

**PERBEDAAN KADAR HEMOGLOBIN SEBELUM DAN SETELAH
TERAPI ERITROPOIETIN PADA PASIEN PENYAKIT GINJAL
KRONIK YANG MENJALANI HEMODIALISIS
DI RSUD DR. M. YUNUS BENGKULU**

Lutfiana Ayu Fajar Lestari¹, Mulya Sundari², Hesty Rhauda Ashan³

¹Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Bengkulu;

²Departemen Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Bengkulu;

³Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Bengkulu

Email Korespondensi : lutfianaayuf@gmail.com

ABSTRAK

Latar Belakang: Anemia merupakan komplikasi yang umum diderita oleh pasien penyakit ginjal kronik (PGK) dengan peningkatan prevalensi seiring menurunnya fungsi ginjal. Kondisi ini disebabkan menurunnya produksi hormon eritropoietin (EPO) akibat kerusakan ginjal. Terapi EPO dapat diberikan untuk menggantikan kerja hormon eritropoietin dan perlu dilakukan evaluasi respon kerja terapi dengan pemantauan kadar hemoglobin (Hb) secara rutin. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui perbedaan kadar Hb sebelum dan setelah pemberian terapi EPO pada pasien PGK yang menjalani hemodialisis di RSUD Dr. M. Yunus Bengkulu.

Metode: Penelitian ini menggunakan rancangan studi analitik komparatif dan metode *cross-sectional study*. Subjek penelitian diambil dari pasien PGK yang menjalani hemodialisis secara *total sampling*. Variabel pada penelitian ini adalah kadar Hb sebelum dan setelah terapi EPO. Data yang didapatkan dari penelitian akan dianalisis menggunakan uji *paired t-test*.

Hasil: Rerata kadar Hb dari 66 sampel sebelum terapi EPO adalah 8,394 gr/dL dan setelah terapi EPO adalah 9,109 gr/dL. Hasil analisis dengan menggunakan uji *paired t-test* didapatkan nilai $p=0,001$ yang menunjukkan perbedaan signifikan kadar Hb sebelum dan setelah terapi EPO.

Kesimpulan: Terdapat peningkatan kadar Hb dengan perbedaan yang signifikan antara kadar Hb sebelum dan setelah pemberian terapi eritropoietin.

Kata Kunci: *Anemia, Penyakit Ginjal Kronik, Eritropoietin, Hemoglobin*

ABSTRACT

Background: Anemia is a common complication in chronic kidney disease (CKD) patients, with an increasing prevalence as kidney function declines. This condition is caused by reduced production of the erythropoietin (EPO) due to kidney damage. Erythropoietin therapy can be administered to replace the function of erythropoietin hormone, and routine monitoring of hemoglobin (Hb) levels is necessary to evaluate the therapy's effectiveness. The aim of this study is to determine the difference in Hb levels before and after EPO therapy in chronic kidney disease patients undergoing hemodialysis at RSUD Dr. M. Yunus of Bengkulu.

Methods: This study used a comparative analytical study design and a crosssectional study method. The subjects were selected from CKD patients undergoing hemodialysis at RSUD Dr. M. Yunus of Bengkulu, using total sampling. The variables in this study are Hb levels before and after EPO therapy. Data obtained from this research will be analyzed using paired t-test.

Results: The mean Hb level from 66 samples before EPO therapy was 8,394 g/dL, and after EPO therapy, it was 9,109 g/dL. The analysis results using the paired t-test showed a p-value of 0,001, indicating a significant difference in Hb levels before and after EPO therapy.

Conclusion: There is a significant increase in Hb levels before and after erythropoietin therapy.

Keywords: *Anemia, Chronic Kidney Disease, Erythropoietin, Hemoglobin*.

PENDAHULUAN

Anemia masih menjadi salah satu masalah kesehatan di dunia, khususnya di negara berkembang. Anemia merupakan kondisi berkurangnya kadar hemoglobin (Hb) dalam tubuh sehingga

menghambat fungsinya dalam menyuplai oksigen ke seluruh jaringan tubuh¹. Anemia umumnya terjadi pada 80-90% penderita penyakit ginjal kronik (PGK). Penyakit ginjal kronik merupakan kondisi penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG) ginjal <60 mL/menit/1,73m² yang berlangsung selama 3 bulan atau lebih. Progresivitas kondisi ini dapat menyebabkan gagal ginjal kronik sehingga dibutuhkan suatu terapi yang digunakan untuk mengganti kerja ginjal, salah satunya adalah hemodialisis (HD). Namun, anemia seringkali menjadi komplikasi pada pasien yang menjalani HD dan berakibat semakin menurunnya kualitas hidup².

Prevalensi anemia di dunia diperkirakan sekitar 25%³. Berdasarkan data *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), sekitar 15,4% penderita PGK mengalami anemia yang terdiri dari stadium 1 sebesar 8,4% dan terus meningkat menjadi 53,4% pada stadium 5. Hal ini sejalan dengan penelitian Ryu *et al* tahun 2017, bahwa seiring dengan menurunnya fungsi ginjal maka prevalensi anemia akan semakin meningkat⁴. Menurut data *Indonesian Renal Registry* (IRR), pada tahun 2018 terdapat peningkatan jumlah pasien PGK dengan terapi HD yang mengalami anemia di Indonesia dari 77% menjadi 78%. Selain itu juga diketahui hanya 22% pasien yang menjalani HD dengan kadar Hb >10 gr/dL. Hal ini menggambarkan bahwa anemia pada pasien PGK masih menjadi suatu masalah di Indonesia karena memerlukan perawatan, biaya serta sumber daya kesehatan yang lebih dibandingkan dengan pasien tanpa anemia².

Anemia masih menjadi salah satu permasalahan utama pada pasien PGK karena dapat meningkatkan angka kesakitan, kematian dan menurunkan kualitas hidup pasien. Anemia juga berhubungan erat dengan semakin menurunnya fungsi ginjal pada PGK. Selain itu, anemia pada PGK dapat menyebabkan beberapa komplikasi seperti pembesaran otot jantung dan ketidakmampuan jantung dalam memenuhi fungsinya sebagai pemompa darah ke seluruh tubuh. Hal tersebut perlu diperhatikan karena kematian pasien PGK yang disebabkan penyakit kardiovaskular diperkirakan sekitar 40-45%⁵. Oleh karena itu, pasien PGK harus menjalani evaluasi terhadap anemia salah satunya dengan pengukuran kadar Hb. Hal ini dikarenakan adanya anemia pada PGK dapat digunakan untuk memprediksi risiko kejadian kardiovaskular dan baik buruknya prognosis dari penyakit ginjal sendiri⁶.

Penyebab anemia pada PGK sebagian besar dikarenakan adanya kekurangan hormon eritropoietin (EPO) akibat kerusakan ginjal sebagai tempat produksi utama hormon EPO. Eritropoietin adalah hormon yang memiliki peran untuk mengatur pembuatan eritrosit di sumsum tulang. Apabila terjadi penurunan kadar hormon EPO akibat PGK, maka akan terjadi penurunan jumlah eritrosit dan

dapat menyebabkan anemia⁷. Kondisi ini dapat ditatalaksana dengan menggunakan terapi EPO. Terapi ini dapat merangsang terjadinya proses eritropoiesis sehingga dapat mengurangi kejadian anemia pada pasien PGK⁸.

Menurut penelitian Pasek, Ayu dan Carolia tahun 2018, pada pemberian terapi EPO menunjukkan hasil terdapat perbedaan signifikan antara kadar Hb sebelum dan sesudah terapi EPO yang ditunjukkan dengan adanya peningkatan kadar Hb pada pasien PGK⁹. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian Mohtar, Sugeng dan Umboh tahun 2022 yang menunjukkan bahwa pemberian zat besi dan terapi EPO dapat membantu memperbaiki anemia serta kualitas hidup pasien. Kualitas hidup pasien ini juga dapat dipertahankan dengan melakukan evaluasi untuk mengetahui efektivitas terapi EPO¹⁰.

Pemberian terapi EPO di instalasi hemodialisis RSUD Dr. M. Yunus Bengkulu belum pernah dievaluasi lebih lanjut dengan meneliti terkait perbedaan kadar Hb akibat pengaruh dari terapi EPO pada pasien PGK yang menjalani HD. Berdasarkan latar belakang di atas, maka peneliti tertarik melakukan penelitian untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan yang signifikan antara kadar hemoglobin sebelum dan setelah pemberian terapi eritropoietin pada pasien penyakit ginjal kronik yang menjalani hemodialisis di RSUD Dr. M. Yunus Bengkulu.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan rancangan studi analitik komparatif dengan pendekatan *cross-sectional study*. Penelitian dilaksanakan di instalasi hemodialisis RSUD. Dr. M. Yunus Bengkulu dalam kurun waktu September-Oktober 2023. Besar sampel pada penelitian ini berjumlah 66 pasien yang diambil dengan menggunakan metode *total sampling*. Proses seleksi subjek penelitian akan dilakukan dengan wawancara dan pemeriksaan fisik. Peneliti mendapat data kadar Hb pasien sebelum dan 3 bulan setelah mulai mendapat terapi EPO berupa data sekunder yang terdapat pada rekam medis. Data penelitian ini akan dianalisis dengan menggunakan teknik analisis univariat untuk menggambarkan karakteristik subjek penelitian dan uji statistik komparatif *paired t-test* untuk mengetahui perbedaan kadar Hb sebelum dan setelah terapi EPO.

Adapun kriteria subjek penelitian sebagai berikut :

Kriteria inklusi :

1. Berusia >18 tahun
2. Mendapat terapi eritropoietin minimal dalam 3 bulan terakhir
3. Memiliki data rekam medis yang lengkap

4. Bersedia menjadi subjek penelitian dengan mengisi lembar *informed consent*

Kriteria eksklusi :

1. Mendapat transfusi darah selama rentang waktu 3 bulan awal terapi eritropoietin
2. Menunjukkan tanda-tanda infeksi kronis
3. Menunjukkan tanda-tanda anemia defisiensi besi
4. Memiliki riwayat perdarahan saluran cerna
5. Memiliki riwayat penyakit keganasan
6. Pasien yang menderita *acute kidney injury* (AKI)

HASIL

Data karakteristik subjek penelitian berupa usia, jenis kelamin riwayat hemodialisis dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Data Karakteristik Subjek Penelitian

	Data Karakteristik	Frekuensi (n)	Presentase (%)
Usia	18-29 tahun	3	4,5
	30-39 tahun	9	13,6
	40-49 tahun	16	24,2
	50-59 tahun	25	37,9
	60-69 tahun	10	15,2
	>69 tahun	3	4,5
Jenis Kelamin	Laki-laki	34	51,5
	Perempuan	32	48,5
Riwayat	< 12 bulan	14	21,2
Hemodialisis	≥ 12 bulan	52	78,8

Berdasarkan tabel 1. didapatkan bahwa karakteristik subjek penelitian dari total 66 pasien PGK yang menjalani HD, sebagian besar berada di kelompok usia 50-59 tahun sebanyak 25 pasien (37,9%). Sedangkan untuk karakteristik jenis kelamin subjek penelitian, didapatkan jumlah laki-laki lebih banyak yaitu 34 pasien (51,5%) dibandingkan dengan perempuan yang hanya berjumlah 32 pasien (48,5%).

Karakteristik riwayat HD subjek penelitian paling banyak telah menjalani HD ≥ 12 bulan dengan jumlah 52 pasien (78,8%).

Hasil pemeriksaan kadar Hb sebelum dan 3 bulan setelah terapi EPO pada subjek penelitian dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Hasil Pemeriksaan Kadar Hemoglobin

Variabel	Jumlah (n)	Rerata (g/dL)	<i>p-value</i>
Kadar Hb sebelum terapi EPO	66	8,394	0,001
Kadar Hb 3 bulan setelah terapi EPO	66	9,109	
Perbedaan rerata kadar Hb <i>pre-post</i> terapi EPO	66	0,715	

Berdasarkan tabel 2. didapatkan bahwa rerata kadar Hb subjek penelitian sebelum terapi EPO di RSUD Dr. M. Yunus Bengkulu adalah 8,394 g/dL dan rerata kadar hemoglobin 3 bulan setelah mendapatkan terapi eritropoietin adalah 9,109 g/dL. Berdasarkan hasil tersebut didapatkan nilai $p=0,001$ yang menunjukkan perbedaan signifikan kadar Hb sebelum dan 3 bulan setelah pemberian terapi EPO. Rerata perbedaan kadar Hb sebelum dan setelah terapi EPO adalah 0,715 g/dL.

PEMBAHASAN

1. Karakteristik Subjek Penelitian

Berdasarkan hasil penelitian di RSUD Dr. M. Yunus Bengkulu menunjukkan bahwa seluruh subjek penelitian memiliki rentang usia yang bervariasi mulai dari usia 18 tahun hingga 73 tahun. Jumlah total pasien penyakit ginjal kronik (PGK) di instalasi hemodialisis yang menjadi subjek penelitian adalah 66 pasien dan terdapat 25 pasien pada kelompok usia 50-59 tahun. Kelompok usia tersebut merupakan rentang usia mayoritas pasien yang menjadi subjek penelitian. Hasil ini sejalan dengan penelitian Nurwidiyanti dan Afrida tahun 2021, dengan responden rerata berusia 51,5 tahun. Hal ini berhubungan dengan semakin bertambahnya usia maka fungsi ginjal juga terus mengalami penurunan. Penurunan fungsi ginjal tersebut dapat diakibatkan oleh berkurangnya nefron dan berkurangnya kemampuan regenerasi sel-sel ginjal¹¹. Selain itu pada usia lanjut dikaitkan dengan terjadinya komplikasi, salah satunya seperti anemia yang dapat semakin menurunkan fungsi ginjal sehingga berhubungan dengan memburuknya prognosis penyakit¹².

Berdasarkan data *Indonesian Renal Registry* (IRR) tahun 2018 menunjukkan bahwa pasien hemodialisis (HD) lebih banyak berjenis kelamin laki-laki (57%) dibandingkan jenis kelamin perempuan (43%)². Hal ini serupa dengan hasil penelitian ini yang sebagian besar subjek penelitian berjenis kelamin laki-laki dengan jumlah 34 pasien (51,5%). Angka kejadian PGK yang lebih besarpada laki-laki berhubungan dengan perbedaan kadar hormon estrogen. Hormon estrogen memiliki peranan dalam keseimbangan kadar kalsium sehingga menurunkan risiko berikatan dengan oksalat yang dapat membentuk batu ginjal dan dapat menyebabkan kerusakan ginjal. Kerusakan progresif pada ginjal nantinya berpengaruh pada kejadian anemia¹². Penelitian Setiawan *et al* tahun 2021 menunjukkan lebih dari setengah subjek penelitian berjenis kelamin laki-laki (51%). Mayoritas pasien PGK terjadi pada laki-laki. Hal ini dapat dipengaruhi dari buruknya gaya hidup sehari-hari seperti kebiasaan merokok, konsumsi kopi, minuman beralkohol maupun minuman suplemen yang dapat memicu penyakit sistemik sehingga mengakibatkan semakin menurunnya fungsi ginjal. Selain itu juga dimungkinkan karena pola hidup perempuan yang dinilai lebih sehat dibandingkan laki-laki sehingga kemungkinan laki-laki terkena PGK lebih tinggi¹³.

Berdasarkan hasil penelitian ini menunjukkan bahwa subjek penelitian mayoritas telah menjalani HD ≥ 12 bulan (78,8%). Hal ini berhubungan dengan kepatuhan pasien yang telah lama menjalani HD untuk tetap rutin menjalani HD karena sudah beradaptasi dan mencapai tahap menerima¹⁴. Pasien PGK yang menjalani HD berisiko kehilangan darah yang dapat memperburuk kondisi anemia. Kehilangan darah ini bisa disebabkan dari pendarahan akibat HD serta pengambilan sampel darah rutin dan terjadwal untuk pemeriksaan laboratorium. Setiap tahunnya pasien yang menjalani HD dapat kehilangan darah sekitar 4-5 L. Oleh karena itu, semakin lama pasien sudah menjalani HD memungkinkan peningkatan risiko anemia¹⁵.

2. Hasil Pengukuran Kadar Hemoglobin

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan bahwa rerata kadar hemoglobin (Hb) subjek penelitian sebelum mendapatkan terapi eritropoietin (EPO) adalah 8,394 g/dL dan rerata kadar Hb 3 bulan setelah pemberian terapi EPO adalah 9,109 g/dL. Perbedaan rerata kadar Hb sebelum dan setelah terapi EPO tersebut adalah sebesar 0,715 g/dL, sehingga didapatkan adanya perbedaan yang signifikan ($p=0,001$) antara kadar Hb sebelum dan setelah pemberian terapi EPO pada pasien PGK yang menjalani HD di RSUD Dr. M. Yunus Bengkulu. Hal serupa juga ditunjukkan oleh penelitian Salad Elmi *et al* tahun 2014 pada 25 pasien HD dengan pemberian terapi EPO di Malaysia. Penelitian ini

menunjukkan efek signifikan terapi EPO dalam meningkatkan kadar Hb sebelum terapi yaitu 9,34 g/dL menjadi 11,22 g/dL dalam tiga bulan setelah pemberian terapi EPO ¹⁶. Penelitian oleh Pasek, Ayu, dan Carolia tahun 2018 terhadap 26 pasien PGK yang menjalani HD di Lampung didapatkan hasil adanya kadar Hb sebelum dan setelah terapi EPO yang berbeda secara signifikan, dimana terjadi peningkatan rerata kadar Hb setelah pasien mendapatkan terapi EPO ⁹.

Analisis data menggunakan uji *paired-T test* menunjukkan hasil adanya perbedaan yang signifikan dengan peningkatan rerata kadar Hb. Peningkatan kadar Hb setelah 3 bulan pemberian terapi EPO ini merupakan hasil dari kerja EPO dalam merangsang pembentukan eritrosit di sumsum tulang. Pengambilan data kadar Hb setelah 3 bulan sejak pemberian terapi EPO berhubungan dengan masa hidup eritrosit selama 120 hari yang memungkinkan lebih banyak eritrosit yang telah diproduksi dalam waktu 3 bulan dibandingkan hanya dalam rentang waktu 1 bulan sejak pemberian terapi EPO. Terapi EPO berperan sebagai eritropoietin rekombinan yang menggantikan kerja hormon eritropoietin yang berkurang jumlahnya akibat kerusakan ginjal pada pasien PGK ⁷. Eritropoietin rekombinan akan mengikat reseptor eritropoietin di permukaan sel progenitor eritroid dan mengaktifasi beberapa jalur pensinyalan seperti *Janus Kinase (JAK) 2*, *Signal Transducer and Activator of Transcription (STAT) 5*, dan *Mitogen Activated Protein Kinase (MAPK)*. Aktivasi jalur pensinyalan ini dapat memicu proses proliferasi dan diferensiasi terminal dari sel prekursor eritroid. Selain itu, ikatan eritropoietin dengan reseptor akan mengaktifasi protein anti-apoptosis dan mencegah protein pro-apoptosis, sehingga dapat melindungi sel progenitor eritroid dari apoptosis ¹⁷.

Hasil yang didapatkan dari penelitian menunjukkan dari 66 subjek penelitian terdapat 45 pasien dengan peningkatan kadar Hb setelah 3 bulan mendapatkan terapi EPO dan 21 pasien mengalami penurunan kadar Hb. Penurunan kadar Hb ini seringkali disebabkan karena adanya defisiensi zat besi. Respon kerja terapi EPO dipengaruhi oleh status zat besi pasien dan status gizi. Terapi EPO dapat meningkatkan pembentukan eritrosit dengan membutuhkan zat besi sebagai salah satu faktor pendukungnya. Apabila kadar zat besi dalam tubuh tidak terpenuhi maka kerja EPO dalam merangsang proses pembentukan eritrosit tidak akan optimal ¹⁸. Status gizi juga berpengaruh terhadap pengobatan anemia pada PGK tergantung dari nutrisi dari konsumsi makanan sehari-hari. Nutrisi yang dianjurkan untuk meningkatkan kadar Hb pasien PGK yang menjalani HD yaitu tinggi kalori, rendah garam dan rendah kalium. Nutrisi yang adekuat dapat mencegah anemia pada pasien PGK ¹⁹.

Kadar Hb yang tetap menurun setelah pemberian terapi EPO pada pasien PGK juga dapat dipengaruhi dari penyakit penyerta yang dialami, seperti hipertensi. Pasien PGK dengan hipertensi akan mendapatkan terapi penyerta berupa antihipertensi, salah satunya seperti golongan *angiotensin reseptor blocker*(ARB) ²⁰. Golongan antihipertensi ini dapat menurunkan kadar Hb dengan cara menghambat prekursor eritroid. Hal ini dapat berpengaruh pada semakin buruknya kondisi anemia dan pemberian terapi EPO yang tidak optimal ¹⁵.

Pemberian terapi EPO di instalasi hemodialisis RSUD Dr. M. Yunus Bengkulu ditujukan pada pasien dengan kadar Hb <10 g/dL dan diharapkan memenuhi target kenaikan kadar Hb sekitar 0,5-1,5 g/dL dalam waktu 4 minggu ⁸. Pemenuhan target ini dapat diusahakan dengan mengoreksi dan mencegah defisiensi besi melalui pemeriksaan kadar zat besi sebelum dan selama terapi EPO ¹⁸. Pemeriksaan kadar zat besi belum dilakukan di instalasi hemodialisis RSUD Dr. M. Yunus Bengkulu. Namun, dari hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terapi EPO efektif dalam meningkatkan kadar Hb sehingga bisa dilakukan edukasi lebih lanjut pada pasien PGK yang mengalami anemia untuk tetap rutin mendapatkan terapi EPO.

KESIMPULAN

1. Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa karakteristik pasien penyakit ginjal kronik yang menjalani hemodialisis di RSUD Dr. M. Yunus Bengkulu sebagian besar berusia 50-59 tahun dengan jenis kelamin laki-laki dan telah menjalani hemodialisis ≥ 12 bulan.
2. Rerata kadar hemoglobin (Hb) sebelum terapi eritropoietin (EPO) 8,394 g/dL.
3. Rerata kadar Hb setelah terapi EPO 9,109 g/dL.
4. Terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar Hb sebelum dan setelah terapi EPO pada pasien penyakit ginjal kronik yang menjalani hemodialisis di RSUD Dr. M. Yunus Bengkulu.

SARAN

1. Perlu penelitian lebih lanjut untuk mengetahui perbedaan kadar Hb sebelum dan setelah terapi EPO dalam jangka waktu yang lebih lama.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut pada pasien yang baru akan mendapatkan terapi EPO untuk mendapatkan hasil yang lebih akurat serta diharapkan dapat mengendalikan faktor perancu berupa defisiensi zat besi dengan melakukan pemeriksaan kadar zat besi sebelum pemberian terapi EPO.

3. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui faktor-faktor yang mempengaruhi perbedaan kadar Hb sebelum dan setelah terapi EPO.
4. Pasien diharapkan untuk menjalani hemodialisis maupun terapi EPO dengan rutin sesuai arahan tenaga kesehatan di instalasi hemodialisis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Silalahi V, Aritonang E, Ashar T. Potensi Pendidikan Gizi Dalam Meningkatkan Asupan Gizi Pada Remaja Putri Yang Anemia Di Kota Medan. *J Kesehat Masy*. 2016;11(2):295.
2. PERNEFRI. 11th report Of Indonesian renal registry 2018. *Indones Ren Regist*. 2018;14–5.
3. Nugraha PA. Anemia Defisiensi Besi : Diagnosis dan Tatalaksana. *GaneshaMed J*. 2022;2(1):49–56.
4. Ryu SR, Park SK, Jung JY, Kim YH, Oh YK, Yoo TH, et al. The prevalence and management of anemia in chronic kidney disease patients: Result from the Korean Cohort Study for Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease (KNOWCKD). *J Korean Med Sci*. 2017;32(2):249–56.
5. Natalia D, Susilawati, Safyudin. Hubungan Laju Filtrasi Glomerulus dengan Derajat Anemia pada Penderita Penyakit Ginjal Kronik. *Sriwij J Med*. 2019;2:168–77.
6. Sanjaya AAGB, Santhi DGDD, Lestari AAW. Gambaran Anemia Pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik Di RSUP Sanglah Pada Tahun 2016. *J Med Udayana*. 2019;8(6).
7. Yuniarti W. Anemia Pada Pasien Gagal Ginjal Kronik. *J Heal Sci; Gorontalo J Heal Sci Community*. 2021;5:1–5.
8. Ismatullah A. Manajemen Terapi Anemia pada Pasien Gagal Ginjal Kronik Manage. *J Kedokt UNLA [Internet]*. 2015;4:7–12. Available from: <https://joke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/medula/article/download/775/pdf>
9. Pasek N made ayu linggayani, Ayu PR, Carolia N. Perbedaan Kadar Hemoglobin Pada Pasien End Stage Renal Disease (ESRD) Sebelum Dan Setelah Mendapat Terapi Eritropoietin Di Rsud Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung. *Medula*. 2018;9:1.
10. Mohtar NJ, Sugeng CEC, Umboh ORH. Penatalaksanaan Anemia pada Penyakit Ginjal Kronik. *e-CliniC*. 2022;11(1):51.
11. Nurwidiyanti E, Afrida M. Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Kadar Hemoglobin (Hb) Pasien Hemodialisis; Studi Pendahuluan. *J Kesehat*. 2021;8(2):109–19.
12. Artiany S, Gamayana Trimawang Aji Y, Yenny. Gambaran Komorbid pada Pasien Hemodialisis di Rumah Sakit Angkatan Udara (RSAU) drEsnowan Antariksa. *J Keperawatan Cikini*. 2021;2(2):1–6.
13. Setiawan H, Fitriani D, Rahmawati, Itania. The Effect Of Erythropoietin Administration On Increasing Hemoglobin Levels In Chronic Renal Failure Patients Undergoing Hemodialysis At Balaraja General Hospital. *STIKes Widya Dharma Husada Tangerang*. 2021;14–29.
14. Nanda NNA, Sulistyaningrum DP, Megawati RR. The Relationship between Quick Of Blood and Fatigue in Stage V Chronic Renal Failure Patients Undergoing Hemodialysis. *Healthc Nurs J [Internet]*. 2023;5(2):790–9. Available from: <https://journal.umtas.ac.id/index.php/healthcare/article/view/3637/1662>
15. Insani N, Manggau MA, Kasim H. Analisis Efektivitas Terapi Anemia Gagal Ginjal Hemodialisis Di Rsup Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. *Maj Farm dan Farmakol*. 2018;22(1):13–5.
16. Salad Elmi O, Ghayeb FA, Loke Meng O, Nadiyah WA, Noushad M, Kaur G. Effect of Erythropoietin on Haematological Parameters in Chronic Renal Failure Patients Undergoing Dialysis in Malaysia. *Int Med J*. 2014;21(5):1–5.
17. Guan XZ, Wang LL, Pan X, Liu L, Sun XL, Zhang XJ, et al. Clinical Indications of Recombinant Human Erythropoietin in a Single Center: A 10-Year Retrospective Study. *Front Pharmacol*. 2020;11(July):1–9.
18. Syaiful Y, Rahmawati R, Maslachah. Recombinant Erythropoietin Meningkatkan Kadar Hemoglobin Pasien Penyakit Ginjal Kronis yang Menjalani Hemodialisa. *Journals Ners Community [Internet]*. 2013;4(2):136–42. Available from: https://doi.org/10.5281/j_ners_community.v4i2.57
19. Faizah RN, Azizah NF, Purwoko H. Perbedaan Efektifitas Terapi Eritropoietin Alfa dan Beta Pada Pasien Hemodialisis Reguler di RSUD Sidoarjo. *Maj Farm*. 2022;18(1):65.

20. Santos EJF, Dias RSC, Lima JF de B, Filho NS, Dos Santos AM. Erythropoietin resistance in patients with chronic kidney disease: Current perspectives. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2020;13:231–7.