

PERHIMPUNAN NEFROLOGI INDONESIA

**KONSENSUS MANAJEMEN ANEMIA
PADA PENYAKIT GINJAL KRONIK**

PERHIMPUNAN NEFROLOGI INDONESIA (PERNEFRI) 2011

KONSENSUS

Manajemen Anemia pada Penyakit Ginjal Kronik

Diterbitkan oleh:

PERNEFRI (Perhimpunan Nefrologi Indonesia) Jakarta - Indonesia

Edisi II Cetakan I 2011

Hak Cipta pada :

PERNEFRI (Perhimpunan Nefrologi Indonesia)

Sekretariat PB. PERNEFRI

Gedung Yarnati Lt. 1, Ruang103

Jl. Proklamasi No. 44, Jakarta Pusat 10320

PO.BOX 1169-JKT 13011

Website: www.pernefri-inasn.org

Email: pernefri@cbn.net.id

Hak Cipta dilindungi Undang-Undang

Dilarang memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini tanpa ijin tertulis dari PERNEFRI

Buku ini dicetak atas bantuan:

Educational Grant

PT. Janssen Indonesia dan PT. Roche Indonesia

ISBN : 978-979-8303-10-4

Sambutan Ketua PB PERNEFRI

Sebagai organisasi profesi yang mempunyai misi menanggulangi penyakit ginjal, menurunkan morbiditas dan mortalitas serta meningkatkan kualitas hidup pasien, Perhimpunan Nefrologi Indonesia (PERNEFRI) dalam salah satu programnya adalah menerbitkan panduan berbagai keadaan yang berkaitan dengan pengelolaan penyakit di bidang nefrologi. Anemia pada penyakit ginjal kronik (anemia renal) merupakan salah satu penyakit yang penting untuk dibahas karena merupakan faktor risiko morbiditas dan mortalitas kardiovaskular yang tinggi. Disamping itu anemia renal mempunyai kekhususan ditinjau dari patogenesis dan penatalaksanaannya.

Dari pengalaman di negara maju, pemakaian *Erythropoiesis Stimulating Agent* (ESA) cenderung berlebihan apabila tidak diawasi atau dikontrol dengan ketat, sehingga mengakibatkan biaya yang tinggi dan menimbulkan komplikasi yang dapat berakibat tidak baik bagi pasien. Banyak faktor yang harus diperhatikan dalam pengelolaan anemia pada penyakit ginjal kronik. Target hemoglobin pada terapi ESA tidak dimaksudkan untuk mencapai normal, bukti penelitian terakhir menunjukkan bahwa angka kematian kardiovaskular meningkat bila koreksi Hb >13 g/dl.

Oleh karena itu PERNEFRI membuat panduan yang dapat dipakai sebagai acuan pada pemberian ESA, baik pada pasien dialisis maupun non-dialisis. Buku ini merupakan buku kedua yang merupakan revisi dari buku panduan pertama dengan menambahkan bukti yang terbaru mengenai penggunaan ESA, termasuk juga menambahkan obat ESA yang terbaru.

PB. PERNEFRI mengucapkan terima kasih kepada semua anggota tim penyusun konsensus anemia yang telah berusaha keras dan menyediakan waktu yang khusus sehingga dapat berhasil menyelesaikan buku ini pada waktunya.

Ketua PB. PERNEFRI

Prof. DR. Dr. Suhardjono, Sp.PD-KGH, KGer

Kata Pengantar

Puji syukur kami panjatkan kehadapan Tuhan Yang Maha Esa atas rahmat dan perkenan-Nya buku ini dapat selesai pada waktunya.

Konsensus manajemen anemia pada penyakit ginjal kronik (anemia renal) pertama kali diterbitkan oleh PERNEFRI pada tahun 2001. Sejak masa tersebut sampai sekarang telah banyak kemajuan ilmu pengetahuan dan bukti ilmiah baru yang ditemukan sehingga dapat menjadi acuan penyusunan manajemen anemia renal menjadi lebih baik. Oleh karena itu PERNEFRI merasakan perlu untuk merevisi kembali konsensus manajemen anemia renal dan menyesuaikan dengan situasi dan kondisi di Indonesia.

Data *evidence based* Indonesia masih sangat terbatas. Buku ini disusun atas kesepakatan para konsultan ginjal hipertensi yang terhimpun dalam Tim Penyusun Konsensus Manajemen Anemia yang dibentuk oleh PERNEFRI. Landasan yang dipakai dalam penyusunan buku ini adalah kajian *evidence based* dari berbagai hasil penelitian di pusat nefrologi dunia, *Kidney Disease Outcome Quality Initiative* (K/DOQI), dan pengalaman klinis para senior yang berkecimpung dibidang nefrologi.

Dibandingkan dengan buku sebelumnya ada beberapa revisi pada buku ini antara lain perubahan target hemoglobin, target feritin serum pada pasien yang menjalani hemodialisis, panduan terapi besi yang lebih rinci, obat *Erythropoiesis Stimulating Agent* (ESA) baru dan informasi mengenai peningkatan mortalitas pada kadar hemoglobin yang lebih tinggi.

Konsensus ini hanya merupakan pedoman/tuntunan bagi para sejawat dalam memberikan pelayanan pada pasien penyakit ginjal kronik, bukan merupakan standar baku yang harus dilaksanakan. Kami berharap buku ini dapat bermanfaat bagi para sejawat, khususnya yang berkecimpung di bidang nefrologi.

Ucapan terima kasih dan penghargaan yang tinggi kami sampaikan kepada para sejawat tim penyusun konsensus anemia yang telah meluangkan waktu menghadiri beberapa kali pertemuan dan bekerja dengan tekun dalam menyelesaikan konsensus ini. Kami juga

mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu penyelesaian konsensus ini. Kami menyadari bahwa konsensus ini belum sempurna, oleh karena itu kami mengharapkan masukan dan saran para sejawat untuk perbaikan dimasa mendatang.

Tim Penyusun Konsensus Manajemen Anemia
pada Penyakit Ginjal Kronik PERNEFRI

Ketua:

Dr. Aida Lydia, SpPD-KGH

Tim Penyusun

Berdasarkan Surat Keputusan Pengurus Besar Perhimpunan Nefrologi Indonesia No. 001 / PB PERNEFRI / I / 2011

Penasehat : Prof. DR. Dr. Suhardjono, Sp.PD-KGH, KGer
Prof. Dr. Harun Rasyid Lubis, Sp.PD-KGH

Ketua : Dr. Aida Lydia, Sp.PD-KGH

Sekretaris : Dr. Widodo, Sp.PD

Anggota : Prof. DR. Dr. Syakib Bakri, Sp.PD-KGH
Prof. DR. Dr. I Gde Raka Widianana, Sp.PD-KGH
Dr. Salli Roseffi Nasution, Sp.PD-KGH
Dr. Ian Effendi N., Sp.PD-KGH
Dr. Abdul Hadi Martakusumah, Sp.PD-KGH
Dr. Bambang Djarwoto, Sp.PD-KGH
Dr. Chandra Irwanadi Mohani, Sp.PD-KGH
Dr. Syaiful Azmi, Sp.PD-KGH
Dr. Maimun Syukri, Sp.PD-KGH
Dr. Dwi Lestari Partiningrum, Sp.PD-KGH
Dr. Haerani Rasyid, Sp.PD-KGH, MKes.
Dr. Stella Palar, Sp.PD
Dr. Pringgodigdo Nugroho, Sp.PD
Dr. Ni Made Hustrini, Sp.PD

DAFTAR ISI

Sambutan Ketua PB PERNEFRI	i
Kata Pengantar	ii
Tim Penyusun	iv
Daftar Isi	v
Daftar Lampiran.....	vii
Daftar Tabel	viii
Daftar Singkatan.....	ix
Pendahuluan	x
Panduan 1 Penyakit ginjal kronik dan anemia: definisi dan klasifikasi	1
Panduan 2 Pengkajian anemia renal	5
Panduan 3 Pengkajian status besi dan terapi besi	9
Panduan 4 Target hemoglobin pada terapi ESA	17
Panduan 5 Indikasi dan kontraindikasi terapi ESA	21
Panduan 6 Terapi ESA	25

Panduan 7	Respon tidak adekuat terhadap ESA	29
Panduan 8	Efek samping terapi ESA.....	33
Panduan 9	Transfusi darah.....	37
Panduan 10	Terapi penunjang untuk meningkatkan optimalisasi terapi ESA	41
Daftar Pustaka.....		49

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Algoritme Terapi Besi	47
Lampiran 2. Algoritme Terapi ESA.....	49

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Klasifikasi Penyakit Ginjal Kronik	3
Tabel 2. Defisiensi Besi pada Anemia Renal	11
Tabel 3. Terapi Besi IV pada Saturasi Transferin 20-50%	13
Tabel 4. Terapi Besi IV pada Saturasi Transferin <20%	14

DAFTAR SINGKATAN

ACE-I	<i>Angiotensin Converting Enzyme-Inhibitor</i>
ARB	<i>Angiotensin Receptor Blocker</i>
C.E.R.A	<i>Continuous Erythropoiesis Receptor Activator</i>
CRP	<i>C-Reactive Protein</i>
DKD	<i>Diabetic Kidney Disease</i>
ESA	<i>Erythropoiesis Stimulating Agent</i>
FS	<i>Feritin Serum</i>
GFR	<i>Glomerular Filtration Rate</i>
Hb	<i>Hemoglobin</i>
HD	<i>Hemodialysis</i>
Ht	<i>Hematokrit</i>
IM	<i>Intramuskular</i>
IU	<i>International Unit</i>
IV	<i>Intravena</i>
K/DOQI	<i>Kidney Disease Outcome Quality Initiative</i>
LFG	<i>Laju Filtrasi Glomerulus</i>
MCH	<i>Mean Corpuscular Hemoglobin</i>
MCHC	<i>Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration</i>
MCV	<i>Mean Corpuscular Volume</i>
MEP	<i>Malnutrisi Energi Protein</i>
MHC	<i>Major Histocompatibility Complex</i>
PGK	<i>Penyakit Ginjal Kronik</i>
PGK-HD	<i>Penyakit Ginjal Kronik yang menjalani hemodialisis</i>
PGK-nonD	<i>Penyakit Ginjal Kronik yang tidak menjalani dialisis</i>
PGK-PD	<i>Penyakit Ginjal Kronik yang menjalani peritoneal dialisis</i>
PRC	<i>Packed Red Cell</i>
PRCA	<i>Pure Red Cell Aplasia</i>
RBC	<i>Red Blood Cell</i>
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
SC	<i>Subcutan</i>
SI	<i>Serum Iron</i>

ST	Saturasi Transferin
TIBC	<i>Total Iron Binding Capacity</i>
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
TRALI	<i>Transfusion Related Acute Lung Injury</i>
USRDS	<i>United States Renal Data System</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

Pendahuluan

Anemia pada penyakit ginjal kronik (PGK) terutama disebabkan oleh penurunan relatif produksi eritropoietin yang tidak sesuai dengan derajat anemianya. Faktor lain yang berkontribusi terhadap anemia pada PGK antara lain defisiensi besi, pemendekan umur eritrosit, hiperparatiroid sekunder, infeksi – inflamasi. Di Amerika, menurut data USRDS 2010 angka kejadian anemia pada PGK stadium 1-4 adalah sebesar 51,8 %, dan kadar hemoglobin rata-rata pada PGK tahap akhir 9,9 g/dL. Di Indonesia belum ada data epidemiologi anemia pada PGK yang bersifat nasional. Di RS Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta, pada tahun 2010 anemia ditemukan pada 100% pasien baru saat pertama kali menjalani hemodialisis dengan Hb rata-rata 7,7 g/dl.

Anemia menyebabkan peningkatan angka morbiditas, mortalitas, serta angka perawatan di rumah sakit. Selain itu, anemia juga menurunkan kualitas hidup, menurunkan kapasitas hemodinamik sistemik dan fungsi jantung, meningkatkan kejadian pembesaran ventrikel kiri jantung serta menurunkan kemampuan kognitif dan seksual. Beberapa penelitian membuktikan hubungan erat antara anemia dan progresifitas penurunan fungsi ginjal.

Data penelitian epidemiologi mengenai PGK pada empat senter di Indonesia menunjukkan peningkatan jumlah pasien PGK di Indonesia, yang berarti juga meningkatnya angka kejadian anemia. Selain itu bertambahnya pusat pelayanan untuk pasien-pasien PGK termasuk unit hemodialisis, serta pertambahan jumlah konsultan ginjal hipertensi dan dokter-dokter yang telah dilatih untuk bekerja di unit hemodialisis memberikan konsekuensi akan makin banyaknya pasien-pasien PGK yang mendapat perawatan, termasuk pengobatan anemia. Di sisi lain, makin tersedianya berbagai macam modalitas terapi anemia dan defisiensi besi, serta makin banyaknya pihak asuransi yang menanggung biaya pengobatan anemia dapat meningkatkan kemungkinan penyalahgunaan terapi ini.

Berdasarkan hal tersebut diatas, maka diperlukan suatu konsensus yang dapat berfungsi sebagai panduan bagi dokter dalam penanganan anemia. Tujuan dari konsensus ini adalah untuk membantu para dokter dalam tatalaksana anemia pada PGK, mulai dari deteksi anemia pada pasien PGK, evaluasi penyebab anemia, terapi besi dan ESA, transfusi darah serta nutrisi penunjang. Tim penyusun juga melampirkan algoritme tatalaksana terapi untuk memudahkan pembaca memahami alur terapi.

Tujuan penatalaksanaan anemia yang efektif adalah untuk:

- Mengurangi kebutuhan transfusi darah
- Menghilangkan gejala yang ditimbulkan anemia
- Mencegah komplikasi kardiovaskular
- Menurunkan angka morbiditas dan mortalitas akibat anemia
- Meningkatkan kualitas hidup

Seyogyanya suatu panduan disusun berdasarkan *evidence based medicine*. Karena Indonesia belum mempunyai data yang memadai, maka panduan ini terutama mengacu pada panduan anemia menurut K/DOQI, bukti-bukti klinis berbagai penelitian di senter nefrologi di dunia, dan pengalaman klinis para senior konsultan ginjal hipertensi di Indonesia yang kemudian disepakati dan dirangkum di dalam buku panduan ini.

Kami berharap agar konsensus ini dapat membantu para dokter dalam penatalaksanaan anemia renal yang rasional dan berdasar bukti medis serta mempertimbangkan *cost-effectiveness*.

Panduan 1

Penyakit Ginjal Kronik dan Anemia: Definisi dan Klasifikasi

1.1 Definisi dan klasifikasi penyakit ginjal kronik

Penyakit Ginjal Kronik adalah setiap kerusakan ginjal (kidney damage) atau penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG/ GFR/*Glomerular Filtration Rate*) $<60 \text{ ml/menit/1,73m}^2$ untuk jangka waktu ≥ 3 bulan. Kerusakan ginjal adalah setiap kelainan patologis, atau petanda kerusakan ginjal, termasuk kelainan dalam darah, urin atau studi pencitraan.

Tabel 1. Klasifikasi Penyakit Ginjal Kronik

Stadium	Deskripsi	LFG (ml/mnt/1,73 m ²)
1	Kerusakan ginjal dengan LFG normal atau meningkat	≥ 90
2	Kerusakan ginjal dengan penurunan LFG ringan	60-89
3	Penurunan LFG sedang	30-59
4	Penurunan LFG berat	15-29
5	Gagal ginjal	<15 (atau dialisis)

1.2 Definisi anemia dan anemia renal

- 1.2.1 Disebut anemia jika kadar hemoglobin (Hb) $<14 \text{ g/dl}$ (laki-laki) atau $<12 \text{ g/dl}$ (perempuan).
- 1.2.2 Anemia renal adalah anemia pada PGK yang terutama disebabkan penurunan kapasitas produksi eritropoietin. Beberapa faktor lain yang berkontribusi untuk terjadinya anemia renal termasuk defisiensi besi, umur eritrosit yang memendek, hiperparatiroid sekunder, dan infeksi-inflamasi (lihat Panduan 2.1.2).

1.3 Definisi anemia defisiensi besi pada penyakit ginjal kronik

- 1.3.1 Anemia defisiensi besi absolut: bila saturasi transferin (ST) <20% dan feritin serum (FS) <100 ng/ml (PGK-nonD, PGK-PD) dan <200 ng/ml (PGK-HD).
- 1.3.2 Anemia defisiensi besi fungsional: bila ST <20% dan FS ≥100 ng/ml (PGK-nonD, PGK-PD) dan ≥200 ng/ml (PGK-HD).

Penjelasan:

- Batasan anemia pada konsensus ini mengacu pada kriteria WHO karena penelitian mengenai *cut-off point* Hb pada anemia defisiensi besi pada populasi Indonesia menunjukkan hasil yang tidak berbeda dengan kriteria anemia dari WHO.
- Pada konsensus ini yang dimaksud dengan PGK-nonD adalah pasien PGK yang tidak menjalani dialisis, PGK-PD adalah pasien PGK yang menjalani peritoneal dialisis. Sedangkan PGK-HD adalah pasien PGK yang sudah menjalani hemodialisis.
- Saturasi transferin menggambarkan ketersediaan besi di sirkulasi untuk keperluan eritropoiesis. Feritin serum menggambarkan cadangan besi tubuh.
- Definisi anemia defisiensi besi pada pasien PGK berbeda dengan populasi non-PGK, oleh karena pasien PGK yang mendapat terapi ESA membutuhkan kadar besi yang lebih tinggi. Pasien PGK-HD mengalami kehilangan darah lebih banyak akibat proses hemodialisis, oleh karena itu *cut-off* feritin serum yang dipakai lebih tinggi dibandingkan pada PGK-nonD dan PGK-PD.

Panduan 2

Pengkajian Anemia Renal

2.1 Penyebab anemia renal

- 2.1.1 Pemeriksaan laboratorium awal ditujukan untuk mengidentifikasi penyebab lain dari anemia renal karena selain defisiensi eritropoietin sebagai penyebab utama, banyak faktor lain yang berkontribusi pada anemia renal.
- 2.1.2 Faktor lain yang berkontribusi pada anemia renal adalah:
 - a. Defisiensi besi
(asupan yang kurang, flebotomi berulang untuk pemeriksaan laboratorium, retensi darah pada dialiser atau *tubing*, perdarahan saluran cerna)
 - b. Umur eritrosit yang memendek
 - c. Hiperparatiroid berat
 - d. Inflamasi dan infeksi
 - e. Toksisitas aluminium
 - f. Defisiensi asam folat
 - g. Hipotiroid
 - h. Hemoglobinopati

2.2 Evaluasi anemia renal

- 2.2.1 Skrining Hb pada pasien PGK dilakukan minimal satu kali setahun.
- 2.2.2 Jika didapatkan anemia dilanjutkan dengan:
 - A. Pemeriksaan darah lengkap:
 - Hb, hematokrit (Ht)
 - Indeks eritrosit (MCH, MCV, MCHC)
 - Leukosit dan hitung jenis
 - Hitung trombosit
 - B. Apusan darah tepi
 - C. Hitung retikulosit
 - D. Uji darah samar feses

E. Evaluasi status besi :

- Besi serum (*serum iron*/SI)
- Kapasitas ikat besi total (*Total iron binding capacity*/TIBC)
- ST (saturasi transferin)
- FS (feritin serum)

2.2.3 Evaluasi penyebab anemia lainnya dilakukan bila ada kecurigaan klinis.

Penjelasan:

- Anemia umumnya mulai terjadi pada PGK stadium 3 dan hampir selalu ditemukan pada PGK stadium 5.
- Pemeriksaan kadar Hb lebih dianjurkan daripada Ht, oleh karena variabilitas pemeriksaan Hb antar laboratorium lebih kecil, dan kadar Hb tidak dipengaruhi oleh waktu penyimpanan darah ataupun kadar glukosa serum.
- Pada pasien PGK-HD, waktu yang dianjurkan untuk pemeriksaan Hb adalah sebelum tindakan hemodialisis dilakukan (pre-HD).
- Pada pasien PGK yang belum mengalami anemia, skrining anemia dianjurkan minimal satu kali setahun. Pada keadaan tertentu skrining dilakukan lebih sering, seperti pada pasien dengan berbagai komorbiditas misalnya diabetes, kelainan jantung, atau riwayat penurunan Hb sebelumnya.
- Pada umumnya anemia renal merupakan anemia normositik normokromik.
- Karakteristik anemia renal adalah hipoproliferatif, dimana aktivitas eritropoiesis rendah karena stimulasi eritropoietin kurang. Hitung retikulosit absolut merupakan petanda semikuantitatif terhadap aktivitas eritropoiesis.
- Perdarahan tersembunyi dari saluran cerna (*occult blood*) sering terjadi pada pasien PGK, prevalensi berkisar antara 6-20%.
- Jika pada evaluasi diduga ada kelainan hematologi lain seperti hemoglobinopati atau anemia hemolitik autoimun, maka diperlukan pemeriksaan lanjutan atau konsultasi kepada konsultan hematologi onkologi medik.

Panduan 3

Pengkajian Status Besi dan Terapi Besi

3.1 Pengkajian status besi.

3.1.1 Sebelum terapi ESA harus dilakukan pemeriksaan status besi terlebih dahulu.

Agar respon eritropoiesis optimal, maka status besi harus cukup.

3.1.2 Status besi yang diperiksa meliputi SI, TIBC, ST dan FS.

$$ST = \frac{SI}{TIBC} \times 100\%$$

Tabel 2. Defisiensi Besi pada Anemia Renal

Anemia renal	PGK-nonD/ PGK-PD		PGK-HD	
	ST (%)	FS (ng/ml)	ST (%)	FS (ng/ml)
Besi cukup	≥20	≥100	≥20	≥200
Defisiensi besi fungsional	<20	≥100	<20	≥200
Defisiensi besi absolut	<20	<100	<20	<200

3.2 Terapi anemia defisiensi besi

3.2.1 Indikasi terapi besi:

- a. Anemia defisiensi besi absolut
- b. Anemia defisiensi besi fungsional
- c. Tahap pemeliharaan status besi

3.2.2 Kontraindikasi terapi besi:

- a. Hipersensitifitas terhadap besi
- b. Gangguan fungsi hati berat
- c. Kandungan besi tubuh berlebihan (*iron overload*)

3.2.3 Sediaan besi:

- a. Parenteral: *Iron sucrose, Iron dextran*
- b. Oral: *ferrous gluconate, ferrous sulphate, ferrous fumarate, iron polysaccharide*

3.2.4 Terapi besi oral

Terapi besi oral diindikasikan pada pasien PGK-nonD dan PGK-PD dengan anemia defisiensi besi. Jika setelah tiga bulan ST tidak dapat dipertahankan $\geq 20\%$ dan/atau FS ≥ 100 ng/ml, maka dianjurkan untuk pemberian terapi besi parenteral.

3.2.5 Terapi besi parenteral

Terapi besi parenteral terutama diindikasikan pada pasien PGK-HD.

a. Terapi besi fase koreksi

- Tujuan: untuk koreksi anemia defisiensi besi absolut, sampai status besi cukup yaitu ST $\geq 20\%$ dan FS mencapai ≥ 100 ng/ml (PGK-nonD & PGK-PD), ≥ 200 ng/ml (PGK-HD).

- Dosis uji coba (*test dose*):

Dilakukan sebelum mulai terapi besi intravena pertama kali untuk mengetahui adanya hipersensitivitas terhadap besi.

Cara :

- *Iron sucrose* atau *iron dextran* 25 mg dilarutkan dalam 25 ml NaCl 0.9% drip IV selama 15 menit, amati tanda-tanda hipersensitivitas.

- Dosis terapi besi fase koreksi: 100 mg 2x per minggu, saat HD, dengan perkiraan keperluan dosis total 1000 mg (10x pemberian).

- Pemberian terapi besi intravena:
 - *Iron sucrose* atau *iron dextran*: bila dapat ditoleransi 100 mg diencerkan dengan 100 ml NaCl 0.9%, drip IV 15-30 menit. Cara lain dapat disuntikkan IV atau melalui *venous blood line* tanpa diencerkan secara pelan-pelan, paling cepat dalam waktu 15 menit.
 - Evaluasi status besi dilakukan 1 minggu pasca terapi besi fase koreksi (lihat lampiran 1 tentang Algoritme Terapi Besi).
- b. Terapi besi fase pemeliharaan
- Tujuan: menjaga kecukupan kebutuhan besi untuk eritropoiesis selama pemberian terapi ESA.
 - Target terapi:
 - ST : 20-50%
 - FS :
 - 100-500 ng/ml (PGK-nonD dan PGK-PD)
 - 200-500 ng/ml (PGK-HD)
 - Status besi diperiksa setiap 1-3 bulan.
 - Dosis terapi besi disesuaikan dengan kadar ST dan FS.
 - ST >50%, tunda terapi besi, terapi ESA tetap dilanjutkan
 - ST 20-50% lihat Tabel 3 dan ST <20% lihat Tabel 4.

Tabel. 3 Terapi Besi IV pada Saturasi Transferin 20-50%

Feritin (ng/ml)	<i>Iron Sucrose</i> atau <i>Iron Dextran</i>			Terapi ESA
	Dosis	Interval	Lama evaluasi	
<200	100 mg	tiap 2 minggu	3 bulan	lanjutkan
200-300	100 mg	tiap 4 minggu	3 bulan	lanjutkan
301-500	100 mg	tiap 6 minggu	3 bulan	lanjutkan
>500	tunda			

Tabel 4. Terapi Besi IV pada Saturasi Transferin <20%

Feritin (ng/ml)	<i>Iron Sucrose atau Iron Dextran</i>			Terapi ESA
	Dosis	Interval	Lama evaluasi	
<200	100 mg	tiap HD	1-2 bulan	tunda
200-300	100 mg	tiap 1 minggu	3 bulan	lanjutkan
301-500	100 mg	tiap 2 minggu	3 bulan	lanjutkan
501-800	tunda	lihat keterangan	1 bulan	lanjutkan
>800	tunda	lihat keterangan		

Keterangan:

- Bila ST <20% dan FS 501-800 ng/ml lanjutkan terapi ESA dan tunda terapi besi, observasi dalam satu bulan. Bila Hb tidak naik, dapat diberikan iron sucrose atau iron dextran 100 mg satu kali dalam 4 minggu, observasi 3 bulan .
- Bila ST <20% dan FS >800 ng/ml terapi besi ditunda. Dicari penyebab kemungkinan adanya keadaan infeksi-inflamasi.

3.3 Efek samping terapi besi

Efek samping yang terpenting yang harus diwaspadai pada pemberian terapi besi intravena adalah reaksi hipersensitivitas.

Penjelasan:

- Sampai saat ini ST masih dipakai sebagai pedoman dalam pemberian terapi besi.
- Pemeriksaan lain untuk menentukan kecukupan besi dalam sirkulasi dengan pemeriksaan kadar Hb di dalam retikulosit, nilai <29 pg merupakan petanda defisiensi besi.
- Pemeriksaan kadar FS dianjurkan karena dapat menggambarkan cadangan besi dan sebagai panduan dalam terapi besi.
- Apabila pemeriksaan FS tidak memungkinkan maka evaluasi status besi cukup dengan ST, tetapi sebaiknya diperiksa setiap bulan.
- Absorpsi besi dipengaruhi oleh makanan dan antasida, karena itu besi oral diberikan diantara dua waktu makan (*between meals*). Dosis minimal 200 mg besi elemental/hari, dalam dosis terbagi 2-3x/hari.

Sediaan :

- *Generic ferrous sulphate* (325 mg), besi elemental : 65 mg
- *Iron polysaccharide*, besi elemental: 50-300 mg tergantung

sediaannya.

- *Ferrous gluconate* (325 mg), besi elemental: 35 mg
- *Ferrous fumarate* (325 mg), besi elemental: 108 mg
- Kontraindikasi terapi besi :
 - Gangguan fungsi hati berat : Sirosis hati *child C*, hepatitis akut.
 - *Iron overload* : ST >50%.
- Feritin serum 300-800 ng/ml sering dijumpai pada PGK-HD, tidak ada bukti bahwa pemberian besi pada level tersebut mengakibatkan efek negatif.
- Feritin serum merupakan protein fase akut yang meningkat pada keadaan infeksi-inflamasi. Hal ini terjadi karena hambatan pelepasan besi dari cadangan (*cell's storage*) ke sirkulasi (*inflammatory iron block*).
- Keputusan untuk memberikan terapi besi pada kadar feritin yang tinggi mempertimbangkan kadar Hb dan respon terapi ESA. Bila respon terhadap terapi ESA tidak memadai dan tidak ada penyebab hiporesponsif yang lain dapat dicoba pemberian terapi besi.
- Tidak ada bukti klinis yang konsisten menunjukkan manfaat injeksi vitamin C pada pasien dengan kadar feritin serum yang tinggi.
- Injeksi vitamin C pada PGK berpotensi memberikan efek samping oksalosis yang dapat menginduksi aterosklerosis dan super saturasi kalsium oksalat. Disamping itu pada dosis tinggi vitamin C bersifat pro-oksidan.
- Preparat besi (*iron sucrose* dan *iron dextran*) hendaknya disimpan pada suhu 4 – 25°C, tidak boleh disimpan di dalam *freezer* karena dapat mengganggu efektifitas.

Panduan 4

Target Hemoglobin pada Terapi ESA

4.1 Target hemoglobin

- 4.1.1 Terapi ESA dimulai pada kadar Hb <10 g/dl
- 4.1.2 Target Hb pada pasien PGK-HD, PGK-PD dan PGK-nonD yang mendapat terapi ESA adalah 10-12 g/dl.
- 4.1.3 Kadar Hb tidak boleh >13 g/dl.

Penjelasan:

- Koreksi anemia dengan terapi ESA dapat memperlambat progresivitas PGK, menurunkan morbiditas dan mortalitas serta memperbaiki kualitas hidup.
- Waktu yang tepat untuk memulai terapi ESA dan penetapan target Hb ditentukan berdasarkan bukti klinis manfaat koreksi Hb, *cost effectiveness*, dan dampak negatif yang potensial ditimbulkan akibat terapi ESA.
- Pada target Hb >12 g/dl:
 - tidak menghasilkan perbaikan kualitas hidup yang bermakna secara klinis.
 - risiko hipertensi dan trombosis vaskular meningkat.
 - angka kematian total akibat penyakit kardiovaskular lebih tinggi.
- Pemberian ESA pada pasien PGK sebaiknya atas supervisi konsultan ginjal hipertensi.

Panduan 5

Indikasi dan Kontraindikasi Terapi ESA

5.1 Indikasi:

5.1.1 Bila Hb <10 g/dl dan penyebab lain anemia sudah disingkirkan.

5.1.2 Syarat pemberian:

a. Tidak ada anemia defisiensi besi absolut, yaitu:

- ST <20% dan

- FS <100 ng/ml (PGK-nonD & PGK-PD), <200 ng/ml (PGK HD)

Bila didapatkan anemia defisiensi besi absolut, harus dikoreksi terlebih dahulu.

b. Tidak ada infeksi yang berat.

5.2 Kontraindikasi :

Hipersensitivitas terhadap ESA

5.3 Keadaan yang perlu diperhatikan pada terapi ESA:

a. Tekanan darah tinggi

b. Hiperkoagulasi

Penjelasan:

- Pemberian ESA pada keadaan anemia defisiensi besi fungsional (FS normal dan ST <20%) lihat Tabel 4 dan Algoritme terapi ESA.
- Terapi ESA berpotensi meningkatkan tekanan darah, oleh karena itu harus dimonitor baik saat memulai maupun selama terapi ESA.
- Umumnya kenaikan tekanan darah berhubungan dengan peningkatan kadar Hb yang terlalu cepat dan dosis ESA yang tinggi.
- Hati-hati pemberian ESA pada hipertensi berat (180/110 mmHg)

Panduan 6

Terapi ESA

6.1 Terapi ESA fase koreksi:

Tujuan :

Untuk mengoreksi anemia renal sampai target Hb tercapai.

- a. Terapi ESA dianjurkan untuk diberikan secara subkutan.
- b. Dosis ESA dapat dimulai dengan:
 1. Epoetin α dan β : dimulai dengan 2000-5000 IU 2x seminggu atau 80-120 unit/kgBB/minggu SC.
 2. *Continuous Erythropoiesis Receptor Activator* (C.E.R.A.) dapat diberikan 0,6 μ g/kgBB atau 50-75 μ g setiap 2 minggu.
- c. Target respon yang diharapkan: Hb naik sekitar 0,5-1,5 g/dl dalam 4 minggu
- d. Monitor Hb tiap 4 minggu.
- e. Bila target respon tercapai: pertahankan dosis ESA sampai target Hb tercapai (10-12 g/dl).
- f. Bila target respon belum tercapai naikan dosis 25%.
- g. Bila Hb naik >1,5 g/dl dalam 4 minggu atau Hb mencapai 12-13 g/dl turunkan dosis 25%.
- h. Bila Hb >13 g/dl, hentikan pemberian ESA.
(lihat lampiran 2 tentang Algoritme Terapi ESA)
- i. Monitoring status besi :
Selama terapi ESA monitor status besi, berikan suplemen sesuai dengan panduan terapi besi (lihat lampiran 1 tentang Algoritme Terapi Besi).

6.2 Terapi ESA fase pemeliharaan

- 6.2.1 Dilakukan bila target Hb sudah tercapai (Hb 10-12 g/dl).
Dosis epoetin α dan β 2000-5000 IU/minggu; dosis C.E.R.A sama dengan dosis fase koreksi dengan interval pemberian setiap 4 minggu.
Monitor Hb setiap bulan.
Periksa status besi secara berkala sesuai dengan panduan terapi besi (lihat lampiran 1 tentang Algoritme Terapi Besi).

6.2.2 Bila dengan terapi pemeliharaan Hb mencapai >12 g/dl maka dosis ESA diturunkan 25% (lihat lampiran 2 tentang Algoritme Terapi ESA).

Penjelasan:

- Karena berat badan rata-rata pasien PGK di Indonesia 50-60 kg maka dosis 80-150 IU/kgBB/minggu setara dengan 2000-5000 IU/kali HD. Respon kenaikan Hb tergantung dosis yang diberikan (*dose effect response*).
- ESA dapat diberikan secara subkutan maupun intravena, namun pemberian subkutan lebih dianjurkan. Hal ini disebabkan karena pemberian subkutan dapat menghemat kebutuhan ESA sampai 30% karena waktu paruh yang panjang. Pemberian ESA subkutan dapat dilakukan sebelum, saat atau setelah HD selesai.
- Penyesuaian dosis pada fase pemeliharaan dapat berarti penyesuaian dosis ESA atau penyesuaian interval pemberian ESA
- Preparat ESA yang beredar di Indonesia:
 - Epoetin α
 - Epoetin β
 - ESA α biosimilar
 - C.E.R.A.
- Epoetin α dan β merupakan rekombinan eritropoietin manusia (*human recombinant erythropoietin*) yang memiliki waktu paruh singkat.
- Epoetin α biosimilar adalah produk bio-teknologi non-original.
 - Karena proses pembuatan secara bio-teknologi meliputi proses yang kompleks maka tidak persis sama dengan produk asli. Oleh karena itu digunakan istilah biosimilar (Eropa) atau *follow-on biologic* (Amerika Serikat).
 - Masih diperlukan penilaian efektivitas serta keamanan produk ESA biosimilar.
- C.E.R.A, suatu ESA baru yang merupakan *pegylated* epoetin β mempunyai waktu paruh yang lebih panjang (sekitar 130 jam) sehingga dapat diberikan setiap 2 minggu sekali atau sebulan sekali secara subkutan atau intravena.

Panduan 7

Respon Tidak Adekuat terhadap ESA

7.1 Batasan respon tidak adekuat terhadap ESA:

Apabila pada dosis 8000-10.000 IU/minggu SC:

- Gagal mencapai target kenaikan Hb 0,5-1,5 g/dl dalam 4 minggu berturut-turut selama 12 minggu (fase koreksi).
- Gagal mempertahankan Hb dalam rentang target pemeliharaan.

7.2 Penyebab respon tidak adekuat terhadap ESA:

- a. Defisiensi besi absolut dan fungsional
- b. Kehilangan darah kronik (*clotting* pada dialiser, perdarahan post dialisis, pengambilan darah berulang, perdarahan saluran cerna)
- c. Malnutrisi
- d. Dialisis tidak adekuat
- e. Hiperparatiroid sekunder
- f. Inflamasi (infeksi dan non-infeksi)
- g. Kehilangan darah akut (perdarahan intra abdomen, pembedahan)
- h. Obat-obatan (*ACE inhibitor*, ARB, *Renin inhibitor*) dosis tinggi.
- i. Lain-lain (defisiensi asam folat dan vitamin B12, hemoglobinopati, mieloma multipel, mielofibrosis, hemolisis dan keganasan)

Penjelasan:

- Apabila ditemukan respon yang tidak adekuat terhadap ESA, cari dan atasi penyebabnya.
- Kelanjutan terapi ESA tergantung dari penyebab respon tidak adekuat tersebut dengan mempertimbangkan manfaat dan kerugian melanjutkan terapi ESA.
- Adekuasi HD penting diperhatikan untuk optimalisasi respon ESA.
- Pada keadaan tertentu seperti diabetes atau dalam terapi ACE-I/ARB/*Renin inhibitor* umumnya memerlukan dosis ESA yang lebih tinggi, tetapi hendaknya tetap memperhatikan rentang dosis ESA yang dianjurkan.
- Perhatikan cara penyimpanan ESA yang dapat mengganggu efektifitas. Epoetin α , β dan C.E.R.A disimpan pada suhu 2-8°C. C.E.R.A dapat juga disimpan pada suhu kamar <25°C maksimal satu bulan.
- *C-reactive protein* (CRP) adalah petanda inflamasi yang merupakan prediktor terjadinya respon tidak adekuat terhadap ESA.

Panduan 8

Efek Samping Terapi ESA

8.1 Hipertensi

- Terapi ESA berpotensi meningkatkan tekanan darah terutama bila kenaikan Hb terlalu cepat atau menggunakan ESA dosis tinggi.
- Selama terapi ESA perlu perhatian khusus terhadap tekanan darah terutama pada fase koreksi.
- Pasien kemungkinan membutuhkan peningkatan dosis obat anti hipertensi

8.2 Trombosis

- Trombosis dapat terjadi jika Hb meningkat secara cepat melebihi target.

8.3 Kejang

- Sangat jarang dijumpai.
- Umumnya terjadi pada Hb >10 g/dl dengan peningkatan yang cepat disertai tekanan darah yang tidak terkontrol.
- Terutama terjadi pada terapi ESA fase koreksi.

8.4 *Pure red cell aplasia (PRCA)*

- PRCA dicurigai bila pasien dalam terapi ESA >4 minggu ditemukan semua gejala berikut:
 - Penurunan Hb mendadak 0.5-1 g/dl/minggu atau membutuhkan transfusi 1-2 kali/minggu.
 - Hitung leukosit dan trombosit normal.
 - Hitung retikulosit absolut <10.000/ μ L.

- Diagnosis PRCA ditegakkan berdasarkan pemeriksaan *Anti-erythropoietin antibody* yang positif dan/atau pada biopsi sumsum tulang ditemukan *Erythroid progenitor cells* yang berkurang.
- Pada keadaan tersebut pemberian ESA harus dihentikan.

Penjelasan:

- Belum ada bukti kuat bahwa terapi ESA meningkatkan risiko trombotik akses vaskular selama Hb dalam rentang target.
- Belum ada bukti kuat diperlukan terapi antikoagulan pada terapi ESA.
- Retikulosit absolut = Retikulosit (%) x RBC absolut

Panduan 9

Transfusi Darah

9.1 Indikasi transfusi darah

Transfusi darah pada pasien PGK sedapat mungkin dihindari, hanya diberikan pada keadaan khusus.

Indikasi transfusi darah:

- a. Hb <7 g/dl dengan atau tanpa gejala anemia.
- b. Hb <8 g/dl dengan gangguan kardiovaskular yang nyata.
- c. Perdarahan akut dengan gejala gangguan hemodinamik.
- d. Pasien yang akan menjalani operasi.

9.2 Target Hb

Target pencapaian Hb dengan transfusi: 7-9 g/dl (tidak sama dengan target Hb pada terapi ESA).

9.3 Transfusi pada calon resipien transplantasi

Pada pasien yang direncanakan untuk transplantasi ginjal, pemberian transfusi darah sedapat mungkin dihindari. Bila harus mendapatkan transfusi darah dianjurkan untuk menggunakan filter leukosit.

9.4 Risiko transfusi darah

- a. *Circulation overload*
- b. Transmisi penyakit infeksi (hepatitis, HIV, malaria, dan lain-lain)
- c. *Febrile non hemolytic reaction*
- d. Reaksi alergi atau anafilaktik
- e. Reaksi hemolitik
- f. *Iron overload*
- g. Alloimunisasi
- h. *Tranfusion Related Acute Lung Injury (TRALI)*

9.5 Cara pemberian transfusi darah

- Dianjurkan dalam jumlah kecil dan bertahap.
- Pada pasien HD sebaiknya diberikan saat HD.
- Transfusi darah sebaiknya diberikan dengan kecepatan tetesan 1 ml/menit pada 15 menit pertama dan bila tidak ada reaksi transfusi, dilanjutkan 4 ml/menit.

Penjelasan:

- Penatalaksanaan anemia renal lebih diutamakan dengan pemberian ESA. Risiko transfusi darah pada pasien HD lebih besar daripada manfaatnya, oleh karena itu hanya diberikan pada keadaan khusus.
- Transfusi diberikan secara bertahap untuk menghindari bahaya overhidrasi, hiperkatabolik (asidosis), dan hiperkalemia.
- Transfusi lebih diutamakan dalam bentuk *packed red cell* (PRC).
- Bukti klinis menunjukkan bahwa pemberian transfusi darah sampai Hb 10-12 g/dl dapat meningkatkan mortalitas serta tidak terbukti memberikan manfaat walaupun pada pasien penyakit jantung.

Panduan 10

Terapi Penunjang Untuk Meningkatkan Optimalisasi Terapi ESA

10.1 Terapi nutrisi pada pasien PGK

- 10.1.1 Nutrisi yang adekuat berperan penting dalam pengelolaan anemia renal.
- 10.1.2 Asupan energi pada PGK dianjurkan 35 kalori/kgBB/hari pada pasien umur <60 tahun dan 30-35 kalori/kgBB/hari pada pasien ≥60 tahun.
- 10.1.3 Asupan protein pada PGK pre-HD dianjurkan 0,6-0,75 g/kgBB/hari, pada pasien HD 1,2 g/kgBB/hari, dan pada pasien PD 1,2-1,3 g/kgBB/hari.
- 10.1.4 Malnutrisi energi protein (MEP) harus dievaluasi secara berkala dan dikoreksi.
- 10.1.5 Pemberian nutrisi memperhatikan asupan besi yang adekuat.

10.2 Terapi penunjang lain

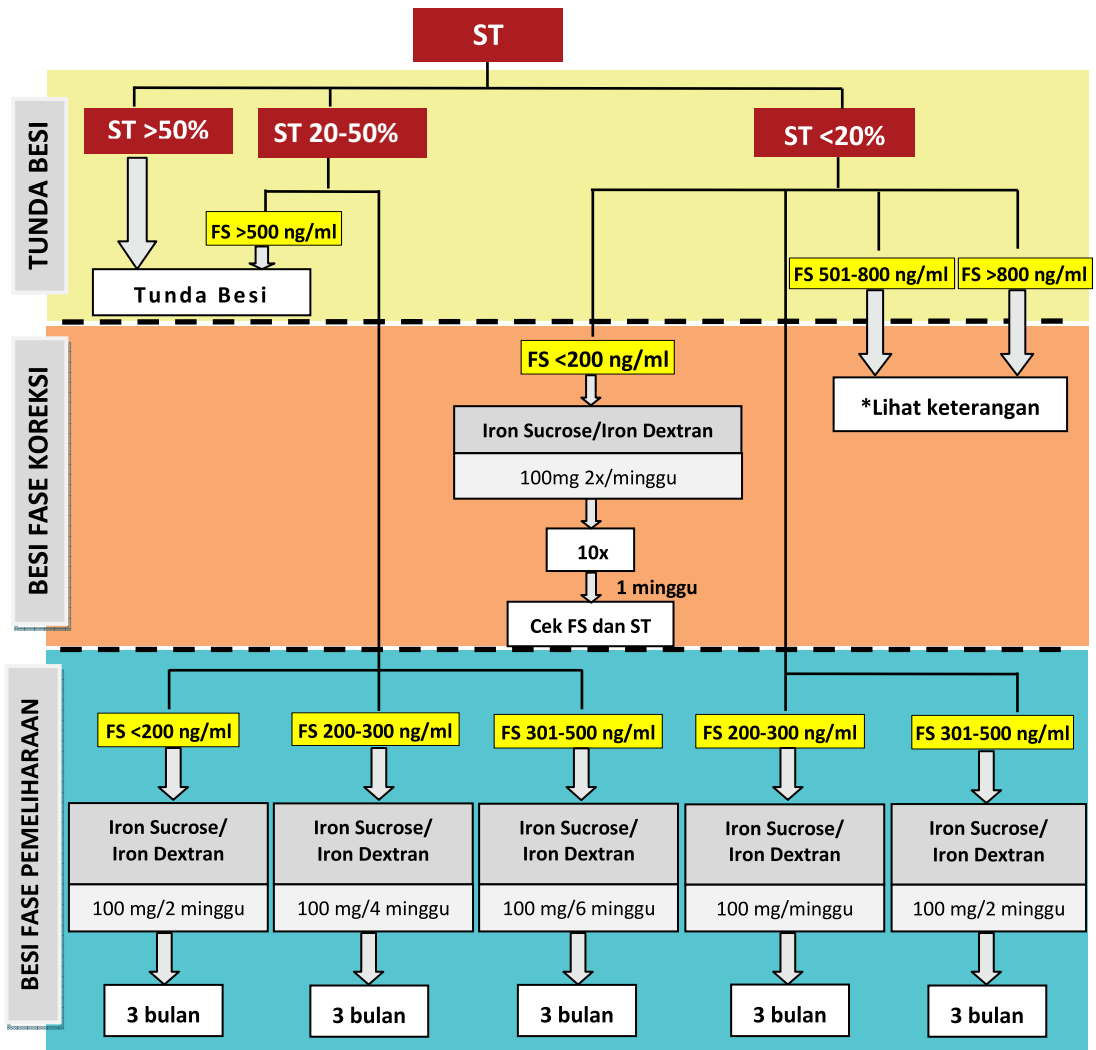
- 10.2.1 Androgen tidak diberikan sebagai terapi penunjang untuk meningkatkan optimalisasi ESA.
- 10.2.2 Tidak ada bukti ilmiah yang cukup untuk menganjurkan penggunaan asam folat, vitamin B6, vitamin B12, vitamin C, vitamin D, vitamin E, dan carnitin sebagai terapi penunjang untuk meningkatkan optimalisasi ESA.

Penjelasan:

- Kaitan MEP dengan anemia renal pada pasien PGK HD tidak hanya terbatas pada asupan besi tetapi berhubungan dengan sindrom malnutrisi-inflamasi (*Malnutrition Inflammation Syndrome*) yang memperberat keadaan anemia renal.
- Pada banyak penelitian didapatkan tingginya MEP pada pasien PGK. Hal ini menunjukkan pentingnya asupan nutrisi yang adekuat. Walaupun terdapat banyak penyebab terjadinya malnutrisi, asupan nutrisi yang kurang merupakan penyebab yang paling penting.
- *Energy expenditure* pada pasien PGK-HD maupun PGK-nonD sama dengan individu normal sehat. Penelitian keseimbangan metabolik pada pasien PGK menunjukkan asupan energi total sebesar 35 kalori/kgBB/hari menghasilkan keseimbangan nitrogen yang netral dan adekuat untuk mempertahankan albumin serum dan indeks antropometri. Individu usia ≥ 60 tahun cenderung lebih tidak aktif sehingga dapat diberikan asupan energi total 30-35 kalori/kgBB/hari.
- Pasien HD sering mengalami defisiensi vitamin karena pembatasan asupan buah-buahan dan kehilangan vitamin yang larut dalam air pada proses HD. Pemberian vitamin tersebut tetap dianjurkan pada pasien HD dengan tujuan untuk melengkapi nutrisi bukan untuk optimalisasi terapi ESA.
- Pemilihan bahan makanan kaya besi juga harus mempertimbangkan kandungan bahan lain seperti kalium, fosfor, asam urat, natrium dan lain-lain yang pada kondisi tertentu harus dibatasi pada pasien PGK.

Lampiran 1

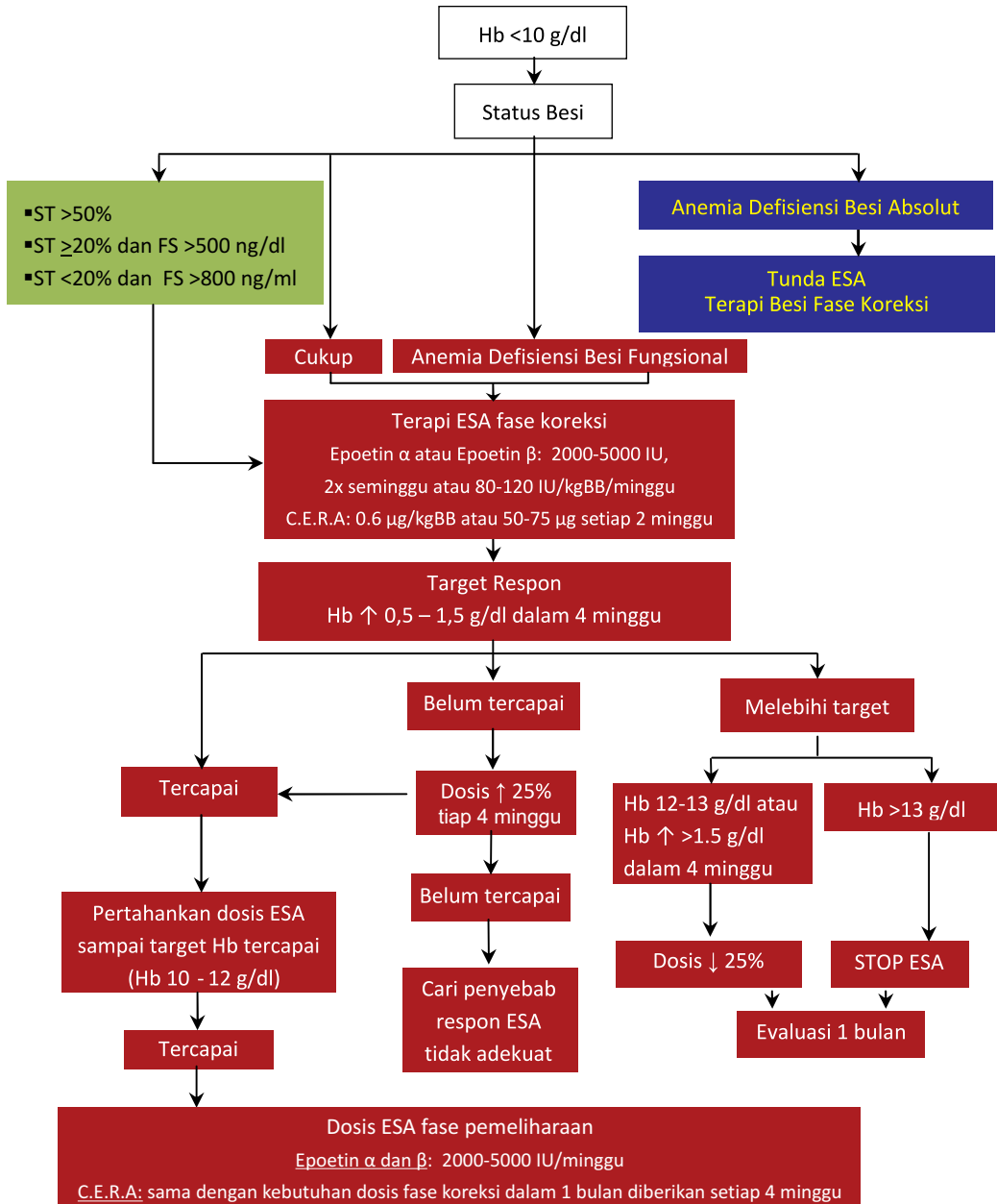
Algoritme Terapi Besi



*Keterangan:

- *Iron sucrose* atau *iron dextran*: bila dapat ditoleransi, dosis 100 mg diencerkan dengan 100 ml NaCl 0.9%, drip IV 15-30 menit pada saat HD.
- Bila ST <20% dan FS 501-800 ng/ml lanjutkan terapi ESA dan tunda terapi besi, observasi dalam satu bulan. Bila Hb tidak naik, dapat diberikan *iron sucrose* atau *iron dextran* 100 mg satu kali dalam 4 minggu, observasi 3 bulan.
- Bila ST <20% dan FS >800 ng/ml terapi besi ditunda. Dicari penyebab kemungkinan adanya keadaan infeksi-inflamasi.

Algoritme Terapi ESA



*Keterangan:

Kotak hijau = terapi besi tidak diberikan

Kotak biru = diberikan terapi besi fase koreksi, ESA ditunda sementara

Kotak merah = ESA diberikan bersamaan dengan terapi besi fase pemeliharaan

Daftar Pustaka

1. Berns JS. Iron balance in predialysis, peritoneal dialysis, and home hemodialysis patients. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2011.
2. Berns JS. Use of iron preparations in hemodialysis patients. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2011.
3. Besarab A, Coyne DW. Iron supplementation to treat anemia in patients with chronic kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2010; 6: 699-710.
4. Besarab A. Resolving the paradigm crisis in IV iron and erythropoietin management. *Kidney Int.* 2006; 69: S13-18.
5. Best Practice Guidelines for Management of Renal Anaemia. *Indian J Nephrol* 2005;15:32-41.
6. Carrera F, Disney A, Molina M. Extended dosing intervals with erythropoiesis stimulating agents in chronic kidney disease: a review of clinical data. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22:19–30.
7. Clement FM, Klarenbach S, Tonelli M, Johnson JA, Manns BJ. The impact of selecting a high hemoglobin target level on health-related quality of life for patients with chronic kidney disease. a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2009;169 (12): 1104-12.
8. European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19.
9. Hayat A. Erythropoietin friend or foe in chronic kidney disease anemia : an analysis of randomized controlled trials, observational studies and meta-analyses. *British J Med Pract.* 2009;2(3):12-20.
10. Macdougall IC. Novel Erythropoiesis-stimulating agents: a new era in anemia management. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3: 200–7.
11. Macdougall IC, Padhi D, Jang G. Pharmacology of darbopoetin alfa. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22: 2–9.
12. Macdougall IC, Robson R, Opatrna S, Liogier X, Pannier A, Jordan P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and subcutaneous continuous erythropoietin receptor activator (C.E.R.A.) in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1: 1211–15.
13. Locatelli, Becker H. Update on anemia management in nephrology, including current guidelines on the use of erythropoiesis-stimulating agents and implications of the introduction of “biosimilars”. *The Oncologist.* 2009;14:16–21.
14. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:1-266.

15. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2006; 47:1-146.
16. Khusun H, Yip R, Schultenk W, Dillon DHS. World health organization hemoglobin cut-off points for the detection of anemia are valid for an Indonesian population. *J Nutr.* 1999;129:1669-74.
17. Lankhorst CE, Wish JB. Anemia in renal disease: diagnosis and management. *Blood Reviews.* 2010;24:39-47.
18. Low CL, Bailie GR, Eisele G. Sensitivity and specificity of transferrin saturation and serum ferritin as markers of iron status after intravenous iron dextran in hemodialysis patients. *Ren Fail.* 1997;6:781-8.
19. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig CJ, Johnson DW, Tonelli M, Garg AX, et al. Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2010;153:23-33.
20. Parashar A, Panesar M. The 2006 K/DOQI Anemia guidelines for CKD: Key Updates. *Nephrol Dial Transplant.* 2006:1-2.
21. Perhimpunan Nefrologi Indonesia. Konsensus manajemen anemia pada pasien gagal ginjal kronik. 2001.
22. Pretransfusion and transfusion procedures. In: McClelland, ed. Handbook of transfusion medicine. 4th ed. London: TSO, 2007; 18-22.
23. Priyadarshi A, Shapiro JI. Erythropoietin resistance in the treatment of the anemia of chronic renal failure. *Semin Dial.* 2006;19(4):273-8.
24. Stripolli GFM, Craig JC, Manno C, Schena FP. Cochrane Renal Group, NHMRC Centre for Clinical Research Excellence in Renal Medicine. Hemoglobin targets for the anemia of chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15: 3154-65.
25. Tsubakihara Y, Nishi S, Akiba T, Hirakata H, Iseki K, Kubota M, et al. 2008 Japanese Society for Dialysis Therapy: Guidelines for renal anemia in chronic kidney disease. *Ther Apher Dial.* 2010;14(3):240-75.
26. White CT, Barrett BJ, Madore F, Moist LM, Klarenbach SW, Foley RN, et al. Clinical practice guidelines for evaluation of anemia. *Kidney Int.* 2008;74:4-6.
27. Transfusion procedures. Pathology Med. 2004 [cited 2010 Mar 28]; Available from: <http://www.pathology.med.umich.edu>.
28. U.S. Renal Data System, USRDS 2010 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, Bethesda, MD, 2010.