

Artikel Penelitian

Hubungan Asupan Protein, Asam Folat dan Zat Besi dengan Kadar Hemoglobin Post-Hemodialisis pada Pasien Penyakit Ginjal Kronis

Farah Al Mahdiyyah Hendardi^{1*}, Ai Sri Kosnayani¹, Yana Listyawardhani¹

¹Program Studi Gizi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Siliwangi, Indonesia

*Corresponding author: farahalmahdiyyah23@gmail.com

ABSTRACT

Background: Chronic Kidney Disease (CKD) impairs kidney function, leading to anemia. Hemodialysis (HD) can replace kidney function but has side effects on the intake of protein, iron, folic acid, and disrupts erythropoiesis. **Purposes:** This study aimed to analyze the correlation between protein, folic acid, and iron intake with Hb levels in CKD patients with HD. **Methods:** The research was conducted with an observational analytic design and a cross-sectional approach. The subjects were 81 CKD patients who had undergone HD $\geq$ six months with a frequency of twice a week, and the subjects were taken using quota sampling. **Result:** The univariate analysis test showed the mean values for Hb levels, protein folic acid, and iron intake were 8.6 g/dL, 56 g/day, 94.5 μ g/day, and 8.3 mg/day, respectively. The Spearman rank test result showed that there was a correlation between protein, folic acid, and iron intake with Hb levels (p -value 0,000; 0,036; 0,000 respectively). **Conclusion:** There is a significant correlation between protein, folic acid and iron intake (p -value 0,000; 0,036; 0,000 respectively ($p < 0,05$)) in CKD patients on HD therapy at the hemodialysis unit of UPTDK RSUD dr. Soekardjo, Tasikmalaya in 2023.

Keywords: chronic kidney disease, folic acid, hemoglobin, iron, protein intake

ABSTRAK

Latar Belakang: Penyakit Ginjal Kronis (PGK) menurunkan fungsi ginjal, menyebabkan anemia. Hemodialisis (HD) dapat menggantikan fungsi ginjal, tetapi memiliki efek samping terhadap asupan protein, zat besi, asam folat, serta mengganggu eritropoiesis. **Tujuan:** Penelitian ini dilakukan untuk menganalisis hubungan antara asupan protein, asam folat dan zat besi dengan kadar Hb pada pasien PGK dengan HD. **Metode:** Penelitian dilakukan dengan desain analitik observasional dan pendekatan *cross-sectional*. Subjek penelitian adalah 81 pasien PGK yang telah menjalani HD $\geq$ 6 bulan dengan frekuensi dua kali/minggu dan pengambilan sampel menggunakan *quota sampling*. **Hasil:** Hasil uji analisis univariat menunjukkan nilai rata-rata kadar Hb, asupan protein, asam folat dan zat besi masing-masing 8,6 g/dL; 56 g/hari; 94,5 μ g/hari; dan 8,3 mg/hari. Hasil uji menggunakan *Spearman Rank* menunjukkan bahwa terdapat hubungan asupan protein, asam folat dan zat besi dengan kadar Hb (p -value masing-masing yaitu 0,000; 0,036; 0,000). **Simpulan:** Terdapat hubungan yang signifikan antara asupan protein, asam folat dan zat besi (p -value masing-masing yaitu 0,000; 0,036; 0,000 ($p < 0,05$)) pada pasien PGK yang menjalani terapi HD di unit hemodialisis UPTDK RSUD dr. Soekardjo, Kota Tasikmalaya pada tahun 2023.

Kata kunci: asam folat, asupan protein, hemoglobin, penyakit ginjal kronis, zat besi

PENDAHULUAN

Penyakit Ginjal Kronis (PGK) merupakan penurunan fungsi ginjal secara bertahap dengan laju filtrasi glomerulus (LFG) < 60 mL/menit/1,73 m² yang berlangsung lebih dari tiga bulan (1). Penurunan fungsi ginjal tersebut menyebabkan penimbunan akibat gangguan metabolisme serta ketidakseimbangan cairan dan elektrolit tubuh (2). Prevalensi PGK menurut data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 diperkirakan meningkat jumlahnya mencapai 3,8% atau 40-60 kasus per tahunnya (3).

Salah satu terapi penggantian fungsi ginjal yaitu terapi hemodialisis (HD) yang dilakukan pada pasien PGK dengan nilai LFG < 15 mL/menit/1,73 m². Terapi tersebut menimbulkan risiko ketidakseimbangan elektrolit serta perubahan hemodinamik yang lebih besar dibandingkan dengan terapi PD dan CRRT (4,5). Salah satu penyakit yang dapat terjadi akibat PGK dan terapi HD yang tidak adekuat adalah anemia inflamasi (6). Perhimpunan Nefrologi Indonesia (Pernefri) tahun 2020 melaporkan dari 130.000 pasien PGK sebesar 81% memiliki kadar hemoglobin (Hb) < 10 g/dL (7). Menurut *World Health Organization* (WHO) (2011) kisaran kadar Hb normal untuk perempuan dan laki-laki yaitu 12-13,5 g/dL (8).

Pasien PGK dengan terapi HD mengalami efek katabolik yang dapat meningkatkan kebutuhan gizi, penurunan kadar Hb serta resistensi hormon eritropoietin (EPO) (6). Efek samping HD berupa mual, muntah, gangguan pencernaan dan penyerapan juga mempengaruhi asupan makan (9). Protein dapat keluar bersama dengan produk sisa metabolisme melalui membran dialisis semipermeabel (10). Kehilangan darah selama setiap sesi HD serta malnutrisi menjadi penyebab utama kekurangan zat besi (11). Asam folat berperan dalam menurunkan kadar homosistein yang cenderung tinggi pada pasien PGK dengan HD (12). Pemenuhan diet khususnya pada asupan protein, asam folat dan zat besi dapat mencegah anemia terjadi pada *post*-HD (13,14). Terdapat perbedaan dengan studi sebelumnya yaitu penelitian ini juga menyoroti peran penting asam folat, yang belum banyak dibahas dalam studi-studi terdahulu, sebagai zat gizi yang turut mendukung pembentukan Hb pada pasien HD.

UPTDK RSUD dr. Soekardjo merupakan rumah sakit rujukan regional di Kota Tasikmalaya. Kasus PGK di UPTDK RSUD dr. Soekardjo termasuk penyakit terbesar ke-3 dengan total 522 kasus pada tahun 2020. Hasil studi pendahuluan yang telah dilakukan terdapat 115 pasien reguler pada bulan Desember tahun 2022, diketahui dari 10 pasien rata-rata kadar Hb *post*-HD yaitu 8,6 g/dL. Kadar Hb tersebut masih dikategorikan rendah baik untuk laki-laki maupun perempuan. Tujuan penelitian yaitu untuk menganalisis korelasi antara asupan protein, asam folat dan zat besi dengan kadar hemoglobin pada pasien PGK dengan terapi HD di unit hemodialisis UPTDK RSUD dr. Soekardjo Kota Tasikmalaya tahun 2023.

METODE

Penelitian ini menggunakan desain analitik observasional dengan pendekatan *cross-sectional*. Pasien HD rawat jalan pada Maret 2023 tercatat berjumlah 116 orang dengan frekuensi HD dua kali/minggu dan lama HD $\geq$ enam bulan. Penentuan subjek penelitian menggunakan metode *quota sampling* yang didapatkan hasil 81 pasien dengan kriteria inklusi dan eksklusi.

Kriteria inklusi tersebut antara lain pasien yang menjalani HD di unit hemodialisis UPTDK RSUD dr. Soekardjo yang telah melakukan HD $\geq$ enam bulan dan pasien yang menjalani HD di unit hemodialisis UPTDK RSUD dr. Soekardjo dengan frekuensi dua kali/minggu. Kriteria eksklusi dalam penelitian ini yaitu pasien PGK rawat inap yang sudah melakukan transfusi darah sebelumnya, pasien PGK dengan HD yang mengonsumsi suplemen tambah darah, pasien yang tidak sadar, serta pasien dengan perdarahan dan penyakit gagal jantung

Instrumen yang digunakan yaitu kuesioner *Semi Quantitative Food Frequency Questionnaire* (SQ-FFQ) dengan wawancara. Asupan protein, asam folat, dan zat besi dapat dikatakan rendah apabila kurang dari saran klinis yang dianjurkan. Rekomendasi klinis menyarankan pasien PGK untuk mengonsumsi protein 1,0-1,2 g/kgBB/hari, asam folat sebesar 400 μ g - 1 mg/hari, dan zat besi sebesar 8-9 mg per harinya (15–17).

Kadar Hb pasien dilihat dari data sekunder atau rekam medis yang diukur menggunakan alat *hematology autoanalyzer*. Kadar Hb dapat dikatakan rendah apabila kurang dari ambang batas yang telah ditetapkan WHO yaitu ≤ 12 g/dL untuk wanita, dan $\leq 13,5$ g/dL untuk pria. Data asupan protein, asam folat dan zat besi yang sudah terkumpul dilakukan perhitungan menggunakan Nutrisurvey. Analisis bivariat yang digunakan yaitu uji *Spearman Rank* menggunakan *software Statistical Program for Social Science* (SPSS). Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari Komisi Etik Poltekkes Kemenkes Mataram dengan nomor: LB.01.03/6/116/2023.

HASIL

Hasil distribusi frekuensi karakteristik jenis kelamin pasien PGK dengan terapi HD di Unit Hemodialisis UPTDK RSUD dr. Soekardjo lebih banyak perempuan yaitu sebesar 53,1% yang dapat dilihat pada Tabel 1. Karakteristik umur pasien HD di UPTDK RSUD dr. Soekardjo rata-rata 51 tahun, berat badan rata-rata 52,7 kg dan lama hemodialisis yaitu lebih dari 2 tahun. Rata-rata kadar Hb, asupan protein, asam folat, dan zat besi masing-masing yaitu 8,6 g/dL, 56 g/hari, 94,5 μ g/hari, dan 8,3 mg/hari.

Hasil uji *Spearman Rank* untuk asupan protein, asam folat dan zat besi dapat dilihat pada Tabel 2. Hasil analisis menunjukkan bahwa terdapat hubungan signifikan (p -value = 0,000) yang moderat dan searah ($r_s = 0,62$) antara asupan protein dengan kadar Hb. Hubungan asupan asam folat dengan kadar Hb menunjukkan adanya hubungan signifikan (p -value = 0,036) yang lemah dan searah ($r_s = 0,23$). Hubungan asupan zat besi dan kadar Hb diperoleh hasil signifikan (p -value = 0,000) dengan hubungan moderat dan searah ($r_s = 0,57$). Arah hubungan yang searah menunjukkan bahwa semakin besar asupan yang dikonsumsi, maka kadar Hb semakin meningkat.

Tabel 1. Data Statistik Umur, Lama HD, Berat Badan, Asupan Protein, Asam Folat, Zat Besi dan Kadar Hb Pasien Hemodialisis di UPTDK RSUD dr. Soekardjo

Variabel				
Karakteristik				
Jenis kelamin	Perempuan	53%		
	Laki-Laki	47%		
	Mean	Median	Min	Max
Umur (tahun)	49,63	51	24	74
Lama HD (bulan)	49,1	35	6	196
Berat Badan (Kg)	52,7	53	39	67
Variabel yang diteliti				
Kadar Hb (g/dL)	9,06	8,6	6,4	13,4
Asupan Protein (g/hari)	56	56,1	38,9	71,9
Asupan Asam Folat (µg/hari)	93,68	94,5	48,5	135
Asupan Zat Besi (mg/hari)	7,85	8,3	5,2	9,5

Tabel 2. Analisis Hubungan Asupan Protein, Asam Folat dan Zat Besi dengan Kadar Hb pada Pasien *Post-Hemodialisis* UPTDK RSUD dr. Soekardjo

Variabel	Kadar Hemoglobin	
	r_s	$p\text{-value}$
Asupan Protein	0,62	0,000
Asupan Asam Folat	0,23	0,036
Asupan Zat Besi	0,57	0,000

PEMBAHASAN

Distribusi frekuensi dari jenis kelamin diperoleh hasil bahwa lebih banyak perempuan yang menjalani hemodialisis (HD) dengan rata-rata umur responden adalah 51 tahun dan rata-rata lama HD responden adalah 2,9 tahun (Tabel 1). Hal tersebut sejalan dengan penelitian Karinda *et al.* (2019) yang menyatakan bahwa jenis kelamin perempuan dan kelompok usia 50-59 tahun lebih banyak mengalami PGK yang mengharuskan untuk menjalani HD (18). Rata-rata lama HD responden tersebut sejalan dengan penelitian Maqrifah (2020) yang menyebutkan bahwa lama HD > 24 bulan lebih banyak mengalami anemia (19).

Hasil analisis didapatkan adanya hubungan signifikan ($p\text{-value}=0,00$) yang moderat dan searah ($r_s=0,62$) antara asupan protein dengan kadar hemoglobin (Hb). Hal ini diungkapkan juga oleh penelitian Lee *et al.* (2019) bahwa asupan protein yang meningkat berhubungan signifikan terhadap peningkatan kadar Hb (20). Penelitian Misnawati *et al.* (2022) juga mengungkapkan hubungan yang signifikan antara asupan protein dengan kadar Hb pada penderita gagal ginjal kronis yang menjalani hemodialisis di RST Wijayakusuma (21).

Sebesar 30-80% dari total populasi global pasien PGK dengan HD memiliki asupan protein yang rendah. Hal tersebut disebabkan oleh efek katabolik serta kehilangan protein melalui membran dialisis. Efek katabolik tersebut terjadi akibat dari sitokin inflamasi yang akan meningkatkan aktivitas proteolisis (22). Pasien PGK dengan HD mengalami kehilangan protein sekitar 10-12 g, sehingga asupan protein yang lebih besar diperlukan untuk menggantikan protein yang hilang tersebut (6). Rekomendasi klinis menyarankan pasien PGK untuk mengonsumsi protein 1,0-1,2 g/kgBB/hari (16). Berdasarkan rata-rata berat badan

responden, asupan protein 56 g per hari pada pasien PGK dengan terapi HD di UPTDK RSUD dr. Soekardjo tergolong cukup.

Protein berperan sebagai bahan baku pembentukan Hb bersama dengan atom besi (Fe) membentuk gugus *heme* sehingga kecukupan protein mempengaruhi kadar Hb (23). Protein yang cukup juga mampu mencegah hipoplasia yang memicu kadar Hb rendah. Hipoplasia sumsum tulang adalah perkembangan jaringan di sumsum tulang yang tidak lengkap atau kurang. Istilah tersebut juga dapat merujuk pada kondisi sumsum tulang yang sedikit mengandung sel darah, akibat dari siklus sel punca hematopoiesis terhenti. Kondisi tersebut mempengaruhi eritropoiesis sehingga hemoglobin dan eritrosit tidak dapat diperoleh pada akhir proses (24).

Rekomendasi klinis asupan asam folat untuk PGK dengan HD yaitu sebesar 400 µg - 1 mg/hari (15,25). Penelitian ini memperoleh konsumsi asam folat dari makanan pasien PGK dengan HD di UPTDK RSUD dr. Soekardjo tergolong rendah. Faktor yang dapat mempengaruhi terjadinya defisiensi asam folat yaitu adanya penurunan nafsu makan serta kemungkinan terbuangnya asam folat dalam membran dialisis, sehingga kebutuhan asam folat meningkat (6).

Hasil penelitian didapatkan adanya hubungan signifikan ($p\text{-value}=0,036$) yang sangat lemah dan searah ($r_s=0,23$) antara asupan asam folat dengan kadar Hb. Hal ini diungkapkan juga oleh Sales *et al.* (2021) bahwa tercukupinya asupan asam folat mempengaruhi hasil HD yang optimal dan peningkatan kadar Hb (15). Kadar homosistein (Hcy) pada pasien PGK tinggi disebabkan oleh respon dari inflamasi dan stres oksidatif. Hcy yang tinggi menjadi pemicu kadar Hb rendah dengan merangsang apoptosis sel eritrosit, serta dapat mengurangi fleksibilitas sel endotel dengan menginduksi pembentukan kolagen. Kondisi tersebut menyebabkan kadar Hb rendah yang mengindikasikan adanya anemia (26).

Asam folat yang cukup dapat menjaga kadar homosistein (Hcy) serta sistem hematopoiesis tubuh (12). Asam folat dari makanan diubah di hati menjadi senyawa 5-methyltetrahydrofolate (5-MTHF) yang digunakan dalam hematopoiesis dan sintesis metionin (27). Senyawa tersebut menstimulasi mekanisme eritropoiesis di sumsum tulang. Defisiensi asam folat akan menyebabkan apoptosis pada eritroblas sehingga eritropoiesis tidak berjalan optimal (26).

Hasil analisis menunjukkan adanya hubungan signifikan ($p\text{-value}=0,00$) yang moderat dan searah ($r_s=0,57$) antara asupan zat besi dan kadar Hb. Hal ini diungkapkan juga oleh Andreyas dan Putra (2021) bahwa terdapat korelasi kuat antara asupan zat besi dan kadar Hb pada pasien HD di RSUD Harapan dan Doa Kota Bengkulu (28). Penelitian Nabilla *et al.* (2022) dengan subjek yang berbeda menyatakan bahwa pola konsumsi sumber zat besi dan inhibitor zat besi berhubungan signifikan dengan kadar Hb. Bahan makanan yang termasuk inhibitor tersebut seperti oksalat, tanin, fitat dan kalsium (29).

Berdasarkan AKG 2019 usia 50-64 tahun diperlukan asupan zat besi sebesar 8-9 mg per harinya (17). Asupan zat besi pada pasien PGK dengan terapi HD di UPTDK RSUD dr. Soekardjo menunjukkan jumlah yang sudah mencukupi kebutuhan individu pasien. Konsumsi zat besi dari makanan pada pasien PGK dengan terapi HD di UPTDK RSUD dr. Soekardjo

lebih banyak mengonsumsi sumber zat besi *heme* seperti daging ayam, daging sapi dan hati ayam. Sumber zat besi non-*heme* seperti tahu, tempe dan kacang merah.

Kurangnya asupan makanan sumber zat besi mempengaruhi jumlah zat besi dalam darah yang digambarkan oleh kadar transferin. Asupan zat besi yang tidak adekuat dan berkepanjangan juga dapat mempengaruhi cadangan zat besi tubuh yang digambarkan oleh kadar feritin. Hal tersebut disebabkan oleh cadangan zat besi yang perlu digunakan untuk eritropoiesis (30). Eritropoiesis bergantung pada zat besi untuk dapat menghasilkan hemoglobin pada tahap akhir proses. Zat besi atau Fe di sumsum tulang bergabung dengan porfirin untuk membuat *heme* yang merupakan bagian dari hemoglobin. Ketidackukupan zat besi dalam tubuh menyebabkan pembentukan hemoglobin tidak optimal dan kadar Hb menjadi rendah (31).

Pencegahan yang dapat dilakukan untuk mencukupi kebutuhan zat besi tubuh salah satunya yaitu dengan mengonsumsi makanan sumber zat besi. Zat besi makanan ditemukan dalam daging sebagai zat besi *heme* dan sumber nabati sebagai zat besi non-*heme*. Pasien PGK dengan terapi HD yang mengalami defisiensi protein juga mengalami defisiensi zat besi. Hal ini berkaitan dengan kandungan protein dan zat besi *heme* sebagian besar terdapat dalam daging dan produk hewani lainnya. Protein juga merupakan pengangkut ion ferri dan transporter zat besi ke sumsum tulang. Zat besi non-*heme* kurang diserap secara efisien dan lebih rentan terhadap pengaruh pemasakan, serta mudah dimodulasi oleh komponen makanan lainnya (30,32).

Pengukuran asupan gizi dengan SQ-FFQ memberikan estimasi dari makanan yang dikonsumsi dan bergantung pada ingatan responden, sehingga mungkin terjadi ketidaktepatan. Enumerator menggunakan buku foto makanan dan teknik Probing untuk membantu mengatasi ini. Wawancara juga dipengaruhi oleh waktu dan kondisi responden, sehingga dilakukan wawancara dengan wali jika diperlukan. Peneliti mengendalikan variabel yang mempengaruhi hasil, seperti konsumsi suplemen dan penyakit tertentu, dengan eksklusi sampel. Penelitian selanjutnya disarankan menggunakan metode lain atau kombinasi metode pengukuran gizi untuk hasil lebih akurat. Responden diharapkan meningkatkan asupan protein, asam folat, dan zat besi, sementara rumah sakit disarankan melakukan konseling gizi terprogram.

SIMPULAN

Terdapat hubungan signifikan ($p\text{-value}=0,00$) yang moderat ($rs=0,62$) antara asupan protein dengan kadar Hb, hubungan signifikan ($p\text{-value}=0,36$) yang sangat lemah ($rs=0,23$) antara asupan asam folat dengan kadar Hb, dan hubungan signifikan ($p\text{-value}=0,00$) yang moderat ($rs=0,57$) antara asupan zat besi dengan kadar Hb pasien PGK dengan terapi HD di UPTDK RSUD dr. Soekardjo Kota Tasikmalaya tahun 2023.

Saran peneliti untuk peneliti selanjutnya yaitu peneliti dapat menggunakan metode lain (antara lain *Food Recall* 24 Jam, *Food Record* ataupun FFQ) serta dapat dikombinasikan untuk hasil penelitian yang lebih akurat. Bagi responden diharapkan dapat meningkatkan asupan protein, asam folat dan zat besi untuk mencapai kadar Hb optimal. Peran keluarga juga penting dalam penyediaan dan konsumsi makanan pasien untuk memastikan pemenuhan kebutuhan

gizi yang optimal. Bagi rumah sakit diharapkan menyelenggarakan konseling gizi terprogram dan mengembangkan materi edukasi gizi untuk pasien hemodialisis, terutama mengenai asupan protein, asam folat, dan zat besi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada responden dan petugas di Unit Hemodialisis UPTDK RSUD dr. Soekardjo yang telah bersedia bekerja sama dalam penelitian ini. Terima kasih kepada UPTDK RSUD dr. Soekardjo Kota Tasikmalaya dan Program Studi Gizi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Siliwangi yang telah memfasilitasi sehingga penelitian ini dapat berlangsung.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penelitian ini tidak memiliki konflik kepentingan, tidak ada afiliasi atau koneksi dengan atau dengan entitas atau organisasi apa pun. Subjek penelitian diberikan Penjelasan Sebelum Penelitian (PSP) dan wajib menyetujui *informed consent*.

REFERENSI

1. Pernefri. Konsensus Manajemen Anemia pada Penyakit Ginjal Kronik. Jakarta: PERNEFRI (Perhimpunan Nefrologi Indonesia); 2011. 52 p.
2. Siregar CT. Buku Ajar Manajemen Komplikasi Pasien Hemodialisa. Yogyakarta: Deepublish; 2020. 71 p.
3. Kemenkes RI. Hasil Riset Kesehatan Dasar Tahun 2018. Kementerian Kesehat RI. 2018;53(9):1689–99.
4. Karkar A, Ronco C. Prescription of CRRT: a pathway to optimize therapy. Ann Intensive Care. 2020;10(32):1–10.
5. Chang CH, Fan PC, Lin YS, Chen SW, Lin MS, Wu M, et al. Atrial fibrillation and associated outcomes in patients with peritoneal dialysis and hemodialysis: a 14-year nationwide population-based study. J Nephrol. 2021 Feb;34(1):53–62.
6. Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS. Handbook of Dialysis. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2015. 826 p.
7. PERNEFRI. 13th Annual Report of Indonesian Renal Registry 2020. Indonesian Renal Registry (IRR). Jakarta; 2020.
8. World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. 2011.
9. Susetyowati, Faza F, Andari IH. Gizi pada Penyakit Ginjal Kronis. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press; 2017. 172 p.
10. Hendriks FK, Kooman JP, Van Loon LJC. Dietary protein interventions to improve nutritional status in end-stage renal disease patients undergoing hemodialysis. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2021 Jan;24(1):79–87.
11. Onda K, Koyama T, Kobayashi S, Ishii Y, Ohashi K. Management of iron deficiency anemia in hemodialysis patients based on mean corpuscular volume. Ren Replace Ther. 2021;7(1):1–9.
12. Badri S, Vahdat S, Seirafian S, Pourfarzam M, Gholipur-Shahraki T, Ataei S.

- Homocysteine-lowering interventions in chronic kidney disease. *J Res Pharm Pract.* 2021 Jul;10(3):114–24.
13. Pramiastuti ZAO, Listina O. Hubungan Pengetahuan dan Pola Makan terhadap Pengobatan Eritropoietin pada Pasien Hemodialisis. *Pharm Med J.* 2022;5(2):29–37.
 14. Shevchuk S V, Postovitenko KP, Iliuk IA, Bezsmertna H V, Bezsmertnyi YO, Kurylenko I V, et al. The Relationship Between Homocysteine Level And Vitamins B 12 , B 9 And B 6 Status In Patients With Chronic Kidney Disease. *Wiadomości Lek.* 2019;72(4):532–8.
 15. Sales I, Bawazeer G, Tarakji AR, Salha FK Ben, Al-deaiji NH, Saeed M, et al. Assessment of Dietary Folate Intake and Pill Burden among Saudi Patients on Maintenance Hemodialysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(23):1–10.
 16. Sabatino A, Piotti G, Cosola C, Gandolfini I, Kooman JP, Fiaccadori E. Dietary protein and nutritional supplements in conventional hemodialysis. *Semin Dial.* 2018 Nov;31(6):583–91.
 17. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia. Angka Kecukupan Gizi. 2019;1–33.
 18. Karinda TUS, Sugeng CEC, Moeis ES. Gambaran Komplikasi Penyakit Ginjal Kronik Non Dialisis di Poliklinik Ginjal-Hipertensi RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Periode Januari 2017 – Desember 2018. *e-CliniC.* 2019;7(2):169–75.
 19. Maqrifah AN. Hubungan Lama Menjalani Hemodialisis Dan Kepatuhan Diet Dengan Kadar Hemoglobin Pasien Hemodialisis Di RSUD Pandan Arang Boyolali Aninda. *PROFESI (Profesional Islam Media Publ Penelit.* 2020;17(2):51–7.
 20. Lee SW, Kim Y, Kim YH, Chung W, Park SK, Choi KH, et al. Dietary Protein Intake , Protein Energy Wasting , and the Progression of Chronic Kidney Disease : Analysis from the KNOW-CKD Study. *Nutrients.* 2019;11(1):1–12.
 21. Misnawati Y, Novitasari D, Triana NY, Sundari RI. Korelasi Asupan Nutrisi Dengan Ureum, Kreatinin dan Hemoglobin Penderita Gagal Ginjal Kronik. *J Kesehat.* 2022;15(2):120–7.
 22. Sahathevan S, Khor B, Hi-ming N, Gafor AHA, Azuan Z, Daud M, et al. Understanding Development of Malnutrition in Hemodialysis Patients : A Narrative Review. *Nutrients.* 2020;12(3147):1–31.
 23. Ahmed MH, Ghatge MS, Safo MK. Hemoglobin: Structure, Function and Allostery. *Subcell Biochem.* 2020;94:345–82.
 24. Hastreiter AA, dos Santos GG, Makiyama EN, Santos EWC, Borelli P, Fock RA. Effects of protein malnutrition on hematopoietic regulatory activity of bone marrow mesenchymal stem cells. *J Nutr Biochem.* 2021;93(108626):1–10.
 25. Suryani I, Isdiany N, Kusumayanti GAD. Dietetik Penyakit Tidak Menular. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2018. 452 p.
 26. Capelli I, Cianciolo G, Gasperoni L, Zappulo F, Tondolo F. Folic Acid and Vitamin B12 Administration in CKD, Why Not? *Nutrients.* 2019;11(2):1–20.
 27. Merrell BJ, McMurry JP. Folic Acid. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.

28. Andreyas, Putra DA. Hubungan Asupan Protein, Vitamin C, Dan Zat Besi Dengan Kadar Hemoglobin Prahemodialisa Pada Pasien Gagal Ginjal Kronis. *Arsip Gizi dan Pangan*. 2021;6(1):33–42.
29. Nabilla FS, Muniroh L, Rifqi MA. Hubungan pola konsumsi sumber zat besi, inhibitor, dan enhancer besi dengan kejadian anemia pada satriwati pondok pesantren Al-Mizan Muhammadiyah Lamongan. *Media Gizi Indones*. 2022;17(1):56–61.
30. 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):1–10.
31. Patino E, Akchurin O. Erythropoiesis-Independent Effects Of Iron In Chronic Kidney Disease. *Pediatr Nephrol*. 2021;37:777–88.
32. Pasricha S-R, Tye-Din J, Muckenthaler MU, Swinkels DW. Iron deficiency. *Lancet*. 2021 Jan;397(10270):233–48.