

## Perbedaan Efektifitas Terapi Eritropoietin Alfa dan Beta Pada Pasien Hemodialisis Reguler di RSUD Sidoarjo

*Differences in the Effectiveness of Erythropoietin Alpha and Beta Therapy in Regular Hemodialysis Patients at RSUD Sidoarjo*

**Renny Nurul Faizah\*, Novianti Fatli Azizah, Hari Purwoko**

Rumah Sakit Umum Daerah Sidoarjo

Corresponding author: Renny Nurul Faizah; Email: rennynurulfaizah@gmail.com

Submitted: 29-11-2021

Revised: 31-12-2021

Accepted: 05-01-2022

### ABSTRAK

Erythropoietin adalah langkah terakhir dalam pengobatan anemia yang disebabkan oleh penyakit ginjal kronis. Ada beberapa pilihan untuk eritropoietin rekombinan, yaitu eritropoietin alfa dan eritropoietin beta. Erythropoietin alfa dan beta adalah dua bentuk rhEPO yang memiliki urutan asam amino yang sama tetapi berbeda dalam rantai glikosilasi. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui efektifitas eritropoietin alfa dan eritropoietin beta dengan mengamati peningkatan kadar hemoglobin pasien. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan desain pre-post-test pada 2 kelompok pasien yang mendapat terapi eritropoietin di Unit Hemodialisis. RSUD Sidoarjo periode September-Oktober 2019. Setiap kelompok diukur kadar Hbnya sebelum dan sesudah pemberian eritropoietin selama 1 bulan. Terdapat 52 responden yang memenuhi kriteria inklusi, dimana 29 pasien pada kelompok eritropoietin alfa dan 23 pasien pada kelompok eritropoietin beta. Rata-rata peningkatan Hb subjek yang menggunakan eritropoietin beta lebih besar daripada eritropoietin alfa. Berdasarkan uji statistik diperoleh nilai  $p=0,049$  ( $p<0,05$ ), artinya ada perbedaan yang signifikan antara perbedaan kadar Hb setelah eritropoietin alfa (0,02g/dl) dan eritropoietin beta (0,48g/dl) dan tidak ada reaksi obat yang tidak diinginkan dari kedua kelompok penelitian.

**Kata kunci:** Eritropoietin alfa; Eritropoietin beta; anemia; penyakit ginjal kronis

### ABSTRACT

Erythropoietin is the final step in the treatment of anemia caused by chronic kidney disease. There are several options for recombinant erythropoietin, namely erythropoietin alpha and erythropoietin beta. Erythropoietin alpha and beta are two forms of rhEPO that have the same amino acid sequence but differ in the glycosylated chain. This study was conducted to determine the effectiveness of erythropoietin alpha and erythropoietin beta by observing the increase of patient's hemoglobin level. The research was an experimental study with a pre-post-test design in 2-groups of patients who received erythropoietin therapy at Hemodialysis Unit of Sidoarjo Hospital for the period September-October 2019. Each group was measured Hb levels before and after erythropoietin administration for 1 month. There were 52 respondents who met the inclusion criteria, of which 29 patients were in the erythropoietin alpha group and 23 patients in the erythropoietin beta group. The average of increasing Hb subjects using erythropoietin beta was greater than erythropoietin alpha. Based on statistic t-test, the value of  $p=0.049$  ( $p<0.05$ ), it means there is a significant difference between the difference in Hb levels after erythropoietin alpha (0.02g/dl) and erythropoietin beta (0.48g/dl) and there were no unwanted drug reactions from the two groups of research.

**Keywords:** Erythropoietin Alfa; ErythropoietinBeta; Anemia; Chronic Kidney Disease.

### PENDAHULUAN

*Chronic kidney disease* (CKD) atau Penyakit Ginjal Kronis adalah keadaan penurunan fungsi ginjal yang ditunjukkan dengan penurunan GFR kurang dari 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> atau kerusakan ginjal selama  $\geq 3$  bulan. Pada stadium awal penyakit ginjal kronik,

terjadi penurunan daya cadang ginjal (*renal reserve*), namun GFR masih normal atau dapat meningkat. Namun, secara perlahan terjadi penurunan fungsi nefron, ditandai dengan meningkatnya kadar kreatinin serum dan urea. Pasien umumnya baru mulai merasakan keluhan saat GFR 30%, keluhan tersebut dapat

berupa nokturia, badan lemah, mual, nafsu makan kurang, dan penurunan berat badan. Pada GFR dibawah 15%, keadaan dimana pasien mengidap *end stage renal disease*, akan terjadi komplikasi yang menyebabkan pasien dianjurkan untuk menjalani *renal replacement therapy* antara lain dialisis atau transplantasi ginjal (Suwitra, 2014).

Anemia dapat terjadi pada 80-90% pasien penyakit ginjal kronik. Anemia pada penyakit ginjal kronik terutama disebabkan oleh defisiensi eritropoietin. Hal lain yang dapat berperan dalam terjadinya anemia pada pasien gagal ginjal kronik adalah defisiensi Fe, kehilangan darah, masa hidup eritrosit yang memendek, defisiensi asam folat, serta proses inflamasi akut dan kronik (Suwitra, 2014). Prevalensi anemia pada pasien ginjal kronik terus meningkat dari 8,4% pada stadium 1 hingga 53,4% pada stadium 5 (Stauffer and Fan, 2014). Menurut PERNEFRI (2011), dikatakan anemia pada penyakit ginjal jika  $Hb \leq 10$  g/dl dan  $Ht \leq 30\%$ . Penatalaksanaan anemia ditujukan untuk pencapaian kadar  $Hb > 10$  g/dL dan  $Ht > 30\%$ , baik dengan pengelolaan konservatif maupun dengan EPO. Bila dengan terapi konservatif, target  $Hb$  dan  $Ht$  belum tercapai dilanjutkan dengan terapi EPO.

Eritropoietin (EPO) adalah hormon glikoprotein yang dihasilkan sebagai respons terhadap hipoksia untuk meningkatkan produksi eritrosit. Eritropoietin bersirkulasi dalam plasma dan mengikat reseptor spesifik di sel-sel progenitor eritrosit sehingga berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel darah merah (Weiss, 2014). Walaupun terapi EPO banyak memiliki manfaat baik dalam jangka pendek maupun panjang, terdapat beberapa komplikasi terkait penggunaannya. Salah satu komplikasi utama dari terapi EPO adalah defisiensi besi fungsional yang diakibatkan oleh peningkatan kecepatan eritropoiesis sehingga menimbulkan penurunan kadar besi yang tersedia (Greenbaum, 2016). Efek samping umum yang ditimbulkan yaitu hipertensi yang muncul pada 20-30% pasien. Efek samping utamanya adalah meningkatkan tekanan darah dan memerlukan dosis Heparin yang tinggi untuk mencegah pembekuan pada sirkulasi ekstra korporal selama dialisis (Elliot *et al.*, 2015).

Inisiasi terapi EPO, menurut *Kidney Disease Improving Global Outcome* (KDIGO) pada tahun 2012, dilakukan saat konsentrasi

$Hb < 10,0$  g/dL dan tidak digunakan untuk terapi pemeliharaan saat konsentrasi  $Hb$  diatas 11,5 g/dL pada pasien dewasa. Berdasarkan rekomendasi KDIGO tahun 2012, terapi EPO tidak disarankan untuk meningkatkan konsentrasi hemoglobin  $> 13$  g/Dl (KDIGO, 2012). Berdasarkan penelitian kohort prospektif terhadap 25 pasien hemodialisis yang dilakukan oleh Elmi *et al.*, terapi eritropoietin terbukti memiliki efek yang signifikan dalam meningkatkan kadar  $Hb$ , dimana *mean* kadar  $Hb$  sebelum terapi yaitu 9,34 g/dL dan *mean* kadar  $Hb$  1 bulan setelah mendapat EPO yaitu 10,35 g/dL (Elmi *et al.*, 2014). Sejalan dengan penelitian tersebut, *systematic review* yang dilakukan oleh Johansen *et al.* terhadap 15 artikel menunjukkan bahwa terapi ESA yang diberikan mampu mempertahankan kadar  $Hb \geq 10$  g/dL (Johansen *et al.*, 2012).

Terdapat beberapa pilihan eritropoietin rekombinan yaitu Eritropoietin alfa dan Eritropoietin beta sebagai generasi pertama EPO. Keduanya merupakan glikoprotein yang mempunyai aktivitas yang sama dengan EPO, perbedaan eritropoietin-alfa dan beta terletak pada struktur dan stabilitasnya (Jelkmann, 2011). Di antara beberapa jenis *erythropoiesis-stimulating agent* (ESA), eritropoietin alfa dan beta (2 ESA *short-acting*), telah menunjukkan kemanjuran yang sama dalam mengobati anemia yang diinduksi oleh CKD. Bagaimanapun KDIGO bersama dengan bukti lain menunjukkan bahwa eritropoietin alfa dan beta memiliki khasiat yang sama dan memerlukan dosis yang sama untuk diberikan kepada pasien dengan anemia yang diinduksi oleh CKD (Azmandian *et al.*, 2018).

Pada tahun 2018 penggunaan sediaan Eritropoietin alfa di RSUD Sidoarjo sebanyak 9.826 syringe dengan total biaya Rp.784.996.642,- sedangkan penggunaan sediaan Eritropoietin beta sebanyak 867 syringe dengan total biaya Rp.101.569.500,- dengan berbagai merk dagang sediaan eritropoietin. Berdasarkan data tersebut maka penelitian dilakukan untuk mengetahui perbedaan efektivitas dan efek samping pemberian eritropoietin alfa dan eritropoietin beta. Penelitian dilakukan di Instalasi Hemodialisa RSUD Sidoarjo dengan mengamati peningkatan kadar hemoglobin pasien. Hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai salah satu acuan untuk proses pemilihan obat sediaan

**Tabel I. Karakteristik Subyek Penelitian Berdasarkan Jenis Kelamin dan Usia**

Jenis eritropoetin	Jenis Kelamin	Usia	N	Persentase (%)
eritropoetin alfa	<b>Laki- laki</b> 20 orang	20-40 tahun	2	10%
		41-60 tahun	15	75%
		61-80 tahun	3	15%
	<b>Perempuan</b> 9 orang	20-40 tahun	2	22,2%
		41-60 tahun	6	66,7%
		61-80 tahun	1	11,1%
eritropoetin beta	<b>Laki- laki</b> 17 orang	20-40 tahun	3	17,6%
		41-60 tahun	12	70,6%
		61-80 tahun	2	11,8%
	<b>Perempuan</b> 6 orang	20-40 tahun	0	0%
		41-60 tahun	4	66,7%
		61-80 tahun	2	33,3%

eritropoetin yang tersedia di RSUD Sidoarjo, yang merupakan penelitian awal dari tahapan farmakoekonomi secara lebih mendalam.

## METODE

Desain penelitian yang digunakan adalah penelitian eksperimental dengan rancangan pra-post treatment pada 2 kelompok pasien yang mendapat terapi eritropoetin di ruang hemodialisa RSUD Sidoarjo pada bulan September - Oktober 2019. Masing-masing kelompok diukur kadar Hb sebelum dan sesudah pemberian eritropoetin selama 1 bulan serta kemungkinan terjadinya Reaksi Obat Tidak Diinginkan (ROTD) akibat pemberian sediaan eritropoetin. Adapun sediaan eritropoetin yang diberikan adalah sesuai dengan daftar obat formularium Rumah Sakit dan daftar e-katalog.

Variabel independen dalam penelitian ini adalah pemberian sediaan eritropoetin alfa 2000 iu dan eritropoetin beta 2000 iu secara *sub-cutan* pada saat hemodialisa, sedangkan variabel dependen dalam penelitian ini adalah hasil uji laboratorium kadar hemoglobin pada sampel sesudah pemberian eritropoetin alfa dan eritropoetin beta selama 1 bulan. Populasi penelitian adalah pasien penyakit ginjal kronik yang menjalani hemodialisa reguler di RSUD Sidoarjo dengan kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah pasien CKD rawat jalan yang menjalani Hemodialisa reguler 2 kali seminggu, usia  $\geq 18$  tahun, pasien yang secara indikasi medis mendapat terapi eritropoetin- $\alpha$  2000 iu atau eritropoetin- $\beta$  2000 iu, sesuai Panduan Praktek Klinis dan kebijakan Rumah Sakit, Data rekam medis pasien lengkap. Kriteria

eksklusi dalam penelitian ini adalah pasien CKD-HD yang mendapatkan tranfusi darah selama pengamatan, pasien mengalami 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, pasien CKD-HD yang meninggal dunia selama pengamatan.

Data dikumpulkan dalam lembar observasi, diolah dan dianalisa dengan pengolahan data secara statistik dengan uji *independent sample t test* untuk membandingkan rata-rata peningkatan kadar Hb dari 2 kelompok pasien yang mendapat terapi eritropoetin- $\alpha$  dan eritropoetin- $\beta$ . Selama pasien mendapatkan terapi eritropoetin juga dilakukan pemantauan terhadap ada atau tidak ROTD akibat penggunaan eritropoetin dengan memantau perkembangan kondisi pasien.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan rancangan pra-post test pada 2 kelompok pasien yang mendapat terapi eritropoetin alfa dan beta. Masing-masing kelompok diukur kadar Hb sebelum dan sesudah pemberian eritropoetin selama 1 bulan atau 8x injeksi subkutan (saat Hemodialisa reguler 2x seminggu). Penelitian ini telah lolos uji kelaikan etik oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) RSUD Sidoarjo. Terdapat 52 responden yang memenuhi kriteria inklusi, dimana 29 pasien pada kelompok pemberian eritropoetin alfa dan 23 pasien pada kelompok pemberian eritropoetin beta. Karakteristik

**Tabel II. Karakteristik Subyek Penelitian Berdasarkan Lama Hemodialisa**

Jenis eritropoetin	Lama Hemodialisa	N	Persentase (%)
eritropoetin alfa	> 5 tahun	3	10,34%
	1-5 tahun	18	62,07%
	< 1 tahun	8	27,59%
eritropoetin beta	> 5 tahun	5	21,74%
	1-5 tahun	13	56,52%
	< 1 tahun	5	21,74%

**Tabel III. Hasil Pengamatan Kadar Hb Pada Pemberian Eritropoetin alfa**

Sampel	L/P	Umur	Hb Pre	Hb Post	Selisih	Keterangan
1	L	51	10,3	10,1	(0,20)	Turun
2	L	65	8,8	8,6	(0,20)	Turun
3	L	54	11,4	12,2	0,80	Naik
4	P	54	9,4	8,7	(0,70)	Turun
5	L	52	8,8	8,5	(0,30)	Turun
6	P	56	10,4	9,6	(0,80)	Turun
7	P	60	7,8	6,2	(1,60)	Turun
8	L	28	8,6	8,9	0,30	Naik
9	P	29	8,4	7,3	(1,10)	Turun
10	L	58	11,1	12,1	1,00	Naik
11	P	57	10	9,7	(0,30)	Turun
12	L	51	8,7	8,8	0,10	Naik
13	L	56	8,7	9,9	1,20	Naik
14	L	50	8,2	9,2	1,00	Naik
15	L	60	8,8	9	0,20	Naik
16	L	60	8,5	8,8	0,30	Naik
17	L	51	10,9	11,5	0,60	Naik
18	P	61	9,1	9,1	0,00	Tetap
19	L	37	8,9	7,6	(1,30)	Turun
20	L	52	9,6	9,4	(0,20)	Turun
21	L	49	11,6	11,4	(0,20)	Turun
22	P	56	8,4	10,3	1,90	Naik
23	L	59	11,1	11,1	0,00	Tetap
24	L	45	9	7,4	(1,60)	Turun
25	L	61	11,8	12,4	0,60	Naik
26	P	38	7,5	7,3	(0,20)	Turun
27	L	60	7,9	8,3	0,40	Naik
28	L	62	10,9	12,1	1,20	Naik
29	P	50	10,2	9,8	(0,40)	Turun

subyek penelitian yaitu 37 laki-laki dengan rentang usia paling banyak pada usia 41-60 tahun dan 15 perempuan dengan rentang usia terbanyak 41-60 tahun (Tabel I). Selain itu mayoritas subyek penelitian adalah pasien yang sudah menjalani hemodialisa reguler selama 1-5 tahun terhitung sejak hemodialisa pertama kali (Tabel II). Selama dilakukan penelitian juga tidak dijumpai adanya kejadian ROTD (Reaksi Obat yang Tidak Diinginkan) yang terjadi pada

kedua kelompok subyek akibat pemberian sediaan eritropoetin.

Berdasarkan tabel I menunjukkan subyek laki-laki lebih banyak yang mengalami penyakit Gagal Ginjal dan melakukan hemodialisis dibandingkan perempuan. Hal ini sesuai dengan data yang dipublikasikan *7th Report of Indonesian Renal Registry* tahun 2014, bahwa distribusi jenis kelamin pasien yang dihemodialisis adalah sebanyak 2179 (55,77%)

**Tabel IV. Hasil Pengamatan Kadar Hb Pada Pemberian Eritropoetin beta**

Sampel	L/P	Umur	Hb Pre	Hb Post	Selisih	Keterangan
1	P	54	8,7	9	0,30	Naik
2	L	28	8,9	9,2	0,30	Naik
3	P	44	11,1	11,5	0,40	Naik
4	L	21	10,4	11	0,60	Naik
5	L	51	8,8	10	1,20	Naik
6	L	56	9,9	10,1	0,20	Naik
7	L	60	8,8	10	1,20	Naik
8	P	79	8,3	8,6	0,30	Naik
9	P	60	8,4	9,9	1,50	Naik
10	P	61	9,1	8,9	(0,20)	Turun
11	L	22	8,3	9,7	1,40	Naik
12	L	58	9,1	9,2	0,10	Naik
13	L	42	10,1	11,3	1,20	Naik
14	L	52	9,3	8,5	(0,80)	Turun
15	L	45	11,1	11,5	0,40	Naik
16	P	50	10	11,4	1,40	Naik
17	L	64	9,1	10,9	1,80	Naik
18	L	61	11,1	10,1	(1,00)	Turun
19	L	57	11,1	12,5	1,40	Naik
20	L	52	9,6	9,7	0,10	Naik
21	L	45	8,5	7,8	(0,70)	Turun
22	L	60	8,5	8,1	(0,40)	Turun
23	L	45	9,5	9,8	0,30	Naik

pasien laki-laki dan 1728 (44,23%) pasien perempuan. Hasil penelitian dari imroatul Ulya dan Suryanto di RS PKU Muhammadiyah juga menyatakan bahwa frekuensi tertinggi pasien GGK adalah laki-laki (75%) (Ulya et al, 2007). Hal ini berarti sesuai bahwa terdapat pengaruh jenis kelamin terhadap penyakit Gagal Ginjal dan tindakan Hemodialisis, dimana jenis kelamin laki-laki merupakan salah satu faktor resiko sosiodemografi terhadap penyakit GGK (*Henry ford Health system, 2011*).

Berdasarkan data *7th Report of Indonesian Renal Registry* tahun 2014, distribusi usia pasien hemodialisis dengan kelompok usia terbanyak, sebanding antara usia 45-54 tahun dan 55-64 tahun masing-masing sebanyak 31%. Pada tahun 2013, kelompok usia terbanyak ada pada kelompok 45-54 tahun sebanyak 30,26%. Hal ini sesuai dengan hasil tabel 1 di atas yang menunjukkan bahwa hasil terbanyak di kelompok usia 41-60 tahun. Hal ini dikarenakan pada kisaran usia yang beresiko menderita penyakit Gagal Ginjal dan melakukan tindakan hemodialisis terbanyak pada rentang usia 45-64 tahun, dimana peningkatan usia merupakan salah satu

faktor sosiodemografi yang meningkatkan resiko terjadinya penyakit Gagal Ginjal Kronik.

Hasil pengamatan kadar Hb Pre dan Post pemberian sediaan eritropoetin alfa dan beta selama 4 minggu (Tabel III).

Berdasarkan data tabel V diketahui bahwa rata-rata kenaikan Hb pada subyek yang menggunakan eritropoetin beta lebih besar dibandingkan dengan subyek yang menggunakan eritropoetin alfa, Rata-rata kenaikan kadar Hb pre-post pemberian eritropoetin beta sebesar 0,48 g/dl sedangkan rata-rata kenaikan kadar Hb pre-post pemberian eritropoetin alfa sebesar 0,02 g/dl, Terdapat beberapa subyek yang mengalami penurunan kadar Hb (setelah pemberian eritropoetin subkutan sebanyak 8x), disebabkan kemungkinan tidak adekuatnya pemberian eritropoetin, kondisi menstruasi pada wanita usia produktif, dimana hal ini tidak dapat diantisipasi selama penelitian atau konsumsi makanan yang tidak terkontrol selama di rumah, 14 subyek dengan pemakaian eritropoetin alfa yang mengalami penurunan kadar Hb adalah 7 orang laki-laki dan 7 orang

**Tabel V. Rata-Rata Kadar Hb Pre dan Post Pemberian Eritropoetin**

Kel	Nama Obat	Rata-rata Kadar Hb Pre (g/dl)	Rata-rata Kadar Hb post (g/dl)	Rata-rata Selisih Hb (g/dl)	Selisih Hb
1	Eritropoetin alfa	9,47	9,49	0,02	Tetap = 2 Turun = 14 Naik = 13
2	eritropoetin beta	9,46	9,94	0,48	Tetap = 0 Turun = 5 Naik = 18

**Tabel VI. Hasil Uji Statistik *Independent t-Test***

	Mean Difference	Sd	Sig (2-tailed)
Eritropoetin alfa, Beta	-,46102	,22950	,050

perempuan dengan mayoritas usia produktif. Terdapat beberapa penyebab respon EPO yang tidak adekuat antara lain yaitu defisiensi besi absolut dan fungsional (merupakan penyebab tersering), Infeksi/inflamasi (infeksi akses, inflamasi, TBC, SLE, AIDS), Obat-obatan (dosis tinggi ACE inhibitor, AT 1 reseptor antagonis), kehilangan darah kronik, dialisis yang tidak adekuat dan malnutrisi, Nutrisi yang dianjurkan untuk pasien penyakit ginjal kronik yang menjalani hemodialisa, untuk mendukung peningkatan kadar Hb yaitu tinggi kalori, tinggi protein, rendah garam, rendah kalium (TKRPRGRK), dimana kebutuhan kalori 30-45 kal/kg bb/hr, protein 1,2gr/kg bb/hr (Syaiful *et al.*, 2013).

Hasil uji statistik *Independent t-Test* dengan hasil  $P = 0,049$  (Tabel VI), karena  $P < 0,05$  maka artinya adalah ada perbedaan bermakna antara selisih kadar Hb kelompok eritropoetin alfa dan beta. Perbedaan bermakna ini kemungkinan disebabkan oleh adanya perbedaan pada struktur dan stabilitasnya masing-masing sediaan, Eritropoetin alfa dan beta adalah dua bentuk rhEPO yang memiliki urutan asam amino yang sama akan tetapi berbeda pada rantai glikosilasi yang menyebabkan adanya perbedaan waktu paruh obat, yang mana eritropoetin beta memiliki waktu paruh yang lebih lama dari eritropoetin alfa. Dalam hal komposisi dan ikatan dengan lectin, eritropoetin beta memiliki hasil yang lebih besar dibandingkan eritropoetin alfa (Locatelli *et al.*, 2004, Loughnan *et al.*, 2011). Studi lain terkait kenyamanan pasien menyebutkan bahwa injeksi eritropoetin beta

subkutan (SC) lebih tidak sakit dibandingkan eritropoetin alfa, (Azmandian *et al.*, 2018),

## KESIMPULAN

Terdapat perbedaan signifikan pada rata-rata peningkatan kadar Hb pre-post pemberian Eritropoetin alfa yaitu 0,02 g/dl dan Eritropoetin beta yaitu 0,48 g/dl yang sudah dibuktikan dengan menggunakan uji statistik *paired t-test*. Tidak ditemukan adanya Reaksi Obat yang Tidak Diinginkan (ROTD) dari kedua kelompok subyek penelitian.

## DAFTAR PUSTAKA

- Azmandian, J., Abbasi, M.R., Pourfarziani, V., Nasiri, A.A., Ossareh, S., Jahromi, S.E., Sanadgol, H., Amini, S., Farahani, A.S., 2018, Comparing Therapeutic Efficacy and Safety of Epoetin Beta and Epoetin Alfa in the Treatment of Anemia in End-Stage Renal Disease Hemodialysis Patients, *Am J Nephrol* ;48:251-259
- Elmi, O.S., Ghayeb, F.A.W., Meng, O.L., Nadiyah, W., Noushad, M., and Kaur, G., 2014, Effect of Erythropoietin on Haematological Parameters in Chronic Renal Failure Patients Undergoing Dialysis in Malaysia, *IMJM*,
- Elliott, S., Pham, E., and Macdougall, I. C., 2015, Erythropoietins: A Common Mechanism of Action, *Experimental Hematology*; 36(12): 1573-84,
- Greenbaum, L.A., 2016, Anemia in Chronic Renal Disease, *Pediatric Kidney Disease*, vol, 57, 1507-25,

- Henry Ford Health System. Chronic Kidney Disease, Clinical Practice Recommendations For Primary Care Physicians and Healthcare Providers. Divisions of Nephrology & Hypertension and General Internal Medicine ; 2011
- Indonesian Renal Registry. 7th Report Of Indonesian Renal Registry; 2014
- Jelkmann, W., 2011, Regulation of erythropoietin production, *Journal of Physiology*; 589(Pt 6):1251-8, [MEDLINE: 21078592],
- Johansen, K,L,, Finkelstein, F,O,, Revicki,D,A,, Evans, C,, Wan, S,, Gitlin, M, and Agodoa, I,L,, 2012, Systematic review of the impact of erythropoiesis-stimulating agents on fatigue in dialysis patients, *Nephrol Dial Transplant*,; 27(6): 2418-25,
- KDIGO, 2012, *Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease* ; 2: 283-7,
- Loughnan, A,, Ali, G,R, and Abeygunasekara, S,C,, 2011, Comparison of the Therapeutic Efficacy of Epoetin Beta and Epoetin Alfa in Maintenance Phase Hemodialysis Patients, *Renal Failure*, 33:3, 373-375,
- Locatelli, F,, Aljama, P, and Barany, P,, 2004, Erythropoietic proteins and antibody-mediated pure red cell aplasia: where are we now and where do we go from here? *Nephrol Dial Transplant*, 19:288-93,
- Perhimpunan Nefrologi Indonesia (PERNEFRI), 2001, *Konsensus Manajemen Anemia Pada Pasien Gagal Ginjal Kronik*,
- Stauffer, M,E, dan Fan, T,, 2014, Prevalence of Anemia in Chronic Kidney Disease in the United States, *PLoS One*, 9(1): 2-5,
- Suwitra, K,, Penyakit Ginjal Kronik, Dalam: I Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Simadibrata M, Setyohadi B, penyunting, *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*, Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI, 2014; 2161-67,
- Syaiful, Y,, Rahmawati, R, dan Maslachah, 2013, Recombinant Erythropoietin Meningkatkan Kadar Hemoglobin Pasien Penyakit Ginjal Kronis yang Menjalani Hemodialisa, *Journals of Ners Community*, Vol 4 No 2 p, 136-142,
- Ulya, I, Suryanto. Perbedaan kadar Hb pra dan post Hemodialisa pada Penderita Gagal Ginjal Kronis di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta. *Mutiara Medika* Vol 7 (1); 2007.
- Weiss, M,J,, 2014, New Insights Into Erythropoietin and Epoetin Alfa: Mechanisms of Action, Target Tissues, and Clinical Applications, *Oncologist*; 8 (Suppl 2): 18-29.