

Perbandingan Kejadian Anemia Pada Pasien Penyakit Ginjal Kronis dengan Hipertensi Terkontrol dan Tidak Terkontrol

Elisabeth Yuaninda Usmani*, Ratih Tri Kusuma Dewi, Evi Nurhayatun

Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret

Korespondensi : elisabethyu@student.uns.ac.id

ABSTRAK

Pendahuluan: Penyakit Ginjal Kronis (PGK) merupakan sesuatu penyakit yang ditandai dengan terdapatnya kelainan struktural ataupun fungsional pada ginjal yang berlangsung paling sedikit 3 bulan. Terdapat beberapa penyakit atau kondisi klinis yang menjadi etiologi PGK, salah satunya adalah hipertensi. Disfungsi endotel yang menjadi salah satu pemicu dari bermacam penyakit vaskular kronis termasuk hipertensi, menginisiasi produksi dari sebagian sitokin pro-inflamasi yang bisa menimbulkan penekanan eritropoiesis. Sitokin pro-inflamasi pula ikut serta dalam resistensi eritropoietin yang menimbulkan anemia. Anemia pada PGK berhubungan dengan penurunan kualitas hidup, kenaikan penyakit kardiovaskular, kenaikan rawat inap, kendala kognitif, serta kematian. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan kejadian anemia pada pasien PGK dengan hipertensi yang terkontrol dan tidak terkontrol.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan pendekatan studi potong lintang (*cross sectional*). Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Moewardi pada bulan Juli-November 2021 dengan jumlah sampel 110 pasien PGK yang sudah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pengambilan data dilakukan dengan menggunakan rekam medis pasien, kemudian data dianalisis secara statistik dengan Uji Chi-Square.

Hasil: Terdapat hubungan yang signifikan ($p < 0,001$) antara kejadian anemia dengan status hipertensi pada pasien PGK dan perbandingan kejadian anemia pada pasien PGK dengan hipertensi tidak terkontrol dibandingkan hipertensi yang terkontrol adalah 54:10.

Simpulan: Kejadian anemia pada pasien PGK dengan hipertensi yang tidak terkontrol lebih tinggi dibandingkan dengan hipertensi yang terkontrol.

Kata Kunci: Penyakit Ginjal Kronis; Hipertensi; Anemia.

ABSTRACT

Introduction: Chronic kidney disease (CKD) is a disease characterized by the presence of structural or functional abnormalities in the kidneys that last for at least 3 months. There are several diseases or clinical conditions that are the etiology of CKD, one of which is hypertension. Endothelial dysfunction which is one of the triggers of various chronic vascular diseases including hypertension, initiates the production of several pro-inflammatory cytokines that can cause suppression of erythropoiesis. Pro-inflammatory cytokines also participate in erythropoietin resistance which causes anemia. Anemia in CKD is associated with a decrease in quality of life, an increase in cardiovascular disease, an increase in hospitalizations, cognitive impairment, and death. This study aims to compare the incidence of anemia in CKD patients with controlled and uncontrolled hypertension.

Method: This research is an analytic observational study with a cross sectional study approach. This research was conducted at the Regional General Hospital Dr. Moewardi in July-November 2021 with a total sample of 110 CKD patients who already met the inclusion and exclusion criteria. Data were collected using the patient's medical record, then the data were statistically analyzed with the Chi-Square Test.

Result: There is a significant relationship ($p < 0.001$) between the incidence of anemia and hypertension status in CKD patients and the ratio of the incidence of anemia in CKD patients with uncontrolled hypertension to controlled hypertension was 54:10.

Conclusion: The incidence of anemia in CKD patients with uncontrolled hypertension is higher than in controlled hypertension.

Keywords: *Chronic Kidney Disease; Hypertension; Anemia.*

PENDAHULUAN

Penyakit Ginjal Kronis (PGK) merupakan sesuatu penyakit yang ditandai dengan terdapatnya kelainan struktural ataupun fungsional pada ginjal yang berlangsung paling sedikit 3 bulan. Hal ini dapat dilihat melalui kenaikan sekresi albumin dalam urin secara persisten (≥ 30 mg/gr [3 mg/mmol] kreatinin) dan penurunan fungsi ginjal bisa dilihat dari laju filtrasi glomerulus (LFG). Ginjal mengalami penurunan fungsi secara persisten sampai LFG < 60 mL/menit/1,73 m² (KDIGO, 2020).

Hipertensi berperan dalam progresivitas PGK serta tercantum ke dalam salah satu faktor risiko yang bisa dimodifikasi. Hipertensi didefinisikan sebagai suatu kondisi di mana tekanan darah sistolik seorang ≥ 140 mmHg dan/atau tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg (Unger et al., 2020). Mekanisme terjadinya hipertensi pada penderita PGK antara lain, terjadinya kelebihan volume, aktivitas saraf simpatis yang berlebihan, retensi sodium, disfungsi endotel, serta pergantian sistem hormonal yang mengendalikan tekanan darah yang dikenal sebagai *Renin Angiotensin Aldosterone System (RAAS)* (Ku et al., 2015).

Disfungsi endotel yang jadi salah satu pemicu dari bermacam penyakit vaskular kronis, tercantum hipertensi, menginisiasi produksi dari sebagian sitokin pro-inflamasi yang bisa menimbulkan penekanan eritropoiesis. Sitokin pro-inflamasi pula ikut serta dalam resistensi eritropoietin yang menimbulkan anemia (Kuhn et al., 2017). WHO pula menyebutkan bahwa anemia merupakan sesuatu keadaan dimana jumlah eritrosit ataupun konsentrasi Hb di dalamnya lebih rendah dari umumnya. Anemia pada PGK berhubungan dengan penurunan kualitas hidup, kenaikan penyakit kardiovaskular, kenaikan rawat inap, kendala kognitif, serta kematian (Ryu et al., 2017).

Didasarkan dari adanya kaitan hipertensi dengan anemia serta akibat dari anemia pada PGK yang bisa mengakibatkan penurunan kualitas hidup penderita, peneliti tertarik untuk mempelajari apakah hipertensi yang tidak terkontrol mempunyai pengaruh yang signifikan dalam meningkatkan progresivitas dari anemia pada penderita PGK. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan kejadian anemia pada pasien PGK dengan hipertensi yang terkontrol dan tidak terkontrol.

METODE

Jenis penelitian yang digunakan adalah observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Penelitian dilakukan di Instalasi Rekam Medis Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Dr. Moewardi Surakarta. Subjek dalam penelitian ini adalah pasien PGK usia ≥ 18 tahun yang telah menjalani hemodialisis dalam waktu < 5 tahun tanpa riwayat infeksi atau gastroenteritis akut. Teknik sampling yang digunakan adalah sampling purposif. Besar sampel yang digunakan dalam penelitian ini dihitung menggunakan rumus besar sampel penelitian analitis kategorik tidak berpasangan hingga didapatkan hasil 55 sampel pasien PGK dengan hipertensi terkontrol dan 55 sampel pasien PGK dengan hipertensi tidak terkontrol. Variabel PGK didasarkan pada diagnosis dokter, variabel hipertensi tidak terkontrol didefinisikan sebagai keadaan pasien yang ditandai dengan tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg setelah mendapat terapi antihipertensi, dan variabel anemia didefinisikan sebagai keadaan pasien yang ditandai dengan kadar Hb ≤ 10 gr/dL. Peneliti telah mendapatkan *ethical*

clearance untuk penelitian ini di RSUD Dr. Moewardi Surakarta dengan nomor 756/VIII/HREC/2021 pada tanggal 5 Agustus 2021.

HASIL

Tabel 1. Distribusi Frekuensi

	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	49	44,5
Perempuan	61	55,5
Hipertensi		
Terkontrol	55	50
Tidak Terkontrol	55	50
Anemia		
Positif	64	58,2
Negatif	46	41,8

Dari tabel 1 dapat dilihat bahwa responden yang berjenis kelamin perempuan lebih banyak yaitu sejumlah 61 orang dengan persentase 55,5%. Sementara itu, 49 orang lainnya berjenis kelamin laki-laki dengan persentase 44,5%.

Sesuai dengan penghitungan sampel yang telah dilakukan sebelumnya, peneliti mengambil sampel responden dengan dua kelompok yang berjumlah sama yaitu 55 orang dengan hipertensi terkontrol dan 55 orang dengan hipertensi tidak terkontrol untuk dapat membandingkan kejadian anemia pada kedua kelompok tersebut.

Jumlah pasien PGK dengan anemia sebanyak 64 orang dengan persentase 58,2% lebih banyak dibandingkan dengan jumlah pasien PGK tanpa anemia sebanyak 46 orang dengan persentase 41,8%.

Tabel 2. Uji Normalitas dengan Kolmogorov-Smirnov

	Usia (tahun)	Hemodialisis (bulan)
Mean	48,60	19,13
Standar Deviasi	9,978	12,161
Median	51,50	19
Minimum	19	2
Maksimum	60	55
<i>P value</i>	0,000	0,000

Data yang termasuk ke dalam jenis data numerik dilakukan uji normalitas menggunakan Kolmogorov-Smirnov terlebih dahulu untuk mengetahui apakah data berasal dari populasi yang terdistribusi normal.

Pada tabel 2 terlihat bahwa *P value* dari data usia responden adalah 0,000 yang artinya tidak terdistribusi normal karena $p > \alpha$ ($\alpha = 0,05$). Maka dari itu digunakan median sebagai ukuran pemusatan dan minimum-maksimum sebagai ukuran penyebaran. Rerata usia responden adalah 51,50 (19-60) tahun.

P value pada lama hemodialisis juga $< 0,05$ sehingga digunakan median sebagai ukuran pemusatan dan minimum-maksimum sebagai ukuran penyebaran. Rerata lama hemodialisis responden adalah 19 (2-55) bulan.

Tabel 3 menyatakan bahwa dari 55 pasien PGK yang memiliki hipertensi terkontrol terdapat 45 orang (81,8%) yang tidak mengalami anemia dan 10 orang (18,2%) yang mengalami anemia. Dari 55 pasien PGK yang memiliki hipertensi tidak terkontrol terdapat 1 orang (1,8%) yang tidak mengalami anemia dan 54 orang (98,2%) yang mengalami anemia. Hal ini menunjukkan bahwa anemia lebih sering terjadi pada pasien PGK dengan hipertensi yang tidak terkontrol.

Tabel 3. Hasil Uji Statistik dengan Chi-Square

		Status Anemia				Total	
		Tidak Anemia		Anemia			
		n	%	n	%	n	%
Status	Hipertensi Terkontrol	45	81,8	10	18,2	55	100
Hipertensi	Hipertensi Tidak Terkontrol	1	1,8	54	98,2	55	100
Total		46	41,8	64	58,2	110	100

Dari hasil uji Chi-Square diperoleh nilai P value < 0,001 sehingga menunjukkan hasil yang signifikan karena $p < \alpha$ dengan taraf signifikansi $\alpha = 0,05$. Hal ini menyatakan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara status hipertensi terkontrol dan tidak terkontrol pada pasien PGK dengan kejadian anemia.

Dari hasil analisis perbandingan kejadian anemia pada pasien PGK dengan hipertensi terkontrol dan tidak terkontrol serta uji Chi-Square yang menunjukkan hasil signifikan, maka dapat diketahui bahwa hipotesis kerja yang menyatakan kejadian anemia pada pasien PGK dengan hipertensi yang tidak terkontrol lebih tinggi dibandingkan dengan hipertensi yang terkontrol diterima dan sebaliknya hipotesis nol ditolak.

Selanjutnya untuk mengetahui keeratan hubungan antara kedua variabel yang berbentuk nominal dapat dilihat dari Koefisien Kontingensi. Dari hasil analisis spss didapatkan nilai C = 0,630 yang artinya semakin mendekati nilai 1. Hal ini menunjukkan bahwa hubungan antara status hipertensi terkontrol dan tidak terkontrol pada pasien PGK dengan kejadian anemia tergolong kuat.

PEMBAHASAN

Karakteristik Umum Responden

Dari total 110 responden, didapatkan bahwa 61 responden (55,5%) adalah perempuan dan sisanya adalah laki-laki. Hal ini menunjukkan bahwa prevalensi perempuan yang mengalami PGK lebih besar dibandingkan dengan laki-laki. Dalam sebuah analisis studi berbasis populasi menunjukkan variasi luas dalam prevalensi PGK antar negara. Perbedaan yang terjadi mungkin disebabkan antara lain oleh heterogenitas dalam periode pengumpulan data, variabilitas dalam penggunaan persamaan untuk memperkirakan Laju Filtrasi Glomerulus (LFG), masalah dengan kalibrasi uji kreatinin, determinan non-LFG, dan bias dalam populasi seleksi. Meski begitu, di sebagian besar wilayah geografis menunjukkan bahwa prevalensi PGK lebih tinggi di antara perempuan daripada laki-laki (Carrero, Hecking, Chesnaye and Jager, 2018).

Di sisi lain, terdapat beberapa penelitian di negara-negara tertentu yang menunjukkan bahwa prevalensi PGK lebih tinggi pada laki-laki dibandingkan perempuan. Salah satunya adalah pada sebuah studi yang menyebutkan bahwa berdasarkan *The Japanese Society for Dialysis Therapy Kidney Data Registry* pada tahun 2015 dari semua strata usia pasien dialisis umum di seluruh negeri di Jepang terdapat lebih banyak pria yang menjalani dialisis daripada wanita sampai kelompok usia lanjut. Disebutkan juga bahwa di India ditemukan 61% partisipan yang menderita PGK dengan usia lebih dari 18 tahun dari 12 kota yang terlibat dalam survey adalah laki-laki. Dalam penelitian ini disimpulkan bahwa deteksi PGK dan dialisis yang adekuat berhubungan erat dengan preferensi jenis kelamin dalam masyarakat yang tidak memiliki akses ke program perawatan kesehatan universal (Carrero et al., 2017).

Rerata usia responden adalah 51,50 (19-60) tahun. Berdasarkan data dari *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) tahun 2021, PGK lebih sering terjadi pada populasi usia 65 tahun ke atas (38%) daripada populasi usia 45-64 tahun (12%) atau 18-44 tahun (6%). Usia merupakan salah satu faktor risiko terjadinya PGK. Seiring bertambahnya usia, ginjal akan mengalami proses penuaan

secara alami sehingga prevalensi kejadian PGK juga semakin meningkat. Setelah usia 40 tahun, filtrasi ginjal mulai turun sekitar 1% per tahun. Maka dari itu, peneliti menentukan rentang usia 18-60 tahun.

Rerata lama hemodialisis responden adalah 19 (2-55) bulan. Menurut beberapa jurnal yang telah dianalisis oleh peneliti, tingkat kelangsungan hidup atau *survival rate* pasien PGK yang menjalani hemodialisis pada usia lebih dari 60 tahun menurun hingga kurang dari 50%. Pada penelitian yang dilakukan oleh Bian, Gu, Chen, dan Zhu pada tahun 2019 menyebutkan bahwa *survival rate* pasien PGK yang menjalani *emergency hemodialysis* adalah 47,4% dan *scheduled hemodialysis* 55,1%. Kemudian pada penelitian yang dilakukan oleh Ferreira et al. pada tahun 2020 menyebutkan angka *survival rate* 49,1% pada pasien PGK yang menjalani hemodialisis secara umum. Selain itu, disebutkan pula bahwa median waktu bertahan hidup adalah 4,92 tahun yang berarti 50% dari total 422 responden telah bertahan hidup setidaknya selama 4,92 tahun. Maka dari itu, dalam penelitian ini digunakan batas waktu lama hemodialisis yang dimasukkan ke dalam kriteria inklusi adalah kurang dari 5 tahun (Bian, Gu, Chen and Zhu, 2019; Ferreira et al., 2020).

Kejadian Anemia Pada Pasien PGK dengan Hipertensi Terkontrol dan Tidak Terkontrol

Didapatkan bahwa 64 responden (58,2%) mengalami anemia dengan 54 di antaranya adalah pasien PGK dengan hipertensi tidak terkontrol dan 10 pasien PGK dengan hipertensi terkontrol yang semuanya telah mendapatkan terapi antihipertensi. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Ryu et al. pada tahun 2017, di mana prevalensi anemia meningkat seiring dengan semakin buruknya fungsi ginjal dan nefropati hipertensi merupakan penyebab tertinggi kedua setelah nefropati diabetik. Tekanan darah akan meningkat seiring dengan penurunan fungsi ginjal dan peningkatan tekanan darah yang berkelanjutan akan mempercepat perkembangan penyakit ginjal. Disfungsi endotel adalah salah satu gejala dalam banyak kondisi vaskular kronis, termasuk hipertensi. Hal ini meningkatkan produksi sitokin pro-inflamasi yang dapat menyebabkan penekanan eritropoiesis. Sitokin pro-inflamasi juga terlibat dalam resistensi eritropoietin yang menyebabkan anemia. Angiotensin II merupakan faktor yang mengatur proses inflamasi lewat cedera mekanis yang disebabkan oleh peningkatan tekanan darah dan menstimulasi beberapa mediator inflamasi seperti integrin, selectin, *cellular-adhesion molecule*, dan sitokin. Angiotensin II mampu mengubah ekspresi gen IL-6 dan MCP-1 di sel ginjal sehingga akan terjadi peningkatan IL-6 dan TNF- α di dalam sirkulasi (Heidenreich, 2017). IL-6 bekerja di dalam hepatosit untuk menghasilkan hepcidin. Hepcidin adalah hormon peptida yang berperan mengatur transpor transmembran Fe, absorpsi Fe dalam usus, perpindahan Fe, dan daur ulang Fe oleh makrofag. Kenaikan kadar hepcidin mampu mengakibatkan makrofag, hepatosit, dan enterosit menahan Fe yang seharusnya dikeluarkan ke plasma. Pada akhirnya ini dapat mengakibatkan hipoferemia yang kemudian mengganggu proses eritropoiesis dan menimbulkan anemia (Villar-Fincheira et al., 2021).

Tujuan utama terapi hemodialisis adalah kontrol volume ekstraseluler. Penghapusan natrium dan cairan yang tidak adekuat mengakibatkan kelebihan cairan, meningkatkan tekanan darah, dan bahkan mortalitas pasien. Untuk mendapatkan kontrol tekanan darah yang baik pada pasien dialisis, sebelumnya harus ditentukan terlebih dahulu berat kering dan menyesuaikan konsentrasi natrium yang memadai dalam dialisat sehingga mencapai keseimbangan natrium intradialitik nol (Raikou and Kyriaki, 2018). Dalam studi lain disebutkan bahwa terdapat 3 faktor yang secara signifikan berhubungan dengan adekuasi dialisis, yaitu jenis kelamin, luas permukaan *hemodialyzer*, dan hemoglobin pasien. Pria cenderung memiliki adekuasi yang rendah. Hal ini disebabkan oleh volume distribusi urea yang memiliki nilai lebih tinggi pada pria karena pada umumnya pria lebih tinggi dari wanita. Mungkin juga karena massa otot dan aktivitas tubuh yang lebih sedikit, serta kepatuhan diet yang lebih baik pada wanita. Pasien yang menggunakan hemodialisis dengan luas permukaan kurang dari 1,4 m² menerima dosis hemodialisis lebih sedikit dibandingkan pasien yang menggunakan

permukaan yang lebih luas. Ditemukan juga bahwa pasien dengan hemoglobin kurang dari 10 g/dl memiliki kecenderungan adekuasi hemodialisis yang lebih rendah (Somji, Ruggajo and Moledina, 2020).

Hasil uji analisis Chi-Square diperoleh hasil $p < 0,001$ yang menunjukkan bahwa terdapat hubungan bermakna antara kejadian anemia dengan status hipertensi pada pasien PGK. Maka dari itu, dapat dikatakan bahwa H_0 ditolak dan H_1 diterima. Seperti yang telah dijelaskan di atas, disfungsi endotel yang menyertai hipertensi awal mula penyebab timbulnya anemia pada pasien PGK dengan peningkatan produksi sitokin pro-inflamasi. Hal ini diperburuk dengan peran dari angiotensin II yang juga menstimulasi berbagai mediator inflamasi termasuk IL-6¹¹. IL-6 akan bekerja menghasilkan hepcidin yang pada akhirnya dapat mengakibatkan hipoferemia yang kemudian mengganggu proses eritropoiesis dan menimbulkan anemia (Villar-Fincheira et al., 2021).

Pada hasil penelitian ini juga dilakukan perhitungan menggunakan uji Koefisien Kontingensi dengan didapatkan hasil yang signifikan yaitu $C = 0,630$ yang menandakan hubungan antara kejadian anemia dengan status hipertensi pada pasien PGK tergolong kuat. Hal ini semakin memperkuat hipotesis kerja yang menyatakan bahwa perbandingan kejadian anemia pada pasien PGK dengan hipertensi tidak terkontrol lebih tinggi dibandingkan pada pasien PGK dengan hipertensi terkontrol. Meskipun terdapat berbagai faktor lain yang dapat memengaruhi kejadian anemia pada pasien PGK seperti jumlah obat antihipertensi yang dikonsumsi dan lama hemodialisis, hipertensi yang tidak terkontrol terbukti memberikan pengaruh yang signifikan.

Penelitian ini meskipun memiliki hubungan statistik yang bermakna, tetapi secara teknis masih memiliki keterbatasan dan kekurangan. Kelemahan dalam penelitian ini adalah beragam riwayat penyakit penyerta yang mampu menyebabkan multimorbiditas pada responden tidak dapat dikendalikan oleh peneliti sehingga menjadi salah satu faktor perancu.

Saran dari peneliti untuk penelitian lebih lanjut, sebaiknya dilakukan pemilihan yang lebih ketat terhadap riwayat penyakit penyerta pasien supaya tidak menjadi faktor perancu.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa kejadian anemia pada pasien Penyakit Ginjal Kronis (PGK) dengan hipertensi yang tidak terkontrol lebih tinggi dibandingkan dengan hipertensi yang terkontrol. Hal ini dibuktikan dengan distribusi frekuensi data dan diperkuat dengan adanya hubungan yang signifikan antara kejadian anemia dengan status hipertensi pada pasien PGK. Selain itu, kekuatan korelasi antara kedua variabel tergolong kuat.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Agus Joko Susanto, dr., Sp.PD-KAI, FINASIM yang telah memberikan bimbingan, saran, dan kritik yang membangun selama penelitian hingga penulisan naskah publikasi ini. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada Instalasi Rekam Medis RSUD Dr. Moewardi Surakarta dan semua pihak yang terlibat dalam penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

Bian, Z., Gu, H., Chen, P., & Zhu, S. (2019). Comparison of prognosis between emergency and scheduled hemodialysis. *Journal Of International Medical Research*, 47(3), 1221-1231.

<https://doi.org/10.1177/0300060518807092>

Carrero, J., Hecking, M., Chesnaye, N., & Jager, K. (2018). Sex and gender disparities in the epidemiology and outcomes of chronic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*, 14(3), 151-164.

<https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.181>

- Carrero, J., Hecking, M., Ulasi, I., Sola, L., & Thomas, B. (2017). Chronic Kidney Disease, Gender, and Access to Care: A Global Perspective. *Seminars In Nephrology*, 37(3), 296-308. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2017.02.009>
- Chaparro, C., & Suchdev, P. (2019). Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. *Annals Of The New York Academy Of Sciences*. <https://doi.org/10.1111/nyas.14092>
- Dahlan, M. (2010). *Besar Sampel dan Cara Pengambilan Sampel dalam Penelitian Kedokteran dan Kesehatan, Edisi 3 Seri Evidence Based Medicine 2*. Penerbit Salemba Medika.
- Daugirdas, J., Depner, T., Inrig, J., Mehrotra, R., Rocco, M., & Suri, R. et al. (2015). KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 Update. *American Journal Of Kidney Diseases*, 66(5), 884-930. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.07.015>
- de Boer, I., Caramori, M., Chan, J., Heerspink, H., Hurst, C., & Khunti, K. et al. (2021). *KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease*. www.kidney-international.org. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2020.06.019>.
- Fang, Y., Gong, A., Haller, S., Dworkin, L., Liu, Z., & Gong, R. (2020). The ageing kidney: Molecular mechanisms and clinical implications. *Ageing Research Reviews*, 63, 101151. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101151>
- Ferreira, E., Moreira, T., da Silva, R., da Costa, G., da Silva, L., & Cavalier, S. et al. (2020). Survival and analysis of predictors of mortality in patients undergoing replacement renal therapy: a 20-year cohort. *BMC Nephrology*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12882-020-02135-7>
- Fishbane, S., & Spinowitz, B. (2018). Update on Anemia in ESRD and Earlier Stages of CKD: Core Curriculum 2018. *American Journal Of Kidney Diseases*, 71(3), 423-435. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.09.026>
- Hamrahan, S., & Falkner, B. (2016). Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Advances In Experimental Medicine And Biology*, 307-325. https://doi.org/10.1007/5584_2016_84
- Heidenreich, P. (2017). *Inflammation and Heart Failure*. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.01.013>.
- Kementerian Kesehatan RI. (2017, March 9). *Situasi Penyakit Ginjal Kronis*. <https://pusdatin.kemkes.go.id/resources/download/pusdatin/infodatin/infodatin-ginjal-2017.pdf>
- Kementerian Kesehatan RI. (2018). *Laporan Nasional Riskesdas 2018*. http://labdata.litbang.kemkes.go.id/images/download/laporan/RKD/2018/Laporan_Nasional_RKD2018_FINAL.pdf
- Ku, E., Lee, B., Wei, J., & Weir, M. (2019). Hypertension in CKD: Core Curriculum 2019. *American Journal Of Kidney Diseases*, 74(1), 120-131. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.12.044>
- Kuhn, V., Diederich, L., Keller, T., Kramer, C., Lückstädt, W., & Panknin, C. et al. (2017). Red Blood Cell Function and Dysfunction: Redox Regulation, Nitric Oxide Metabolism, Anemia. *Antioxidants & Redox Signaling*, 26(13), 718-742. <https://doi.org/10.1089/ars.2016.6954>
- Longo, D., Kasper, D., Jameson, J., Fauci, A., Hauser, S., & Loscalzo, J. (2012). *Harrison's Principles of Internal Medicine 18th Edition Vol. I*. McGraw Hill.
- Loutradis, C., Skodra, A., Georgianos, P., Tolika, P., Alexandrou, D., Avdelidou, A., & Sarafidis, P. (2016). Diabetes mellitus increases the prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease: A nested case-control study. *World Journal Of Nephrology*, 5(4), 358. <https://doi.org/10.5527/wjn.v5.i4.358>

- Madu, A., & Ughasoro, M. (2016). Anaemia of Chronic Disease: An In-Depth Review. *Medical Principles And Practice*, 26(1), 1-9. <https://doi.org/10.1159/000452104>
- Masturoh, I., & Temesvari, N. (2018). *Metodologi Penelitian Kesehatan*. Pusat Pendidikan Sumber Daya Manusia Kesehatan, Badan Pengembangan dan Pemberdayaan Sumber Daya Manusia Kesehatan, Kementerian Kesehatan RI.
- Perhimpunan Nefrologi Indonesia. (2018). *11th Report Of Indonesian Renal Registry 2018*. <https://www.indonesianrenalregistry.org/data/IRR%202018.pdf>
- Raikou, V., & Kyriaki, D. (2018). The Association between Intradialytic Hypertension and Metabolic Disorders in End Stage Renal Disease. *International Journal Of Hypertension*, 2018, 1-9. <https://doi.org/10.1155/2018/1681056>
- Ryu, S., Park, S., Jung, J., Kim, Y., Oh, Y., Yoo, T., & Sung, S. (2017). The Prevalence and Management of Anemia in Chronic Kidney Disease Patients: Result from the KoreaN Cohort Study for Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease (KNOW-CKD). *Journal Of Korean Medical Science*, 32(2), 249. <https://doi.org/10.3346/jkms.2017.32.2.249>
- Setiati, et al. (2014). *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi 6*. Jakarta: Interna Publishing
- Shaikh, H., & Aeddula, R. N. (2021, June). *Anemia Of Chronic Renal Disease*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539871/>
- Singh, S., Shankar, R., & Singh, G. (2017). Prevalence and Associated Risk Factors of Hypertension: A Cross-Sectional Study in Urban Varanasi. *International Journal Of Hypertension*, 2017, 1-10. <https://doi.org/10.1155/2017/5491838>
- Somji, S., Ruggajo, P., & Moledina, S. (2020). Adequacy of Hemodialysis and Its Associated Factors among Patients Undergoing Chronic Hemodialysis in Dar es Salaam, Tanzania. *International Journal Of Nephrology*, 2020, 1-6. <https://doi.org/10.1155/2020/9863065>
- Unger, T., Borghi, C., Charchar, F., Khan, N., Poulter, N., & Prabhakaran, D. et al. (2020). 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*, 75(6), 1334-1357. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.120.15026>
- Villar-Fincheira, P., Sanhueza-Olivares, F., Norambuena-Soto, I., Cancino-Arenas, N., Hernandez-Vargas, F., & Troncoso, R. et al. (2021). Role of Interleukin-6 in Vascular Health and Disease. *Frontiers In Molecular Biosciences*, 8. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.641734>
- World Health Organization. (2008). *Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005*. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43894/9789241596657_eng.pdf;jsessionid=9A513CFD21E19EE1E3ECE810AE4F8060?sequence=1
- World Health Organization. (2018, June 1). *The global burden of kidney disease and the sustainable development goals*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5996218/>
- World Health Organization. (2021, August 25). *Hypertension*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
- Zhou, D., Xi, B., Zhao, M., Wang, L., & Veeranki, S. (2018). Uncontrolled hypertension increases risk of all-cause and cardiovascular disease mortality in US adults: the NHANES III Linked Mortality Study. *Scientific Reports*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27377-2>