



## TINJAUAN PUSTAKA — LITERATURE REVIEW

# GANGGUAN HEMOSTASIS PADA PENYAKIT GINJAL KRONIK DERAJAT 5

Yusra Pintaningrum<sup>1,2\*</sup>, Djoko Santoso<sup>3</sup>, Ketut Angga Aditya Putra Pramana<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Faculty of Medicine, University of Mataram, Indonesia

<sup>2</sup>Department of Cardiology and Vascular Medicine, West Nusa Tenggara General Hospital, Mataram, Indonesia

<sup>3</sup>Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine-Dr. Soetomo Teaching Hospital, Surabaya, Indonesia

<sup>4</sup>Bhayangkara Mataram Hospital, Mataram, Indonesia

\*Korespondensi:  
yusra@unram.ac.id

### Abstrak

Patients with chronic kidney disease (CKD) develop hemostatic disorders mainly in the form of bleeding diatheses. Platelet dysfunction is the main factor responsible for hemorrhagic tendencies in advanced kidney disease. Anemia, dialysis, the accumulation of medications due to poor clearance, and anticoagulation used during dialysis have some role in causing impaired hemostasis in CKD patients. Platelet dysfunction occurs both as a result of intrinsic platelet abnormalities and impaired platelet-vessel wall interaction. The normal platelet response to vessel wall injury with platelet activation, recruitment, adhesion, and aggregation is defective in advanced renal failure. Dialysis may partially correct these defects, but cannot totally eliminate them. The hemodialysis process itself may in fact contribute to bleeding. Hemodialysis is also associated with thrombosis as a result of chronic platelet activation due to contact with artificial surfaces during dialysis.

**Kata Kunci:** chronic kidney disease, dialysis, platelet dysfunction, hemostasis

## PENDAHULUAN

Menurut the National Kidney Foundation (NKF) Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI) tahun 2000, penyakit ginjal kronik (PGK) derajat 5 atau Chronic Kidney Disease (CKD) stage 5 merupakan penurunan fungsi ginjal kurang dari 15 ml/menit/1,73 m<sup>2</sup> atau menjalani dialisis, dimana pada derajat ini sudah terjadi gagal ginjal yang harus dilakukan terapi pengganti ginjal. Data dari US Renal Data System (USRDS) tahun 1998, sebanyak 230 ribu penderita yang diterapi dengan dialisis, dan 70 ribu yang tidak menjalani dialisis, sedangkan pada tahun 2000 di Amerika, prevalensinya 0,2 % dari 300 ribu penderita yang menjalani dialisis.<sup>1</sup>

Banyak komplikasi yang terjadi sebagai akibat dari PGK derajat 5 diantaranya adalah komplikasi pada kardiovaskular dan pulmonal, neuromuskular, gastrointestinal, endokrin-metabolik, dermatologi, tulang, dan hematologi. Untuk yang terakhir, salah satu bentuknya adalah gangguan hemostasis.<sup>2</sup> Sepanjang yang kami tahu, belum ada literatur yang melaporkan insiden kasus gangguan hemostasis pada PGK derajat 5. Adapun fatalitasnya cukup tinggi, apalagi pada

pasien yang menjalani hemodialisis reguler. Hal tersebut dikarenakan banyaknya komponen yang terlibat tidak hanya ditentukan oleh gangguan hemostasis tetapi juga kualitas kapiler. Dengan demikian perdarahan sulit diprediksikan.<sup>3</sup>

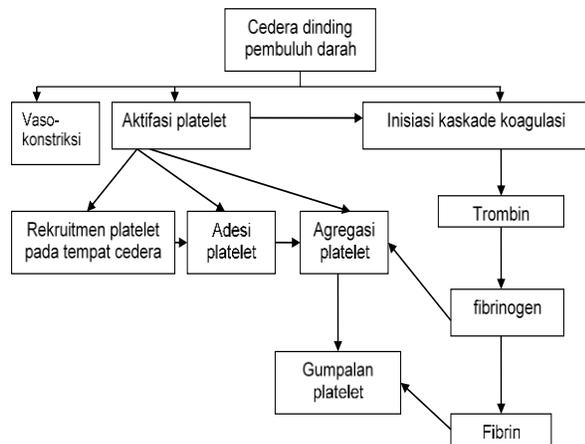
Makalah ini memfokuskan gangguan hemostasis pada PGK derajat 5 baik yang mengalami perdarahan maupun trombotik.

## PATOGENESIS PERDARAHAN PADA PGK DERAJAT 5

Seperti yang kita ketahui, PGK derajat 5 merupakan penyakit yang ireversibel, dimana ginjal yang rusak menimbulkan peningkatan toksin yang dapat merusak dinding kapiler pembuluh darah sehingga menjadi rapuh. Kerusakan kapiler tersebut dapat mempengaruhi hemostasis.

Hemostasis berasal dari kata haima (darah) dan stasis (berhenti), merupakan proses yang amat kompleks, berlangsung secara terus-menerus dalam mencegah kehilangan darah secara spontan, serta menghentikan perdarahan akibat kerusakan sistem pembuluh darah. Setiap kerusakan endotel pembuluh darah merupakan rangsangan yang poten untuk pembentukan

bekuan darah. Jadi, proses hemostasis merupakan keseimbangan antara faktor pembekuan dan perdarahan.<sup>4</sup>



Gambar 1. Mekanisme hemostasis normal (diadaptasi dari Kaw,2006)<sup>5</sup>

Proses hemostasis digolongkan menjadi komponen primer dan sekunder, diawali ketika trauma, pembedahan atau penyakit merusak batas endotel pembuluh darah sehingga darah terpapar pada jaringan ikat subendotel (Gambar 1). Hemostasis primer merupakan proses pembentukan gumpalan platelet pada tempat cedera. Dimana proses ini terjadi dalam beberapa detik setelah cedera sehingga penting untuk menghentikan perdarahan dari kapiler, arteri, dan vena. Hemostasis primer terdiri dari adesi platelet, terlepasnya granul, dan agregasi platelet. Terjadinya adesi ditopang oleh aktifitas beberapa faktor yang ada dalam platelet, seperti adenosine diphosphate (ADP), Faktor Va, trombospondin (TSP), Platelet Derived Growth Factor (PDGF), Faktor Von Willebrand (vWF), fibronectin, fibrinogen, heparinase, trombosksan A2.<sup>5,6,7</sup> Dalam beberapa detik, platelet melekat dengan fibril kolagen pada subendotel vaskular melalui reseptor kolagen platelet spesifik, glikoprotein Ia/IIa. Hemostasis sekunder merupakan reaksi sistem koagulasi plasma yang menghasilkan pembentukan fibrin yang terjadi dalam beberapa menit. Jaringan fibrin yang diproduksi lebih kuat dari gumpalan hemostasis primer. Meskipun hemostasis primer dan sekunder kesannya terpisah, namun hubungannya sangat erat, dimana

platelet yang teraktivasi memicu koagulasi plasma dan produk dari reaksi koagulasi plasma, yaitu trombin, merangsang aktivasi platelet.<sup>6,8</sup>

Proses hemostasis melibatkan beberapa komponen penting, yaitu pembuluh darah, platelet, kaskade faktor koagulasi, inhibitor koagulasi, dan fibrinolisis.<sup>4,7</sup>

## ABNORMALITAS PLATELET INTRINSIK

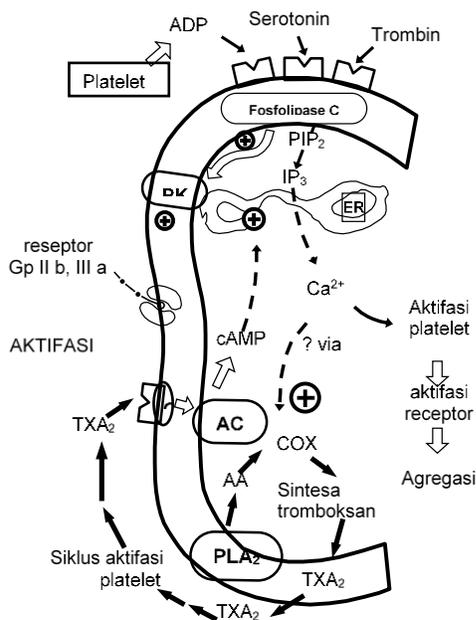
Dalam kondisi normal, saat cedera terjadi pelepasan beberapa mediator (termasuk kolagen dari endotel yang cedera, trombin, ADP dari platelet yang cedera, dan serotonin dilepaskan dari sel darah merah yang lisis) yang mengaktifkan dua enzim membran, yaitu fosfolipase C dan fosfolipase A2 (Gambar 2). Enzim ini mengkatalisasi pembebasan asam arakidonat dari dua membran mayor fosfolipid, fosfatidilinositol dan fosfatidilkolin. Diawali dengan pelepasan asam arakidonat yang diperantarai oleh enzim siklooksigenase (COX) diubah menjadi trombosksan A2 (TXA2), yang kemudian mengaktifkan fosfolipase C. Hidrolisis membran phospholipid phosphatidylinositol 4,5-biphosphate (PIP2) memproduksi diacylglycerol (DAG) dan inositol triphosphate (IP3), yang keduanya memiliki peran dalam metabolisme platelet. IP3 memperantarai perpindahan kalsium dari retikulum endoplasmik kedalam sitosol platelet. Kalsium platelet yang meningkat memiliki beberapa konsekuensi, yaitu pertama, stimulasi dari jalur tersebut memecah fosfolipid platelet menjadi TXA2; kedua, aktivasi aktin dan miosin platelet menyebabkan kontraksi. Sehingga kontraksi dari platelet atau mechanical shear stress memaparkan Glicoprotein (GP) IIb/IIIa dan Ib yang diperantarai jalur agregasi platelet yang terakhir dengan interaksi dengan makromolekul yang bervariasi, contohnya vWF, fibrinogen, trombin, dan trombospondin. Makromolekul ini saling mengikat pada platelet dan platelet siap melekat pada dinding pembuluh darah. Sedangkan DAG mengaktifkan protein kinase C (PKC), yang kembali memfosforilasi protein yang mengatur sekresi granul platelet.<sup>6,9,10</sup>

Platelet teraktivasi secara normal dengan melepaskan granul dari tempat penyimpanan, dimana penting untuk membentuk platelet

agregasi. ADP dan serotonin disekresi dari granul yang menstimulasi timbulnya platelet menuju dinding pembuluh darah yang rusak. Kemudian ADP memulai aktifasi platelet lebih jauh, dan serotonin meningkatkan aktifitas prokoagulan dengan meningkatkan fibrinogen dan ikatan trombospondin (TSP) terhadap permukaan platelet.<sup>5,7</sup>

Disfungsi platelet pada uremik awalnya diidentifikasi sebagai waktu perdarahan memanjang. Kemudian dibuktikan dengan demonstrasi in vitro bahwa respon platelet terhadap agonis seperti adenosine diphosphate (ADP), epinefrin, trombin dan kolagen berkurang. Selain itu juga terjadi peningkatan cyclic adenosine monophosphate (cAMP) dan penurunan tromboxan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) setelah stimulus eksogen maupun endogen.<sup>5</sup>

Pada gagal ginjal lanjut, ADP dan serotonin dalam granul platelet tereduksi dan adenosine triphosphate (ATP) dibebaskan sebagai respon penurunan dari trombin. Sedangkan peningkatan cAMP menyebabkan disfungsi platelet dengan mengubah mobilisasi kalsium. Ketidakseimbangan antara platelet agonis, ADP dan serotonin, dan penghambatnya, cAMP tampak pada defek yang teraktifasi.<sup>5</sup>



Gambar 2. Siklus aktifasi platelet.<sup>10</sup>

Keterangan: ADP= Adenosine DiPhosphate;  
Gp=Glycoprotein; TXA<sub>2</sub>= Tromboxan A<sub>2</sub>;  
PLA<sub>2</sub>=Phospholipase A<sub>2</sub>; AA=Arachidonic Acid;  
COX=Cyclo Oxygenase; AC=Adenylil Cyclase; IP= Inositol triphosphate; PIP<sub>2</sub>= Phospholipid phosphatidylinositol 4,5-biphosphate

TXA<sub>2</sub> disintesis oleh platelet sebagai respon terhadap ADP, kolagen, trombin, dan asam arakidonat yang berkurang pada pasien PGK derajat 5. Percobaan yang menghubungkan platelet dari plasma uremik yang ditransfer ke plasma normal dan platelet dari plasma normal ditransfer ke plasma uremik terbukti bahwa platelet sehat menjadi disfungsi pada plasma uremik, dimana plasma normal sebagian dikoreksi terhadap disfungsi ini. Dapat dipercaya bahwa toksin yang terakumulasi pada plasma uremik sesungguhnya memberikan kontribusi disfungsi platelet.<sup>5</sup>

Protein sitoskeletal platelet pada pasien uremik mudah berkurang setelah aktifasi platelet oleh trombin. Hubungan antara aktin terikat protein,  $\alpha$ -aktin, dan tropomiosin, dengan sitoskeleton juga berkurang pada platelet uremik sehingga terjadi perubahan sistem kontraktilitas platelet yang menimbulkan gangguan motilitas dan fungsi sekresi platelet pada gagal ginjal.<sup>5, 11</sup>

## GANGGUAN INTERAKSI PLATELET – DINDING PEMBULUH DARAH

Interaksi platelet dengan dinding pembuluh darah pada tempat cedera vaskular penting untuk proses hemostasis. Dalam kondisi normal (Gambar 1), perlekatan platelet menjadi platelet teraktifasi, kemudian membentuk agregasi untuk memproduksi plak hemostatik oklusif. Adesi platelet pada subendotelium yang rusak diawali oleh berat molekul tinggi protein plasma multimerik, yaitu faktor Von Willebrand (vWF). Faktor ini merupakan protein kedua yang dilepaskan dari Weibel-Palade bodies dari sel endotel dan platelet  $\alpha$ -granul.<sup>5,12</sup> VWF berhubungan dengan protein kolagen mayor pada permukaan subendotelial, terikat dengan adesi platelet kompleks reseptor GPIb/VI/IX. Adesi platelet terhadap permukaan subendotel memicu



aktifasi reseptor platelet glikoprotein yang lain, yaitu GPIIb/IIIa, yang terikat pada fibrinogen. Aktifasi platelet menghasilkan pelepasan isi dari granula platelet, yaitu ADP dan serotonin.<sup>5,13</sup>

Harus dicatat bahwa konsentrasi protein adesif mayor seperti vWF dan fibrinogen plasma ada pada rentang yang normal dari pasien uremik. VWF normal yang terikat pada reseptor platelet GPIb dan ekspresi permukaan normal pada reseptor ini diobservasi pada pasien uremik, dimana hasilnya adalah level GPIb berkurang sedikit. Ini didukung oleh studi yang menggunakan teknik aglutinasi platelet dan immunoblotting dengan antibodi spesifik. Dilaporkan juga pada pasien uremik terjadi penurunan ikatan vWF dan fibrinogen terhadap GPIIb/IIIa, kemudian terjadi adhesi platelet terhadap subendotelium walaupun jumlah kompleks reseptor GPIIb/IIIa pada membran platelet tetap normal. Kondisi ini terjadi pada kasus yang menjalani dialisis dimana substansi ikatan terdialisis sehingga penurunan ikatan vWF pada gangguan hemostasis lebih kompleks, bisa juga akibat blok reseptor GPIIb/IIIa oleh fibrinogen pada plasma uremik. Lemahnya interaksi antara vWF dan reseptor GPIIb/IX mengubah konsentrasi kalsium sitosol, sehingga dapat menurunkan produksi TXA<sub>2</sub> dan ADP. Levine menyatakan penurunan ikatan GPIIb/IIIa dengan fibrinogen tidak kembali normal walaupun setelah 4 bulan hemodialisis. Namun, dalam jurnal lain menyatakan bahwa penurunan ikatan tersebut dapat dikoreksi dengan dialisis.<sup>3,5,11,13</sup>

Pada uremia akan semakin mudah berdarah karena toksin dapat meningkatkan prostaglandin (PGI<sub>2</sub>), yang merupakan suatu prostaglandin vasodilator. Peningkatan produksi cAMP yang merangsang platelet adenylil cyclase juga dapat meningkatkan hormon parathyroid (PTH) akibat hiperparatiroidisme sekunder.<sup>3,5,14</sup>

Bila kondisi tersebut berlangsung kronik, maka sintesa NO meningkat sehingga menyebabkan vasodilatasi dan gangguan interaksi platelet dengan dinding pembuluh darah melalui akumulasi guanidinosuccinic acid. Selain itu, pasien PGK mengalami peningkatan tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) dan interleukin 1 $\beta$ , yang dapat merangsang sintesa NO.<sup>3,5,13,14</sup>

## PERAN ANEMIA

Kondisi anemia membuat efektivitas platelet semakin menurun. Sirkulasi sel darah merah beralih ke tempat platelet pada dinding pembuluh darah sehingga kontak dengan subendotelium pada tempat yang mengalami kerusakan. Sel darah merah juga memperkuat fungsi platelet dengan melepaskan ADP dan menginaktivasi prostasiklin (PGI<sub>2</sub>).<sup>5,15,16</sup>

## PERAN OBAT

Beberapa obat mempengaruhi fungsi platelet sehingga meningkatkan resiko perdarahan, terutama jika metabolitnya terakumulasi akibat penurunan klirens ginjal. Antibiotik  $\beta$ -laktam mengubah fungsi membran platelet dengan mempengaruhi reseptor ADP. Obat yang terakumulasi pada gagal ginjal lanjut, menimbulkan kerusakan agregasi platelet dan memperpanjang waktu perdarahan. Efek ini tergantung dari dosis dan durasinya, dan membaik setelah obat dihentikan. Sefalosporin generasi ketiga dapat mempengaruhi fungsi platelet, sehingga menyebabkan gangguan koagulasi darah. Sedangkan aspirin pada dosis sedang, dapat memperpanjang waktu perdarahan yang lebih besar pada pasien penyakit ginjal lanjut dibandingkan kontrol.<sup>5</sup> Aspirin tidak sepenuhnya menghambat COX-2 yang memproduksi prostaglandin yang memicu respon inflamasi. Dengan menghambat COX-1, aspirin mempengaruhi sintesis protrombotik TXA<sub>2</sub>, yaitu siklus aktifasi platelet. Sehingga efek sampingnya adalah menghambat antitrombotik.<sup>10</sup> Obat non steroid anti inflamasi juga mengubah fungsi platelet dengan menghambat platelet siklooksigenase. Bagaimanapun, efek penghambatan ini akan terbalik jika obat dihentikan, sebaliknya pada aspirin, efeknya akan tetap dalam periode agak lama.<sup>5,13</sup> Beberapa obat jantung seperti nitrat dapat menghambat agregasi (ikatan fibrinogen) dan degranulasi, amlodipin dapat meningkatkan degranulasi platelet, dan beta bloker atenolol meningkatkan agregasi. Obat psikotropik seperti fenotiazin dan tricyclic antidepressants juga menghambat agregasi platelet.<sup>11</sup>



## **PATOGENESIS TROMBOSIS PADA PGK DERAJAT 5**

### **TROMBOSIS PADA PINTAS ARTERIOVENA (AV SHUNT)**

Kebalikan dari penjelasan di atas, uremia dapat menyebabkan tromboemboli. Trombosis vaskular terjadi sekitar 0,5-0,8 episode per pasien pertahun pada hemodialisis. Bagaimanapun, hemodialisis berhubungan dengan peningkatan agregasi platelet, terutama pada sesi akhir. Penyebabnya masih tidak jelas, tes koagulasi menunjukkan adanya peningkatan konsisten level fibrinogen dan penurunan antikoagulan aktifitas protein C, tapi yang lainnya normal. Perubahan pada reaktifitas platelet dan lekosit akibat kontak yang berkesinambungan dengan permukaan juga relevan. Sekitar 75% dari semua kasus akses trombosis berhubungan dengan lesi stenosis pada sistem vena. Selain itu, peningkatan hematokrit dengan eritropoietin dapat meningkatkan resiko pembekuan pada orang yang menjalani dialisis.<sup>5,13</sup>

Dalam kondisi aktif, misalnya pada dialisis kronik, platelet memunculkan aminospholipid phosphatidylserine (PS) pada membran sel platelet. Sehingga bila PS terpapar pada AV shunt, maka PS akan menempel pada tempat tersebut dan memicu trombosis. Kemungkinan sekresi isi platelet yang terganggu terjadi akibat aktivasi berulang dari platelet yang disebabkan oleh paparan darah terhadap membran hemodialisis dan tuba.<sup>5,17</sup>

## **HEPARIN YANG MEMICU TROMBOSITOPENIA**

Heparin yang memicu trombositopenia (Heparin-Induced Thrombocytopenia/HIT) merupakan pengaruh paparan heparin secara terus-menerus pada hemodialisis yang mengancam jiwa, walaupun kejadiannya jarang ditemukan. Ada dua bentuk klinis HIT, yaitu tipe 1 merupakan non

imun dan secara klinis tidak signifikan. Kemungkinan berhubungan langsung dengan heparin yang memicu efek agregasi platelet. Pasien tampak asimtomatis dan komplikasinya jarang. Kondisi ini terjadi secara cepat dalam dua hari pertama setelah paparan heparin. HIT-1 menghasilkan penurunan platelet ringan (<50%), yang sering dapat sembuh spontan bahkan saat heparinisasi dijalankan. HIT tipe 2 merupakan kelainan imun. Onsetnya biasanya tertunda sampai 5-10 hari setelah terpapar heparin, bahkan ada yang terpapar heparin 3-4 bulan sebelumnya. Trombositopenia biasanya sedang sampai berat, dengan penurunan platelet sebanyak >50%, dan menghasilkan protrombotik. Platelet sembuh dalam 5-10 hari saat heparin dihentikan.<sup>18</sup>

Patogenesis dari HIT-2 mempunyai ciri formasi dari antibodi IgG, IgM dan / atau IgA yang mengenal epitop pada kompleks heparin-platelet faktor 4 (PF4). Komplek ini berikatan dengan reseptor Fc  $\alpha$  RHA pada permukaan platelet dan reseptor silang, menghasilkan aktivasi dan agregasi platelet, kemudian PF4 dibebaskan bersamaan dengan terbentuknya prokoagulan, platelet-derived microparticles, dan trombin.<sup>18</sup>

## **PERAN DIALISIS**

Prosedur hemodialisis dapat meningkatkan terjadinya gangguan perdarahan lewat aliran turbulen berulang, kontak darah dengan peralatan hemodialisis serta high shear stress. Sebagai konsekuensinya, trombosit teraktivasi. Dengan demikian, heparin membantu kelancaran proses dialisis.<sup>19,20</sup>

Urea, kreatinin, fenol, asam fenolat, dan guanidinosuccinic acid (GSA) memberikan kontribusi kegagalan fungsi platelet. Untuk asam fenolat mengganggu agregasi platelet terhadap respon ADP. Sedangkan GSA menghambat agregasi platelet yang diperantarai oleh ADP dan juga merangsang produksi NO. Dari pengamatan diatas menunjukkan bahwa dialisis seharusnya dapat memperbaiki fungsi platelet. Namun, dialisis juga dapat mengaktifasi platelet sehingga perlu heparin. Untuk itu, pemberian heparin harus



proporsional supaya tidak terjadi perdarahan maupun pembekuan.<sup>5</sup>

Peran dialisis sebagian dapat mengoreksi disfungsi platelet yang berhubungan dengan PGK derajat 5, dan dapat mengurangi perdarahan. Sebaliknya, hemodialisis sendiri dapat berkontribusi perdarahan dalam 24 jam setelah dialisis, dimana permukaan artifisial pada alat dialisis dan pipa darah dapat menyebabkan aktivasi platelet yang merangsang degranulasi dan hilangnya reseptor glikoprotein. Analisis ultrastruktural tidak menunjukkan beberapa perbedaan statistik pada level GPIb atau GPIIb/IIIa dalam platelet pada pasien penyakit ginjal terminal yang menjalani hemodialisis dibandingkan individu sehat. Namun, level GPIb berkurang sedikit pada pasien uremik.<sup>5,14</sup>

Trombositopenia dilaporkan pada pasien hemodialisis, kemungkinan sebagai hasil dari aktivasi komplemen akibat interaksi darah dengan membran yang tidak sesuai seperti cuprophane.<sup>5</sup> Disamping menyebabkan perdarahan, di satu pihak hemodialisis memperpendek waktu perdarahan pada uremik, serta mengoreksi platelet dan disfungsi platelet-endotelial. Meskipun dapat mengurangi komplikasi perdarahan yang berhubungan dengan uremia, resiko tersebut tidak dapat sepenuhnya dieliminasi.<sup>5,13,21,22</sup>

Resiko perdarahan akibat heparin dapat diminimalkan dengan beberapa cara, pertama, heparinisasi regional atau antikoagulan sitrat regional. Untuk tehnik heparinisasi regional, heparin diinfus menuju peralatan dialisa dan protamin sebagai antiheparin dimasukkan setelah darah keluar dari peralatan dialisa. Untuk metode antikoagulasi sitrat regional, darah dipertahankan tidak membeku melalui reaksi kalsium dengan sodium sitrat. Pada waktu yang sama, kalsium klorida diberikan pada pasien melalui vena ekstremitas distal menuju peralatan dialisis; kedua, peralatan dialisis hollow-fibre dan tuba dialiri dengan covalently bound heparin atau membran dialisis bentuk tertentu dimana biokompatibilitasnya lebih mudah untuk dialisis contohnya ethylene-vinyl alcohol copolymer; ketiga, menggunakan heparin dosis rendah, biasanya diawali dengan dosis 40-50 IU/kg bolus

sebelum dialisis, diikuti 60% dari dosis semula satu jam setelahnya, dan 30% setelah 2 jam; keempat, menggunakan low molecular weight heparin (LMWH); kelima, pengganti heparin dengan infus dermanan sulfat selama hemodialisis; keenam, antiplatelet termasuk sulphinpyrazone dan prostaglandin E1 digunakan untuk infus regional selama sirkulasi ekstrakorporeal, prostasiklin bisa menjadi alternatif pengganti heparin; ketujuh, hemodialisis bebas heparin pada pasien tertentu, dimana diberikan infus salin terus-menerus 100-300ml/menit.<sup>22</sup>

Dialisis peritoneal menjadi terapi pilihan pada pasien dengan resiko tinggi perdarahan yang tidak membutuhkan antikoagulan. Dialisis peritoneal lebih efektif dalam mengurangi resiko perdarahan daripada hemodialisis. Hal ini akibat hematokrit yang relatif lebih tinggi, tidak adanya aktivasi platelet oleh karena permukaan artifisial, kurangnya heparinasi sistemik, dan klirens molekul sedang yang dapat diperbaiki. Ekspresi GPIIb/IIIa lebih tinggi pada dialisis peritoneal daripada hemodialisis oleh karena biokompatibilitas yang lebih baik. Meskipun demikian, kejadian hipoalbumin sering terjadi pasien dialisis peritoneal.<sup>5,13,19</sup>

## KESIMPULAN

Pasien dengan PGK derajat 5 mengalami komplikasi gangguan hemostatis, baik primer maupun sekunder. Gangguan hemostatis merupakan ketidakseimbangan antara faktor perdarahan dan faktor pembekuan. Patogenesis perdarahan pada PGK derajat 5 diantaranya abnormalitas platelet intrinsik dan gangguan interaksi platelet dengan dinding pembuluh darah. Anemia dan beberapa obat memiliki peran dalam terjadinya perdarahan. Dilain pihak, pembekuan yang terjadi pada PGK derajat 5 akibat trombosis pada pintas arteriovena dan heparin yang memicu trombositopenia (HIT). Dialisis dapat mengeliminasi toksin uremik yang menyebabkan disfungsi platelet, namun juga dapat meningkatkan terjadinya perdarahan. Resiko perdarahan pada dialisis dapat diminimalkan dengan beberapa



teknik. Karena rentang kejadian perdarahan dan pembekuan sangat sempit, maka perlu perhatian dalam mengelola pasien PGK derajat 5.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Levey AS, Andreoli SP, DuBose T (2007). Chronic Kidney Disease: Common, Harmful, and Treatable—World Kidney Day 2007. *Clinical Journal American Social Nephrology*; 2 : 401–5.
2. Skorecki K, Green J, Brenner BM (2005). Chronic Renal Failure. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th Edition. Volume 2. Mc Graw Hill ; 1653-63.
3. Hedges SJ, Dehoney SB, Hooper JS, et al (2007). Evidence-based treatment recommendations for uremic bleeding. *Nature clinical practice nephrology*. Vol 3, no 3 ; 138-53.
4. Suharti C (2006). Dasar-dasar Hemostasis. Dalam: *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jilid II. Edisi IV. ; 759-64.
5. Kaw D, Malhotra D (2006). Platelet Dysfunction and End-Stage Renal Disease. *Hematology: Issues in the Dialysis Patient* ; 317-22.
6. Handin RI (2005). Bleeding and thrombosis. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th Edition. Mc Graw-Hill. Vol.1; 337.
7. Boediwarsono (2007). Syndrome of thrombosis and hypercoagulability. Dalam: *Current concepts of thrombosis (hematological aspect)*. Surabaya *Hematologi Onkologi Medik Update-V* ; 1-9.
8. George JN, Colman RW (2001). Overview of Platelet Structure and Function. In: *Homeostasis and Thrombosis Basic Principles and Clinical Practice*. 4th ed. Eds: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, et al. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia ; 381-6.
9. Ganong WF (1995). Cairan Tubuh Bersirkulasi. Dalam: *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi 14 ; 506-7.
10. Opie LH, White HD, Gersh BJ (2005). Antithrombotic Agents: Platelet Inhibitors, Anticoagulants, and Fibrinolytics. In: *Drugs for the heart*. Eds: Opie LH, Gersh BJ. Sixth Edition. Elsevier Saunders. Chapter 9 ; 275-80.
11. Levine SP (2004). Qualitative Disorders of Platelet Function. In: *Wintrobe's Clinical Hematology*. Lippincott Williams and Wilkins. 11th edition. Vol.2 ; 1603-17.
12. Green D (2006). Coagulation Cascade. *Hemodialysis International* ; 10 : 52-4.
13. Remuzzi G, Schieppati A, and Minetti L (2003). Anemia and Coagulopathy. In: *Therapy in Nephrology and*

*Hypertension*. Eds: Brenner, Rector. Second Edition. Chapter 72 ; 689-700.

14. Sloand JA (2003). Platelet Dysfunction and coagulation defects. In: *Comprehensive Clinical Nephrology*. Eds: Johnson RJ, Hally JF. Mosby. 2nd Edition, Section 14, Chapter 71 ; 913-8.

15. Pranawa (2001). Anemia In Chronic Renal Failure : Focus On PERNEFRI Consensus of Anemia Management in Chronic Renal Failure. Dalam: *Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XVI Ilmu Penyakit Dalam*. FK Unair-RSUD Dr. Sutomo ; 281-97.

16. Suwitra K (2006). Penyakit Ginjal Kronik. Dalam: *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jilid I. Edisi IV ; 581-4.

17. Bonomini M, Dottori, Amoroso L, et al (2004). Increased platelet phosphatidylserine exposure and caspase activation in chronic uremia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*; 2:1275-81.

18. Charif R, Davenport A (2006). Heparin-induced thrombocytopenia: An uncommon but serious complication of heparin use in renal replacement therapy. *Hemodialysis International*; 10:235-40.

19. Malyszko J, Malyszko JS, Mysliwiec M (2001). Comparison of hemostatic disturbances between patients on CAPD and patients on hemodialysis. *Peri Dial Int* 21(2): 158-65.

20. Fischer KG (2007). Essential of anti coagulation in hemodialysis. *Hemodialysis International* ; 11(2):178-89.

21. Boccardo P, Remuzzi G (2004). Hemostasis in renal failure. *Intensivmedizin und Notfallmedizin*; 35(6):382-9.

22. Vigano G, Noris M, Remuzzi G (1998). Coagulation disorders. In: *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Eds: Davison AM, Cameron JS, Grunfeld JP, Kerr DN, Ritz E, Winearls CG. Oxford Medical Publications. Second Edition, Vol.3, Sections 11-20 ; 1989-93.

## DAFTAR SINGKATAN

- AA = Arachidonic Acid
- AC = Adenylil Cyclase
- ADP = Adenosine Diphosphate
- ATP = Adenosine Triphosphate
- cAMP = Cyclic Adenosine Monophosphate
- CKD = Chronic Kidney Disease
- COX = Cyclo Oxygenase
- DAG = Diacyl Glycerol
- Gp = Glycoprotein
- GSA = Guanidinosuccinic Acid
- HIT = Heparin-Induced Thrombocytopenia



IP = Inositol triphosphate

LMWH = Low Molecule Weight Heparine

NO = Nitric Oxide

NKF K/DOQI = the National Kidney Foundation Kidney  
Disease Outcome Quality Initiative

PDGF = Platelet Derived Growth Factor

PGI2 = Prostacycline

PGK = Penyakit Ginjal Kronik

PIP2 =Phospholipid Phosphatidylinositol 4,5-biphosphate

PKC = Protein Kinase C

PLA<sub>2</sub> = Phospholipase A<sub>2</sub>

PS = Phosphatidylserine

PTH = Parathyroid Hormone

TNF- $\alpha$  = Tumor Necrosis Factor

TSP = Trombospondin

TXA<sub>2</sub> = Thromboxan A<sub>2</sub>

USRDS = US Renal Data System

vWF = Faktor Von Willebrand