



# Diagnosis dan Tata Laksana Nefrosklerosis Hipertensif

**M. Adi Firmansyah**

PPDS Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSUPN Cipto Mangunkusumo  
Jakarta, Indonesia

## ABSTRAK

*Hypertensive nephrosclerosis* atau nefrosklerosis hipertensif (NH) merupakan salah satu bentuk komplikasi organ target pada hipertensi. Angka kejadian bervariasi di tiap negara berkisar 17 – 24%. Patogenesis NH belum sepenuhnya dipahami meski ada dugaan faktor genetik dan kegagalan mekanisme autoregulasi glomerulus memegang peranan. Terdapat beberapa panduan kriteria klinis dalam penegakan diagnosis NH dan biopsi ginjal merupakan kunci utama diagnosis NH. Tata laksana utama NH adalah pengendalian tekanan darah dengan target penurunan tekanan darah adalah  $\leq 140/90$  mmHg; dan tidak ada perbedaan dalam pemilihan obat antihipertensi yang akan digunakan.

**Kata kunci:** nefrosklerosis hipertensif, diagnosis, tata laksana

## ABSTRACT

Hypertensive nephrosclerosis is a target-organ complication of hypertension with incidence range of 17 – 24%. The pathogenesis is not fully understood, there are assumptions on role of genetic factors and failure of glomerular autoregulation mechanism. There are several clinical guidance on its diagnostic and management; the exact diagnosis needs renal biopsy. The main target is to keep blood pressure under 140/90 mmHg without any preference on using particular antihypertensive agents. **M. Adi Firmansyah. Diagnosis and Management of Hypertensive Nephrosclerosis.**

**Key words:** hypertensive nephrosclerosis, diagnosis, management

## PENDAHULUAN

Nefrosklerosis hipertensif (NH) merupakan salah satu bentuk komplikasi organ target akibat hipertensi. Laporan US Renal Data System (USRDS) tahun 2006 menyebutkan kejadian NH sedikitnya 24% setiap tahun pada populasi pasien penyakit ginjal kronik terminal (PGKT), sedangkan di Eropa sekitar 17%.<sup>1,2</sup> Ada dugaan bahwa kejadian NH berkaitan dengan faktor genetik karena angka kejadian lebih tinggi pada pasien kulit hitam dibandingkan kulit putih.<sup>3,4</sup> Namun, kepastian apakah NH merupakan penyebab PGKT masih dalam perdebatan.<sup>5,6</sup>

Patogenesis NH belum sepenuhnya dipahami, diduga multifaktorial, di antaranya kegagalan mekanisme autoregulasi glomerular. Di samping itu, tampaknya faktor genetik dan terakhir, adanya jejas pada podosit, diduga juga berperan dalam patogenesis NH.<sup>7,8</sup> Hingga saat ini, NH masih merupakan

diagnosis pereklusionam sebagai etiologi penyakit ginjal kronik atas kriteria klinis riwayat hipertensi lama tanpa tanda penyakit ginjal primer. Kelainan histopatologis NH masih diperdebatkan karena indikasi biopsi yang terbatas. Tidak adanya kriteria pasti untuk NH apalagi jika tanpa disertai gambaran histopatologi menyebabkan diagnosis NH sering *overestimated*.<sup>4</sup>

Penatalaksanaan NH hingga saat ini banyak merujuk pada hasil penelitian AASK (African American Study of Kidney Disease and Hypertension), yaitu tidak didapatkan perbedaan antar jenis antihipertensi dalam hal menahan perburukan penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG).

## NEFROSKLEROSIS HIPERTENSIF DEFINISI

Istilah nefrosklerosis hipertensif sebenarnya telah lama digunakan untuk menggambarkan

suatu sindrom klinis yang ditandai dengan adanya riwayat hipertensi esensial lama, retinopati hipertensi, hipertrofi ventrikel kiri, proteinuria minimal, dan insufisiensi renal yang progresif.

Secara sederhana, nefrosklerosis diartikan sebagai pengerasan ginjal. Kata ini diperkenalkan oleh Theodor Fahr lebih dari satu abad yang lalu. Secara terminologi, nefrosklerosis hipertensif diartikan sebagai nefrosklerosis benigna, dengan ditemukannya kerusakan pada arteriola arkuata, interlobular, serta arteriola aferen dan eferen. Gambaran histopatologi ditandai adanya hialinosis arteriolar dan hipertrofi otot vaskular.<sup>9,10</sup>

## EPIDEMIOLOGI

Berdasarkan laporan USRDS, nefrosklerosis hipertensif terjadi sedikitnya 24% setiap tahun pada populasi pasien penyakit ginjal kronik terminal (PGKT) di Amerika Serikat. Di



Eropa, mengacu pada data register European Dialysis and Transplant Association, angka kejadian NH sebagai penyebab PGKT berkisar 12%. Data tiap negara bervariasi, Perancis dan Italia melaporkan kejadian NH sebagai penyebab PGKT masing-masing berkisar 21% dan 27%. Di Asia, Jepang melaporkan bahwa kejadian hipertensi sebagai penyebab PGKT sekitar 6%, sedangkan di Cina sekitar 7%.<sup>11</sup> Di Indonesia sendiri, angka kejadian hipertensi sebagai etiologi PGK pada populasi berkisar 8,46%.<sup>12</sup> Prevalensi NH sering *overestimated* karena hipertensi jarang menjadi etiologi tunggal NH, dan diagnosis sering didasarkan hanya pada data klinis. Selain itu, terkadang gambaran histologi nefrosklerosis, tetapi klinis tidak ada hipertensi.<sup>4</sup>

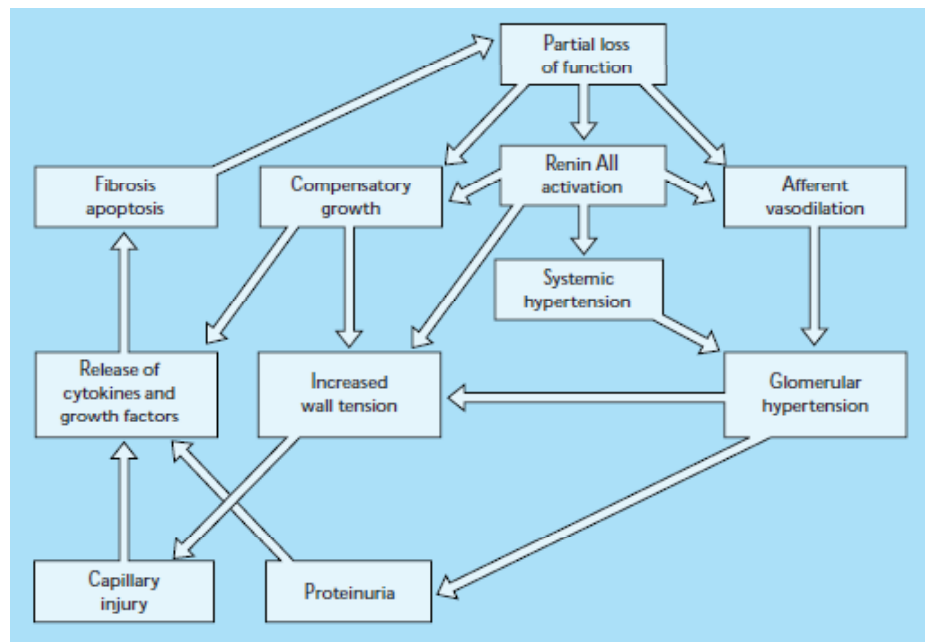
Ada dugaan kejadian NH berkaitan dengan faktor genetik; angka kejadian lebih tinggi pada ras kulit hitam dibandingkan kulit putih.<sup>3,4</sup> Zuccala dan Zucchelli melaporkan kejadian NH sebesar 45% pada kulit putih,<sup>13</sup> sedangkan Fogo melaporkan 85% pada kulit hitam.<sup>14</sup>

Dari faktor usia, kejadian NH meningkat seiring dengan pertambahan usia dengan usia puncak 65 tahun pada ras kulit putih dan 45 – 65 tahun pada ras kulit hitam.<sup>11</sup> Umumnya, diagnosis NH pada pasien usia lanjut dibuat berdasarkan klinis mengingat pada praktiknya, terdapat keengganan melakukan biopsi ginjal pada populasi ini meskipun usia lanjut bukan kontraindikasi.<sup>15</sup> Lagipula jika biopsi ginjal dapat dilakukan, tetap sulit membedakan apakah jejas vaskuler disebabkan proses penuaan atau karena hipertensi. Umumnya, penyakit renovaskular aterosklerotik sering dijumpai pada pasien berusia lebih dari 50 tahun.<sup>11</sup>

**PATOGENESIS**

Patogenesis NH belum sepenuhnya dipahami. Ada banyak faktor yang berperan seperti mekanisme autoregulasi yang tidak adekuat sehingga tidak mampu mempertahankan homeostasis *tubuloglomerular feedback* dan tekanan intraglomerular, adanya iskemi glomerular, hemodinamik glomerular, dan peranan angiotensin II intraglomerular.

Hipertensi sendiri dapat merupakan penyebab progresivitas kerusakan fungsi ginjal atau juga sebaliknya, yakni dapat merupakan faktor penyebab sekunder PGK. Hubungan erat ini



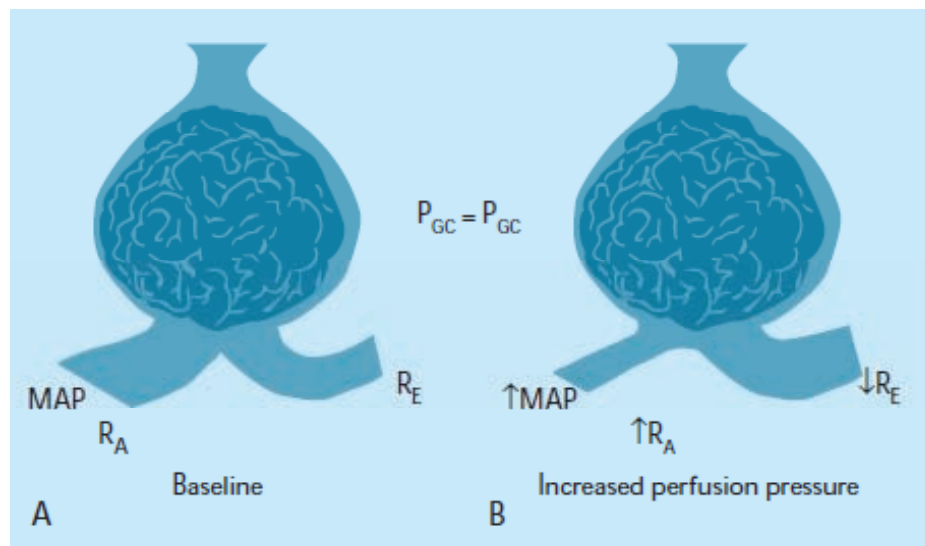
Gambar 1 Hipotesis yang menjelaskan hipertensi sebagai faktor sentral penyebab perburukan Penyakit Ginjal Kronik<sup>17</sup>

tampak jelas melalui evaluasi progresivitas penderita PGK; akan dijumpai perlambatan di kelompok dengan pencapaian target penurunan tekanan darah yang lebih rendah.<sup>16</sup> Secara ringkas, patogenesis hipertensi menyebabkan kerusakan ginjal ditampilkan dalam gambar 1.

**Mekanisme Autoregulasi Kapiler Glomerulus Normal**

Tekanan glomerular dipengaruhi oleh tiga faktor yakni tekanan arteri rerata (*mean arterial pressure – MAP*) atau tekanan perfusi, dan resistensi relatif dari kedua arteriole

yakni aferen dan eferen. Pada kondisi normal, tekanan darah sistemik yang mengalami peningkatan secara episodik ataupun kontinyu tidak berakibat banyak pada mikrovaskular glomerular. Hal ini karena adanya perlindungan oleh suatu mekanisme autoregulasi dengan vasokonstriksi arteriole aferen (preglomerular) untuk mempertahankan *renal blood flow* dan agar tekanan hidrostatik intraglomerular dalam keadaan relatif konstan. Respons awal terhadap peningkatan MAP adalah peningkatan resistensi arteriol aferen ( $R_A$ ) untuk mencegah diteruskannya tekanan sistemik yang tinggi ke dalam kapiler



Gambar 2 Mekanisme autoregulasi glomerular ginjal yang sehat  
A. Baseline B. Peningkatan tekanan perfusi<sup>17</sup>

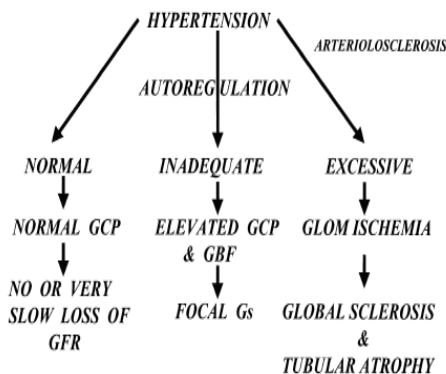


glomerular. Resistensi arteriol eferen ( $R_e$ ) akan menurun dan menyebabkan dekompresi pada glomerulus. Hal ini berguna untuk membatasi peningkatan tekanan hidrostatik kapiler glomerular (*glomerular capillary hydraulic pressure* –  $P_{GC}$ ) dan untuk mempertahankan aliran plasma renal (*renal plasma flow*) dalam kondisi konstan (gambar 2).<sup>17</sup>

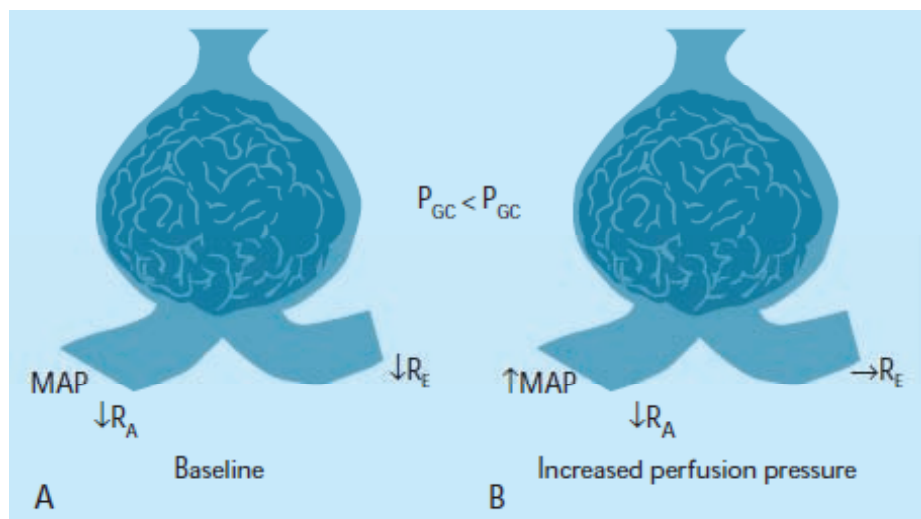
**Kegagalan Mekanisme Autoregulasi Kapiler Glomerulus pada Nefrosklerosis Hipertensif**

Jika MAP berada sedikit di atas batas autoregulasi, yang terjadi adalah nefrosklerosis benigna, namun akselerasi peningkatan tekanan darah yang mendadak mengakibatkan terjadinya nefrosklerosis maligna. Pada hipertensi, mekanisme autoregulasi dan fungsi endotel dalam memproduksi *nitric oxide* (NO) yang masih normal dan intak terhadap *shear stress* akan mampu mempertahankan tekanan intraglomerular dalam keadaan normal sehingga penurunan fungsi ginjal menjadi sangat lambat. Kompensasi yang terjadi dari sisa-sisa glomerulus terjadi melalui mekanisme adaptasi yakni dengan meningkatkan laju filtrasi glomerulus. Resistensi arteriol baik pada aferen dan eferen akan mengalami penurunan yang akan menyebabkan peningkatan aliran plasma renal dan laju filtrasi glomerular. Pada kondisi ini, peningkatan tekanan MAP akan diteruskan langsung ke dalam kapiler glomerular mengakibatkan terjadinya hipertensi glomerular, peningkatan filtrasi protein, dan merangsang pelepasan sitokin dan *growth factor* yang akan menyebabkan jejas pada kapiler (lihat gambar 3).<sup>17</sup>

Hipertensi yang berlangsung lama akan menyebabkan perubahan resistensi arteriol aferen dan eferen yang telah menyempit akibat perubahan struktur mikrovaskuler. Kondisi ini akan menyebabkan iskemia glomerular dan mengaktifasi respons inflamasi. Hasilnya, akan terjadi pelepasan mediator inflamasi, endotelin, dan aktivasi angiotensin II (All) intrarenal. Kondisi ini pada akhirnya akan mengaktifasi apoptosis, meningkatkan produksi matriks dan deposit pada mikrovaskular glomerulus dan terjadilah sklerosis glomerulus atau nefrosklerosis (gambar 1 dan 4).<sup>13,17</sup>



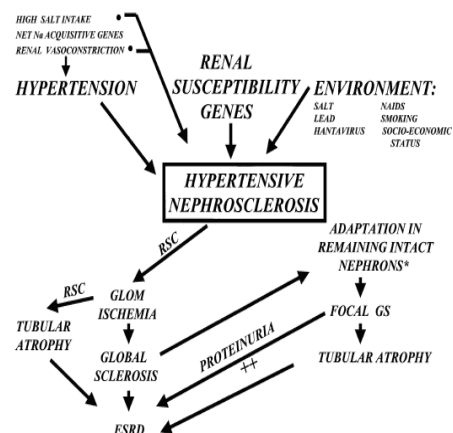
**Gambar 4** Mekanisme autoregulasi glomerular terhadap hipertensi; jika mekanisme tidak adekuat, tekanan darah sistemik akan diteruskan ke kapiler glomerular (misal pada hiperglikemia, hipertensi maligna, pengurangan jumlah nefron); sebaliknya, jika mekanisme ini berlebihan, akan terjadi iskemia glomerular yang akan mengaktifasi kaskade fibrosis pada glomerular dan jaringan tubulointerstitial terkait  
GCP: *glomerular capillary pressure*; GBF: *glomerular blood flow*; Gs: *glomerulosclerosis*<sup>13</sup>



**Gambar 3** Mekanisme autoregulasi glomerular pada kerusakan ginjal  
A. *Baseline* B. *Peningkatan tekanan perfusi*<sup>17</sup>

**Iskemia glomerular**

Pada hipertensi, nefron yang masih sehat akan melakukan kompensasi dengan melakukan vasodilatasi aferen diikuti peningkatan tekanan intraglomerular (hipertensi glomerular dan hiperfiltrasi glomerular) disertai proteinuria masif, yang pada akhirnya akan menyebabkan nefrosklerosis hipertensif dan berujung pada PGKT. Struktur arteri aferen berubah, terjadi *wrinkling collapse* dan sklerosis global pada membran basal glomerulus sehingga arteriol menjadi tidak intak. Konsekuensi hipertensi kronik akan berakibat terjadinya jejas mikrovaskular, iskemia, dan hipertrofi kapiler glomerular. Penyempitan arteri dan arteriol aferen berakibat aliran darah menuju glomerulus menjadi berkurang sehingga terjadi iskemia glomerular dan glomerulosklerosis. Iskemia glomerular menurunkan aliran plasma pascaglomerular yang akan memicu iskemia tubular, dan kemudian mengaktifasi endotelin, TGF- $\beta$  yang mengakibatkan sklerosis glomerular, tubulointerstitial atau nefrosklerosis.<sup>13</sup> Ringkasan patogenesis nefrosklerosis hipertensif disajikan dalam gambar 5.



**Gambar 5** Patogenesis nefrosklerosis hipertensif  
Proses pada hipertensi benigna adalah iskemik glomerular dan tubular yang dipengaruhi *renal susceptibility gene* (RSC); sisa nefron yang sehat akan melakukan adaptasi yang bervariasi, salah satunya akan menentukan derajat keparahan proteinuria melalui glomerulosklerosis focal  
ESRD: *end stage renal disease*; RSC: *renal susceptibility genes*; Gs: *glomerulosclerosis*<sup>13</sup>

**HISTOPATOLOGI**

Gambaran histopatologi pada NH ditandai dengan adanya hialinosis arteriolar dan hipertrofi otot vaskular. Hialinosis diartikan sebagai lesi yang mengandung bahan aselular, tidak berstruktur, terdiri atas glikoprotein dan kadang-kadang meleburkan lipid.





Secara umum, pada NH terjadi perubahan histologi vaskuler, glomerular dan tubulointerstitial. Perubahan vaskuler berupa hipertrofi medial dan penebalan fibroplastik intimal yang menyebabkan penyempitan lumen vaskuler arteri renalis dan arteriol glomerular, dan deposisi materi hialin pada dinding arteriol. Perubahan glomerular berupa fokal global dan fokal segmental sklerosis sedangkan perubahan pada tubulointerstitial berupa atrofi atau dilatasi tubulus.<sup>13,18,19</sup>

Gambaran histopatologi NH pada bentuk benigna maupun maligna dikenal sebagai hiperplasia miointimal interlobular dan pembuluh arteriolar aferen, hialinasi arteriosklerosis, pengerutan glomerulus dan berakhir dengan glomerulosklerosis global.

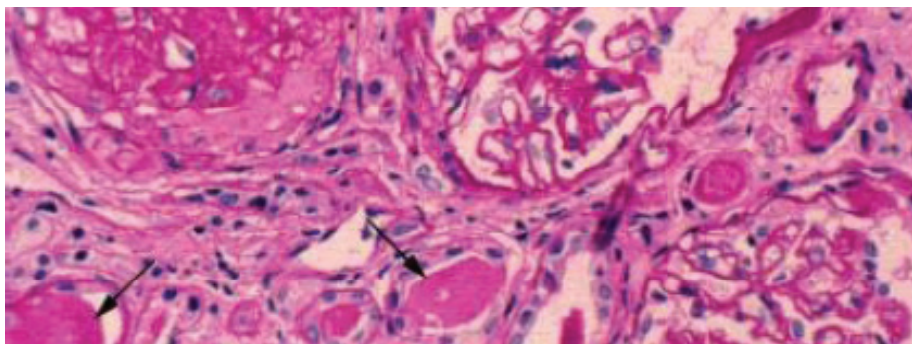
Perubahan-perubahan ini terjadi akibat iskemia glomerular yang disebabkan oleh penyempitan arteriol aferen:

1) Hialinosis arteriol dan arteri interlobular dengan penebalan tunika media disebabkan oleh hipertrofi dan hiperplasia otot polos vaskular, material hialin akibat insudasi protein plasma pada dinding arteriolar, berwarna

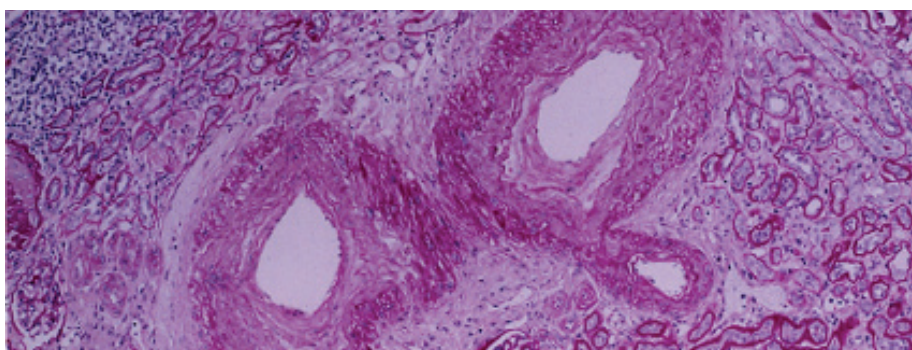
cerah pada pengecatan PAS. Besarnya insudasi protein plasma diikuti dengan penyempitan lumen arteriol.

Hialinosis arteriol aferen merupakan penanda kerusakan ginjal pada hipertensi esensial, deposit hialin ditemukan pada otot polos arteriol yang mengalami atrofi sehingga memengaruhi tekanan lumen arteriol dengan akibat permeabilitas endotel meningkat dan meningkatkan insudasi protein plasma.

2) Hipertrofi miointima (*fibroplastic intimal thickening*) pada pembuluh darah interlobular dan arteriol berakibat penyempitan lumen arteriolar dan arteria interlobaris, selanjutnya '*wrinkling collaps*' dari *glomerular tuft* dan *glomerulosclerosis*. Kerusakan mikrovaskular ditentukan oleh skor proliferasi miointima. Ditemukan penebalan fibroelastik dengan pembentukan jaringan ikat pada tunika media arteriol aferen. Penelitian morfometrik melaporkan bahwa NH akibat hipertensi esensial berkorelasi antara volume interstitial, *clearance creatinine*, dengan hiperplasi *muscular arteriol*, dan tidak berkorelasi dengan hialinosis arteriol atau oleh penebalan arteriol interlobar.



**Gambar 6** Nefrosklerosis benigna menunjukkan adanya sklerosis glomerulus komplit (kiri atas); hanya tersisa dua glomerulus yang mengecil; perhatikan juga adanya atrofi tubular dan dilatasi dengan silinder hialin intratubular (gambar panah); perubahan-perubahan ini terjadi akibat iskemia yang disebabkan oleh penebalan arteriolar dan arteriolar (tidak ditunjukkan)<sup>18</sup>



**Gambar 7** Proliferasi fibrointimal arteri arkuata (pewarnaan *periodic acid Schiff*, pembesaran 150X)<sup>11</sup>

### DIAGNOSIS

Secara klinis, nefrosklerosis hipertensif ditandai dengan adanya riwayat hipertensi lama dengan retinopati hipertensif derajat I atau II, adanya hipertrofi ventrikel kiri jantung, sedimen urin normal dan proteinuria kurang dari 1 gram per 24 jam. Adanya PGK dengan nilai kreatinin  $> 1.8$  mg/dL atau *creatinine clearance*  $< 40$  mL/menit/ $1.73\text{m}^2$  serta USG ginjal menunjukkan ginjal mengecil dan bentuk iregular dapat membantu mengarahkan ke diagnosis NH.<sup>19</sup>

Secara klinikopatologis, terdapat dua kelompok NH, yakni nefrosklerosis benigna dan nefrosklerosis maligna. Nefrosklerosis, nefrosklerosis benigna, dan penyakit ginjal hipertensif merupakan terminologi yang dipakai para klinisi bilamana kerusakan ginjal dianggap terjadi akibat hipertensi esensial. Gambaran histopatologi meliputi perubahan mikrovaskular berupa hialinosis dinding pembuluh darah preglomerular, penebalan tunika intima dan duplikasi internal elastic lamina arkuata dan arteri interlobaris dan akhirnya berlanjut dengan kerusakan glomerulus berupa glomerulosklerosis, atrofi tubulus, dan fibrosis interstitialis.<sup>18</sup>

Bentuk lain adalah NH maligna, keadaan ini berkaitan dengan terjadinya akselerasi tekanan darah atau hipertensi maligna yang ditandai dengan terbentuknya nekrosis fibrinoid dan hiperplasia miointima yang bila tidak cepat diatasi akan berakibat kerusakan ginjal progresif. Nefrosklerosis maligna akhir-akhir ini makin berkurang dengan kemajuan pengelolaan obat-obat antihipertensi.

Biopsi ginjal merupakan kunci diagnosis NH.<sup>19</sup> Peranan biopsi ginjal pada nefrosklerosis hipertensif serupa dengan kondisi pada nefropati diabetik. Biopsi ginjal hanya dilakukan pada keadaan tertentu saja yakni pada penderita yang tidak mengalami akselerasi hipertensi atau riwayat hipertensi yang lama disertai dengan kadar serum kreatinin kurang dari 2,5 mg/dL dan proteinuria lebih dari 1.500 mg per 24 jam meski ada juga yang menyebutkan proteinuria dapat kurang dari 500 mg/24 jam.<sup>13</sup>

### PENATALAKSANAAN

Peningkatan tekanan darah sudah terbukti mengakibatkan gangguan fungsi ginjal.<sup>24</sup> Penurunan tekanan darah merupakan kunci



utama dalam mencegah progresi penurunan fungsi ginjal pada NH. Namun yang sering menjadi pertanyaan adalah berapa target penurunan tekanan darah dan jenis obat apa yang terbaik.

Hingga saat ini, penatalaksanaan NH masih mengacu pada penelitian AASK (*African American Study of Kidney Disease and Hypertension*). AASK meneliti 1094 orang ras Afrika-Amerika yang hipertensi kronik dengan gangguan fungsi ginjal yang tidak dapat dijelaskan sebabnya serta adanya proteinuria ringan berkisar 500 – 600 mg per hari. Digunakan tiga obat antihipertensi yakni ramipril, metoprolol dan amlodipin. Target penurunan tekanan darah adalah 125/75 mmHg atau 140/90 mmHg. Sasaran primer pada akhir penelitian ini adalah perubahan LFG yakni saat pertama terjadi penurunan LFG 50% atau LFG 25 ml/menit/1.73m<sup>2</sup>; saat terjadi gagal ginjal; atau saat kematian. Penelitian ini selama 4 tahun, didapatkan rerata penurunan

tekanan darah tertinggi adalah 141/85 mmHg dan rerata penurunan tekanan darah terendah adalah 128/78 mmHg. Sasaran primer ternyata tidak berbeda bermakna pada kelompok dengan target 140/90 mmHg atau 125/75 mmHg. Hal ini menunjukkan bahwa target tekanan darah kurang dari 140/90 mmHg tidak memberikan hasil lebih baik. Dari segi kelompok jenis obat, ramipril menunjukkan hasil sasaran primer yang lebih baik bermakna dibanding dengan metoprolol atau amlodipin. Metoprolol sendiri tidak berbeda bermakna dengan amlodipin. Namun setelah 10 tahun penelitian, tidak didapatkan perbedaan bermakna antara ketiga jenis antihipertensi maupun penurunan tekanan darah serendah mungkin terhadap progresi penurunan LFG.<sup>20,21</sup>

Penelitian lain dalam skala lebih kecil dilakukan oleh Siewer-Delle dkk di Swedia. Diteliti 23 pasien pria dengan hipertensi primer baru dan 11 pasien pria dengan

normotensi dengan usia yang sama. Antihipertensi yang dipakai adalah penyekat beta dan penambahan hidroklorotiazid jika diperlukan. LFG dinilai pada saat awal, saat 7 tahun dan saat 14 tahun. Setelah 7 tahun penelitian, ternyata didapatkan penurunan LFG dari 103 ml/menit/1.73m<sup>2</sup> menjadi 84 ml/menit/1.73m<sup>2</sup> namun setelah itu tidak terjadi penurunan LFG sampai dengan tahun ke-14. Selama 14 tahun penelitian, didapatkan rerata tekanan darah berkisar 139/88 mmHg. Siewert menyimpulkan bahwa pada pasien Swedia (ras kulit putih), pengendalian hipertensi dengan obat konvensional dapat mencegah penurunan fungsi ginjal selama 14 tahun.<sup>22</sup>

Disimpulkan bahwa (1) target penurunan tekanan darah pada pasien dengan nefrosklerosis hipertensif adalah  $\leq 140/90$  mmHg dan (2) semua jenis antihipertensi menunjukkan hasil yang tidak berbeda dalam mencegah progresi penurunan LFG.

### DAFTAR PUSTAKA

1. US Renal Data System. USRDS 2004 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda MD, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2004.
2. ERA-EDTA Registry. ERA-EDTA Registry 2003 Annual Report. Amsterdam, Academic Medical Centre, 2005.
3. Zucchelli P, Zuccala A. Primary hypertension – how does it cause renal failure? *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:223-5.
4. Freedman B, Iskandar SS, Appel RG. The link between hypertension and nephrosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1995;25(2):207
5. Meyrier A, Simon P. Nephroangiosclerosis and hypertension: things are not as simple as you might think. *Nephrol Dial Transplantation* 1996; 11:2116–20.
6. Mountokalakis TD. The renal consequences of arterial hypertension. *Kidney Int* 1997; 51:1639–53.
7. Wang G, Lai FM, Kwan BC, et al. Podocyte loss in human hypertensive nephrosclerosis [abstrak]. *Am J Hypertens* 2009;22(3):300-6.
8. Wang G, Kwan BC, Lai FM, et al. Intrarenal expression of miRNAs in patients with hypertensive nephrosclerosis [abstrak]. *Am J Hypertens* 2010;23(1):78-84.
9. Zucchelli P, Zuccala A. Primary hypertension — how does it cause renal failure? *Nephrol Dial Transplant* 1994;9: 223-5.
10. Tracy RE, Ishii T. What is 'nephrosclerosis'? lessons from USA, Japan and Mexico. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15: 1357-66.
11. Fervenza FC. Nephrosclerosis. [disitasi tanggal 01 April 2012]. Tersedia pada: <http://emedicine.medscape.com/article/244342-overview>
12. Suwitra K. Penyakit ginjal kronik. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S. Editor. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jilid I. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI; 2006: 581-5.
13. Luke RG. Hypertensive nephrosclerosis: pathogenesis and prevalence. Essential hypertension is an important cause of end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2271-8.
14. Fogo A, Breyer JA, Smith MC, et al. Accuracy of the diagnosis of hypertensive nephrosclerosis in African Americans: a report from the African American Study of Kidney Disease (AASK) Trial. AASK Pilot Study Investigators. *Kidney Int* 1997;51:244 –52.
15. Moutzouris DA, Herlitz L, Appel GB, et al. Renal biopsy in the very elderly. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(6):1073-82
16. Zucchelli P, Zuccala A. Progression of renal failure and hypertensive nephrosclerosis. *Kidney Int* 1998;68:555-9.
17. Dworkin LD, Shemin DG. The role of hypertension in progression of chronic kidney disease. [disitasi tanggal 01 April 2012]. Tersedia pada <http://www.kidneyatlas.org/book3/adk3-06.QXD.pdf>
18. Marin R, Gorostidi M, Ferna F, Vega N, Navascues RA. Systemic and glomerular hypertension and progression of chronic renal disease: The dilemma of nephrosclerosis. *Kidney International* 2005;68: 552–6.
19. Rose BD, Kaplan M. Clinical features and treatment of hypertensive nephrosclerosis. UpToDate. Last literature review version 17.3: September 2009.
20. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, et al. African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Study Group. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285(21):2719.
21. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, et al. African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertension kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002;288(19):2421.
22. Siewert-Delle A, Ljungman S, Hartford M, Wilkstrand J. Effect of 14 years of antihypertensive treatment on renal function and urinary albumin excretion in primary hypertension [abstrak]. *Am J Hypertens* 1996;9:841-9.