

Pemberian Eritropoietin pada Pasien *End-Stage Renal Disease*: Nilai Saturasi Transferin dan Ferritin Serum

Eva Sartika Dasopang, Annisa Almunadia, Emilia Hasibuan, Thalita Sandika, Yelda Ratu Thaharah, Verawati Lince, Nadia Nuzuliah, Siti Syarah
Fakultas Farmasi, Universitas Tjut Nyak Dhien, Medan, Indonesia

Abstrak

Pasien *end-stage renal disease* (ESRD) sering mengalami anemia akibat penurunan fungsi ginjal, sehingga produksi hormon eritropoietin (EPO) menjadi berkurang. Jenis anemia pada pasien ESRD ditentukan berdasarkan saturasi transferin, ferritin serum, serum iron dan *total iron-binding capacity* (TIBC). Tujuan penelitian ini yaitu menganalisa pemberian eritropoietin pada pasien ESRD berdasarkan nilai saturasi transferrin dan ferritin serum serta jenis anemia dan nilai hemoglobin (Hb) yang dicapai. Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif kuantitatif dengan pengambilan sampel secara *purposive sampling*. Subjek penelitian ini adalah pasien ESRD yang rutin melakukan hemodialisis dan diberikan terapi EPO di RSUD Dr. Pirngadi, Kota Medan periode Januari hingga Desember 2022, yaitu sebanyak 84 orang. Pengambilan sampel dilakukan secara retrospektif menggunakan rekam medik sesuai dengan kriteria inklusi (kadar Hb, serum iron, TIBC, ferritin serum, saturasi transferrin). Hasil diperoleh anemia yang paling banyak diderita pada pasien ESRD adalah anemia defisiensi absolut sebesar 1,7 kali dari jumlah anemia defisiensi fungsional dan besi cukup dengan nilai Hb rata-rata 7,73 g/dL. Nilai rata-rata saturasi transferrin dan ferritin serum pada pasien ESRD dengan anemia defisiensi absolut, fungsional dan besi cukup secara berturut, yaitu 16,07 % dan 89,51 ng/mL; 13,26 % dan 390,76 ng/mL; 30,65 % dan 394,33 ng/mL. Target nilai Hb hanya dicapai pada pasien ESRD yang mengalami anemia defisiensi fungsional (20%) dan besi cukup (100%) sedangkan pada penderita anemia defisiensi besi absolut, target Hb tidak pernah tercapai meskipun terapi eritropoietin sudah diberikan. Terapi pemberian EPO belum optimal dalam mencapai nilai hemoglobin yang diinginkan pada pasien ESRD.

Kata kunci: *end-stage renal disease*, eritropoietin, ferritin serum, hemoglobin, saturasi transferin.

Erythropoietin Administration in End-Stage Renal Disease Patients: The Transferrin Saturation and Serum Ferritin Values

Abstrak

Patients with end-stage renal disease (ESRD) often experience anaemia due to decreased kidney function, leading to reduced production of the hormone erythropoietin (EPO). The type of anaemia in ESRD patients is determined by transferrin saturation, serum ferritin, serum iron and total iron binding capacity (TIBC). The aim of this study was to analyze the administration of erythropoietin in ESRD patients based on transferrin saturation and serum ferritin levels, as well as the type of anaemia and haemoglobin (Hb) levels achieved. This research is a quantitative descriptive study using purposive sampling. The study subjects were 84 ESRD patients who routinely underwent haemodialysis and received EPO therapy at RSUD Dr. Pirngadi Medan from January to December 2022. Sampling was conducted retrospectively using medical records according to the inclusion criteria (Hb level, serum iron, TIBC, serum ferritin, transferrin saturation). The results showed that the most common type of anaemia in ESRD patients was absolute deficiency anaemia, occurring 1.7 times more frequently than functional iron deficiency anaemia and iron sufficiency, with a mean Hb level of 7.73 g/dL. The mean values of transferrin saturation and serum ferritin in ESRD patients with absolute, functional and iron deficiency anaemia were 16.07% and 89.51 ng/mL; 13.26% and 390.76 ng/mL; 30.65% and 394.33 ng/mL, respectively. Haemoglobin target was achieved only in ESRD patients with functional deficiency anaemia (20%) and iron sufficiency (100%), while those with absolute iron deficiency anaemia never reached the haemoglobin target despite erythropoietin therapy. Therapy with EPO has not been optimal in terms of achieving the desired haemoglobin levels in patients with ESRD.

Keywords: end-stage renal disease, erythropoietin, haemoglobin, serum ferritin, transferrin saturation

Korespondensi: Eva Sartika Dasopang, Fakultas Farmasi, Universitas Tjut Nyak Dhien, Medan, Indonesia, email: evasartikadasopang@yahoo.com

Pendahuluan

Chronic kidney disease (CKD) bukan merupakan penyakit menular, namun memberikan dampak signifikan terhadap kesehatan masyarakat. CKD menyebabkan angka kematian yang tinggi, penurunan kualitas hidup penderitanya, serta membutuhkan biaya pengobatan yang besar.¹ Prevalensi CKD semakin meningkat setiap tahun di mana pada tahun 2022 mencapai 10% (843,6 juta orang) dari populasi di seluruh dunia.² CKD terjadi akibat kelainan pada struktur ginjal yang terus berlangsung selama 3 bulan atau lebih dan bersifat *irreversible*.^{3,4} Penyakit ginjal kronis dapat berkembang menjadi *end-stage renal disease* (ESRD), yang memerlukan terapi pengganti (dialisis atau transplantasi ginjal) dalam kondisi yang mengancam jiwa.⁵

Penurunan fungsi ginjal pada penderita CKD dengan ESRD menyebabkan penurunan produksi hormon eritropoietin (EPO). Hormon eritropoietin dibutuhkan pada produksi sel darah merah dan apabila hormon tersebut berkurang, dapat menyebabkan terjadinya anemia.⁶ Ferritin serum dan saturasi transferrin digunakan sebagai penanda inisiasi dan penghentian suplementasi zat besi pada penderita CKD stadium 3 hingga ESRD. Ferritin serum dan saturasi transferrin adalah dua parameter darah yang sering digunakan untuk menilai status besi dalam tubuh. Keduanya memberikan informasi penting tentang ketersediaan dan penyimpanan besi, yang sangat krusial dalam proses pembentukan sel darah merah. Ferritin serum merupakan protein yang berfungsi menyimpan besi di dalam tubuh. Tingkat ferritin serum yang rendah menunjukkan bahwa cadangan besi tubuh sedang menipis. Namun, perlu diingat bahwa ferritin juga dapat dipengaruhi oleh peradangan dan kondisi medis lainnya, sehingga tidak selalu mencerminkan secara akurat status besi.

Saturasi transferrin menunjukkan seberapa banyak protein transferrin yang sudah terikat dengan besi. Nilai saturasi transferrin yang rendah mengindikasikan bahwa kemampuan darah mengikat besi berkurang. Nilai saturasi transferrin didasarkan pada serum iron dan *total iron-binding capacity* (TIBC).⁷ TIBC mempunyai nilai normal 255 µg/dL sampai 450 µg/dL dan serum iron dengan nilai normal 60 sampai 170 µg/dL, sedangkan nilai ferritin serum minimal 200 ng/mL dan saturasi transferrin >20% untuk pemberian eritropoietin.⁸

Nilai hemoglobin (Hb) di bawah 10 g/dL pada pasien ESRD menandakan bahwa ginjal tidak mampu menghasilkan EPO yang cukup, sehingga dibutuhkan pemberian terapi EPO pada pasien dengan nilai Hb tersebut. Pemberian terapi EPO harus memperhatikan tatalaksana pemberian EPO agar tujuan terapi dapat tercapai.^{7,9} Tatalaksana pemberian EPO harus memperhatikan nilai saturasi ferritin dan ferritin serum sebelum terapi diberikan karena ini menjadi hal yang paling krusial, di mana dengan mengoptimalkan status besi, maka respon terhadap terapi EPO akan menjadi lebih baik. Nilai Hb di bawah 10 mg/dL pada pasien ESRD sering menjadi indikasi untuk memulai terapi EPO, tetapi ada faktor lain yang tidak kalah pentingnya yaitu nilai saturasi transferrin (ST) dan ferritin serum (FS). Strategi pengobatan anemia pada pasien ESRD saat ini masih perlu ditingkatkan, terutama dalam hal mempertimbangkan peran saturasi transferrin dan ferritin serum dalam merespon terapi eritropoietin. Nilai FS dan ST sangat penting karena memberikan gambaran tentang status besi di dalam darah. Nilai FS yang rendah menunjukkan kadar besi yang rendah, sehingga produksi sel darah merah akan terhambat meskipun diberikan terapi EPO, sedangkan nilai ST menunjukkan seberapa banyak ferritin yang terikat dengan besi. Nilai ST yang rendah menunjukkan bahwa sebagian besar protein transferrin tidak

terikat dengan besi, sehingga ketersediaan besi untuk pembentukan hemoglobin menjadi terbatas. Hal ini dapat mengurangi efektivitas terapi eritropoietin dalam merangsang produksi sel darah merah. Berdasarkan kadar FS dan ST tersebut juga, maka dapat ditentukan jenis anemia yang diderita pasien ESRD, baik itu anemia defisiensi absolut, fungsional, ataupun besi cukup.¹⁰ Dengan mengidentifikasi jenis anemia yang spesifik, peneliti dapat merancang strategi pengobatan yang lebih tepat. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pemberian eritropoietin pada pasien ESRD berdasarkan nilai saturasi transferrin, ferritin serum, jenis anemia, dan perubahan nilai Hb.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif kuantitatif dengan pengambilan sampel secara *purposive sampling*. Data diambil secara retrospektif menggunakan rekam medik dari pasien ESRD (GRF < 15 ml/min/1,73 m²) dan diperoleh 84 pasien sesuai dengan kriteria inklusi. Kriteria inklusi meliputi yang pasien ESRD yang rutin melakukan hemodialisis dan diberikan terapi eritropoietin dari Januari sampai Desember 2022, memiliki hasil laboratorium meliputi kadar Hb, serum iron, TIBC, ferritin serum,

saturasi transferrin. Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah pasien ESRD yang data laboratoriumnya tidak lengkap. Hasil laboratorium dari pasien tersebut terkait kadar ferritin serum dan saturasi transferrin serta penentuan jenis anemia yang terjadi baik anemia defisiensi besi absolut, anemia defisiensi besi fungsional dan anemia besi cukup ditentukan berdasarkan nilai ferritin serum dan saturasi transferrin. Anemia defisiensi besi absolut umumnya ditandai dengan nilai saturasi transferrin kurang dari 20% dan kadar ferritin serum kurang dari 200 ng/mL, sedangkan anemia defisiensi besi fungsional ditandai dengan nilai saturasi transferrin kurang dari 20% namun kadar ferritin serum lebih dari 200 ng/mL. Anemia besi cukup ditandai dengan nilai saturasi transferrin lebih besar dari 20% dan ferritin serum lebih besar dari 200 ng/mL. Untuk memperoleh gambaran umum mengenai data, dilakukan analisis deskriptif menggunakan bantuan SPSS 26.0. *Ethical clearance* diperoleh dari Komite Etik Penelitian, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara dengan nomor 243/KEPK/USU/2023 dan izin penelitian dari RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan dengan nomor 070/3955/B.LITBANG/ 2023.

Tabel 1 Nilai Hemoglobin, Saturasi Transferin, Feritin Serum, Serum Iron dan TIBC pada Pasien ESRD di RSUD Pirngadi Medan

Variabel	Anemia Defisiensi Absolut	Anemia Defisiensi Fungsional	Anemia Besi Cukup
Jumlah Pasien	53 (63,1%)	25 (29,8%)	6 (7,1%)
Jenis Kelamin			
Laki-laki	36	17	2
Perempuan	17	8	4
Hemoglobin (g/dL)	7,73 ± 1,04	8,31 ± 1,08	10,03 ± 0,77
Serum Iron (µg/dL)	41,23 ± 22,56	30,40 ± 9,68	65,50 ± 24,48
TIBC (µg/dL)	277,62 ± 67,59	228,12 ± 43,27	222,00 ± 69,04
Saturasi Transferrin (%)	16,07 ± 10,55	13,26 ± 3,30	30,65 ± 13,12
Ferritin Serum (ng/mL)	89,51 ± 54,56	390,76 ± 134,72	394,33 ± 145,07

Keterangan: TIBC = *total iron-binding capacity*

Hasil

Berdasarkan kriteria inklusi pasien ESRD yang menjalani hemodialisis, diberikan terapi EPO dan memiliki hasil laboratorium meliputi nilai Hemoglobin, serum iron, TIBC, ferritin serum, saturasi transferrin diperoleh sebanyak 84 pasien dari 105 pasien ESRD, dengan karakteristik rata-rata usia pasien adalah 52 (tahun). Kebanyakan pasien berjenis kelamin laki-laki dan frekuensi hemodialisa pasien paling banyak 2 kali seminggu. Pada Tabel 1, jumlah pasien yang mengalami anemia defisiensi absolut sebesar 2,1 kali dari anemia defisiensi besi fungsional dan 63,1 % dari seluruh sampel dalam penelitian ini (84 pasien). Anemia defisiensi besi fungsional dengan persentase 29,8% yang ditandai dengan cadangan besi yang cukup tetapi tidak mampu dalam memenuhi eritropoiesis disebabkan oleh saturasi transferrin <20%.¹¹

Pada Tabel 1 dapat dilihat nilai saturasi transferrin pada penderita anemia defisiensi besi absolut dan fungsional <20%. Nilai ferritin serum untuk anemia defisiensi besi absolut <200 ng/ml (89.51 ± 54.56) dan anemia defisiensi besi fungsional >200 ng/ml (390.76 ± 134.72).

Nilai serum iron dan TIBC pada pasien yang mengalami anemia defisiensi besi absolut 41.23 ± 22.56 µg/dL dan 277.62 ± 67.59 µg/dL, sedangkan pada anemia defisiensi besi fungsional 30.40 ± 9.68 µg/dL dan 228.12 ± 43.27 µg/dL. Kedua nilai ini berpengaruh terhadap nilai saturasi transferin. Nilai hemoglobin pada pasien ESRD yang diberikan terapi eritropoietin harus mencapai target >10 g/dL. Tabel 1 menunjukkan nilai Hb 7.73 ± 1.04 g/dL untuk anemia besi absolut, 8.31 ± 1.08 g/dL untuk anemia besi fungsional dan untuk anemia besi cukup 10.03 ± 0.77 g/dL. Target Hb lebih dari 10 g/dL dijumpai pada 20% pasien dengan defisiensi besi fungsional dari 25 pasien

yang diberikan terapi eritropoietin pada penelitian ini. Pasien ESRD dengan besi cukup, semuanya mencapai target Hb di atas 10 g/dL, meskipun nilai Hb fluktuatif setiap bulannya. Hasil menunjukkan nilai Hb pada pasien dengan anemia defisiensi besi absolut 100% tidak ada yang mencapai target.

Pembahasan

Data karakteristik pasien CKD pada penelitian ini, yaitu laki-laki 2 kali lebih tinggi didiagnosis mengalami ESRD dibandingkan perempuan. Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Kao *et al.*¹² di mana perkembangan stadium CKD dari rendah hingga mencapai ESRD pada laki-laki lebih cepat dibandingkan perempuan yang disebabkan hormon estrogen yang memiliki peran proaktif untuk menghambat peningkatan stadium kerusakan ginjal.³ Berdasarkan penelitian Halbesma *et al.*¹³ menyatakan bahwa tekanan darah sistol pada perempuan lebih rendah 10 mmHg dibandingkan pada pria, di mana hal tersebut menjadi salah satu faktor penyebab perempuan lebih rendah menderita ESRD dibanding pria karena tekanan sistol yang tinggi dapat menyebabkan terjadinya aterosklerosis yang lambat laun dapat berkembang menjadi ESRD. Selain itu, status hormonal serta perbedaan gaya hidup seperti asupan protein, merokok dan konsumsi alkohol juga berperan dalam pambangan CKD menjadi ESRD^{13–15}. Meskipun laki-laki memang memiliki risiko lebih tinggi terkena ESRD, faktor risiko ini dapat dimodifikasi dengan gaya hidup sehat dan perawatan medis yang tepat, risiko terkena ESRD dapat dikurangi secara signifikan baik pada laki-laki maupun perempuan.

Pada penderita ESRD dengan anemia, pemeriksaan serum iron bertujuan untuk mengukur jumlah besi yang terikat pada

transferin sedangkan pemeriksaan TIBC untuk menghitung jumlah total zat besi yang dapat diikat oleh protein dalam darah. Serum iron dan TIBC digunakan untuk mengukur nilai saturasi transferrin dalam bentuk persen dengan menilai banyaknya protein yang mengangkut besi yang digunakan dalam proses pembentukan sel darah merah. Pengukuran saturasi transferrin menunjukkan tingkat konsentrasi zat besi dalam darah.¹⁶

Pada pasien ESRD, penentuan anemia yang dialami dilihat berdasarkan ferritin serum dan saturasi transferin meliputi anemia defisiensi besi absolut, anemia defisiensi besi fungsional dan anemia besi cukup. Jenis anemia tersebut penting diketahui agar pemberian terapi eritropoietin pada pasien ESRD dapat optimal diberikan sehingga peningkatan kadar Hb yang diinginkan dapat tercapai.¹⁷

Pada penelitian ini, mayoritas penderita ESRD mengalami anemia defisiensi absolut di mana nilai Hb sulit untuk ditingkatkan karena jumlah zat besi yang sangat kurang di dalam tubuh. Hasil penelitian ini menunjukkan hal yang sama di mana lebih dari 50% (63,1%) pasien ESRD mengalami anemia defisiensi absolut yang ditandai dengan nilai ST <20% dan nilai FS <200 ng/ml. Nilai ST dan FS yang rendah merupakan indikator kuat adanya defisiensi zat besi. Berdasarkan penelitian Yuniarti¹⁸ dengan jumlah sampel 741,744, kebanyakan pasien CKD menderita anemia defisiensi absolut (30%), sedangkan penderita anemia defisiensi fungsional (19%). Pemantauan selalu dilakukan terkait nilai Hb, ferritin serum dan nilai saturasi transferin pasien ESRD yang melakukan hemodialisis di RSUD Dr. Pirngadi Medan. Pasien dengan defisiensi besi absolut ditandai dengan penurunan signifikan pada nilai saturasi transferin dan kadar ferritin serum di bawah rentang normal sehingga diberikan terapi suplemen besi berupa iron dextrose atau iron sucrosa sebelum diberikan terapi

EPO dengan dosis 100 mg sebanyak 2 kali dalam seminggu dan dipantau kembali nilai Hb, ferritin serum dan nilai saturasi transferin setelah satu minggu pemberian.⁷ Iron dextrose dan iron sucrose merupakan langkah pertama dalam mengatasi anemia defisiensi absolut, setelah kadar besi dalam tubuh cukup maka terapi EPO dapat dimulai. Dosis EPO akan dimulai dari dosis rendah dan secara bertahap ditingkatkan hingga mencapai target kadar hemoglobin. Meskipun anemia defisiensi fungsional bukan disebabkan oleh kekurangan zat besi secara langsung, suplemen zat besi terkadang tetap diberikan. Namun, pemberian suplemen zat besi harus dilakukan dengan hati-hati dan di bawah pengawasan dokter, sedangkan anemia besi cukup meskipun kadar besi di dalam tubuh sudah cukup tetapi terapi tambahan seperti EPO dapat tetap diberikan pada pasien ESRD. Eritropoietin diproduksi secara primer di ginjal dan disekresikan ke dalam sistem peredaran darah yang dapat merangsang sel progenitor eritroid di sumsum tulang untuk memproduksi sel darah merah.¹⁹ Pada penderita CKD stadium 5 umumnya mengalami anemia akibat penurunan hormon eritropoietin oleh karena itu diberikan terapi eritropoietin guna meningkatkan kadar Hb dengan mekanisme kerja eritropoietin dengan menstimulasi proses eritropoiesis sehingga jumlah sel progenitor meningkat. Hal ini menyebabkan reseptor eritropoietin terangsang untuk berproliferasi, beriferensiasi dalam menghasilkan hemoglobin.⁶

Target Hb pengobatan anemia pada penderita CKD adalah 10-12 g/dl dengan kekuatan EPO yang diberikan 2000–5000 IU/minggu tergantung berat badan dan dipantau peningkatan Hb setiap bulan (4 minggu) sebesar 0,5–1,5 g/dL hingga mencapai target.²⁰ Bila nilai Hb sudah mencapai target maka dosis EPO dapat diturunkan sebesar 25% secara bertahap.²¹

Penelitian ini memiliki keterbatasan karena hanya dilakukan pada pasien ESRD yang ada di RSUD Dr. Pirngadi Medan sehingga perlu dilakukan penelitian dalam wilayah yang lebih luas agar kesimpulan yang diperoleh dapat menyeluruh. Perlu juga untuk dilakukan penelitian prospektif di masa depan yang mencakup wilayah yang lebih luas serta mengukur faktor-faktor tambahan seperti pengaruh diet atau terapi lain. Pemberian terapi EPO pada pasien ESRD harus sesuai dengan tatalaksana pemberian EPO agar peningkatan Hb dapat terjadi dan sesuai target yang ingin dicapai. Edukasi pada tenaga kesehatan masih harus terus dilakukan agar pemberian terapi EPO tidak menjadi sia-sia.

Simpulan

Jenis anemia yang paling banyak diderita pasien ESRD yang menjalani hemodialisis di RSUD Dr. Pirngadi Medan merupakan anemia defisiensi absolut dengan nilai saturasi transferrin $16,07 \pm 10,55$ % dan ferritin serum $89,51 \pm 54,56$ ng/ml disusul dengan anemia defisiensi fungsional (nilai saturasi transferrin $13,26 \pm 3,30$ % dan ferritin serum $390,76 \pm 134,72$ ng/ml) dan anemia besi cukup (saturasi transferrin $30,65 \pm 13,12$ dan ferritin serum $394,33 \pm 145,07$ ng/ml). Pasien ESRD seringkali memiliki efisiensi eritropoiesis yang rendah, sehingga tubuh tetap membutuhkan pasokan besi yang adekuat untuk pembentukan sel darah merah. Nilai hemoglobin lebih dari 10 hanya dicapai pada anemia defisiensi besi cukup dengan nilai $10,03 \pm 0,77$ g/dL. Nilai saturasi transferrin dan ferritin serum perlu diperhatikan sebelum pemberian terapi EPO agar peningkatan hemoglobin dapat tercapai.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada direktur dan kepala Instalasi farmasi RSUD Dr. Pirngadi Medan karena memberikan izin sebagai tempat dilaksanakannya penelitian ini.

Pendanaan

Penelitian ini tidak didanai oleh sumber hibah manapun.

Konflik Kepentingan

Tidak ada konflik kepentingan di antara penulis dan pihak lainnya.

Daftar Pustaka

1. Gubina N, Kupnovytska I, Mishchuk V, Hladka N. The role of resistin and its relation to other pathogenetic factors of the chronic kidney disease development. *Pharmacia*. 2021;68(3):693–698.
2. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl* (2011). 2022;12(1):7–11.
3. Ma HY, Chen S, Du Y. Estrogen and estrogen receptors in kidney diseases. *Ren Fail*. 2021;43(1): 619–642.
4. Pasupulati AK, Kilari S, Sahay M. Editorial: Endocrine abnormalities and renal complications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1–4.
5. Gusev E, Solomatina L, Zhuravleva Y, Sarapultsev A. The pathogenesis of end-stage renal disease from the standpoint of the theory of general pathological processes of inflammation. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):11453
6. Zhang Y, Wang L, Dey S, Alnaeeli M, Suresh S, Rogers H, et al. Erythropoietin action in stress response, tissue maintenance and metabolism. *Int J Mol Sci*. 2014;15(6):10296–10333.

7. Yamamoto H, Nishi S, Tomo T, et al. 2015 Japanese Society for Dialysis Therapy: Guidelines for Renal Anemia in Chronic Kidney Disease. *Ren Replace Ther* 2017;3(36):1–46.
8. Kementerian Kesehatan RI. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/1634/2023 Tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Ginjal Kronik. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2023.
9. Mikhail A, Brown C, Williams JA, Mathrani V, Shrivastava R, Evans J, et al. Renal association clinical practice guideline on Anaemia of Chronic Kidney Disease. *BMC Nephrol* 2017;18(1):345.
10. Gaweda AE. Markers of iron status in chronic kidney disease. *Hemodialysis International*. 2017;21(1):S21–S27.
11. Awan AA, Walther CP, Richardson PA, Shah M, Winkelmayer WC, Navaneethan SD. Prevalence, correlates and outcomes of absolute and functional iron deficiency anemia in nondialysis-dependent chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2021;36(1):129–136.
12. Kao HY, Chang CC, Chang CF, Chen YC, Cheewakriangkrai C, Tu YL. Associations between Sex and Risk Factors for Predicting Chronic Kidney Disease. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(3):1219.
13. Halbesma N, Brantsma AH, Bakker SJL, Jansen DF, Stolk RP, Zeeuw DD, et al. Gender differences in predictors of the decline of renal function in the general population. *Kidney Int*. 2008;74(4): 505–12.
14. García GG, Iyengar A, Kaze F, Kierans C, Padilla-Altamira C, Luyckx VA. Sex and gender differences in chronic kidney disease and access to care around the globe. *Semin Nephrol*. 2022;42(2):101–113.
15. Iseki K. Gender differences in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2008;74(4): 415–7.
16. Ogun AS, Adeyinka A. Biochemistry, Transferrin. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [updated 2022 Nov 16]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532928/>
17. Thomas DW, Hinchliffe RF, Briggs C, Macdougall IC, Littlewood T, Cavill I. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. *Br J Haematol* 2013;161(5):639–648.
18. Yuniarti W. Anemia In Chronic Kidney Disease Patients. *Journal Health & Science : Gorontalo Journal Health and Science Community* 2021;5(2):341–347.
19. Bunn HF. Erythropoietin. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3(3): a011619.
20. Portolés J, Martín L, Broseta JJ, Cases A. Anemia in Chronic Kidney Disease: From Pathophysiology and Current Treatments, to Future Agents. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:642296.
21. Uriol-Rivera MG, Obrador-Mulet A, Jimenez-Mendoza S, Corral-Baez A, Perianez-Parraga L, Garcia-Alvarez A, et al. Monthly Continuous Erythropoietin Receptor Activator Versus Weekly Epoetin-Beta, Similar Hemoglobinization but Different Anisocytosis Degree in Hemodialysis Patients: A Randomized Controlled Trial. *J Hematol* 2021;10(6):255–265.