

Gambaran dan Luaran Klinik Terapi Anemia Pada Pasien *Chronic Kidney Disease* Dengan Hemodialisis di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta

Overview and Clinical Outcomes of Anemia Therapy in Chronic Kidney Disease Patients with Hemodialysis at PKU Muhammadiyah Hospital Yogyakarta

Nurfina Dian K*, Tri Murti Andayani, Dwi Endarti

Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

Corresponding author: Nurfina Dian K: Email: nurfina.dian@mail.ugm.ac.id

Submitted: 25-05-2022

Revised: 14-06-2022

Accepted: 20-06-2022

ABSTRAK

Adanya penurunan fungsi pada ginjal dapat mempengaruhi proses eritropoiesis yang beresiko terjadinya anemia. Prevalensi anemia meningkat seiring meningkatnya *stage* penyakit ginjal kronik. Penelitian ini untuk melihat gambaran terapi anemia dan luaran klinis terapi eritropoietin pada pasien CKD dengan hemodialisis di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta. Penelitian dilakukan dengan design *cohort* retrospektif secara observasional-analitik. Kriteria inklusi berupa pasien dengan usia >18 tahun, pasien penyakit ginjal kronik *stage* 4 dan 5 yang menjalani rawat jalan dan hemodialisis rutin minimal selama 3 bulan dengan kondisi yang stabil, pasien dengan diagnosis anemia normositik normokromik dan mendapatkan terapi anemia berupa eritropoietin, tersedia data rekam medis. Pengumpulan data dilakukan selama 3 bulan berdasarkan rekam medis periode Januari – Desember 2020. Analisis statistik *independent t-test* dilakukan untuk membandingkan perbedaan peningkatan kadar Hb antara eritropoietin alfa dan beta dalam 3 bulan. Terdapat 113 pasien memenuhi kriteria inklusi. Karakteristik pasien didominasi pasien laki-laki (58,41%); rentang usia 41-60 tahun (44,25%); CKD *stage* V (98,23%); frekuensi hemodialisis 2x setiap minggu (92,04%); dan terapi menggunakan epoetin alfa (84,96%). Rata-rata peningkatan nilai Hb selama 3 bulan pada kelompok epoetin beta ($0,26 \pm 1,15$ mg/dl) lebih tinggi dibandingkan pada kelompok epoetin alfa ($0,19 \pm 1,32$ mg/dl) dan tidak berbeda signifikan secara statistik ($p > 0,05$).

Kata kunci: Anemia; CKD; Eritropoietin

ABSTRACT

A decrease in kidney function can affect the process of erythropoiesis which is at risk for anemia. The prevalence of anemia increases as the stage of chronic kidney disease increases. This study was to see the description of anemia therapy and clinical outcomes of erythropoietin therapy in CKD patients on hemodialysis at PKU Muhammadiyah Hospital, Yogyakarta. The study was conducted with an observational-analytic retrospective cohort design. Inclusion criteria were patients >18 years old, patients with chronic kidney disease *stage* 4 and 5 who underwent outpatient and routine hemodialysis for at least 3 months with a stable condition, patients with a diagnosis of normochromic normocytic anemia and receiving anemia therapy in the form of erythropoietin, available record data. medical. Data collection was carried out for 3 months based on medical records for the period January to December 2020. Statistical analysis of independent t-test was carried out to compare the difference in the increase in Hb levels between erythropoietin alpha and beta in 3 months. There were 113 patients were meeting the inclusion criteria. Patient characteristics were dominated by male patients (58.41%); age range 41-60 years (44.25%); CKD *stage* V (98.23%); hemodialysis frequency 2x every week (92.04%); and therapy using epoetin alfa (84.96%). The average increase in Hb values for 3 months in the epoetin beta group (0.26 ± 1.15 mg/dl) was higher than in the epoetin alpha group (0.19 ± 1.32 mg/dl) and was not statistically significant. ($p > 0.05$).

Keywords: Anemia; CKD; Eritropoietin

PENDAHULUAN

Perubahan homeostatis secara signifikan dapat terjadi pada pasien CKD. Anemia merupakan komplikasi kronis yang tidak dapat

dihindari dan sering terjadi pada pasien CKD^{1,2}. Definisi anemia berdasarkan *World Health Organization* (WHO) jika konsentrasi hemoglobin rendah atau < 13,0 gr/dl pada laki-

laki dan wanita postmenopause dan < 12,0 gr/dl pada wanita lainnya³. Kategori anemia berdasarkan KDOQI pada pasien penyakit ginjal kronik jika kadar hemoglobin < 11,0 gr/dl (hematokrit < 33%) pada wanita premenopause dan pasien prepubertas, dan <12,0 gr/dl (hematokrit < 37%) pada laki-laki dewasa dan wanita *postmenopause*⁴. Terdapat hubungan eksponensial antara penurunan laju filtrasi glomerulus dan anemia. Perkembangan anemia terjadi ketika laju filtrasi glomerulus menurun < 0,5 mL/s, atau < 0,75 mL/s pada pasien dengan nefropati diabetik. Anemia sering terjadi pada pasien penyakit ginjal kronik *stage* 4 dan dapat memburuk seiring berkembangnya penyakit ginjal kronik⁵. Perbedaan progresivitas antara individu dapat terjadi berdasarkan derajat penurunan fungsi ginjal dan keparahan anemia. Secara morfologis, anemia yang menyertai pasien CKD merupakan normositik normokromik^{6,7}.

Penatalaksanaan anemia mengalami perkembangan yang pesat, dengan semakin berkembangnya riset mengenai anemia pada penyakit ginjal kronik⁸. Prinsip penatalaksanaan awal anemia pada penyakit ginjal kronik yaitu dengan mengidentifikasi faktor-faktor yang memperberat anemia tersebut dan melakukan koreksi secara spesifik dan terapi *erythropoietin stimulating agent* (ESA). Sebelum ditemukannya ESA, hanya transfusi darah yang dianggap aman dalam terapi anemia pada pasien dengan penyakit ginjal kronik⁹. Eritropoetin merupakan terapi anemia yang efektif dan telah digunakan selama beberapa dekade pada pasien dengan penyakit ginjal kronis (CKD) dengan prevalensi efek samping yang sedikit. Pemberian terapi ESA dapat dilakukan setelah adanya koreksi faktor-faktor yang dapat memperberat anemia dan status zat besi cukup. Indikasi terapi ESA dilakukan jika nilai Hb < 10g/dl, tidak ada penyebab anemia lainnya, tidak ada anemia defisiensi besi absolut dan tidak ada infeksi berat. Inisiasi pemberian terapi ESA dan *maintenance* terapi ESA perlu dipertimbangkan antara potensi manfaat mengurangi transfusi darah, menurunkan gejala anemia terhadap risiko yang dapat terjadi seperti stroke, thrombosis akses vaskuler dan hipertensi^{10,11}. Target nilai Hb dan Hct berdasarkan PERNEFRI diharapkan mencapai Hb > 10g/dL dan Hct > 30% setelah diberikan terapi anemia. Pasien PGK yang mendapatkan terapi epoetin

diharapkan terjadi kenaikan Hb 1-1.5 g/dL perbulan berdasarkan pedoman dari PERNEFRI, sementara KDIGO 2012 merekomendasikan 1-2 g/dL/ bulan pada koreksi anemia fase inisiasi/awal, dengan menghindari kenaikan Hb yang cepat > 2g/dL^{8,9}.

Terapi ESA dapat merangsang eritropoiesis secara langsung ataupun secara tidak langsung pada eritropoetin reseptor. Pemberian ESA secara intravena lebih direkomendasikan ketika pasien CKD dengan anemia yang melakukan hemodialisis untuk menurunkan risiko aplasia sel darah merah¹². Penelitian Collister dkk (2016) menyebutkan bahwa terapi anemia dengan ESA memiliki nilai target Hb yang lebih tinggi dibandingkan terapi anemia lainnya pada pasien dengan hemodialisis¹³. Penelitian di Spanyol oleh Vilaplana dkk (2013) menyatakan bahwa tidak ada perbedaan efikasi dan keamanan penggunaan EPO α dan EPO β ¹⁴. Pemakaian EPO alfa dalam prakteknya lebih banyak digunakan dibandingkan dengan EPO beta. Pemilihan terapi EPO alfa lebih umum digunakan karena dipengaruhi oleh faktor harga yang lebih murah dibandingkan Eritropoetin beta. Adanya perbedaan secara farmakokinetik dan farmakodinamik menyebabkan EPO beta memiliki volume distribusi yang lebih besar dan waktu paruh yang lebih panjang 20% dibandingkan dengan EPO alfa¹⁵. Penelitian ini untuk melihat bagaimanakah gambaran terapi anemia dan efektivitas luaran klinis dengan eritropoetin pada pasien CKD dengan hemodialisis di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta. Perbedaan penelitian ini dibandingkan dari penelitian sebelumnya yaitu penelitian ini dilakukan pada pasien CKD *stage* 4 dan 5 dengan anemia normokromik normositik dengan terapi eritropoetin di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta berdasarkan target kadar Hb.

METODOLOGI

Design penelitian yang dilakukan merupakan *cohort* retrospektif secara observasional-analitik. Pengumpulan data dilakukan dilakukan selama 3 bulan berdasarkan rekam medis secara *purposive nonrandom sampling* pada pasien dengan CKD dengan hemodialisis *stage* 4 dan 5 periode Januari – Desember 2020. Kriteria inklusi berupa pasien dengan usia >18 tahun, pasien penyakit ginjal kronik *stage* 4 dan 5 yang

menjalani rawat jalan dan hemodialisis rutin minimal selama 3 bulan dengan kondisi yang stabil, pasien dengan diagnosis anemia normositik normokromik dan mendapatkan terapi anemia berupa eritropoetin, tersedia data rekam medis. Pasien dengan data yang tidak lengkap akan dieksklusikan dari penelitian. Penelitian ini dilakukan setelah mendapatkan persetujuan *ethical clearance* dari RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta dengan nomor 00203/KT.7.4/VIII/2021 dan FK-KMK UGM dengan nomor KE/FK/0091/EC/2021. Pencatatan data selama 3 bulan berupa nama pasien, nomor rekam medis, tanggal lahir, jenis kelamin, frekuensi hemodialisis setiap bulan, terapi yang diperoleh setiap bulan, komorbid, dan data laboratorium yang mendukung penelitian yaitu nilai pemeriksaan darah. Dilakukan analisis statistik *independent t-test* untuk membandingkan nilai rata-rata peningkatan nilai Hb dalam 3 bulan pada kelompok eritropoetin alfa dan eritropoetin beta.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Terdapat 139 pasien PGK menggunakan epoetin yang menjalani hemodialisis rutin, 26 pasien yang tidak memenuhi kriteria inklusi. Karakteristik subyek penelitian ini adalah jenis kelamin, usia, stage CKD, frekuensi hemodialisis, dan jenis epoetin yang digunakan.

Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa prevalensi anemia pada pasien CKD dengan jenis kelamin laki-laki lebih tinggi dibandingkan pada perempuan. Hal ini sejalan dengan penelitian Okada dkk (2014) menunjukkan bahwa lebih banyak pria memiliki CKD stadium lanjut daripada perempuan¹⁶. Progresifitas CKD pada pria dan wanita dengan CKD memiliki tingkat disfungsi ginjal yang berbeda. Pada wanita memiliki risiko perkembangan yang lebih rendah daripada pria. Disisi lain, setidaknya satu penelitian melaporkan bahwa CKD berkembang lebih cepat pada wanita usia pasca menopause dibandingkan pada pria. Sebuah meta-analisis menunjukkan bahwa pria dengan CKD menunjukkan penurunan fungsi ginjal yang lebih cepat dibandingkan wanita dari waktu ke waktu. Perbedaan jenis kelamin ini tidak hanya berhubungan dengan hipertensi, diabetes melitus, dislipidemia, dan faktor diet tetapi juga dengan struktur dan fungsi ginjal secara langsung. Efek seluler dari hormon seks, sistem

renin-angiotensin, prostaglandin, sitokin, faktor pertumbuhan, dan estrogen^{16,17}. Usia subyek penelitian didominasi oleh pasien dengan usia 41-60 tahun sebanyak 44,25%. Fungsi ginjal akan menurun seiring bertambahnya usia, sehingga kejadian PGK akan semakin meningkat dengan bertambahnya usia. Berdasarkan sebuah studi epidemiologis menunjukkan bahwa terjadi peningkatan penurunan fungsi ginjal dan meningkatnya faktor risiko CVD pada pasien geriatri¹⁸. Berdasarkan penelitian sebelumnya prevalensi geriatri dengan CKD lebih tinggi (39,4%) daripada pasien dengan umur 40-59 tahun (12,6) dan 20-39 tahun (8,5%)¹⁹. DataUSRDS pada tahun 2020, kejadian PGK meningkat 4 kali lebih umum pada pasien geriatri. Pada usia ≥ 40 tahun akan terjadi penurunan jumlah nefron fungsional sebesar 10% setiap sepuluh tahun sehingga akan mempengaruhi fungsi ginjal^{20,21}.

Subyek penelitian hampir 100% merupakan pasien CKD *stage V*. Penelitian Adiatma (2014) di RSUP Kariadi Semarang menunjukkan bahwa 71% pasien CKD *stage V* mengalami anemia. Berdasarkan NHANES, secara umum prevalensi anemia pada pasien CKD sebesar 15,4%. CKD merupakan *silent killer* yang berkembang tanpa memberikan gejala sehingga pasien akan cenderung melakukan pengobatan ketiga *stage* akhir dari gangguan ginjal. Prevalensi anemia meningkat seiring meningkatnya *stage* CKD^{22,23}. Sebagian besar pasien pada penelitian 2 kali dalam seminggu untuk HD. Pada umumnya tindakan hemodialisis pasien CKD yaitu 2x seminggu, pasien menjalani hemodialisis 3x seminggu dapat terjadi karena tingkat keparahan yang lebih serius. BPJS menanggung biaya hemodialisis dengan besaran tarif InaCBG (Indonesian Casemix Based Group) yang berbeda menurut kelas RS. Frekuensi hemodialisis pasien gagal ginjal yang ditanggung oleh BPJS adalah dua kali seminggu atau dalam satu bulan bisa delapan sampai dua belas kali^{24,25}. Anjuran hemodialisis secara ideal dilakukan dengan frekuensi 3 kali per minggu dengan durasi 4-5 jam per dialisis. Pelaksanaan dialisis yang lebih sering dapat mengontrol anemia dengan lebih baik. Di Indonesia frekuensi hemodialisis dibatasi oleh BPJS untuk pemerataan pelayanan hemodialisis dan pembatasan pengeluaran biaya sehingga mencukupi untuk pelayanan sebanyak mungkin pasien CKD^{26,27}. Pada penelitian ini, diperoleh

Tabel I. Karakteristik pasien pada penelitian

Karakteristik	Jumlah (n = 113)	Persentase
Jenis kelamin		
Laki-laki	66	58,41
Perempuan	47	41,59
Usia		
20-40	22	19,47
41-60	50	44,25
≥ 61	35	30,97
Stage CKD		
Stage 4	2	1,77
Stage 5	111	98,23
Frekuensi hemodialisis per minggu		
2x	104	92,04
3x	9	7,96
Epoetin		
Alfa	96	84,96
Beta	17	15,04

Tabel II. Rata-rata peningkatan nilai Hb pada pasien CKD dengan terapi Epoetin dari baseline dibandingkan bulan ketiga

Kelompok	Rata-rata kenaikan Hb	p value
epo alfa	0,19 ± 1,32	0,213
epo beta	0,26 ± 1,15	

epoetin yang paling banyak digunakan yaitu epoetin alfa. Hal ini sejalan dengan penelitian Hidayati (2011) yang menyatakan bahwa epoetin yang digunakan oleh pasien CKD dengan hemodialisis didominasi oleh epoetin alfa. Sekitar (69%) pasien pasien CKD dengan anemia menggunakan apoetin alfa. Penelitian Mafazadara (2015) menyatakan bahwa sebesar (52%) pasien CKD dengan anemia yang menjalani hemodialisis di RS Soetomo Surabaya yang mendapatkan epoetin alfa sebesar (51, 85%) sedangkan epoetin beta sebesar (41, 15%). Hal ini dapat disebabkan harga epoetin alfa lebih murah dibandingkan epoetin beta, sediaan epoetin alfa yang lebih bervariasi sehingga memudahkan dalam penyesuaian dosis dan ketersediaan epoetin alfa^{28,29}.

Pemeriksaan nilai Hb dilakukan setiap satu bulan sekali untuk mengevaluasi terapi yang didapatkan oleh pasien. Pada 3 kali pengambilan data nilai Hb, diperoleh bahwa rata-rata peningkatan nilai Hb pada pasien kelompok epoetin beta lebih tinggi

dibandingkan pada kelompok epoetin alfa. Kelompok epoetin beta memiliki rata-rata peningkatan Hb sebesar 0,26 g/dl sedangkan pada kelompok epoetin alfa sebesar 0,19 g/dl. Nilai rata-rata peningkatan nilai Hb diperoleh dengan membandingkan nilai Hb baseline dengan nilai Hb pada terakhir penelitian yaitu pada bulan ketiga. Penelitian Widiarti (2018) menyimpulkan bahwa terapi anemia dengan epoetin beta dapat mencapai taret nilai Hb yang lebih tinggi dan lebih baik dalam mempertahankan nilai Hb dalam rentang terapi dibandingkan dengan epoetin alfa³⁰. Berdasarkan uji *independent t test* pada perbedaan rata-rata peningkatan nilai Hb kelompok epoetin alfa dan epoetin beta selama 3 bulan pada tabel 2 menunjukkan nilai $p = 0,213$ sehingga tidak terdapat perbedaan signifikan secara statistik ($p < 0,05$). Epoetin diberikan dengan frekuensi 2x per minggu jika nilai Hb 8-10 g/dl, 1x per minggu jika nilai Hb 10-11 g/dl. Hasil penelitian ini sama dengan penelitian sebelumnya dimana rata-rata peningkatan nilai Hb pada pasien

Tabel III. Terapi anemia lain yang diperoleh oleh pasien pada penelitian

Terapi Anemia Lainnya	Jumlah (n=113)	Persentase
Asam folat	98	86,73
Vitamin b complex	32	28,32
Suplemen besi	18	15,93
Transfusi darah	25	22,12

dengan epoetin beta lebih tinggi dibandingkan pada kelompok epoetin alfa namun tidak berbeda signifikan secara statistik ^{26,31}.

Terapi anemia lainnya pada pasien CKD yang sering diberikan yaitu asam folat dan vitamin b complex. Pemberian asam folat dapat mempengaruhi regulasi homosistein dalam tubuh. Meningkatnya homosistein pada pasien CKD dapat meningkatkan resiko terjadinya *cardiovascular disease*. Asam folat dapat berperan dalam pemeliharaan eritropoiesis sebagai pemulihan dan pemeliharaan hematopoiesis normal ³². Vitamin B termasuk vitamin B9 (folat) dan vitamin B12(cobalamin) merupakan vitamin larut dalam air yang terlibat dalam beberapa fungsi sel normal. Vitamin B memberikan residu karbon untuk sintesis purin dan pirimidin, sintesis *nucleoprotein*, dan pemeliharaan eritropoiesis ³³. Proses eritropoiesis yang efektif bergantung pada ketersediaan eritropoietin dan zat besi yang memadai. Kekurangan zat besi sering terjadi pada pasien dengan CKD. Defisiensi besi yang terjadi pada CKD dapat disebabkan akibat berkurangnya penyerapan besi dari usus dan berkurangnya pelepasan besi dari penyimpanan di makrofag dan hati. Sebelum memulai pengobatan eritropoetin, dianjurkan untuk melakukan pemeriksaan status zat besi ^{1,34}. Transfusi darah diberikan pada pasien dengan Hb <7 mg/dl. Pada pasien dengan Hb<7 mg/dl diperlukan terapi yang dapat meningkatkan Hb secara cepat. Satu kantong transfusi darah dengan RBC dapat meningkatkan Hb ~1 g/dl dan hematokrit ~3%. Terapi anemia yang adekuat dapat memepertahankan target nilai Hb pasien sehingga mengurangi kebutuhan pasien untuk dilakukan transfusi darah.

Pemberian terapi eritropoetin dapat menurunkan kebutuhan transfusi darah karena penggunaan eritropoetin secara konsisten menjaga dan memperbaiki kadar Hb dan hematokrit ^{5,35,36}. Keterbatasan pada penelitian ini yaitu tidak dilakukan identifikasi interaksi dan DRP, sehingga tidak diketahui pengaruh kedua hal tersebut terhadap luaran klinis dan efektivitas terapi pada penelitian.

KESIMPULAN

Terapi anemia pada pasien CKD dengan hemodialisa yang paling banyak digunakan yaitu epoetin alfa dibandingkan epoetin beta. Nilai rata-rata peningkatan Hb dalam 3 bulan pada terapi epoetin beta lebih tinggi dibandingkan pada terapi epoetin alfa dan tidak berbeda signifikan secara statistik dengan nilai $p>0,05$. Terapi anemia lainnya yang sering digunakan yaitu asam folat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Fishbane S, Spinowitz B. Update on Anemia in ESRD and Earlier Stages of CKD: Core Curriculum 2018. *American Journal of Kidney Diseases*. 2018;71(3):423-435.
2. Jing Z, Wei-jie Y, Nan Z, Yi Z, Ling W. Hemoglobin Targets for Chronic Kidney Disease Patients with Anemia: A Systematic Review and Meta-analysis. James LR, ed. *PLoS ONE*. 2012;7(8):e43655.
3. WHO. The global prevalence of anaemia in 2011. *Geneva: World Health Organization*. Published online 2015. Accessed June 5, 2021. <http://apps.who.int/iris/bitstream/han>

- dle/10665/177094/9789241564960_eng.pdf;jsessionid=AD3FE29D9F969720229498470F335E52?sequence=1
4. KDIGO. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Published online 2012.
 5. Cases A, Egocheaga MI, Tranche S, et al. Anemia of chronic kidney disease: Protocol of study, management and referral to Nephrology. *Nefrología (English Edition)*. 2018;38(1):8-12.
 6. Zadrazil J, Horak P. Pathophysiology of anemia in chronic kidney diseases: A review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2015;159(2):197-202.
 7. Fassett RG, Venuthurupalli SK, Gobe GC, Coombes JS, Cooper MA, Hoy WE. Biomarkers in chronic kidney disease: a review. *Kidney International*. 2011;80(8):806-821.
 8. PERNEFRI. Konsensus Manajemen Anemia Pada Penyakit Ginjal Kronik. Published online 2011.
 9. Kandarini Y. Penatalaksanaan Anemia Pada Penyakit Ginjal Kronik. In: ; 2017.
 10. Del Vecchio L, Locatelli F. An overview on safety issues related to erythropoiesis-stimulating agents for the treatment of anaemia in patients with chronic kidney disease. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2016;15(8):1021-1030.
 11. Dowling TC. Prevalence, etiology, and consequences of anemia and clinical and economic benefits of anemia correction in patients with chronic kidney disease: An overview. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2007;64(13_Supplement_8):S3-S7.
 12. O'Mara NB. Anemia in Patients With Chronic Kidney Disease. *Diabetes Spectrum*. 2008;21(1):8.
 13. Collister D, Komenda P, Hiebert B, et al. The Effect of Erythropoietin-Stimulating Agents on Health-Related Quality of Life in Anemia of Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016;164(7):472.
 14. Escudero-Vilaplana V, Martínez-Nieto C, López-Gómez JM, Vega-Martínez A, Bellón-Cano JM, Sanjurjo-Sáez M. Erythropoiesis-stimulating agents in a naemia due to chronic kidney disease: a cost-minimization analysis. *Int J Clin Pharm*. 2013;35(3):463-468.
 15. Prasetya AANPR, Suprapti B, Shanti BD. Effectivity of Erythropoietin Alpha Compared to Erythropoietin Beta in Patients with Chronic Kidney Disease-Anemia on Hemodialysis. *FMI*. 2019;55(2):82.
 16. Okada K, Yanai M, Takeuchi K, et al. Sex Differences in the Prevalence, Progression, and Improvement of Chronic Kidney Disease. *Kidney Blood Press Res*. 2014;39(4):279-288.
 17. Jafar TH. The rate of progression of renal disease may not be slower in women compared with men: a patient-level meta-analysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2003;18(10):2047-2053.
 18. International Society of Nephrology. Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl (2011)*. 2013;3(1):19-62.
 19. Mallappallil M, Friedman EA, Delano BG, McFarlane SI, Salifu MO. Chronic kidney disease in the elderly: evaluation and management. *Clin Pract (Lond)*. 2014;11(5):525-535.
 20. CDC. Chronic Kidney Disease in the United States 2021. *Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention*. Published online 2021:4.
 21. USRDS. United States Renal Data System Annual Data Report 2020. USRDS. Published 2020. Accessed December 6, 2021. <https://adr.usrds.org/>
 22. Adiatma DC. Prevalensi dan Jenis Anemia Pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik yang Menjalani Hemodialisis Reguler (Studi Di RSUP Kariadi Semarang). *Jurnal Media Medika Muda*. Published online 2014:16.
 23. Gunaseelan R, Surudarma IW, Wihandani DM, Sutadarma IWG. Prevalence of anemia on chronic kidney disease and its influenced factors in Sanglah General Hospital 2015-2017, Bali. *Intisari Sains Medis*. 2020;11(1):248.
 24. Tania F, Thabrany H. Biaya dan Outcome Hemodialisis di Rumah Sakit Kelas B dan C. *jurnaleki*. 2017;1(1).
 25. BPJS. BPJS Kesehatan Kembangkan Sistem Penyederhanaan Prosedur

- Hemodialisa. Published January 25, 2020. Accessed May 24, 2022. <https://www.bpjs-kesehatan.go.id/bpjs/post/read/2020/1420/BPJS-Kesehatan-Kembangkan-Sistem-Penyederhanaan-Prosedur-Hemodialisa>
26. Sihombing JP. Cost Effectiveness Analysis Eritropoetin α Ddibandingkan dengan Eritropoetin β Pada Pengobatan Anemia Pasien Penyakit Ginjal Kronik yang Menjalani Hemodialisa Rutin. *Universitas Gadjah Mada*. Published online 2019:202.
 27. Himmelfarb J, Ikizler TA. Hemodialysis. *N Engl J Med*. 2010;363(19):1833-1845.
 28. Hidayati, Nugroho AE, Inayati. Evaluasi Penggunaan Terapi Anemia Pada Pasien ASKES Dengan Gagal Ginjal Kronik Yang Menjalani Hemodialisi Rutin Di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta. *Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi*. 2011;Vol. 1 No. 3:147-152.
 29. Mafazadara D. *Studi Penggunaan Epoetin Alfa Dan Epoetin Beta Pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik Yang Menjalani Hemodialisis*. Universitas Brawijaya; 2015. Accessed May 17, 2022. <https://repository.unair.ac.id/19949/2/2.%20ABSTRAK%20.pdf>
 30. Widiyanti C, Anggriani Y, Kusumaeni T, Meila O. Analisis Efektivitas Biaya Penggunaan Eritropoetin (HEMAPO®, EPOTREX®, NEORECORMON®) Pada Pasien Hemodialisis Di RSUP Persahabatan. Published online 2018:5.
 31. Srinivasan R, Fredy IC, Chandrashekar S, Saravanan J, Mohanta GP, Manna PK. Assessment of erythropoietin for treatment of anemia in chronic kidney failure- ESRD patients. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2016;82:44-48.
 32. Alvionita A, Ayu WD, ... Pengaruh Penggunaan Asam Folat terhadap Kadar Hemoglobin Pasien Penyakit Ginjal Kronik yang Menjalani Hemodialisis Di RSUD Abdul Wahab Sjahranie. *Journal of Tropical ...*. Published online 2016. <http://jtpc.farmasi.unmul.ac.id/index.php/jtpc/article/view/104>
 33. Capelli I, Cianciolo G, Gasperoni L, et al. Folic Acid and Vitamin B12 Administration in CKD, Why Not? *Nutrients*. 2019;11(2):383.
 34. de Boer IH, Caramori ML, Chan JCN, et al. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney International*. 2020;98(4):S1-S115.
 35. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, et al. Clinical Practice Guidelines From the AABB: Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage. *JAMA*. 2016;316(19):2025.
 36. Banzi R, Gerardi C. *Application for Erythropoietin-Stimulating Agents (Erythropoietin Type Blood Factors) Version 3*. Vol Version 3. (Bertele V, Garattini S, Schieppati 2 Arrigo, eds.). WHO EML 2016-2017; 2016. Accessed July 13, 2021. https://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/21/applications/s10_erythropoietins_add.pdf?ua=1