



Risk Factor for Erythropoietin Resistance in Hemodialysis Patient : Literature Review

Rachma Greta Perdana Putri^{1*}, Amanatus Sholihah², Novi Wijayanti Sukirto³

*Email : rachmagreta@med.uad.ac.id, +62-857-2593-6987

¹Departement of Histology, Faculty of Medicine, Ahmad Dahlan University, Yogyakarta

²Departemen of Patology Clinic, Faculty of Medicine, Ahmad Dahlan University, Yogyakarta

³Department of Internal Mediine, Faculty of Medicine, Ahmad Dahlan University, Yogyakarta

ARTICLE INFO

Article history

Submitted : 21st Nov 2020

Reviewed : 27th Nov 2020

Accepted : 13th Dec 2020

Keywords

Risk Factor

Erythropoietin Resistance

Hemodialysis

Renal Failure

ABSTRACT

Anaemia become the complication of chronic kidney disease (CKD) which was caused by decreasing of erythropoietin. Erythropoietin stimulating agent (ESA) therapy is one of therapy to overcome the problem, but until 34% of patients have lack of response to ESA treatment. Anaemia in CKD related to the worsen of the diseases, quality of life, and mortality of patients. Decreasing of the response to erythropoietin need to be evaluated to correct anaemic condition. This review is aim to explain the risk factor for erythropoietin resistance. The literature for this review was collected through PUBMED and google scholar. Erythropoietin is glycoprotein secreted 90% by interstitial cells of kidney and 10% by liver cells. The functions of erythropoietin are stimulate the proliferation and cells differentiation in bone marrow, and enhance erythropoiesis. Renal damage can inhibit the secretion of erythropoietin. In patients with ESA treatment, risk factors for resistance are iron deficiency, inadequate haemodialysis, inflammation, hyperparathyroid, nutrition disturbance, antibody mediated Pure Red Cell Aplastic (PRCA). The risk factor can be influenced by genetic variation. Conclusion of this review, there are several factor that influence the response of erythropoietin in hemodialisa patients. Hence, study related anaemia in CKD need further study to optimize the treatment.

Pendahuluan

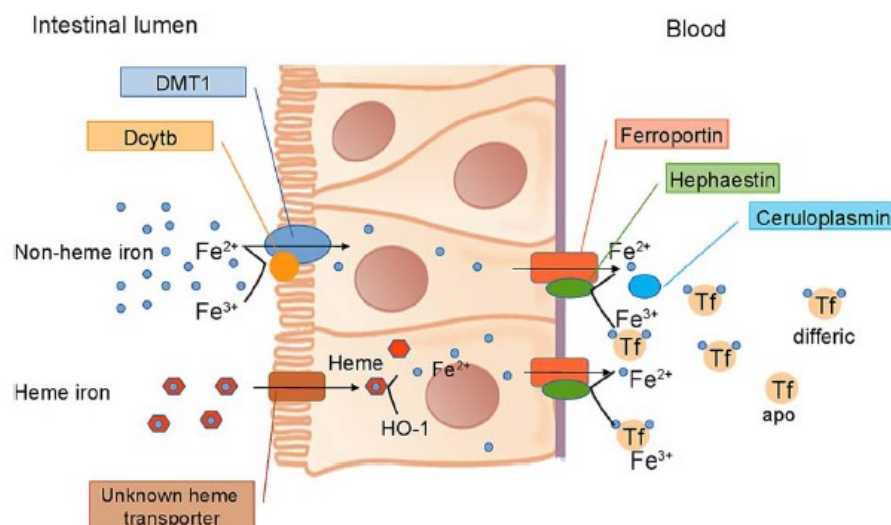
Berdasarkan data RISKESDAS tahun 2013, penyakit gagal ginjal di Indonesia memiliki persentase sebanyak 2% dengan penyebab terbanyak yaitu hipertensi dan diabetes millitus. Faktor risiko terbesar terjadinya penyakit ginjal kronis di Indonesia adalah hipertensi dan obesitas (Farida, Thaha and Susanti, 2018; Health ministry of Republic Indonesia, 2018). Berdasarkan distribusi usia, hemodialisa paling banyak pada usia 45-55 tahun hingga mencapai lebih dari 30% (Health ministry of Republic Indonesia, 2018). Anemia merupakan komplikasi penyakit ginjal kronik yang terjadi karena gangguan produksi eritropoietin oleh ginjal. Eritropoietin (EPO) merupakan glikoprotein yang disekresi sebanyak 90% oleh sel fibroblas

interstisial ginjal di korteks dan lapisan luar medulla ginjal, dan 10% oleh sel hati. EPO menstimulasi proliferasi dan diferensiasi sel di sumsum tulang, dan meningkatkan pembentukan sel darah merah. Kerusakan pada tubulus ginjal atau jaringan glomerular dapat menghambat produksi EPO (Xing, Zhang and Sun, 2016). Penyebab lain anemia pada penyakit ginjal kronik adalah defisiensi besi, inflamasi, umur eritrosit yang memendek, obat-obatan, factor tumor, penghambatan eritropoiesis oleh ureum (*uremic inhibitors of erythropoiesis*) dan hiperparatiroid sekunder (Indonesia, 2011; Babitt and Lin, 2012; Akizawa *et al.*, 2018). Pada penatalaksanaan anemia, resistensi terhadap *Erythropoietin-stimulating Agent* (ESA) terjadi pada 5-12% pasien (Schneider *et al.*, 2013; Luo *et al.*, 2016). Pada penelitian yang dilakukan di Brazil, meskipun telah diberikan recombinant human erythropoietin (rHuEpo) dan zat besi intravena, anemia masih memiliki prevalensi 34% (Alves *et al.*, 2015). Terapi ESA dimulai pada kadar Hb < 10 g/dl, dengan target terapi pada pasien dengan penyakit ginjal kronik adalah 10-12 g/dl dan tidak boleh lebih dari 13 g/dl (Indonesia, 2011). Berdasarkan konsensus PERNEFRI, respon tidak adekuat terhadap ESA apabila dengan pemberian ESA dosis 8.000-10.000 IU/minggu secara subkutan tidak tercapai kenaikan Hemoglobin (Hb) 0,5-1,5 g/dl dalam 4 minggu berturut-turut selama 12 minggu dan tidak dapat mempertahankan kadar Hb dalam target pemeliharaan (Indonesia, 2011). Anemia berhubungan dengan perburukan penyakit dan bahkan kematian. Koreksi terhadap anemia pada pasien CKD dapat meningkatkan kualitas hidup, kapasitas latihan hingga mengurangi terjadinya hipertrofi ventrikel kiri (Junior *et al.*, 2015). Pada pasien dengan respon yang buruk terhadap terapi ESA, perlu dievaluasi penyebab buruknya respon tersebut sehingga terapi ESA lebih optimal dalam meningkatkan kadar hemoglobin pasien. Pada *review* ini, akan dibahas lebih lanjut faktor risiko penurunan respon pada terapi menggunakan ESA pada pasien penyakit ginjal kronik yang menjalani hemodialisa.

Defisiensi Zat Besi

Zat besi diabsorpsi oleh enterosit bagian membrane apikal melalui DMT-1. Gambar 1 menunjukkan mekanisme absorpsi zat besi. Didalam sel, Fe berikatan dengan ferritin untuk disimpan. Zat besi di eksport oleh ferroportin melalui bagian basal lateral sel intestinal dan berikatan dengan transferrin selama beredar dalam pembuluh darah. Ferroportin juga berfungsi mengontrol absorpsi zat besi dari makanan oleh enterosit intestinal, pembongkaran zat besi pada makrofag, dan penyimpanan pada hepatosit. Zat besi diperlukan untuk berikatan dengan *heme* yang merupakan komponen penting pembentukan hemoglobin. Sintesis heme meregulasi suplai zat besi melalui *transferrin receptor uptake pathway* pada sel prekursor eritroid (Ganz and Nemeth, 2011; Papanikolaou and Pantopoulos, 2017; K.Singh, 2018). Zat besi dalam makanan dapat berupa bentuk inorganic ferric (Fe³⁺), atau ion ferrous (Fe²⁺) dari sumber non hewani,

atau heme yang berasal dari hemoglobin atau myoglobin. Heme dari absorpsi makanan masuk ke dalam sel melalui *heme carrier protein 1* (HCP-1). Zat besi yang berlebih di intrasel akan disimpan di ferritin sitoplasmik di hati dan di retikuloendotelial makrofag, yang dapat menyimpan 4.500 ion zat besi. Perubahan oksidatif dan konsentrasi zat besi intrasel mempengaruhi ekspresi ferritin (Arvedson and Sasu, 2009; Finberg, 2013). Hepsidin merupakan peptida asam amino-25 yang diproduksi oleh hati sebagai regulator hormonal utama untuk keseimbangan zat besi sistemik. Produksi hepsidin merupakan umpan balik negatif dari kadar besi plasma yang rendah, hipoksia, dan peningkatan eritropoiesis. Hepsidin berfungsi dalam regulasi homeostasis besi dengan cara berikatan dengan ferroportin pada permukaan sel makrofag, membran basolateral enterosit, dan hepatosit sehingga terjadi internalisasi dan degradasi ferroportin melalui lisosom. Hal ini menyebabkan berkurangnya pelepasan zat besi ke sirkulasi (Ganz and Nemeth, 2011; Finberg, 2013; Kim and Nemeth, 2016; Papanikolaou and Pantopoulos, 2017).



Gambar 1. Absorpsi Zat Besi. Zat besi diabsorpsi oleh enterosit bagian membrane apikal melalui DMT-1.

Zat besi di eksport oleh ferroportin melalui bagian basal lateral sel intestinal dan berikatan dengan transferrin selama beredar dalam pembuluh darah (Papanikolaou and Pantopoulos, 2017). DMT-1, divalent metal transporter 1; Dcytb, duodenal cytochrome b; Tf, Transferrin.

Defisiensi zat besi juga dapat terjadi akibat adanya gangguan pada distribusi zat besi, yang disebut defisiensi zat besi fungsional dengan parameter saturasi transferrin (TSAT) dan serum ferritin. Serum ferritin $\geq 300\mu\text{g/liter}$ menunjukkan penyimpanan zat besi yang adekuat atau meningkat, sehingga dapat digunakan oleh sel progenitor erythroid yang distimulasi oleh ESA (Targn, Chen and Huang, 1995). Serum ferritin $<100\mu\text{g/liter}$ merupakan defisiensi zat besi

absolut (Tarng *et al.*, 1999). Pasien dengan hemodialisa akan mengalami keseimbangan negatif dari zat besi karena penurunan absorpsi dan adanya perdarahan. Pasien hemodialisa yang mendapat terapi zat besi intravena dosis tinggi mendapatkan frekuensi transfusi darah lebih sedikit dan mendapatkan dosis ESA yang lebih rendah untuk mendapatkan kadar hemoglobin sesuai target dibandingkan kelompok dengan pemberian zat besi intravena dosis rendah (Mcmurray *et al.*, 2019). Pada penelitian lain, kadar zat besi, TIBC, dan TSAT lebih tinggi pada kelompok yang memiliki respon baik terhadap pemberian ESA dibandingkan kelompok hiporesponsif, sementara level ferritin lebih tinggi pada kelompok hiporesponsif meskipun tidak bermakna secara signifikan (Khedr *et al.*, 2017). Pasien pada kelompok hiporesponsif terhadap ESA memiliki level ferritin yang lebih tinggi, dosis zat besi intravena yang lebih banyak, dan memiliki prosentase saturasi transferrin lebih rendah (Reddy, Devaki and Rao, 2013; Luo *et al.*, 2016). Level transferrin yang rendah, menyebabkan transport zat besi ke situs hematopoetik terganggu sehingga pembentukan hemoglobin tidak optimal (Reddy, Devaki and Rao, 2013). Pada pasien dengan hemodialisis, pemberian zat besi intravena memberi hasil lebih baik dibandingkan peroral, dan meningkatkan Hb >1 g/dL secara signifikan dibanding pemberian peroral (Gafer and Gafer-gvili, 2016). Selain defisiensi zat besi, gangguan pada protein transport pembawa zat besi juga berperan pada efektifitas pemberian terapi ESA. Defisiensi zat besi absolut maupun fungsional berpengaruh terhadap respon pasien terhadap terapi ESA.

Untuk mengoptimalkan terapi ESA, diberikan beberapa tambahan suplemen seperti zinc sebagai elemen penting pembentukan asam nukleat (Yegenaga and Aydin, 2014; Kobayashi *et al.*, 2015; Neto *et al.*, 2016), vit C sebagai kofaktor enzim yang meningkatkan mobilisasi zat besi dan aviabilitasnya (Keven *et al.*, 2003; Attallah *et al.*, 2006; Conner *et al.*, 2012; Sultana, Devita and Michelis, 2016), Ferric sitrat sebagai pengikat phophat dan meningkatkan cadangan zat besi (Lewis *et al.*, no date; Rodby *et al.*, 2015; Umanath *et al.*, 2015).

Hemodialisis Yang Tidak Adekuat

Faktor yang mempengaruhi adekuasi hemodialisa antara lain dosis dialisis, penggunaan jenis membrane dialisis, dan frekuensi dialisis. Hemodialisis yang tidak adekuat dapat menginduksi inflamasi yang menghambat eritropoiesis. Untuk mengetahui adekuasi hemodialisa dapat dilakukan dengan mengambil darah sebelum dan setelah hemodialisa, kemudian diukur kadar ureum yang disebut dengan URR (*Urea Reduction Ratio*). URR dapat digunakan sebagai parameter pengganti Kt/V yang lebih mudah dihitung untuk mengetahui adekuasi hemodialisa. Kadar URR $\geq 0,67$ menunjukkan hemodialisa yang adekuat (Fudu, Eldman and Riedman, 1996; Panagoutsos *et al.*, 2009; Liang, Zhang and Palevsky, 2019). Adekuasi hemodialisa dapat juga diukur dengan metode Kt/V. Sesuai dengan panduan NKF/KDOQI, target Kt/V pada pasien

hemodialisa adalah $\geq 1,3$ (Locatelli and Vecchio, 2003; Alves *et al.*, 2015). Respon eritropoietin maksimal didapatkan pada nilai $Kt/V \geq 1,4$ (Gaweda *et al.*, 2010). Pada penelitian yang dilakukan oleh Gunnell *et al.*, hemodialisa yang adekuat dengan pengukuran Kt/V 1,36, tidak dapat memprediksi adanya resistensi eritropoietin. Hal ini bertentangan dengan penelitian yang dilakukan oleh Ifudu *et al.* dan Madore *et al.* (Gunnell *et al.*, 1999). Penelitian yang dilakukan E.Movilli *et al.*, menunjukkan bahwa $Kt/V \leq 1,2$ membutuhkan dosis ESA lebih tinggi dibanding kelompok dengan $Kt/V \geq 1,4$ (Movilli *et al.*, 2001). Pemilihan membran dialysis mempengaruhi efektifitas proses dialysis. Penggunaan membran *unmodified cellulose* dapat mengaktifasi jalur komplemen dan meningkatkan neutropenia. Reduksi hydroxyl pada membran selulosa menjadi membran selulosa termodifikasi dapat mengurangi aktivasi komplemen. Penggunaan filter *mid-flux polysulfone* atau filter *modified cellulose triacetate* dapat meningkatkan nilai Kt/V , URR (Urea Reduction Ratio), dan tidak meningkatkan dosis pemberian eritropoietin (Richardson *et al.*, 2003). Penggunaan *re-use dialyzer* dengan pemrosesan menggunakan renalin dan memiliki nilai $TCV > 80\%$ tidak mengurangi efektifitas hemodialisis yang dievaluasi menggunakan perhitungan Kt/V dan URR (Made *et al.*, 2015). Pada penggunaan *high-flux membrane* hemodialisis lebih adekuat dibandingkan penggunaan *low-flux membrane*. *High-flux membrane* memiliki kemampuan mengeliminasi molekul berukuran sedang-besar seperti mikroglobulin β_2 dan dapat meningkatkan penyaringan toxin ureum sehingga meningkatkan kualitas hidup pasien hemodialisa (Oshvandi *et al.*, 2014). Faktor lain yang mempengaruhi efektifitas dialisis yaitu peningkatan dosis dialisis. Pada beberapa penelitian, peningkatan dosis hemodialisis dapat meningkatkan Kt/V dan Hb pasien tanpa meningkatkan dosis pemberian eritropoietin (Panagoutsos *et al.*, 2001, 2009).

Inflamasi

Pasien yang menderita penyakit ginjal kronik berada dalam kondisi inflamasi kronik yang disebabkan oleh insidensi infeksi yang tinggi, peningkatan sitokin proinflamasi, kondisi uremia, arteriosclerosis, dan peningkatan stress oksidatif (Smrzova, Balla and Ba, 2005; Gluba-brz *et al.*, 2020). Pada model mencit dengan *ischemic reperfusion injury* yang menjadi gagal ginjal, terjadi fibrosis tubulus, *vascular remodelling*, dan proses inflamasi (Arfian *et al.*, 2018). Aktivasi sistem imun mengubah eritropoiesis menjadi penyimpanan zat besi pada sistem retikuloendotelial, menghambat proliferasi dan diferensiasi progenitor eritroid, mensupresi produksi eritropoietin, mengurangi respon terhadap eritropoietin, dan mempercepat destruksi eritrosit yang dilapisi kompleks immunoglobulin (Smrzova, Balla and Ba, 2005). Sitokin proinflamasi berperan dalam eritropoiesis melalui beberapa mekanisme pada tabel 1.

Inflamasi ditandai dengan peningkatan produksi Tumor nekrosis factor- α (TNF- α) yang merupakan modulator utama perubahan metabolisme besi. Ketika keseimbangan pembentukan erosit terganggu, maka akan terjadi respon stress eritropoiesis untuk menjaga homeostasis eritrosit. Progenitor stress eritroid (SEP) distimulasi oleh Hedgehog (HH) dan Bone Morphogenetic Protein-4 (BMP-4), dan growth and differentiation factor-15(GDF-15). Hipoksia jaringan dan peningkatan eritropoietin menyebabkan perubahan sinyal pada lien dan SEP berdiferensiasi menjadi eritrosit yang baru (Nemeth and Ganz, 2014; Bennett *et al.*, 2019; Paulson *et al.*, 2020). Reseptor glukokortikoid bersama dengan HIF-1 α menginduksi proliferasi progenitor eritroid immature. Aktivasi sinyal eritropoietin pada kondisi hipoksia akan meningkatkan populasi SEP menjadi BFU-E dan kemudian berdiferensiasi. Hipoferremia terjadi karena retensi zat besi dan penyimpanan di retikuloendotelial selama proses inflamasi sehingga membatasi ketersediaan zat besi untuk eritropoiesis (Smrzova, Balla and Ba, 2005).

Resistensi eritropoietin juga dapat disebabkan oleh single nucleotide polymorphisms (SNP) yang menyebabkan variasi fenotip yang berhubungan dengan produksi sitokin (Junior *et al.*, 2015). Selain adanya SNP, soluble eritropoietin receptor (sEpoR) menghambat fosforilasi signal transducer and activator of transcription 5(STAT5) pada sel line yang mengekspresikan EpoR. Peningkatan serum sEpoR berkorelasi dengan peningkatan kebutuhan eritropoietin.

Peningkatan sEpoR pada supernatant sel line manusia distimulasi oleh sitokin proinflamasi seperti IL-6 dan TNF- α (Khankin *et al.*, 2010). Pada penelitian yang dilakukan oleh Nand *et.al.*, pasien hiporesponsif terhadap eritropoietin memiliki indeks resistensi eritropoietin (ERI) yang berbanding terbalik dengan hemoglobin, dan berbanding lurus dengan hsCRP dan TNF- α sebagai penanda inflamasi. Dengan pemberian Pentoxifylline sebagai penghambat phosphodiesterase nonselektif dengan anti TNF- α , dapat memperbaiki ERI setelah 2 bulan hingga 6 bulan(Nand *et al.*, 2016). Penelitian yang dilakukan oleh Nitta *et.al.*, pada pasien dengan nilai s-CRP ≥ 10 mg/l, terdapat peningkatan dosis mingguan EPO dan peningkatan serum IL-6 dibandingkan kelompok dengan s-CRP < 10 mg/l. peningkatan serum IL-6 menghambat eritropoiesis dengan menghambat kecukupan zat besi. Peningkatan s-CRP berhubungan dengan resistensi EPO karena adanya respon fase akut (Nitta *et al.*, 2002).

Pada inkubasi serum uremia dengan sel progenitor eritroid terjadi penghambatan proliferasi dari sel progenitor eritroid. Mekanisme terjadinya hal tersebut masih belum diketahui (Macedougall and Cooper, 2002). Roxodustat merupakan inhibitor HIF-PH (Hipoxia-inducible Factors Prolyl Hydroxylase) sehingga dapat meningkatkan aktivitas HIF dan menginduksi eritropoiesis. Hiporesponsif terhadap eritropoiesis dianalogikan dengan peningkatan CRP sebagai penanda inflamasi. Pemberian roxodustat pada pasien hemodialisa tanpa pemberian zat besi dan ESA dengan

nilai CRP yang tinggi (3,9), dapat menurunkan level hepsidin dan meningkatkan Hb. Pemberian Roxadustat mungkin efektif diberikan pada pasien

Tabel 1. Peran mediator inflamasi pada proses eritropoiesis

Mediator inflamasi	Peran pada eritropoiesis	referensi
TNF- α	- Peningkatan degradasi ferritin sehingga zat besi mudah dirilis ekstraseluler.	(Nowrouslan, 2002)
	- Memperpendek umur sel darah merah	(Nowrouslan, 2002; Bennett <i>et al.</i> , 2019)
	- aktivasi gen rantai berat ferritin, sehingga afinitas terhadap Fe menjadi tinggi dan menyebabkan berkurangnya pelepasan besi dari sistem fagosit mononuclear.	(Nowrouslan, 2002)
	- Stimulasi apoptosis	(Junior <i>et al.</i> , 2015)
	- Menghambat produksi EPO, sehingga menghambat proliferasi dan diferensiasi sel progenitor eritroid	(Junior <i>et al.</i> , 2015; Paulson <i>et al.</i> , 2020)
IL-1	- Menghambat pembentukan BFU-E (Burst-forming unit-erythroid cells) dan CFU-E (Colony-forming unit-erythroid cells)	(Smrzova, Balla and Ba, 2005; Nemeth and Ganz, 2014; Bennett <i>et al.</i> , 2019)
	- Menyebabkan hipoferemia karena penurunan <i>soluble transferrin receptors</i>	(Smrzova, Balla and Ba, 2005)
	- Memperpendek umur sel darah merah	(Nowrouslan, 2002)
IL-6	- Menstimulasi pembentukan progenitor myeloid dan menghambat perkembangan erythroid	(Bennett <i>et al.</i> , 2019; Paulson <i>et al.</i> , 2020)
	- Berperan pada eritrofagositosis	(Nemeth and Ganz, 2014)
	- Stimulasi apoptosis	(Junior <i>et al.</i> , 2015)
IL-17	- Stimulasi pembentukan hepsidin, sehingga menghambat pelepasan zat besi ke pembuluh darah	(Smrzova, Balla and Ba, 2005; Junior <i>et al.</i> , 2015; Bennett <i>et al.</i> , 2019; Paulson <i>et al.</i> , 2020)
	- menghambat proliferasi dan diferensiasi sel progenitor eritroid	(Junior <i>et al.</i> , 2015)
	- Berperan pada eritrofagositosis	(Nemeth and Ganz, 2014)
	- Menghambat hematopoiesis	(Junior <i>et al.</i> , 2015)
IFN- γ	- Menghambat ekspresi ferroportin	(Junior <i>et al.</i> , 2015)
	- Menghambat produksi EPO, sehingga menghambat proliferasi dan diferensiasi sel progenitor eritroid	(Junior <i>et al.</i> , 2015)
	- Menghambat pembentukan BFU-E (Burst-forming unit-erythroid cells) dan CFU-E (Colony-forming unit-erythroid cells)	(Smrzova, Balla and Ba, 2005; Nemeth and Ganz, 2014; Bennett <i>et al.</i> , 2019)
	- Menyebabkan hipoferemia karena penurunan <i>soluble transferrin receptors</i>	(Smrzova, Balla and Ba, 2005)
	- Mengaktivasi makrofag untuk eritrofagosit	(Nemeth and Ganz, 2014)
	- Meningkatkan ekspresi DMT-1 di makrofag.	(Junior <i>et al.</i> , 2015)
	- Menghambat eritropoiesis	(Nemeth and Ganz, 2014)
	- Menginduksi hematopoiesis myeloid melalui induksi <i>Irf1</i>	(Paulson <i>et al.</i> , 2020)

dengan penyakit ginjal kronis yang disertai inflamasi (Besarab *et al.*, 2015). Penelitian yang dilakukan untuk menemukan biomarker penanda resistensi eritropoietin yang dilakukan oleh Chen menyebutkan bahwa Growth arrest-specific protein 6 (Gas6) berperan pada proliferasi sel, fagositosis, dan antiinflamasi. Peningkatan Gas6 di sirkulasi berhubungan dengan inflamasi sistemik. Pada kelompok hiporesponsif terhadap EPO, Gas6 memiliki nilai plasma level lebih tinggi secara signifikan dibanding kelompok responsive terhadap EPO. Hal ini memungkinkan Gas6 sebagai penanda resistensi eritropoietin (Chen *et al.*, 2016). Efek pemberian obat yang bersifat antiinflamasi terhadap efektifitas terapi ESA pada pasien CKD dengan hemodialisa masih perlu dilakukan.

Hiperparatiroid

Hiperparatiroid sekunder merupakan salah satu komplikasi dari penyakit ginjal kronis dengan mekanisme yang belum diketahui (Chandran and Wong, 2019). Hormon paratiroid (PTH) berpotensi menyebabkan terjadinya fibrosis pada sumsum tulang yang berpengaruh terhadap eritropoiesis, memperpendek usia eritrosit, dan menyebabkan myelofibrosis sehingga menghambat hematopoiesis. Beberapa penelitian menyebutkan paratiroidektomi pada penderita hiperparatiroid sekunder dapat meningkatkan level eritropoietin dalam darah (Ma *et al.*, 2015; Seifollah *et al.*, 2016). Pada penelitian yang dilakukan oleh Khan *et al.*, pasien dengan hiperparatiroid memiliki rerata dosis ESA lebih tinggi dibandingkan dengan normoparatiroid (Khan, 2017). Rerata serum hormon paratiroid secara signifikan lebih tinggi pada kelompok hiporesponsif terhadap ESA, dengan persentase permukaan osteoklas, fibrosis sumsum tulang yang lebih tinggi. Hal ini menunjukkan sekresi hormon paratiroid menyebabkan fibrosis dan mengganggu eritropoiesis. Hormon paratiroid dapat menghambat produksi eritropoietin renal atau ekstrarenal dan serum eritropoietin meningkat setelah paratiroidektomi pada pasien dengan uremia (Rao, Shih and Mohini, 1993).

Berbeda dengan penelitian Amnuay, dari 43 pasien CKD dengan HD dan mengeksklusi pasien dengan kelainan sumsum tulang dan melakukan pengecatan retikulin dan trichrome sebagai penanda fibrosis sumsum tulang, didapatkan hasil peningkatan kadar *Intact Parathyroid hormone* (iPTH) memiliki kadar Hb yang rendah tetapi tidak didapatkan perbedaan yang signifikan pada fibrosis sumsum tulang kedua kelompok (Amnuay *et al.*, 2019). Pada penelitian yang dilakukan oleh Al Saran, iPTH memiliki efek negatif secara langsung terhadap hiporespon eritropoietin pada pasien HD daripada efek tidak langsung melalui fibrosis sumsum tulang (Saran, Sabry and Hassan, 2013). Pada penelitian yang membandingkan kelompok peritoneal dialisis dan hemodialisis, kebutuhan ESA pada pasien HD lebih tinggi daripada peritoneal dialysis dengan kadar iPTH yang lebih tinggi pada pasien HD dibanding peritoneal dialisis. Kadar

Hb lebih tinggi pada pasien dengan kadar iPTH <32 pmol/l, sedangkan nilai ERI tidak berbeda bermakna (>300) pada pasien HD maupun peritoneal dialysis dengan kadar iPTH >32 pmol/l (Al-hilali, Al-humoud and Ninan, 2007). Penelitian dilakukan oleh Komatsuda, menyatakan bahwa *human N-terminal* PTH dan iPTH tidak menghambat eritropoiesis (Komatsuda *et al.*, 1998).

Dari penelitian yang dilakukan Corredor, hubungan antara hormon paratiroid, kadar Hb, dan indeks resistensi eritropoietin dapat dipengaruhi oleh variasi genetik. Gen yang berpengaruh antara lain SHROOM3, VEGFA, UMUD, dan SLC7A9 (Corredor *et al.*, 2020). Mekanisme hormon paratiroid pada fibrosis sumsum tulang dan eritropoiesis masih perlu diteliti lebih lanjut. Belum dapat diketahui apakah paratiroid mempengaruhi peningkatan Hb secara *independent* atau melibatkan mekanisme terkait eritropoiesis.

Gangguan Nutrisi

Protein-Energy Malnutrition (PEM) adalah kurangnya protein tubuh dengan atau tanpa disertai penurunan lemak tubuh karena *intake* nutrisi yang tidak adekuat. Penyebab PEM pada pasien dialisis antara lain asupan nutrisi yang tidak adekuat, anoreksia yang dapat disebabkan karena uremia ataupun proses inflamasi, pembatasan asupan makanan, hilangnya nutrisi selama proses dialisis, katabolisme yang berlebihan karena penyakit komorbid, dan kelainan endokrin. Peningkatan nutrisi dapat meningkatkan kadar Hb, penurunan dosis eritropoietin, dan penurunan resistensi eritropoietin pada pasien dialisis dengan anemia (Kalantar-zadeh *et al.*, 2010). Penelitian pada mencit dengan malnutrisi, menunjukkan adanya penurunan retikulosit yang signifikan, penurunan populasi eritroid atau penurunan progenitor eritroid, dan perubahan eritropoiesis pada sumsum tulang dan lien. Anemia yang terjadi tidak disertai dengan defisiensi zat besi, saturasi transferrin, maupun ferritin. Hal ini menunjukkan bahwa anemia pada kondisi malnutrisi disebabkan oleh gangguan proses eritropoiesis (Fock, 2004; Borelli *et al.*, 2007).

Kekurangan vitamin E dan Selenium dapat menyebabkan rapuhnya eritrosit. Lingkungan mikro juga mempengaruhi proliferasi sel. Hematopoiesis, dan myelopoiesis (Fock, 2004). Serum albumin merupakan indeks status nutrisi dan biasa digunakan untuk menilai malnutrisi protein. Serum albumin, BMI, lingkaran lengan atas, dan konsentrasi trigliserida berbanding terbalik dengan kebutuhan dosis ESA dan indeks respon terhadap ESA (Olcay *et al.*, 2007). Pada penelitian lain juga menunjukkan bahwa hipoalbuminemia mengganggu respon eritropoiesis secara signifikan dan berhubungan dengan *malnutrition-inflammation complex syndrome* (Gaweda *et al.*, 2010). Malnutrisi berhubungan dengan adanya inflamasi dengan adanya TNF- α yang disebut sebagai cachectin dapat menginduksi anoreksia, IL-6 dapat mereduksi *intake*

makanan dan pengosongan lambung, sehingga pada kondisi inflamasi terjadi malnutrisi (Rattanasompattikul *et al.*, 2013).

Prosedur dialisis membutuhkan peningkatan kebutuhan protein 0,6 g protein/KgBB/hari untuk mendapatkan keseimbangan nitrogen. Berdasarkan penelitian keseimbangan nitrogen, asupan protein minimal 1,2 g protein/KgBB/hari untuk mendapatkan keseimbangan protein. Pada penelitian HEMO menyatakan bahwa 78% pasien memiliki intake energi lebih rendah dari 28 kkal/KgBB/hari dan hanya 59% pasien mendapatkan intake protein lebih rendah dari 1 g/KgBB/hari. Selain itu, terdapat penurunan asam amino plasma yang dapat menurunkan sintesis protein (Fouque, 2003). Akan tetapi, penelitian yang dilakukan oleh Ortiz menyatakan bahwa berdasarkan kadar albumin, dan BMI, tidak ada perbedaan antara kelompok resisten eritropoietin dan kelompok dengan respon baik terhadap eritropoietin. Dengan pemeriksaan *bioimpedance vector*, pasien dengan kakeksia cenderung resisten terhadap eritropoietin walaupun tidak bermakna signifikan (González-ortiz *et al.*, 2019). Abella *et.al.*, menemukan adanya kaitan antara anemia dengan leptin sebagai salah satu penanda status metabolik dan nutrisi. Leptin merupakan pusat regulasi homeostasis energi yang meregulasi nafsu makan dan asupan makanan. Kadar leptin juga diketahui merupakan prediktor responsivitas Epo pada pasien gagal ginjal dengan anemia. Secara *in vitro*, leptin dapat mempengaruhi eritropoiesis dan merangsang perkembangan progenitor eritroid (Abella *et al.*, 2017).

Antibodi Yang Memediasi Pure Red Cell Aplastic

Antibody (Ab)-mediated pure red cell aplasia (PRCA) merupakan antibody yang menghambat aktifitas eritropoietik dari eritropoietin endogen maupun ESA. Pasien dengan *AB-mediated PRCA* akan resisten terhadap eritropoietin, terjadi anemia berat disertai penurunan retikulosit (hingga <10.000/ul), anemia tanpa adanya perdarahan, dan penurunan Hb 0,1 g/dL/hari (1g/L/hari). Penegakkan diagnosis PRCA dilakukan dengan pemeriksaan sumsum tulang yang tidak didapatkan *precursor* eritroid dan terdapat *antibody anti-EPO* pada serum. *Antibody anti-EPO* akan mengenali protein molekul EPO. Penggantian terapi dengan jenis ESA yang lain tidak bermanfaat karena antibody akan mengenali dengan netralisasi silang. High-affinity IgG antibody dalam 1 ml serum pasien PRCA dapat menetralisasi hingga 10 IU EPO eksogen. Berkurangnya antibody IgG dalam serum dapat menurunkan inhibisi proliferasi sel eritroid pada penelitian *in vitro* (Nathoo *et al.*, 2004; Casadevall, 2005). Penelitian yang dilakukan oleh Zhang, pada pasien dengan penyakit ginjal kronik, *baseline* antibody anti-EPO berhubungan dengan kebutuhan EPO. Pada kelompok dengan antibody EPO positif, memiliki kebutuhan EPO lebih tinggi dibandingkan kelompok dengan antibody EPO negatif, sementara

antibodi EPOR tidak mempengaruhi kebutuhan EPO. Kadar antibodi anti-EPO faktor independent yang mempengaruhi kebutuhan EPO (Khankin *et al.*, 2010). Penelitian yang dilakukan oleh Wu, dari 1.531 pasien, 76,88% menggunakan EPO secara subkutan, dan 14,83% menggunakan EPO secara intravena. Sebanyak 3 pasien memiliki hasil antibodi dalam kriteria *borderline*, tidak memiliki gejala PRCA dan 1 pasien positif memiliki antibodi anti-EPO. Penelitian lain juga mendapatkan hasil hanya 2 dari 31.460 pasien penyakit ginjal kronik dengan pemberian EPO secara subkutan sejak 1998 hingga 2003. Penelitian serupa yang dilakukan di Jerman, dari 536 pasien, antibodi anti-EPO didapatkan pada 3 pasien dari kelompok hiporespon terhadap ESA dan 3 pasien dari kelompok normorespon terhadap ESA. Antibodi anti-EPO hanya ditemukan pada sebagian kecil pasien dengan terapi ESA. Kecurigaan terhadap PRCA dapat dilakukan dengan pemeriksaan perhitungan retikulosit pada pasien dengan efikasi terapi EPO yang rendah (Nathoo *et al.*, 2004; Paper, 2007).

Sebaliknya, pada tahun 1998-2004 di Prancis, Kanada, UK, dan Spanyol dilaporkan 175 kasus EPO-associated PRCA karena penggunaan Epex, 11 kasus untuk penggunaan Neorecormon, dan 5 kasus untuk penggunaan Epogen. Selain penggunaan obat-obatan yang menginduksi terbentuknya antibodi dengan mekanisme yang belum jelas, pada beberapa penyakit juga dapat ditemukan antibodi anti-EPO seperti pada tymoma, rheumatoid arthritis, systemic Lupus Erythematosus, dan Leukemia Limfositik Kronik (Lim, 2005). Pada kasus yang dilaporkan oleh Lacreta, terdapat 2 pasien di Brazil dengan PRCA dan salah satunya menderita penyakit ginjal polikistik. Keduanya diberi terapi transfusi darah untuk mengatasi kondisi anemia dan diberi terapi immunosupresan (Lacreta *et al.*, 2019). Dari penelitian yang dilakukan oleh Christie, penambahan partikel untuk pelarut rekombinan EPO dan pemberian EPO dalam jumlah yang besar dapat menginisiasi terbentuknya antibodi (Christie *et al.*, 2015).

Kesimpulan

Anemia pada penyakit ginjal kronik berhubungan dengan perburukan penyakit, kualitas hidup pasien, bahkan kematian. Hal ini dapat terjadi karena penurunan respon terhadap pemberian ESA yang disebabkan oleh defisiensi zat besi, hemodialisis yang tidak adekuat, inflamasi, hiperparatiroid, gangguan nutrisi, antibodi yang memediasi *pure red cell aplastic* (PRCA). Adanya variasi genetik juga diduga berperan dalam resistensi terhadap EPO dalam berbagai mekanisme. Evaluasi terhadap penyebab terjadinya penurunan respon terhadap pemberian eritropoietin berperan penting terhadap perbaikan kondisi pasien sehingga didapatkan kadar Hb sesuai target terapi. Penelitian terkait anemia pada penyakit ginjal kronik masih perlu dilakukan untuk mendapatkan hasil terapi yang optimal.

Daftar Pustaka

- Abella, V. *et al.* (2017) 'Leptin in the interplay of inflammation, metabolism and immune system disorders', *Nature Reviews Rheumatology*. Nature Publishing Group, 13(2), pp. 100– 109. doi: 10.1038/nrrheum.2016.209.
- Akizawa, T. *et al.* (2018) 'Burden of Anemia in Chronic Kidney Disease Patients in Japan: A Literature Review', *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 22(5), pp. 444–456. doi: 10.1111/1744-9987.12712.
- Al-hilali, N., Al-humoud, H. and Ninan, T. (2007) 'Does Parathyroid Hormone Affect Erythropoietin Therapy in Dialysis Patients?', 13110, pp. 63–67. doi: 10.1159/000096143.
- Alves, M. T. *et al.* (2015) 'Resistance of dialyzed patients to erythropoietin', *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 37(3), pp. 190–197. doi: 10.1016/j.bjhh.2015.02.001.
- Amnuay, K. *et al.* (2019) 'Factors associated with erythropoiesis-stimulating agent hyporesponsiveness anemia in chronic kidney disease patients', *Hematology Reports*, 11, p. 8183. doi: 10.4081/hr.2019.8183.
- Arfian, N. *et al.* (2018) 'Prolonged Kidney Ischemia-Reperfusion Injury Associates with Inflammation , Vascular Remodelling , and Myofibroblast Formation', *J Med Sci*, 50(1), pp. 1–14.
- Arvedson, T. L. and Sasu, B. J. (2009) 'Role and regulation of iron metabolism in erythropoiesis and disease', *Erythropoietins, Erythropoietic Factor and Erythropoiesis*, 1, pp. 279–298.
- Attallah, N. *et al.* (2006) 'Effect of Intravenous Ascorbic Acid in Hemodialysis Patients With EPO-Hyporesponsive Anemia and Hyperferremia', *American Journal of Kidney Diseases*, 47(4), pp. 644–654. doi: 10.1053/j.ajkd.2005.12.025.
- Babitt, J. L. and Lin, H. Y. (2012) 'Mechanisms of anemia in CKD', *Journal of the American Society of Nephrology*, 23(10), pp. 1631–1634. doi: 10.1681/ASN.2011111078.
- Bennett, L. F. *et al.* (2019) 'Inflammation induces stress erythropoiesis through heme-dependent activation of SPI-C', 7336(September).
- Besarab, A. *et al.* (2015) 'Roxadustat (FG-4592): Correction of Anemia in Incident Dialysis Patients', pp. 1–9. doi: 10.1681/ASN.2015030241.
- Borelli, P. *et al.* (2007) 'Reduction of erythroid progenitors in protein – energy malnutrition', pp. 307–314. doi: 10.1017/S0007114507172731.
- Casadevall, N. (2005) 'What is antibody-mediated pure red cell aplasia (PRCA)?', *Nephrol Dial Transplant*, pp. 3–8. doi: 10.1093/ndt/gfh1088.

- Chandran, M. and Wong, J. (2019) 'Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease : An Endocrine and Renal Perspective', *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 23(4), pp. 391–399. doi: 10.4103/ijem.IJEM.
- Chen, M. P. *et al.* (2016) 'Circulating growth arrest - specific protein 6 levels are associated with erythropoietin resistance in hemodialysis patients', *SpringerPlus*. Springer International Publishing. doi: 10.1186/s40064-016-1681-z.
- Christie, M. *et al.* (2015) 'The Role of Protein Excipient in Driving Antibody Responses to Erythropoietin', *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Elsevier Masson SAS, 104(12), pp. 4041–4055. doi: 10.1002/jps.24639.
- Conner, T. A. *et al.* (2012) 'Effect of intravenous vitamin C on cytokine activation and oxidative stress in end-stage renal disease patients receiving intravenous iron sucrose', pp. 961–969. doi: 10.1007/s10534-012-9562-6.
- Corredor, Z. *et al.* (2020) 'Genetic Variants Associated with Chronic Kidney Disease in a Spanish Population', pp. 1–11. doi: 10.1038/s41598-019-56695-2.
- Farida, L. S., Thaha, M. and Susanti, D. (2018) 'Characteristics of Patients with End-Stage Renal Disease at Dialysis Unit Dr . Soetomo General Hospital Surabaya', 01(02), pp. 97–100.
- Finberg, K. E. (2013) 'Regulation of systemic iron homeostasis', *current opinion hematology*, 20(3), pp. 208–214. doi: 10.1097/MOH.0b013e32835f5a47.
- Fock, R. A. (2004) 'Haematological alterations in protein malnutrition', 26(1), pp. 49–56. Fouque, D. (2003) 'Nutritional Requirements in Maintenance Hemodialysis', 10(3), pp. 183–193. doi: 10.1053/j.arrt.2003.08.007.
- Fudu, O. N. I., Eldman, J. O. F. and Riedman, E. L. I. A. F. (1996) 'THE INTENSITY OF HEMODIALYSIS AND THE RESPONSE TO ERYTHROPOIETIN IN PATIENTS WITH END-STAGE RENAL DISEASE', pp. 420–425.
- Gafter, U. and Gafter-gvili, A. (2016) 'Intravenous Versus Oral Iron Supplementation for the Treatment of Anemia in CKD: An Updated Systematic Review and Meta-analysis', *American Journal of Kidney Diseases*. Elsevier Inc, 68(5), pp. 677–690. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.04.018.
- Ganz, T. and Nemeth, E. (2011) 'Hepcidin and Disorders of Iron Metabolism'. doi: 10.1146/annurev-med-050109-142444.
- Gaweda, A. E. *et al.* (2010) 'Iron, Inflammation, Dialysis Adequacy, Nutritional Status, and Hyperparathyroidism Modify Erythropoietic Response', *Clin J Am Soc Nephrol*, (5), pp. 576–581. doi: 10.2215/CJN.04710709.
- Gluba-brz, A. *et al.* (2020) 'The Influence of Inflammation on Anemia in CKD Patients'. González-ortiz, A. *et al.* (2019) 'Relationship between protein-energy wasting in adults with

- chronic hemodialysis and the response to treatment with erythropoietin'. *BMC Nephrology*, pp. 1–9.
- Gunnell, J. *et al.* (1999) 'Acute-Phase Response Predicts Erythropoietin Resistance in Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Patients', *33(1)*, pp. 63–72.
- Health ministry of Republic Indonesia (2018) 'Air Bagi Kesehatan : Upaya Peningkatan Promotif Preventif Bagi Kesehatan Ginjal Di Indonesia', *Hasil Riset Kesehatan Dasar Kementerian Kesehatan RI*, (Hari Ginjal Sedunia), p. 34. Available at: https://www.persi.or.id/images/2018/data/materi_menkes.pdf.
- Indonesia, P. N. (2011) *Konsensus Manajemen Anemia Pada Penyakit Ginjal Kronik*. doi:10.1017/CBO9781107415324.004.
- Junior, W. V. de O. *et al.* (2015) 'Inflammation and poor response to treatment with erythropoietin in chronic kidney disease', *J Bras Nefrol*, *37(2)*, pp. 255–263. doi: 10.5935/0101-2800.20150039.
- K.Singh, A. (2018) 'Erythropoiesis: The Roles of Erythropoietin and Iron', in *Textbook of Nephro-Endocrinology*, pp. 207–215. doi: 10.1016/B978-0-12-803247-3.00012-X.
- Kalantar-zadeh, K. *et al.* (2010) 'Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences', *American Journal of Kidney Diseases*. National Kidney Foundation, Inc., *42(5)*, pp. 864–881. doi: 10.1016/j.ajkd.2003.07.016.
- Keven, K. *et al.* (2003) 'Randomized, Crossover Study of the Effect of Vitamin C on EPO Response in Hemodialysis Patients', *American Journal of Kidney Diseases*, *41(6)*, pp.1233–1239. doi: 10.1016/S0272-6386(03)00356-1.
- Khan, A. M. (2017) 'Hyperparathyroidism as a Predictor of Erythropoietin Resistance in Chronic Kidney Disease', *5(2)*, pp. 1–7. doi: 10.15640/ijmp.v5n2a1.
- Khankin, E. V *et al.* (2010) 'Soluble Erythropoietin Receptor Contributes to Erythropoietin Resistance in End-Stage Renal Disease', *5(2)*. doi: 10.1371/journal.pone.0009246.
- Khedr, S. E. *et al.* (2017) 'Erythropoietin hyporesponsiveness among egyptian hemodialysis patients', *Medicine Science International Medical Journal*, *6(2)*, pp. 285–298. doi: 10.5455/medscience.2016.05.8559.
- Kim, A. and Nemeth, E. (2016) 'New insights into iron regulation and erythropoiesis', *Curr Opin Hematol*, *22(3)*, pp. 199–205. doi: 10.1097/MOH.000000000000132.New.
- Kobayashi, H. *et al.* (2015) 'Oral Zinc Supplementation Reduces the Erythropoietin Responsiveness Index in Patients on Hemodialysis', pp. 3783–3795. doi: 10.3390/nu7053783.
- Komatsuda, A. *et al.* (1998) 'Human parathyroid hormone does not influence human erythropoiesis in vitro', *Nephrol Dial Transplant*, pp. 2088–2091.

- Lacreta, G. *et al.* (2019) 'Pure red cell aplasia and anti-erythropoietin antibodies in patients on hemodialysis: a report of two cases and a literature review', *Braz. J. Nephrol.*, 41(1), pp. 145–151. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0054.
- Lewis, J. B. *et al.* (2014) 'Ferric Citrate Controls Phosphorus and Delivers Iron in Patients on Dialysis', pp. 493–503. doi: 10.1681/ASN.2014020212.
- Liang, K. V, Zhang, J. H. and Palevsky, P. M. (2019) 'Urea reduction ratio may be a simpler approach for measurement of adequacy of intermittent hemodialysis in acute kidney injury'. *BMC Nephrology*, pp. 1–7.
- Lim, L. C. (2005) 'Acquired red cell aplasia in association with the use of recombinant erythropoietin in chronic renal failure', *Hematology*, 10(3), pp. 255–259. doi: 10.1080/10245330400026154.
- Locatelli, F. and Vecchio, L. Del (2003) 'Dialysis adequacy and response to erythropoietic agents : what is the evidence base ?', pp. 29–35. doi: 10.1093/ndt/gfg1089.
- Luo, J. *et al.* (2016) 'Spectrum and Burden of Erythropoiesis-Stimulating Agent Hyporesponsiveness Among Contemporary Hemodialysis Patients', *American Journal of Kidney Diseases*. Elsevier Inc, 68(5), pp. 763–771. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.05.031.
- Ma, X. *et al.* (2015) 'Regulation of IL-10 and IL-12 production and function in macrophages and dendritic cells', *F1000Research*, 4(0), pp. 1–13. doi: 10.12688/f1000research.7010.1.
- Maccougall, I. C. and Cooper, A. (2002) 'The inflammatory response and epoetin sensitivity', *Nephrol Dial Transplant*, 17, pp. 48–52.
- Made, N. *et al.* (2015) 'EFFECT OF DIALYZER REUSE UPON UREA REDUCTION RATIO (URR), KT /V UREA AND SERUM ALBUMIN IN REGULAR', 26(3), pp. 166–170. doi:10.14499/indonesianjpharm26iss3pp1.
- Mcmurray, J. J. V *et al.* (2019) 'Intravenous Iron in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis', *New England Journal of Medicine*, pp. 447–458. doi: 10.1056/NEJMoa1810742.
- Movilli, E. *et al.* (2001) 'Adequacy of dialysis reduces the doses of recombinant erythropoietin independently from the use of biocompatible membranes in haemodialysis patients', (16), pp. 111–114.
- Nand, N. *et al.* (2016) 'Inflammation and erythropoietin hyporesponsiveness: Role of pentoxifylline , an anti TNF- a agent', *Journal Indian Academy of Clinical Medicine*, 17(1), pp. 16–20.
- Nathoo, B. *et al.* (2004) 'A Cross-Sectional Immunosurveillance Study of Anti-EPO Antibody Levels in CRF Patients Receiving Epoetin Alfa in 5 Ontario Renal Centers', 44(2), pp. 264–269. doi: 10.1053/j.ajkd.2004.04.031.

- Nemeth, E. and Ganz, T. (2014) 'Anemia of Inflammation', *Hematology/Oncology Clinics of NA*. Elsevier Inc, 28(4), pp. 671–681. doi: 10.1016/j.hoc.2014.04.005.
- Neto, L. C. *et al.* (2016) 'The Role of Zinc in Chronic Kidney Disease Patients on Hemodialysis : A Systematic Review', (February), pp. 344–352.
- Nitta, K. *et al.* (2002) 'Inflammation and Resistance to Erythropoietin in Hemodialysis Patients', *Acta Haematol*, 108, pp. 168–170.
- Nowrousian, M. R. (2002) 'Pathophysiology of cancer-related anemia', in *Recombinant Human Erythropoietin (rhEPO) in Clinical Oncology*, pp. 39–62.
- Olcay, I. *et al.* (2007) 'Effect of protein-energy malnutrition on erythropoietin requirement in maintenance hemodialysis patients', pp. 198–203.
- Oshvandi, K. *et al.* (2014) 'High-Flux and Low-Flux Membranes : Efficacy in Hemodialysis', 3(3).
Panagoutsos, S. A. *et al.* (2001) 'The Clinical Impact of Increasing the Hemodialysis Dose', *Hemodialysis International*, 5, pp. 51–54.
- Panagoutsos, S. A. *et al.* (2009) 'EFFECTS OF HEMODIALYSIS DOSE ON ANEMIA , HYPERTENSION , AND NUTRITION', 6049. doi: 10.1081/JDI-120013965.
- Papanikolaou, G. and Pantopoulos, K. (2017) 'Systemic iron homeostasis and erythropoiesis', *IUBMB Life*, 69(6), pp. 399–413. doi: 10.1002/iub.1629.
- Paper, O. (2007) 'Prevalence of Anti-Erythropoietin Antibodies in Hemodialysis Patients without Clinical Signs of Pure Red Cell Aplasia', pp. 90–99. doi: 10.1159/000097889.
- Paulson, R. F. *et al.* (2020) 'Stress Erythropoiesis is a Key Inflammatory Response', pp. 1–14.
- Rao, D. S., Shih, M.-S. and Mohini, R. (1993) 'Effect of Serum Parathyroid Hormone and Bone Marrow Fibrosis on The Response to Erythropoietin in Uremia', *The New England journal of medicine*, (328), pp. 171–5.
- Rattanasompattikul, M. *et al.* (2013) 'Association of malnutrition – in fl ammation complex and responsiveness to erythropoiesis-stimulating agents in long-term hemodialysis patients', 6(October 2012), pp. 1936–1945. doi: 10.1093/ndt/gfs368.
- Reddy, G. C., Devaki, R. and Rao, P. (2013) 'Iron Indices In Patients With Functional AnemiaL In Chronic Kidney Disease', *The Journal of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 24(iv), pp. 1–8.
- Richardson, D. *et al.* (2003) 'A Randomized, Controlled Study of the Consequences of Hemodialysis Membrane Composition on Erythropoietic Response', 42(3), pp. 551–560. doi: 10.1016/S0272-6386(03)00788-1.
- Rodby, R. A. *et al.* (2015) 'Ferric Citrate , an Iron-Based Phosphate Binder , Reduces Health Care Costs in Patients on Dialysis Based on Randomized Clinical Trial Data', *Drugs in R&D*.

- Springer International Publishing, 15(3), pp. 271–279. doi: 10.1007/s40268-015-0103-y.
- Saran, K. Al, Sabry, A. and Hassan, A. H. (2013) 'Effect of Relative Hypoparathyroidism on the Responsiveness to Recombinant Human Erythropoietin in Chronic Hemodialysis Patients : A Single Saudi Center Experience', *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 24(4), pp. 825–831.
- Schneider, A. *et al.* (2013) 'Predicting erythropoietin resistance in hemodialysis patients with type 2 diabetes', *BMC Nephrology*. *BMC Nephrology*, 14(1), p. 1. doi: 10.1186/1471-2369-14-67.
- Seifollah, S. *et al.* (2016) 'Association of secondary hyperparathyroidism with anemia in patients with end-stage renal disease ; a review on current knowledge', 4(2), pp. 48–53.
- Smrzova, J., Balla, J. and Ba, P. (2005) 'Inflammation and resistance to erythropoiesis-stimulating agents — what do we know and what needs to be clarified?', pp. 2–7. doi: 10.1093/ndt/gfh1109.
- Sultana, T., Devita, M. V and Michelis, M. F. (2016) 'Oral vitamin C supplementation reduces erythropoietin requirement in hemodialysis patients with functional iron deficiency', *International Urology and Nephrology*. Springer Netherlands, 48(9), pp. 1519–1524. doi: 10.1007/s11255-016-1309-9.
- Tarng, D.-C. *et al.* (1999) 'Erythropoietin hyporesponsiveness From iron deficiency to iron overload.pdf', *Kidney International*, 55(69), pp. 107–118.
- Tarng, D.-C., Chen, T. W. and Huang, T.-P. (1995) 'Iron Metabolism Indices for Early Prediction of the Response and Resistance to Erythropoietin Therapy in Maintenance Hemodialysis Patients', *Am J Nephrol*, 15, pp. 230–237.
- Umanath, K. *et al.* (2015) 'Ferric Citrate Reduces Intravenous Iron and Erythropoiesis Stimulating Agent Use in ESRD', pp. 1–10. doi: 10.1681/ASN.2014080842.
- Xing, X., Zhang, W. and Sun, H. (2016) 'Role of Erythropoietin in Renal Anemia Therapy', *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 15(5), pp. 1083–1088.
- Yegenaga, I. and Aydin, Z. (2014) 'Low Serum Zinc Level May be Related to Higher Doses of EPO in Hemodialysis Patients', *BANTAO Journal*, 12(1), pp. 40–44. doi: 10.2478/bj-2014-0009.