

Peran Anemia sebagai Faktor Risiko Hipertensi Resisten pada Penyakit Ginjal Kronik

Salwa Salsabila Nasution¹, Intanri Kurniati², Maya Ganda Ratna³, M. Ricky Ramadhian⁴

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

²Bagian Ilmu Patologi Klinik, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Bagian Ilmu Farmakologi, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

⁴Bagian Ilmu Radiologi, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Anemia merupakan salah satu komplikasi yang paling sering terjadi pada penyakit ginjal kronik (PGK) dan sangat memengaruhi kualitas hidup dan prognosis PGK. Anemia merupakan kondisi dimana menurunnya kadar hemoglobin yang kaya besi dan berfungsi untuk mengedarkan oksigen ke seluruh tubuh. PGK adalah penyakit ginjal yang ditandai dengan adanya kelainan pada struktur ginjal ataupun fungsi ginjal. Laki-laki memiliki risiko 2 kali lebih besar menderita PGK daripada perempuan karena gaya hidup yang cenderung lebih buruk. Kondisi kurangnya perfusi oksigen ke jaringan menyebabkan teraktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS). Sistem RAAS pada akhirnya akan menghasilkan hormon aldosteron dan antidiuretik yang menyebabkan tertahannya natrium dalam tubuh dan menyebabkan peningkatan tekanan darah. Selain itu anemia juga dapat menyebabkan perubahan pada pembuluh darah, dimana terjadi peningkatan resistensi vaskular terutama pada penderita PGK. Studi juga menunjukka bahwa terapi eritropoietin dapat meningkatkan prevalensi terjadinya hipertensi. Hipertensi resisten merupakan kondisi dimana seseorang yang menderita hipertensi gagal mencapai target yaitu <140/80 mmHg pada orang normal dan <130/80 mmHg pada penderita PGK walaupun telah mematuhi dosis kombinasi tiga jenis antihipertensi. Seseorang yang menderita hipertensi resisten harus mengikuti dosis obat yang sudah ditetapkan oleh dokter dan juga memperbaiki gaya hidupnya. Artikel ini bertujuan untuk mengetahui bagaimana peran anemia sebagai faktor risiko hipertensi resisten pada pasien PGK. Selain itu diagnosis serta terapi pada hipertensi resisten juga dibahas dalam artikel ini.

Kata Kunci: Anemia, eritropoietin, hipertensi, penyakit ginjal kronik

The Role of Anemia as a Risk Factor for Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease

Abstract

Anemia is one of the most common complications in chronic kidney disease (CKD) that significantly affects quality of life and prognosis. Anemia is a condition where there is a decrease in iron-rich hemoglobin levels, which functions to circulate oxygen throughout the body. Chronic kidney disease is a kidney condition characterized by abnormalities in kidney structure or function. Men have a 2 times higher risk of developing CKD than women due to their generally poorer lifestyle habits. The condition of insufficient oxygen perfusion to tissues leads to activation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). The RAAS system ultimately produces aldosterone and antidiuretic hormones that cause sodium retention in the body and lead to increased blood pressure. Additionally, anemia can cause changes in blood vessels, where there is an increase in vascular resistance, especially in CKD patients. Studies have also shown that erythropoietin therapy can increase the prevalence of hypertension. Resistant hypertension is a condition where someone suffering from hypertension fails to achieve target blood pressure of <140/80 mmHg in normal individuals and <130/80 mmHg in CKD patients despite adhering to a combination dose of three types of antihypertensive medications. Someone suffering from resistant hypertension must comply with the drug dosage prescribed by the doctor and also improve their lifestyle. This article aims to understand how anemia serves as a risk factor for resistant hypertension in CKD patients. Furthermore, the diagnosis and treatment of resistant hypertension are also discussed in this article.

Keyword: Anemia, chronic kidney disease, erythropoietin, hypertension

Korespondensi: Salwa Salsabila Nasution, alamat Jl. Prof. Dr. Ir. Sumantri Brojonegoro No.15, RT.01/RW.01, Gedong Meneng, Kec. Rajabasa, Kota Bandar Lampung, Lampung 35143, Hp 085362932323, e-mail: salwasalsabila268@gmail.com.

Pendahuluan

Penyakit ginjal kronik (PGK) menjadi masalah kesehatan dunia karena prevalensinya yang semakin meningkat di setiap tahun dan dapat berdampak luas pada kualitas hidupenderitanya. PGK merupakan penyakit ginjal yang ditandai dengan adanya kerusakan pada ginjal baik itu secara anatomis atau fungsional yang berlangsung paling sedikit selama 3 bulan. PGK dapat dilihat dari laju filtrasi glomerulus (LFG) yang kurang dari 60 ml/menit per 1,73m². Selain itu akan terjadi albuminuria yaitu adanya albumin dalam urin. Albuminuria dapat ditandai dengan rasio albumin kreatinin urin ≥ 30 mg/mmol atau laju ekskresi albumin ≥ 30 mg/24 jam, sedimen abnormal pada urin, gangguan elektrolit dan kelainan lain yang disebabkan oleh gangguan tubulus ginjal, histologi, atau struktur abnormal yang dapat ditemukan melalui pencitraan¹. PGK terjadi secara *irreversible*, berkembang secara perlahan dan progresif. Perjalanan menuju stadium terminal membutuhkan waktu sekitar 2-3 bulan atau bahkan hingga 30-40 tahun. Penyebab terjadinya PGK yang paling sering adalah hipertensi dan diabetes melitus yang sudah mengalami komplikasi ke arah ginjal atau disebut nefropati diabetikum².

Hipertensi merupakan penyakit kronis yang ditandai dengan meningkatnya tekanan darah melebihi nilai normal, yaitu >120/80 mmHg. Hipertensi dikatakan resisten apabila seseorang yang menderita hipertensi mematuhi dosis optimal tiga jenis obat antihipertensi namun gagal mencapai target <140/mmHg pada populasi normal dan <130/80 mmHg pada penderita PGK³.

Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) pada tahun 2018 mengatakan bahwa terdapat kenaikan prevalensi penderita PGK di setiap provinsi. Di Indonesia, terdapat setidaknya 3,8% penduduk dengan usia ≥ 15 tahun yang pernah didiagnosis gagal ginjal kronik. Hal ini menunjukkan kenaikan jika dibandingkan dengan data Riskesdas tahun 2013, yaitu adanya peningkatan sebanyak 2%. Persebaran penderita PGK di perkotaan dan pedesaan hampir sama, dengan mayoritasenderitanya adalah lanjut usia dan lebih banyak pada laki-laki dibandingkan Perempuan. Faktor risiko yang dapat meningkatkan kejadian PGK adalah hipertensi, diabetes melitus, usia tua, penyakit

jantung, merokok, penggunaan *nonsteroidal antiinflammatory drugs* (NSAIDs) dalam jangka panjang, obesitas, dan status sosial ekonomi yang rendah⁴. Proses patologis pada PGK terjadi dalam waktu yang progresif dan mengarah ke pada kerusakan unit fungsional terkecil pada ginjal yaitu disebut nefron yang bekerja dalam memfiltrasi darah dan mengatur keseimbangan kadar elektrolit dan cairan dalam tubuh. PGK dapat terjadi akibat konsekuensi dari hipertensi yang juga dapat memperparah kerusakan pada ginjal. Diabetes melitus merupakan faktor risiko utama dan akibat paling sering terjadinya PGK. Di negara-negara berkembang seperti di Indonesia, zat kimia dan senyawa obat tertentu dapat memicu terjadinya PGK, seperti pestisida⁴.

Anemia adalah salah satu gejala yang sering terjadi pada penderita PGK. Patofisiologi terjadinya PGK bermacam-macam yaitu, terganggunya eritropoiesis, menurunnya produksi eritropoietin, dan disregulasi metabolisme zat besi⁵. Anemia ditandai dengan kadar hemoglobin <13 g/dL pada pria dan <12 g/dL pada perempuan. Anemia dapat meningkatkan risiko terjadinya penyakit kardiovaskular, salah satunya hipertensi resisten. Rendahnya kadar Hemoglobin akan mempengaruhi perfusi oksigen ke jaringan dan dapat meningkatkan beban kerja jantung, sehingga pada akhirnya akan memperburuk kondisi hipertensi⁶.

Isi

PGK adalah penyakit ginjal yang ditandai dengan adanya kelainan pada struktur ginjal ataupun fungsi ginjal. Prevalensi anemia pada PGK lebih banyak pada pria dibandingkan perempuan, yaitu 30% lebih tinggi. Laki-laki memiliki risiko 2 kali lebih besar menderita PGK daripada perempuan karena gaya hidup yang cenderung lebih buruk seperti merokok dan minum alkohol dimana kebiasaan tersebut dapat meningkatnya ketegangan pada ginjal dan mempersulit kinerja ginjal².

Anemia merupakan kondisi dimana massa eritrosit dan/atau massa hemoglobin yang ada di dalam tubuh tidak mampu berfungsi dalam mengedarkan oksigen ke jaringan tubuh secara optimal⁷. Secara umum, anemia yang terjadi pada PGK adalah anemia

normositik normokromik. Normositik yaitu ukuran sel eritrosit yang normal, sedangkan normokromik merupakan kadar hemoglobin dalam eritrosit dalam kadar normal sehingga warnanya tidak pucat. Tidak normal apabila konsentrasi eritrosit rendah dengan karakteristik hipoproliferatif, yaitu eritropoiesis yang kurang akibat rendahnya eritropoietin⁸. Penyebab paling sering terjadinya anemia pada PGK adalah defisiensi eritropoietin karena produksi eritropoietin 90% terjadi di ginjal. Defisiensi besi pada anemia renal dapat terjadi karena kurangnya asupan zat besi, flebotomi yang berulang karena pemeriksaan laboratorium, atau umur eritrosit yang memendek. Umumnya penurunan kadar hemoglobin searah dengan penurunan LFG. Apabila penurunan kadar hemoglobin tidak sejalan penurunan LFG, maka telah terjadi defisiensi zat besi, tanda-tanda hemolisis, dan tanda-tanda kegagalan sum-sum tulang dengan adanya leukopenia dan trombositopenia⁹.

Eritropoietin merupakan hormon glikoprotein yang berfungsi dalam meregulasi proses eritropoiesis dengan mencegah terjadinya apoptosis pada progenitor eritroid. Defisiensi dari eritropoietin merupakan salah satu terjadinya anemia pada PGK. Ginjal merupakan penghasil utama eritropoietin, yang dihasilkan di interstisial sel peritubular tipe I yang berada di korteks atau di lapisan luar medula, diantara membran basolateral dari tubulus proksimal dan kapiler peritubular. Terjadinya hipoksia jaringan akan menstimulus untuk terjadinya sintesis eritropoietin. *Hypoxia-inducible factor 1* (HIF-1) adalah sebuah faktor transkripsi yang bertanggung jawab dalam meregulasi formasi eritropoietin dengan berikatan pada elemen respon hipoksia pada gen eritropoietin. Rendahnya kadar oksigen selanjutnya akan mengakibatkan berkurangnya stabilitas dan aktivitas transkripsi dari HIF-1 yang meliputi subunit α dan subunit β . Subunit α dikendalikan oleh kadar oksigen melalui enzim *prolyl hydroxylase* (PHD), sementara subunit β akan selalu ada. PHD akan mengkatalis hidroksilasi dari HIF-1 dalam keadaan kaya oksigen, sementara itu dalam keadaan hipoksia, HIF-2 α akan berperan dalam mensintesis eritropoietin di ginjal dan hati⁶. Menurunnya produksi eritropoietin pada ginjal

dapat ditandai saat menurunnya fungsi ginjal. Ketika eritropoietin tidak ada, akan menyebabkan terjadinya apoptosis terprogram yang dimediasi oleh antigen Fas. Tingkat keparahannya akan meningkat dengan cepat¹⁰.

Gejala klinis anemia pada PGK dapat berupa lemah, lelah yang persisten akibat berkurangnya kadar eritrosit yang dapat berfungsi dengan optimal sehingga kurangnya oksigen ke jaringan. Apabila organ penting seperti otak kekurangan oksigen dapat menyebabkan gangguan kognitif, sulit berkonsentrasi, dan kebingungan¹¹. Selain itu gejala anemia juga dapat berupa nyeri tubuh yang menyeluruh, mialgia, gejala ortostatik seperti pusing, rasa tidak nyaman di dada karena palpitasi, menurunnya kemampuan dalam berolahraga, kurang konsentrasi, kehilangan selera makan, sinkop atau hampir sinkop. Pada pemeriksaan fisik akan dapat ditemukan hipotensi, takipneu, pucat pada kulit dan konjungtiva, takiaritmia, hepatosplenomegali, asites, hingga penurunan kemampuan kognitif⁹. Anemia pada PGK dapat meningkatkan risiko terjadinya penyakit kardiovaskular karena berkurangnya oksigen yang terus-menerus menyebabkan jantung harus bekerja lebih keras agar kebutuhan oksigen di jaringan terpenuhi. Komplikasi kardiovaskular yang dapat terjadi seperti gagal jantung, aritmia, dan hipertensi⁴.

Salah satu fungsi hemoglobin adalah mengangkut oksigen dan membawanya ke jaringan. Rendahnya kadar hemoglobin pada anemia akan menyebabkan terganggunya perfusi oksigen ke jaringan sehingga tubuh akan merespon dengan meningkatkan aliran darah dan menyebabkan beban kerja jantung meningkat untuk memenuhi kebutuhan oksigen dan terjadilah peningkatan tekanan darah yang melebihi nilai normalnya. Apabila tubuh kekurangan oksigen, maka akan terjadi hipoksia yang dapat memicu aktivasi sistem Renin-Angiotensin-Aldosteron (RAAS). Sistem RAAS dimulai dari ginjal yang melepaskan enzim renin ke aliran darah. Renin kemudian akan memecah angiotensinogen menjadi angiotensin I. Selanjutnya *angiotensin converting enzyme* (ACE) akan memecah angiotensin I menjadi angiotensin II di paru-paru dan ginjal. Angiotensin II akan

menyebabkan arteriol menyempit dan menyebabkan tekanan darah meningkat. Selain itu angiotensin II juga dapat memicu kelenjar pituitari untuk melepaskan hormon antidiuretik (ADH) dan kelenjar adrenal untuk melepaskan hormon aldosteron. Kedua hormon ini akan menyebabkan natrium tertahan dan mengeluarkan kalium melalui urin. Meningkatnya kadar natrium dalam aliran darah akan menyebabkan retensi cairan yang berakhir dengan terjadinya peningkatan volume dan tekanan darah¹².

Anemia kronis dapat menyebabkan *remodelling* dan hipertrofi arteri karena meningkatnya curah jantung secara terus-menerus. Hal ini menjadikan arteri tidak dapat vasodilatasi sehingga terjadilah resistensi vaskular sistemik. Pada tahap awal, kondisi ini akan bersifat reversibel, namun pada kondisi tertentu, seperti pada pasien dengan penyakit ginjal kronik, perubahan ini akan bersifat permanen sehingga dapat menyebabkan hipertensi resisten¹³.

Salah satu terapi yang digunakan untuk pasien anemia pada PGK adalah terapi eritropoietin eksogen (EPO). Hormon eritropoietin merupakan hormon glikoprotein yang dapat menstimulasi eritropoiesis untuk menghasilkan eritrosit. Terapi EPO merupakan lini pertama dalam pengobatan anemia pada PGK. Hormon eritropoietin yang bersirkulasi dalam darah akan mengikat reseptor-reseptor spesifik di sel-sel progenitor eritroid, kemudian memacu viabilitas, proliferasi, dan diferensiasi prekursor-prekursor eritroid yang pada akhirnya akan meningkatkan sel darah merah. Pada keadaan hipoksia berat, EPO dapat meningkat hingga 1.000 kali lipat untuk memenuhi kebutuhan oksigen di jaringan¹⁴. Pada pasien anemia dengan PGK, eritropoietin endogen tidak mencukupi sehingga akan diberikan eritropoietin eksogen melalui terapi EPO. Penelitian yang dilakukan oleh Sun P, *et al* tahun 2021, menyimpulkan bahwa salah satu efek samping EPO adalah terjadinya hipertensi. Pengaruh eritropoietin terhadap tekanan darah telah divalidasi baik pada model tikus hidup maupun pada uji kontraksi sel otot polos pada pembuluh darah. Pada pasien yang melakukan dialisis tanpa paparan obat antihipertensi, terapi EPO meningkatkan tekanan darah sistolik

sebanyak 13 mmHg dan tekanan darah diastolik sebanyak 6 mmHg. Selain itu kadar eritropoietin pada pasien hipertensi juga diketahui lebih banyak dibandingkan dengan tidak menderita hipertensi¹⁵.

Hipertensi dapat menunjukkan tanpa gejala, sehingga seseorang dapat tidak menyadari bahwa dirinya menderita hipertensi selama bertahun-tahun. Hal ini menandakan bahwa pentingnya untuk melakukan pemantauan tekanan darah secara teratur. Gejala hipertensi yang dapat dirasakan antara lain sakit kepala, tekanan di dada, atau sesak napas. Salah satu faktor risiko terjadinya hipertensi resisten pada PGK adalah anemia. Hipertensi resisten dapat didiagnosis dari hasil tekanan darah yang akurat dan beberapa kali dalam waktu yang berbeda dan tidak memiliki *white coat hypertension*, yaitu kondisi dimana tekanan darah yang meningkat saat berada di lingkungan medis seperti rumah sakit. Hasil pemeriksaan fisik dapat menunjukkan perubahan abnormal pada mata, atau yang disebut dengan retinopati hipertensi. Selain itu dari auskultasi dapat terdengar bruit pada beberapa arteri utama. Hipertensi resisten dapat dicegah dengan mematuhi dosis obat antihipertensi, menjaga berat badan, berolahraga selama 150 menit setiap minggu, mengurangi konsumsi natrium, membatasi alkohol, dan tidur yang cukup di malam hari¹⁶.

Hipertensi resisten harus dipastikan dengan pengukuran tekanan darah yang benar dan dilakukan dalam beberapa waktu yang berbeda. Selain itu evaluasi kepatuhan dalam mengonsumsi obat antihipertensi dan faktor-faktor yang dapat mempengaruhi juga harus diperhatikan. Faktor gaya hidup juga sangat mempengaruhi seperti diet dan aktivitas fisik. Oleh karena itu perlu ditanyakan kepada pasien mengenai kebiasaan makan dan kebiasaan olahraga.

Inisiasi dan *maintenance* penggunaan obat antihipertensi harus dibawah panduan pengukuran tekanan darah yang dilakukan dalam kondisi yang baik. Pengurangan konsumsi natrium penting pada pasien hipertensi terutama dengan PGK. Pemilihan golongan obat antihipertensi harus mempertimbangkan kadar albumin. Pada pasien PGK dengan kadar albumin tinggi,

golongan obat yang direkomendasikan adalah ACE inhibitor atau *angiotensine II receptor blocker* (ARB) apabila tidak terdapat kontraindikasi. Pada pasien dengan PGK sedang sampai berat dan hipertensi resisten yang tidak dapat mentoleransi tambahan spironolakton, dapat digunakan *potassium-binding polymer* untuk mengurangi risiko terjadinya hiperkalemia. Hipertensi resisten pada pasien PGK berat dapat diberikan pilihan alternatif yaitu diuretik tipe tiazid namun harus dengan pengawasan pengukuran tekanan darah, elektrolit, dan fungsi ginjal untuk mencegah efek samping. Chlorthalidone dapat diberikan bersamaan dengan loop diuretik dengan inisial dosis yang lebih rendah dengan harapan dapat meningkatkan kontrol tekanan darah dengan efek samping yang lebih sedikit. *Beta blocker* (BB) tidak direkomendasikan sebagai obat lini pertama pada pasien hipertensi pada PGK kecuali terdapat indikasi yang spesifik seperti gagal jantung dengan penurunan ejeksi fraksi atau miokard infark akut. Pemantauan tekanan darah harus dilakukan secara berkala untuk menilai efektivitas pengobatan. Selain itu, fungsi ginjal dan elektrolit juga perlu dipantau terutama penggunaan diuretik atau obat yang dapat mempengaruhi ginjal. Terapi harus disesuaikan berdasarkan respon dan efek samping yang mungkin terjadi pada pasien¹⁷.

Ringkasan

PGK merupakan penyakit yang ditandai dengan adanya gangguan baik pada struktur ginjal ataupun fungsi ginjal. Salah satu komplikasi yang paling sering terjadi pada pasien PGK adalah anemia dan hipertensi resisten. Anemia adalah kondisi dimana massa eritrosit dan/atau massa hemoglobin yang ada di dalam tubuh tidak mampu berfungsi dalam mengedarkan oksigen ke jaringan tubuh secara optimal. Anemia menjadi salah satu peran terjadinya hipertensi resisten pada penderita PGK. Hipertensi resisten merupakan kondisi tekanan darah melebihi kadar normal walaupun sudah mengonsumsi 3 jenis obat antihipertensi. Anemia dapat menyebabkan hipertensi resisten melalui stres hipoksia yang dapat memicu aktivasi sistem RAAS, perubahan pada pembuluh darah, dan meningkatnya

produksi eritropoietin melalui terapi EPO pada anemia.

Simpulan

Anemia yang dapat menyebabkan hipertensi salah satunya adalah anemia yang terjadi pada pasien PGK. Hal ini berkaitan dengan terapi yang dilakukan oleh pasien PGK yaitu dengan menggunakan ESA (*erythropoiesis stimulating agent*) yang dapat menyebabkan meningkatnya tekanan darah. Jenis anemia lain yang dapat menyebabkan hipertensi antara lain anemia hemolitik, anemia aplastik, dan anemia defisiensi besi yang berat.

Anemia dapat menyebabkan hipertensi melalui beberapa mekanisme, termasuk hipoperfusi oksigen ke jaringan, aktivasi sistem RAAS, retensi cairan, dan perubahan pada pembuluh darah. Stres hipoksia akibat kurangnya perfusi oksigen ke jaringan akan mengaktivasi sistem RAAS. Sistem RAAS ini akan menghasilkan hormon aldosteron dan hormon diuretik yang menyebabkan tertahannya natrium di aliran darah sehingga dapat meningkatkan tekanan darah. Selain itu anemia juga menyebabkan disfungsi endotel, dimana terjadinya peningkatan resistensi vaskular dan menyebabkan pembuluh darah tidak dapat bervasodilatasi. Pada penderita PGK kondisi ini dapat bersifat ireversibel. Selain itu terapi EPO pada anemia dengan PGK dapat terbukti meningkatkan prevalensi hipertensi pada beberapa penelitian. Apabila mekanisme ini terjadi secara bersamaan dan terus-menerus, maka dapat berakhir menjadi hipertensi resisten. Oleh karena itu penting untuk melakukan pemantauan tekanan darah, agar dapat mengantisipasi terjadinya hipertensi resisten terutama pada penderita PGK.

Daftar Pustaka

1. Tamsil Y, Moeis ES, Wantania F. Gambaran Anemia pada Subjek Penyakit Ginjal Kronik Stadium 4 dan 5 di Poliklinik Ginjal-Hipertensi RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou. e-CliniC. 2019;8(1):60–6.
2. Yuniarti W. Anemia pada Pasien Gagal Ginjal Kronik Anemia in Chronic Kidney Disease Patients. J Heal Sci ; Gorontalo J Heal Sci Community. 2021;5(2):341–7.

3. Rampengan SH. Hipertensi Resisten Resistant Hypertension. *J Kedokt Yars*. 2015;23(2):114–27.
4. Ayunina Rizky Ferdina. Anemia pada Penyakit Ginjal Kronik. Mengen Anemia Patofisiologi, Klasifikasi, dan Diagnosis. 2023;6(2):31–8.
5. 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):1–23.
6. Fishbane S, Coyne DW. How I treat renal anemia. *Blood*. 2020;136(7):783–789.;
7. Sanjaya AAGB, Santhi DGDD, Lestari AAW. Gambaran Anemia Pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik Di RSUP Sanglah Pada Tahun 2016. *J Med Udayana*. 2019;8(6):1–6.
8. Pernefri. Konsensus manajemen anemia pada penyakit ginjal kronik. perhimpunan nefrologi indonesia. 2011. 7–14 p.
9. Salwani D, Syukri M, Abdullah A. Anemia pada Penyakit Ginjal Kronis. *J Kedokt Nanggroe Med*. 2023;6(2):31–8.
10. Usmani EY, Tri Kusuma Dewi R, Nurhayatun E. Perbandingan Kejadian Anemia Pada Pasien Penyakit Ginjal Kronis dengan Hipertensi Terkontrol dan Tidak Terkontrol. *Plex Med J*. 2022;1(2):60–7.
11. Rumjon A. Anemia and Chronic Kidney Disease. *Med (United Kingdom)*. 2023;51(3):196–200.
12. Jia G, Aroor AR, Hill MA, Sowers JR. Role of renin-angiotensin-aldosterone system activation in promoting cardiovascular fibrosis and stiffness. *Hypertension*. 2018;72(3):537–48.
13. Teixeira RS, Terse-Ramos R, Ferreira TA, Machado VR, Perdiz MI, Lyra IM, et al. Associations between endothelial dysfunction and clinical and laboratory parameters in children and adolescents with sickle cell anemia. *PLoS One*. 2017;12(9):1–14.
14. Prenggono MD. Eritropoetin dan Penggunaan Eritropoetin pada Pasien Kanker dengan Anemia. *Cdk*. 2015;42(1):20–8.
15. Sun P, Kumar N, Tin A, Zhao J, Brown M. Epidemiologic and Genetic Associations of Erythropoietin With Blood Pressure, Hypertension, and Coronary Artery Disease. *AHA/ASA Journals*. 2021;78(5).
16. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RD, Daugherty SL, Dennison-Himmelfarb CR, et al. Resistant hypertension: Detection, evaluation, and management a scientific statement from the American Heart Association. Vol. 72, *Hypertension*. 2018. 53–90 p.
17. Georgianos PI, Agarwal R. Hypertension in chronic kidney disease - Treatment standard 2023. *Nephrol Dial Transplant [Internet]*. 2023;38(12):2694–703. Available from: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfad118>