

Analisis Farmakokinetik Klinik Dosis Obat Pasien Hipertensi Komplikasi Gagal Di RSUD Dr. Pirngadi Medan

Nilsya Febrika Zebua^{1*)}, Peri Aisyah Zubaidi²⁾, Sumardi³⁾, Suprianto⁴⁾, Shofian Syarifuddin⁵⁾, Risma Yeni⁶⁾

^{1,6} Departemen Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Tjut Nyak Dhien, Medan-Indonesia

^{3,4,5} Fakultas Farmasi, Institut Kesehatan Medistra Lubuk Pakam, Indonesia

²RSUD Dr Pringadi Medan

*nf.zebua@gmail.com; keishacute34@gmail.com; mardisaad@gmail.com; ekahasbi@gmail.com; shofianmedistra@gmail.com; rismayeni@gmail.com

Received: 20 Maret 2023; Revised: 28 Maret 2023; Accepted: 30 April 2023

DOI: <https://doi.org/10.52622/jisk.v4i1.06>

Abstract

Background: Hospitals are health service providers providing emergency care, outpatient and inpatient. Hypertension occurs when blood pressure is above normal. Clinical conditions that require dialysis treatment have a tendency to kidney failure. This effort is related to the field of clinical pharmacokinetics. Objective: The study was conducted to analyze the dose of drug administration in conditions complicated by kidney failure in hypertensive patients. Methods: The study went through a sampling stage of data from hypertensive patients complicated by kidney failure, data according to inclusion criteria, calculation of creatinine clearance, analysis of dose adjustments and creatinine clearance. Results: The study obtained 170 data, which met the inclusion criteria of 30 data. Drugs with a narrow therapeutic index and worsening kidney function that patients received included: digoxin, captopril, ranitidine, furosemide, ciprofloxacin, and ceftriaxone in 2, 13, 9, 12, 3, and 8 cases respectively. Conclusion: According to dose adjustment calculations for patient creatinine clearance, it was found that the drug exceeded the individual dose in 6 out of 9; 8 of 13; and 2 cases each using ranitidine, captopril, digoxin..

Keywords: Hypertension, kidney failure, drug dose adjustment, clinical pharmacokinetics

PENDAHULUAN

Sebagai lembaga pelayanan kesehatan, rumah sakit menyediakan layanan kesehatan yang komprehensif, termasuk layanan rawat gawat darurat, jalan maupun inap. Klasifikasi rumah sakit didasarkan pada kemampuan pelayanan, fasilitas kesehatan, sarana penunjang, dan sumber daya manusianya. Berdasarkan jenis pelayanannya, rumah sakit dapat dibedakan menjadi Rumah Sakit Umum dan Rumah Sakit Khusus. Pelayanan farmasi klinis merupakan salah satu layanan yang diberikan di rumah sakit dan berperan penting dalam meningkatkan hasil terapi pasien, mengurangi risiko efek samping obat, serta mendorong penggunaan obat yang lebih efisien dan tepat sasaran [1].

Hipertensi atau tekanan darah tinggi adalah kondisi di mana tekanan darah meningkat secara konsisten di atas batas normal. Karena sering tidak menunjukkan gejala awal, hipertensi sering disebut sebagai “silent killer”. Selain menjadi faktor risiko utama penyakit jantung, hipertensi juga dapat gagal menyebabkan ginjal. Menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), pada tahun 2012 terdapat sekitar 839 juta kasus hipertensi, dan diperkirakan jumlah ini akan meningkat menjadi 1,15 miliar pada tahun 2025, mencakup sekitar 29% populasi dunia [2].

Gagal ginjal adalah kondisi klinis di mana fungsi ginjal menurun hingga memerlukan terapi pengganti ginjal seperti dialisis atau transplantasi ginjal. Uremia, yang disebabkan oleh penurunan fungsi ginjal, merupakan salah satu gejala klinis yang terjadi pada gagal ginjal. Pasien ginjal yang tidak berfungsi perlu menjalani hemodialisis atau cuci darah untuk membuang hasil metabolisme dan cairan yang tidak dapat dikeluarkan oleh tubuh [3]–[5].

Hipertensi dan gagal ginjal sering kali saling terkait dan dapat memperburuk kondisi satu sama lain. Hipertensi dapat merusak saluran darah ginjal, kemampuan filterisasi oleh ginjal berkurang, dan mempercepat progresi disfungsi ginjal. Hipertensi tak terkontrol dapat berakibat pada kerusakan jangka panjang pada ginjal, yang dikenal sebagai nefropati hipertensi, salah satu penyebab utama penyakit ginjal kronis. Hipertensi juga dapat mempercepat progresi penyakit ginjal kronis menjadi gagal ginjal stadium akhir, yang memerlukan dialisis atau transplantasi ginjal. Selain itu, hipertensi yang tidak terkontrol pada pasien dengan gagal ginjal dapat menyebabkan komplikasi seperti kerusakan mata, otak, dan sistem saraf, serta memperburuk kondisi jantung akibat akumulasi cairan dan ketidakseimbangan elektrolit [6]–[8].

Obat sebagai zat yang diperuntukkan dalam diagnosis, menurunkan rasa sakit, serta melenyapkan atau pencegah penyakit pada manusia maupun hewan. Farmakokinetika klinis adalah aplikasi konsep farmakokinetika dalam dunia terapi dalam usaha menolong pasien agar terapi berhasil dan aman. Obat memainkan peran penting dalam menentukan hubungan antara dosis dan respon pada pasien [9], [10].

Dari survei pendahuluan, ditemukan bahwa terdapat 170 pasien dengan hipertensi yang mengalami komplikasi gagal ginjal. Berdasarkan uraian tentang hubungan antara hipertensi dan gagal ginjal serta kebersihan kreatinin, perlu dilakukan hitungan dosis obat per individu berdasarkan kebersihan kreatininnya untuk menghindari obat terakumulasi yang dapat menyebabkan toksik dan kondisi ginjal pasien semakin buruk.

METODE PENELITIAN

Studi bersifat deskriptif dengan arah untuk mendapat gambaran objek mengenai kondisinya. Data dikumpulkan secara retrospektif, yaitu dengan meninjau data pasien dari masa lalu tanpa memberikan intervensi atau perlakuan apapun kepada pasien. Parameter dan variabel yang diamati meliputi umur, berat dan tinggi badan, jenis kelamin, obat terapi rawat inap dan kadar kreatinin serum maupun tekanan darah pasien. Sumber yang digunakan adalah rekam medis dari 30 pasien hipertensi dengan komplikasi disfungsi ginjal yang sesuai kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusinya meliputi: gagal ginjal pada pasien hipertensi, kebersihan kreatininnya < 80,0 ml/menit, dan terapi obat diekskresikan melalui ginjal. Dan eksklusinya terdiri dari: rekam medis dan status pasien yang tidak lengkap.

PENGELOLAAN DATA

Pehitungan Bersihan Kreatinin Berdasarkan Berat Badan dan Umur

Perhitungan bersihan kreatinin, $CrCl_{est}$ (mL/min) berdasarkan hasil kreatinin serum, Scr (mg/dL); yang dipengaruhi oleh berat badan pasien, W (kg) dan umur, U (tahun). Untuk wanita dilakukan dengan faktor koreksi sebesar 0,85, ini disebabkan oleh massa otot wanita dibanding lelaki lebih kecil. Persamaan hanya diberlakukan untuk pasien dengan umur lebih dari 18 tahun dengan berat badan normal dan kadar kreatinin serumnya tetap. Perhitungan disesuaikan dengan jenis kelaminnya masing-masing menurut persamaan berikut [11]:

Lelaki:

$$CrCl_{est} = \frac{(140 - U)W}{72 \times Scr}$$

Wanita:

$$CrCl_{est} = \frac{0.85 (140 - U)W}{72 \times Scr}$$

Pehitungan Bersihan Kreatinin Tidak Stabil

Nilai ekskresi kreatinin (ESS) tergantung pada berat ideal badan, BIB (kg) dan usia pasien, maka bagi pasien dengan kadar kreatinin serum tidak tetap, kebersihan kreatinin diperhitungkan sesuai persamaan Jellife & Jellife berikut [11]:

$$ESS_{male} = BIB [29,3 - (0,203 \times U)]$$

Atau

$$ESS_{female} = BIB [25,1 - (0,175 \times U)]$$

Rerata kreatinin serum pasien [Scr_{ave} (mg/dl)], kreatinin awal (Scr_0) dan kedua (Scr_1) dalam satuan mg/dl dan selisih waktu pengukuran kreatinin serum kedua dengan pertama (Δt) menjadi dasar perhitungan koreksi hasil produksi kreatinin sesuai persamaan berikut:

$$ESS_{koreksi} = ESS [1,035 - (0,0337 \times Scr_{ave})]$$

$$E = ESS_{koreksi} - \frac{4 \text{ BIB}(Scr_1 - Scr_0)}{\Delta t}$$

$$CrCl = E / (14,4 \times Scr_{ave})$$

Pehitungan Bersihan Kreatinin Pasien Obesitas

Bersihan kreatinin pada pasien obesitas dapat dilakukan dengan menggunakan persamaan Salazar & Corcoran, dimana usia pasien, berat dan tinggi, H (m) badan pasien dan kadar kreatinin dalam serum [Scr (mg/ml)] menjadi dasar perhitungan dalam persamaan berikut [11]:

$$CrCl_{est(meles)} = \frac{(139 - U)[(0,285 \times W) + (12,1 \times H^2)]}{51 \times Scr}$$

$$CrCl_{est(fameles)} = \frac{(146 - U)[(0,287 \times Wt) + (9,47 \times H^2)]}{60 \times Scr}$$

Perhitungan Penyesuaian Dosis

Obat yang bersifat nefrotoksik, berindeks terapi sempit dilakukan perhitungan dosis penyesuaian setelah dilakukan perhitungngan bersihan kreatinin sesuai persamaan farmakokinetiknya. Perhitungan berdasarkan fraksi obat yang diekskresikan malalui ginjal dalam bentuk molekulnya. Perhitungan dosis penyesuaian dilakukan dengan menggunakan persamaan Guisti–Hayton. Dimana bersihan kreatinin karena disfungsi ginjal (K_u) dengan fungsi ginjal kondisi normal (K_n), fraksi obat dalam bentuk tak terdegradasi karena metabolisme (f_e), dan bersihan kreatinin pada pasien dengan kondisi disfungsi ginjal (Cl_{Cr}^u), serta besaran nilai bersihan kreatini pada pasien dengan ginjal normal (Cl_{Cr}^n) menjadi dasar perhitungan. Berdasarkan hal tersebut, perhitungan dapat dilakukan dengan persamaan berikut [10]:

$$\frac{k_u}{k_n} = 1 - f_e \left(1 - \frac{Cl_{Cr}^u}{Cl_{Cr}^n} \right)$$

Dosis obat untuk pasien disfungsi ginjal (D_u) sedangkan dosis obat untuk pasien dengan kondisi ginjal normal (D_n), maka dosis penyesuaian dihitung menggunakan rasio bersihan ginjal sesuai rumus berikut..

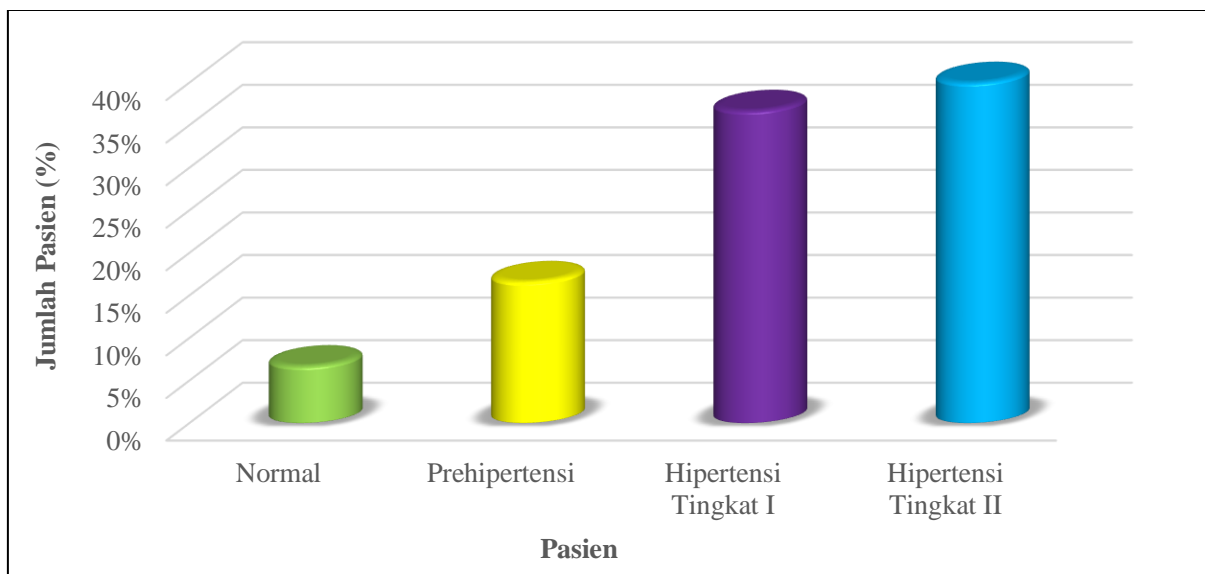
$$D_u = D_n \times \frac{k_u}{k_n}$$

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sebanyak 30 pasien dengan hipertensi komplikasi gagal ginjal pada periode Mei 2015-Mei 2017 yang diperoleh dari data base rekam medik yang sesuai kriteria inklusi studi (**Tabel 1** dan **Gambar 1**)

Tabel 1. Pasien Hipertensi Komplikasi Gagal Ginjal

| Kondisi Pasien | Jumlah Pasien | Persentase |
|-----------------------|---------------|------------|
| Normal | 2 | 6,7% |
| Prehipertensi | 5 | 16,6% |
| Hipertensi Tingkat I | 11 | 36,7% |
| Hipertensi Tingkat II | 12 | 40% |
| Total | 30 | 100% |

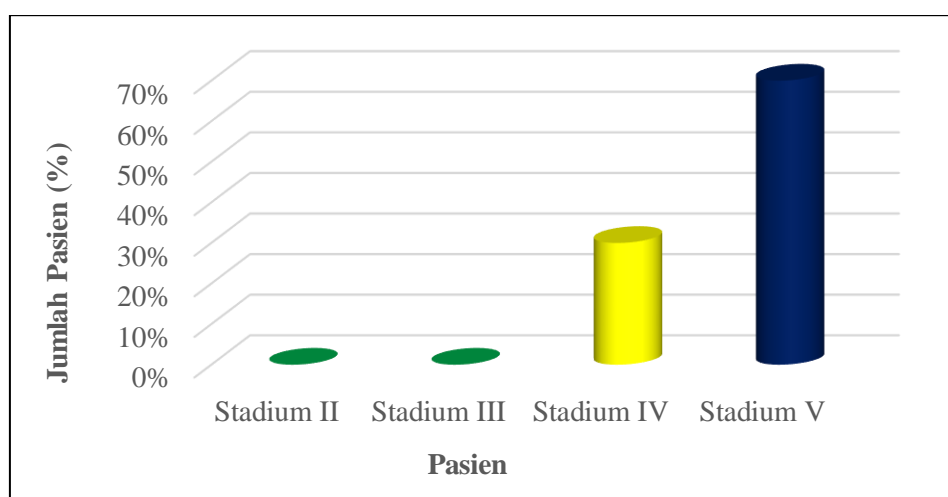


Gambar 1. Kondisi Pasien Hipertensi Komplikasi Gagal Ginjal

Berdasarkan **Tabel 1** dan **Gambar 1**, jumlah pasien gagal ginjal pada penyakit hipertensi didapat pasien dengan ginjal normal 2 pasien, pasien prehipertensi berjumlah 5 pasien, pasien hipertensi *stage* 2 berjumlah 11 pasien, dan pasien hipertensi tingkat II berjumlah 12 pasien maka totalnya menjadi 30 pasien.

Tabel 2. Kondisi Ginjal Berdasarkan Bersihan Kreatinin

| Kelompok | Kerusakan Ginjal | Crcl (mL/menit) | Jumlah | Persentase |
|-----------|------------------|-----------------|--------|------------|
| Stadium 2 | Normal | 60 - 80 | 0 | 0% |
| Stadium 3 | Sedang | 30 - 59 | 0 | 0% |
| Stadium 4 | Berat | 15 - 30 | 9 | 30% |
| Stadium 5 | Dialysis | < 15 | 21 | 70% |
| Jumlah | | | 30 | 100 % |



Garmab 2. Kondisi Ginjal Pasien Berdasarkan Bersihan Kreatinin

Tabel 2 dan **Gambar 2**, hasil perhitungan nilai bersihan kreatinin dari 30 pasien di instalasi rawat inap terdapat 9 pasien dengan keruskan ginjal berat, dan 21 pasien dengan stadium akhir.

Pemberian Obat Pasien Hipertensi Komplikasi Disfungsi Ginjal

Tabel 3, ditemukan pemberian obat dari 30 pasien ditemukan sebanyak enam obat yang bakal diekskresi oleh ginjal dalam bentuk molekulnya, tanpa perubahan dari metabolimanya, antar lain kaptopril, furosemida, ranitidin, digoksin, siprofloksasin, seftriakson. Perhitungan dosis penyesuaian memakai persamaan Guisti-Hayton dari data ekskresi obat dalam fraksi molekulnya, tanpa perubahan karena metabolime obat tersebut.

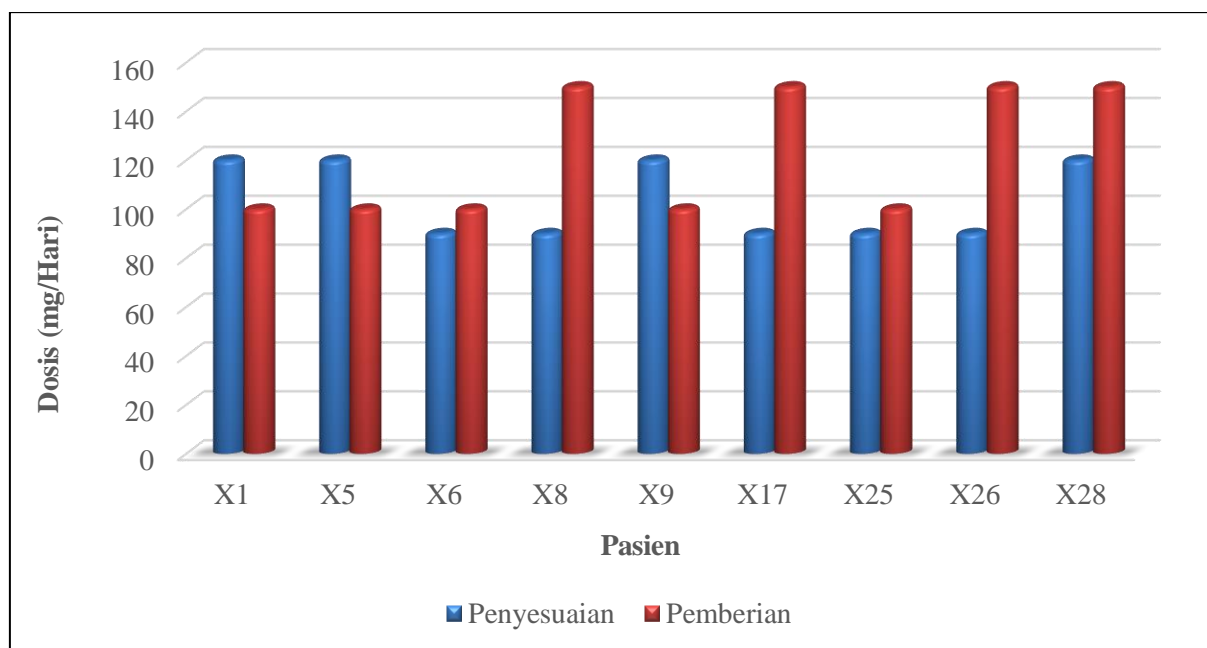
Tabel 3. Penggunaan Obat Pasien Hipertensi Komplikasi Gagal Ginjal.

| Nama Obat | Jumlah Obat | Sediaan |
|----------------|-------------|-----------------|
| Kaptopril | 13 | Tablet |
| Ranitidin | 9 | Injeksi |
| Digoksin | 2 | Tablet |
| Furosemid | 12 | Injeksi, Tablet |
| Siprofloksasin | 3 | Injeksi |
| Seftriakson | 3 | Injeksi |

Penyesuaian Dosis Obat Pasien Hipertensi Komplikasi Gagal Ginjal

Tabel 4. Dosis Penyesuaian Ranitidin Pasien Hipertensi Komplikasi Gagal Ginjal

| Nama pasien | Dosis (mg/Hari) | | |
|-------------|-----------------|-------------|-----------|
| | Lazim | Penyesuaian | Pemberian |
| X1 | 300 | 120 | 100 |
| X5 | 300 | 120 | 100 |
| X6 | 300 | 90 | 100 |
| X8 | 300 | 90 | 150 |
| X9 | 300 | 120 | 100 |
| X17 | 300 | 90 | 150 |
| X25 | 300 | 90 | 100 |
| X26 | 300 | 90 | 150 |
| X28 | 300 | 120 | 150 |

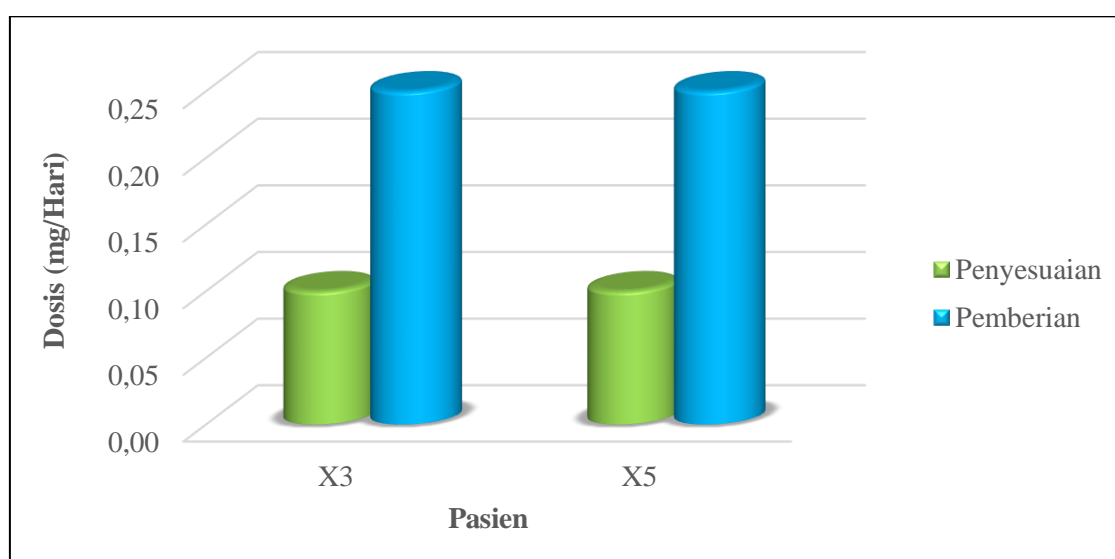


Garmab 3. Dosis Penyesuaian Ranitidin Pasien Hipertensi Komplikasi Gagal Ginjal

Tabel 4 dan **Gambar 3**, ditemukan 6 dari 9 kasus penggunaan ranitidin dosis yang diberikan berlebih berdasarkan hasil perhitungan dosis obat untuk pasien dengan kondisi ginjalnya secara farmakokinetik. Untuk pasien direkomendasikan pemberian dosis obat sebesar 150 mg/Hari dalam kondisi bersihan ginjalnya di bawah 50 ml/menit, beberapa negara berbeda rekomendasinya untuk pemberian intravena. Sekitar 25 mg/Hari dosis obat yang direkomendasikan oleh Inggris dan ini disesuaikan dengan kondisinya, sementara Amerika Serikat merekomendasikan 50 mg/Hari selama 18 sampai 24 jam, yang mungkin meningkat dengan mudah menjadi setiap 12 jam atau lebih sering jika perlu. Ranitidin 150 mg per hari memberikan konsentrasi serum yang cukup tanpa akumulasi yang berlebihan pada pasien yang menjalani hemodialisis biasa [12].

Tabel 5. Dosis Penyesuaian Digoksin Pasien Hipertensi Komplikasi Gagal Ginjal

| Nama Pasien | Dosis (mg/Hari) | | |
|-------------|-----------------|-------------|-----------|
| | Lazim | Penyesuaian | Pemberian |
| X3 | 0,25 | 0,10 | 0,25 |
| X5 | 0,25 | 0,10 | 0,25 |



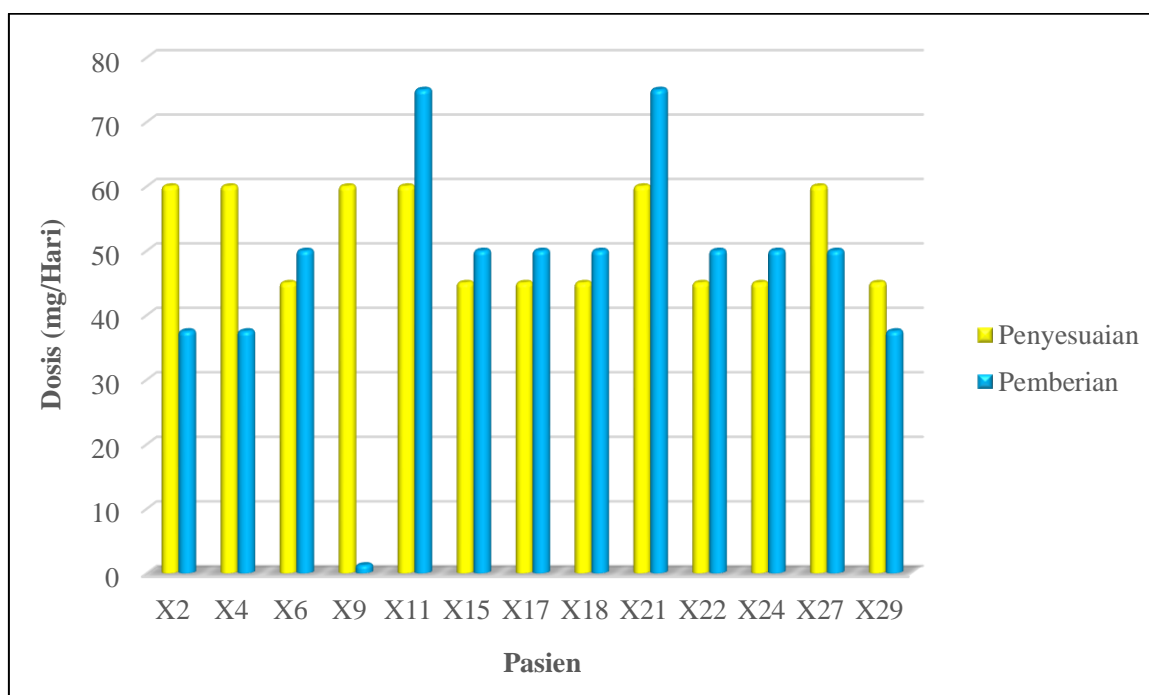
Garmab 4. Dosis Penyesuaian Digoksin Pasien Hipertensi Komplikasi Gagal Ginjal

Ginjal mengeksresikan digoksin berkisar 50 sampai 70 5 dalam bentuk molekul tanpa perubahan karena metabolisme [13]. Dari **Tabel 5** dan **Gambar 4** ditemukan 2 kasus penggunaan digoxin berada di atas hasil perhitungan secara farmakokineti berdasar dari fungsi ginjal pasien, digoksin termasuk dalam obat dengan indeks terapi sempit.

Tabel 6. Dosis Penyesuaian Kaptopril Pasien Hipertensi Komplikasi Gagal Ginjal

| Nama Pasien | Dosis (mg/Hari) | | |
|-------------|-----------------|-------------|-----------|
| | Lazim | Penyesuaian | Pemberian |
| X2 | 150 | 60 | 37,5 |
| X4 | 150 | 60 | 37,5 |
| X6 | 150 | 45 | 50 |
| X9 | 150 | 60 | 1,25 |
| X11 | 150 | 60 | 75 |
| X15 | 150 | 45 | 50 |

| | | | |
|-----|-----|----|------|
| X17 | 150 | 45 | 50 |
| X18 | 150 | 45 | 50 |
| X21 | 150 | 60 | 75 |
| X22 | 150 | 45 | 50 |
| X24 | 150 | 45 | 50 |
| X27 | 150 | 60 | 50 |
| X29 | 150 | 45 | 37,5 |

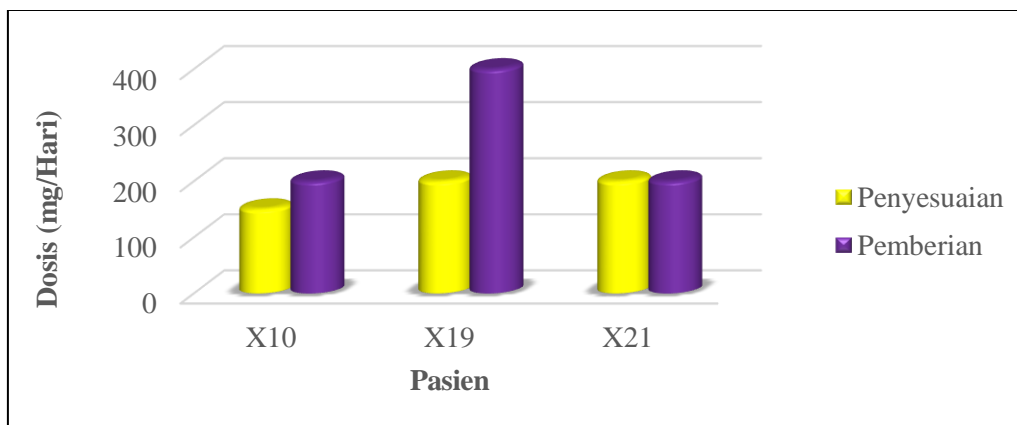


Gambar 5. Dosis Penyesuaian Kaptopril Pasien Hipertensi Komplikasi Gagal Ginjal

Dalam kondisi pasien gagal ginjal akan terjadi kenaikan kadar puncak kaptopril di dalam plasma sampai 2,5 kali dibanding pasien dalam kondisi ginjalnya berfungsi normal [14]. Kaptopril sebagai satu dari sekian banyak obat antihipertensi inhibitor ACE yang bekerja sebagai inhibitor enzim pengkonversi angiotensin 1 menjadi angiotensin 2 sehingga memicu penurunan tekanan darah pasien. Dosis terapi hipertensi untuk kaptopril dapat diberikan dua sampai tiga kali sehari masing-masing sebesar 25 mg. Pemberian ditingkatkan disesuaikan dengan respon yang dihasilkan dari terapi. **Tabel 6** dan **Gambar 5**, ditemukan 8 dari 13 kasus pengguna kaptopril yang terjadi dengan dosis di atas perhitungan farmakokinetia menurut fungsi ginjalnya.

Tabel 7. Dosis Penyesuaian Siprofloxasin Pasien Hipertensi Komplikasi Gagal Ginjal

| Nama Pasien | Dosis (mg/Hari) | | |
|-------------|-----------------|-------------|-----------|
| | Lazim | Penyesuaian | Pemberian |
| X10 | 500 | 150 | 200 |
| X19 | 500 | 200 | 400 |
| X21 | 500 | 200 | 200 |

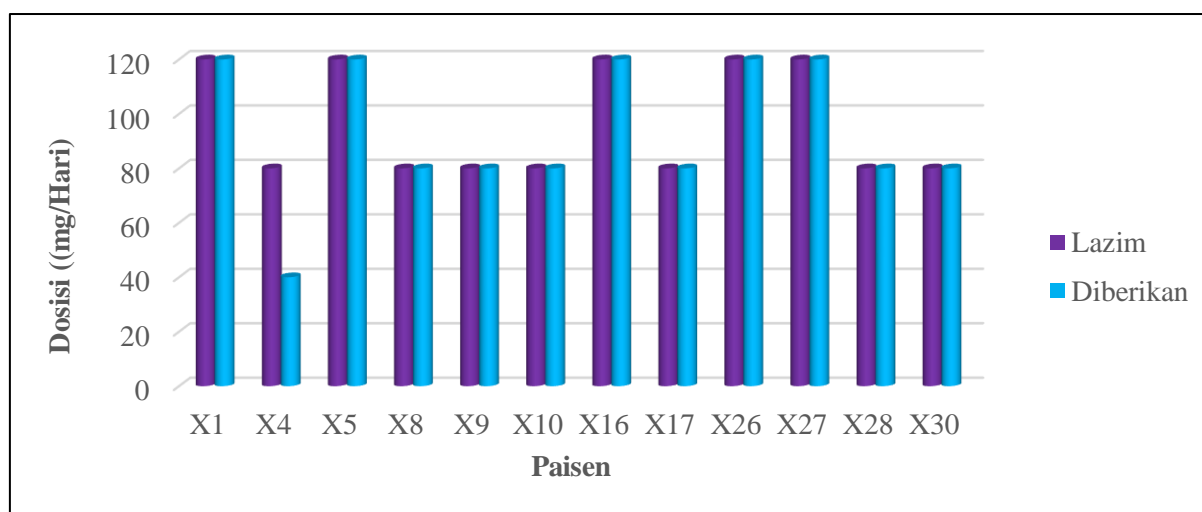


Gambar 6. Dosis Penyesuaian Siprofloksasin Pasien Hipertensi Komplikasi Gagal Ginjal

Tabel 7 dan Gambar 6, data menunjukkan terdapat dua dari tiga kasus siprofloksasin yang digunakan di atas dosis perhitungan untuk pasien dengan gangguan fungsi ginjal secara farmakokinetik. Kejadian ini sebaiknya dihindari agar tidak terjadi kerusakan ginjal karena pemakaian obat dalam kurun waktu yang panjang [15].

Tabel 8. Dosis Penyesuaian Furosemida Pasien Hipertensi Komplikasi Gagal Ginjal

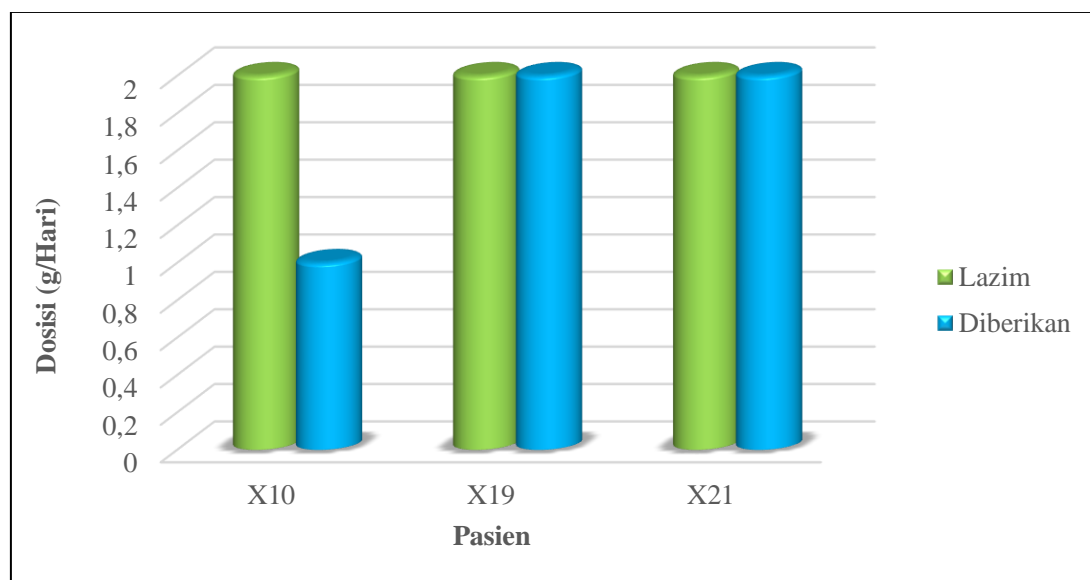
| Nama Pasien | Dosis (mg/hari) | | Kategori |
|-------------|-----------------|-----------|----------------|
| | Lazim | Diberikan | |
| X1 | 80-120 | 120 | Udem resistant |
| X4 | 40-80 | 40 | Hipertensi |
| X5 | 80-120 | 120 | Udem resistant |
| X8 | 40-80 | 80 | Hipertensi |
| X9 | 40-80 | 80 | Hipertensi |
| X10 | 40-80 | 80 | Hipertensi |
| X16 | 80-120 | 120 | Udem resistant |
| X17 | 40-80 | 80 | Hipertensi |
| X26 | 80-120 | 120 | Udem resistant |
| X27 | 80-120 | 120 | Udem resistant |
| X28 | 40-80 | 80 | Hipertensi |
| X30 | 40-80 | 80 | hipertensi |



Gambar 7. Dosis Penyesuaian Furosemida Pasien Hipertensi Komplikasi Gagal Ginjal

Tabel 9. Dosis Penyesuaian Sefriakson Pasien Hipertensi Komplikasi Gagal Ginjal

| Nama Pasien | Dosis (g/Hari) | |
|-------------|----------------|-----------|
| | Lazim | Diberikan |
| X10 | 2 | 1 |
| X19 | 2 | 2 |
| X21 | 2 | 2 |



Gambar 8. Penyesuaian Dosis Sefriakson Pasien Hipertensi Komplikasi Gagal Ginjal

Dosis pemberian harus disesuaikan bagi pasien disfungsi ginjal yang sudah berat, diutamakan yang mempunyai kebersihan kreatininya lebih kecil dari 10,0 ml/menit, dosisnya tidak lebih dari 2g/Hari [16]. Dari 30 kasus 3 diantaranya menggunakan ceftriaxon dengan dosis 1 g/hari, 2 g/hari dan 1 g/12 jam dengan pemberian secara intravena.

KESIMPULAN

Studi didapatkan data 170, yang sesuai kriteria inklusi 30 data. Obat dengan indeks terapi sempit dan meperberat fungsi ginjal yang diterima pasien meliputi: digoksin, kaptopril, ranitidin, furosemid, siprofloksasin, dan sefriakson masing-masing 2, 13, 9, 12, 3, dan 8 kasus. Sesuai hitungan penyesuaian dosis untuk klirens kreatinin pasien, ditemukan obat melebihi dosis individual 6 dari 9; 8 dari 13; dan 2 kasus masing-masing penggunaan ranitidin, kaptopril, dan digoksin.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Peraturan Pemerintah, *Peraturan Pemerintah RI No. 47 Thn 2021 tentang Penyelenggaraan Bidang Perumaha-sakitan*. Jakarta: Kementerian Sekretaris Negara RI, 2021.
- [2] E. Triyanto, *Pelayanan Keperawatan bagi Penderita Hipertensi secara Terpadu*. Yogyakarta: Graha Ilmu, 2014.
- [3] A. A. A. E. Cahyani, D. Prasetya, M. F. Abadi, and D. Prihatiningsih, "Gambaran Diagnosis Pasien Pra-Hemodialisa di RSUD Wangaya Tahun 2020-2021," *J. Ilm. Hosp.*, vol. 11, no. 1, pp. 661–666, 2022.
- [4] A. Setyaningsih, D. Puspita, and M. I. Rosyidi, "Perbedaan Kadar Ureum & Creatinin pada Klien yang Menjalani Hemodialisa dengan Hollow Fiber Baru dan Hollow Fiber Re ZUse di RSUD Ungaran," *J. Keperawatan Med. Bedah*, vol. 1, no. 1, pp. 15–24, 2013.
- [5] D. Widayati and N. Lestari, "Peningkatan Kualitas Hidup pada Penderita Gagal Ginjal Kronik yang Menjalani Terapi Hemodialisa melalui Psychological Intervention di Unit Hemodialisa

- RSUD Gambiran Kediri,” *J. ilmu Kesehat.*, vol. 3, no. 2, pp. 6–11, 2017.
- [6] M. Weldegiorgis and M. Woodward, “The Impact of Hypertension on Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease is Greater in Men than Women: A Systematic Review and Meta-Analysis,” *BMC Nephrol.*, vol. 21, pp. 1–9, 2020.
- [7] S. M. Hamrahian and B. Falkner, “Hypertension in Chronic Kidney Disease,” *Hypertens. from basic Res. to Clin. Pract.*, pp. 307–325, 2017.
- [8] S. Mennuni, S. Rubattu, G. Pirelli, G. Tocci, C. Fofi, and M. Volpe, “Hypertension and Kidneys: Unraveling Complex Molecular Mechanisms Underlying Hypertensive Renal Damage,” *J. Hum. Hypertens.*, vol. 28, no. 2, pp. 74–79, 2014.
- [9] H. C. Ansel, *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, Edisi IV. Jakarta: Universitas Indonesia, 1989.
- [10] L. Shargel, B. C. Andrew, and S. Wu-Pong, *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*. Stamford: Appleton & Lange, 1999.
- [11] L. A. Bauer, *Clinical Pharmacokinetics and book*. Washington: McGraw Hill., 2006.
- [12] C. Martindale and S. C. Sweetman, *The complete drug reference*. London: Pharmaceutical Press, 2009.
- [13] E. Iisalo, “Clinical Pharmacokinetics of Digoxin,” *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 2, no. 1, pp. 1–16, 1977.
- [14] O. H. Drummer, B. S. Workman, P. J. Miach, B. Jarrott, and W. J. Louis, “The Pharmacokinetics of Captopril and Captopril Disulfide Conjugates in Uraemic Patients on Maintenance Dialysis: Comparison with Patients with Normal Renal Function,” *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 32, pp. 267–271, 1987.
- [15] D. Czock and F. M. Rasche, “Dose Adjustment of Ciprofloxacin in Renal Failure: Reduce The Dose or Prolong The Administration Interval,” *Eur J Med Res*, vol. 10, no. 4, pp. 145–148, 2005.
- [16] I. H. Patel, J. G. Sugihara, R. E. Weinfeld, E. G. Wong, A. W. Siemsen, and S. J. Berman, “Ceftriaxone Pharmacokinetics in Patients with Various Degrees of Renal Impairment,” *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 25, no. 4, pp. 438–442, 1984.