

EVALUASI RASIONALITAS PENGGUNAAN ANTIHIPERTENSI GOLONGAN ANGIOTENSIN II RECEPTOR BLOCKER (ARB) PADA PASIEN PENYAKIT GINJAL KRONIS

*Rationality Evaluation of Angiotensin II Receptor Blocker (ARB) as Antihypertensive Drug in
Chronic Kidney Disease Patients*

Annastasia Gabriella Francie Momuat¹, Eva Annisaa^{1*}

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

*Corresponding author : evaannisaa@lecturer.undip.ac.id

ABSTRAK

Penyakit Ginjal Kronis (PGK) adalah abnormalitas struktur atau fungsi ginjal yang ditandai dengan nilai GFR (*Glomerular Filtration Rate*) < 60 mL/menit/1,73 m² selama > 3 bulan. Salah satu faktor risiko dari PGK adalah hipertensi. Golongan antihipertensi yang direkomendasikan pada pasien PGK salah satunya adalah *Angiotensin II Receptor Blocker* (ARB). Hipertensi dapat memperburuk fungsi ginjal, sebaliknya penurunan fungsi ginjal dapat memperburuk hipertensi. Oleh karena itu, penting untuk mengontrol tekanan darah pasien PGK menggunakan antihipertensi dengan penggunaan yang rasional. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui rasionalitas penggunaan antihipertensi golongan ARB pada pasien PGK di RSUP Dr. Kariadi Semarang tahun 2020. Penelitian ini merupakan penelitian observasional deskriptif dengan pengambilan data secara retrospektif. Sampel yang diteliti adalah 80 pasien PGK yang menggunakan golongan ARB dan dipilih menggunakan metode *purposive sampling*. Data diperoleh dari rekam medis yang dianalisis rasionalitasnya berdasarkan kriteria tepat indikasi, tepat pasien, tepat obat, dan tepat dosis. Hasil yang diperoleh pada penelitian ini adalah 80 pasien dinyatakan tepat indikasi (100%), 80 pasien dinyatakan tepat pasien (100%), 74 pasien dinyatakan tepat obat (92,5%), dan 80 pasien dinyatakan tepat dosis (100%). Oleh karena itu, rasionalitas penggunaan antihipertensi golongan ARB berdasarkan empat kriteria tersebut sudah cukup baik, yaitu sebesar 92,5%.

Kata Kunci: retrospektif, observasional deskriptif, *purposive sampling*

ABSTRACT

Chronic Kidney Disease (CKD) is defined as a kidney structure or function abnormality with a Glomerular Filtration Rate (GFR) of < 60 mL/min/1,73 m² for more than 3 months. One of the risk factors for CKD is hypertension. Angiotensin II Receptor Blocker (ARB) is one of the antihypertensive classes recommended for CKD patients. Hypertension can worsen kidney function, while a progressive decline in kidney function can worsen blood pressure control. Therefore, it is important to control blood pressure in CKD patients by using antihypertensives with rational use. The purpose of this study is to determine the rationality of ARB as an antihypertensive in CKD patients at RSUP Dr. Kariadi Semarang in 2020. This is descriptive observational research with retrospective data collection. The sample is 80 CKD patients who used ARB and were selected using the purposive sampling method. Data from medical records were analyzed for rationality based on the criteria for the right indication, the right patient, the right medicine, and the right dosage. The results are: 80 patients had the right indication (100%), 80 patients were the right patient, 74 patients were the right

medication (92.5%), and 80 patients were the right dosage (100%). Therefore, the rationality of ARB as an antihypertensive based on these four criteria is 92,5%.

Keywords: retrospective, descriptive observational, purposive sampling

PENDAHULUAN

Penyakit Ginjal Kronis (PGK) adalah abnormalitas struktur atau fungsi ginjal dengan nilai GFR (*Glomerular Filtration Rate*) selama lebih dari 3 bulan sebesar < 60 mL/menit/1,73 m² (NKF-KDIGO, 2013). Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018 menyebutkan bahwa populasi masyarakat Indonesia usia 15 tahun ke atas dengan diagnosis PGK adalah 0,38%, dengan prevalensi PGK di Provinsi Jawa Tengah sendiri berada pada urutan ke-15 tertinggi, yaitu sebesar 0,42% (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2018)

Hipertensi termasuk penyebab mayor yang paling sering terjadi dari PGK (Wang, 2013). Hipertensi dapat memperburuk fungsi ginjal, dan sebaliknya penurunan fungsi ginjal yang progresif dapat memperburuk hipertensi (Ku et al., 2019). Menurut JNC 8 dan KDIGO 2021, salah satu rekomendasi golongan antihipertensi pada pasien dengan PGK adalah *Angiotensin II Receptor Blocker* (ARB) (Cheung, 2011; James, 2014). Golongan ARB memiliki beberapa kontraindikasi, yaitu pada pasien yang sedang hamil atau menyusui, memiliki kerusakan hati yang parah, dan hipersensitif terhadap obatnya (Aberg, 2009). Pertimbangan pemilihan terapi pada pasien dengan PGK harus diperhatikan karena fungsi ginjal yang menurun dapat mengakibatkan terakumulasi obat dan terjadinya *Adverse Drug Reactions* (ADR). Berdasarkan hal-hal tersebut, maka penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi rasionalitas penggunaan antihipertensi golongan ARB pada pasien PGK,

karena penggunaan ARB yang tidak rasional dapat meningkatkan progresivitas dari PGK maupun dapat memengaruhi kualitas hidup pasien.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilaksanakan di RSUP Dr. Kariadi Semarang tanggal 28 September 2021 – 28 November 2021 dengan jenis penelitian observasional deskriptif, serta pengambilan data secara retrospektif. Jumlah sampel pada penelitian ini adalah 80 pasien yang diambil secara *purposive sampling* dari rekam medis pasien periode Januari – Desember 2020. Rekam medis dipilih berdasarkan kriteria inklusi penelitian ini, yaitu pasien dengan diagnosis primer penyakit ginjal kronis dan diagnosis hipertensi yang menjalani rawat inap, serta menerima terapi antihipertensi golongan *Angiotensin II Receptor Blocker* (ARB). Sedangkan kriteria eksklusinya yaitu pasien dengan data yang tidak lengkap atau tidak terbaca. Data pasien dianalisis rasionalitasnya berdasarkan kriteria tepat indikasi, tepat pasien, tepat obat, dan tepat dosis. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan *ethical clearance* dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dengan No. 335/EC/KEPK/FK-UNDIP/VIII/2021.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini menganalisis karakteristik pasien, profil distribusi penggunaan antihipertensi, efek samping, potensi interaksi obat, dan rasionalitas penggunaan antihipertensi golongan ARB.

Tabel 1. Karakteristik Pasien

Karakteristik	Jumlah (n)	Persentase (%)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	42	52,5
Perempuan	38	47,5
Usia		
Lansia (≥ 60 tahun)	21	26,25
Bukan lansia (< 60 tahun)	59	73,75
Stage PGK		
Stage 5	80	100
Stage Hipertensi		
Stage 1	7	8,75
Stage 2	73	91,25
Penyakit Penyerta		
Hipertensi	80	35,09
Anemia	70	30,70
Diabetes Mellitus	23	10,09
<i>Heart Failure</i>	19	8,33
Pneumonia	11	4,82
Dislipidemia	6	2,63
Trombositopenia	6	2,63
Infeksi Saluran Kemih	6	2,63
<i>Ischemic Heart Disease</i>	2	0,88
Stroke	2	0,88
Asidosis	2	0,88
<i>Atrial Fibrillation</i>	1	0,44

Karakteristik Pasien

Berdasarkan Tabel 1, distribusi jenis kelamin pasien pada penelitian ini menunjukkan bahwa sebagian besar pasien berjenis kelamin laki-laki, yaitu sebanyak 42 pasien (52,5%). Laki-laki memiliki tingkat kesadaran hipertensi yang lebih rendah dibandingkan perempuan. Selain itu, beberapa faktor risiko seperti kelebihan berat badan dan merokok menunjukkan prevalensi yang lebih tinggi pada jenis kelamin laki-laki (Everett, B. and Zajacova, 2013). Peningkatan serum kreatinin juga dipengaruhi oleh massa otot yang cenderung lebih banyak pada laki-laki (Rocco, 2015).

Berdasarkan Tabel 1, distribusi pasien berdasarkan usia pasien pada penelitian ini menunjukkan bahwa mayoritas pasien adalah bukan lansia, yaitu sebanyak 59 pasien (73,75%). Populasi dewasa bukan lansia memiliki peningkatan kejadian PGK yang mungkin berhubungan dengan gaya hidup serta terjadinya sindrom metabolik (Chan, 2014). Sebagian besar populasi dewasa dengan PGK tidak memenuhi tingkat aktivitas fisik yang dianjurkan, memiliki kelebihan berat badan, tidak mengonsumsi makanan yang sehat, merokok, serta mengonsumsi minuman beralkohol (Schrauben, S.J., Apple, B.J. and Chang, 2022).

Tabel 2. Frekuensi Penggunaan Obat

Obat ARB	Jumlah (n)	Persentase (%)
Candesartan	62	77,5
Irbesartan	11	13,75
Telmisartan	4	5
Valsartan	3	3,75
Total	80	100

Tabel 3. Frekuensi Terapi Antihipertensi

Golongan	Jumlah (n)	Persentase (%)
Monoterapi		
ARB	2	2,5
Kombinasi		
ARB + CCB	13	16,25
ARB + Diuretik	5	6,25
ARB + BB	2	2,5
ARB + CCB + Diuretik	28	35
ARB + CCB + BB	11	13,75
ARB + BB + Diuretik	8	10
ARB + CCB + BB + Diuretik	10	12,5
ARB + CCB + Diuretik + ACEi	1	1,25
Total	80	100

Seluruh pasien dalam penelitian ini termasuk dalam PGK *stage 5*, yaitu sebanyak 80 pasien (100%). *Stage* PGK memengaruhi terapi antihipertensi beberapa jenis obat ARB. Pasien PGK dengan nilai GFR < 10 mL/min (*stage 5*) perlu untuk menggunakan dosis awal rendah pada penggunaan candesartan, eprosartan, losartan, olmesartan, telmisartan, dan valsartan. Pasien PGK dengan nilai GFR 10 – 20 mL/min (*stage 4*) juga perlu untuk menggunakan dosis awal rendah pada penggunaan candesartan, losartan, olmesartan, dan telmisartan. Penggunaan ARB dengan dosis awal rendah tersebut, dapat ditingkatkan sesuai dengan respon pasien (Ashley, C. and Dunleavy, 2018).

Berdasarkan distribusi pasien pada Tabel 1, menunjukkan bahwa sebagian besar pasien memiliki hipertensi *stage 2*, yaitu sebanyak 73

pasien (91,25%). *Stage* hipertensi memengaruhi pemilihan terapi antihipertensi. JNC 8 merekomendasi kombinasi terapi antihipertensi ≥ 2 obat pada pasien dengan tekanan darah sistolik > 160 mmHg dan/atau tekanan darah diastolik > 100 mmHg (James, 2014).

Berdasarkan Tabel 1, penyakit penyerta yang paling banyak terjadi sesuai dengan kriteria inklusi, yaitu hipertensi pada 80 pasien, diikuti dengan anemia pada 70 pasien, dan Diabetes Mellitus (DM) pada 23 pasien. Hal ini serupa dengan penelitian sebelumnya oleh Pradiningsih *et al.* (2020), bahwa penyakit penyerta yang paling banyak terjadi pada pasien PGK dalam penelitian tersebut adalah anemia (39,35%), diikuti dengan hipertensi (6,98%), kemudian DM (4,65%), dan penyakit lainnya (2,33%).

Tabel 4. Potensi Interaksi Obat

Obat	Jumlah (n)	Persentase (%)
Candesartan + Furosemid	38	50,67
Irbesartan + Furosemid	5	6,67
Telmisartan + Furosemid	1	1,33
Valsartan + Furosemid	2	2,67
Candesartan + Ketorolac	10	13,33
Valsartan + Ketorolac	1	1,33
Candesartan + Asam Mefenamat	4	5,33
Irbesartan + Asam Mefenamat	1	1,33
Telmisartan + Asam Mefenamat	1	1,33
Candesartan + Asetosal	5	6,67
Candesartan + Natrium Diklofenak	1	1,33
Candesartan + KSR	2	2,67
Telmisartan + KSR	1	1,33
Candesartan + Takrolimus	2	2,67
Candesartan + Ramipril	1	1,33
Total	75	100

Distribusi Penggunaan Antihipertensi

Jenis obat golongan ARB yang paling banyak digunakan berdasarkan tabel 2 adalah candesartan, yaitu pada 62 pasien (77,5%). Candesartan adalah salah satu pemimpin pasar dalam pengobatan hipertensi. Hal ini mungkin dikarenakan candesartan adalah senyawa yang sangat selektif dan memiliki potensi yang tinggi, serta durasi kerja yang lama. Beberapa uji klinis menunjukkan bahwa candesartan adalah agen yang efektif dalam mengurangi risiko kematian kardiovaskular, stroke, gagal jantung, kekakuan arteri, gagal ginjal, retinopati, dan migrain pada populasi pasien dewasa dengan DM tipe 2, sindrom metabolik, atau gangguan ginjal (Cernes, R., Mashavi, M. and Zimlichman, 2011). Berdasarkan Tabel 3, sebagian besar pasien menggunakan kombinasi terapi antihipertensi, yaitu sebanyak 78 pasien

(97,5%). Pasien pada penelitian ini sebagian besar memiliki hipertensi stage 2 yaitu pasien dengan tekanan darah sistolik ≥ 160 mmHg, dan berdasarkan rekomendasi dari JNC 8, kombinasi terapi ≥ 2 obat antihipertensi dimulai penggunaannya pada pasien dengan tekanan darah sistolik > 160 mmHg dan/atau tekanan darah diastolik > 100 mmHg (James, 2014). Terapi kombinasi antihipertensi dapat mencapai kontrol tekanan darah yang diinginkan dengan lebih mudah dan cepat. Kombinasi antihipertensi dari golongan yang berbeda juga dapat mengimbangi reaksi yang merugikan satu sama lain. Selain itu, pasien dengan komorbid juga membutuhkan lebih dari satu agen antihipertensi agar pasien dapat memperoleh manfaat dari obat antihipertensi yang berbeda (Mancia, 2019).

Tabel 5. Rasionalitas Penggunaan ARB

Kriteria	Hasil	
	Jumlah (n)	Persentase (%)
Tepat Indikasi		
Tepat	80	100
Tidak tepat	0	0
<i>Total</i>	80	100
Tepat Pasien		
Tepat	80	100
Tidak tepat	0	0
<i>Total</i>	80	100
Tepat Obat		
Tepat	74	92,5
Tidak tepat	6	7,5
<i>Total</i>	80	100
Tepat Dosis		
Tepat	80	100
Tidak tepat	0	0
<i>Total</i>	80	100

Efek Samping

Efek samping yang ditemukan pada pasien dalam penelitian ini adalah hiperkalemia pada 7 dari total 80 pasien (8,75%). Hasil laboratorium nilai serum kalium pasien menunjukkan bahwa terdapat peningkatan nilai kalium pada 7 pasien tersebut setelah beberapa hari menggunakan obat ARB. Sebagian besar hiperkalemia terjadi karena penggunaan obat-obatan yang menghambat sistem renin-angiotensin-aldosteron, seperti obat golongan ARB. Selain itu, PGK juga merupakan salah satu dari banyak faktor risiko hiperkalemia (Sarnowski, 2022).

Potensi Interaksi Obat

Interaksi yang mungkin terjadi antarobat golongan ARB dengan obat lain yang diberikan berdasarkan Tabel 4 adalah sebanyak 75 kasus dan ditemukan pada 54 pasien. Potensi interaksi yang paling banyak terjadi adalah antarobat ARB

dengan furosemid, yaitu total sebanyak 46 kasus (61,33%). Penggunaan ARB dengan furosemid dapat menyebabkan terjadinya hipotensi simtomatik serta meningkatkan atau menurunkan kadar kalium (Preston, 2015). Furosemide juga memiliki kemampuan tinggi dalam mengikat protein plasma serta diekskresikan melalui ginjal, sehingga pasien dengan gagal ginjal sangat rentan terhadap ototoksisitas (Skarzynska, M.B., Król, B. and Czajka, 2020).

Aspirin atau asetosal dosis tinggi dikhawatirkan memiliki interaksi dengan ARB yang dapat mengakibatkan ARB menjadi kurang efektif atau kontrol tekanan darah yang tidak stabil. Selain itu, NSAID seperti ketorolac, asam mefenamat, dan natrium diklofenak dapat memengaruhi kontrol tekanan darah. Kombinasi ini juga dapat meningkatkan risiko terjadinya gangguan ginjal dan hiperkalemia (Aberg, 2009; Preston, 2015).

Tabel 6. Ketidaktepatan Obat

No. RM	Stage Hipertensi	Antihipertensi		Alasan Ketidaktepatan
		Obat ARB	Antihipertensi lain	
C772***	1	Candesartan 16 mg	Furosemid inj 20 mg	
C797***	1	Candesartan 16 mg	Amlodipin tab 10 mg	
C441***	1	Candesartan 16 mg	Amlodipin tab 10 mg Furosemid inj 20 mg	Pasien hipertensi <i>stage</i> 1 diberikan kombinasi terapi antihipertensi
C665***	1	Candesartan 16 mg	Amlodipin tab 5 mg	
C832***	1	Irbesartan 300 mg	Furosemid inj 10 mg Nifedipin tab 30 mg	
C805***	2	Candesartan 8 mg	Amlodipin tab 10 mg Furosemid inj 40 mg Ramipril tab 5 mg	Golongan ARB (candesartan) dikombinasi dengan golongan ACEi (ramipril)

Penggunaan ARB dengan suplemen kalium seperti KSR dapat meningkatkan risiko terjadinya hiperkalemia (Preston, 2015). Umumnya pasien PGK lebih banyak mengalami hiperkalemia, namun hipokalemia juga dapat terjadi dikarenakan kehilangan kalium di gastrointestinal akibat diare atau muntah, serta kehilangan kalium di ginjal akibat diuretik seperti furosemid (Dhondup, T. and Qian, 2015; Wang, 2013). Hipokalemia juga dapat terjadi pada pasien yang menjalani dialisis, pasien dengan asupan makanan mengandung kalium yang rendah, serta malnutrisi (Clase, 2020).

Penggunaan obat golongan ARB dengan golongan ACEi tidak direkomendasikan (James, 2014). Kombinasi obat ini dapat meningkatkan risiko efek samping yang serius, kerusakan ginjal akut, dan hiperkalemia (Kaşkal, 2020). Selain itu, penggunaan bersamaan takrolimus dengan obat ARB juga dapat meningkatkan risiko terjadinya

hiperkalemia dan/atau nefrotoksisitas (Fried, 2013).

Rasionalitas Penggunaan ARB

Analisis rasionalitas berdasarkan kriteria tepat indikasi pada Tabel 5 menunjukkan bahwa penggunaan obat sudah tepat indikasi. Setiap obat memiliki spektrum terapi yang spesifik sehingga pemberian obat dikatakan tepat indikasi jika sesuai dengan gejala yang dialami pasien (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2011). Semua pasien yang diberikan obat antihipertensi golongan ARB pada penelitian ini memiliki diagnosis hipertensi sehingga pemberian obat dinilai sudah tepat indikasi.

Analisis rasionalitas berdasarkan kriteria tepat pasien pada Tabel 5 menunjukkan bahwa penggunaan obat sudah tepat pasien. Tepat pasien pada penelitian ini menilai penggunaan obat ARB yang tidak kontraindikasi dengan kondisi pasien, karena respon individu terhadap efek dari obat yang diberikan sangat

beragam (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2011). Kontraindikasi dari penggunaan obat ARB adalah hipersensitivitas, kerusakan hati yang parah (*severe*), kehamilan, serta menyusui (Aberg, 2009). Hal ini tidak ditemukan pada pasien dalam penelitian.

Analisis rasionalitas berdasarkan kriteria tepat obat pada Tabel 5 menunjukkan bahwa 6 pasien (7,5%) dinyatakan tidak tepat obat. Tepat obat dalam penelitian ini dinilai dari pemilihan obat sesuai dengan klasifikasi penyakit, yaitu monoterapi pada pasien hipertensi *stage 1* dan kombinasi terapi pada pasien hipertensi *stage 2* dengan menggunakan kombinasi terapi yang sesuai (Chobanian, 2003).

Ketidaktepatan obat berdasarkan Tabel 6 menunjukkan bahwa sebanyak 5 pasien hipertensi *stage 1* diberi kombinasi terapi ARB dengan furosemide, amlodipine, dan/atau nifedipine. Pemberian obat ini dinilai kurang tepat menurut JNC 8 (James, 2014). Namun, penggunaan kombinasi antihipertensi dari golongan berbeda dapat mengimbangi reaksi merugikan dari obat yang lain. Pasien dengan komorbid juga membutuhkan lebih dari satu antihipertensi untuk dapat memperoleh manfaat dari obat antihipertensi yang berbeda (Mancia, 2019)

Selain itu, satu pasien dalam penelitian ini menggunakan kombinasi antihipertensi yang kurang tepat yaitu ARB + CCB + Diuretik + ACEi. Golongan ACEi dan ARB tidak boleh digunakan secara bersamaan karena berkaitan dengan peningkatan risiko efek samping yang

serius, kerusakan ginjal akut, dan hiperkalemia (Fried, 2013).

Analisis rasionalitas berdasarkan kriteria tepat dosis pada Tabel 5 menunjukkan bahwa penggunaan obat sudah tepat dosis. Penilaian tepat dosis penelitian ini dinilai berdasarkan dosis, frekuensi, dan cara pemberian obat yang tepat. Risiko terjadi efek samping sangat besar apabila pasien diberikan obat melebihi dosis yang dianjurkan, terutama obat dengan rentang terapi sempit. Sedangkan kadar terapi tidak dapat tercapai apabila menggunakan dosis yang kurang (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2011). Pemberian dosis, frekuensi, dan cara pemberian obat ARB pada penelitian ini sudah sesuai dengan literatur.

Analisis rasionalitas penggunaan obat golongan ARB pada penelitian ini berdasarkan keempat kriteria tepat di atas memperoleh hasil sebanyak 74 pasien (92,5%) mendapatkan pengobatan yang rasional, sedangkan 6 pasien (7,5%) mendapatkan pengobatan yang tidak rasional. Penggunaan obat yang rasional penting untuk menghindari kegagalan terapi (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2011).

SIMPULAN

Rasionalitas penggunaan antihipertensi golongan Angiotensin II Receptor Blocker (ARB) pada pasien Penyakit Ginjal Kronis di RSUP Dr. Kariadi Semarang tahun 2020 berdasarkan kriteria tepat indikasi yaitu 100%, tepat pasien 100%, tepat obat 92,5%, dan tepat dosis 100%. Secara keseluruhan, rasionalitas penggunaan ARB oleh pasien adalah sebesar 92,5%.

DAFTAR PUSTAKA

- Aberg, J. A. et al. (2009) *Drug information handbook* (17 edition). Lexi-Comp Inc.
- Alkerwi, A. et al. (2017) 'Prevalence and related risk factors of chronic kidney disease among adults in Luxembourg: Evidence from the observation of cardiovascular risk factors (ORISCAV-LUX) study'. *BMC Nephrology*, 18(1), pp. 1–10. doi: 10.1186/s12882-017-0772-6
- Ashley, C. and Dunleavy, A. (2018) *The Renal Drug Handbook, The Renal Drug Handbook*. (5th edition). Boca Raton. doi: 10.1201/9780429460418
- Cernes, R., Mashavi, M., and Zimlichman, R. (2011) 'Differential clinical profile of candesartan compared to other angiotensin receptor blockers'. *Vascular Health and Risk Management*, 7. doi: 10.2147/vhrm.s22591
- Chan, T. C. et al. (2014) 'Addressing health disparities in chronic kidney disease'. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 11(12). doi: 10.3390/ijerph111212848
- Cheung, A. K. et al. (2011) 'KDIGO 2011 Clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease'. *Kidney International*, 99(38). doi: 10.1016/j.kint.2011.11.003
- Chobanian, A. v et al. (2003) *JNC 7: Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure*. doi: 10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2
- Clase, C. M. et al. (2020) 'Potassium homeostasis and management of dyskalemia in kidney diseases: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference'. *Kidney International*, 97(1), pp. 42–61. doi: 10.1016/j.kint.2019.09.018
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (2006) *Pharmaceutical care untuk penyakit hipertensi*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Dhondup, T. and Qian, Q. (2015) 'Electrolyte and Acid-Base Disorders in Chronic Kidney Disease and End-Stage Kidney Failure'. *Blood Purification*, 43(1-3), pp. 179–188. doi: 10.1159/000452725
- Everett, B. and Zajacova, A. (2013) 'Gender differences in hypertension and hypertension awareness among young adults'. *Biodemography Soc Biol*, 61(1), pp. 1–17. doi: 10.1080/19485565.2014.929488
- Fried, L. F. et al. (2013) 'Combined Angiotensin Inhibition for the Treatment of Diabetic Nephropathy'. *New England Journal of Medicine*, 369(20). doi: 10.1056/nejmoa1303154
- James, P. A. et al. (2014) '2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the eighth Joint National Committee'. *JAMA*, 311(17), pp. 1809. doi: 10.1001/jama.2013.284427
- Kaşkal, M. (2020) 'Hypersensitivity reaction induced with renin-angiotensin-aldosterone system blocker antihypertensive agents'.

- Demiroglu Science University Florence
Nightingale Journal of Medicine, 6(1). doi:
10.5606/fng.btd.2020.25013
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2011)
Modul penggunaan obat rasional. Jakarta:
Kementerian Kesehatan Republik
Indonesia.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2018)
Laporan Risesdas 2018. Jakarta: Badan
Penelitian dan Pengembangan Kesehatan
Republik Indonesia.
- Ku, E., Lee, B. J., Wei, J., & Weir, M. R. (2019)
'Hypertension in CKD: Core Curriculum
2019'. *American Journal of Kidney
Diseases*, 74(1), pp. 120–131. doi:
10.1053/j.ajkd.2018.12.044
- Mancia, G. et al. (2019) 'Two-Drug Combinations
as First-Step Antihypertensive Treatment'.
Circulation Research, 124(7), 1113–1123.
doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313294
- NKF-KDIGO. (2013) 'KDIGO 2012 Clinical
practice guideline for the evaluation and
management of chronic kidney disease.'
*Official Journal of the International Society
of Nephrology*, 158(11), pp. 825–830. doi:
10.7326/0003-4819-158-11-201306040-
00007
- Preston, C. L. et al. (2015) *Stockley's Drug
Interactions 2015*. Somerset:
Pharmaceutical Press.
- Rocco, M. et al. (2015) 'KDOQI Clinical Practice
Guideline for Hemodialysis Adequacy:
2015 Update'. *American Journal of Kidney
Diseases*, 3(4), pp. 752–778. doi:
10.34067/KID.0003122021
- Sarnowski, A. et al. (2022) 'Hyperkalemia in
Chronic Kidney Disease: Links, Risks and
Management'. *International Journal of
Nephrology and Renovascular Disease*,
Dove Medical Press Ltd., pp. 215–228. doi:
10.2147/IJNRD.S326464
- Schrauben, S.J., Apple, B.J. and Chang, A. R. (2022)
'Modifiable Lifestyle Behaviors and CKD
Progression: A Narrative Review'.
*International Journal of Nephrology and
Renovascular Disease*, *Dove Medical Press
Ltd.* doi: 10.34067/KID.0003122021
- Skarzynska, M.B., Król, B. and Czajka, L. (2020)
'Ototoxicity as a side-effect of drugs:
literature review'. *Journal of Hearing
Science*, 10(2), pp. 9–19. doi:
10.17430/jhs.2020.10.2.1
- Wang, H. H. et al. (2013) 'Hypokalemia, Its
Contributing Factors and Renal Outcomes
in Patients with Chronic Kidney Disease'.
Plos One, 8(7). doi:
10.1371/journal.pone.0067140