejalan dengan penelitian dari Vanasse dan Berliner (2010) bahwa peningkatan usia akan meningkatkan angka kejadian anemia oleh karena proses inflamasi (Vanasse dan Berliner, 2010).

Tabel I. Karakteristik Dasar Subyek Penelitian di RS UGM Periode Januari 2015 Desember 2015

Variabel	Pre		Post	
	n = 33	Persentase (%)	n = 33	Persentase (%)
Jenis kelamin				
Laki-laki	13	39	13	39
Perempuan	20	61	20	61
Usia				
< 40	9	27	9	27
40 – 65	22	67	22	67
> 65	2	6	2	6
Komorbidity				
Skor 2	5	15	5	15
Skor 3 atau lebih	28	85	28	85
Lama HD				
< 1 tahun	11	34	11	34
1 - 2 tahun	9	27	9	27
> 2 – 3 tahun	9	27	9	27
> 3 tahun	4	12	4	12
Frekuensi HD				
2x / minggu	33	100	33	100
SI				
< 60 µg/dl	31	94	15	45
60 – 180 µg/dl	2	6	18	55
TIBC				
< 250 µg/dl	33	100	33	100
250 - 460 µg/dl	0	0	0	0
ST				
< 20 %	5	15	0	0
20 – 50 %	28	85	30	91
> 50 %	0	0	3	9
Hb				
< 10 g/dl	15	44	8	23
10 – 13 g/dl	18	53	25	74
TOTAL	33	100	33	100

Pre = sebelum terapi *iron dextran* ; Post = sesudah terapi *iron dextran*; HD= hemodialisis, n = jumlah pasien ; SI= serum iron ; TIBC = *total iron binding capacity*; ST= saturasi transferin; Hb = hemoglobin; Skor komorbidity berdasarkan perhitungan dari indek komorbidity Charlson.

Tabel II. Efek Terapi Iron Dextran Berdasarkan Nilai SI dan TIBC pada Pasien PGK-HD di RS UGM Yogyakarta Periode Januari 2015-Desember 2015

Status Besi	Median (Minimum-Maksimum)		Selisih (Δ)	Nilai p
	Pre	Post		
SI (n=33)	39 (18 - 61)	62 (37 - 127)	23	0,000
TIBC (n=33)	148 (58 - 241)	170 (115 - 242)	22	0,004

SI = serum iron, TIBC = total iron binding capacity, n = jumlah pasien, Pre = sebelum terapi iron dextran ; Post = sesudah terapi iron dextra; p= signifikansi.

Tabel III. Efek Terapi Iron Dextran Berdasarkan Nilai ST dan Kadar Hb pada Pasien PGK-HD di RS UGM Yogyakarta Periode Januari 2015-Desember 2015

Status besi	Rata-rata ± SD		Rata-rata ± SD ΔST	Nilai p
	Pre	Post		
ST	26,70 ± 7,88	38,64 ± 9,58	11,94 ± 10,77	0,000
Hb	10,13 ± 0,92	10,72 ± 1,08	0,59 ± 0,99	0,002

SD = standar deviasi ; ST = saturasi transferin ; Hb = hemoglobin ; Pre = sebelum terapi iron dextran ; Post = sesudah terapi iron dextran ; p= signifikansi.

Karakteristik pasien berdasarkan lama menjalani HD pada penelitian ini menunjukkan bervariasi, dari mulai 3 bulan sampai yang paling lama yaitu 6,5 tahun, dengan frekuensi HD pada semua pasien sama yaitu 2 kali dalam seminggu dengan rata-rata memerlukan waktu 4,5 jam setiap kali HD. Jumlah terbanyak adalah pasien dengan lama HD < 1 tahun (34%). Lama HD mempengaruhi kejadian anemia pada PGK karena kehilangan darah akibat waktu yang cukup lama dari terapi HD. pasien-pasien HD dapat kehilangan darah rata-rata 4,6 L/tahun dan proses HD dapat menyebabkan kehilangan 3-5 gram besi per tahun. Normalnya, individu kehilangan besi 1-2 mg per hari sehingga kehilangan besi pada pasien dialisis 10-20 kali lebih banyak (Suwitra, 2009). Semakin lama pasien sudah menjalani HD, maka akan semakin meningkatkan faktor resiko penyebab kematian, seperti penyakit kardiovaskuler, anemia, hiperglikemia, hiperfosfatemia, hiperkalemia, dan malnutrisi (Almeida dkk., 2010; KDIGO, 2013).

Pola terapi besi pada penelitian ini adalah iron dextran 100 mg secara intravena diberikan per dialisis, 2x/minggu selama 5 minggu. Pada pasien PGK-HD pemberian zat besi yang dianjurkan adalah secara intravena dengan target terapi zat besi adalah FS > 200

ng/mL dan ST >20% atau CHr (content of hemoglobin in reticulocyte) > 29 pg/ sel (NKF-K/DOQI, 2006; PERNEFRI, 2011). Berdasarkan hasil konferensi KDIGO (2014) tentang manajemen terapi besi pada PGK, merekomendasikan pemberian dosis besi glukonat atau ironsucrose atau iron dextran tidak boleh melebihi 125 atau 200 mg per dialisis karena berpotensi risiko untuk besi tidak terikat segera dengan transferin dan mengakibatkan reaksi (Pollock dkk., 2014). Penelitian Miskulin, dkk., (2014) menunjukkan bahwa pemberian terapi besi secara intravena dengan dosis ≤ 1050 mg dalam 3 bulan atau 2100 mg dalam 6 bulan tidak berhubungan dengan penyebab kematian terkait kardiovaskuler atau infeksi (Miskulin dkk., 2014)

Terapi anemia yang banyak digunakan bersama terapi iron dextran pada penelitian ini adalah kombinasi ESA, asam folat, dan vitamin B12 dengan jumlah pasien 28 (85%), dan untuk terbanyak kedua adalah kombinasi ESA dan vitamin B12 berjumlah 5 pasien (15%). Pasien HD sering mengalami defisiensi vitamin karena pembatasan asupan buah-buahan dan kehilangan vitamin yang larut dalam air pada proses HD. Sehingga, pemberian vitamin tersebut tetap dianjurkan pada pasien HD dengan tujuan untuk melengkapi nutrisi bukan

untuk optimalisasi terapi ESA. Belum ada bukti ilmiah yang cukup untuk menganjurkan penggunaan asam folat, vitamin B6, vitamin B12, vitamin B12, vitamin C, vitamin D, vitamin E, dan carnitin sebagai terapi penunjang untuk meningkatkan optimalisasi ESA (KDIGO, 2013; PERNEFRI, 2011).

Penelitian ini pemeriksaan laboratorium yang diambil untuk menentukan status besi pasien PGK-HD yaitu berdasarkan pemeriksaan SI, TIBC, dan ST. Pemeriksaan tersebut untuk menetapkan anemia defisiensi besi. Pada penelitian ini, pasien PGK-HD tidak ada data pemeriksaan feritin serum (FS) karena terkait dengan biaya pemeriksaan serum feritin yang mahal.

Zat besi yang berikatan dengan transferin akan terukur sebagai kadar besi serum atau serum *iron* (SI) yang dalam keadaan normal hanya sepertiga transferin yang terikat jenuh dengan zat besi. Transferin adalah protein pembawa zat besi, yang bertanggung jawab terhadap transportasi zat besi ke sumsum tulang untuk pembentukan Hb (Hall dan Guyton, 2007). Nilai normal SI yaitu 60 – 180 µg/dl (Lippincott, 2012). Pemeriksaan status besi awal penelitian ini menunjukkan bahwa 31 pasien (94 %) mempunyai SI < 60 µg/dl, dan 2 pasien (6 %) dengan nilai SI 60-180 µg/dl (SI normal). Kapasitas ikat transferin seluruhnya disebut kapasitas ikat besi total (KIBS) atau TIBC. Berbeda dengan kadar SI, TIBC tidak berfluktuasi terhadap faktor teknis, sehingga secara inheren lebih stabil sebagai indikator status besi (Ineck dkk., 2008). Nilai TIBC normal yaitu 250-460 µg/dl (Lippincott, 2012). Nilai TIBC biasanya lebih tinggi dari normal ketika cadangan besi tubuh rendah. Kadar SI rendah dan TIBC tinggi menunjukkan anemia defisiensi besi. Hasil penelitian ini semua pasien (33 pasien) memiliki nilai TIBC < 250 µg/dl. Nilai TIBC yang menurun pada penelitian ini dapat disebabkan sindrom uremia karena penyakit ginjalnya atau dapat terjadi pada anemia penyakit kronis yang terjadi inflamasi. Saturasi transferin (ST) menggambarkan jumlah zat besi yang terikat dengan transferin dan menunjukkan jumlah zat besi yang tersedia untuk eritropoiesis (Ineck dkk., 2008). Rasio kadar SI dengan TIBC menunjukkan ST yang

dinyatakan sebagai persentase (%). Menurut KDOQI (2006), dikatakan anemia defisiensi besi pada PGK-HD bila ST < 20 %. Pengukuran nilai ST pada penelitian ini menjadi parameter status besi pada pasien PGK-HD (NKF-K/DOQI, 2006;). Hasil penelitian ini terdapat 5 pasien dengan ST < 20% dan 28 pasien dengan ST normal (20-50%).

Efek Terapi *Iron Dextran* terhadap Status Besi

Hasil uji statistik menunjukkan adanya perubahan positif nilai SI, TIBC, dan ST (Tabel II dan III) setelah terapi *iron dextran* dengan nilai rata-rata Δ SI sebesar 23 µg/dl, dengan nilai rerata SI sebelum terapi *iron dextran* 39 µg/dl dalam rentang minimum-maksimum 18 - 61 µg/dl dan nilai rerata sesudah terapi *iron dextran* 62 µg/dl dalam rentang minimum-maksimum 37 - 127 µg/dl ($p=0,000$). Nilai rata-rata Δ TIBC sebesar 22 µg/dl, dengan nilai rerata TIBC sebelum terapi *iron dextran* 148 µg/dl dalam rentang minimum-maksimum 58 - 241 µg/dl dan nilai rerata sesudah terapi *iron dextran* 170 µg/dl dalam rentang minimum-maksimum 115-242 µg/dl ($p=0,004$). Nilai rata-rata Δ ST sebesar 11,94 %, dengan nilai rerata ST sebelum terapi *iron dextran* 26,70 % dan nilai rerata sesudah terapi *iron dextran* 38,64%. Hal ini berarti pemberian *iron dextran* dosis 100 mg dengan frekuensi pemberian 2x/minggu selama 5 minggu dapat meningkatkan nilai status besi secara bermakna pada pasien PGK HD di RS UGM Yogyakarta periode Januari 2015-Desember 2015.

Efek Terapi *Iron Dextran* terhadap Kadar Hb

Hasil uji statistik menunjukkan adanya perubahan positif pada kadar Hb (Tabel III) setelah terapi *iron dextran* dengan nilai rata-rata Δ Hb sebesar 0,59 g/dl, dengan nilai rerata Hb sebelum terapi *iron dextran* 10,13 g/dl dan nilai rerata sesudah terapi *iron dextran* 10,72 g/dl. Hal ini berarti pemberian *iron dextran* dosis 100 mg dengan frekuensi pemberian 2x/minggu selama 5 minggu dapat meningkatkan kadar Hb sebesar 0,59 g/dl dari kadar Hb awal 10,29 g/dl sebelum terapi *iron dextran* menjadi 10,88 g/dl setelah terapi *iron dextran* pada pasien PGK-HD di RS UGM Yogyakarta periode Januari 2015-Desember tahun 2015.

Sejalan dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Besarab,dkk., pada tahun 2000 pada 42 pasien PGK-HD yang mendapatkan terapi *Iron dextran* dan epoetin, dimana 19 pasien mendapatkan *iron dextran* dengan dosis 25-150 mg/minggu selama 6 bulan (kelompok kontrol) dan 23 pasien lainnya mendapatkan dosis inisial 100 mg selama sesi HD berturut-turut untuk meningkatkan ST > 30% dan kemudian dengan dosis pemeliharaan 25-150 mg/minggu untuk menjaga ST 30 - 50%, keduanya diberikan terapi EPO dengan dosis sesuai dengan algoritma terapi EPO. Hasil penelitian menunjukkan kedua kelompok dapat meningkatkan eritropoiesis pada pasien PGK-HD dan secara bersamaan dapat menurunkan dosis EPO untuk menjaga Hb di kisaran 10-12 g/dl. Penelitian yang sejalan telah dilakukan oleh Litton, dkk., (2013) bahwa terapi besi secara IV efektif dalam meningkatkan konsentrasi Hb dari 5,1 g/dl menjadi 7,9 g/dl (Δ Hb 6,5 g/dl).

Efek Terapi *Iron Dextran* terhadap ADE Efek samping yang terpenting yang harus diwaspadai pada pemberian terapi besi secara intravena adalah reaksi hipersensitifitas (NKF-K/DOQI, 2006). Efek samping yang sering terjadi pada pasien yang mendapat terapi *iron dextran* antara lain nyeri perut, diare, mual, muntah, arthralgia, arthritis, inflamasi, pruritis, ruam, urtikaria (Anonim, 2015). Keterbatasan penelitian ini (retrospektif), sehingga selama pasien mendapat terapi *iron dextran* tidak bisa dideteksi ADE-nya. Hasil penelusuran rekam medik pasien dan wawancara secara langsung dengan staf unit HD menunjukkan tidak ditemukan adanya ADE selama diberikan *iron dextran*. Hal ini bisa diasumsikan bahwa terapi *iron dextran* tidak menimbulkan ADE pada pasien PGK-HD di RS UGM Yogyakarta periode Januari-Desember 2015.

Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Bailie, dkk.,

(2005) yang menyatakan bahwa penggunaan *iron dextran* memiliki risiko timbulnya reaksi hipersensitifitas lebih tinggi dari pada penggunaan *iron sucrose* (Bailie dkk., 2005). Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Walters dan Van Wyck (2005) bahwa insiden reaksi terhadap *iron dextran* yang membutuhkan obat resusitasi per paparan atau per pasien, adalah sekitar 0,035%. Reaksi dari keparahan ini terjadi setelah dilakukan dosis uji coba (*test dose*) sebelum mulai terapi besi IV pertama kali atau dosis inisiasi *iron dextran* (Walters dan van Wyck, 2005). akan tetapi *iron dextran* masih digunakan di seluruh dunia dan banyak ahli nefrologi yang menyatakan bahwa *iron dextran* dapat digunakan secara aman dan efektif pada pengobatan anemia pasien PGK (Horl, 2007; Pollock dkk., 2014).

KESIMPULAN

Terapi *iron dextran* dapat meningkatkan kadar status besi dan Hb yaitu nilai SI dari 39 μ g/dl menjadi 62 μ g/dl, Δ SI 23 μ g/dl ($p=0,000$), nilai TIBC dari 148 μ g/dl menjadi 170 μ g/dl, Δ TIBC 22 μ g/dl ($p=0,004$), nilai ST dari 26,70 % menjadi 38,64%, Δ ST 11,94% ($p=0,000$), kadar Hb dari 10,13 g/dl menjadi 10,72 g/dl (Δ Hb 0,59 g/dl) ($p = 0,002$) dan terapi *iron dextran* tidak menimbulkan ADE pada pasien PGK-HD.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Dr. Tri Murti Andayani, Sp.FRS., Apt. dan dr. Fredie Irijanto, Ph.D, Sp.PD., KGH selaku pembimbing I dan II, Mba Dhiyan Kusumawati selaku pembimbing teknis di RS UGM Yogyakarta yang telah meluangkan waktu, pikiran, nasehat serta motivasi kepada penulis demi kesempurnaan penelitian ini. Penulis juga mengucapkan terimakasih kepada semua pihak yang telah membantu dan mendo'akan suksesnya penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

Almeida, F.A.A., Machado, F.C., Moura, J.A., dan Guimarães, A.C., 2010. Global And Cardiovascular Mortality And Risk Factors in Patients Under Hemodialysis Treatment. *Arquivos*

Brasileiros De Cardiologia, **94**: 187–192, 201–206, 190–195.

Bailie, G.R., Clark, J.A., Lane, C.E., dan Lane, P.L., 2005. Hypersensitivity Reactions And Deaths Associated with

- Intravenous Iron Preparations. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **20**: 1443–1449.
- Besarab, A., Amin, N., Ahsan, M., Vogel, S.E., Zazuwa, G., Frinak, S., dkk., 2000. Optimization of epoetin therapy with intravenous iron therapy in hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology*, **11**: 530–538.
- Hall, J.E. dan Guyton, A.C., 2007. *Guyton dan Hall buku ajar fisiologi kedokteran*.
- Horl, W.H., 2007. Clinical Aspects of Iron Use in the Anemia of Kidney Disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, **18**: 382–393.
- Ineck, B.A., Mason, B.J., dan Lyons, L., 2008. Anemia, dalam: *Dipiro J.T. (Ed.) Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*. McGraw Hill Professional, USA, hal. 1639–1664.
- KDIGO, 2013. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*, **2**: 1.
- Lippincott, W.& W., 2012. *Koda-Kimble & Young's Applied Therapeutics, The Clinical Use of Drugs*, 10th ed. Lippincott Williams & Wilkins.
- Litton, E., Xiao, J., dan Ho, K.M., 2013. Safety and efficacy of intravenous iron therapy in reducing requirement for allogeneic blood transfusion: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ*, **347**: f4822–f4822.
- Malyszko J, Malyszko JS, Pawlak K et al. Heparin, iron status, and renal function in chronic renal failure, kidney transplantation and hemodialysis-Am J Hematol 2006; **81**: 832-837.
- Miskulin, D.C., Tangri, N., Bandeen-Roche, K., Zhou, J., McDermott, A., Meyer, K.B., dkk., 2014. Intravenous iron exposure and mortality in patients on hemodialysis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, **9**: 1930–1939.
- Nicolas G. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest* 2002;110:1037-1444.
- NKF-K/DOQI, 2006. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*, **47**: S11–145.
- O'Hare, A.M., Choi, A.I., Bertenthal, D., Bacchetti, P., Garg, A.X., Kaufman, J.S., dkk., 2007. Age Affects Outcomes in Chronic Kidney Disease. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, **18**: 2758–2765.
- Pollock, P.S., Swinkels, D.W., Wanner, C., Weiss, G., dan Glenn, M., 2014. Iron Management in Chronic Kidney Disease: Report from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference.
- Suwitra, K., 2009. Penyakit Ginjal Kronik, dalam: *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. hal. 1035–40.
- Vanasse, G.J. dan Berliner, N., 2010. Anemia in Elderly Patients: an Emerging Problem for The 21st Century. *ASH Education Program Book*, **2010**: 271–275.
- Walters, B.A.J. dan van Wyck, D.B., 2005. Benchmarking Iron Dextran Sensitivity: Reactions Requiring Resuscitative Medication in Incident and Prevalent Patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **20**: 1438–1442.
- Weiss, G., Goodnough LT. Anemia of chronic disease, *N Engl J Med* 2005;352:1011-1023.
- Zaritsky J, Young B, Wang HJ et al. Heparin a potential novel biomarker for iron status in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1051 - 1056.