



LITERATURE REVIEW: EFEK OBAT ANTIHIPERTENSI BERDASARKAN GOLONGAN TERHADAP FUNGSI GINJAL PADA PASIEN PENYAKIT GINJAL KRONIK

Daffa Anendra Putra*, Ade Yonata, Putri Damayanti, Iswandi Darwis

Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Jl. Prof. Sumantri Brojonegoro No.1, Gedong Meneng, Rajabasa, Bandar Lampung, 35141, Indonesia

[*daffaanendra23@gmail.com](mailto:daffaanendra23@gmail.com)

ABSTRAK

Penyakit ginjal kronik adalah penurunan kemampuan ginjal yang ditandai dengan GFR < 60 mL/min/1,73 m² selama lebih dari 3 bulan. Hipertensi terjadi pada lebih dari 60% pasien PGK yang belum mendapatkan terapi hemodialisa sehingga pengendalian tekanan darah sangat penting pada pasien PGK. Tekanan darah yang mencapai target dapat memperlambat progresi penurunan fungsi ginjal dan memberikan hasil klinis yang lebih baik. Pilihan obat antihipertensi pada pasien PGK tidak hanya berfokus pada pengendalian tekanan darah, tetapi juga memperhatikan pengaruh obat terhadap progresivitas penurunan fungsi ginjal. Literature review ini diharapkan dapat menjadi landasan ilmiah bagi klinisi dalam menentukan strategi terapi yang paling tepat bagi pasien PGK. Systematic literature review ini disusun sesuai dengan pedoman PRISMA. Proses seleksi literatur dilakukan secara bertahap, dimulai dari identifikasi literatur menggunakan kata kunci dan boolean di PubMed yaitu ("antihypertensive drugs" OR "antihypertensive agents" OR "blood pressure medication" OR "renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor), diikuti dengan skrining judul dan abstrak, hingga menelaah keseluruhan isi literatur. Artikel yang digunakan tahun 2015-2025 menemukan 91 artikel dan yang digunakan sebanyak 33 artikel. Hasil telaah literatur menunjukkan bahwa ACE-I dan ARB memiliki efektivitas yang paling baik pada fungsi ginjal karena efektif menurunkan tekanan darah dan memberikan proteksi yang baik terhadap ginjal. Akan tetapi, penggunaan ACE-I/ARB sering menyebabkan hiperkalemia yang mengharuskan pemberhentian terapi. CCB dapat digunakan sebagai second-line therapy pada pasien yang mengalami hiperkalemia.

Kata kunci: fungsi ginjal; obat antihipertensi; penyakit ginjal kronik

LITERATURE REVIEW: EFFECTS OF ANTIHYPERTENSIVE DRUG CLASSES ON RENAL FUNCTION IN CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS

ABSTRACT

Chronic kidney disease is defined as a decline in kidney function characterized by a GFR < 60 mL/min/1.73 m² persisting for more than three months. Hypertension occurs in more than 60% of non-dialysis-dependent CKD patients, making blood pressure control a critical component of CKD management. The selection of antihypertensive therapy in CKD patients should therefore not only focus on blood pressure reduction but also consider the effects of these agents on the progression of kidney dysfunction. This literature review aims to provide an evidence-based foundation for clinicians in determining the most appropriate therapeutic strategies for patients with CKD. This systematic literature review was conducted in accordance with the PRISMA guidelines. The literature selection process was carried out in stages, starting from identifying literature using keywords and booleans in PubMed, namely ("antihypertensive drugs" OR "antihypertensive agents" OR "blood pressure medication" OR "renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors), followed by screening titles and abstracts, until reviewing the entire content of the literature. Articles used in 2015-2025 found 91 articles and used as many as 33 articles. The findings indicate that ACE-I/ARB demonstrate the greatest effectiveness in preserving renal function by effectively lowering blood pressure and providing renoprotective effects. However, the use of ACE-I/ARB is frequently associated with hyperkalemia, which may necessitate treatment discontinuation. CCB may therefore be considered as second-line therapy in patients who develop hyperkalemia.

Keywords: family support; personal hygiene behavior; students

PENDAHULUAN

Personal hygiene adalah kebersihan dan perawatan diri yang bertujuan untuk mencegah penyakit, baik pada diri sendiri maupun orang lain, secara fisik maupun psikologis (Silalahi & Putri, 2017). *Personal hygiene* merupakan kebutuhan dasar manusia yang harus dipenuhi setiap hari. Kebersihan diri meliputi perawatan rambut, gigi dan mulut, kulit, tangan dan kaki, area genital, serta pakaian. Pemenuhan kebersihan diri yang baik dapat meningkatkan kepercayaan diri dan membantu mencegah terjadinya berbagai penyakit. Penerapan *personal hygiene* secara optimal dapat tercapai apabila individu berada dalam kondisi kesehatan yang baik dan didukung oleh praktik sosial. Praktik sosial tersebut meliputi perilaku orang tua atau lingkungan sekitar dalam membiasakan hidup bersih, serta tersedianya sarana dan fasilitas kebersihan yang memadai di rumah. (Firmansyah & Zannati, 2023).

Anak usia Sekolah Dasar (6-12 tahun) berada dalam masa pertumbuhan dan perkembangan yang pesat. Pada tahap ini, anak mulai berpikir kritis karena rasa ingin tahunya yang tinggi, sekaligus belajar mengelola emosi dan membentuk keterampilan sosial (Lubis *et al.*, 2024). Menurut penelitian Nathalia & Vakol (2019) menyatakan bahwa anak-anak usia Sekolah Dasar (SD) memiliki pengetahuan yang rendah terhadap *personal hygiene*. Penelitian Triasmari & Kusuma (2019) menunjukkan bahwa beberapa anak setuju dengan kebiasaan yang tidak higienis. Kurangnya perhatian orang tua terhadap *personal hygiene* berdampak meningkatkan resiko penyakit pada anak sekolah, seperti diare, Infeksi Saluran Pernapasan Akut (ISPA), Demam Berdarah Dangué (DBD), cacangan, skabies, campak, cacar air, gondok, serta infeksi mata dan telinga (Silalahi & Putri, 2017). Menurut data Kemenkes RI (2018) tentang Cuci Tangan Pakai Sabun (CTPS) proporsi masyarakat yang melakukan CTPS adalah 47,0%. WHO (*World Health Organization*), hasil pelaksanaan program PHBS menunjukkan bahwa praktik mencuci tangan pakai sabun mampu menurunkan kejadian diare sebesar 45%. Selain itu, peningkatan akses masyarakat terhadap sanitasi dasar berkontribusi menurunkan kejadian diare sebesar 32%, sedangkan penerapan perilaku pengelolaan air minum yang baik di tingkat rumah tangga dapat menurunkan kejadian diare hingga 39% (Handayani *et al.*, 2020).

Penyakit diare merupakan penyakit endemis di Indonesia serta berpotensi menjadi Kejadian Luar Biasa (KLB) yang sering disertai dengan kematian. Berdasarkan laporan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018, prevalensi diare mencapai 6,8%, sedangkan berdasarkan diagnosis tenaga kesehatan tercatat sebesar 8% (Ariska, 2022). Sementara itu, Survei Kesehatan Indonesia tahun 2023 melaporkan prevalensi diare di semua kelompok usia sebesar 2% dengan prevalensi tertinggi pada anak-anak yaitu 8,8% (Kemenkes RI, 2023). Di Provinsi Lampung, laporan Dinas Kesehatan tahun 2020 menunjukkan bahwa Kota Bandar Lampung menempati posisi kedua dengan jumlah kasus diare sebanyak 15.252 kasus dari 15 kabupaten/kota (Ariska, 2022). Penyakit-penyakit tersebut masih menjadi masalah kesehatan pada anak sekolah dasar yang salah satunya dipengaruhi oleh *personal hygiene* yang buruk. Perilaku *personal hygiene* anak dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor, di antaranya pengetahuan ibu, sikap, peran guru, dukungan keluarga, ketersediaan sarana kebersihan, serta akses informasi kesehatan (Batubara, 2020). Pengetahuan ibu menjadi faktor penting dalam pembentukan perilaku *personal hygiene*, karena ibu yang memiliki pemahaman baik tentang kebersihan diri akan lebih mampu membiasakan dan mengawasi anak dalam menjaga kebersihan (Sitorus *et al.*, 2024). Hal ini diperkuat oleh penelitian Rohmah & Arini (2023) yang menunjukkan bahwa ibu dengan pengetahuan baik cenderung mampu menanamkan perilaku hidup bersih pada anaknya. Dukungan keluarga juga menjadi faktor penting dalam tumbuh kembang anak. Semakin baik dukungan psikologis keluarga, maka semakin baik pula perkembangan anak, termasuk dalam penerapan perilaku *personal hygiene* (Mara *et al.*, 2022). Keluarga sebagai pihak terdekat dengan anak berperan dalam menanamkan keyakinan serta nilai kesehatan, sehingga dukungan Penyakit ginjal kronik (PGK) adalah penurunan kemampuan ginjal yang ditandai

dengan *glomerular filtration rate* (GFR) yang kurang dari 60 mL/min/1,73 m² selama lebih dari 3 bulan. Penyebab paling umum dari PGK adalah diabetes melitus dan hipertensi yang tidak terkontrol. Peningkatan kejadian hipertensi tentunya menyebabkan peningkatan kejadian PGK. Hipertensi memiliki pengaruh yang kuat pada perkembangan dari PGK menjadi *end-stage renal disease* (ESRD). Survey epidemiologi menunjukkan bahwa hipertensi terjadi pada lebih dari 60% pasien PGK yang belum mendapatkan terapi hemodialisa. Bahkan, prevalensi hipertensi lebih dari 80% terjadi pada pasien PGK stadium 3-5 yang belum mendapatkan terapi hemodialisa. Kematian akibat penyakit ginjal kronik mengalami peningkatan pada dua dekade ini yang menjadikan PGK sebagai salah satu penyebab utama kematian di seluruh dunia. Prevalensi penyakit ginjal kronik global dan nasional secara berturut-turut adalah 11,1% dan 0,18%. Meskipun prevalensi nasional cukup rendah, PGK tetap menjadi salah satu masalah kesehatan utama karena bersifat progresif dan sulit terdeteksi di tahap awal (Jager *et al.*, 2019; Kovesdy, 2022; Li & Wang, 2025; SKI, 2023; Vaidya & Aeddula, 2025).

Beberapa obat golongan antihipertensi, seperti *angiotensin-converting enzyme inhibitors* (ACE-I), *angiotensin-receptor blockers* (ARB), *β-blockers* (BB), *calcium channel blockers* (CCB), dan diuretik telah direkomendasikan secara luas sebagai *first-line* obat antihipertensi. Kontrol tekanan darah sangat fundamental pada manajemen semua pasien PGK tanpa mempertimbangkan penyebab penurunan fungsi ginjal tersebut. Target tekanan darah yang direkomendasikan pada pasien PGK adalah kurang dari 140/90 mmHg. Tercapainya target tekanan darah pada pasien PGK dengan hipertensi yang belum mendapatkan terapi hemodialisa sangat penting untuk memperlambat progresi penurunan fungsi ginjal dan memberikan hasil klinis yang lebih baik (KDIGO, 2024; Li & Wang, 2025).

Terapi *renin-angiotensin-aldosterone system* (RAASi) menunjukkan efektivitas yang tinggi dalam mengontrol tekanan darah dan proteinuria pada pasien PGK, memperlambat progresi penyakit PGK menjadi *end-stage renal disease* (ESRD), serta mencegah hipertrofi miokard dan remodeling pembuluh darah sehingga RAASi saat ini digunakan sebagai pilihan utama untuk pasien PGK dengan hipertensi. Akan tetapi, penelitian-penelitian klinis terbaru menunjukkan bahwa efek tersebut tidak signifikan pada pasien PGK yang berusia tua. Selain itu, RAASi juga sering menyebabkan kejadian hiperkalemia dan penurunan GFR pada pasien PGK stadium lanjut. RAASi terdiri dari ACE-I dan ARB yang memiliki cara kerja yang berbeda sehingga terdapat hipotesis bahwa terapi kombinasi dapat memberikan efek renoprotektif dan antihipertensi yang lebih maksimal. Perbedaan efektivitas antara ACE-I dan ARB juga mungkin terjadi karena perbedaan mekanisme kerja kedua obat tersebut. (Gao *et al.*, 2023; Murakami *et al.*, 2015; Nefrologia *et al.*, 2020; Oktaviono & Kusumawardhani, 2020; Voskamp *et al.*, 2017)

Obat antihipertensi golongan *L-type* CCB direkomendasikan sebagai *second-line* untuk pasien PGK dengan hipertensi, meskipun masih sedikit penelitian klinis jangka panjang yang menganalisis efek CCB pada pasien PGK dengan hipertensi. Meskipun *L-type* CCB memiliki efek yang baik pada kontrol tekanan darah, *L-type* CCB dapat menyebabkan peningkatan tekanan intraglomerular melalui mekanisme vasodilatasi pada arteriol aferen ginjal dan tanpa efek pada arteriol eferen. Hal tersebut menyebabkan meningkatnya proteinuria dan mempercepat progresi penurunan fungsi ginjal pada pasien PGK. Akan tetapi, terdapat penelitian yang menunjukkan bahwa *L-type* CCB dan *T-type* CCB memiliki efek renoprotektif melalui penurunan tekanan intraglomerular (Moore & Clemmer, 2025; Takayama *et al.*, 2016).

Diuretik thiazide bekerja dengan menghambat Na-Cl *cotransporter* (NCC) di tubulus distal. Efek diuresis dan penurunan tekanan darah oleh diuretik thiazide akan berkurang seiring dengan penurunan GFR. Diuretik thiazide direkomendasikan pada pasien PGK stadium 1-3 (eGFR ≥ 30 mL/min/1,73 m²) karena efektif dalam menurunkan tekanan darah dan menurunkan resiko penyakit kardiovaskular pada stadium tersebut. Guideline terdahulu merekomendasikan penggantian terapi diuretik thiazide menjadi *loop-*

diuretic ketika terjadi penurunan GFR hingga di bawah 30 mL/min/1,73 m². *Loop-diuretic* direkomendasikan pada pasien PGK stadium 4-5 (eGFR < 30 mL/min/1,73 m²) karena efektif dalam menurunkan cairan ekstraseluler pada pasien dengan eGFR sangat rendah. *Loop-diuretic* berperan untuk menghambat Na-K-2Cl⁻ *cotransporter* (NKCC2) di membrane apical dari lengkung henle ascending yang bertanggungjawab sekitar 25% dari seluruh reabsorpsi natrium. Efek natriuresis dan diuresis dari *loop-diuretic* menyebabkan penurunan volume darah, menurunkan *cardiac output*, dan meningkatkan resistensi pembuluh pulmonal. Pemberian dosis diuretik bersifat empiris dan seringkali didasarkan pada pengendalian tekanan darah dan adanya edema. Akan tetapi, efek terapi diuretik jangka panjang belum banyak diteliti (Jo *et al.*, 2023; Khan, 2017).

Sacubitril/valsartan merupakan satu-satunya obat golongan *angiotensin receptor-neprilysin inhibitor* (ARNI) yang berfungsi menghambat neprilysin untuk meningkatkan kadar *brain natriuretic peptide* (BNP) dan diikuti oleh penghambatan *renin-angiotensin-aldosterone system* (RAAS) sehingga memiliki efek yang kuat sebagai antihipertensi dan renoprotektif. Terapi sacubitril/valsartan memiliki resiko 20% lebih rendah untuk kejadian kardiovaskular mortalitas dibandingkan terapi enalapril. Efek peningkatan fungsi kardiovaskular bersama dengan efek potensiasi *natriuretic peptide hormone* yang memiliki efek natriuretik dan vasodilatasi menyebabkan sacubitril/valsartan dapat memperlambat penurunan fungsi ginjal. Mekanisme tersebut meningkatkan kadar cGMP yang menyebabkan vasodilatasi arteriol aferen, meningkatkan aliran darah ke ginjal, dan berpotensi meningkatkan eGFR. Akan tetapi, mekanisme tersebut juga dapat menyebabkan peningkatan tekanan intraglomerular, meningkatkan proteinuria, meningkatkan *urine albumin-creatinine ratio* (UACR), dan berpotensi memiliki kontribusi pada penurunan fungsi ginjal jangka panjang. Oleh karena itu, efek sacubitril/valsartan pada ginjal masih cukup kontroversial (Li & Wang, 2025; Murakoshi, 2025).

Mineralocorticoid receptor antagonist (MRA) adalah obat antihipertensi yang umumnya digunakan sebagai salah satu pilihan terapi pada hipertensi refrakter. MRA dapat memberikan efek renoprotektif karena penghambatan pada sinyal reseptor mineralocorticoid dapat melemahkan glomerulosklerosis, fibrosis interstisial, dan kerusakan podosit dengan menekan inflamasi dan stres oksidatif pada PGK. MRA juga memiliki efek antiproteinurik ketika dikombinasikan dengan ACE-I/ARB. Selain itu, MRA non steroid, finerenone, terbukti dapat memperlambat penurunan fungsi ginjal pada pasien PGK dengan diabetes melitus tipe 2. Akan tetapi, penggunaan MRA sering berkaitan dengan hiperkalemia dan *sex hormone-related adverse events* yang mengharuskan penghentian terapi. Pada beberapa penelitian, terapi MRA justru menunjukkan efek negatif pada fungsi ginjal (Control *et al.*, 2021; Trial *et al.*, 2020).

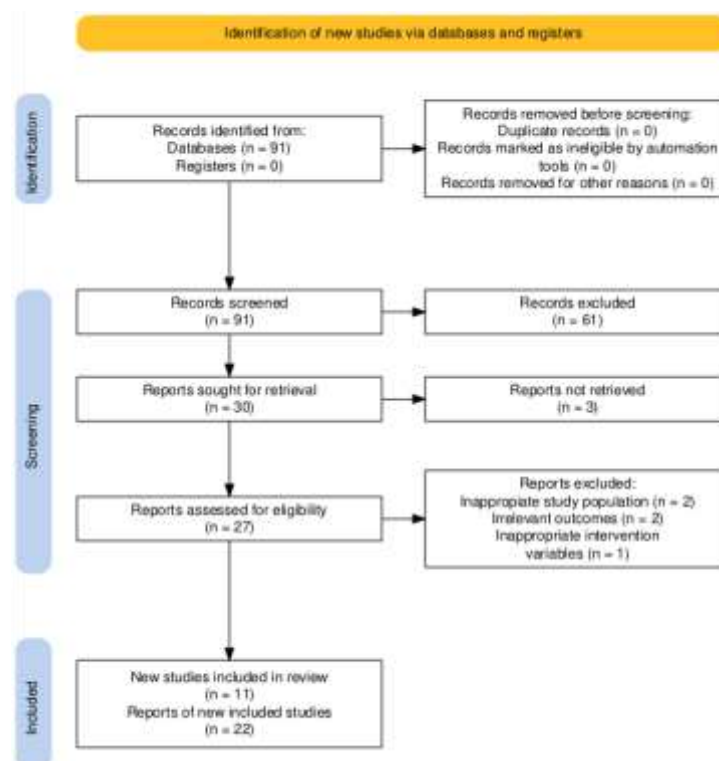
Terapi obat antihipertensi pada pasien PGK dengan hipertensi memiliki efek yang berbeda-beda terhadap fungsi ginjal. Selain itu, bukti ilmiah mengenai efek spesifik masing-masing golongan terhadap fungsi ginjal masih menunjukkan hasil yang beragam dan belum konsisten. Melihat adanya variasi dan inkonsistensi hasil penelitian tersebut, diperlukan suatu *literature review* yang sistematis dan terstruktur untuk mengintegrasikan temuan dari berbagai studi yang telah dipublikasikan. *Literature review* ini penting untuk mensintesis bukti ilmiah terkini mengenai efek masing-masing golongan antihipertensi terhadap fungsi ginjal sehingga pemilihan terapi antihipertensi tidak hanya didasarkan pada efektivitas penurunan tekanan darah, tetapi juga pada dampaknya terhadap progresivitas penyakit ginjal. Oleh karena itu, *literature review* ini diharapkan dapat menjadi landasan ilmiah bagi klinisi dalam menentukan strategi terapi yang paling tepat bagi pasien PGK.

METODE

Penelitian ini menggunakan desain *systematic literature review* (SLR) untuk memperoleh gambaran yang komprehensif mengenai efek obat antihipertensi berdasarkan golongan terhadap fungsi ginjal pada pasien PGK. Proses penelusuran literatur dilakukan sesuai dengan prinsip Preferred Reporting Items for

Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) untuk memastikan transparansi, reproduibilitas, dan kualitas hasil penelitian. Identifikasi literatur dilakukan melalui PubMed menggunakan kombinasi kata kunci dan boolean yang sesuai dengan topik penelitian sebagai berikut: ("antihypertensive drugs" OR "antihypertensive agents" OR "blood pressure medication" OR "renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor" OR RAASi OR "angiotensin converting enzyme inhibitors" OR ACE-I OR "angiotensin receptor blockers" OR ARB OR "calcium-channel blockers" OR CCB OR "diuretics" OR "thiazide diuretics" OR "loop diuretics" OR "potassium-sparing diuretics" OR "beta blockers" OR "mineralocorticoid receptor antagonist" OR MRA) AND ("glomerular filtration rate" OR GFR OR "renal function" OR "kidney function") AND ("chronic kidney disease" OR CKD) AND (hypertension OR "high blood pressure") NOT ("diabetes" OR DM) AND (effectiveness OR efficacy OR "treatment outcome") AND ("randomized controlled trial" OR "cohort study" OR "case-control study" OR "prospective study" OR "retrospective study" OR "cross-sectional study" OR "clinical trial" OR "observational study") NOT ("review" OR "meta-analysis" OR "systematic review"). Proses pencarian literatur dibatasi pada literatur yang dipublikasikan dalam rentang waktu 10 tahun terakhir (2015-2025) untuk memperoleh bukti ilmiah terkini. Setelah didapatkan literatur-literatur dari kata kunci dan boolean tersebut, kemudian dilakukan skrining judul dan abstrak. Literatur yang memenuhi kriteria kemudian dinilai kelayakannya melalui telaah keseluruhan isi literatur. Studi yang memenuhi ketentuan kriteria inklusi dan eksklusi akan dimasukkan ke dalam literature review. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah literatur yang melibatkan pasien PGK, mendapatkan terapi obat golongan antihipertensi (RAASi, ACE-I, ARB, CCB, diuretik, β -blocker, atau MRA), melaporkan outcome pemeriksaan fungsi ginjal, dan memiliki desain penelitian RCT, kohort, case-control, uji klinis, atau observasional. Sedangkan kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah literatur yang melibatkan pasien diabetes melitus sebagai subyek utamanya dan memiliki desain penelitian meta-analysis atau systematic review. Artikel yang digunakan tahun 2015-2025 menemukan 91 artikel dan yang memenuhi kriteria sebanyak 33 artikel.

HASIL DAN PEMBAHASAN



Gambar 1. Diagram Prisma

Hasil penelitian diperoleh dari proses *systematic literature review* (SLR) dilakukan untuk menilai efek obat antihipertensi berdasarkan golongan terhadap fungsi ginjal pada pasien PGK. Alur proses seleksi literatur disajikan dalam bentuk diagram PRISMA (Gambar 1). Proses seleksi literatur dilakukan secara bertahap, dimulai dari identifikasi literatur menggunakan kata kunci dan boolean di PubMed, diikuti dengan skrining judul dan abstrak, hingga menelaah keseluruhan isi literatur. Literatur yang memenuhi ketentuan kriteria kemudian dianalisis dan disintesis secara naratif untuk menggambarkan metode penelitian, jenis terapi obat antihipertensi (RAASi, ACE-I, ARB, CCB, diuretik, β -blocker, atau MRA), serta *outcome* pemeriksaan fungsi ginjal yang diperoleh. Informasi terkait penulis, tahun terbit, metode penelitian, dan hasil penelitian dari setiap literatur telah dirangkum dalam Tabel 1.

Tabel 1.
Metode dan Hasil Penelitian

Judul	Metode	Hasil
Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blocker monotherapy retard deterioration of renal function in Taiwanese chronic kidney disease population (Zheng <i>et al.</i> , 2019)	Studi kohort prospektif longitudinal multisentris yang dilakukan di Taiwan yang memantau 2.639 pasien dengan penyakit ginjal kronik (PGK) dengan hipertensi selama lebih dari 1 tahun.	Pasien yang mendapatkan monoterapi ACE-I/ARB memiliki resiko 21% lebih rendah untuk mengalami penurunan fungsi ginjal ($p = 0.045$). Pada pasien PGK stage 1-3a, monoterapi tidak memberikan efek renoprotektif yang signifikan ($p > 0,05$). Sedangkan pada pasien PGK stage 3b-5, monoterapi ACE-I/ARB memiliki resiko 27% lebih rendah untuk mengalami penurunan fungsi ginjal ($p = 0.032$). Akan tetapi, perbedaan efek renoprotektif antara monoterapi ACE-I dan ARB tidak signifikan ($p > 0,05$).
Effect of dual compared to no or single renin-angiotensin system blockade on risk of renal replacement therapy or death in predialysis patients: PREPARE-2 study (Voskamp <i>et al.</i> , 2017)	Studi kohort retrospektif multisentris yang memantau rekam medis 495 pasien pre-dialisis PGK stadium 4-5 hingga memulai terapi dialisis, <i>renal replacement therapy</i> (RRT), atau kematian. Penelitian yang dilakukan di Belanda ini memantau pasien dari Juli 2004-Juni 2011 hingga Oktober 2016. Pasien dikelompokkan berdasarkan terapi RAASi, yaitu tidak mendapatkan terapi RAASi, mendapatkan monoterapi ACE-I, mendapatkan monoterapi ARB, dan mendapatkan kombinasi terapi RAASi (ACE-I + ARB).	Laju insidensi RRT atau kematian pada monoterapi ACE-I dan kombinasi RAASi secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan pasien yang tidak mendapatkan terapi RAASi. Perbandingan perubahan eGFR pada 3 kelompok yang mendapatkan terapi tidak signifikan secara statistik. Tidak terdapat perbedaan signifikan pada prevalensi hiperkalemia pada keempat kelompok ($p = 0.76$)
Effect of telmisartan on kidney function in patients with chronic kidney disease: an observational study (Agrawal <i>et al.</i> , 2016)	Studi prospektif observasional pre-post yang dilakukan di India pada 55 pasien PGK stadium 3-5 dengan hipertensi yang belum mendapatkan terapi hemodialisa.	Terapi telmisartan selama 3 bulan dapat secara signifikan menyebabkan penurunan proteinuria 24 jam, penurunan serum kreatinin, penurunan rasio protein-kreatinin urin, peningkatan GFR, dan efek samping hiperkalemia yang rendah ($p < 0.05$).
Sacubitril/Valsartan for Blood Pressure Lowering in Non-Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease Stage 3-5 Patients With Hypertension: A Multicenter Clinical Study(Li & Wang, 2025)	Studi retrospektif observasional multisentris yang dilakukan di China antara 1 Maret 2022 hingga 31 Maret 2024. Penelitian ini melibatkan 459 pasien PGK stadium 3-5 dengan hipertensi yang belum mendapatkan terapi hemodialisa.	Sacubitril/valsartan terbukti dapat menurunkan tekanan darah yang bermakna tanpa menyebabkan peningkatan serum kreatinin, penurunan eGFR, dan peningkatan serum potasium dalam 8 minggu pertama terapi.

Judul	Metode	Hasil
Outcomes of diuretic use in pre-dialysis CKD patients with moderate renal deterioration attending tertiary care referral center (Khan, 2017)	Studi observasional prospektif yang dilakukan di Malaysia dan melibatkan 312 pasien PGK stadium 3-5 yang belum mendapatkan terapi hemodialisa.	Secara berurutan terapi HCTZ, terapi furosemide, dan terapi kombinasi furosemide-HCTZ memiliki efek penurunan tekanan darah sistolik dan ECW yang semakin tinggi, tetapi memiliki efek penurunan eGFR yang semakin tinggi juga. Penurunan eGFR tersebut sejalan dengan adanya 36 pasien memulai <i>renal replacement therapy</i> (RRT).
The Effect of Amiloride on Proteinuria in Patients with Proteinuric Kidney Disease (Shen <i>et al.</i> , 2021)	Studi pilot <i>randomized crossover clinical trial</i> yang dilakukan pada pasien 12 PGK stadium 1-3. Pasien secara random mendapatkan terapi amiloride 5 mg dua kali sehari atau triamterene 50 mg dua kali sehari selama 8 minggu, diikuti periode <i>washout</i> selama 4 minggu, kemudian <i>crossover</i> ke amiloride atau triamterene selama 8 minggu berikutnya.	Amiloride dan triamterene dapat menurunkan urin protein 24 jam secara signifikan, tetapi perbedaan efek antara keduanya tidak signifikan. Keduanya juga menurunkan UPCR dan UACR secara signifikan. Akan tetapi, amiloride tidak menyebabkan perubahan signifikan pada eGFR, sedangkan triamterene justru menurunkan eGFR secara signifikan meskipun penurunan ini bersifat reversibel setelah penghentian obat. Keduanya juga signifikan menyebabkan peningkatan pada serum potassium. Amiloride dapat menyebabkan penurunan signifikan pada SBP tetapi tidak signifikan menurunkan DBP, sedangkan triamterene tidak menyebabkan perubahan SBP dan DBP.
Mineralocorticoid Receptor Antagonist Use and Hard Renal Outcomes in Real-World Patients With Chronic Kidney Disease (Oka <i>et al.</i> , 2022)	Studi kohort retrospektif observasional pada 3195 pasien PGK stadium 3-5 rawat jalan di sebuah rumah sakit di Jepang antara Januari 2005 hingga Desember 2018. Pasien dibagi menjadi 3 kategori, yaitu terapi MRA dosis tinggi, terapi MRA dosis rendah, dan tidak mendapatkan terapi MRA. Dilakukan evaluasi mengenai inisiasi terapi RRT (<i>hemodialisa kronis, peritoneal dialysis, or kidney transplantation</i>) dan kematian setelah minimal 90 hari.	Terapi MRA secara signifikan memiliki resiko yang lebih rendah untuk inisiasi kejadian RRT, eGFR < 15 mL/min/1,73 m ² , dan kematian. Semakin tinggi dosis MRA maka semakin rendah resiko kejadian inisiasi RRT. Selain itu, terapi MRA juga berhubungan dengan tingginya eGFR dan secara signifikan menurunkan resiko progresi proteinuria. Akan tetapi, insiden hiperkalemia lebih tinggi pada terapi MRA meskipun secara statistik tidak signifikan.
Improvements in Augmentation Index and Urinary Albumin Excretion With Benidipine in Hypertensive Patients With Chronic Kidney Disease (Takayama <i>et al.</i> , 2016)	Studi prospektif, <i>open-label, randomized dan parallel-comparison</i> pada 88 pasien PGK dengan hipertensi. Penelitian ini dilakukan di Jepang dari 1 Januari 2010 hingga 31 Maret 2013. Pasien diberikan terapi obat golongan CCB (amlodipine atau benedipine) selama 12 bulan.	Penurunan tekanan darah terjadi pada terapi amlodipine dan benedipine. Tidak ada perbedaan penurunan tekanan darah yang signifikan antara 2 terapi tersebut. Akan tetapi, terdapat peningkatan UAE pada terapi amlodipine dan terapi benedipine, serta tidak terdapat perbedaan yang signifikan di antara 2 terapi tersebut. Penurunan eGFR juga terjadi pada terapi amlodipine dan benedipine, meskipun signifikan secara statistik.
Role of renin-angiotensin system inhibitors in retardation of progression of end-stage renal failure: a retrospective study (Murakami <i>et al.</i> , 2015)	Studi kohort retrospektif observasional yang menggunakan data rekam medis pasien yang memulai terapi hemodialisa di 4 rumah sakit di Jepang selama periode 1990 hingga 2015. Penelitian menganalisis sebanyak 301 pasien PGK tahap lanjut sebelum memulai terapi hemodialisa. Pasien dikelompokkan berdasarkan dekade saat memulai terapi hemodialisa (1990-an, 2000-an, dan	SRSC paling rendah terjadi pada dekade 2010-an yang berkaitan dengan tingginya peresepan RAASi pada dekade tersebut. Penggunaan RAASi yang lebih luas menyebabkan progresi penurunan fungsi ginjal menuju <i>end-stage renal failure</i> (ESRF) atau terapi hemodialisa menjadi lebih lambat. Meskipun terdapat peningkatan pada penggunaan RAASi pada dekade 2010-an, serum potassium tidak berbeda pada 3 dekade penelitian yang

Judul	Metode	Hasil
	2010-an). Terapi antihipertensi yang diresepkan adalah RAASi, CCB, diuretik, β -blocker, α -blocker, dan α -methyldopa. Variabel hasil yang diamati adalah SRSC.	kemungkinan disebabkan oleh penggunaan <i>potassium-binding resin</i> dan pola diet rendah kalium.
Comparative Effectiveness of Renin-Angiotensin System Inhibitors and Calcium Channel Blockers in Individuals With Advanced CKD: A Nationwide Observational Cohort Study	Studi kohort observasional yang dilakukan di Swedia pada 1 Januari 2007 hingga 31 Desember 2016. Penelitian ini menganalisis 4803 pasien PGK stadium 3-5 yang baru memulai terapi RAASi atau CCB dan belum mendapatkan RRT. Inisiasi RRT dan rawat inap karena hiperkalemia atau AKI menjadi variabel yang dibandingkan.	Terapi RAASi memiliki resiko 21% lebih rendah untuk RRT dibandingkan terapi CCB. Resiko kematian pada kedua terapi tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan. Pada pasien dengan terapi RAASi, terdapat 18 (0.7%) pasien rawat inap karena hiperkalemia dan 83 (3.4%) pasien rawat inap karena AKI. Pada pasien dengan terapi CCB, terdapat 18 (0.8%) pasien rawat inap karena hiperkalemia dan 72 (3.1%) pasien rawat inap karena AKI.

(Fu *et al.*, 2021)

Low-dose Spironolactone Combined with ACEIs/ARBs May Reduce Cardiovascular Events in Patients with CKD Stages 3b-5: A Nationwide Population-Based Cohort Study in Taiwan	Studi kohort retrospektif pada 2623 pasien PGK stadium 3b-5 dengan hipertensi dan proteinuria (protein urin > 1000 mg/hari atau rasio protein/kreatinin urin > 1000 mg/g) yang mendapatkan terapi kombinasi ACE-I/ARB dan spironolakton dosis rendah (25 mg/hari).	MPR \geq 80% menunjukkan resiko 29% lebih rendah untuk terjadinya MACE. Selain itu, kelompok tersebut juga memiliki resiko yang lebih rendah untuk terjadinya ARF, CRF, dan hiperkalemia meskipun tidak signifikan secara statistik. MPR \geq 40% menunjukkan resiko 22% lebih rendah untuk terjadinya MACE. Selain itu, kelompok tersebut juga memiliki resiko yang lebih rendah untuk terjadinya ARF dan CRF secara signifikan. Sedangkan pada kejadian hiperkalemia, resiko yang lebih rendah tidak signifikan secara statistik.
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

(Chien *et al.*, 2025)

Literatur pertama oleh Zheng *et al.* (2019) merupakan sebuah studi kohort prospektif longitudinal multisentris yang dilakukan di Taiwan. Penelitian ini memantau 2.639 pasien dengan penyakit ginjal kronik (PGK) dengan hipertensi selama lebih dari 1 tahun. Kelompok intervensi terdiri dari pasien yang menerima monoterapi ACE-I atau ARB selama minimal 90 hari per periode 6 bulan, sedangkan kelompok kontrol adalah pasien yang tidak mendapatkan terapi ACE-I/ARB. Variabel hasil yang diamati adalah penurunan fungsi ginjal yang didefinisikan sebagai penurunan rata-rata eGFR > 5 mL/min/1,73 m² per tahun atau memulai terapi hemodialisa. Analisis dilakukan dengan model regresi untuk menghitung *odds ratio* (OR) yang disesuaikan terhadap progresi PGK antara pasien yang menggunakan monoterapi ACE-I/ARB dan kontrol. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat pengaruh penggunaan monoterapi ACE-I/ARB dalam memperlambat penurunan fungsi ginjal. Sebanyak 29,70% pasien yang tidak mendapatkan terapi ACE-I/ARB mengalami penurunan fungsi ginjal, sedangkan pasien yang mendapatkan monoterapi ACE-I/ARB hanya 25,09% yang mengalami penurunan fungsi ginjal. Analisis multivariat yang telah disesuaikan untuk faktor perancu menghasilkan *adjusted odds ratio* (aOR) sebesar 0,79 (95 % CI 0.63–0.99), artinya pasien yang mendapatkan monoterapi ACE-I/ARB memiliki resiko 21% lebih rendah untuk mengalami penurunan fungsi ginjal dibandingkan pasien yang tidak mendapatkan terapi ACE-I/ARB ($p = 0.045$). Didapatkan *adjusted odds ratio* kurang dari 1 pada pasien PGK stage 1-3a, tetapi secara statistik tidak signifikan memberikan manfaat renoprotektif ($p > 0,05$). Sedangkan pada pasien PGK stage 3b-5, didapatkan *adjusted odds ratio* 0.73 (95% CI 0.54–0.97; $p = 0.032$) ketika membandingkan kelompok kontrol dan kelompok intervensi yang menunjukkan manfaat renoprotektif yang lebih jelas pada pasien PGK tahap lanjut. Akan tetapi, analisis yang dilakukan untuk membedakan monoterapi ACE-I dan monoterapi ARB pada pasien PGK tidak mencapai signifikansi statistik terhadap perlambatan penurunan fungsi ginjal pada pasien PGK ($p > 0,05$). Oleh

karena itu, efek renoprotektif tersebut terjadi pada monoterapi obat RAASi (ACE-I/ARB), bukan pada salah satu golongan spesifik saja (Zheng *et al.*, 2019).

Literatur kedua oleh Voskamp *et al.* (2017) merupakan sebuah studi kohort retrospektif multisentris yang memantau rekam medis 495 pasien pre-dialisis PGK stadium 4-5 (eGFR < 30 mL/min/1,73 m²) hingga memulai terapi dialisis, *renal replacement therapy* (RRT), atau kematian. Penelitian yang dilakukan di Belanda ini memantau pasien dari Juli 2004-Juni 2011 hingga Oktober 2016. Pasien dikelompokkan berdasarkan terapi RAASi, yaitu tidak mendapatkan terapi RAASi, mendapatkan monoterapi ACE-I, mendapatkan monoterapi ARB, dan mendapatkan kombinasi terapi RAASi (ACE-I + ARB). Variabel hasil yang diamati adalah laju penurunan fungsi ginjal, meliputi inisiasi terapi dialisis, RRT, dan kombinasi RRT-kematian. Hasil penelitian menunjukkan bahwa laju insidensi RRT atau kematian pada monoterapi ACE-I dan kombinasi RAASi secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan pasien yang tidak mendapatkan terapi RAASi. Pasien monoterapi ACE-I dan kombinasi RAASi memiliki resiko 20-30% lebih rendah untuk memulai terapi dialisis atau RRT dibanding pasien yang tidak mendapatkan terapi RAASi. Didapatkan hasil *adjusted hazard ratio* sebesar 0,75 (95% CI 0.65-0.86) pada monoterapi ACE-I dan 0,79 (95% CI 0.67-0.94) pada kombinasi RAASi untuk kombinasi RRT-kematian, artinya 25% dan 21% resiko yang lebih rendah untuk RRT-kematian dibandingkan pasien yang tidak mendapatkan terapi RAASi. Perubahan eGFR pada monoterapi ACE-I sebesar -0,16 (95% CI -1.47 to 1.90 1.16), monoterapi ARB sebesar 0.05 (95% CI -1.26 to 1.35), and kombinasi RAASi sebesar 0.63 (95% CI -0.95 to 2.20) per tahun, angka negatif menunjukkan percepatan penurunan eGFR dan angka positif menunjukkan perlambatan penurunan eGFR. Akan tetapi, perbandingan perubahan eGFR tersebut tidak signifikan secara statistik yang menunjukkan bahwa kombinasi RAASi tidak lebih baik dibandingkan monoterapi ACE-I atau monoterapi ARB. Tidak terdapat perbedaan signifikan pada prevalensi hiperkalemia pada keempat kelompok ($p = 0.76$) (Voskamp *et al.*, 2017).

Literatur ketiga oleh Agrawal *et al.* (2016) merupakan sebuah studi prospektif observasional pre-post yang dilakukan pada 55 pasien PGK dengan hipertensi di India. Pasien PGK pada penelitian ini memiliki proteinuria ≥ 0.15 g/hari atau eGFR ≤ 60 mL/min/1,73 m², serta belum mendapatkan terapi hemodialisa. Pasien diberikan terapi telmisartan 40 mg setiap hari selama 3 bulan dan dipantau tingkat kepatuhan konsumsi obatnya. Parameter yang dievaluasi adalah proteinuria 24 jam, serum kreatinin, rasio protein-kreatinin urin, GFR, dan tekanan darah; serta dilakukan evaluasi juga pada efek samping pengobatan. Data baseline dibandingkan dengan data setelah terapi selama 3 bulan. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa telmisartan dapat secara signifikan menyebabkan penurunan proteinuria 24 jam, penurunan serum kreatinin, penurunan rasio protein-kreatinin urin, peningkatan GFR, dan efek samping hiperkalemia yang rendah. Proteinuria 24 jam mengalami penurunan dari 1710.55 mg menjadi 806.78 mg setelah mendapatkan terapi telmisartan selama 3 bulan ($p < 0.05$). Serum kreatinin mengalami penurunan dari 1.85 ± 0.67 menjadi 1.41 ± 0.55 mg/dl ($p < 0.05$). Rasio protein-kreatinin urin mengalami penurunan dari 1.75 ± 0.9 menjadi 0.80 ± 0.65 dan perbedaan tersebut signifikan secara statistik (0.95 ± 0.25 ; $p < 0.05$). Peningkatan GFR dari 52.13 ± 17.59 menjadi 65.01 ± 17.90 mL/min/1,73 m² juga signifikan secara statistik ($p < 0.05$). Selain itu, hanya 1 pasien yang mengalami hiperkalemia setelah terapi telmisartan selama 3 bulan (Agrawal *et al.*, 2016).

Literatur keempat oleh Li & Wang (2025) merupakan studi retrospektif observasional multisentris yang dilakukan di China antara 1 Maret 2022 hingga 31 Maret 2024. Penelitian ini melibatkan 459 pasien PGK stadium 3-5 dengan hipertensi yang belum mendapatkan terapi hemodialisa. Pasien mendapatkan sacubitril/valsartan (ARNI) sebagai monoterapi atau tambahan terhadap regimen obat antihipertensi sebelumnya (β -blocker, diuretic, CCB, α -blocker, dan *centrally-acting antihypertensives*) yang kurang memadai dalam mengontrol tekanan darah. Pasien yang sebelumnya mendapatkan terapi ACE-I/ARB akan mengganti terapi dengan monoterapi sacubitril/valsartan setelah 36 jam penghentian obat. Dosis

sacubitril/valsartan yang diberikan adalah 25-400 mg/hari selama 8 minggu. Pemeriksaan serum kreatinin, eGFR, dan serum potassium dilakukan sebelum terapi dan setelah terapi selama 8 minggu. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terapi sacubitril/valsartan dapat secara signifikan menurunkan tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, dan tekanan nadi dalam jangka pendek, bahkan pada pasien yang sebelumnya mendapatkan terapi ACE-I/ARB ($p < 0.01$). Akan tetapi, terapi sacubitril/valsartan menyebabkan penurunan fungsi ginjal yang signifikan pada 20,92% pasien ($p < 0.05$). Penurunan fungsi ginjal lebih nyata terjadi pada pasien PGK stadium 5 dibanding pasien PGK stadium 3 ($p < 0.0167$), sedangkan perbedaan penurunan fungsi ginjal antara stadium yang lain tidak signifikan ($p = 0.08$). Nilai awal serum kreatinin menjadi faktor resiko yang potensial untuk memengaruhi hasil penurunan fungsi ginjal tersebut (aOR = 1.002; 95% CI 1.000, 1.003; $p = 0.02$). Sebanyak 15 pasien (3.27%) mengalami hiperkalemia yang sejalan dengan peningkatan progresi PGK ($p = 0.028$). Serum kreatinin ($p = 0.28$), eGFR ($p = 0.91$), dan serum potassium ($p = 0.61$) tidak mengalami perubahan yang signifikan antara sebelum terapi dan setelah terapi sacubitril/valsartan selama 8 minggu. Dengan demikian, sacubitril/valsartan terbukti dapat menurunkan tekanan darah yang bermakna tanpa menyebabkan penurunan fungsi ginjal yang signifikan dalam 8 minggu pertama (Li & Wang, 2025).

Literatur kelima oleh Khan (2017) merupakan studi observasional prospektif yang dilakukan di Malaysia dan melibatkan 312 pasien PGK stadium 3-5 yang belum mendapatkan terapi hemodialisa. Dari 144 (46.1%) pasien pengguna diuretik, sebanyak 69 pasien (48%) menerima terapi furosemide (*loop-diuretic*), 39 pasien (27%) menerima hydrochlorothiazide (*thiazide-diuretic*), dan 36 pasien (25%) mendapatkan kombinasi furosemide-HCTZ. Seluruh pasien dievaluasi secara berkala untuk perubahan tekanan darah sistolik (SBP), *extracellular water* (ECW), penurunan eGFR, dan status progresi menuju RRT selama 1 tahun. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa penurunan tekanan darah sistolik tertinggi dicapai dengan terapi kombinasi furosemide-HCTZ (-19.3 mmHg; $p < 0.001$), diikuti oleh terapi furosemide pada pasien PGK stadium 3-5 (stadium 3: -5.9 mmHg; $p = 0.042$ stadium 4: -9.3 mmHg; $p < 0.01$, stadium 5: -10.6 mmHg; $p < 0.01$), dan penurunan paling rendah terjadi pada terapi HCTZ pada pasien PGK stadium 3 (-2.7 mmHg; $p = 0.04$). Pada ECW, penurunan ECW berkisar dari -1,5 L pada terapi HCTZ ($p = 0,01$) hingga -3,8 L dengan terapi kombinasi furosemide-HCTZ ($p < 0,001$). Akan tetapi, pasien yang mendapatkan terapi diuretik memiliki eGFR yang lebih rendah dibanding pasien yang tidak mendapatkan terapi diuretic ($p < 0.001$). Penurunan eGFR terjadi pada semua kelompok terapi diuretik (furosemide, HCTZ, dan kombinasi furosemide-HCTZ). Penurunan eGFR paling maksimal terjadi pada terapi kombinasi furosemide-HCTZ pada pasien PGK stadium 5 (-3.4 mL/min/1.73 m²; $p = 0.01$), diikuti oleh terapi furosemide pada pasien PGK stadium 3-5 (stadium 3: -2.2 mL/min/1.73 m²; $p = 0.04$, stadium 4: -2.9 mL/min/1.73 m²; $p = 0.02$, stadium 5: -2.6 mL/min/1.73 m²; $p < 0.01$), dan penurunan paling minimal terjadi pada terapi HCTZ pada pasien PGK stadium 3 (-1.6 ml/ min/1.73 m²; $p = 0.04$). Penurunan eGFR tersebut menandakan progresi penyakit ginjal kronik sehingga didapatkan 36 pasien memulai *renal replacement therapy* (RRT) pada periode penelitian ini. Dengan demikian, secara berurutan terapi HCTZ, terapi furosemide, dan terapi kombinasi furosemide-HCTZ memiliki efek penurunan tekanan darah sistolik dan ECW yang semakin tinggi, tetapi memiliki efek penurunan eGFR yang semakin tinggi juga (Khan, 2017).

Literatur keenam oleh Shen *et al.* (2021) merupakan studi pilot *randomized crossover clinical trial* yang dilakukan pada pasien PGK dengan protein urin 24 jam > 1.0 g, eGFR ≥ 30 mL/min/1,73 m², dan memiliki toleransi terhadap dosis maksimal ACE-I/ARB selama minimal 8 minggu sebelum penelitian. Hanya 20 pasien yang memenuhi kriteri inklusi dan eksklusi dari total 873 pasien, dan hanya 12 pasien yang dapat menyelesaikan seluruh rangkaian penelitian ini. Pasien secara random mendapatkan terapi amiloride 5 mg dua kali sehari atau triamterene 50 mg dua kali sehari selama 8 minggu, diikuti periode *washout* selama 4 minggu untuk mengurangi efek sisa pengobatan dengan melanjutkan penggunaan

ACE-I/ARB, kemudian *crossover* ke amiloride atau triamterene selama 8 minggu berikutnya. Hasil penelitian menunjukkan bahwa setiap pasien mengalami penurunan protein 24 jam, mulai dari 3.1% hingga 68.4% dengan rata-rata 39.7%. Amiloride dan triamterene secara signifikan dapat menurunkan urin protein 24 jam, amiloride menurunkan sebesar 38.7% ($p = 0.002$) dan triamterene menurunkan sebesar 32.8% ($p = 0.02$). Tidak ada perbedaan yang signifikan antara penurunan protein urin 24 jam pada terapi amiloride dan triamterene ($p = 0.45$). Keduanya juga menurunkan *urine protein-creatinine ratio* (UPCR) dan *urine albumin-creatinine ratio* (UACR) secara signifikan, amiloride menurunkan UPCR sebesar 31.8% ($p = 0.01$) dan menurunkan UACR sebesar 39.6% ($p = 0.005$), sedangkan triamterene menurunkan UPCR sebesar 29.5% ($p = 0.01$) dan menurunkan UACR sebesar 28.5% ($p = 0.03$). Urin protein 24 jam setelah washout lebih tinggi dibanding sebelum washout di kedua obat (amiloride: *pre-washout* 2.22 ± 0.80 g vs *post-washout* 3.27 ± 0.78 g; triamterene: *pre-washout* 2.00 ± 4.03 g vs *post-washout* 2.98 ± 5.26 g) yang menandakan bahwa fase washout dapat meminimalisasi efek sisa dari terapi sebelumnya. Akan tetapi, amiloride tidak menyebabkan perubahan signifikan pada eGFR ($79,5 \pm 24,3$ menjadi $77,5 \pm 25,6$ mL/menit/ $1,73$ m²; $p = 0.48$), sedangkan triamterene justru menurunkan eGFR secara signifikan sebesar ± 9 mL/menit/ $1,73$ m² ($80,8 \pm 23,2$ menjadi $71,8 \pm 26,5$; $p = 0,007$) meskipun penurunan ini bersifat reversibel setelah penghentian obat. Keduanya juga signifikan menyebabkan peningkatan pada serum potasium sekitar 0,3 mEq/L ($p = 0.03$, $p = 0.03$). Amiloride dapat menyebabkan penurunan signifikan pada tekanan darah sistolik sebesar 12.3 mmHg ($137,4 \pm 21,1$ menjadi $125,2 \pm 19,3$ mmHg; $p = 0.04$) tetapi tidak signifikan menurunkan tekanan darah diastolik ($p = 0.09$), sedangkan triamterene tidak menyebabkan perubahan pada tekanan darah sistolik maupun diastolik ($p = 0.076$, $p = 0.009$) (Shen *et al.*, 2021).

Literatur ketujuh oleh Oka *et al.* (2022) merupakan studi kohort retrospektif observasional pada 3195 pasien PGK rawat jalan di sebuah rumah sakit di Jepang antara Januari 2005 hingga Desember 2018. Kriteria inklusi penelitian ini adalah eGFR 10-60 mL/min/ $1,73$ m² dan belum mendapatkan RRT. Pasien dibagi menjadi 3 kategori, yaitu terapi *mineralocorticoid-receptor antagonist* (MRA) dosis tinggi (injeksi intravena potassium canrenoate atau \geq spironolactone/epplerenone 50 mg/hari), terapi MRA dosis rendah (spironolactone/epplerenone < 50 mg/hari), dan tidak mendapatkan terapi MRA. Terapi MRA, baik dosis tinggi maupun rendah, didapatkan pada 770 pasien (24%). Dilakukan evaluasi mengenai inisiasi terapi RRT (hemodialisa kronis, peritoneal dialysis, or *kidney transplantation*) dan kematian setelah minimal 90 hari. Selama periode penelitian, didapatkan 211 kasus kematian, 478 inisiasi RRT, dan 917 pasien dengan eGFR < 15 mL/min/ $1,73$ m². Terapi MRA secara signifikan memiliki resiko 28% lebih rendah untuk kejadian inisiasi RRT (HR, 0.72 [95% CI, 0.53–0.98]) dan 24% lebih rendah untuk kejadian gabungan inisiasi RRT dan kematian (HR, 0.76 [95% CI, 0.59–0.99]). Terapi MRA juga memiliki resiko yang lebih rendah untuk kejadian gabungan inisiasi RRT dan eGFR < 15 mL/min/ $1,73$ m² (HR, 0.75 [95% CI, 0.57–0.99]). Semakin tinggi dosis MRA maka semakin rendah resiko kejadian inisiasi RRT ($p < 0.01$). Selain itu, terapi MRA juga berhubungan dengan tingginya eGFR ($p < 0.01$) dan secara signifikan menurunkan resiko progresi proteinuria (HR, 0.75 [95% CI, 0.59–0.95]). Akan tetapi, insiden hiperkalemia ($>5,5$ mEq/L) lebih tinggi pada terapi MRA meskipun secara statistik tidak signifikan (HR, 1.14 [95% CI, 0.88–1.48]) (Oka *et al.*, 2022).

Literatur kedelapan oleh Takayama *et al.* (2016) merupakan studi prospektif, *open-label*, *randomized* dan *parallel-comparison* pada 88 pasien PGK dengan hipertensi yang memiliki eGFR < 60 mL/min/ $1,73$ m², *urinary albumin excretion* (UAE) ≥ 30 mg/g Cr, sedang menerima terapi RAASi minimal 3 bulan sebelum penelitian, dan sedang menerima terapi DHP CCB minimal 4 minggu sebelum penelitian. Penelitian ini dilakukan di Jepang dari 1 Januari 2010 hingga 31 Maret 2013. Pasien diberikan terapi obat golongan CCB selama 12 bulan dan dibagi menjadi 2 grup berdasarkan terapi yang diberikan, yaitu pasien yang mendapatkan terapi amlodipine 2.5-10 mg/hari dan pasien yang mendapatkan terapi benidipine 4-16 mg/hari. Evaluasi terhadap *systolic blood pressure* (SBP) didapatkan penurunan SBP

sebesar 3.2 mmHg ($p = 0.178$) pada terapi amlodipine dan 7.2 mmHg ($p = 0.002$) pada terapi benedipine. Pada *diastolic blood pressure* (DBP) didapatkan penurunan sebesar 7.3 mmHg ($p < 0.001$) pada terapi amlodipine dan 6.3 mmHg ($p < 0.001$) pada terapi benedipine, serta tidak ada perbedaan yang signifikan antara 2 terapi tersebut. Akan tetapi, terdapat penurunan fungsi ginjal (peningkatan UAE dan penurunan eGFR) pada kedua terapi tersebut. Peningkatan UAE sebesar 109 mg/g Cr pada terapi amlodipine dan sebesar 33 mg/g Cr pada terapi benedipine, serta tidak terdapat perbedaan yang signifikan di antara 2 terapi tersebut. Penurunan eGFR sebesar 1.4 mL/min/1.73 m² pada terapi amlodipine dan sebesar 2.1 mL/min/1.73 m² pada terapi benedipine, tetapi penurunan eGFR tersebut tidak signifikan secara statistik. Dengan demikian, terapi benedipine dan amlodipine memberikan efek yang signifikan terhadap tekanan darah dengan efek terapi benedipine lebih baik dibandingkan terapi amlodipine, tetapi keduanya memberikan efek renoprotektif yang tidak bermakna (Takayama *et al.*, 2016).

Literatur kesembilan oleh Murakami *et al.* (2015) merupakan sebuah studi kohort retrospektif observasional yang menggunakan data rekam medis pasien yang memulai terapi hemodialisa di 4 rumah sakit di Jepang selama periode 1990 hingga 2015. Penelitian menganalisis sebanyak 301 pasien PGK tahap lanjut yang memiliki data rekam medis selama 24-60 bulan sebelum memulai terapi hemodialisa. Pasien dikelompokkan berdasarkan dekade saat memulai terapi hemodialisa (1990-an, 2000-an, dan 2010-an). Terapi antihipertensi yang diresepkan adalah RAASi, CCB, diuretik, β -blocker, α -blocker, dan α -methyldopa. Variabel hasil yang diamati adalah laju penurunan fungsi ginjal yang dinilai menggunakan *slope of reciprocal serum creatinine* (SRSC) sebagai indikator kecepatan progresi PGK. Analisis multivariat dilakukan untuk mengidentifikasi faktor independen yang berhubungan dengan perlambatan progresi penyakit ginjal. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa SRSC paling rendah pada dekade 2010-an yang menandakan perlambatan penurunan fungsi ginjal yang paling baik terjadi pada dekade tersebut, baik pada pasien diabetes maupun non-diabetes ($p < 0,01$). Pada dekade 2010-an, RAASi merupakan obat antihipertensi yang paling banyak diresepkan 60 bulan sebelum memulai terapi hemodialisa. Meskipun obat antihipertensi lain (CCB, diuretik, dan β -blocker) juga banyak diresepkan pada dekade 2010-an, hanya RAASi yang mengalami peningkatan dari dekade sebelumnya. Hal tersebut menunjukkan bahwa penggunaan RAASi yang lebih luas menyebabkan progresi penurunan fungsi ginjal menuju *end-stage renal failure* (ESRF) atau terapi hemodialisa menjadi lebih lambat ($p < 0,01$). Meskipun terdapat peningkatan pada penggunaan RAASi pada dekade 2010-an, serum potassium tidak berbeda pada 3 dekade penelitian yang kemungkinan disebabkan oleh penggunaan *potassium-binding resin* dan pola diet rendah kalium (Murakami *et al.*, 2015).

Literature kesepuluh oleh Fu *et al.* (2021) merupakan studi kohort observasional yang dilakukan di Swedia pada 1 Januari 2007 hingga 31 Desember 2016. Penelitian ini menganalisis 4803 pasien PGK stadium 3-5 yang baru memulai terapi RAASi atau CCB (setelah minimal 6 bulan sebelumnya tidak menggunakan kedua obat tersebut) dan belum mendapatkan RRT. Obat golongan RAASi yang digunakan adalah enalapril, candesartan, losartan, dan ramipril; sedangkan obat golongan CCB yang digunakan adalah amlodipine dan felodipine. Inisiasi RRT dan rawat inap karena hiperkalemia atau AKI menjadi variabel yang dibandingkan pada kedua kelompok inisiasi terapi obat (RAASi dan CCB). Selama periode penelitian, terdapat 1461 pasien yang memulai RRT, 1974 pasien meninggal dunia, dan 191 pasien rawat inap karena hiperkalemia atau AKI. Resiko RRT konsisten lebih rendah pada terapi RAASi dibanding terapi CCB selama periode penelitian. Resiko absolut 5 tahun untuk RRT sebesar 39% pada terapi CCB dan 34.8% pada terapi RAASi, dengan perbedaan resiko absolut 5 tahun sebesar -4.3% (95% CI [-8.0%] – [-0.6%]). Perbedaan resiko RRT sebesar -3.3% (95% CI [-4.9%] – [-1.6%]) setelah 1 tahun dan -4.4% (95% CI, [-7.4%] – [-1.6%]) setelah 3 tahun. Terapi RAASi memiliki resiko 21% lebih rendah untuk RRT dibandingkan terapi CCB (wHR 0.79; 95% CI 0.69-0.89). Analisis pada variabel kematian menunjukkan bahwa resiko kematian pada kedua terapi tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan. Resiko absolut 5 tahun untuk kematian sebesar 49.5% pada terapi CCB dan 48.3% pada terapi RAASi,

dengan perbedaan resiko absolut 5 tahun sebesar -1.2% (95% CI $[-4.1\%] - 1.7\%$). Terapi RAASI memiliki resiko 3% lebih rendah untuk kematian dibandingkan terapi CCB (wHR 0.97; 95% CI 0.88-1.07). Pada pasien dengan terapi RAASI, terdapat 18 (0.7%) pasien rawat inap karena hiperkalemia dan 83 (3.4%) pasien rawat inap karena AKI. Pada pasien dengan terapi CCB, terdapat 18 (0.8%) pasien rawat inap karena hiperkalemia dan 72 (3.1%) pasien rawat inap karena AKI (Fu *et al.*, 2021).

Literatur kesebelas oleh Chien *et al.* (2025) merupakan studi kohort retrospektif pada 2623 pasien PGK stadium 3b-5 dengan hipertensi dan proteinuria (protein urin > 1000 mg/hari atau rasio protein/kreatinin urin > 1000 mg/g) yang mendapatkan terapi kombinasi ACE-I/ARB dan spironolakton dosis rendah (25 mg/hari). Pasien dengan *medication possession ratio* (MPR) $\geq 80\%$ menunjukkan resiko 29% lebih rendah untuk terjadinya *major adverse cardiovascular event* (MACE) dibandingkan dengan MPR $< 80\%$ (aHR 0.71; 95% CI 0.57-0.89). Selain itu, kelompok tersebut juga memiliki resiko yang lebih rendah untuk terjadinya ARF (aHR 0.87; 95% CI 0.75-1.02), CRF (aHR 0.84; 95% CI 0.71-1.00), dan hiperkalemia (aHR 0.86; 95% CI 0.69-1.07), meskipun tidak signifikan secara statistik. Pasien dengan MPR $\geq 40\%$ menunjukkan resiko 22% lebih rendah untuk terjadinya MACE dibandingkan dengan MPR $< 40\%$ (aHR 0.78; 95% CI 0.62-0.99). Selain itu, kelompok tersebut juga memiliki resiko yang lebih rendah untuk terjadinya ARF (aHR 0.83; 95% CI 0.71-0.97) dan CRF (aHR 0.80; 95% CI 0.67-0.95) secara signifikan. Sedangkan pada kejadian hiperkalemia, resiko yang lebih rendah tidak signifikan secara statistik (aHR 1.06; 95% CI 0.83-1.34) (Chien *et al.*, 2025).

Literatur-literatur di atas menunjukkan bahwa pilihan golongan obat antihipertensi tidak hanya penting untuk pengendalian tekanan darah, tetapi juga dapat memengaruhi progresivitas penurunan fungsi ginjal pada pasien PGK. Berdasarkan 2018 ESC/ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension, obat utama hipertensi meliputi ACE-I, ARB, CCB, diuretik, dan β -blocker (BB) dengan efektivitas yang relatif setara dalam menurunkan tekanan darah, tetapi berbeda dalam manfaat klinis spesifik dan profil efek samping. ACE-I dan ARB merupakan terapi lini pertama yang paling direkomendasikan karena selain efektif menurunkan tekanan darah, keduanya memberikan proteksi kardiovaskular dan ginjal, terutama pada pasien dengan diabetes melitus atau PGK; ARB umumnya lebih ditoleransi dibanding ACE-I karena tidak menimbulkan efek samping batuk. CCB, khususnya dihidropiridin, sangat efektif menurunkan tekanan darah sistolik dan memberikan efek maksimal pada pasien usia lanjut, tetapi tidak memberikan efek nefroprotektif langsung. Diuretik thiazide efektif sebagai monoterapi atau kombinasi, terutama pada hipertensi sensitif volume, tetapi kurang menguntungkan pada gangguan metabolik. β -blocker efektif pada kondisi komorbid seperti penyakit jantung koroner atau gagal jantung, tetapi kurang optimal sebagai terapi awal hipertensi tanpa indikasi khusus. MRA (misalnya spironolakton) terbukti paling efektif pada hipertensi resisten, tetapi memiliki resiko tinggi untuk terjadinya hiperkalemia. ARNI bukan terapi rutin hipertensi, tetapi menunjukkan penurunan tekanan darah yang lebih besar dibanding ARB tunggal dan terutama digunakan pada pasien gagal jantung. Secara keseluruhan, efektivitas terbaik dicapai melalui kombinasi ACE-I/ARB dengan CCB atau diuretik, disesuaikan dengan profil klinis pasien (ESC/ESH Guideline, 2018).

Berdasarkan KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease, efek antihipertensi terhadap ginjal berbeda antar golongan obat. ACE-I dan ARB merupakan terapi utama dengan efek nefroprotektif paling kuat karena dapat menurunkan tekanan intraglomerulus, memperlambat progresivitas PGK, meningkatkan eGFR, menurunkan serum kreatinin, dan secara konsisten menurunkan albuminuria/proteinuria, meskipun sering disertai penurunan eGFR awal dan resiko hiperkalemia. ACE-I/ARB memiliki efek yang lebih baik pada pasien PGK stadium 3b-5 dibandingkan pasien PGK stadium 1-3a. Penelitian menunjukkan bahwa monoterapi ACE-I, monoterapi ARB, dan terapi kombinasi ACE-I dengan ARB memiliki efektivitas yang sama sehingga pemberian kombinasi ACE-I dan ARB tidak direkomendasikan karena adanya peningkatan resiko

terjadinya efek samping. Calcium channel blocker (CCB) efektif menurunkan tekanan darah, dengan CCB non-dihidropiridin memiliki efek tambahan dalam menurunkan proteinuria dibanding dihidropiridin. Akan tetapi, CCB bersifat netral atau negatif terhadap proteksi ginjal. CCB dapat menyebabkan sedikit penurunan pada eGFR. Selain itu, CCB juga dapat menyebabkan peningkatan pada eksresi albumin urin. Dibandingkan dengan ACE-I/ARB, CCB memiliki resiko inisiasi RRT yang lebih tinggi (Fu et al., 2021; KDIGO, 2021; Takayama et al., 2016; Voskamp et al., 2017; Zheng et al., 2019). Diuretik berperan utama dalam kontrol volume dan tekanan darah. Diuretik thiazide direkomendasikan pada PGK stadium 1-3, sedangkan *loop-diuretic* direkomendasikan pada PGK stadium 4-5. Loop-diuretic bermanfaat pada penurunan eGFR tanpa efek nefroprotektif langsung. Secara berurutan monoterapi HCTZ, monoterapi furosemide, dan terapi kombinasi furosemide-HCTZ memiliki efek kontrol tekanan darah dan cairan tubuh yang semakin baik, tetapi efek penurunan eGFR juga semakin tinggi. Mineralocorticoid receptor antagonist (MRA) dapat meningkatkan eGFR dan menurunkan resiko proteinuria, baik pada monoterapi maupun dikombinasikan dengan ACE-I/ARB. Akan tetapi, penggunaan MRA dibatasi oleh risiko hiperkalemia. β -blocker menurunkan tekanan darah melalui efek hemodinamik dan simpatis, namun tidak memberikan manfaat spesifik terhadap progresi PGK. Angiotensin receptor–neprilysin inhibitor (ARNI) belum direkomendasikan sebagai terapi standar hipertensi pada PGK karena bukti proteksi ginjal jangka panjang masih terbatas dibanding RAASi. Akan tetapi, ARNI terbukti tidak menyebabkan peningkatan serum kreatinin, penurunan eGFR, dan peningkatan serum potassium yang signifikan dalam terapi jangka pendek (KDIGO, 2021; Khan, 2017; Li & Wang, 2025; Oka et al. 2022).

SIMPULAN

Pengendalian tekanan darah sangat penting pada pasien PGK. Tekanan darah yang mencapai target ($< 140/90$ mmHg) dapat memperlambat progresi penurunan fungsi ginjal dan memberikan hasil klinis yang lebih baik. Pilihan obat antihipertensi pada pasien PGK tidak hanya berfokus pada pengendalian tekanan darah, tetapi juga memperhatikan pengaruh obat terhadap progresivitas penurunan fungsi ginjal. ACE-I dan ARB menunjukkan efektivitas yang paling baik pada fungsi ginjal karena efektif menurunkan tekanan darah dan memberikan proteksi yang baik terhadap ginjal. Akan tetapi, penggunaan ACE-I/ARB sering menyebabkan hiperkalemia yang mengharuskan pemberhentian terapi. CCB dapat digunakan sebagai *second-line therapy* pada pasien yang mengalami hiperkalemia.

DAFTAR PUSTAKA

- Agrawal, A., Kamila, S., Reddy, S., Lilly, J., & Mariyala, M. S. S. (2016). Effect of telmisartan on kidney function in patients with chronic kidney disease : an observational study. *Journal of Drug Assessment*, 0(0), 000. <https://doi.org/10.1080/21556660.2016.1252380>
- Chien, L., Hsiao, P., Chiu, C., Chen, W., & Cheng, C. (2025). Low-dose Spironolactone Combined with ACEIs / ARBs May Reduce Cardiovascular Events in Patients with CKD Stages 3b-5 : A Nationwide Population-Based Cohort Study in Taiwan. 22. <https://doi.org/10.7150/ijms.103390>
- Control, C., Oshima, A., Imamura, T., Narang, N., & Kinugawa, K. (2021). Renoprotective Effect of the Mineralocorticoid Receptor Antagonist Esaxerenone. 3(June), 333–337. <https://doi.org/10.1253/circrep.CR-21-0024>
- Esh, H., Agabiti, E., France, M. A., Uk, A. D., Germany, F. M., Kerins, M., Germany, R. K., France, S. L., Uk, G. Y. H. L., Uk, R. M., Poland, K. N., Germany, R. E. S., Tsioufis, C., France, V. A., & France, I. D. (2018). 2018 ESC / ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of. <https://doi.org/10.1097/HJH>.
- Fu, E. L., Clase, C. M., Evans, M., Lindholm, B., Rotmans, J. I., & Dekker, F. W. (2021). Comparative

- Effectiveness of Renin-Angiotensin System Inhibitors and Calcium Channel Blockers in Individuals With Advanced CKD: A Nationwide Observational Cohort Study. *American Journal of Kidney Diseases*, 77(5), 719-729.e1. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.10.006>
- Gao, Q., Tan, N. C., Lee, M. L., Hsu, W., & Choo, J. (2023). Comparative effectiveness of first - line antihypertensive drug classes on the maintenance of estimated glomerular filtration rate (eGFR) in real world primary care. *Scientific Reports*, 0123456789, 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-48427-4>
- Jager, K. J., Kovesdy, C., Langham, R., Rosenberg, M., Jha, V., & Zoccali, C. (2019). A single number for advocacy and communication—worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Kidney International*, 96(5), 1048–1050. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.07.012>
- Jo, W., Koh, E. S., & Chung, S. (2023). Therapeutic roles of thiazides and loop diuretics in blood pressure control and renal protection against chronic kidney disease. 1–15.
- KDIGO. (2021). KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney International*, 99(3), S1–S87. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.11.003>
- KDIGO. (2024). KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. In *Kidney International Supplements* (Vol. 14, Issue 1, pp. S117–S314).
- Khan, Y. H. (2017). Outcomes of diuretic use in pre-dialysis CKD patients with moderate renal deterioration attending tertiary care referral. *Clinical and Experimental Nephrology*, 0(0), 0. <https://doi.org/10.1007/s10157-017-1397-6>
- Kovesdy, C. P. (2022). Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. In *Kidney International Supplements* (Vol. 12, Issue 1, pp. 7–11). <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2021.11.003>
- Li, X., & Wang, B. (2025). Sacubitril / Valsartan for Blood Pressure Lowering in Non-Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease Stage 3 – 5 Patients With Hypertension : A Multicenter Clinical Study. 1–10. <https://doi.org/10.1111/jch.14969>
- Moore, K. H., & Clemmer, J. S. (2025). Questioning the renoprotective role of L-type calcium channel blockers in chronic kidney disease using physiological modeling. September 2021. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00233.2021>
- Murakami, T., Iwamoto, T., Yasuda, G., & Taniguchi, M. (2015). Role of renin – angiotensin system inhibitors in retardation of progression of end-stage renal failure : a retrospective study. *Clinical and Experimental Nephrology*. <https://doi.org/10.1007/s10157-015-1191-2>
- Murakoshi, M. (2025). Effects of Sacubitril / Valsartan on Blood Pressure and Proteinuria in Hypertensive Patients With Chronic Kidney Disease. <https://doi.org/10.1111/jch.70089>
- Nefrología, S., General, H., & Gregorio, U. (2020). The effect of renin- -aldosterone system blockers on the progression of chronic kidney disease in hypertensive elderly patients without proteinuria : PROERCAN study . Rationale and design. *Hipertensión y Riesgo Vascular*, 37(3), 101–107. <https://doi.org/10.1016/j.hipert.2020.02.005>
- Oktaviono, Y. H., & Kusumawardhani, N. (2020). Hyperkalemia Associated with Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blockers in Chronic Kidney Disease. In *Acta Medica Indonesiana* (Vol. 52, Issue 1, pp. 74–79).
- Shen, W., Alshehri, M., Desale, S., & Wilcox, C. (2021). The Effect of Amiloride on Proteinuria in Patients with Proteinuric Kidney Disease. 368–377. <https://doi.org/10.1159/000515809>

- SKI. (2023). Hasil Utama Survei Kesehatan Indonesia (SKI) 2023. In Badan Kebijakan Pembangunan Kesehatan, Kementerian Kesehatan RI. <https://www.kemkes.go.id/resources/download/info-terkini/hasil-ski-2023.pdf>
- T. Oka, Y. Sakaguchi, K. Hattori, Y. Asahina, S. Kajimoto, Y. Doi, JY. Kaimori, Y. I. (2022). Mineralocorticoid Receptor Antagonist Use and Hard Renal Outcomes in Real-World Patients. *March*, 679–689. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18360>
- Takayama, T., Yoda, S., Yajima, Y., Kasamaki, Y., Kunimoto, S., Kanai, T., & Hirayama, A. (2016). Improvements in Augmentation Index and Urinary Albumin Excretion With Benidipine in Hypertensive Patients With Chronic Kidney Disease.
- Trial, B., Bakris, G., Yang, Y. F., & Pitt, B. (2020). Mineralocorticoid Receptor Antagonists for Hypertension Management in Advanced Chronic Kidney Disease. 144–149. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15199>
- Vaidya, S. R., & Aeddula, N. R. (2025). Chronic Kidney Disease. In StatPearls [Internet].
- Voskamp, P. W. M., Dekker, F. W., Diepen, M. Van, Hoogeveen, E. K., & Group, P.-S. (2017). Effect of dual compared to no or single Renin-Angiotensin System blockade on risk of renal replacement therapy or death in pre-dialysis patients: PREPARE-2 study. *Journal of the American Society of Hypertension*. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2017.07.006>
- Zheng, C., Wang, J., Chen, T., Wu, Y., & Wu, Y. (2019). Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blocker monotherapy retard deterioration of renal function in Taiwanese chronic kidney disease population. December 2018, 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-38991-z>