

Koreksi Anemia dengan Terapi *Recombinant Human Erythropoietin* pada Anak dengan Penyakit Ginjal Kronis

Savira, Kristia Hermawan, Pudjo Hagung Widjanto

Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada/Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito, Yogyakarta

Latar belakang. Anemia merupakan salah satu komplikasi tersering pada penyakit ginjal kronis serta dapat meningkatkan risiko mortalitas hingga 52%. Terapi anemia dengan *recombinant human erythropoietin* mampu meningkatkan kadar hemoglobin dengan sifat *dose dependent*.

Tujuan. Untuk mengetahui hubungan dosis terapi *recombinant human erythropoietin* dengan kadar hemoglobin dan kebutuhan transfusi darah pasien anak dengan anemia pada penyakit ginjal kronis.

Metode. Dilakukan studi kohort retrospektif dengan subjek pasien anak usia 2-18 tahun dengan anemia dan penyakit ginjal kronis di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito periode Januari 2019 - Januari 2023. Sampel diambil secara *consecutive sampling*. Pengolahan data menggunakan perangkat lunak program pengolah data yang terkomputerisasi. Kurva *receiver operating character* digunakan untuk menghitung *cut-off*, kemudian dilakukan analisis bivariat dan analisis multivariat. Hubungan antar variabel dinyatakan dengan *risk ratio* dan interval kepercayaan 95% dengan tingkat kemaknaan statistik $p < 0,05$.

Hasil. Empat belas (23%) dari 61 total sampel yang mendapat dosis optimal sesuai rekomendasi KDIGO. Berdasarkan kurva ROC, didapatkan ambang batas dosis 76 IU/kgBB/minggu untuk mencapai target Hb > 10 g/dL. Dosis ≥ 76 IU/kgBB/minggu dapat meningkatkan pencapaian target Hb > 10 g/dL dibandingkan dengan dosis yang lebih rendah (RR 2,02; IK95%: 1,19-3,42; $p = 0,007$). Dosis ≥ 76 IU/kgBB/minggu tidak signifikan dalam menurunkan kebutuhan transfusi darah dibandingkan dosis yang lebih rendah (RR 0,3; IK95% 0,08-1,46; $p > 0,05$).

Kesimpulan. Dosis *recombinant human erythropoietin* ≥ 76 IU/kgBB/minggu dapat meningkatkan pencapaian target hemoglobin, tetapi tidak signifikan dalam menurunkan kebutuhan transfusi darah pasien anak anemia dengan penyakit ginjal kronis. **Sari Pediatri** 2024;25(6):363-70

Kata kunci: anemia, ginjal, kronis, eritropoietin

Correction of Anemia with Recombinant Human Erythropoietin in Childhood Chronic Kidney Disease

Savira, Kristia Hermawan, Pudjo Hagung Widjanto

Background. Anemia is one of the most common complications of chronic kidney disease (CKD) and increase the risk of mortality in CKD up to 52%. The effect of Recombinant Human Erythropoietin (rHuEPO) in increasing hemoglobin level (Hb) are dose-dependent.

Objective. To determine the effect of rHuEPO dose variations in achieving Hb target and decrease blood transfusions in pediatric patients with anemia in CKD.

Methods. A retrospective cohort study was conducted with pediatric patients aged 2-18 years with anemia and CKD at RSUP Dr. Sardjito from January 2019 to January 2023. Samples were taken with consecutive sampling method. Data processing using computerized statistical software. The ROC curve used to calculate rHuEPO dose threshold, then bivariate analysis and multivariate analysis were performed. The relationship between variables presented by risk ratio (RR) 95% confidence intervals (95% CI), and statistical significance level $p < 0,05$.

Result. Fourteen (23%) of 61 total samples received the optimal dose of rHuEPO as recommended by KDIGO. The rHuEPO dose threshold from ROC curve was 76 IU/kgBW/week to achieve Hb target > 10 g/dL. Doses of ≥ 76 IU/kgBW/week could increase achievement of Hb target > 10 g/dL compared to lower doses (RR 2.02; 95% CI: 1.19-3.42; $p = 0.007$). Doses of ≥ 76 IU/kg/week were not significant in decreasing blood transfusions demand compared to lower doses (RR 0.3; 95% CI 0.08-1.46; $p > 0.05$).

Conclusion. Doses of rHuEPO ≥ 76 IU/kgW/week can increase the achievement of Hb target, but not significant in decreasing blood transfusions in anemic children with CKD at RSUP Dr. Sardjito. **Sari Pediatri** 2024;25(6):363-70

Keywords: anemia, chronic, kidney, erythropoietin

Alamat korespondensi: Savira. Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada. Gedung Radiopoetro Lantai 3, Jl. Farmako, Sekip, Yogyakarta 55281. Email: vivisavina@gmail.com

Penyakit ginjal kronis (PGK) didefinisikan sebagai abnormalitas struktur atau fungsi ginjal yang berlangsung ≥ 3 bulan dengan atau tanpa penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG), atau LFG < 60 mL/menit/ 1.73m^2 selama ≥ 3 bulan dengan atau tanpa kerusakan ginjal.¹ Penyakit PGK sebagai penyakit kronis memiliki angka kejadian yang terus meningkat, berdampak ekonomi besar pada layanan kesehatan global. Insidensi PGK bervariasi di seluruh dunia bervariasi dari 18,5-58,3 per satu juta anak.^{2,3} Pada tahun 2013, 9900 anak di Amerika menjalani terapi karena gagal ginjal, 56% di antaranya melalui hemodialisis (HD).⁴ Mortalitas terkait PGK jauh lebih tinggi, mencapai 30 kali lipat lebih tinggi dibandingkan populasi anak sehat. Di Indonesia, data tentang angka kejadian PGK pada anak masih belum tersedia. Namun, data dari 14 Rumah Sakit pendidikan dengan konsultan nefrologi tahun 2018 menunjukkan 212 anak mengalami gagal ginjal, dengan angka kematian mencapai 23,6%. Selain itu, di Rumah Sakit Umum Pusat dr. Kariadi, 566 pasien anak menderita gangguan ginjal antara 2015 hingga 2017, dengan sebagian usianya berada di rentang 5 hingga 12 tahun.⁵

Salah satu komplikasi yang berkaitan dengan penurunan fungsi ginjal pada PGK adalah anemia. Prevalensi anemia meningkat secara signifikan seiring dengan kemajuan stadium PGK mencapai 93,3% pada stadium IV atau V. Anemia merupakan salah satu komplikasi paling umum PGK pada anak, bersama dengan gangguan elektrolit, perawakan pendek, gizi buruk, dan hipertensi.^{6,7}

Penyebab utama anemia pada PGK adalah penurunan produksi eritropoietin (EPO). Terapi dengan recombinant human erythropoietin (rHuEPO) telah berhasil meningkatkan kadar hemoglobin (Hb), mengurangi kebutuhan transfusi, serta meningkatkan kualitas hidup dan ketahanan fisik pasien.⁸⁻¹⁰ Target Hb yang disarankan pada anak dengan PGK berkisar antara 10-11 g/dl. Namun, penggunaan EPO harus dipertimbangkan dengan hati-hati karena dapat meningkatkan risiko efek samping seperti hipertensi, trombosis, dan infark miokard, serta meningkatkan angka mortalitas pasien.¹⁰⁻¹³ Keberhasilan terapi EPO dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk dosis terapi, jalur administrasi, kadar zat besi, dan adanya penyakit penyerta. Di Indonesia, keterbatasan terapi EPO meliputi masalah biaya, ketersediaan obat, dan kepatuhan pasien terhadap terapi. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk memahami

hubungan antara dosis terapi EPO dengan koreksi anemia pada anak dengan PGK.

Metode

Rancangan penelitian ini adalah kohort retrospektif. Pengambilan sampel dilakukan dari data rekam medis pasien di Poliklinik Nefrologi Anak RSUP Dr. Sardjito, mulai Januari 2019- Januari 2023. Kriteria inklusi adalah data rekam medis pasien dengan diagnosis PGK stadium III, IV, dan V dengan usia 2-18 tahun, kadar hemoglobin 7,1-10,0 g/dL sebelum terapi rHuEPO, dan mendapat terapi rHuEPO pertama kali di RSUP Dr. Sardjito. Kriteria eksklusia adalah adanya kelainan hematologi lain yang menyebabkan anemia, kadar ferritin $< 100\text{ng/mL}$, dan data rekam medis tidak lengkap. Pasien diterapi dengan injeksi rHuEPO selama 6 bulan. Penelitian ini telah memperoleh kelaikan etik dari *Medical and Health Research Ethics Committee* (MHREC) Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.

Dilakukan pengambilan data dari rekam medis yang meliputi jenis kelamin, usia, berat badan, tinggi badan, kadar hemoglobin sebelum dan sesudah terapi, stadium PGK, jenis *Renal Replacement Therapy* (RRT) dan terapi medikamentosa lain. Pengambilan data dilakukan oleh asisten peneliti untuk alasan obyektivitas.

Data yang diambil tersebut dimasukkan ke dalam program perangkat lunak SPSS® 25. Data dianalisis menggunakan uji hipotesis kai kuadrat, Mann Whitney, dan uji *fisher exact*. Analisis dilanjutkan dengan membuat kurva *receiver operating characteristic* (ROC). Tingkat kemaknaan dalam penelitian ini dinyatakan bila $p < 0,05$.

Hasil

Subyek penelitian didapatkan 61 anak dari 184 pasien anak dengan PGK stadium III, IV, dan V yang tercatat dalam register poliklinik. Dari 61 sampel penelitian, 38 di antaranya laki-laki, dengan proporsi total subjek laki-laki 59%. Median usia pada kelompok dosis EPO optimal 11,3 tahun dan tidak optimal 13,8 tahun ($p < 0,057$).

Terdapat perbedaan karakteristik antara kedua kelompok berdasarkan status gizi ($p < 0,05$), sedangkan

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

		Dosis EPO optimal				p
		Ya		Tidak		
		n	%	n	%	
Usia (tahun)	Median (min-max)	11,3	4,3-17	13,8	4,7-17,9	0,057
Jenis kelamin	Laki-laki	6	42,9	30	6	0,081
	Perempuan	8	57,1	17	8	
Status gizi	Buruk	3	21,4	0	3	<0,001
	Kurang	6	42,9	6	6	
	Baik	5	35,7	28	5	
	Overweight	0	0,0	12	0	
	Obese	0	0,0	1	0	
Stadium PGK	III	1	7,1	0	1	0,09
	IV	2	14,3	3	2	
	V	11	78,6	44	11	
Jenis RRT	HD	5	35,7	20	5	0,603
	Tidak HD	9	64,3	27	9	
ACEi	Ya	5	35,7	20	5	0,845
	Tidak	9	64,3	27	9	
ARB	Ya	3	21,4	26	3	0,054
	Tidak	11	78,6	21	11	
ACEi/ARB	Ya	9	64,3	33	9	0,753
	Tidak	5	21,4	14	5	
Kadar Hb awal	7,1-8,0	7	50,0	20	7	0,672
	8,1-9,0	3	21,4	12	3	
	9,1-9,9	4	28,6	15	4	

Ket: rHuEPO: erythropoietin; PGK: penyakit ginjal kronis; RRT: renal replacement therapy; ACEi: angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB: angiotensin receptor blocker; Hb: hemoglobin; HD: hemodialisis

berdasarkan usia, jenis kelamin, jenis RRT, penggunaan ACEi/ARB tidak menunjukkan perbedaan bermakna ($p>0,05$). Pasien dengan dosis rHuEPO optimal memiliki rerata usia yang lebih rendah (11,3 tahun) dibandingkan kelompok yang tidak (13,8 tahun), serta proporsi status gizi baik yang lebih rendah (35,7%) dibandingkan kelompok yang tidak (59,6%). Mayoritas sampel penelitian (90%) terdiagnosis PGK stadium V. Dari 61 subjek penelitian, hanya 1 (3%) pasien terdiagnosis PGK stadium III, dan 5 (8%) pasien terdiagnosis PGK stadium IV. Karakteristik sampel penelitian tertera pada Tabel 1.

Lama pemberian rHuEPO yang diamati pada studi yaitu enam bulan. Hasil evaluasi kadar Hb pada kedua kelompok paska terapi tertera pada Tabel 2.

Rerata selisih kadar Hb setelah mendapat terapi pada subjek yang mendapat dosis optimal lebih tinggi yaitu $2,00\pm 2,27$, dibandingkan kelompok yang tidak, yaitu $1,15\pm 2,28$. Namun, secara statistik perbedaan ini tidak bermakna ($p=0,23$). Persentasi kenaikan Hb pasien dengan dosis optimal lebih tinggi $30,43\pm 38,14$ dibandingkan dengan dosis tidak optimal $17,29\pm 31,01$. Namun, secara statistik perbedaan ini tidak bermakna ($p=0,192$).

Dari 61 subjek penelitian, 14 (23%) pasien mendapatkan dosis EPO optimal. Sebagian besar (77%) pasien anak anemia dengan PGK belum mendapatkan dosis EPO optimal sesuai rekomendasi KDIGO tahun 2012. Analisis hasil penelitian ini dilanjutkan dengan menentukan ambang batas dosis EPO yang optimal

Tabel 2. Analisis bivariat dosis rHuEPO sesuai ambang batas ROC dengan target Hb

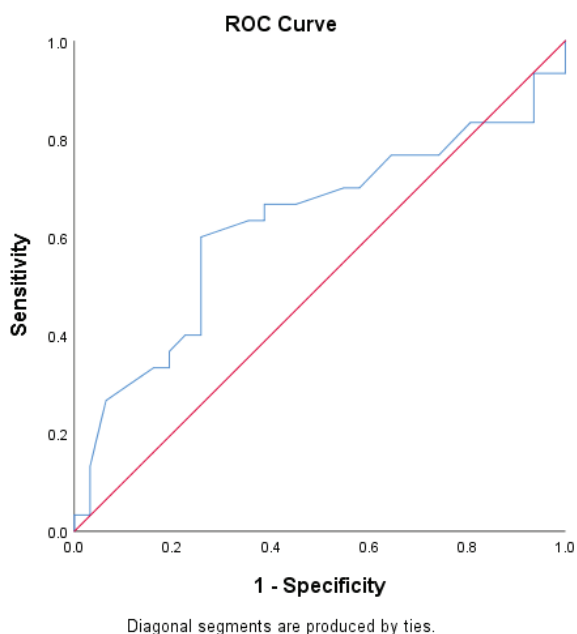
		Target Hb tercapai				p	RR	IK 95%
		Ya		Tidak				
		n	%	n	%			
Dosis	≥76	18	69,2	8	30,8	0,007	2,02	1,19-3,42
rHuEPO	<76	12	34,3	23	65,7			

Ket.: rHuEPO: *recombinant human erythropoietin*; ROC: *receiver operating characteristics*; Hb: hemoglobin; RR: *risk ratio*; IK: interval kepercayaan

Tabel 3. Analisis bivariat dosis rHuEPO sesuai ambang batas ROC dengan kebutuhan transfusi darah

		Kebutuhan transfusi darah				p	RR	IK 95%
		Ya		Tidak				
		n	%	n	%			
Dosis	≥76	2	7,7	24	92,3	0,167	0,30	0,08-1,46
rHuEPO	<76	8	22,9	27	77,1			

Ket.: rHuEPO: *recombinant human erythropoietin*; ROC: *receiver operating characteristics*; Hb: hemoglobin; RR: *risk ratio*; IK: interval kepercayaan



Gambar 1. Kurva ROC terhadap pencapaian target Hb

pada sampel penelitian. Pada penelitian ini digunakan kurva ROC dengan melihat *area under curve* (AUC) dengan IK95% (Gambar 1). Analisis dosis optimal berdasarkan kurva ROC terhadap luaran target hemoglobin dan kebutuhan transfusi tertera pada dalam Tabel 2 dan 3.

Pembahasan

Hasil penelitian ini menemukan bahwa median usia pasien dengan PGK yang mengalami anemia dan mendapat terapi rHuEPO adalah usia 13 tahun dengan jumlah laki-laki lebih banyak daripada perempuan. Kejadian PGK pada anak di dunia umumnya terjadi pada usia 10-11 tahun dengan jumlah laki-laki 1,8 kali lipat lebih banyak dibandingkan perempuan.¹⁶ Penelitian sebelumnya di RS Dr. Cipto Mangunkusumo menunjukkan temuan serupa, anak laki-laki yang terdiagnosis PGK 1,5 kali lebih banyak dibandingkan perempuan. Penyebab tersering di antaranya adalah glomerulonephritis (38%), sindrom nefrotik (36%) dan kelainan kongenital (11%). Salah satu patofisiologi utama dari PGK pada anak, terjadi karena adanya kelainan anatomi traktus urinarius atau yang sering

disebut sebagai *Congenital Anomaly of the Kidney and Urinary Tract* (CAKUT). Sebuah studi multisenter yang dilakukan di Mesir menunjukkan angka kejadian CAKUT pada anak laki-laki dua kali lipat lebih tinggi daripada perempuan.^{5,17}

Pada pasien PGK stadium III, hingga 68% pada PGK stadium V. Tingkat keparahan anemia juga dipengaruhi oleh rendahnya LFG pada pasien PGK, dengan kadar Hb lebih rendah pada pasien dengan PGTA.¹⁸ Sebagian besar (90%) subjek penelitian merupakan anak dengan PGK stadium V, hal ini berhubungan dengan kondisi anemia, terkait rendahnya kadar Hb pada pasien, serta berpengaruh dalam mencapai luaran target Hb dan kebutuhan transfusi darah. Rekomendasi pemberian rHuEPO dimulai dengan dosis 150 IU/kgBB/minggu, lalu dosis tersebut dinaikkan secara bertahap sesuai dengan evaluasi kadar Hb.¹² Namun, hanya sedikit (23%) pasien yang mendapatkan dosis rHuEPO optimal pada studi ini. Hal ini terutama terkait dengan keterbatasan penyediaan obat yang diberikan oleh jaminan kesehatan. Seluruh subjek penelitian dalam studi ini menggunakan pembiayaan dengan jaminan kesehatan nasional. Pasien yang mendapat dosis optimal berada dalam rentang BB 13-40 kg. Sedangkan pasien yang mendapat dosis lebih rendah berada pada rentang 21-68 kg. Selain itu, keterbatasan dosis rHuEPO juga dipengaruhi oleh jenis RRT yang didapatkan oleh pasien, berdasarkan sistem jaminan kesehatan nasional. Hal ini yang akhirnya menjadi salah satu keterbatasan dalam penelitian ini, dikarenakan sediaan rHuEPO yang terbatas, pasien dengan BB yang lebih kecil dapat mencapai dosis optimal. Hal ini sesuai dengan studi terkait faktor yang menentukan dosis rHuEPO pada anak, yaitu frekuensi pemberian, sediaan, dan berat badan pasien.¹⁰

Hasil analisis pada studi ini menunjukkan dosis rHuEPO optimal berdasarkan rekomendasi KDIGO, tidak signifikan dalam meningkatkan pencapaian target Hb >10. Hasil ini berbeda dengan penelitian sebelumnya, Port menyebutkan adanya hubungan dalam pemberian dosis EPO berdasarkan pencapaian kadar Hb, dimana setiap 1.000 IU EPO meningkatkan kadar Hb sebesar 0,04 g/L. Studi lain menunjukkan koefisien korelasi dari dosis ESA/kgBB dengan peningkatan Hb sebesar 0,33 dengan nilai $p < 0,0001$.¹⁵ Selain itu, beberapa studi lain menunjukkan untuk mencapai target Hb 10-11 g/dL, diperlukan dosis minimal 150 IU/kg/minggu selama 12 minggu dan dinaikkan bertahap sesuai dengan evaluasi kadar Hb.¹⁹⁻²² Studi terkait efektivitas rHuEPO

dalam menurunkan kejadian tranfusi darah di Eropa menunjukkan bahwa pasien yang tidak mendapat terapi rHuEPO memiliki risiko anemia hingga membutuhkan tranfusi darah 4x lebih besar dibandingkan pasien yang mendapat terapi.^{22,23} Studi metaanalisis pada pasien anak dan dewasa dengan PGK menunjukkan penurunan kebutuhan transfusi darah pada penggunaan terapi epoetin alfa.²⁴

Dari kedua analisis hasil penelitian tersebut, sampel penelitian dapat didefinisikan kurang responsif atau resisten terhadap terapi EPO. Terapi EPO dikatakan kurang responsif pada pasien PGK apabila kadar Hb 11 g/dL tidak tercapai setelah mendapat terapi rHuEPO selama 12 minggu.^{25,26} Data analisis regresi menunjukkan usia muda, kehilangan darah, infeksi, inflamasi, stadium PGK, anemia defisiensi besi, dan malnutrisi sebagai faktor prediktor terapi EPO kurang responsif pada anak dengan PGK.^{27,28} Studi lain terkait penyebab kegagalan terapi EPO pada pasien PGK, di antaranya defisiensi besi, PGK stadium akhir, serta komorbiditas lain termasuk infeksi akut.^{8,26} Hasil studi korelasi menunjukkan anemia berkorelasi positif dengan malnutrisi.²⁹

Pada penelitian ini beberapa faktor yang ditemukan yaitu PGK stadium V pada 90% subjek penelitian, serta malnutrisi pada 78% pasien yang mendapat dosis EPO optimal. Selain itu, anemia defisiensi besi belum dapat disingkirkan sepenuhnya pada studi ini. Parameter defisiensi besi ditunjukkan dengan kadar saturasi transferin <20% dan ferritin <100. Pada penelitian ini, kadar saturasi transferin tidak dijadikan pertimbangan dalam kriteria eksklusi karena tidak rutin dievaluasi di lokasi penelitian. Sehingga masih terdapat kemungkinan anemia defisiensi besi sebagai komorbid sampel penelitian. Selain faktor tersebut, hasil penelitian yang tidak signifikan mungkin disebabkan jumlah sampel yang sedikit, serta proporsi yang tidak seimbang pada kelompok yang mendapat dosis EPO optimal dan tidak. Sehingga, hal ini sangat mungkin memengaruhi kekuatan hasil studi. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut secara multisenter, untuk mendapatkan jumlah sampel yang lebih banyak, terutama pada kelompok dosis optimal dan variasi stadium PGK yang lebih tinggi.

Sesuai dengan rekomendasi KDIGO, studi oleh Can dkk¹⁹ menyatakan dosis EPO inisial 150 IU/kg/minggu pada pasien anak dengan PGK selama tiga bulan efektif untuk mencapai target Hb >11 g/dL. Dosis serupa menunjukkan pencapaian target Hb 10-

11 g/dL pada studi lain di Amerika dan Swedia.^{21,30,31} Dosis yang lebih tinggi untuk mencapai target Hb yang setara ditunjukkan pada beberapa penelitian lain di Amerika dan Jepang. Penelitian oleh Hattori dkk di Jepang menunjukkan dosis inisial EPO 100-200 IU/kgBB/minggu dapat mencapai target Hb 11-13 g/dL. Sementara studi di Amerika oleh Warrady dkk mendapatkan dosis EPO 180-200 IU/kgBB/minggu untuk mencapai target Hb >10 g/dL. Data observasional dari *North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study* (NAPRTCS) tahun 2004 melaporkan kebutuhan dosis EPO 275- 350 IU/kgBB/minggu pada bayi dan dosis 200-250 IU/kg/minggu pada anak usia lebih dari enam tahun untuk mencapai target Hb dan menurunkan kebutuhan transfusi darah.²¹ Studi dengan dosis EPO yang lebih rendah menunjukkan hasil sebaliknya. Studi efikasi EPO pada pasien anak PGK dengan HD rutin di Polandia menunjukkan dosis inisial 50 IU/kgBB/minggu tidak adekuat dalam mencapai target Hb >10 g/dL, dengan rerata kenaikan Hb $7,7 \pm 0,6$ menjadi $9,3 \pm 0,8$ g/dL.²⁰

Pemberian dosis EPO yang lebih tinggi, juga berisiko munculnya efek samping. Studi mengenai efek samping EPO di beberapa negara di Eropa menunjukkan, pemberian dosis EPO yang lebih tinggi (>150 IU/kg/minggu) meningkatkan risiko terkait kejadian trombotik dan gangguan kardiovaskular pada pasien PGK.³² Studi yang membandingkan luaran pasien PGK dengan target Hb 13,5 g/dL dan 11,3 g/dL dengan pengobatan epoetin alfa menunjukkan luaran mortalitas dan komplikasi kardiovaskular yang lebih tinggi pada kelompok dengan target Hb 13,5 g/dL, serta tidak adanya peningkatan kualitas hidup pada target Hb yang lebih tinggi.^{33,34} Studi meta-analisis pada 12.956 pasien anak dan dewasa menunjukkan komplikasi hipertensi, trombotik, stroke, hingga angka kematian yang lebih tinggi pada pasien yang mendapat dosis EPO lebih tinggi.^{34,35}

Sediaan ESA yang digunakan pada penelitian ini, epoetin alfa dan beta, memiliki waktu paruh yang lebih pendek sehingga luaran terapi sangat dipengaruhi oleh dosis dan frekuensi pemberian obat. Jenis lain dari terapi ESA yang efektif untuk memperbaiki kondisi anemia pada anak dengan PGK yaitu golongan darbepoetin dan *Continuous Erythropoietin Receptor Activator* (CERA). Darbepoetin memiliki waktu paruh mencapai 25 jam, atau tiga kali lebih panjang dibandingkan golongan epoetin alfa dan beta. Sementara golongan obat CERA, seperti *methoxy polyethylene glycol-epoetin beta*

memiliki waktu paruh mencapai 130 jam, akibat adanya modifikasi ikatan asam amino golongan *succinimide* yang menghasilkan berat molekul yang lebih besar dan waktu paruh yang lebih panjang. Studi meta-analisis yang membandingkan ketiga kelompok ESA tersebut menunjukkan, darbepoetin tidak lebih efektif dalam menurunkan kebutuhan transfusi maupun dalam mencapai target Hb pada anak dengan PGK dibandingkan epoetin. Sebaliknya, CERA lebih efektif dalam menurunkan kebutuhan transfusi serta lebih efektif dalam mencapai target Hb dibandingkan darbepoetin. Selain itu, CERA juga lebih efektif dalam mencapai target Hb >11 g/dL dan menurunkan kebutuhan transfusi darah dibandingkan epoetin.^{30,36}

Patofisiologi penurunan produksi eritropoietin pada pasien PGK menunjukkan defisiensi oksigen terkait penurunan LFG dan peran *hypoxia inducible factor* (HIF) yang lebih dominan daripada kehilangan sel penghasil EPO ginjal. Jalur HIF juga memiliki peran dalam keseluruhan respon eritropoiesis terhadap hipoksia, termasuk stimulasi EPO dan mobilisasi besi. Golongan obat baru telah dikembangkan untuk menghambat HIF dengan pemberian *prolyl hidrosilase inhibitor*. Obat ini menginduksi peningkatan produksi EPO endogen, meningkatkan ketersediaan zat besi dan mengurangi kadar hepcidin.⁸ Studi meta-analisis di Cina tahun 2021 pada pasien dewasa dengan PGK menunjukkan peningkatan yang signifikan pada penggunaan golongan HIF *inhibitor* dibandingkan plasebo dan EPO pada kadar TIBC dan kadar besi serum, serta penurunan yang signifikan terhadap hepcidin.³⁷ Namun, belum ada studi pada obat baru HIF *inhibitor* tersebut pada pasien anak. Ketersediaan obat di Indonesia untuk obat-obatan darbepoetin, CERA, dan golongan penghambat HIF masih terbatas, dan belum termasuk ke dalam formularium nasional.

Studi ini menunjukkan variasi dosis rHuEPO di RSUP Dr. Sardjito cukup besar, dengan nilai median dosis rHuEPO 68 IU/kgBB/minggu. Sebagian pasien mendapat dosis rHuEPO bahkan kurang dari 50% dari dosis yang direkomendasikan KDIGO. Ambang batas yang lebih rendah pada sampel penelitian yaitu 76 IU/kgBB/minggu diketahui memiliki efektivitas yang cukup baik dalam meningkatkan pencapaian target Hb. Namun, kekurangan dari dosis yang lebih rendah antara lain memperpanjang durasi terapi dari 3 bulan menjadi 6 bulan, menghasilkan target Hb yang lebih rendah dan tidak efektif dalam menurunkan kebutuhan transfusi darah. Penelitian serupa oleh Weiss dkk³⁸ pada tahun

2019 membuktikan bahwa dosis EPO 100 IU/kgBB/minggu memerlukan waktu 6 bulan untuk mencapai target Hb >10 g/dL serta tidak adekuat dalam mencegah transfusi darah pada anak anemia PGK dengan HD rutin.

Keterbatasan studi ini yaitu jumlah sampel yang sedikit dengan proporsi yang tidak seimbang yang berakibat rendahnya kekuatan pada hasil studi. Beberapa hal yang belum dapat dikendalikan pada studi ini yaitu penilaian kadar saturasi transferin, kondisi infeksi, kepatuhan terapi RRT, dan kenaikan Hb perbulan. Selain itu, penelitian ini dilakukan di rumah sakit rujukan dengan sebagian besar pasien terdiagnosis PGK stadium V/PGT, sehingga tidak dapat dilakukan stratifikasi terhadap stadium PGK. Kelebihan dari studi ini yaitu didapatkan nilai ambang batas yang lebih mudah untuk dicapai dengan adanya keterbatasan penjaminan obat-obatan oleh jaminan kesehatan nasional. Studi ini juga melihat perspektif *cost analysis* terkait peningkatan dosis rHuEPO terhadap efek penurunan kebutuhan transfusi darah. Penelitian pada populasi dewasa mengenai *cost effectiveness* terapi rHuEPO di dua rumah sakit di Yogyakarta menunjukkan terapi rHuEPO termasuk *cost effective* dalam penanganan anemia pada PGK. Keduanya menunjukkan hasil bahwa epoetin beta lebih *cost effective* terkait persentase pencapaian target Hb yang lebih tinggi.^{39,40} Studi serupa di Thailand terkait *cost effectiveness* rHuEPO menunjukkan target Hb 10-11 g/dL yang paling *cost effective* dalam terapi anemia pada PGK terkait perbaikan kualitas hidup dan risiko efek samping terapi yang lebih rendah.⁴¹

Kesimpulan

Dosis EPO yang lebih tinggi (≥ 76 IU/kgBB/minggu) dapat meningkatkan pencapaian target Hb dibandingkan dosis yang lebih rendah. Dosis EPO yang lebih tinggi (≥ 76 IU/kgBB/minggu) tidak terbukti dapat menurunkan kebutuhan transfusi dibandingkan dosis yang lebih rendah.

Daftar pustaka

1. Hogg RJ, Furth S, Lemley K V., Portman R, Schwartz GJ, Coresh J, dkk. National Kidney Foundation's Kidney Disease

2. Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: Evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics* 2003;111:1416-21.
3. Masalskienė J, Rudaitis Š, Vitkevič R, Čerkauskienė R, Dobilienė D, Jankauskienė A. Epidemiology of chronic kidney disease in children: A report from Lithuania. *Med* 2021;5:112.
4. Collins AJ, Kasiske B, Herzog C, Chavers B, Foley R, Gilbertson D, dkk. United States Renal Data System 2006 Annual Data Report Abstract. *Am J Kidney Dis* 2007;49.
5. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, dkk. Global prevalence of chronic kidney disease: A Systematic Review and Meta- Analysis. *Clin Nephrol* 2016;71:244-54.
6. Kementerian Kesehatan RI. Peran Pemerintah dalam Pencegahan dan Pengendalian Gagal Ginjal pada Anak. Jakarta: Kemkes RI;2018.
7. Wong H, Mylrea K, Feber J, Drukker A, Filler G. Prevalence of complications in children with chronic kidney disease according to KDOQI. *Kidney Int [Internet]* 2006;70:585-90.
8. Astor BC, Muntner P, Levin A, Eustace JA, Coresh J. Association of kidney function with anemia. *Arch Intern Med* 2002;162:1401.
9. Wish JB. Treatment of anemia in kidney disease: Beyond Erythropoietin. *Kidney Int Reports [Internet]* 2021;6:2540-53.
10. Van Damme-Lombaerts R, Herman J. Erythropoietin treatment in children with renal failure. *Pediatr Nephrol* 1999;13:148-52.
11. Port RE, Mehls O. Erythropoietin dosing in children with chronic kidney disease : based on body size or on hemoglobin deficit ? *Pediatr Nephrol* 2009;24:435-7.
12. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, dkk. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;355:2085-98.
13. KDIGO. Clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Off J Int Soc Nephrol [Internet]* 2012;2.
14. Wright DG, Wright EC, Narva AS, Noguchi CT, Eggers PW. Association of erythropoietin dose and route of administration with clinical outcomes for patients on hemodialysis in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:1822-30.
15. Warady BA, Arar MY, Lerner G, Nakanishi AM, Stehman-Breen C. Darbepoetin alfa for the treatment of anemia in pediatric patients with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1144-52.
16. Regidor DL, Kopple JD, Kovesdy CP, Kilpatrick RD, McAllister CJ, Aronovitz J, dkk. Associations between changes in hemoglobin and administered erythropoiesis- stimulating agent and survival in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;17:1181-91.
17. Amanullah F, Malik AA, Zaidi Z. Chronic kidney disease causes and outcomes in children: Perspective from a LMIC setting. *PLoS One [Internet]* 2022;17:1-11.
18. Abdelgawad A, Ghazawy E, Mohammed E, Mahfouz E. Clinical characteristics of congenital anomalies of the kidney and urinary tract, Minia District. *Minia J Med Res* 2021;32:13-7.
19. Staples AO, Wong CS, Smith JM, Gipson DS, Filler G, Warady BA, dkk. Anemia and risk of hospitalization in

- pediatric chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:48-56.
19. Can C, Emre S, Bilge I, Yilmaz A, Şirin A. Comparison of recombinant human erythropoietin and darbepoetin alpha in children. *Pediatr Int* 2013;55:296-9.
 20. Jander A, Wierciński R, Bałasz-Chmielewska I, Miklaszewska M, Zachwieja K, Borzecka H, dkk. Anaemia treatment in chronically dialysed children: A multicentre nationwide observational study. *Scand J Urol Nephrol* 2012;46:375-80.
 21. Bruce G, Schulga P, Reynolds BC. Use of erythropoiesis-stimulating agents in children with chronic kidney disease: A systematic review. *Clin Kidney J* 2022;15:1483-505.
 22. Locatelli F, Pozzoni P, DelVecchio L. Recombinant human epoetin beta in the treatment of chemotherapy-related anemia. *Ther Clin Risk Manag* 2009;5:261-70.
 23. Pfeffer MA, Burdman EA, Chen CY, Cooper ME. A Trial of Darbepoetin Alfa in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2019;361:2019-32.
 24. Palmer SC S, Saglimbene V, Mavridis D, Salanti G, Craig J, Tonelli M, dkk. Erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in adults with chronic kidney disease: a network meta-analysis (Review). *Cochrane Database Syst Rev* [Internet] 2014.
 25. Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1631-4.
 26. Ogawa T, Nitta K. Erythropoiesis-stimulating agent hyporesponsiveness in end-stage renal disease patients. *Contrib Nephrol* 2015;185:76-86.
 27. Bamgbola OF, Kaskel FJ, Coco M. Analyses of age, gender and other risk factors of erythropoietin resistance in pediatric and adult dialysis cohorts. *Pediatr Nephrol* 2009;24:571-9.
 28. Pinarbasl AS, Dursun I, Günay N, Baatar B, Yel S, Dursun J, dkk. Erythropoietin Resistance Index and the Affecting Factors in Children with Peritoneal Dialysis. *Blood Purif* 2021;50:942-51.
 29. Lee KH, Park E, Choi HJ, Kang HG, Ha IS, Cheong H II, dkk. Anemia and iron deficiency in children with chronic kidney disease (CKD): Data from the know-ped CKD study. *J Clin Med* 2019;8.(halaman)
 30. Palmer SC, Saglimbene V, Craig JC, Navaneethan SD, Strippoli GFM. Darbepoetin for the anaemia of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;:1465-858.
 31. Brandt JR, Avner ED, Hickman RO, Watkins SL. Safety and efficacy of erythropoietin in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 1999;13:143-7.
 32. Portolés J, Martín L, Broseta JJ, Cases A. Anemia in chronic kidney disease: from pathophysiology and current treatments, to future agents. *Front Med* 2021;8:1-14.
 33. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, dkk. Correction of anemia with Epoetin Alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;355:2085-98.
 34. Aapro M, Gascón P, Patel K, Rodgers GM, Fung S, Arantes LH, dkk. Erythropoiesis-stimulating agents in the management of anemia in chronic kidney disease or cancer: A historical perspective. *Front Pharmacol* 2019;9:1-10.
 35. Koulouridis I, Alfayez M, Trikalinos TA, Balk EM, Jaber BL. Dose of erythropoiesis-stimulating agents and adverse outcomes in CKD: A metaregression analysis. *Am J Kidney Dis* [Internet] 2013;61:44-56.
 36. Dhayef AK, Manuti JK, Abutabiekh AS. Anemia response to Methoxy Polyethylene Glycol-Epoetin Beta (Mircera) versus Epoetin Alfa (Eprex) in patients with chronic Kidney disease on Hemodialysis. *J Clin Nephrol* 2017;1:041-7.
 37. Qie S, Jiao N, Duan K, Li J, Liu Y, Liu G. The efficacy and safety of roxadustat treatment for anemia in patients with kidney disease: a meta-analysis and systematic review. *Int Urol Nephrol* 2021;53:985-97.
 38. Weiss LG, Clyne N, Fihlho JD, Friseneuve-fich C, Kurkus J. Nephrology dialysis transplantation the efficacy of once weekly compared with two or three times weekly subcutaneous epoetin b: results from a randomized controlled multicentre trial. *Nama jurnal*..2019;2000:2014-9.
 39. Sihombing JP, Hakim L, Andayani TM, Irijanto F. Cost effectiveness analysis eritropoetin alfa dibandingkan dengan eritropoetin beta. *JMPF* 2019;3:166-72.
 40. Dian N, Andayani TM, Endarti D, Klinik MF, Farmasi F, Mada UG. Cost effectiveness analysis (CEA) strategi terapi anemia pada pasien penyakit ginjal kronis. *JMPF* 2022;12:164-75.
 41. Thaweethamcharoen T, Sakulbumrunsil R, Nopmaneejumruslers C, Vasuvattakul S. Cost-Utility analysis of erythropoietin for anemia treatment in thai end-stage renal disease patients with hemodialysis. *Value Heal Reg Issues* [Internet] 2014;3:44-9.