

# Terapi konservatif pada gagal ginjal kronik

I Gde Raka Widiana & Mochammad Sja'bani

Subbagian Nefrologi & Hipertensi, Laboratorium/Unit Pelayanan Fungsional Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada/RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta

## ABSTRACT

I Gde Raka Widiana and Mochammad Sja'bani – *Conservative therapy in chronic renal failure*

Chronic renal failure is still a major health problem in medicine world. An adequate treatment could only retard the progress of renal failure and delay the course toward end-stage renal disease, a condition that requires maintenance dialysis or kidney transplantation.

Managable factors should always be identified and promptly treated. Dietary therapy may be able to cope with uremic symptoms, perhaps retards the progress of renal failure and improves nutritional status. All above mentioned will improve morbidity and mortality of the patients. A proper antihypertensive regiment not only protect the kidneys through blood pressure reduction but also gives independent renoprotective effects by improvement of renal hemodynamics without negative metabolic effect and electrolyte balance.

**Key Words:** end-stage renal disease – predialytic phase – conservative treatment – dietary management – hypertension

(Berkala Ilmu Kedokteran Vol. 27, No. 2, Juni 1995)

## PENGANTAR

Gagal ginjal kronik (GGK) adalah penurunan faal ginjal yang terjadi secara menahun dan umumnya bersifat tidak reversibel. Penurunan ini cukup berat sehingga menimbulkan gejala berupa sindroma uremia. Secara fungsional tingkat klirens kreatinin (TKK) biasanya di bawah 25 ml/menit. Penurunan ini akan terus berlanjut sampai TKK di bawah 10-5 ml/menit atau kadar kreatinin serum di atas 10 mg/dl. Keadaan ini disebut gagal ginjal terminal atau *end stage renal failure*. Pada saat ini fungsi ginjal penderita tidak akan mampu mempertahankan *internal environment* untuk fisiologi normal tubuh dan timbul gejala klinik.<sup>1</sup> Pada keadaan ini terapi pengganti berupa dialisis atau cangkok ginjal harus dikerjakan untuk mempertahankan hidup penderita. Dengan demikian GGK dapat dibagi menjadi 2 fase, yaitu fase predialitik dan fase dialitik. Pada fase predialitik pengobatan dapat dilakukan

secara konservatif tanpa harus dilakukan dialisis kecuali pada keadaan tertentu. Terapi ini menjadi sangat penting karena di samping dapat menghambat progresivitas penurunan fungsi ginjal, juga dapat mencegah atau mengurangi gejala uremia.<sup>2</sup>

Bukti-bukti eksperimental telah menunjukkan bahwa menurunnya fungsi ginjal residu terjadi akibat menurunnya jumlah nefron yang tersisa. Keadaan ini akan mengakibatkan meningkatnya beban pada unit nefron yang masih hidup. Hal ini secara berangsur mungkin akan mengakibatkan cepatnya kerusakan nefron yang masih tersisa dan mempercepat progresi gagal ginjal. Proses penyakit yang masih berlangsung mungkin ikut berperan dalam proses kerusakan nefron. Asupan protein dan kolesterol yang tinggi diduga ikut berperan dalam percepatan progresi ginjal di samping kelainan lain yang menyertai seperti hiperkalsemia atau hiperparatiroidisme. Asupan protein yang tinggi akan meningkatkan laju filtrasi glomerulus (LFG) dan menambah beban pada nefron yang tersisa.<sup>2</sup> Kelangsungan hidup nefron dengan kelebihan beban ini akan menurun dan cepat mengalami degenerasi. Hipertensi

I Gde Raka Widiana & Mochammad Sja'bani, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Gadjah Mada University, Yogyakarta, Indonesia

sebagai sebab atau akibat gagal ginjal juga ikut berperan dalam memperpendek kelangsungan hidup nefron.<sup>3</sup>

Fungsi ginjal pada GJK akan berangsur-angsur menurun, oleh karena itu segala usaha harus diarahkan untuk menghambat penurunan fungsi tersebut. Terapi konservatif yang tepat sangat penting untuk mempertahankan atau minimal menghambat penurunan fungsi ginjal sehingga dapat memperpanjang periode masuknya penderita ke dalam fase dialitik. Dalam fase ini penderita memerlukan dialisis reguler yang mahal.

Apabila terapi konservatif pada fase predialitik hanya dapat menghambat penurunan fungsi ginjal, yang menjadi masalah adalah bentuk usaha apa saja yang dapat dilakukan untuk mencapai tujuan ini?

Makalah ini bertujuan untuk menguraikan usaha-usaha yang dapat dilakukan pada penderita GJK pada fase predialitik

## PEMBAHASAN

### Prinsip penganggulangan dan terapi konservatif pada GJK

Faktor-faktor yang memperburuk fungsi ginjal harus dideteksi secara cermat dan segera mendapat penanggulangan. Faktor-faktor tersebut meliputi infeksi saluran kemih, obstruksi saluran kemih, hipertensi, gangguan perfusi/aliran darah ginjal, gangguan elektrolit, dan pemakaian obat-obat nefrotoksik. Pengawasan terhadap kegawatan ginjal seperti hiperkalemia, asidosis metabolik, kegawatan hipertensi dan kelebihan cairan (*fluid overload*) harus dapat diketahui secara dini dan ditanggulangi secara cepat.<sup>4</sup>

Infeksi saluran kemih mudah terjadi terutama pada penderita dengan oliguria karena *flushing effect* dari air kemih berkurang. Infeksi saluran kemih akan cepat memperburuk faal ginjal, terutama bila terjadi pada saluran kemih bagian atas, karena adanya risiko invasi ke dalam parenkim ginjal dan memperberat obstruksi yang telah ada. Dengan pemeriksaan urin rutin dan kultur air kemih maka infeksi ini dapat dideteksi secara dini. Terapi antibiotika yang memadai penting dilakukan untuk mencegah memburuknya fungsi ginjal.<sup>5</sup>

Nefropatia obstruktif merupakan penyakit ginjal yang cukup sering terjadi. Di Indonesia nefropati obstruktif bersama infeksi menempati

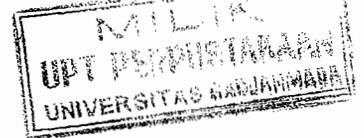
urutan kedua sebagai penyebab gagal ginjal terminal. Penyakit ini apabila diketahui dini dan cepat ditanggulangi akan dapat pulih kembali. Dengan pemeriksaan *intravenous pyelography* (IVP) dan *ultrasonography* (USG) ginjal kelainan ini dapat dideteksi secara baik. Penanggulangan obstruksi secara bedah akan menyelamatkan penderita dari nefropati obstruktif yang tak reversibel.<sup>4,5</sup>

Gangguan aliran darah ke ginjal akan menurunkan perfusi ginjal. Hal ini memberi dampak penurunan faal ginjal. Keseimbangan cairan tubuh perlu dipantau untuk mencegah keadaan tersebut. Dehidrasi, menurunnya curah jantung, penggunaan obat-obat diuretika yang berlebih dapat mempercepat keadaan ini. Demikian juga perdarahan yang terjadi perlu cepat ditanggulangi agar fungsi ginjal dapat dipertahankan secara baik.<sup>1</sup>

Anemia pada GJK fase predialitik biasanya ringan dan hanya 25% saja yang bersifat simptomatik dan memerlukan transfusi. Transfusi darah mengandung risiko terjadinya kelebihan zat besi, infeksi, dan timbulnya antibodi sitotoksik yang membahayakan untuk kemungkinan transplantasi. Dengan demikian transfusi dicadangkan untuk penderita dengan hematokrit 24% atau gejala berat. Anemia pada GJK fase predialitik ini dapat menyebabkan berkurangnya kapasitas kerja, kelemahan, angina, anoreksia, intoleransi dingin dan akhirnya dapat menurunkan kualitas hidup penderita. *Recombinant human erythropoietin* (r-HuEPO) dengan dosis 30-150 mg/kg secara intravena atau subkutan 2-3 x seminggu dapat secara bermakna meningkatkan hematokrit dan juga memperbaiki kualitas hidup penderita.<sup>6</sup>

Hiperkalemia akibat asidosis atau asupan kalium tinggi merupakan kegawatan yang harus segera ditanggulangi. Tanpa dialisis hal ini dapat ditanggulangi sementara dengan terapi insulin dan dekstrosa.<sup>7</sup> Pengawasan diet penderita dari makanan kaya kalium seperti pisang, air kelapa dan lain-lain harus mendapat perhatian.<sup>1</sup>

Hiperfosfatemia dapat terjadi akibat menurunnya ekskresi fosfat karena menurunnya faal ginjal. Hal ini akan menyebabkan hiperparatiroidisme sekunder. Bahaya yang timbul adalah kalsifikasi pada jaringan lunak seperti otot, pembuluh darah atau ginjal. Hiperfosfatemia ini dapat ditanggulangi dengan pengikat fosfat seperti aluminium hidroksida, namun yang harus diperhatikan adalah bahwa pemberian aluminium te-



rus menerus dapat mengakibatkan toksisitas aluminium berupa osteomalasia yang resisten terhadap vitamin D, anemia hipokromik mikrositik atau kelainan neurologik.<sup>8</sup>

Hipokalsemia sering terjadi dan harus mendapat perhatian. Pada GGK hipokalsemia dapat disebabkan oleh gangguan penyerapan kalsium di usus akibat gangguan pembentukan metabolit aktif vitamin D di ginjal yaitu 1,25-dihidroksikalsiferol. Kelainan yang berkaitan dengan hal ini adalah hiperfosfatemia, hipokalsemia dan hiperparatiroidisme sekunder.<sup>9</sup>

Hiperurikemia sering terjadi pada GGK. Kelainan ini dapat disebabkan oleh menurunnya ekskresi asam urat akibat menurunnya faal ginjal atau secara primer pada penyakit nefropatia gout. Pengaturan diet yang mengandung purin rendah untuk penderita atau obat-obat seperti allopurinol, dapat mengatasi hal ini. Tingginya kadar asam urat serum dapat mempercepat pemburukan fungsi ginjal. Hal ini menjadi sangat nyata pada nefropatia asam urat akut.<sup>1,2</sup>

Penggunaan obat-obat yang nefrotoksik sedapat mungkin dihindari. Kalau sangat diperlukan maka pengaturan dosis dan intervalnya serta pengawasan fungsi ginjal sangat penting dilakukan. Antibiotika yang termasuk golongan aminoglikosida bersifat nefrotoksik langsung. Diuretika secara tidak langsung dapat menyebabkan kontraksi cairan ekstraselular yang menyebabkan menurunnya faal ginjal. Obat ini juga dapat menyebabkan kelainan elektrolit dengan segala akibatnya. Obat-obat yang termasuk dalam golongan analgetika dapat menyebabkan nefropati analgesik. Khususnya obat yang termasuk golongan penghambat siklooksigenase seperti indometasin, aspirin dapat secara cepat menurunkan faal ginjal. Dengan meningkatnya penggunaan antibiotika, gagal ginjal akut oleh obat ini dilaporkan semakin tinggi. Di Indonesia penyebab gagal ginjal akut oleh obat terbanyak disebabkan oleh penggunaan antibiotika.<sup>1,4</sup>

### Diet pada penderita GGK

Melalui pengaturan diet yang baik malnutrisi pada GGK dapat dicegah oleh karena mortalitas dan morbiditas penderita sangat dipengaruhi oleh status nutrisi penderita.<sup>10</sup> Perubahan diet protein tinggi dapat meningkatkan beban ginjal melalui aliran darah ginjal dan LFG. Ada beberapa mekanisme yang diduga melatarbelakangi. Per-

tama, asam amino sebagai substrat metabolik menyebabkan vasodilatasi dan hiperfiltrasi ginjal. Kedua, adanya aktivasi faktor-faktor humoral sistemik atau lokal. Ketiga, adanya aktivasi mekanisme intrinsik seperti mekanisme *tubuloglomerular feedback* dan transport tubular.<sup>11</sup> Diet yang baik di samping dapat memperbaiki prognosis juga sangat bermanfaat untuk mengurangi gejala sindroma uremia, menghambat progresivitas gagal ginjal, menekan timbulnya hiperparatiroidisme sekunder, mengurangi risiko hiperlipidemia, sebagai terapi non farmakologik dari hipertensi dan mengurangi risiko terjadinya hiperurikemia.<sup>2</sup> Untuk itu pengaturan diet menjadi sangat penting bagi penderita GGK. Edukasi untuk penderita merupakan faktor yang ikut menentukan keberhasilan usaha ini. Tidak jarang terjadi bahwa dengan kekhawatiran penderita terhadap gejala uremia, penderita dengan usahanya sendiri membatasi dietnya sendiri. Sikap yang merugikan ini dapat ditanggulangi dengan edukasi dan supervisi yang baik dari dokter, paramedis dan petugas gizi.<sup>4</sup>

Pada prinsipnya kebutuhan nutrisi penderita GGK dapat dibagi menjadi kebutuhan protein, kalori, mineral dan vitamin/trace element. Asupan protein disesuaikan dengan derajat kerusakan ginjal yang terjadi. Pada GGK biasanya LFG sudah mencapai angka di bawah 25 ml/menit. Pada keadaan ini asupan protein harus dibatasi sampai 0,5 - 0,6 g/kg berat badan/hari agar tercapai keseimbangan metabolisme yang optimal. Berat badan yang dipakai adalah berat badan kering (tanpa edema) atau berat badan ideal (BBI= tinggi badan - 100). Enam puluh persen dari asupan protein ini hendaknya berasal dari protein dengan nilai biologik tinggi. Protein ini terutama terdiri dari asam amino esensial yakni asam amino yang tidak dibentuk oleh badan sendiri, melainkan harus dipenuhi dari makanan. Dalam pengalaman sehari-hari, sangat sulit bagi penderita untuk dapat memenuhi formula asupan protein ini. Hal ini disebabkan protein dengan nilai biologik rendah seperti nasi dan sayur mayur masih diperlukan dan disukai oleh penderita. Dengan demikian kepatuhan penderita untuk mengikuti formula di atas secara nyata sulit dilaksanakan. Untuk itu dibuat suatu cara lain untuk mengimbangi formulasi asupan protein untuk penderita GGK. Asam amino esensial murni dapat diberikan dalam bentuk tablet yang mengandung analog keto. Analog keto dari asam

amino esensial in diperkirakan dapat mengurangi terbentuknya ureum dan metabolit lain yang bersifat toksik. Diet rendah protein pada GJK dapat dipenuhi dari makanan sehari-hari sebanyak 0,28 g/kg berat badan/hari ditambah analog keto sebesar 0,28 g/kg berat badan/hari dalam bentuk tablet.<sup>1</sup> Analog keto ini di samping memperbaiki keseimbangan metabolisme protein, juga dipercaya dapat menurunkan kadar fosfat darah, mengurangi hiperparatiroidisme sekunder. Dengan demikian memperbaiki osteodistrofia uremik dan memperbaiki neuropatia,<sup>12</sup> namun harus diperhatikan bahwa harga sediaan analog keto ini cukup mahal bagi sebagian besar penderita di Indonesia. Bila terjadi sindroma nefrotik maka ekskresi protein urin harus diperhitungkan dan ditambahkan pada asupan protein. Pada sindroma nefrotik dipakai asupan protein sedang. Anjuran asupan protein harian pada sindroma nefrotik adalah 0,6 g/kg berat badan/hari ditambah 1 gram setiap gram protein yang diekskresi melalui urin/24 jam. Dengan demikian asupan protein GJK dari makanan sehari-hari dan dengan formulasi yang disesuaikan dengan selera penderita dengan supervisi ahli gizi sangat bermanfaat.<sup>2</sup>

Kebutuhan kalori bagi penderita GJK adalah sama dengan kebutuhan kalori orang sehat yaitu 35 Kkal/kg berat badan/hari. Asupan kalori yang sesuai sangat bermanfaat untuk mengurangi katabolisme jaringan. Sumber kalori ini 60% berasal dari hidrat arang dan 40% berasal dari lemak. Harus diperhatikan bahwa penderita GJK sering diikuti oleh dislipidemia yang ikut berperan dalam pemburukan fungsi ginjal dan merupakan faktor risiko terjadinya aterosklerosis. Bila dijumpai dislipidemia pada GJK maka asupan lemak sebaiknya memenuhi rasio asam lemak tak jenuh: asam lemak jenuh = 2:1. Formula makanan yang tepat untuk keseimbangan kalori ini membutuhkan peranan ahli gizi yang memadai.<sup>2</sup>

Hiperfosfatemia disebabkan oleh berkurangnya ekskresi fosfat oleh ginjal. Hiperfosfatemia di samping dapat mempengaruhi metabolisme mineral lainnya seperti kalsium dan magnesium juga dapat menyebabkan kalsifikasi ektopik pada jaringan lunak. Asupan fosfor bagi penderita GJK harus dibatasi bila ditemukan hiperfosfatemia. Umumnya diusahakan asupan fosfor 4-12 mg/kg berat badan/hari. Pada keadaan fungsi ginjal sangat terganggu asupan fosfor rendah umumnya tidak dapat lagi menanggulangi hiperfosfatemia. Pada keadaan ini pemberian obat-obat pengikat

fosfat sangat diperlukan.<sup>2</sup>

Hipokalsemia sering terjadi pada GJK. Kebutuhan kalsium harian bagi penderita ini berkisar 1200-1600 mg. Diet dengan 40 g protein sehari akan memasok kalsium sebanyak 300-400 mg sehari. Keseimbangan kalsium netral atau positif sangat diperlukan untuk mempertahankan keseimbangan mineral tulang dan fungsi paratiroid. Asupan vitamin dan *trace element* juga perlu diperhatikan. Anjuran asupan diet harian pada penderita GJK fase predialitik dapat dilihat pada TABEL 1.

### Hipertensi dan GJK

Telah lama diketahui bahwa hipertensi dapat memperburuk fungsi ginjal dan mempercepat kerusakan ginjal. Hipertensi harus dikendalikan dengan baik. Sasaran tekanan darah yang harus dicapai adalah kurang dari 140/90 mm Hg.<sup>3</sup> Selain penurunan tekanan darah, tujuan terapi anti hipertensi adalah memperbaiki hemodinamika ginjal, dengan demikian memberi perlindungan tambahan pada ginjal. Selain itu obat anti hipertensi yang dipakai hendaknya tidak memiliki efek metabolik (gula darah dan lipid darah) dan keseimbangan elektrolit buruk.<sup>13</sup> Umumnya hipertensi pada GJK dilatarbelakangi oleh aktivitas simpatis yang tinggi, kelebihan cairan (*overload*), dan aktivitas renin yang tinggi.<sup>14</sup> Dengan demikian pemilihan obat antihipertensi, selain tidak memberikan pengaruh terhadap ginjal dan metabolik yang buruk, pertimbangan patofisiologik menjadi pedoman utama. Hal ini sangat menentukan keberhasilan dalam mengendalikan tekanan darah.<sup>3</sup>

Diuretika bermanfaat pada hipertensi akibat kelebihan cairan. Pemakaian diuretika berlebihan dapat menyebabkan kontraksi cairan ekstraselular dan dapat menurunkan perfusi ginjal. Hal ini terutama terjadi pada orang tua dan penderita diabetes. Diuretika umumnya dapat menurunkan LFG 10-15%. Obat dari golongan tiazida efektif bila LFG di atas 25-30 ml/menit. Bila LFG di bawah nilai ini, dan kadar kreatinin serum di atas 2 mg/dl, maka tiazida menjadi tidak efektif lagi. Karena itu dipilih obat dari golongan *loop diuretics* seperti furosemid atau bumetanid.<sup>3</sup>

Obat golongan penyekat beta yang tidak memiliki ISA (*intrinsic sympathomimetic activity*) dapat menurunkan aliran darah ginjal dan LFG sebesar 10-15%. Inhibitor ACE (*angiotensin con-*

TABEL 1. – Anjuran asupan harian untuk penderita gagal ginjal kronik yang belum memerlukan dialisis.<sup>2</sup>

Komponen nutrisi	Satuan asupan
Protein	0,55-0,60 g/kg BB/hari dengan nilai biologik tinggi atau 0,28 g/kg BB/hari dengan suplemen analog keto.
Kalori	35 Kkal/kg BB/hari.
Lemak (% dari kalori total) Rasio asam lemak tak jenuh: asam lemak jenuh	40-50% 1:1
<b>Mineral</b>	
Natrium	1000-3000 mg/hari
Kalium	40-70 mEq/hari
Fosfor	4-12 mg/kg BB/hari
Kalsium	1400-1600 mg/hari
Magnesium	200-300 mg/hari
Zat besi	10-18 mg/hari
<b>Vitamin</b>	
Tiamin	1,5 mg/hari
Riboflavin	1,8 mg/hari
Asam pantotenat	5 mg/hari
Niasin	20 mg/hari
Piridoksin HCl	5 mg/hari
Vitamin B12	3 µg/hari
Vit C	60 mg/hari
Asam folat	1 mg/hari
Vit E	15 IU/hari

verting enzyme) seperti captopril, enalapril diduga dapat memberi perlindungan pada ginjal terutama pada penyakit ginjal diabetik. Obat-obat ini dapat menurunkan proteinuria tanpa memperburuk profil lipid dan gula darah penderita.<sup>13</sup> Bahkan obat-obat ini diduga memperbaiki sensitivitas jaringan perifer terutama hati dan otot rangka terhadap insulin.<sup>15</sup> Pada penderita dengan nefropatia diabetika captopril dapat menghambat kemunduran fungsi ginjal sehingga mengurangi risiko kematian, dialisis dan cangkok ginjal.<sup>16</sup> Sja'bani *et al.*<sup>17</sup> juga melaporkan bahwa captopril dengan dosis  $3 \times 12,5$  selama 8 minggu dibandingkan dengan plasebo dapat menstabilkan kadar kreatinin, walaupun secara statistik tidak berbeda bermakna. Pengaruh captopril ini terjadi bersamaan dengan penurunan albuminuria secara bermakna dan penurunan tekanan darah yang tidak bermakna dibandingkan dengan plasebo. Harus diwaspadai efek samping hiperkalemia dan meningkatnya kadar kreatinin yang terutama terjadi pada orang tua atau penderita diabetes. Dengan pengawasan yang baik dan penggunaan dosis kecil kemungkinan efek samping ini dapat diperkecil.<sup>15</sup>

Obat-obat dari golongan antagonis kalsium seperti nifedipin, amlodipin memberi perlindungan yang cukup baik pada ginjal. Hal ini disebabkan hambatan transpor kalsium pada berbagai proses patologik ginjal yang sebagian besar diperantarai oleh kalsium.<sup>18</sup> Peranan ini terutama ditunjukkan pada hambatan cedera ginjal akibat radiokontras.<sup>19</sup> Perlindungan yang diberikan oleh obat-obat antagonis kalsium juga ditunjukkan pada iskemia akibat transplantasi ginjal.<sup>20</sup> Obat-obat ini juga dilaporkan dapat menurunkan proteinuria. Efek terhadap profil lipid dan metabolisme gula adalah netral. Amlodipin termasuk golongan antagonis kalsium dengan sifat vaskuloselektif, dilaporkan dapat mengendalikan tekanan darah tanpa efek yang buruk pada jantung. Obat ini dapat memberi efek antihipertensi yang konsisten selama 24 jam dengan dosis tunggal.<sup>21</sup>

## KESIMPULAN

Tujuan utama terapi konservatif pada gagal ginjal kronik fase predialitik adalah berusaha menekan progresivitas gagal ginjal. Prinsip terapi gagal ginjal kronik adalah mengenal dan memberi

terapi dini faktor-faktor yang berperan pada gagal ginjal. Usaha ini diharapkan dapat mencegah kerusakan ginjal lebih lanjut. Usaha-usaha yang dapat dilakukan meliputi penanggulangan infeksi dan sumbatan saluran kemih, pencegahan dehidrasi, koreksi anemia yang terjadi, penanggulangan hiperparatiroidisme sekunder, penanggulangan hiperurikemia, dan menghindari obat-obat dan zat nefrotoksik. Pemberian protein, karbohidrat, lemak, kalsium, fosfat dan mineral lainnya serta vitamin dalam komposisi tertentu mengurangi kelainan metabolik seluler yang terjadi. Terapi diet yang memadai diperlukan untuk mencegah malnutrisi, menghambat progresivitas gagal ginjal dan menanggulangi gejala uremia. Kerjasama dengan ahli gizi ikut menentukan keberhasilan. Menurunkan tekanan darah dapat memberi perlindungan ginjal. Antihipertensi yang baik pada gagal ginjal kronik ialah bila obat tersebut dapat memberi efek tambahan proteksi pada ginjal terlepas dari efek antihipertensinya. Obat ini tidak boleh memperburuk fungsi metabolik dan keseimbangan cairan dan elektrolit.

## KEPUSTAKAAN

1. Roesma J. Peranan gizi pada penanggulangan konservatif gagal ginjal kronik In: Sidabutar RP, Suharjono, editors. Gizi pada gagal ginjal kronik. Jakarta: Perhimpunan nefrologi Indonesia, 1992: 38-43.
2. Kopple JD. Nutritional and nondialytic management In: Glasscock RJ, editor. Current therapy in nephrology and hypertension, 3rd ed. St. Louis: Mosby-Year Book, Inc., 1993: 297-306.
3. Hall WD. Renal issues in the management of hypertension. *Am J Hypertens* 1993;6:245-50S.
4. Stone JCV. Conservative management of renal insufficiency In: Stone JCV, editor. Dialysis and the treatment of renal insufficiency. New York: Grune & Stratton, Inc., 1983: 43-54.
5. Tolckoff-Rubin NE, Rubin RH. New approaches to the treatment of urinary tract infection. *Am J Med*. 1987; 82: 270-77.
6. Crampton R. Recombinant human erythropoietin: focus on quality of life. Erythropoiesis new dimension in the treatment of anemia. 1993; 4: 67-72.
7. Allon M. Treatment and prevention of hyperkalemia in end-stage renal disease. *Kidney Int*. 1993; 43: 1197-1209.
8. Alfrey AC. Aluminum neurotoxicity In: Nisseson, Fine, editors. Dialysis therapy, 2nd ed. New York; Hanley & Belfus Inc, 1993; 257-7.
9. Felsenfeld AJ, Llach F. Parathyroid gland function in chronic renal failure. *Kidney Int*. 1993; 42: 771-89.
10. Hakim RM, Levin N. Malnutrition in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 125-37.
11. Woods LL. Mechanism of renal hemodynamic regulation in response to protein feeding. *Kidney Int*. 1993; 44: 659-75.
12. Frohling PF, Kaschube I, Shemicker R, Krupki F, Lindenau K. Conservative therapy of chronic renal insufficiency with keto acid substitute diet. *Antiprogessive CRF*. 1993; 1-16.
13. Houston MC. New insight and new approaches for the treatment of essential hypertension selection of therapy based on coronary heart disease risk factor analysis hemodynamic profiles quality of life and subsets of hypertension. *Am Heart J*. 1988; 112: 912-51.
14. Ritz E, Fliser D, Siebels M. Pathophysiology of hypertensive renal damage. *Am J Hypertens*. 1993; 6: S241-4.
15. Bolli GB, Torlone E, De-Feo P, Fanelli C, Periello M, Motolese M, et al. Rationale for ACE inhibition in hypertension associated with diabetes mellitus. Royal Society of Medicine Services International Congress and Symposium Series. 1990; 166: 1-8.
16. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rochde RD. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitor on diabetic nephropathy. *N Eng J Med*. 1993; 329: 1456-62.
17. Sja'bani M, Raka-Widiana IG, Asdie AH. Pengaruh captopril terhadap albuminuria pada penderita diabetes mellitus. *Medika* 1994; 20(8): 41-7.
18. Kramer HJ, Meyer-Lehnert H, Mohaupt M. Role of calcium antagonist in the progression of renal disease: Experimental evidence. *Kidney Int*. 1992; 41: S2-7.
19. Epstein M. Calcium antagonist and the kidney: Implication for renal protection. *Kidney Int*. 1992; 41: S66-72.
20. Neumayer HH, Kunzendorf U, Schreiber M. Protective effects of calcium antagonist in human renal transplantation. *Kidney Int*. 1992; 41: S87-93.
21. Elliott HL. A pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of amlodipine versus felodipine. XIV Congress of European Society of Cardiology. 1992; Spain.