

POTENSI ERITROPOIETIN : IMPLIKASI TERAPEUTIK SELAIN ANEMIA GAGAL GINJAL KRONIS (GGK)

Helgina Yupita^{1*}, Nabila Fadilati², Luluk Alfina³, Putri Adindia⁴, Kholilah Lailatil Qadri Salman⁵

Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Mataram, Indonesia^{1,2,3,4,5}

*Corresponding Author : helginayupita@gmail.com

ABSTRAK

Eritropoietin merupakan hormone glikoprotein yang diproduksi oleh ginjal untuk meningkatkan eritropoiesis di sumsum tulang. Implikasi terapeutik EPO telah lama dikenal untuk penyakit anemia khususnya pada pasien anemia dengan Gagal Ginjal Kronis (GGK). Tingkat keberhasilan terapi menggunakan EPO mencapai 55,55% pada pasien GGK yang rutin menjalani hemodialisis. Akan tetapi, EPO tidak hanya berperan dalam GGK, EPO juga memberikan efek angiogenik, kardioprotektif, dan neuroprotektif. Review literatur ini bertujuan untuk memberikan pemahaman lebih lanjut mengenai potensi terapeutik EPO selain anemia pada GGK. Review ini menggunakan jurnal yang diterbitkan paling maksimal 10 tahun terakhir melalui fitur pencarian pada google.com, google scholar, ncbi, PubMed, MEDLINE. Pencarian sumber data dilakukan dengan menggunakan kata kunci "Eritropoietin", "implikasi", "terapeutik", "Erythropoietin", "implications", "clinical", therapeutic. Jurnal yang sesuai dengan keyword pencarian selanjutnya dilakukan analisis dan identifikasi sesuai dengan luaran literatur yang akan di inklusi. Dari 15 peneliti, dapat disimpulkan bahwa EPO tidak hanya berfungsi dalam hematopoiesis, tetapi juga memiliki efek non-hematopoietik seperti angiogenik, kardioprotektif, dan neuroprotektif. EPO menunjukkan potensi dalam terapi berbagai kondisi medis, termasuk trauma otak, penyakit neurodegeneratif (Parkinson dan Alzheimer), fraktur tulang, bronkopulmoner displasia (BPD) pada bayi prematur, serta infark miokard. Efek terapeutik non-hematopoietik EPO melibatkan perbaikan kerusakan jaringan, mengurangi sitokin inflamasi dalam tubuh, memberikan efek neurogenerasi yang baik pada system saraf pusat maupun system saraf perifer, dan peningkatan regenerasi sel-sel penting.

Kata kunci : anemia, eritropoietin, implikasi

ABSTRACT

Erythropoietin (EPO) is a glycoprotein hormone produced by the kidneys to enhance erythropoiesis in the bone marrow. The therapeutic implications of EPO have long been recognized for anemia, particularly in patients with anemia due to Chronic Kidney Disease (CKD). The success rate of EPO therapy reaches 55.55% in CKD patients undergoing regular hemodialysis. However, EPO is not only involved in CKD; it also exhibits angiogenic, cardioprotective, and neuroprotective effects. This literature review aims to provide a deeper understanding of the therapeutic potential of EPO beyond anemia in CKD. The review includes journals published within the last 10 years, sourced through search features on Google.com, Google Scholar, NCBI, PubMed, and MEDLINE. Data sources were searched using keywords such as "Erythropoietin," "implications," "therapeutic," "clinical," and their equivalents in Indonesian. Relevant journals identified through these keywords were analyzed and selected based on inclusion criteria. From 15 studies, it can be concluded that EPO not only functions in hematopoiesis but also possesses non-hematopoietic effects such as angiogenic, cardioprotective, and neuroprotective properties. EPO has shown potential in the treatment of various medical conditions, including traumatic brain injury, neurodegenerative diseases (Parkinson's and Alzheimer's), bone fractures, bronchopulmonary dysplasia (BPD) in premature infants, and myocardial infarction. The non-hematopoietic therapeutic effects of EPO involve tissue damage repair, reduction of inflammatory cytokines in the body, neurogenerative effects on both the central and peripheral nervous systems, and enhanced regeneration of essential cells.

Keywords : anemia, erythropoietin, implication

PENDAHULUAN

Eritropoietin (EPO) merupakan hormon glikoprotein yang diproduksi oleh ginjal untuk meningkatkan produksi eritrosit (eritropoiesis) di sumsum tulang (Prenggono, 2015). Glikoprotein pada EPO berukuran 34 kDa yang tergolong dalam superfamily sitokin tipe I. EPO beserta reseptornya juga ditemukan di sel endotelial, jantung, organ reproduksi, dan sistem saraf pusat (Dhinata et al., 2018). Sebagian besar EPO dihasilkan di ginjal dan fungsi utamanya adalah sebagai sitokin pemicu proses hematopoiesis. Pada kondisi tubuh yang normal, produksi EPO di diregulasi oleh kadar oksigen dalam darah. Jika kadar oksigen menurun, ginjal akan merespon untuk meningkatkan sekresi EPO. Pada kondisi ini ginjal akan memproduksi eritrosit dalam jumlah yang sesuai (Suryanty et al., 2016). Implikasi terapeutik EPO telah lama dikenal untuk penyakit anemia khususnya pada pasien anemia dengan gagal ginjal kronis (GGK). Tingkat keberhasilan terapi menggunakan EPO mencapai 55,55% pada pasien GGK yang rutin menjalani hemodialisis (Wahyunita & Kurniawan, 2023).

Pada beberapa penelitian, menunjukkan bahwa EPO tidak hanya berpotensi untuk GGK. EPO memiliki efek non-hematopoietik yang dapat melibatkan bagian fisiologis tubuh yang lain. Efek nonhematopoietik EPO seperti efek angiogenik, kardioprotektif, dan neuroprotektif banyak menarik perhatian yang luas sehingga efek EPO telah banyak dibuktikan baik pada uji praklinik maupun klinik (Nichol et al., 2015; Bui et al., 2019; Prasad et al., 2024). Selain itu pemberian terapi EPO sebagai terapi komplementer yang dikombinasi dengan zat besi dapat meningkatkan kadar Hemoglobin dan menurunkan resiko komplikasi akibat anemia gestasional (Ramadhani & Rizky, 2016). Pada pasien Covid-19 yang mengalami penurunan kognitif berkaitan dengan penyakit komorbid yang diderita. Penyakit komorbid yang sering terjadi bersamaan dengan penurunan kognitif yaitu hipertensi, osteoarthritis, depresi, depresi, diabetes melitus, dan penyakit coroner (Wijaya & Wreksoatmodjo, 2022). Pada penelitian Cevik et al (2017), EPO dapat meminimalisir neuroinflamasi, mencegah kehilangan neuron di hippocampus, memperbaiki memori dan fungsi kognitif, memperbaiki deficit kolinergik, dan anti-apoptosis pada penderita penyakit Alzheimer.

Berdasarkan latar belakang tersebut, review ini bertujuan untuk memberikan pemahaman lebih lanjut mengenai potensi terapeutik EPO selain anemia pada GGK.

METODE

Penelusuran data – data tersebut menggunakan jurnal yang diterbitkan paling maksimal 10 tahun terakhir melalui fitur pencarian pada google.com, google scholar, ncbi, PubMed, MEDLINE. Pencarian sumber data dilakukan dengan menggunakan kata kunci “Eritropoietin”, “implikasi”, “terapeutik”, “*Erythropoietin*”, “implications”, “clinical”, therapeutic. Jurnal yang sesuai dengan keyword pencarian selanjutnya dilakukan analisis dan identifikasi sesuai dengan luaran literatur yang akan di inklusi.

HASIL

Tabel 1. Ringkasan Studi yang Memenuhi Syarat TNR 11)

Penulis/Tahun	Sampel Penelitian	Dosis Eritropoietin	Masalah Klinis	Implikasi Terapeutik
(Grasso et al., 2015)	Kelinci	Dosis tunggal EPO (400 IU/kg) yang diberikan secara subkutan	Subarachnoid Hemorrhage	Hewan yang diobati dengan rHuEPO ditemukan memiliki kadar protein S-100 yang jauh lebih rendah dalam CSF mereka, tidak ada kematian, hasil neurologis yang baik dan perlindungan signifikan

					terhadap kerusakan iskemik otak.
(Erbaş et al., 2015)	21 tikus jantan Sprague Dawley (200- 210 g)	2500 U/hari (ip) selama 28 hari	Parkinson		Penggunaan EPO menurunkan kadar MDA dan TNF- alfa serta peningkatan HVA. EPO menghasilkan perbaikan neurodegenerasi striatal dan peningkatan signifikan pada jumlah total neuron.
(Nichol et al., 2015)	606 pasien dengan cedera otak traumatik sedang atau berat (15-65 tahun)	Epoetin alfa 40.000 IU, subkutan dalam waktu 24 jam setelah cedera	Cedera otak traumatik (Traumatic Brain Injury - TBI)		Terjadi perbaikan status neurologis pasien enam bulan setelah cedera, yang diukur dengan <i>Extended Glasgow Outcome Scale (GOSE)</i> . Tetapi EPO memiliki efek samping tromboemboli.
(Bernado et al., 2016)	20 tikus Sprague dawley	200 IU/kg/hari, subkutan, selama 1 minggu	Fraktur Tulang Mandibula		Pemberian EPO dapat meningkatkan proses perbaikan fraktur tulang mandibula, dengan meningkatkan osteoblastogenesis dan osteoklastogenesis.
(Chuncharunee et al., 2016)	27 pasien dengan sindrom myelodysplastic (MDS) risiko rendah/ intermediate-1	30.000 IU/minggu selama 12 minggu, EPO beta, subkutan	sindrom myelodysplastic (MDS) risiko rendah/ intermediate-1		Pemberian EPO beta efektif meningkatkan kadar hemoglobin dan mengurangi kebutuhan transfusi pada pasien. 64% pasien mencapai perbaikan hematologi eritroid. Tidak ada efek samping yang serius.
(Hoeber et al., 2016)	Anak tikus wistar berusia 6 hari	20.000 IU/Kg BB	Cedera otak hiperoksia		Memberikan perbaikan terhadap oligodendrosit yang mengalami degenerasi tetapi tidak memperbaiki hipo mielinasi, meningkatkan fungsi kognitif
(Ugurluer et al., 2016)	Tikus wistar betina berusia 4 bulan dengan berat 160-180 g.	5000 IU/KgBB, ip	Cedera oksidatif pada otak akibat radiasi		Penelitian ini menunjukkan bahwa EPO meningkatkan kemampuan otak untuk mengatasi stres oksidatif akibat radiasi.
(Cevik et al., 2017)	Tikus jenis Sprague-Dawley (200-220 g)	5000 IU/Kg/hari, ip	Alzheimer		EPO dapat mengurangi dampak negatif yang disebabkan oleh ICV-STZ, peningkatan waktu latensi pada tes pembelajaran, pengurangan kadar TNF- α , peningkatan aktivitas ChAT, dan pemulihan jumlah neuron di wilayah CA1 dan CA3 hippocampus.
(Zhou et al., 2017)	Mencit jantan dewasa C57BL/6 (23-25 g).	5000 IU/ Kg BB, ip	Cedera otak traumatis		Penggunaan EPO secara signifikan dapat menurunkan edema, meningkatkan fungsi kognitif, meningkatkan kadar sel T regulator di limfa dan

					jaringan otak, mengurangi infiltrasi dan aktivasi sel imun/inflamasi (neutrofil, sel T CD3+, dan mikroglia) di hemisfer, meningkatkan ekspresi sitokin anti-inflamasi IL-10, menurunkan ekspresi sitokin pro inflamasi IL- 1 β dan TNF- α dan memperbaiki fungsi kognitif.
(de Carvalho et al., 2018)	Tikus wistar (3 bulan)	400 μ g, injeksi intravitreal	Iskemia retina disebabkan oleh oligemia	Erythropoietin (EPO) memiliki efek neuroprotektif terhadap retina yang mengalami oligemia. EPO secara signifikan mengurangi kematian sel ganglion retina dan mengurangi reaksi gliosis setelah trauma retina.	
(Park et al., 2018)	130 pasien dengan MDS risiko rendah atau menengah-1	Epoetin alfa (450 IU/kg/maksimal 40,000 IU)	Anemia pada myelodysplastic (MDS)	Epoetin alfa menunjukkan tingkat respons eritroid yang lebih tinggi daripada plasebo.	
(Resende et al., 2018)	26 tikus albino wistar	1000 IU rhEPO	Glaukoma	EPO subconjunctival meningkatkan pemulihan retina dan kelangsungan hidup RGC.	
(Bui et al., 2019)	1821 bayi premature (23-32 minggu), BB $\leq$ 1.500 gram	250-300 IU/KgBB, 3x/minggu, i.v/subkutan	Bronkopilmoner dysplasia (BPD)	EPO dapat mengurangi resiko BPD sedang-berat pada bayi premature. Pasien yang menerima EPO memiliki insiden BPD lebih rendah dari pasien yang tidak diberikan EPO yaitu (18,8% dan 25%).	
(Wu et al., 2022)	500 bayi yang lahir setelah 9 bulan	1000 IU/Kg BB	Ensefalopati hipoksia-iskemik	Penggunaan eritropoietin pada bayi dengan ensefalopati hipoksik-iskemik yang menerima hipotermia terapeutik tidak mengurangi risiko kematian atau gangguan perkembangan saraf. Pada kelompok EPO 52,5%, sedangkan kelompok plasebo 49,5% mengalami kematian atau gangguan perkembangan saraf.	
(Barbieri et al., 2024)	Pasien penyakit Gagal Ginjal Kronik	1.500 IU 3x/minggu	Disfungsi kognitif yang terkait dengan CKD	Penelitian ini menunjukkan bahwa rHuEPO dapat meningkatkan fungsi otak, memperbaiki hasil tes neuropsikologis, serta memperbaiki pengukuran EEG pada pasien dengan CKD.	
(Prasad et al., 2024)	tikus wister (BB 250-300 g)	5000 IU/Kg, i.p	Infark miokard	Hasil penelitian menunjukkan bahwa rhEPO lebih efektif sebagai post-treatment dibandingkan pre-treatment dalam melindungi jantung dari kerusakan akibat MI.	

PEMBAHASAN

Sitokin eritropoietin (EPO) diperlukan untuk produksi sel darah merah. Dalam tubuh manusia, EPO merangsang produksi harian sekitar 200 miliar sel darah merah baru untuk mengimbangi umur sel darah merah yang terbatas yaitu 110–120 hari (Zhang et al., 2014). EPO memiliki struktur gen yang terdiri dari regio promotor, lima ekson, dan hypoxia- response element (HRE). Transkripsi utama EPO diregulasi oleh hypoxia- response element (HRE) untuk mengikat HIF-1/2 α/β dan faktor transkripsi lain. Struktur molekul EPO mengandung dua ikatan disulfida diantara asam amino 7 dan 161 serta asam amino 29 dan 33, hal ini untuk menstabilkan strukturnya. Dalam tubuh manusia, EPO terdiri dari 193 asam amino, tetapi selama modifikasi pasca translasional terjadi pemecahan asam amino sebanyak 27 di N-terminal dan arginin C-terminal. Oleh karena itu EPO yang matur hanya mengandung 163 asam amino (Prenggono, 2015).

Eritropoietin berperan dalam proses hematopoiesis. Hematopoiesis merupakan proses dalam pembentukan berbagai jenis sel darah manusia. Pembentukan sel darah manusia berasal dari sel induk hematopoietic yaitu HSC (Hematopoietic stem cells). HSC ini yang akan berkembang, beregenerasi dan mampu memperbarui diri (Hermayanti, 2023). Selain itu EPO juga memiliki efek non hematopoietik seperti antiinflamasi, angiogenik, dan mobilisasi sel progenitor endothelial (Bui et al., 2019). Potensi EPO non-hematopoietik disajikan dalam table 1. Eritropoietin beta dapat mengurangi kebutuhan transfuse darah pada pasien sindrom myelodysplastic (MDS). Hal ini karena, EPO beta menstimulasi pembentukan sel darah merah di sumsum tulang. Pada pasien dengan MDS, kemampuan sumsum tulang memproduksi eritrosit terganggu. Dengan pemberian EPO beta dapat menstimulasi produksi eritrosit, sehingga kadar hemoglobin dalam darah meningkat. Selain memiliki efek tersebut, EPO beta pada pasien sindrom myelodysplastic mengalami efek samping tekanan darah meningkat (28,6%), infeksi (21,4%), dan gangguan gastrointestinal (14,3%). Akan tetapi efek samping tersebut ringan dapat dan ditangani (Chuncharunee et al., 2016). Penggunaan eritropoietin pada bayi premature usia kehamilan 36 minggu dapat memiliki efek dalam mengurangi risiko bronkopulmonar displasia (BPD) sedang hingga berat. EPO memiliki efek antiinflamasi dan anti apoptosis membantu mengurangi peradangan pada paru-paru bayi premature, menstimulasi angiogenesis, memobilisasi sel progenitor endothelial, meningkatkan perkembangan alveolar (Bui et al., 2019).

Penyembuhan sekunder raktur tulang terdiri dari empat langkah yaitu, pembentukan hematoma, jaringan granulasi, kalus tulang, dan remodelasi tulang. Pembentukan hematoma merupakan kunci dalam penyembuhan fraktur (Sheen et al., 2023). Peningkatan kadar hemoglobin oleh EPO pada kondisi fraktur tulang memiliki peran yang penting, karena hemoglobin akan membawa oksigen pada proses penyembuhan fraktur. Oksigen berperan dalam metabolisme aerob sel, yang menghasilkan ATP untuk fungsi seluler (Bernado et al., 2016). *Traumatic Brain Injury* (TBI) merupakan salah satu penyebab utama kematian dan kecacatan di seluruh dunia. TBI dapat terjadi pada berbagai kondisi seperti cedera otak hiperoksia, cedera otak non-penetratif, dan cedera otak akibat radiasi (Nichol et al., 2015; Hoeber et al., 2016; Ugurluer et al., 2016).

Cedera otak non-penetratif terjadi karena trauma tumpul pada kepala seperti benturan keras, kecelakaan kendaraan, jatuh, atau pukulan, yang tidak melibatkan benda asing yang menembus tengkorak. Penggunaan EPO diketahui memiliki efek neuroprotektif yang bisa menurunkan apoptosis pada neuron, peradangan dan melindungi jaringan otak yang mengalami iskemia (Nichol et al., 2015). Cedera otak radiasi memiliki resiko tinggi pada pasien kanker yang diterapi menggunakan radiasi. Efek neuroprotektif EPO bekerja dengan mengurangi produksi radikal bebas dan meningkatkan ekspresi enzim antioksidan (Ugurluer et al., 2016). Hiperoksia memicu cedera melalui mekanisme peradangan, stres oksidatif, dan hipomielinasi,

yang menyebabkan perubahan mikrostruktural jangka panjang di otak. EPO tidak secara signifikan memperbaiki hipomielinasi, tetapi menunjukkan peningkatan dalam kelangsungan hidup oligodendrosit, yang penting untuk perkembangan . otak dan kognisi (Hoeber et al., 2016). EPO memiliki potensi untuk memperbaiki hasil fungsi neurologis dan kognitif pada cedera otak traumatik dengan mengatur respons imun dan inflamasi (Zhou et al., 2017). Parkinson dan Alzheimer merupakan penyakit neurodegenerative. Parkinson adalah kondisi yang mempengaruhi sistem saraf pusat, ditandai dengan hilangnya neuron di substansia nigra, yaitu area di batang otak, serta degenerasi awal sel-sel saraf tertentu di basal ganglia, yang merupakan bagian terdalam dari otak (Park et al., 2018). Dalam penelitian Erbaş et al., (2015), EPO bertindak sebagai antioksidan, anti-inflamasi, anti-apoptotik, meningkatkan plastisitas sinaptik, dan memperbaiki metabolisme dopamine dan mengurangi degenerasi neuron dopaminergic. Pada Alzheimer, EPO dapat meminimalisir neuroinflamasi, mencegah kehilangan neuron di hippocampus, memperbaiki memori dan fungsi kognitif, memperbaiki deficit kolinergik, dan anti-apoptosis (Cevik et al., 2017).

Infark miokard banyak terjadi pada pasien dengan riwayat hipertensi. Selain itu, infark miokard dapat disebabkan oleh penyakit diabetes dan dislipidemia (Budiman et al., 2017). Penggunaan EPO dapat membantu mengatasi infark miokard dengan beberapa mekanisme yaitu, meningkatkan angiogenesis, mencegah fibrosis jantung, memperbaiki fungsi endothelium, anti-inflamasi, regenerasi jaringan, dan anti-apoptosis (Prasad et al., 2024). Pendarahan subaraknoid aneurisma merupakan pengumpulan darah di ruang subaraknoid setelah pecahnya aneurisma. Karakteristik yang menentukan pendarahan ini adalah perkembangan spasme pada pembuluh darah otak. Vasospasme serebral menyebabkan tonus iskemik di otak (Coulibaly & Provencio, 2020). Penggunaan EPO dapat mengurangi vasospasme yang menyebabkan berkurangnya aliran darah ke otak dengan meningkatkan produksi nitric oxide (NO) di endotel vaskuler, dimana NO berperan dalam vasodilatasi (Grasso et al., 2014).

Glaukoma merupakan penyebab utama kebutaan ireversibel di negara maju. Glaukoma termasuk sekelompok neuropati optic yang ditandai dengan degenerasi progresif Retina Ganglion Cell (RGC) (Voelker, 2023). Penggunaan EPO pada glaukoma dapat mencegah apoptosis RGC melalui aktivasi jalur pensinyalan seperti STAT5, MAPK/ERK, dan PI3K/Akt yang mendukung kelangsungan hidup sel (Resende et al., 2018). Ensefalopati hipoksia iskemik pada bayi baru lahir merupakan salah satu penyebab terjadinya kejang (Faradilla et al., 2024). Pada kondisi ini penggunaan EPO sebagai terapi tambahan tidak memberikan manfaat yang signifikan salah satunya dilihat pada kejadian kejang yang tercatat pada kelompok EPO dan placebo masing-masing 5,7% dan 5,9%. Selain itu, pada kelompok EPO 52,5%, sedangkan kelompok placebo 49,5% mengalami kematian atau gangguan perkembangan saraf (Wu et al., 2022).

Gangguan kognitif pada pasien gagal ginjal kronis (GGK) disebabkan oleh peningkatan *asimetris dimetil-L-arginin* (ADMA) yang merupakan produk limbah dalam darah karena kemampuan ginjal membersihkan darah menurun. ADMA merupakan inhibitor alami enzim nitrit oksida sintase (NOS). NOS berperan dalam sintesis Nitrit Oksida (NO). NO memberikan efek vasodilatasi pada pembuluh darah di otak sehingga dapat mengalirkan darah ke otak dalam jumlah yang cukup (Faradilla et al., 2024). Penggunaan EPO dapat memperbaiki disfungsi kognitif pada pasien GGK melalui beberapa mekanisme yaitu meningkatkan aliran darah dan oksigen ke otak, mengurangi peradangan di otak, neuroprotector, dan mengurangi protein abnormal yang berhubungan dengan demensia (Barbieri et al., 2024). Eritropoietin bersifat neuroprotektif karena dapat mengikat EPO reseptor di otak dan bersifat antioksidan sehingga dapat mengurangi sitokin inflamasi dalam tubuh, memberikan efek neurogenerasi yang baik pada system saraf pusat maupun system saraf perifer (Wijaya & Wreksoatmodjo, 2022).

KESIMPULAN

Melalui studi literatur yang menggunakan jurnal terbitan maksimal 10 tahun terakhir, ditemukan bahwa EPO tidak hanya berfungsi dalam hematopoiesis, tetapi juga memiliki efek non-hematopoietik seperti angiogenik, kardioprotektif, dan neuroprotektif. EPO menunjukkan potensi dalam terapi berbagai kondisi medis, termasuk trauma otak, penyakit neurodegeneratif (Parkinson dan Alzheimer), fraktur tulang, bronkopulmoner displasia (BPD) pada bayi prematur, serta infark miokard. Efek terapeutik non-hematopoietik EPO melibatkan perbaikan kerusakan jaringan, pengurangan peradangan, dan peningkatan regenerasi sel-sel penting.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih kepada Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Mataram khususnya untuk Mata Kuliah Bioteknologi serta dosen pengampu Mata Kuliah.

DAFTAR PUSTAKA

- Barbieri, M., Chiodini, P., Di Gennaro, P., Hafez, G., Liabeuf, S., Malyszko, J., Mani, L. Y., Raso, F. M., Pepin, M., Perico, N., Simeoni, M., Zoccali, C., Tortorella, G., Capuano, A., Remuzzi, G., Capasso, G., & Paolisso, G. (2024). *Efficacy of erythropoietin as a neuroprotective agent in CKD-associated cognitive dysfunction: A literature systematic review*. *Pharmacological Research*, 203(107146). <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107146>.
- Bernado, P., Rahardjo, & Rahajoe, P. S. (2016). Pengaruh Recombinant Human Erythropoietin terhadap jumlah Osteoblast, Osteoklas dan kadar hemoglobin pada penyembuhan fraktur tulang mandibula. *Journal Ked Gi Univ Gajah Mada*, 7(2), 131–137.
- Budiman, B., Sihombing, R., & Pradina, P. (2017). Hubungan Dislipidemia, Hipertensi Dan Diabetes Melitus Dengan Kejadian Infark Miokard Akut. *Jurnal Kesehatan Masyarakat Andalas*, 10(1), 32–37. <https://doi.org/10.24893/jkma.v10i1.160>.
- Bui, K. C. T., Kim, R., Abbasi, A., Nguyen, M., Villosis, M. F., & Chen, Q. (2019). Erythropoietin treatment is associated with a reduction in moderate to severe bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. A regional retrospective study. *Early Human Development*, 137(March), 104831. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2019.104831>.
- Cevik, B., Solmaz, V., Yigitturk, G., Cavusoğlu, T., Peker, G., & Erbas, O. (2017). Neuroprotective effects of erythropoietin on Alzheimer's dementia model in rats. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 26(1), 23–29. <https://doi.org/10.17219/acem/61044>.
- Chuncharunee, S., Kanitsap, N., Suwanban, T., Khuhapinant, A., Uaprasert, N., Chansung, K., Rattarittamrong, E., Wongkhantee, S., Siritanaratanakul, N., Norasetthada, L., Na Nakorn, T., & Charnwiboonsri, C. (2016). A Prospective Multicenter Open-Label Study of the Effectiveness of Epoetin Beta for Patients with Low/Intermediate-1-Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS): A Preliminary Result. *Blood*, 128(22), 5543–5543. <https://doi.org/10.1182/blood.v128.22.5543.5543>.
- Coulibaly, A. P., & Provencio, J. J. (2020). *Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: an Overview of Inflammation-Induced Cellular Changes*. *Neurotherapeutics*, 17(2), 436–445. <https://doi.org/10.1007/s13311-019-00829-x>.
- De Carvalho, L. A., Fleming, R., Sant'Anna, M., Guimarães, R., Dantas, A. M., Morizot-Leite, E., Cavalcante, L. A., & Allodi, S. (2018). *Neuroprotective effects of erythropoietin on rat*

- retinas subjected to oligemia. Clinics*, 73, 1–5. <https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e161>.
- Dhinata, K. S., Nababan, G. T., & Pratama, D. C. (2018). Pemanfaatan Eritropoietin sebagai Neuroprotektan Terhadap Kerusakan Sistem Saraf Pusat Neonatus Akibat Infeksi Varisela Kongenital. *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia*, 6(2), 4–12.
- Erbaş, O., Çiar, B. P., Solmaz, V., Çavuşoğlu, T., & Ateş, U. (2015). The neuroprotective effect of erythropoietin on experimental Parkinson model in rats. *Neuropeptides*, 49, 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2014.10.003>.
- Faradilla, T., Hadi, N., & Syiah Kuala, U. (2024). IJM: Indonesian Journal of Multidisciplinary Asuhan Keperawatan pada Lansia dengan Gout Arthritis dan Hiperkolesterolemia di Kota Banda Aceh. *IJM: Indonesian Journal of Multidisciplinary*, 2(6), 175–183. <https://journal.csspublishing/index.php/ijm>.
- Grasso, G., Tomasello, G., Noto, M., Alafaci, C., & Cappello, F. (2015). Erythropoietin for the treatment of subarachnoid hemorrhage: A feasible ingredient for a successful medical recipe. *Molecular Medicine*, 21, 979–987. <https://doi.org/10.2119/molmed.2015.00177>.
- Hoerber, D., Siffringer, M., Van De Looij, Y., Herz, J., Sizonenko, S. V., Kempe, K., Serdar, M., Palasz, J., Hadamitzky, M., Endesfelder, S., Fandrey, J., Felderhoff-Müser, U., & Bendix, I. (2016). Erythropoietin Restores Long-Term Neurocognitive Function Involving Mechanisms of Neuronal Plasticity in a Model of Hyperoxia-Induced Preterm Brain Injury. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2016/9247493>.
- Nichol, A., French, C., Little, L., Presneill, J., Cooper, D. J., Haddad, S., Duranteau, J., Huet, O., Skrifvars, M., Arabi, Y., & Bellomo, R. (2015). Erythropoietin in traumatic brain injury: Study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, 16(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s13063-014-0528-6>.
- Park, S., Greenberg, P., Yucel, A., Farmer, C., O'Neill, F., Brandao, C. O., & Fenaux, P. (2018). Clinical effectiveness and safety of erythropoietin-stimulating agents for the treatment of low- and intermediate-risk myelodysplastic syndrome_ a systematic literature review. *British Journal of Haematology*, 1–27. doi: 10.1111/bjh.15707.
- Prasad, T. H., Swamy, A. G. N., Senthilkumar, S., Surendra, B. V., & Vijayaraghavan, R. (2024). Therapeutic Evaluation of Recombinant Human Erythropoietin (rhEPO) In Isoproterenol Induced Myocardial Infarction in Wistar Rats. *Journal of Applied Bioanalysis*, 10(2), 164–180. <https://doi.org/10.53555/jab.v10i2.169>.
- Prenggono, M. D. (2015). Eritropoietin dan Penggunaan Eritropoietin pada Pasien Kanker dengan Anemia. *Cdk*, 42(1), 20–28.
- Ramadhani, R. M., & Rizky, I. (2016). *TEGA (Therapy with Recombinant Erythropoietin for Gestational Anemic): Kajian Literatur Mengenai Efektivitas Rekombinan Eritropoietin Sebagai Terapi Komplementer pada Anemia Gestasional Rohmah* (pp. 1–23).
- Resende, A. P., Rosolen, S. G., Nunes, T., São Braz, B., & Delgado, E. (2018). Functional and Structural Effects of Erythropoietin Subconjunctival Administration in Glaucomatous Animals. *Biomedicine Hub*, 3(2), 1–11. <https://doi.org/10.1159/000488970>.
- Suryanty, R., Rosdiana, N., & Lubis, B. (2016). Peran Eritropoietin pada Anemia Akibat Keganasan pada Anak. *Sari Pediatri*, 7(1), 34. <https://doi.org/10.14238/sp7.1.2005.34-8>.
- Ugurluer, G., Cebi, A., Mert, H., Mert, N., Serin, M., & Erkal, H. S. (2016). Neuroprotective effects of erythropoietin against oxidant injury following brain irradiation: An experimental study. *Archives of Medical Science*, 12(6), 1348–1353. <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.58622>.
- Voelker, R. (2023). What Is Glaucoma? *Jama*, 330(16), 1594. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.16311>.
- Wahyunita, S., & Kurniawan, G. (2023). Pengaruh Eritropoietin Terhadap Tingkat Keberhasilan Terapi Anemia Pada Pasien Anemia Pada Pasien Chronic Kidney Disease

- Di Rsud Ulin Banjarmasin. *Jurnal Insan Farmasi Indonesia*, 6(3), 121–126. <https://doi.org/10.36387/jifi.v6i3.1690>.
- Wijaya, V. G., & Wreksoatmodjo, B. R. (2022). Pengaruh Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) terhadap Fungsi Kognitif. *Cermin Dunia Kedokteran*, 49(2), 82–90. <https://doi.org/10.55175/cdk.v49i2.196>.
- Wu, Y. W., Comstock, B. A., Gonzalez, F. F., Mayock, D. E., Goodman, A. M., Maitre, N. L., Chang, T., Van Meurs, K. P., Lampland, A. L., Bendel-Stenzel, E., Mathur, A. M., Wu, T.-W., Riley, D., Mietzsch, U., Chalak, L., Flibotte, J., Weitkamp, J.-H., Ahmad, K. A., Yanowitz, T. D., ... Juul, S. E. (2022). *Trial of Erythropoietin for Hypoxic–Ischemic Encephalopathy in Newborns*. *New England Journal of Medicine*, 387(2), 148–159. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2119660>.
- Zhang, Y., Wang, L., Dey, S., Alnaeeli, M., Suresh, S., Rogers, H., Teng, R., & Noguchi, C. T. (2014). *Erythropoietin action in stress response, tissue maintenance and metabolism*. *International Journal of Molecular Sciences*, 15(6), 10296–10333. <https://doi.org/10.3390/ijms150610296>.
- Zhou, Z. W., Li, F., Zheng, Z. T., Li, Y. D., Chen, T. H., Gao, W. W., Chen, J. L., & Zhang, J. N. (2017). *Erythropoietin regulates immune/inflammatory reaction and improves neurological function outcomes in traumatic brain injury*. *Brain and Behavior*, 7(11), 1–10. <https://doi.org/10.1002/brb3.827>.