

Efektivitas Terapi Obat Perangsang Eritropoiesis dengan Suplementasi Besi Oral dan Intravena dalam Mencapai Target Hemoglobin pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik Stadium 5

Effectiveness of Erythropoiesis-Stimulating Agent Therapy with Oral and Intravenous Iron Supplementation in Achieving Hemoglobin Targets in Stage 5 Chronic Kidney Disease Patients

Restu Kristianto Noutema Zai¹, Yuandani^{2*}, Emil Salim³, Alfi Syahri Ginting⁴

¹Master in Pharmaceutical Sciences Program, Faculty of Pharmacy, Universitas Sumatera Utara, Medan, 20155, Indonesia. Email: restukris18@gmail.com

^{2,3}Department of Pharmacology and Clinical/Community Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Universitas Sumatera Utara, Medan, 20155, Indonesia.

⁴Department of Pharmacy, RSUP H Adam Malik, Medan, North Sumatera, 20136, Indonesia.

Abstrak

Latar Belakang: Penyakit ginjal kronik (PGK) merupakan beban kesehatan global yang sering disertai anemia akibat defisiensi eritropoietin dan gangguan metabolisme zat besi yang berkontribusi terhadap peningkatan morbiditas dan penurunan kualitas hidup. Terapi standar melibatkan kombinasi obat perangsang eritropoiesis atau *erythropoiesis-stimulating agents* (ESA) dan suplementasi zat besi, baik oral maupun intravena. Perbedaan rute pemberian zat besi berpotensi memengaruhi efektivitas peningkatan kadar hemoglobin (Hb). **Tujuan:** untuk mengevaluasi efektivitas terapi anemia berdasarkan pencapaian target hemoglobin antara kombinasi ESA + besi oral dan ESA + besi intravena pada pasien PGK stadium 5. **Metode:** Studi observasional analitik dengan desain cohort retrospektif dengan menggunakan data rekam medis pasien. Jumlah sampel penelitian sebanyak 186 pasien. Efektivitas terapi meliputi pencapaian peningkatan Hb ≥ 1 g/dL dalam tiga bulan terapi. **Hasil:** Karakteristik antar kelompok sebanding, meliputi jenis kelamin ($p = 0,797$), usia ($p = 0,124$), dan derajat anemia ($p = 0,145$). Proporsi pasien yang mencapai target Hb secara signifikan lebih tinggi pada kelompok ESA + besi intravena (66,20% vs 39,13%) dibandingkan ESA + besi oral (60,87% vs 33,80%) dengan nilai $p = 0,001$. Rerata kadar Hb meningkat dari $7,83 \pm 1,37$ g/dL menjadi $8,35 \pm 1,41$ g/dL pada kelompok ESA + besi oral ($\Delta Hb: 0,52 \pm 1,38$ g/dL), dan dari $8,00 \pm 1,57$ g/dL menjadi $8,86 \pm 1,32$ g/dL pada kelompok ESA + besi intravena ($\Delta Hb: 0,86 \pm 1,24$ g/dL) dengan nilai $p = 0,073$. **Kesimpulan:** Terapi ESA + besi intravena lebih efektif dalam mencapai target Hb dibandingkan ESA + besi oral pada pasien PGK stadium 5.

Kata kunci: Penyakit ginjal kronik; Anemia; *Erythropoiesis-stimulating agents*; Besi oral; Besi intravena.

Abstract

Background: Chronic kidney disease (CKD) is a major global health burden that is frequently accompanied by anemia due to erythropoietin deficiency and impaired iron metabolism, contributing to increased morbidity and reduced quality of life. Standard anemia management involves a combination of erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) and iron supplementation administered either orally or intravenously. Differences in the route of iron administration may influence the effectiveness of hemoglobin (Hb) improvement. **Objective:** To evaluate the effectiveness of anemia therapy based on hemoglobin target achievement between ESA combined with oral iron supplementation and ESA combined with intravenous iron supplementation in patients with stage 5 CKD. **Methods:** This study employed a retrospective cohort observational analytic design using patients' medical record data. A total of 186 patients were included in the study. Therapeutic effectiveness was assessed based on the achievement of an Hb increase of ≥ 1 g/dL within three months of therapy. **Results:** Baseline characteristics were comparable between the two groups, including sex ($p = 0.797$), age ($p = 0.124$), and severity of anemia

*Corresponding author: Yuandani, Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia

E-mail : yuandani@usu.ac.id

Doi : 10.35451/jfm.v9i1.3691

Received : June 10, 2026, Accepted: October 27, 2026, Published: October 30, 2026

Copyright: © 2026 Yuandani (s). Creative Commons License This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

($p = 0.145$). The proportion of patients achieving the target Hb increase was significantly higher in the ESA plus intravenous iron group than in the ESA plus oral iron group (66.20% vs. 39.13%; $p = 0.001$). Mean Hb levels increased from 7.83 ± 1.37 g/dL to 8.35 ± 1.41 g/dL in the ESA plus oral iron group (ΔHb : 0.52 ± 1.38 g/dL) and from 8.00 ± 1.57 g/dL to 8.86 ± 1.32 g/dL in the ESA plus intravenous iron group (ΔHb : 0.86 ± 1.24 g/dL), although the difference in mean Hb change between groups was not statistically significant ($p = 0.073$). Conclusion: ESA therapy combined with intravenous iron supplementation was more effective in achieving the target hemoglobin level than ESA therapy combined with oral iron supplementation in patients with stage 5 CKD.

Keywords: Chronic kidney disease; Anemia; Erythropoiesis-stimulating agents; Oral iron; Intravenous iron.

1. PENDAHULUAN

Penyakit ginjal kronik (PGK), terutama pada stadium lanjut, sering disertai gangguan eritropoiesis yang ditandai dengan penurunan kadar hemoglobin (Hb). Seiring dengan menurunnya fungsi ginjal, produksi eritropoietin endogen menjadi tidak adekuat untuk mempertahankan pembentukan eritrosit, sementara inflamasi kronik dan gangguan homeostasis besi semakin membatasi ketersediaan besi untuk sintesis hemoglobin. Peningkatan kadar hepcidin pada PGK turut menghambat absorpsi besi di saluran cerna dan pelepasan besi dari tempat penyimpanan, sehingga dapat menyebabkan defisiensi besi fungsional dan menurunkan respons eritropoiesis. Kondisi tersebut menjadi semakin nyata pada PGK stadium lanjut; suatu *systematic review* dan *meta-analysis* di Asia melaporkan bahwa prevalensi anemia meningkat seiring progresivitas PGK dan mencapai sekitar 80% pada pasien PGK stadium 5. Oleh karena itu, kadar hemoglobin merupakan salah satu parameter klinis penting dalam pemantauan anemia dan respons terhadap terapi pada pasien PGK stadium 5 [1].

Berdasarkan kriteria *World Health Organization* (WHO), anemia pada pasien dewasa dengan penyakit ginjal kronik ditandai dengan kadar hemoglobin (Hb) <13 g/dL pada laki-laki dan <12 g/dL pada perempuan [2]. Prevalensi anemia meningkat seiring dengan progresivitas penyakit ginjal kronik. Studi pada pasien PGK non-dialisis menunjukkan bahwa prevalensi anemia meningkat dari 18,2% pada PGK stadium 3a menjadi 72,8% pada stadium 5, yang menunjukkan bahwa gangguan hematologis semakin nyata seiring menurunnya fungsi ginjal [3]. Studi meta-analisis melaporkan bahwa prevalensi anemia pada pasien PGK stadium lanjut (stadium 5) dapat mencapai 80%, jauh lebih tinggi dibandingkan PGK stadium awal. Selain itu, penggunaan terapi anemia seperti *erythropoiesis-stimulating agent* (ESA) dan suplemen zat besi juga meningkat sesuai stadium, dengan angka penggunaan mencapai 63–95% pada stadium 5 dibandingkan hanya 7–29% pada stadium awal [4]. Anemia pada PGK stadium 5 memerlukan terapi yang mampu mengoptimalkan eritropoiesis dan meningkatkan kadar hemoglobin. Pemberian ESA umumnya dikombinasikan dengan suplementasi besi, namun respons terapi dapat dipengaruhi oleh rute pemberian besi. Keterbatasan absorpsi besi oral pada kondisi inflamasi kronik dapat menyebabkan ketersediaan besi untuk eritropoiesis menjadi tidak optimal, sedangkan besi intravena dapat menyediakan besi secara lebih langsung. Perbedaan tersebut menjadi dasar perlunya evaluasi efektivitas kombinasi ESA dengan besi oral dan ESA dengan besi intravena dalam mencapai target hemoglobin pada pasien PGK stadium 5 [5].

Terapi anemia pada pasien PGK bertujuan mempertahankan kadar Hb dalam rentang 10–12 g/dL, meningkatkan kualitas hidup, dan mencegah komplikasi. Koreksi Hb >13 g/dL perlu dihindari karena dapat meningkatkan risiko kardiovaskular. Evaluasi status besi dan pemberian suplementasi besi diperlukan untuk mengoptimalkan respons terhadap ESA [1]. Penatalaksanaan anemia pada PGK dilakukan dengan pemberian ESA dan suplementasi besi [6]. Terapi ESA dapat dipertimbangkan pada pasien dengan Hb <10 g/dL berdasarkan kondisi klinis, respons terhadap terapi besi, serta risiko transfusi dan penggunaan ESA [7]. Pemberian suplementasi besi untuk mencegah defisiensi besi, meningkatkan Hb, serta mengurangi kebutuhan dosis ESA [1]. Pemilihan terapi perlu mempertimbangkan efektivitas dan keamanan untuk menurunkan morbiditas, biaya perawatan, dan meningkatkan kualitas hidup pasien [8].

Zat besi dapat diberikan secara oral maupun intravena [9]. Beberapa penelitian terbaru menunjukkan bahwa besi intravena lebih unggul dalam meningkatkan kadar hemoglobin dibandingkan besi oral pada pasien penyakit ginjal kronik termasuk PGK. Penelitian Anumas et al. (2023) terhadap 79 pasien hemodialisis menunjukkan bahwa pemberian suplementasi besi secara intravena dapat meningkatkan respons eritropoiesis dan secara signifikan menurunkan kebutuhan dosis ESA pada pasien PGK yang menjalani hemodialisis. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian zat besi intravena dosis 200 mg/bulan menghasilkan kebutuhan ESA yang lebih rendah dibandingkan dosis 100 mg/bulan, yaitu 26.382 ± 14.983 IU/bulan dibandingkan 35.706 ± 21.637 IU/bulan setelah 12 bulan terapi ($p = 0,03$) [10]. Sejalan dengan itu, penelitian Zununi Vahed et al. (2021) juga

menunjukkan bahwa pemberian besi intravena dengan dosis yang lebih tinggi dapat meningkatkan ketersediaan besi untuk eritropoiesis dan secara signifikan mengurangi kebutuhan dosis *recombinant human erythropoietin* (rhEPO) pada pasien PGK yang menjalani hemodialysis. Hasil penelitian pada 60 pasien hemodialisis menunjukkan bahwa pemberian zat besi intravena dosis tinggi (400 mg/minggu) menurunkan kebutuhan rhEPO dari $52.129,03 \pm 23.810$ menjadi $45.760 \pm 20.978,71$ setelah enam bulan pemantauan ($p \leq 0,028$) [11]. Namun demikian, penggunaan besi oral masih umum karena lebih ekonomis, meskipun memiliki keterbatasan berupa absorpsi yang rendah dan efek samping gastrointestinal [12]. Perbedaan rute pemberian zat besi berpotensi memengaruhi efektivitas peningkatan kadar Hb. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efektivitas terapi anemia berdasarkan pencapaian target hemoglobin antara kombinasi ESA + besi oral dan ESA + besi intravena pada pasien PGK stadium 5.

2. METODE

2.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini dilakukan menggunakan metode observasional analitik dengan desain cohort retrospektif dengan merekrut data yang diperlukan dari rekam medis pasien selama kurun waktu empat tahun terakhir Januari 2022 – Desember 2025. Luaran klinis utama yang akan diukur adalah pencapaian kadar Hb target yaitu peningkatan kadar Hb ≥ 1 g/dL. Populasi studi penelitian ini adalah seluruh pasien PGK stadium 5 dengan anemia yang mendapatkan terapi ESA dengan kombinasi besi oral maupun besi intravena di RSUP H Adam Malik Medan pada periode Januari 2022 – Desember 2025.

2.2 Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi studi penelitian ini adalah seluruh pasien PGK stadium 5 dengan anemia yang mendapatkan terapi ESA dengan kombinasi besi oral maupun besi intravena di RSUP H. Adam Malik di RSUP H Adam Malik Medan pada periode Januari 2022 – Desember 2025. Sampel pada penelitian ini direkrut dari populasi studi di RSUP H Adam Malik Medan yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Kriteria inklusi dalam penelitian ini meliputi pasien yang didiagnosis PGK stadium 5, berusia ≥ 18 tahun dan merupakan pasien rawat jalan dengan program BPJS, mengalami anemia dengan kadar Hb < 14 g/dL pada laki-laki dan < 12 g/dL pada perempuan, serta mendapatkan terapi anemia berupa kombinasi ESA + besi oral atau ESA + besi intravena. Adapun kriteria eksklusi meliputi pasien dengan data rekam medis yang tidak lengkap, mencakup identitas pasien dan hasil pemeriksaan laboratorium kadar Hb selama 3 (tiga) bulan, pasien dengan kondisi lain yang dapat memengaruhi kadar Hb secara signifikan seperti perdarahan akut dan kanker aktif, serta pasien yang mendapatkan transfusi darah.

2.3 Perhitungan Sampel

Perhitungan besar sampel minimum dalam penelitian ini dilakukan menggunakan aplikasi OpenEpi dengan pendekatan studi kohort dan diperoleh kebutuhan minimum sebanyak 88 subjek. Namun, karena penelitian menggunakan desain retrospektif dan selama periode Januari 2022–Desember 2025 tersedia lebih banyak pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, seluruh data yang memenuhi kriteria tersebut tetap diikutsertakan. Dengan demikian, diperoleh total 186 pasien, yang terdiri atas 115 pasien pada kelompok ESA + besi oral dan 71 pasien pada kelompok ESA + besi intravena. Penggunaan seluruh sampel yang memenuhi kriteria dilakukan untuk memaksimalkan pemanfaatan data yang tersedia serta meningkatkan ketepatan estimasi hasil penelitian. Teknik pengambilan sampel yang digunakan adalah *consecutive sampling*.

2.4 Prosedur Penelitian

Penelitian diawali dengan penelusuran data rekam medis pasien PGK stadium 5 yang menjalani terapi anemia di RSUP H. Adam Malik Medan selama periode Januari 2022–Desember 2025. Seluruh data pasien kemudian diseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan. Pasien yang memenuhi kriteria penelitian selanjutnya dikelompokkan berdasarkan terapi anemia yang diterima, yaitu kelompok ESA + besi oral dan kelompok ESA + besi intravena. Data yang dikumpulkan meliputi karakteristik pasien, jenis terapi anemia, serta hasil pemeriksaan kadar Hb.

Efektivitas terapi dinilai berdasarkan perubahan kadar Hb selama tiga bulan pengobatan. Nilai Hb pada awal terapi dibandingkan dengan nilai Hb pada bulan ketiga, kemudian pasien dikategorikan mencapai target apabila terjadi peningkatan Hb ≥ 1 g/dL dan tidak mencapai target apabila peningkatan Hb < 1 g/dL. Data yang telah terkumpul selanjutnya dianalisis secara deskriptif untuk menggambarkan karakteristik pasien dan distribusi kelompok terapi. Analisis komparatif dilakukan untuk mengetahui perbedaan efektivitas antara kelompok ESA + besi oral dan ESA + besi intravena. Data kategorik dianalisis menggunakan uji *Chi-square*, sedangkan data numerik dianalisis menggunakan uji *Mann-Whitney* sesuai dengan karakteristik distribusi data. Hasil analisis selanjutnya digunakan sebagai dasar dalam menilai perbedaan efektivitas kedua kelompok terapi dan menarik kesimpulan penelitian.

3. HASIL

3.1 Karakteristik pasien PGK

Adapun data karakteristik pasien dapat dilihat pada Tabel 1. Karakteristik pasien dikelompokkan berdasarkan jenis kelamin, rentang umur, derajat anemia dan modalitas terapi sebagai berikut:

Tabel 1. Karakteristik Pasien PGK Anemia Stadium 5

Parameter	ESA + Besi Oral	ESA + Besi IV	Jumlah	p-value
Jenis Kelamin				
Laki-laki	67 (58.26%)	40 (56.34%)	107 (57.53%)	0,797
Perempuan	48 (41.74%)	31 (43.66%)	79 (42.47%)	
Umur				
18–30 tahun	8 (6.96%)	4 (5.63%)	12 (6.45%)	0,124
31–40 tahun	5 (4.35%)	11 (15.49%)	16 (8.60%)	
41–50 tahun	30 (26.09%)	13 (18.31%)	43 (23.12%)	
51–60 tahun	41 (35.65%)	21 (29.58%)	62 (33.33%)	
61–70 tahun	25 (21.74%)	19 (26.76%)	44 (23.66%)	
>70 tahun	6 (5.22%)	3 (4.23%)	9 (4.84%)	
Derajat Anemia				
Ringan	9 (7.83%)	12 (16.90%)	21 (11.29%)	0,145
Sedang	42 (36.52%)	21 (29.58%)	63 (33.87%)	
Berat	64 (55.65%)	38 (53.52%)	102 (54.84%)	
Total	115 (61,83%)	71 (38,17%)	186 (100.00%)	

Berdasarkan Tabel 1, sebagian besar pasien berjenis kelamin laki-laki, yaitu 107 pasien (57,53%). Kelompok usia terbanyak adalah 51–60 tahun sebanyak 62 pasien (33,33%), sedangkan derajat anemia yang paling dominan adalah anemia berat sebanyak 102 pasien (54,84%). Berdasarkan kelompok terapi, 115 pasien (61,83%) menerima ESA + besi oral dan 71 pasien (38,17%) menerima ESA + besi intravena. Hasil analisis menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok terapi berdasarkan jenis kelamin ($p=0,797$), umur ($p=0,124$), maupun derajat anemia ($p=0,145$) dapat dianggap homogen dan sebanding untuk dilakukan analisis lebih lanjut.

3.2 Kelompok terapi anemia pada pasien PGK

Distribusi kelompok terapi anemia pada pasien PGK stadium 5 dianalisis untuk menggambarkan proporsi penggunaan kombinasi ESA dengan besi oral dan besi IV. Distribusi penggunaan kedua regimen terapi disajikan pada Tabel 2 berikut.

Tabel 2. Kelompok Terapi Anemia Pada Pasien PGK Anemia Stadium 5

Kelompok Terapi	Jumlah (n)	Persentase (%)
ESA + Besi Oral	115	61,83
ESA + Besi IV	71	38,17
Total	186	100

Berdasarkan Tabel 2, sebagian besar pasien PGK stadium 5 menerima terapi kombinasi ESA + besi oral, yaitu sebanyak 115 pasien (61,83%), sedangkan terapi ESA + besi intravena diberikan kepada 71 pasien (38,17%). Hasil tersebut menunjukkan bahwa penggunaan kombinasi ESA + besi oral lebih dominan dibandingkan kombinasi ESA + besi intravena pada populasi penelitian ini.

3.3 Efektivitas terapi anemia pada pasien PGK

Efektivitas terapi anemia pada pasien PGK diukur berdasarkan pencapaian target peningkatan kadar Hb ≥ 1 g/dL setelah tiga bulan terapi. Pencapaian target dikategorikan menjadi tercapai dan tidak tercapai, kemudian dibandingkan antara kelompok ESA + besi oral dan ESA + besi intravena menggunakan uji *Chi-square*. Nilai Hb pada awal terapi (*baseline*) dan bulan ketiga digunakan untuk menentukan pencapaian target tersebut. Hasil analisis disajikan pada Tabel 3 berikut.

Tabel 3. Efektivitas Terapi Anemia Pada Pasien PGK Anemia Stadium 5

Parameter	ESA + Besi Oral	ESA + Besi IV	p-value
Tercapai	45 (39,13%)	47 (66,20%)	0,001
Tidak Tercapai	70 (60,87%)	24 (33,80%)	
Total	115 (100)	71 (100)	186

Berdasarkan Tabel 3, proporsi pasien yang mencapai target peningkatan Hb ≥ 1 g/dL lebih tinggi pada kelompok ESA + besi intravena, yaitu 47 pasien (66,20%), dibandingkan kelompok ESA + besi oral sebanyak 45 pasien (39,13%). Sebaliknya, proporsi pasien yang tidak mencapai target lebih tinggi pada kelompok ESA + besi oral, yaitu 70 pasien (60,87%). Hasil uji statistik *Chi-square* menunjukkan terdapat perbedaan efektivitas yang bermakna antara kedua kelompok terapi ($p=0,001$), sehingga kombinasi ESA + besi intravena lebih efektif dalam mencapai target peningkatan Hb.

Efektivitas terapi juga dianalisis secara numerik berdasarkan perubahan kadar Hb (Δ Hb), yaitu selisih kadar Hb bulan ketiga dengan kadar Hb awal terapi. Rerata Δ Hb antara kelompok ESA + besi oral dan ESA + besi intravena dibandingkan menggunakan uji *Mann-Whitney*. Hasil analisis disajikan pada Tabel 4 berikut.

Tabel 4. Rata-Rata Peningkatan Kadar Hb Berdasarkan Terapi Anemia Pada Pasien PGK Stadium 5

Kelompok Terapi	Bulan Pertama (Mean $\pm$ SD)	Bulan Ketiga (Mean $\pm$ SD)	Δ Hb (Mean $\pm$ SD)	p-value
ESA + Besi Oral	7,83 $\pm$ 1,37	8,35 $\pm$ 1,41	0,52 $\pm$ 1,38	0,073
ESA + Besi IV	8,00 $\pm$ 1,57	8,86 $\pm$ 1,32	0,86 $\pm$ 1,24	

Berdasarkan Tabel 4, rerata peningkatan kadar Hb pada kelompok ESA + besi intravena lebih tinggi, yaitu 0,86 $\pm$ 1,24 g/dL, dibandingkan kelompok ESA + besi oral sebesar 0,52 $\pm$ 1,38 g/dL. Namun, hasil uji statistik *Mann-Whitney* menunjukkan bahwa perbedaan rerata peningkatan kadar Hb antara kedua kelompok tidak bermakna secara statistik ($p=0,073$).

4. PEMBAHASAN

4.1 Karakteristik pasien PGK

Berdasarkan jenis kelamin pada Tabel 1, sebagian besar pasien berjenis kelamin laki-laki sebanyak 107 orang (57,53%), sedangkan perempuan sebanyak 79 orang (42,47%). Temuan ini sejalan dengan hasil penelitian Zhafira et al. (2025) yang melaporkan bahwa 57,6% pasien PGK dengan hemodialisis adalah laki-laki. Dominasi laki-laki pada stadium lanjut ini kemungkinan berkaitan dengan faktor risiko komorbiditas seperti hipertensi yang tidak terkontrol dan gaya hidup yang lebih berisiko, yang secara akumulatif mempercepat progresivitas penyakit menuju stadium akhir [13]. Menurut Neugarten & Golestaneh (2019), terdapat dimorfisme seksual dalam progresivitas penyakit ginjal, di mana laki-laki cenderung mengalami penurunan LFG yang lebih cepat dibandingkan perempuan. Hal ini disebabkan oleh peran hormon steroid seks, di mana estrogen pada perempuan memiliki efek renoprotektif dengan menghambat jalur inflamasi dan fibrosis pada glomerulus.

Sebaliknya, hormon testosteron pada laki-laki dapat memicu sistem *renin-angiotensin-aldosteron* (RAAN) yang meningkatkan tekanan darah intraglomerular serta memicu stres oksidatif seluler. Kondisi biologis tersebut diperburuk oleh faktor perilaku, seperti tingginya prevalensi merokok dan riwayat konsumsi obat *anti-inflamasi non-steroid* (OAINS) jangka panjang tanpa pengawasan medis, yang merupakan agen nefrotoksik penyebab kerusakan vaskular renal [14].

Berdasarkan kelompok usia pada Tabel 1, mayoritas pasien berada pada rentang usia 51–60 tahun yaitu sebanyak 62 orang (33,33%), diikuti oleh kelompok usia 61–70 tahun sebanyak 44 orang (23,66%), serta kelompok usia 41–50 tahun sebanyak 43 orang (23,12%). Kelompok usia 31–40 tahun berjumlah 16 orang (8,60%), usia 18–30 tahun sebanyak 12 orang (6,45%), dan usia di atas 70 tahun merupakan yang paling sedikit yaitu sebanyak 9 orang (4,84%). Hal ini mengindikasikan bahwa sebagian besar pasien PGK dalam studi ini berada pada usia lansia awal dan lansia akhir. Temuan ini sejalan dengan penelitian Darmo (2025) di RSUP Dr. Tadjuddin Chalid yang menunjukkan bahwa mayoritas usia terbanyak untuk pasien PGK lebih banyak dialami oleh penderita lansia awal dan lansia akhir dengan rentan usia 46–65 tahun [15]. Usia merupakan faktor risiko non-modifikasi penting dalam progresi PGK. Penurunan fungsi ginjal secara fisiologis, yang ditandai dengan penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG), mulai terjadi sejak usia 30–40 tahun dan semakin signifikan pada usia lanjut. Pada usia lanjut, ginjal mengalami penurunan sensitivitas terhadap hipoksia, sehingga produksi hormon eritropoietin oleh sel interstisial peritubular ginjal menjadi tidak optimal. Kerusakan ginjal yang berat pada kelompok usia ini menyebabkan defisiensi eritropoietin yang lebih dalam, sehingga prevalensi dan derajat keparahan anemia menjadi lebih tinggi dibandingkan kelompok usia yang lebih muda [16].

Berdasarkan derajat keparahan anemia pada Tabel 1, sebagian besar pasien PGK stadium 5 mengalami anemia berat yaitu sebanyak 102 pasien (54,84%), diikuti anemia sedang 63 pasien (33,87%), dan anemia ringan 21 pasien (11,29%). Tingginya proporsi anemia berat pada penelitian ini dapat dijelaskan oleh progresivitas penyakit ginjal kronik, di mana pada stadium 5 terjadi penurunan fungsi ginjal yang signifikan sehingga produksi eritropoietin oleh ginjal menurun. Selain itu, faktor lain seperti defisiensi besi, inflamasi kronik, serta kehilangan darah selama proses dialisis turut memperburuk kondisi anemia pada pasien. Hasil penelitian ini sejalan dengan studi oleh Zgafira et al. (2023) yang melaporkan bahwa mayoritas pasien PGK berada pada kategori anemia sedang hingga berat, dengan proporsi anemia berat yang lebih dominan pada pasien dengan stadium lanjut. Dalam penelitian tersebut dijelaskan bahwa semakin rendah LFG, maka semakin tinggi risiko terjadinya anemia berat akibat gangguan produksi eritropoietin dan penurunan ketersediaan besi fungsional. Anemia pada pasien PGK tidak hanya disebabkan oleh defisiensi eritropoietin, tetapi juga dipengaruhi oleh kondisi inflamasi kronik yang menyebabkan gangguan utilisasi besi (*functional iron deficiency*), sehingga meskipun cadangan besi cukup, proses eritropoiesis tetap terganggu [13].

Berdasarkan hasil analisis karakteristik pasien, distribusi jenis kelamin, umur, dan derajat anemia antara kelompok terapi ESA + Besi Oral dan ESA + Besi IV menunjukkan tidak adanya perbedaan yang signifikan secara statistik. Hasil uji Chi-Square pada variabel jenis kelamin menunjukkan nilai p sebesar 0,797 ($p > 0,05$), yang berarti tidak terdapat perbedaan proporsi jenis kelamin antara kedua kelompok terapi. Pada variabel umur, hasil uji Chi-Square menunjukkan nilai p sebesar 0,124 ($p > 0,05$), yang mengindikasikan tidak adanya perbedaan distribusi umur antara kelompok terapi. Selanjutnya, pada variabel derajat anemia diperoleh nilai p sebesar 0,145 ($p > 0,05$), yang menunjukkan tidak terdapat perbedaan tingkat keparahan anemia antara kedua kelompok terapi. Seluruh sel memiliki *expected count* ≥ 5 dan proporsinya masih di bawah 20%, sehingga asumsi uji Chi-Square terpenuhi. Secara keseluruhan, hasil analisis menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada karakteristik pasien antara kedua kelompok terapi ($p > 0,05$). Dengan demikian, kedua kelompok terapi dapat dianggap homogen dan layak untuk dibandingkan dalam analisis efektivitas dan biaya.

4.2 Kelompok terapi anemia pada pasien PGK

Berdasarkan distribusi kelompok terapi anemia pada Tabel 2, sebagian besar pasien mendapatkan terapi kombinasi ESA dengan besi oral, yaitu sebanyak 115 pasien (61,83%). Sementara itu, terapi kombinasi ESA dengan besi intravena (IV) diberikan kepada 71 pasien (38,17%). Pada penelitian ini, terapi anemia yang

diberikan berupa kombinasi ESA dengan suplementasi besi, baik secara oral maupun intravena. ESA yang digunakan adalah eritropoietin alfa dosis 3000 IU, yang berperan dalam merangsang eritropoiesis melalui stimulasi sumsum tulang untuk meningkatkan produksi sel darah merah. Penggunaan ESA pada pasien PGK stadium 5 sangat penting karena kerusakan ginjal menyebabkan penurunan produksi eritropoietin endogen sehingga terjadi anemia. Pemberian ESA bertujuan meningkatkan kadar hemoglobin serta memperbaiki kondisi anemia pada pasien yang menjalani hemodialisis [17].

Terapi kombinasi ESA dengan besi oral pada penelitian ini menggunakan tablet tambah darah yang mengandung *ferrous fumarate* sebagai sumber besi elemental dan *folic acid* (asam folat). *Ferrous fumarate* berperan dalam memenuhi kebutuhan besi untuk sintesis hemoglobin, sedangkan asam folat mendukung proses pembentukan sel darah merah melalui sintesis DNA dan maturasi eritrosit. Kombinasi kedua komponen tersebut diharapkan dapat mendukung proses eritropoiesis dan meningkatkan respons terhadap terapi ESA. Namun, pada pasien PGK, efektivitas suplementasi besi oral sering kali terbatas akibat gangguan absorpsi besi di saluran cerna serta peningkatan kadar hepcidin yang dipicu oleh kondisi inflamasi kronik, sehingga ketersediaan besi untuk eritropoiesis menjadi berkurang [18]. Pada kelompok terapi ESA + besi intravena, digunakan preparat *low-molecular weight ferric injection* sebagai sumber besi parenteral untuk mendukung proses eritropoiesis. Pemberian besi secara intravena memungkinkan ketersediaan besi yang lebih cepat karena tidak memerlukan proses absorpsi melalui saluran cerna. Pada kondisi penyakit ginjal kronik, inflamasi kronik dapat meningkatkan kadar hepcidin yang menghambat absorpsi besi usus serta pelepasan besi dari cadangan tubuh, sehingga menyebabkan berkurangnya ketersediaan besi untuk eritropoiesis. Oleh karena itu, pemberian besi intravena menjadi pilihan yang lebih efektif karena tidak dipengaruhi oleh kondisi inflamasi maupun gangguan absorpsi gastrointestinal. Selain itu, terapi besi intravena memiliki bioavailabilitas yang lebih tinggi, efisiensi yang lebih baik, serta waktu yang lebih singkat dalam meningkatkan kadar hemoglobin dan indeks status besi dibandingkan terapi besi oral. Sebaliknya, absorpsi besi oral cenderung menurun pada kondisi inflamasi sehingga respons terapi dapat menjadi terbatas. Ketersediaan besi yang lebih adekuat melalui jalur intravena mendukung efektivitas terapi ESA dalam merangsang pembentukan eritrosit dan sintesis hemoglobin. Hal ini dapat menjelaskan mengapa pada penelitian ini kelompok pasien yang menerima kombinasi ESA + besi intravena menunjukkan proporsi pencapaian target hemoglobin yang lebih tinggi dibandingkan kelompok ESA + besi oral [18].

Dominasi penggunaan besi oral kemungkinan disebabkan oleh pertimbangan kemudahan pemberian, biaya yang lebih rendah, serta ketersediaan obat. Besi oral umumnya digunakan sebagai terapi awal terutama pada pasien dengan defisiensi besi ringan hingga sedang. Selain itu, pemberian besi oral lebih praktis karena tidak memerlukan akses intravena dan dapat diberikan secara rawat jalan. Namun demikian, pada pasien PGK stadium 5, terutama yang menjalani hemodialisis, penggunaan besi intravena lebih direkomendasikan karena memiliki bioavailabilitas yang lebih tinggi dan mampu meningkatkan kadar hemoglobin secara lebih cepat dibandingkan besi oral. Hal ini disebabkan oleh adanya gangguan absorpsi besi pada saluran cerna serta kondisi inflamasi kronik yang meningkatkan kadar hepcidin, sehingga menghambat penyerapan besi oral [18].

4.3 Efektivitas terapi anemia pada pasien PGK

Berdasarkan Tabel 3 menunjukkan bahwa terdapat perbedaan efektivitas terapi anemia yang bermakna antara kelompok ESA + besi oral dan ESA + besi intravena (IV) dalam mencapai target peningkatan kadar hemoglobin (Hb) ≥ 1 g/dL. Proporsi pasien yang mencapai target pada kelompok ESA + besi IV sebesar 66,20%, lebih tinggi dibandingkan kelompok ESA + besi oral sebesar 39,13%, dengan nilai $p = 0,001^*$ ($p < 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa terapi kombinasi ESA dengan besi intravena lebih efektif dibandingkan dengan kombinasi ESA dan besi oral pada pasien PGK stadium 5. Temuan ini sejalan dengan penelitian oleh Memon et al. (2025) yang menunjukkan bahwa kombinasi terapi ESA dengan besi intravena memberikan respon peningkatan hemoglobin yang lebih baik dibandingkan dengan kombinasi ESA dan besi oral. Kelompok terapi besi intravena menunjukkan peningkatan kadar Hb yang lebih signifikan dibandingkan kelompok besi oral, yang dikaitkan dengan kemampuan absorpsi besi yang lebih optimal melalui jalur intravena [19]. Hasil penelitian ini juga diperkuat oleh penelitian Raju & Mookambika. (2024) yang menunjukkan bahwa terapi besi intravena memiliki efektivitas yang lebih tinggi dibandingkan besi oral pada pasien PGK, terutama pada pasien yang menjalani

hemodialisis. Dalam penelitian tersebut, kelompok besi intravena menunjukkan peningkatan kadar Hb yang lebih signifikan serta respons terapi yang lebih cepat dibandingkan kelompok besi oral. Selain itu, kebutuhan dosis ESA pada kelompok besi intravena cenderung lebih rendah, yang mengindikasikan efisiensi terapi yang lebih baik. Pada pasien PGK stadium lanjut adanya peningkatan kadar hepcidin akibat inflamasi kronis. Hepcidin berperan dalam menghambat absorpsi besi di usus dan mobilisasi besi dari cadangan tubuh, sehingga pemberian besi oral menjadi kurang efektif. Sebaliknya, pemberian besi intravena dapat langsung meningkatkan ketersediaan besi dalam sirkulasi tanpa melalui hambatan absorpsi gastrointestinal, sehingga lebih efektif dalam mendukung proses eritropoiesis [20].

Secara deskriptif, kelompok ESA + besi IV menunjukkan peningkatan kadar Hb yang lebih tinggi dibandingkan kelompok ESA + besi oral. Namun, berdasarkan Tabel 4 hasil uji statistik menunjukkan bahwa perbedaan rata-rata peningkatan Hb antara kedua kelompok tidak bermakna secara statistik ($p = 0,094$; $p > 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa secara kuantitatif, peningkatan kadar Hb pada kedua kelompok terapi tidak berbeda signifikan. Temuan ini dapat dijelaskan oleh adanya variasi data yang cukup besar dalam masing-masing kelompok, sebagaimana terlihat dari nilai standar deviasi yang relatif tinggi. Variasi ini menunjukkan heterogenitas respon terapi antar pasien, yang kemungkinan dipengaruhi oleh berbagai faktor klinis seperti tingkat keparahan anemia, status inflamasi, kecukupan cadangan besi, kepatuhan terapi, serta adanya penyakit penyerta.

5. KESIMPULAN

Terapi anemia menggunakan kombinasi obat perangsang eritropoiesis atau ESA dengan suplementasi besi intravena pada pasien penyakit ginjal kronik stadium 5 terbukti lebih efektif dalam mencapai target peningkatan hemoglobin dibandingkan kombinasi ESA dengan besi oral. Proporsi pasien yang berhasil mencapai target peningkatan hemoglobin ≥ 1 g/dL dalam tiga bulan lebih tinggi pada kelompok ESA + besi intravena (66,20%) dibandingkan kelompok ESA + besi oral (39,13%), dengan perbedaan yang bermakna secara statistik ($p = 0,001$). Rerata peningkatan kadar hemoglobin pada kelompok ESA + besi intravena lebih besar dibandingkan kelompok ESA + besi oral, meskipun perbedaan rerata perubahan hemoglobin antar kelompok tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan secara statistik ($p = 0,073$).

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan terima kasih kepada RSUP H. Adam Malik Medan yang telah memberikan izin dan fasilitas dalam pelaksanaan penelitian ini. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada Program Studi Magister Ilmu Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Sumatera Utara atas dukungan akademik yang diberikan selama proses penelitian dan penyusunan naskah. Apresiasi turut disampaikan kepada seluruh pihak yang telah berkontribusi dalam pengumpulan data, analisis, serta penyelesaian penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Mohtar NJ, Sugeng CE, Umboh OR. Penatalaksanaan Anemia pada Penyakit Ginjal Kronik. *E-Clin*. 2023;11(1):51–8.
- [2] Badura K, Janc J, Wąsik J, Gnitecki S, Skwira S, Młynarska E, et al. Anemia of chronic kidney disease—a narrative review of its pathophysiology, diagnosis, and management. *Biomedicines*. 2024;12(6):1191. doi:10.3390/biomedicines12061191.
- [3] Wittbrodt ET, James G, Kumar S, van Haalen H, Chen H, Sloand JA, et al. Contemporary outcomes of anemia in US patients with chronic kidney disease. *Clin Kidney J*. 2022;15(2):244–52. doi:10.1093/ckj/sfab195.
- [4] Kim D, Lee J, Toyama T, Liyanage T, Woodward M, Matsushita K, et al. Prevalence and Treatment Patterns of Anaemia in Individuals With Chronic Kidney Disease Across Asia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nephrology*. 2025 Feb;30(2):e70002. doi:10.1111/nep.70002
- [5] Karya KWS, Praptika NLP, Nurbudhi NYT, Kandarini Y. Perbandingan efektivitas dan keamanan antara roxadustat dan epoetin alfa sebagai terapi anemia pada pasien yang menjalani hemodialisis reguler: meta analisis. *Intisari Sains Medis*. 2021;12(3):768–76.
- [6] Meriyani H, Sartikawati NKA, Putra IMAS. Pengaruh penggunaan antianemia terhadap kadar hemoglobin pasien gagal ginjal kronik. *J Ilm Medicam [Internet]*. 2019 [cited 2025 Aug 20];5(2). Available from: <https://e-journal.unmas.ac.id/index.php/Medicamento/article/view/665>
- [7] Hain D, Bednarski D, Cahill M, Dix A, Foote B, Haras MS, et al. Iron-deficiency anemia in CKD: a

- narrative review for the kidney care team. *Kidney Med.* 2023;5(8):100677. doi:10.1016/j.xkme.2023.100677.
- [8] Dian K N, Andayani TM, Endarti D. Cost Effectiveness Analysis (CEA) Strategi Terapi Anemia Pada Pasien Penyakit Ginjal Kronis [Internet]. 2022 [cited 2025 Aug 20]. Available from: <https://repository.unar.ac.id/jspui/handle/123456789/6828>
 - [9] Del Vecchio L, Minutolo R. ESA, iron therapy and new drugs: are there new perspectives in the treatment of anaemia? *J Clin Med.* 2021;10(4):839.
 - [10] Anumas S, Chatkralert A, Tantiyavarong P. Maintenance intravenous iron in hemodialysis patients to minimize erythropoietin doses: a double-blinded, randomized controlled trial (the MAINTAIN IRON trial). *Sci Rep.* 2023;13(1):1287. doi:10.1038/s41598-023-28440-3.
 - [11] Zununi Vahed S, Ahmadian E, Hejazian SM, Esmaeili S, Farnood F. The impact of intravenous iron supplementation on hematinic parameters and erythropoietin requirements in hemodialysis patients. *Adv Ther.* 2021;38(8):4413-24. doi:10.1007/s12325-021-01826-3.
 - [12] Zahr SB, Allata Y, El Mansoury M, Chouhani BA, Kabbali N, El Bardai G, et al. Oral liposomal iron versus injectable iron sucrose for anemia treatment in non-dialysis chronic kidney disease patients: a non-inferiority study. *Cureus* [Internet]. 2024 [cited 2026 Apr 3];16(9). Available from: <https://www.cureus.com/articles/280098-oral-liposomal-iron-versus-injectable-iron-sucrose-for-anemia-treatment-in-non-dialysis-chronic-kidney-disease-patients-a-non-inferiority-study.pdf>
 - [13] Zhafira FZ, Cahyaningrum ED, Suandika M. Prevalensi dan Derajat Anemia pada Pasien Chronic Kidney Disease Hemodialisis di Purwokerto. *Bali Med J.* 2025;12(1):29–44.
 - [14] Neugarten J, Golestaneh L. Influence of sex on the progression of chronic kidney disease. In: *Mayo Clinic Proceedings* [Internet]. Elsevier; 2019 [cited 2026 Mar 12]. p. 1339–56. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025619619300060>
 - [15] Darmo L, Sartika SD, Abrar HK. Gambaran Karakteristik Anemia Pada Pasien Penyakit Ginjal Kronis Yang Dirawat Di RSUP Dr. Tadjuddin Chalid. *Bosowa Med J.* 2025;3(1):49–52.
 - [16] Guppy M, Thomas ET, Glasziou P, Clark J, Jones M, O'Hara DV, et al. Rate of decline in kidney function with age: a systematic review. *BMJ Open.* 2024;14(11):e089783.
 - [17] Nurafni S, Desminingrum T, Samsiah S. Hubungan Frekuensi Pemberian Erythropoietin Stimulating Agent (ESA) Dengan Peningkatan Hemoglobin Pasien Hemodialisa Di RSUD Ciawi. *J Farm Sains Indones.* 2023;6(1):17–24.
 - [18] Wahyuni S. Defisiensi Besi dan Anemia Defisiensi Besi: Updated Literature Review. *Galen J Kedokt Dan Kesehat Mhs Malikussaleh.* 2024;3(3):1–13.
 - [19] Memon S, Khan SN, Laghari SR, Hussain S, Ansari MA, Arain AA. Anemia of the Chronic Kidney Disease: A Comparison Between Oral and Intravenous Iron Therapy Combined with Erythropoietin. *Med Res Arch* [Internet]. 2025 [cited 2026 Apr 20];13(6). Available from: <https://esmed.org/MRA/mra/article/view/6722>
 - [20] Raju MR, Mookambika RV. Comparing The Effectiveness Of Intravenous Vs. Oral Iron Therapy In Patients With Chronic Kidney Disease-Associated Anemia. *Res J Med Sci.* 2024;18:130–5.