

*Disertasi*

**EFEKTIVITAS SUPLEMENTASI EKSTRAK BAWANG PUTIH  
(*ALLIUM SATIVUM L*) TERHADAP PENURUNAN TEKANAN DARAH  
DAN PENINGKATAN KADAR *ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE  
SYNTHASE* (eNOS) SERUM PADA PASIEN HIPERTENSI  
INTRADIALITIK DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN  
PALEMBANG**



**Kiagus Muhammad Yusuf Arief Akbar**

**NIM: 04013722227002**

**PROGRAM STUDI DOKTER SUBSPELIALIS ILMU PENYAKIT DALAM  
BIDANG ILMU GINJAL HIPERTENSI  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA /  
RSUP dr. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG  
2024**

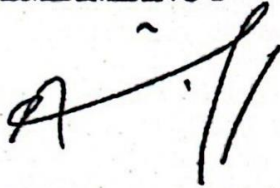
Disertasi

**EFEKTIVITAS SUPLEMENTASI EKSTRAK BAWANG PUTIH  
(*ALLIUM SATIVUM L*) TERHADAP PENURUNAN TEKANAN DARAH  
DAN PENINGKATAN KADAR *ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE  
SYNTHASE (eNOS)* SERUM PADA PASIEN HIPERTENSI  
INTRADIALITIK DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN  
PALEMBANG**

**KIAGUS MUHAMMAD YUSUF ARIEF AKBAR**

Disetujui Oleh:

**PEMBIMBING I**



**Dr. dr. Zulkhair Ali, SpPD, K-GH**  
NIP. 196104211987101002

**PEMBIMBING II**



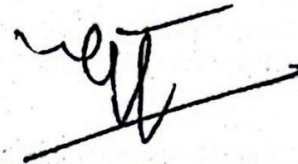
**Prof. Dr. dr. Mgs. M. Irsan Saleh, M.Biomed**  
NIP. 196609291996011001

**KETUA BAGIAN  
ILMU PENYAKIT DALAM  
FK UNSRI**



**Dr. dr. Taufik Indrajaya, SpPD, K-KV**  
NIP. 196402021990041001

**KOORDINATOR PROGRAM STUDI  
PENDIDIKAN DOKTER  
SUBSPELIALIS PENYAKIT DALAM  
FK UNSRI**



**Dr. dr. Yulianto Kusnadi, SpPD, K-EMD**  
NIP : 196907252000061001

## SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Kiagus Muhammad Yusuf Arief Akbar

NIM : 04013722227002

Jurusan : Subspesialis (Sp2) Ilmu Penyakit Dalam - Ginjal Hipertensi

Menyatakan bahwa naskah disertasi kami dengan judul:

” EFEKTIVITAS SUPLEMENTASI EKSTRAK BAWANG PUTIH (*ALLIUM SATIVUM L*) TERHADAP PENURUNAN TEKANAN DARAH DAN PENINGKATAN KADAR *ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE SYNTHASE* (eNOS) SERUM PADA PASIEN HIPERTENSI INTRADIALITIK DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG”

Penulis: Kiagus Muhammad Yusuf Arief Akbar

Belum pernah dipublikasikan dalam jurnal/prosiding/terbitan ilmiah lainnya dan bebas dari unsur plagiarism.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Palembang, November 2024

Yang membuat pernyataan,



Kiagus Muhammad Yusuf Arief Akbar

Abstrak

**EFEKTIVITAS SUPLEMENTASI EKSTRAK BAWANG PUTIH  
(*ALLIUM SATIVUM L*) TERHADAP PENURUNAN TEKANAN DARAH  
DAN PENINGKATAN KADAR *ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE  
SYNTHASE* (eNOS) SERUM PADA PASIEN HIPERTENSI  
INTRADIALITIK DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN  
PALEMBANG**

**Kiagus Muhammad Yusuf Arief Akbar<sup>1</sup>, Zulkhair Ali<sup>1</sup>, Irsan Saleh<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Divisi Ginjal dan Hipertensi Penyakit Dalam, <sup>2</sup>Bagian Biomedik, Fakultas Kedokteran,  
Universitas Sriwijaya/RSUP Dr Mohammad Hoesin, Palembang, Sumatera Selatan

**Pendahuluan:** Hipertensi Intradialitik (HiD) diketahui dapat menyebabkan peningkatan risiko mortalitas dan morbiditas pada pasien yang menjalani hemodialisis. Salah satu faktor risiko HiD terjadinya disfungsi endotel yang ditandai dengan penurunan kadar *nitric oxide* (NO) sebagai vasodilator otot polos. Kandungan *Allicin* didalam ekstrak bawang putih diketahui dapat meningkatkan kadar eNOS yang menghasilkan NO sehingga dapat menurunkan tekanan darah. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas suplementasi ekstrak bawang putih (*Allium Sativum L*) terhadap kadar eNOS serum dan tekanan darah pada pasien hipertensi intradialitik.

**Metode:** Penelitian ini merupakan studi *crossover randomized controlled double blind trial*. Tehnik pengambilan subjek dilakukan secara *consecutive sampling* pada pasien yang menjalani hemodialisis kronik yang disertai dengan hipertensi intradialitik. Kemudian dibagi secara acak menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok yang mendapatkan ekstrak bawang putih 800mg/hari (2x400mg) selama 8 minggu dan kelompok yang mendapatkan placebo, kemudian dilakukan periode *wash out* selama 3 minggu dan setelah itu kedua kelompok diberikan perlakuan bergantian. Masing-masing kelompok akan diukur tekanan darah dan kadar eNOS serumnya sebelum dan sesudah HD serta sebelum dan sesudah perlakuan.

**Hasil:** Terdapat 42 pasien HiD pada masing-masing kelompok setelah *crossover*. Didapatkan TDS dan TDD pre-HD menurun masing-masing sebesar  $-16,7 \pm 13,8$  mmHg ( $p=0,000$ ) dan  $-8,0 \pm 8,6$  mmHg ( $p=0,000$ ) setelah diberikan ekstrak bawang putih. Begitu juga dengan TDS dan TDD post-HD juga menurun masing-masing sebesar  $-22,3 \pm 17,7$  mmHg ( $p=0,000$ ) dan  $-9,9 \pm 12,4$  mmHg ( $p=0,000$ ) setelah diberikan ekstrak bawang putih. Selain itu Kadar eNOS pre-HD dan post-HD juga meningkat masing-masing sebesar  $1,81 \pm 2,01$  pg/mL ( $p=0,000$ ) dan  $1,85 \pm 1,9$  pg/mL ( $p=0,000$ ) setelah diberikan ekstrak bawang putih.

**Simpulan:** Suplementasi ekstrak bawang putih pada pasien HD kronik dengan HiD terbukti efektif dalam menurunkan tekanan darah dan meningkatkan kadar eNOS serum dari sebelum HD hingga setelah HD.

**Kata kunci:** Ekstrak Bawang Putih, eNOS, Hipertensi Intradialitik, Hemodialisis kronik, Pre-HD, Post-HD, TDS, TDD

Abstract

**THE EFFECTIVENESS OF GARLIC EXTRACT (ALLIUM SATIVUM L) SUPPLEMENTATION ON REDUCTION OF BLOOD PRESSURE AND INCREASE SERUM ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE SYNTHASE (eNOS) LEVELS IN INTRADIALYTIC HYPERTENSIVE PATIENTS AT CENTRAL GENERAL HOSPITAL DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

**Kiagus Muhammad Yusuf Arief Akbar<sup>1</sup>, Zulkhair Ali<sup>1</sup>, Irsan Saleh<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Division of Nephrology and Hypertension Internal Medicine, <sup>2</sup>Division of Biomedicine, Faculty of Medicine, Sriwijaya University/ Central General Hospital Dr. Mohammad Hoesin, Palembang, South Sumatera

**Introduction:** Intradialytic hypertension (IDH) is known to cause an increased risk of mortality and morbidity in patients undergoing hemodialysis (HD). One of the risk factors for IDH is endothelial dysfunction characterized by decreased levels of nitric oxide (NO) as a smooth muscle vasodilator. Allicin content in garlic extract is known to increase eNOS levels that produce NO so that it can reduce blood pressure. This study aims to determine the effectiveness of garlic extract supplementation (*Allium Sativum L*) on serum eNOS levels and blood pressure in patients with intradialytic hypertension.

**Methods:** This study is a crossover study randomized controlled double-blind trial. The technique of taking subjects was carried out by consecutive sampling in patients undergoing chronic hemodialysis accompanied by intradialytic hypertension. Then randomly divided into 2 groups, namely the group that received garlic extract 800mg / day (400mg twice daily) for 8 weeks and the group that received placebo, then a wash out period was carried out for 3 weeks and after that the two groups were given alternating treatments. Each group will be measured for blood pressure and serum eNOS levels pre and post HD and before and after treatment.

**Results:** There were 42 IDH patients in each group after crossover. The pre-HD SBP and DBP decreased by  $-16.7 \pm 13.8$  mmHg ( $p=0.000$ ) and  $-8.0 \pm 8.6$  mmHg ( $p=0.000$ ) respectively after being given garlic extract. Likewise, post-HD SBP and DBP also decreased by  $-22.3 \pm 17.7$  mmHg ( $p=0.000$ ) and  $-9.9 \pm 12.4$  mmHg ( $p=0.000$ ) respectively after being given garlic extract. In addition, pre-HD and post-HD serum eNOS levels increased by  $1.81 \pm 2.01$  pg/mL ( $p=0.000$ ) and  $1.85 \pm 1.9$  pg/mL ( $p=0.000$ ) respectively after garlic extract was administered.

**Conclusion:** Garlic extract supplementation in chronic HD patients with IDH was shown to be effective in lowering blood pressure and increasing serum eNOS levels from pre-HD to post-HD.

**Keywords:** Garlic Extract, eNOS, Intradialytic Hypertension, Chronic Hemodialysis, pre-HD, post-HD, SBP, DBP

## KATA PENGANTAR

*Bismillahirrohmanirrohim*

Alhamdulillah, puji dan syukur ke hadirat Allah Subhanawa Ta'ala atas segala rahmat karunia serta hidayah-Nya sehingga disertasi ini dapat diselesaikan. Disertasi merupakan salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Subspesialis 2 Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang.

Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

Prof. dr. **Ali Ghanie**, SpPD, K-KV, FINASIM, Guru Besar Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI/RSMH Palembang dan juga Staf Divisi Kardiovaskuler. Beliau sebagai guru yang telah mengayomi kami selayaknya orang tua sendiri, terima kasih atas bimbingan ilmu pengetahuan, pengarahan, semangat, dan motivasi selama penulis menjalani pendidikan.

Prof. dr. **Eddy Mart Salim**, SpPD, K-AI, FINASIM, Guru Besar Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI/RSMH Palembang dan juga Staf Divisi Alergi-Imunologi. Beliau sebagai guru yang selalu mengayomi kami semua layaknya orang tua, terima kasih atas bimbingan ilmu dan akhlak serta menjadi panutan dan dan inspirasi penulis untuk menjadi insan yang beriman dan berilmu serta senantiasa beramal di jalan Allah SWT.

Prof. dr. **Hermansyah**, SpPD, K-R, FINASIM, Guru Besar Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI/RSMH Palembang Staf Divisi Reumatologi yang selalu tampil penuh semangat dan telah memberikan inspirasi serta bimbingan dan motivasi selama penulis menjalani pendidikan.

Prof. Dr. dr. **Radiyah Umi Partan**, SpPD, K-R, M.Kes, FINASIM, Wakil Rektor III Bidang Kemahasiswaan dan Alumni UNSRI, Guru Besar Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI/RSMH Palembang dan Ketua Divisi Reumatologi, serta sekaligus tim penguji penelitian ini yang selalu memberikan ilmu pengetahuan, bimbingan dan pengarahan serta menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

Prof. Dr. dr. **Mgs. Muhammad Irsan Saleh**, M.Biomed, Wakil Dekan Bidang Umum dan Keuangan FK UNSRI, serta sekaligus pembimbing metodologi penelitian ini. Terima kasih atas inspirasi, motivasi, bimbingan, dan petunjuk serta semua ilmu yang diberikan selama penulis menjalani pendidikan terutama saat melakukan penelitian.

Dr. Dr. **Zulhair Ali**, SpPD, K-GH, FINASIM, Ketua Staf Medik Ilmu Penyakit Dalam dan Ketua Divisi Ginjal Hipertensi, serta Pembimbing I penelitian ini. Terimakasih telah mengayomi kami semua layaknya orang tua, memberikan kami kesempatan belajar di Ginjal Hipertensi, membimbing dan memberi petunjuk atas semua ilmu yang diberikan, serta memotivasi dan menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

Dr. dr. **Taufik Indrajaya**, SpPD, K-KV, FINASIM, Ketua Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI/RSMH periode 2023-2027, mantan Koordinator Program Studi Pendidikan Dokter Subspesialis (Sp2) Ilmu Penyakit Dalam periode 2019-2023, dan Ketua Divisi Kardiovaskular. Terima kasih telah membimbing, mendidik, mengayomi, memberikan ilmu, akhlak, nasehat, dan motivasi, serta menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

dr. **A. Fuad Bakry**, SpPD, K-GEH, FINASIM, Staf Divisi Gastroenterohepatologi sekaligus tim penguji penelitian ini yang selalu memberikan semangat pada kami semua, bimbingan dan petunjuk serta arahan selama penulis menjalani pendidikan.

dr. **Mediarty Syahrir**, SpPD, K-HOM, FINASIM, mantan Ketua Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI/RSMH periode 2019-2023, staf Divisi Hematologi dan Onkologi-Medik, guru dan orang tua yang sangat keibuan dan perhatian, selalu memberikan nasihat, dorongan dan motivasi selama penulis menjalani pendidikan.

Dr. dr. **Yulianto Kusnadi**, SpPD, K-EMD, FINASIM, Koordinator Program Studi Pendidikan Dokter Subspesialis (Sp2) Ilmu Penyakit Dalam periode 2023-2027, Ketua Divisi Endokrin Metabolik dan Diabetes dan sekaligus tim penguji penelitian ini. Terima kasih atas inspirasi, motivasi, petunjuk dan bimbingan, serta semua ilmu yang diberikan selama penulis menjalani pendidikan.

dr. **Syamsu Indra**, SpPD, K-KV, FINASIM, MARS, PhD, Staf Divisi Kardiologi sekaligus tim penguji penelitian ini yang selalu memberikan semangat, bimbingan, petunjuk dan arahan selama penulis menjalani pendidikan.

dr. **Novadian**, SpPD, K-GH, FINASIM, Kepala Instalasi Hemodialisis RSMH, Staf Divisi Ginjal Hipertensi, dan dosen pembimbing akademik penulis, sekaligus tim penguji penelitian ini. Terima kasih telah mengayomi kami semua dengan sabar layaknya orang tua, memberikan kami kesempatan belajar di Ginjal Hipertensi khususnya di bidang intervensi, membimbing dan memberi petunjuk dan nasehat atas semua ilmu yang diberikan, serta memotivasi dan menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

dr. **Suprapti**, SpPD, K-GH, FINASIM, Staf Divisi Ginjal Hipertensi. Terima kasih telah mengayomi kami semua dengan sabar layaknya orang tua, memberikan kami kesempatan belajar di Ginjal Hipertensi, membimbing dan memberi petunjuk atas semua ilmu yang diberikan, serta memotivasi dan menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

dr. **Nova Kurniati**, SpPD, K-AI, FINASIM, Koordinator Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis (Sp1) Ilmu Penyakit Dalam dan Ketua Divisi Alergi Imunologi, serta dosen pembimbing akademik saat penulis menempuh Sp1, serta sekaligus penguji usulan penelitian ini. Terima kasih atas bimbingan, ilmu, dan motivasi selama penulis menjalani pendidikan.

dr. **Zen Ahmad**, SpPD, K-P, FINASIM, Ketua PAPDI Sumatera Selatan dan Ketua Divisi Pulmonologi. Terima kasih telah menjadi guru kami selayaknya orang tua yang banyak mendidik penulis, memberikan ilmu, akhlak, nasehat, motivasi, dan arahan untuk berfikir runut dan sistematis serta menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

dr. **Ratna Maila Dewi**, SpPD, K-EMD, FINASIM, Sekertaris Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI/RSMH periode 2023-2027, staf Divisi Endokrin Metabolik dan Diabetes, terima kasih atas semangat, perhatian dan pendidikan akhlak pada kami semua.



Terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada para guru saya di Bidang Ilmu Penyakit Dalam yang tidak pernah lelah dan tanpa pamrih membimbing, mendidik dan mengarahkan penulis untuk bisa menjadi seorang internis yang baik: dr. **Ahmad Rasyid**, SpPD, K-P, FINASIM; dr. **Alwi Shahab**, SpPD, K-EMD FINASIM; dr. **Syadra Bardiman**, SpPD, K-GEH FINASIM; Dr. dr. **Joni Anwar**, SpP; dr. **Suyata**, SpPD, K- GEH, FINASIM; dr. **Yenny Dian Andayani**, SpPD, K-HOM, FINASIM; dr. **Norman Djamaludin**, SpPD, K-HOM; Dr. dr. **Erwin Sukandi**, SpPD, K-KV, FINASIM; dr. **Ferry Usnizar**, SpPD, K-KV, FINASIM; dr. **Vidi Orba Busro**, SpPD, K-GEH, FINASIM; dr. **Imam Suprianto**, SpPD, K-GEH, FINASIM; dr. **Djunaidi AR**, SpPD (rahimahullah), FINASIM; dr. **Harun Hudari**, SpPD K-PTI, FINASIM; dr. **Sudarto**, SpPD, K-P FINASIM; dr. **Erwin Azmar**, SpPD, K-KV, FINASIM; dr. **Surya Darma**, SpPD, K-R, FINASIM; dr. **Yuniza**, SpPD, K-AI, FINASIM; Dr. dr. **Nur Riviati**, SpPD, K-Ger FINASIM; dr. **Rukiah Chodilawati**, SpPD, K- KV FINASIM; dr. **Imran Soleh**, SpPD, K-KV, FINASIM; dr. **Muhammad Ali Apriansyah**, SpPD, K-Psi (rahimahullah); dr. **Mega Permata**, SpPD, K-PTI; dr. **RA. Linda Andriani**, SpPD, K-P, FINASIM; dr. **Nelda Aprilia Salim**, SpPD, FINASIM; dr. **Muhammad Reagan**, SpPD, K-R, FINASIM; dr. **Rouly Pola Pasaribu**, SpPD, K-P, FINASIM; dr. **Muhammad Ayus Astoni**, SpPD, K-GEH, FINASIM; dr. **Natalie Duyen**, SpP (K); dr. **Dini Rizkie Wijayanti**, SpP; dr. **Anjab Akmal Sya'roni**, SpPD, KGEH yang telah banyak memberikan bimbingan dan pengarahan serta kebersamaan selama penulis menjalani Pendidikan.

Para sesepuh Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI yang telah menyelesaikan pengabdianannya : dr. H. **Ardaya**, SpPD, K-GH ; dr. **Budi Mulyono**, SpPD, K-HOM; dr. H. **Soerasmo**, SpPD, K-EMD (rahimahullah); Prof. dr. **Akmal Sya'roni**, SpPD, K-PTI DTM&H FINASIM (rahimahullah); dr. **F. Hadi Halim**, SpPD, K-P; dan Dr. H. **Edwar Oemar**, SpPD (rahimahullah) atas semangat beliau dalam memberikan ilmu pengetahuan untuk Bagian Ilmu Penyakit Dalam.

**Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya dan Direksi RS Mohammad Hoesin Palembang** yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani Pendidikan Dokter Subspesialis (Sp2) Ilmu Penyakit

Dalam di FK UNSRI/RSMH Palembang. Juga kepada rekan Sp2 angkatan Januari 2022, dr. **Syahpri Putra Wangsa**, SpPD, FINASIM, dr. **Deddy Primadona Mulia**, SpPD FINASIM, dr. **Dwi Indira Setyorini**, SpPD, FINASIM, dan dr. **Putri Muthia**, SpPD, FINASIM. Terima kasih atas motivasi dan kebersamaan yang telah terjalin layaknya saudara kandung sejak awal pendidikan. Terima kasih juga kepada senior-senior dr. **Della Fitri Cana**, SpPD, KEMD, FINASIM dan dr. **Ardianto**, SpPD, KEMD, FINASIM, dr. **Herleni Kartika**, SpPD, KGH, terimakasih atas motivasi dan kebersamaan yang telah terjalin layaknya saudara kandung sejak awal pendidikan.

Tidak lupa pula seluruh peserta Sp2 Ilmu Penyakit Dalam tanpa terkecuali, Dr. dr, **Elfiani**, SpPD, FINASIM, dr. **Novandra Abdillah**, SpPD FINASIM, dr. **Rery TFY**, SpPD, FINASIM, dr. **Chairil Makky**, SpPD FINASIM, dr. **Edy Nur Rachman**, SpPD FINASIM, dr. **Eva Julita**, SpPD, FINASIM, dr. **Zulfikar Abadi**, SpPD, FINASIM, dr. **Eunike**, SpPD, dr. **Alif Fathurrachman**, SpPD, dr. **Rizki Aliana**, SpPD, FINASIM, dr. **Febry Rahmayani**, SpPD, FINASIM, dr. **Teguh Setiadi**, SpPD, FINASIM, dr. **Nelila Fitri**, SpPD, FINASIM, dr. **Ety Febriyanti**, SpPD, FINASIM, dr. **Ninda Septia Yuspar**, SpPD, FINASIM, FINASIM, dr. **Rita Sriwulandari**, SpPD, FINASIM, dr. **Desy Hariyanti**, SpPD, FINASIM, dr. **A. Khaeril**, SpPD FINASIM, dr. **Zakky A**, SpPD, dr. **Wawan Kurniawan**, SpPD, dan dan dr. **Merylla Filianty Sipayung**, SpPD, FINASIM, dr. **Lian Lubis**, SpPD, FINASIM, dr. **Zainal Fahmi**, SpPD, FINASIM, dr. **Aprizal**, SpPD, FINASIM, dr. **A Fachri Indra P**, SpPD, FINASIM, dr. **Mohammad Topan**, SpPD FINASIM, dr. **Sartika Sadikin**, SpPD, FINASIM, dr. **Zulaika** SpPD, FINASIM, dr. **Nadia Karimah**, SpPD, FINASIM, dr. **Rostika**, SpPD, FINASIM, dr. **Ida Trikandiani**, SpPD, FINASIM, dr. **Anton Purnomo**, SpPD, FINASIM terimakasih atas dukungan selama penulis menjalani pendidikan subspesialis Ilmu Penyakit Dalam di FK UNSRI.

Terima kasih juga yang sebesar-besarnya kepada para peserta dan keluarga penelitian serta para perawat Instalasi Hemodialisis RSMH, Laboratorium Klinik Prodia Palembang dan Jakarta atas keikhalasan dalam berpartisipasi dan bekerja sama dalam penelitian ini, sehingga penelitian ini dapat diselesaikan dengan baik.

Sembah sujud dan kasih sayang yang tidak terhingga kepada orang tua kami, ayahanda Dr. H. **Ian Effendi N**, SpPD K-GH FINASIM dan ibunda Dr. Hj. **Yenny Fitrizar**, yang dengan penuh kasih sayang dan keikhlasannya telah mengasuh, membesarkan, mendidik, memberi nasihat, motivasi dan doa yang tiada henti serta kesempatan yang luas kepada kami untuk meraih pendidikan yang diinginkan. Demikian juga ucapan terima kasih yang sama kepada mertua kami, ayahanda **H. Jamrizal** dan ibunda **Hj. Zubaidah**. Semoga Allah SWT selalu melimpahkan kasih sayang, keberkahan, hidayah dan maghfirah-NYA. Juga kepada seluruh saudara dan keluarga kami yang tercinta, terima kasih atas kasih sayang, doa, juga bantuan moril dan materil selama penulis menjalani pendidikan ini. Semoga Allah membalas dengan kebaikan yang berlipat ganda.

Teristimewa untuk istriku tercinta dan terkasih dr. **Dian Permata Rizda**, Sp.OG, terima kasih yang setulusnya atas segala keridhoan, dukungan, pengertian, penantian, pengorbanan, kesabaran, keikhlasan, kehangatan, dan doa yang tidak putus-putusnya selama kakak menjalani pendidikan. Peluk sayang untuk anak-anakku tercinta **Raisya Aqila Azzahra**, **Almeera Arsyila Sabiya**, dan **Alesha Shakila Sheza** yang penuh pengertian dan memahami keadaan serta keterbatasan papa sebagai orang tua, memberikan semangat serta penghibur selama papa menjalani proses pendidikan.

Semoga Allah SWT memberikan balasan pahala terbaik kepada semua pihak atas bantuan selama penulis menjalani pendidikan dan disertai ini bermanfaat bagi kita semua. Aamiin.

Palembang, 1 September 2024

Penulis

Kiagus Muhammad Yusuf Arief Akbar

# DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	<b>ii</b>
<b>ABSTRAK</b> .....	<b>iii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>iv</b>
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	<b>v</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>xi</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>xiii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>xiv</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN</b> .....	<b>xv</b>
<b>BAB 1. PENDAHULUAN</b>	
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Perumusan Masalah .....	4
1.3. Hipotesis Penelitian .....	4
1.4. Tujuan Penelitian .....	4
1.4.1 Tujuan Umum .....	4
1.4.2 Tujuan Khusus .....	4
1.5 Manfaat Penelitian .....	5
1.5.1 Akademis .....	5
1.5.2 Terapan/klinis .....	5
1.5.3 Masyarakat .....	6
<b>BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1. Penyakit Ginjal Kronik .....	7
2.1.1. Definisi dan Klasifikasi Penyakit Ginjal Kronik .....	7
2.1.2. Hemodialisis .....	7
2.2. Hipertensi Intradialitik (HID) .....	8
2.2.1. Definisi .....	8
2.2.2. Epidemiologi HID .....	9
2.2.3. Faktor Risiko dan Pefisiologi HID .....	10
2.2.4. Disfungsi Endotel dan Pengaruhnya Terhadap HID .....	12
2.2.5. Penatalaksanaan HID .....	13
2.3. <i>Nitric Oxide</i> (NO) .....	15
2.3.1. Asal Sintesis .....	15
2.3.2. Jenis NOS dan fungsinya .....	16
2.3.2.1. Struktur dan fungsi eNOS .....	18
2.3.3. Mekanisme NO dalam Patofisiologi Hipertensi .....	20
2.4. Bawang Putih ( <i>Garlic</i> ) .....	22
2.4.1. Komposisi Bawang Putih .....	22
2.4.2. Manfaat Ekstrak Bawang Putih .....	25
2.4.3. Pengaruh Bawang Putih terhadap eNOS .....	26
2.4.4. Ekstrak Bawang Putih .....	30
2.4.4.1. Farmakokinetik, Dosis dan Efek Samping	

	Ekstrak Bawang Putih.....	31
2.5.	Kerangka Teori .....	33
2.6.	Kerangka Konsep.....	34
<b>BAB 3. METODE PENELITIAN</b>		
3.1.	Jenis Penelitian.....	35
3.2.	Waktu dan Tempat Penelitian.....	35
3.3.	Populasi dan Sampel Penelitian.....	35
	3.3.1. Populasi Penelitian .....	35
	3.3.2. Sampel Penelitian.....	35
	3.3.3. Besar sampel .....	35
	3.3.4. Cara Pengambilan Sampel .....	36
3.4.	Kriteria Pemilihan Sampel .....	36
	3.4.1. Kriteria inklusi .....	36
	3.4.2. Kriteria eksklusi.....	36
	3.4.3. Kriteria <i>Drop Out</i> .....	37
3.5.	Variabel Penelitian .....	37
3.6.	Definisi Operasional .....	38
3.7.	Alat dan Bahan Kerja .....	41
3.8.	Cara Kerja.....	41
3.9.	Alur Penelitian .....	44
4.0.	Analisis Data.....	45
4.1.	Persyaratan Etik .....	45
<b>BAB 4. HASIL PENELITIAN</b>		
4.1.	Karakteristik Umum dan Data Dasar Subjek Penelitian .....	47
4.2.	Perubahan Karakteristik Laboratorium Subjek Penelitian .....	49
4.3.	Efektivitas Ekstrak Bawang Putih terhadap TD .....	50
4.4.	Efektivitas Ekstrak Bawang Putih terhadap kadar eNOS.....	55
4.5.	Efek Samping Ekstrak Bawang Putih dan Placebo.....	57
<b>BAB 5. PEMBAHASAN</b>		
5.1.	Karakteristik Umum Sampel Penelitian .....	58
5.2.	Pengaruh Faktor Perancu dan Laboratorium Terhadap Peningkatan kadar eNOS dan Penurunan Tekanan Darah .....	65
5.3.	Perubahan Tekanan Darah dan Kadar eNOS serum Sebelum dan Sesudah Pemberian Ekstrak Bawang Putih .....	66
5.4.	Efek Samping Selama Pemberian Ekstrak Bawang Putih.....	68
5.5.	Keterbatasan Penelitian .....	69
<b>BAB 6. Simpulan</b>		
6.1.	Simpulan .....	70
6.2.	Saran .....	70
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>		
<b>LAMPIRAN</b>		

## DAFTAR TABEL

No.	Judul	Halaman
Tabel 1.	Perubahan kadar NO dan ET-1 sebelum dan sesudah HD Pada pasien HiD .....	13
Tabel 2.	Farmakokinetik Obat Antihipertensi Pada Pasien Dialisis .....	14
Tabel 3.	Pengaruh Pemberian Ekstrak Bawang Putih Terhadap Penurunan Tekanan Darah Dan Faktor Inflamasi .....	25
Tabel 4.	Jenis Produk Bawang Putih Dan Dosis Harian .....	31
Tabel 5.	Definisi Operasional .....	38
Tabel 6.	Karakteristik Umum Data Dasar Subjek Penelitian Sebelum <i>Crossover</i> .....	48
Tabel 7.	Karakteristik Subjek Penelitian Sesudah <i>Crossover</i> .....	49
Tabel 8.	Karakteristik Kadar Laboratorium dan Perubahannya Sesudah <i>Crossover</i> .....	50
Tabel 9.	Karakteristik TDS/TDD dan Perubahannya antar Kelompok.....	52
Tabel 10.	Karakteristik Kadar eNOS Serum dan Perubahannya antar Kelompok.....	56
Tabel 11.	Efek Samping selama perlakuan .....	57

## DAFTAR GAMBAR

No	Judul	Halaman
Gambar 1.	Prognosis PGK berdasar kategori GFR dan albuminuria (KDIGO 2012).....	7
Gambar 2.	Faktor Risiko Hipertensi Intradialitik .....	10
Gambar 3.	Contoh Sintesis NO Dari Prekursor L-Arginin Pada Sel Endotel Dan Mekanisme Vasodilatasi Pembuluh Darah. ..	16
Gambar 4.	Tiga macam NOS dan fungsinya .....	18
Gambar 5.	Struktur Protein eNOS .....	19
Gambar 6.	Regulasi Aktivitas eNOS .....	20
Gambar 7.	Mekanisme Hipertensi Yang Melibatkan NO.....	22
Gambar 8.	Komposisi Bawang Putih Segar.....	23
Gambar 9.	Komposisi Bawang Putih Segar per 100 Gram.....	23
Gambar 10.	Senyawa Organosulfur Bawang Putih .....	24
Gambar 11.	Efek Bawang Putih Terhadap Tekanan Darah Melalui Jalur NO .....	28
Gambar 12.	Pengaruh Bawang Putih Terhadap Tekanan Darah Melalui Jalur Hidrogen Sulfida (H <sub>2</sub> S), Dan Pengaruh Faktor Makanan Serta Genetik Terhadap Kadar Homosistein.....	29
Gambar 13.	Jenis Ekstak Bawang Putih Yang Dipasarkan .....	30
Gambar 14.	Ilustrasi skema penyerapan, metabolisme, dan distribusi senyawa organosulfur bawang putih di saluran cerna.....	31
Gambar 15.	Alur Penelitian .....	43
Gambar 16.	Perbandingan Perubahan TDS antar Kelompok .....	52
Gambar 17.	Perbandingan Perubahan TDD antar Kelompok.....	53
Gambar 18.	Perbandingan Perubahan Rerata TDS pre-HD dan post-HD Setelah Perlakuan Pada Kedua Kelompok (A dan B) Sebelum dan Sesudah <i>Crossover</i> .....	53
Gambar 18.	Perbandingan Perubahan Rerata TDD pre-HD dan post-HD Setelah Perlakuan Pada Kedua Kelompok (A dan B) Sebelum dan Sesudah <i>Crossover</i> .....	54
Gambar 20.	Perubahan Tekanan Darah Sistolik Intradialitik .....	54
Gambar 21.	Perubahan Tekanan Darah Diastolik Intradialitik.....	55
Gambar 22.	Perbandingan Perubahan Kadar eNOS antar Kelompok .....	56
Gambar 23.	Perbandingan Perubahan Rerata eNOS pre-HD dan post-HD Setelah Perlakuan Pada Kedua Kelompok (A dan B) Sebelum dan Sesudah <i>Crossover</i> .....	57

## DAFTAR SINGKATAN

ACE	: Angotensin Converting Enzyme
ACE2	: Angiotensin Converting Enzyme Type 2
ACEi	: Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor
ADMA	: Asymmetric Dimethylarginine
AGEs	: Advanced Glycation End-Products
AGE	: Aged Garlic Extract
Alliin	: S-allyl-L-cystein sulfoxide
Allicin	: Allyl 2-Propenethiosulfinate / Diallyl Thiosulfinate
Ang-II	: Angiotensin II
Ang-(1-7)	: Angiotensin 1–7
ARB	: Angiotensin Receptor Blockers
BK	: Bradikinin
CaM	: Calmodulin
CAT	: Cysteine-Amino-Transferase
CBS	: Cystathionine- $\beta$ -Synthase
CCB	: Calcium Channel Blockers
cGMP	: Cyclic Guanosine Monophosphate
CKD	: Chronic Kidney Disease
CRP	: C-reactive protein
CSE	: Cystathionine- $\gamma$ -Lyase
DAS	: Diallyl Sulfide
DADS	: Diallyl Disulfide
DATS	: Diallyl Trisulfide
DM	: Diabetes Melitus
eNOS	: Endothelial NOS
EPCs	: Endothelial Progenitor Cells
ESAs	: Erythropoietin Stimulating Agents
ESRD	: End Stage Renal Desease
EPO	: Erythropoietin
ET-1	: Endothelin-1
FAD	: Flavine Adenine Dinucleotide
FDA	: Food Drug Association
FMN	: Flavine Mononucleotide
GFR	: Glomerular Filtration Rate
GN	: Glomerulonephritis
GSH	: Glutathione
H <sub>2</sub> S	: Hydrogen Sulphide
Hcy	: Homocysteine
HD	: Hemodialisis
HiD	: Hipertensi Intradialitik
IDWG	: Interdialytic Weight Gain
iNOS	: Inducible NOS
IL-6	: Interleukin-6
IL-1 $\beta$	: Interleukin-1 $\beta$



IRR	: Indonesian renal registry
KDIGO	: Kidney Disease Improving Global Outcomes
LDL	: Low-Density Lipoprotein
LFG	: Laju Filtrasi Glomerulus
MAP	: Mean Atrial Pressure
MLCK	: Myosin Light Chain Kinase
MRA	: Mineralcorticoid Receptor Antagonists
MPST	: Mercaptopyruvate Sulfur Transferase
NADPH	: Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate
NFkB	: Nuclear Factor Kappa B
NO	: Nitric Oxide
NOS	: Nitrit Oxide Synthase
nNOS	: Neuronal NOS
O <sub>2</sub>	: Oksigen
O <sub>2</sub> <sup>-</sup>	: Superoksida anion
PERNEFRI	: Perhimpunan Nefrologi Indonesia
PDEs	: Phosphodiesterases
PGK	: Penyakit Ginjal Kronik
PGTA	: Penyakit Ginjal Tahap Akhir
PKG	: Protein Kinase-G
RAS	: Renin-Angiotensin System
RAAS	: Renin-Angiotensin-Aldosteron System
ROS	: Reactive Oxygen Species
SAC	: S-Allyl-Cysteines
SAH	: S-adenosyl-homocysteine
SAM	: S-adenosyl-methionine
SAMC	: S-Allylmercaptocysteine
sGC	: Soluble Guanylyl Cyclase
SKA	: Sindrom Koroner Akut
SOD	: Superoksida Dismutase
SSP	: Sistem Saraf Pusat
TC	: Total Cholesterol
TD	: Tekanan Darah
TDD	: Tekanan Darah Diastolik
TDS	: Tekanan Darah Sistolik
TNF $\alpha$	: Tumor Necrosis Factor- $\alpha$
TPG	: Terapi Pengganti Ginjal
UF	: Ultrafiltrasi
VSMC	: Vascular Smooth Muscle Cell
WHO	: World Health Organization

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Penyakit ginjal kronik (PGK) merupakan penyakit kronik progresif yang mempengaruhi >10% populasi di seluruh dunia.<sup>1</sup> Penyakit ini memiliki prognosis buruk karena bersifat *irreversible* sehingga dapat berkembang menjadi penyakit ginjal tahap akhir (PGTA). Saat ini hemodialisis (HD) masih menjadi modalitas utama dalam terapi pengganti ginjal (TPG) pada pasien PGTA.<sup>2-4</sup> Data *Indonesia Renal Registry* (IRR) 2022 menunjukkan pasien HD mengalami peningkatan sebesar 5,7% dari sebelumnya 60.066 pasien tahun 2021 menjadi 63.489 pasien tahun 2022.<sup>5</sup> Akan tetapi terapi HD dapat menimbulkan berbagai komplikasi selama proses dialisis atau intradialitik salah satunya adalah hipertensi intradialitik (HiD). Di Indonesia, HiD merupakan salah satu penyebab terjadinya peningkatan komplikasi penyakit kardiovaskular seperti *heart attacks* atau sindrom koroner akut (SKA) dan penyakit serebrovaskular seperti stroke hemoragik sebesar 47% yang menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas pasien yang menjalani HD rutin.<sup>2-4,6-7</sup>

Menurut *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO), HiD didefinisikan sebagai peningkatan tekanan darah sistolik (TDS) > 10 mmHg selama HD hingga setelah HD dibandingkan TDS sebelum HD pada setidaknya 4 dari 6 kali sesi HD berturut-turut.<sup>8</sup> Prevalensi HiD diperkirakan hanya sekitar 5-15% pada pasien PGTA yang menjalani HD rutin. Namun berdasarkan laporan tahunan Perhimpunan Nefrologi Indonesia (PERNEFRI) 2018, insidensi HiD di Indonesia sebesar 38%.<sup>5</sup> Bahkan studi yang dilakukan di instalasi HD RSMH Palembang tahun 2018 juga melaporkan prevalensi HiD sebesar 58.6%.<sup>9</sup> HiD diketahui dapat menyebabkan peningkatan risiko angka kematian sebesar 2,9 kali lipat dan risiko peningkatan rawat inap di rumah sakit sebesar 20% dalam waktu 6 bulan pada pasien HD yang mengalami HiD.<sup>2-4,10-12</sup>

Faktor risiko dari HiD meliputi *overload* cairan yang dikaitkan dengan kenaikan berat badan interdialitik (*interdialytic weight gain* (IDWG)), konsentrasi

natrium dan kalsium dialisat yang tinggi, aktivasi *renin-angiotensin-aldosteron system* (RAAS) karena diinduksi oleh hipovolemia saat dilakukan ultrafiltrasi (UF) yang berlebih saat HD,<sup>13</sup> aktivitas sistem saraf simpatik yang berlebihan, hilangnya obat antihipertensi selama proses dialisis, viskositas darah yang meningkat karena diinduksi oleh pemberian *erythropoietin* (EPO) intravena, dan peningkatan kekakuan arteri pada PGK serta terjadinya disfungsi endotel saat HD.<sup>2-4,10,12</sup>

Disfungsi endotel ditandai dengan ketidakseimbangan agen vasoaktif antara penurunan kadar *nitric oxide* (NO) sebagai vasodilator otot polos dan peningkatan kadar *asymmetric dimethylarginine* (ADMA) sebagai *inhibitor* sintesis NO endogen, dan *endothelin-1* (ET-1) yang merupakan vasokonstriktor kuat. Pada penelitian Kandarini,dkk<sup>14</sup> didapatkan penurunan kadar NO yang signifikan dan peningkatan kadar ET-1 dan ADMA setelah HD pada pasien dengan HiD yang dilakukan penarikan ultrafiltrasi secara berlebih. Begitu juga dengan penelitian yang dilakukan Ahmad,dkk<sup>15</sup> dan Ali Z,dkk<sup>16</sup> juga mendapatkan hasil serupa yaitu terjadi penurunan kadar NO dan peningkatan ET-1 yang signifikan setelah HD pada pasien HiD. Penelitian di atas menunjukkan bahwa adanya interaksi antara disfungsi endotel dengan episode HiD.<sup>17</sup>

Terlebih lagi penanda inflamasi kronis (IL-1,IL-6, TNF- $\alpha$ ,) diketahui juga meningkat pada pasien PGTA akibat etiologi yang mendasarinya seperti diabetes melitus (DM), hipertensi, dan glomerulonefritis (GN). Inflamasi kronis ini nantinya akan berdampak terjadinya disfungsi endotel (penurunan NO dan peningkatan ET-1).<sup>18,19</sup> Selain itu kondisi *Hyperhomocysteinemia* (*hyper-Hcy*) yang terdapat pada pasien PGTA juga mencetuskan stress oksidatif melalui peningkatan *reactive oxygen species* (ROS) dan menimbulkan disfungsi endotel.<sup>20,21</sup> Oleh sebab itu pada sebagian kasus pasien PGTA, terapi HD diketahui dapat memperberat dan meningkatkan risiko disfungsi endotel menjadi lebih tinggi dan hampir semua pasien PGTA dengan HiD memiliki riwayat hipertensi resisten atau refrakter.<sup>22</sup>

Saat ini terapi pasien HiD hanya membatasi pemberian dialisat tinggi natrium dan kalsium, pemberian obat antihipertensi yang tidak terdialisis seperti salah satunya carvedilol 50 mg 2 kali sehari yang diketahui juga dapat memperbaiki disfungsi endotel dengan cara menghambat ET-1<sup>23,24</sup> serta mengoptimalkan tekanan

darah (TD) sebelum HD. Namun pemberian obat antihipertensi yang tidak terdialisis saat HD, terkadang belum juga cukup menurunkan kejadian HiD. Selain itu pasien PGTA yang diberikan asam folat dan vitamin B juga tidak selalu respon dalam menurunkan kadar Hcy yang dapat menginduksi disfungsi endotel. Maka strategi pengobatan alternatif diperlukan, dan terapi antioksidan merupakan pengobatan yang menjanjikan terutama untuk pasien PGTA yang menjalani HD.<sup>20</sup>

Bawang putih (*Allium sativum L*) diketahui memiliki senyawa organosulfur yang tinggi dan telah banyak digunakan dalam pengobatan tradisional selama berabad-abad dan penelitian kardiovaskular. Salah satu senyawa yang terkandung dalam bawang putih adalah *Allicin* yang memiliki efek antioksidan, antiinflamasi, dan penurunan TD melalui peningkatan produksi H<sub>2</sub>S dan NO intraseluler, serta menghambat produksi *angiotensin II*.<sup>21</sup> Berdasarkan penelitian Zare,dkk<sup>25</sup> pemberian ekstrak bawang putih 800mg/hari selama 8 minggu pada pasien peritoneal dialisis memiliki efek menurunkan kadar trigliserida, IL-6, *C-reactive protein* (CRP), dan Hcy. Begitu juga dengan penelitian Fathurrachman,dkk,<sup>26</sup> Yoneska,dkk,<sup>27</sup> dan Pratama,dkk<sup>28</sup> juga mendapatkan penurunan pada masing-masing kadar IL-6, TNF- $\alpha$ , dan CRP setelah pemberian ekstrak bawang putih 1000 mg/hari pada pasien HD kronik. Pada penelitian Ried,dkk<sup>29</sup> pemberian ekstrak bawang putih pada pasien hipertensi yang tidak terkontrol selama 8 minggu sudah dapat menurunkan TDS maupun tekanan darah diastolik (TDD). Hal yang serupa juga didapatkan dari penelitian meta-analisis Varshney,dkk<sup>30</sup> yang menunjukkan ekstrak bawang putih dapat menurunkan TDS sebesar 7-16 mm Hg, TDD sebesar 5–9 mm Hg, dan mengurangi kolesterol total sebesar 27,4–29,8 mg/dL.

Namun sampai saat ini belum ada penelitian atau publikasi yang meneliti pengaruh suplementasi ekstrak bawang putih terhadap peningkatan kadar agen vasoaktif (NO) khususnya pada pasien HiD. Dikarenakan NO berbentuk molekul gas dan memiliki waktu paruh yang singkat, peneliti ingin melihat efektivitas suplementasi ekstrak bawang putih terhadap peningkatan kadar *Endothelial Nitric Oxide Synthase* (eNOS) serum (enzim penghasil NO yang berasal dari endotel yang digunakan sebagai *marker* pengganti untuk menentukan produksi NO) pada pasien HD kronik yang mengalami HiD di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

## **1.2. Perumusan Masalah**

- 1.2.1 Apakah terdapat efektivitas suplementasi ekstrak bawang putih (*Allium Sativum L*) terhadap penurunan tekanan darah pada pasien hipertensi intradialitik di RSUP DR. Moh Hoesin Palembang?
- 1.2.2 Apakah terdapat efektivitas suplementasi ekstrak bawang putih (*Allium Sativum L*) terhadap peningkatan kadar eNOS serum pada pasien hipertensi intradialitik di RSUP DR. Moh Hoesin Palembang?

## **1.3. Hipotesis Penelitian**

- 1.3.1 Suplementasi ekstrak bawang putih (*Allium Sativum L*) dapat menurunkan tekanan darah pada pasien hipertensi intradialitik di RSUP DR. Moh Hoesin Palembang.
- 1.3.2 Suplementasi ekstrak bawang putih (*Allium Sativum L*) dapat meningkatkan kadar eNOS serum pada pasien hipertensi intradialitik di RSUP DR. Moh Hoesin Palembang.

## **1.4. Tujuan Penelitian**

### **1.4.1 Tujuan Umum**

Mengetahui efektivitas suplementasi ekstrak bawang putih (*Allium Sativum L*) terhadap tekanan darah dan kadar eNOS serum pada pasien hipertensi intradialitik di RSUP DR. Moh Hoesin Palembang.

### **1.4.2 Tujuan Khusus**

- 1.4.2.1 Mengukur tekanan darah pasien hipertensi intradialitik sebelum dan sesudah suplementasi ekstrak bawang putih.
- 1.4.2.2 Mengukur kadar eNOS serum pasien hipertensi intradialitik sebelum dan sesudah suplementasi ekstrak bawang putih.
- 1.4.2.3 Menganalisis perubahan tekanan darah pasien hipertensi intradialitik sebelum dan sesudah suplementasi ekstrak bawang putih.

1.4.2.4 Menganalisis perubahan kadar eNOS serum pasien hipertensi intradialitik sebelum dan sesudah suplementasi ekstrak bawang putih.

1.4.2.5 Menganalisis perubahan parameter laboratorium pasien hipertensi intradialitik sebelum dan sesudah suplementasi ekstrak bawang putih.

## **1.5. Manfaat Penelitian**

### **1.5.1 Manfaat Akademis**

1. Penelitian ini menjadi sumbangan ilmiah mengenai pengaruh suplementasi antihipertensi dari bahan makanan (dalam bentuk ekstrak bawang putih) terhadap kadar agen vasoaktif pada pasien hemodialisis kronik yang mengalami hipertensi intradialitik.
2. Penelitian ini dapat menjadi informasi awal pada penelitian selanjutnya dan jangka panjang khususnya dalam mengetahui suplementasi antihipertensi dari bahan makanan (dalam bentuk ekstrak bawang putih) terhadap kadar agen vasoaktif pada pasien hemodialisis kronik yang mengalami hipertensi intradialitik.

### **1.5.2 Manfaat Terapan/Klinis**

1. Memberikan informasi mengenai pengaruh suplementasi ekstrak bawang putih terhadap perubahan tekanan darah.
2. Memberikan informasi mengenai kadar eNOS serum pasien hemodialisis kronik yang mengalami hipertensi intradialitik.
3. Memberikan informasi mengenai pengaruh suplementasi ekstrak bawang putih terhadap perubahan kadar eNOS serum dan parameter laboratorium.
4. Suplementasi ekstrak bawang putih dapat menjadi pilihan dalam membantu menurunkan tekanan darah pada pasien PGTA yang menjalani HD

### **1.5.3 Manfaat Bagi Masyarakat**

1. Meningkatkan kualitas pelayanan hemodialisis khususnya pasien yang mengalami hipertensi intradialitik
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengetahuan baru kepada masyarakat terkait manfaat bawang putih dalam membantu menurunkan tekanan darah pada pasien penyakit ginjal kronik

## Daftar Pustaka

1. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl* (2011). 2022;12(1):7-11. doi:10.1016/j.kisu.2021.11.003
2. Alostaz M, Correa S, Lundy GS, Waikar SS, McCausland FR. Time of hemodialysis and risk of intradialytic hypotension and intradialytic hypertension in maintenance hemodialysis. *Journal of human hypertension*. 2023;37(10):880–890.
3. Georgianos PI, Sarafidis PA, Zoccali C. Intradialysis hypertension in end-stage renal disease patients: clinical epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Hypertension*. 2015;66:456–63.
4. Nugroho HA, dan Lazuardi N. Risk factors affecting intradialytic hypertension in hemodialysis patients. *South East Asia Nursing Research*. 2021;3(4):167-171.
5. Pernefri. 2023. Report of Indonesian Renal Registry in Annual Meeting PERNEFRI 2023. Bandung: Indonesia Renal Registry
6. Theofilis P, Vordoni A, Kalaitzidis RG. Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Perspectives of Intradialytic Hypertension. *Am J Nephrol*. 2023;54 (5-6): 200–207.
7. United States Renal Data System. 2022 USRDS annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2022
8. Flythe JE, Chang TI, Gallagher MP, Lindley E, Madero M, Sarafidis PA, et al. Blood pressure and volume management in dialysis: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Internasional*. 2020;97(5), 861–876.
9. Kartika G, Suprapti, dan Irfannuddin. Kejadian dan Karakteristik Pasien dengan Hipertensi Intradialitik yang Menjalani Hemodialisis Kronik Akibat Gagal Ginjal Kronik di RSMH Palembang Periode November 2018. *Majalah Kedokteran Sriwijaya*. 2019;51(1): 39-47.
10. Inrig JK, Patel UD, Toto RD, Szczech LA. Association of blood pressure increases during hemodialysis with 2-year mortality in incident hemodialysis patients: A secondary analysis of the Dialysis Morbidity and Mortality Wave 2 Study. *Am J Kidney Dis* 2009; 54(5): 881-90. [<http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.05.012>] [PMID: 19643520]
11. Yang CY, Yang WC, Lin YP. Postdialysis Blood Pressure Rise Predicts Long-Term Outcomes In Chronic Hemodialysis Patients: A Four Year Prospective Observational Cohort Study. *BMC Nephrology*. 2012;1-10.
12. Vongchaiudomchoke T, Aviphan K, Sanyakeun N, Wachiraphansakul N, Sawangduan V, Nochaiwong S, Ruengorn C, Noppakun K. Randomized Trial on the Effects of Dialysate Potassium Concentration on Intradialytic Hypertension. *Kidney international reports*. 2023;8(7): 1323–1331.
13. Chazot C, Jean G. Intradialytic hypertension: it is time to act. *Nephron Clin Pract* 2010; 115(3): c182-8. [<http://dx.doi.org/10.1159/000313031>] [PMID: 20413995]



14. Kandarini Y, Suwitra K, Widiana R. Excessive Ultrafiltration During Hemodialysis Plays a Role in Intradialytic Hypertension Through Decreased Serum Nitric Oxide (NO) Level. *The Open Urology & Nephrology Journal*. 2018;11: 60-71.
15. Ahmad O, Salama A, Adl A, Berengy M, Sayed M. Estimation the Serum Levels of Endothelin-1, and Nitric Oxide and Its Relation to Occurrence of Intradialytic Hypertension among Individuals Receiving Maintenance Hemodialysis. *Clinical Medicine and Diagnostics*. 2018. 8(2): 21-25
16. Ali Z, Effendi I, Herianto H, Saleh I. Intradialytic Hypertension and Its Association with Nitric Oxide Level Changes. *Journal of Hypertension*. 2018;36():p e248| DOI: 10.1097/01.hjh.0000549014.87824.74
17. Inrig JK, Van Buren P, Kim C, Vongpatanasin W, Povsic TJ, Toto RD. Intradialytic hypertension and its association with endothelial cell dysfunction. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(8):2016-2024. doi:10.2215/CJN.11351210
18. Oh DJ, Kim HR, Lee MK, Woo YS. Profile of human  $\beta$ -defensins 1,2 and proinflammatory cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-6) in patients with chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res*. 2013;37(6):602-610. doi:10.1159/000355740,
19. Inserra F, Forcada P, Castellaro A, Castellaro C. Chronic Kidney Disease and Arterial Stiffness: A Two-Way Path. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:765924. doi:10.3389/fmed.2021.765924
20. Weiss N, Papatheodorou L, Morihara N, Hilge R, Ide N. Aged garlic extract restores nitric oxide bioavailability in cultured human endothelial cells even under conditions of homocysteine elevation. *J Ethnopharmacol*. 2013;145(1):162-167. doi:10.1016/j.jep.2012.10.045
21. Ried K, Fakler P. Potential of garlic (*Allium sativum*) in lowering high blood pressure: mechanisms of action and clinical relevance. *Integr Blood Press Control*. 2014;7:71-82. doi:10.2147/IBPC.S51434
22. da Silva GM, da Silva MC, Nascimento DVG, Lima Silva EM, Gouvêa FFF, de França Lopes LG, Araújo AV, Ferraz Pereira KN, de Queiroz TM. Nitric Oxide as a Central Molecule in Hypertension: Focus on the Vasorelaxant Activity of New Nitric Oxide Donors. *Biology*. 2021; 10(10):1041. <https://doi.org/10.3390/biology10101041>
23. Van Buren PN, Inrig JK. Mechanisms and Treatment of Intradialytic Hypertension. *Blood Purif*. 2016;41(1-3):188-193. doi:10.1159/000441313
24. Sajjonmaa O, Metsarinne K, Fyhrquist F. Carvedilol and its metabolites suppress endothelin-1 production in human endothelial cell culture. *Blood Press* 1997;6:24–28.
25. Zare E, Alirezaei A, Bakhtiyari M, Mansouri A. Evaluating the effect of garlic extract on serum inflammatory markers of peritoneal dialysis patients: a randomized double-blind clinical trial study. *BMC Nephrology*. 2019;20(1):26. doi:10.1186/s12882-019-1204-6
26. Fathurrachman A, Ali Z, Saleh I. The Effectiveness of garlic extract to reduce level of interleukin-6 serum in patients with chronic hemodialysis at Dr. Mohammad Hoesin General Hospital, Palembang. 2023

27. Yoneska E, Zulkhair Ali, & Mgs. Irsan Saleh. The Effectiveness of Garlic Extract (*Allium sativum*) against Decreased Serum Levels Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in Chronic Hemodialysis Patients at Dr. Mohammad Hoesin General Hospital, Palembang, Indonesia. *Bioscientia Medicina: Journal of Biomedicine and Translational Research*. 2023; 7(1):3053–3057. <https://doi.org/10.37275/bsm.v7i1.760>
28. Pratama MSY, Ali Z, Apriansyah MA, Saleh I. (n.d.). The Effectiveness of garlic extract (*allium sativum*) to reduce c-reactive protein (CRP) levels and beck's depression inventory scores in chronic hemodialysis patients with depression Dr. Mohammad Hoesin General Hospital, Palembang. 2023
29. Ried, K., Frank, O. & Stocks, N. Aged garlic extract reduces blood pressure in hypertensives: a dose–response trial. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67, 64–70. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2012.178>
30. Varshney R, Budoff MJ. Garlic and Heart Disease. *J Nutr*. 2016;146(2):416S-421S. doi:10.3945/jn.114.202333
31. International Society of Nephrology. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.KDIGO. 2013
32. Singh A, Kari J. Management of CKD Stages 4 and 5: Preparation for Transplantation, Dialysis, or Conservative Care. Daurgirdas T, Black P, IngTS, editor. *Handbook of Dialysis*. 5th ed.:Phildelphia. Lipincott William & Wilkins; 2015;22-33.
33. Rahardjo P, Suharjo. Hemodialisis. In: Sudoyo AW, Setyohadi B, Alwi I, Simadibrata KM, Setaiati S, editor: *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jilid I; 6<sup>th</sup> ed. Jakarta. Pusat Penerbitan Departemen Penyakit Dalam FKUI, 2014;2192-2196.
34. Georgianos PI, Sarafidis PA, Zoccali C. Intradialysis Hypertension in End-Stage Renal Disease Patients: Clinical Epidemiology, Pathogenesis, and Treatment. *Hypertension*. 2015;66(3):456-463. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05858
35. Prasad B, Hemmett J, Suri R. Five Things to Know About Intradialytic Hypertension. *Can J Kidney Health Dis*. 2022;9:20543581221106657. doi:10.1177/20543581221106657
36. Armiyati Y, Hadisaputro S, Chasani S, Sujianto U. Factors Contributing to Intradialytic Hypertension in Hemodialysis Patients. *South East Asia Nursing Research*. 2021; 3(2); 73-80
37. Nayak R, Attur RP, Arya M. Intradialytic Hypertension in Patients Undergoing Hemodialysis in Tertiary Care Hospital. *Indian J Public Heal Res Dev*. 2020;11:78.
38. Perdhana L, Chasani S. Intradialytic hypertension and six month–all cause mortality in hemodialysis patients. *J Hypertens*. 2021;39:e11.
39. Pebriantari KG, Dewi IGAPA. Hubungan komplikasi intra hemodialisis dengan kualitas hidup pada pasien Chronic Kidney Disease (CKD) stage V yang menjalani hemodialisis di Ruang Hemodialisa BRSU Tabanan Tahun 2017. *J Ris Kesehat Nas*. 2018;2:9–17.

40. Priska NP, Herlina S. Efikasi diri pembatasan cairan terhadap *intradialytic weight gain* pasien Gagal Ginjal Kronik di Ruang Hemodialisa RSUD Pasar Minggu. *J Ilm Ilmu Keperawatan Indones*. 2019;9:601–8. (35)
41. Oberleithner H, Riethmüller C, Schillers H, MacGregor GA, de Wardener HE, Hausberg M. Plasma sodium stiffens vascular endothelium and reduces nitric oxide release. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(41):16281-16286. doi:10.1073/pnas.0707791104
42. Locatelli F, Cavalli A dan Tucci B. The Growing Problem Of Intradialytic Hypertension. *Nature Reviews Nephrology*.2010;6:41-48.
43. Zanolli L, Lentini P, Briet M, Castellino P, House AA, London GM, et al. Arterial Stiffness in the Heart Disease of CKD. *JASN*. 2019;30(6):918–928. <https://doi.org/10.1681/ASN.2019020117>
44. Chou KJ, Lee PT, Chen CL, Chiou CW, Hsu CY, Chung HM, et al. Physiological changes during hemodialysis in patients with intradialysis hypertension. *Kidney Int*. 2006;69:1833–1838. doi: 10.1038/sj.ki.5000266.
45. Inrig JK, Van Buren P, Kim C, Vongpatanasin W, Povsic TJ, Toto R. Probing the mechanisms of intradialytic hypertension: a pilot study targeting endothelial cell dysfunction. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(8):1300-1309. doi:10.2215/CJN.10010911
46. Ito T, Fujimoto N, Ishikawa E, et al. The effect of an L/N-type calcium channel blocker on intradialytic blood pressure in intradialytic hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens*. 2019;41(1):92-99. doi:10.1080/10641963.2018.1445753
47. Georgianos P, Agarwal R. Pharmacotherapy of Hypertension in Chronic Dialysis Patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2016. 11. 10.2215/CJN.00870116.
48. Tejero J, Shiva S, Gladwin MT. Sources of Vascular Nitric Oxide and Reactive Oxygen Species and Their Regulation. *Physiological reviews*. 2019;99(1), 311–379.
49. Ahmad A, Dempsey SK, Daneva Z, Azam M, Li N, Li PL, Ritter JK. Role of Nitric Oxide in the Cardiovascular and Renal Systems. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018. 19(9):2605.
50. Lundberg JO, Weitzberg E. Nitric oxide signaling in health and disease. *Cell*. 2022: 185(16), 2853–2878.
51. Cardiovascular Physiology Concepts-Richard E. Klabunde. [internet]. Nitric Oxide [updated 2018 Mei 01 ; sited 2023 November 13]. Available from: [https://cvphysiology.com/blood-flow/bf011#Intracellular\\_Mechanisms](https://cvphysiology.com/blood-flow/bf011#Intracellular_Mechanisms)
52. Farisi S, Musfiroh I. Karakteristik senyawa inhibitor yang berpotensi selektif terhadap reseptor inducible nitrat oksida sintase (iNOS): review jurnal. *Farmaka*. 15(3): 1-15.
53. Gokce AH, Gokce FS, Durmus S, et al. The effect of nitric oxide, endothelial nitric oxide synthetase, and asymmetric dimethylarginine in hemorrhoidal disease. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2020;66(8):1128-1133. doi:10.1590/1806-9282.66.8.1128
54. Cayman Chemical- May O. [internet]. eNOS, Vascular Endothelial Health, and CVD. [updated 2012 02 01 ; sited 2023 November 14]. Available from:

<https://www.caymanchem.com/news/enos-vascular-endothelial-health-and-cvd?%20%20>

55. Huang PL. eNOS, metabolic syndrome and cardiovascular disease. 2009;20(6), 0–302. doi:10.1016/j.tem.2009.03.005
56. Singh RN, dkk. Garlic (*Allium sativum*): Pharmaceutical Uses for Human Health. IJPSR. 2020; 11(9): 4214-4228.
57. Tedeschi P, Nigro M, Travagli A, Catani M, Cavazzini A, Merighi S, Gessi S. Therapeutic Potential of Allicin and Aged Garlic Extract in Alzheimer's Disease. International Journal of Molecular Sciences. 2022; 23(13):6950. <https://doi.org/10.3390/ijms23136950>
58. Verma T, Aggarwal A, Dey P, et al. Medicinal and therapeutic properties of garlic, garlic essential oil, and garlic-based snack food: An updated review. Front Nutr. 2023;10:1120377. Published 2023 Feb 16. doi:10.3389/fnut.2023.1120377
59. Gao C, Jiang X, Wang H, Zhao Z, Wang W (2013) Drug Metabolism and Pharmacokinetics of Organosulfur Compounds from Garlic. J Drug Metab Toxicol 4: 159. doi:10.4172/2157-7609.1000159
60. Higdon J, Drake VJ, Delage B, Ried K. Oregon State University. [internet]. Garlic [updated 2016 December ; sited 2023 November 19. Available from: <https://lpi.oregonstate.edu/mic/food-beverages/garlic#adverse-effects>
61. Shang A , Cao S , Xu X, Gan R, Tang G, dkk. Bioactive Compounds and Biological Functions of Garlic (*Allium sativum* L.). Foods 2019, 8, 246.
62. Ried K. Garlic Lowers Blood Pressure in Hypertensive Individuals, Regulates Serum Cholesterol, and Stimulates Immunity: An Updated Meta-analysis and Review. J Nutr. 2016;146(2):389S-396S. doi:10.3945/jn.114.202192
63. Kandziora J. Blutdruck und Lipidsenkende Wirkung eines Knoblauch-Präparates in Kombination mit einem Diuretikum. Blood pressure and lipid reducing effect of a garlic supplement in combination with a diuretic. Arztl Forsch. 1988;35:3–8.
64. Auer W, Eiber A, Hertkorn E, Hoehfeld E, Koehrle U, Lorenz A, Mader F, Merx W, Otto G, Schmid-Otto B, et al. Hypertension and hyperlipidaemia: Garlic helps in mild cases. Br J Clin Pract Suppl. 1990;69:3–6.
65. Vorberg G, Schneider B. Therapy with garlic: Results of a placebo-controlled, double-blind study. Br J Clin Pract Suppl. 1990;69:7–11.
66. Ried K, Frank OR, Stocks NP. Aged garlic extract reduces blood pressure in hypertensives: a dose-response trial. Eur J Clin Nutr. 2013;67(1):64-70. doi:10.1038/ejcn.2012.178
67. Ried K, Travica N, Sali A. The effect of aged garlic extract on blood pressure and other cardiovascular risk factors in uncontrolled hypertensives: the AGE at Heart trial. Integr Blood Press Control. 2016;9:9-21. Published 2016 Jan 27. doi:10.2147/IBPC.S93335
68. Wlosinska M, Nilsson AC, Hlebowicz J, et al. The effect of aged garlic extract on the atherosclerotic process - a randomized double-blind placebo-controlled trial. BMC Complement Med Ther. 2020;20(1):132. Published 2020 Apr 29. doi:10.1186/s12906-020-02932-5

69. Amalia A, Luukmanto F. Randomized Control Trial Complementary Therapy Garlic (*Allium Sativum* Linn) Capsules In Hypertension Patients. 2021. 9(2)
70. Ried K, Toben C, Fakler P. Effect of garlic on serum lipid:an updated meta analysis. *Nutr Rev.* 2013. 71:282-299
71. Omar SH. Garlic and Cardiovascular Diseases. 2013. Doi:10.1007/978-3-642-22144-6\_158.
72. Bhatwalkar SB, Mondal R, Krishna SBN, Adam JK, Govender P, Anupam R. Antibacterial Properties of Organosulfur Compounds of Garlic (*Allium sativum*). *Front Microbiol.* 2021;12:613077. doi:10.3389/fmicb.2021.613077
73. Zam HF, Wijesekara GUS, Bandara EMS. Evidence based Scientific Narrative Review on the Anticoagulant Mechanisms of *Allium sativum* (Garlic). *Journal of Health Sciences and Innovative Research.* 2022.(3):35-44. 10.31357/jhsir.v3i02.6188.
74. Bhattacharyya M, Girish GV, Karmohapatra SK, Samad SA, Sinha AK. Produksi IFN- $\alpha$  secara sistemik oleh bawang putih (*Allium sativum*) pada manusia. *J Interferon Sitokin Res.* 2007;27(5):377-382.
75. Ali A, Kouvari M, Riaz S, Naumovski N, Liao L, Khan A, et al. Potential of *Allium sativum* in blood pressure control involves signaling pathways: A narrative review. *Food Frontiers,* 2023:00:1–15. <https://doi.org/10.1002/fft2.289>
76. Ansary J, Forbes, T, Gil-Martín E, Cianciosi D, Zhang J, Eléxpuru Z, et al. Potential Health Benefit of Garlic Based on Human Intervention Studies: A Brief Overview. *Antioxidants.* 2020;9(7)619. doi:10.3390/antiox9070619
77. Sativi BA. WHO Monographs on Selected Medicinal Plants, Vol. 1. Geneva: World Health Organization (1999). 16–32.
78. Ackermann RT, Mulrow CD, Ramirez G, Gardner CD, Morbidoni L, Lawrence VA. Garlic shows promise for improving some cardiovascular risk factors. *Arch Intern Med.* 2001;161(6):813-824.
79. Lawson LD, Hunsaker SM. Allicin Bioavailability and Bioequivalence from Garlic Supplements and Garlic Foods. *Nutrients.* 2018;10(7):812. doi:10.3390/nu10070812
80. Braun L, Cohen M. *Herbs and Natural Supplements: An Evidence-Based Guide.* Chatswood: Elsevier: 2007
81. Macan H, Uykipang R, Alconcel M, et al. Aged garlic extract may be safe for patients on warfarin therapy. *J Nutr.* 2006;136(3 Suppl):793S-795S. doi:10.1093/jn/136.3.793S
82. Zou L, Zhang R, Gao H, Xiao J, Tipoe GL. Garlic and Liver Diseases. In *The Liver: Oxidative Stress and Dietary Antioxidants.* Elsevier. 2018. p. 337–347. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803951-9.00028-8>
83. M Sopiudin D. Besar sampel dan cara pengambilan sampel dalam penelitian kedokteran dan kesehatan. Salemba Medika. Jakarta. 2016. p.76 -80
84. Aulia I, Harun H. Korelasi Kadar Asam Urat Serum dengan *endothelial Nitric Oxide Synthase* (eNOS) pada Pasien Penyakit Ginjal Kronik. Masters thesis, Universitas Andalas. 2021. <http://scholar.unand.ac.id/id/eprint/74754>
85. Whitehead AL, Julious SA, Cooper CL, Campbell MJ. Estimating the sample size for a pilot randomised trial to minimise the overall trial sample size for

- the external pilot and main trial for a continuous outcome variable. *Stat Methods Med Res.* 2016;25(3):1057-1073. doi:10.1177/0962280215588241
86. Sankaranarayanan N, Santos SF, Peixoto AJ. Blood pressure measurement in dialysis patients. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2004;11(2):134-142. doi:10.1053/j.arrt.2004.01.005
  87. Konsensus Hemodialisis. PERNEFRI. 2013
  88. National Kidney Foundation Inc [internet]. What Is Dry Weight? [updated 2023 December ; sited 2023 December 27. Available from: <https://www.kidney.org/atoz/content/dry-weight>
  89. Maimani Y, Elias F, Salmi I, Aboshakra A, Alla M, Hannawi S. Interdialytic Weight Gain in Hemodialysis Patients: Worse Hospital Admissions and Intradialytic Hypotension. *Open Journal of Nephrology.* 2021;11:156-170. Doi: 10.4236/ojneph.2021.112013.
  90. M Sopiudin D. Statistik untuk kedokteran dan kesehatan. Salemba Medika. Jakarta. 2012. p.167-92
  91. Mohamed EA, Abdelkader AF, Mostafa MH. Effect of dry body weight on intra-dialytic hypertension in patients on regular hemodialysis. *Int J Health Sci (Qassim).* Published online April 12, 2022;4347-4356. doi:10.53730/ijhs.v6ns1.5852
  92. Assimon MM, Wang L, Flythe JE. Intradialytic Hypertension Frequency and Short-Term Clinical Outcomes Among Individuals Receiving Maintenance Hemodialysis. *Am J Hypertens.* 2018;31(3):329-339. doi:10.1093/ajh/hpx186
  93. Goldberg I, Krause I. The Role of Gender in Chronic Kidney Disease. *EMJ.* 2016. 1 (2):58-64
  94. Margaret KY, Lyles CR, Bent-Shaw LA, Young BA. Risk Factor, Age and Sex Differences in Chronic Kidney Disease Prevalence in a diabetic cohort: The Pathway Study. *Am J Nephrol.* 2012. 36:245-251
  95. Kusumawaty J, Hidayat N, Ginanjar E. Hubungan Jenis Kelamin dengan Intensitas Hipertensi pada Lansia di Wilayah Kerja Puskesmas Lakbok Kabupaten Ciamis. *Mutiara Medika.* 2016; (6) 2: 46-51
  96. Mujtaba F, Qureshi R, Dhrolia M, Nasir K, Ahmad A. Frequency of Intradialytic Hypertension Using Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Suggested Definition in a Single Hemodialysis Centre in Pakistan. *Cureus.* Published online December 29, 2022. doi:10.7759/cureus.33104
  97. Merlyn M, Deepak Vatvani A. Intradialytic Hypertension in End Stage Renal Disease Patient : Prevalence and Clinical Characteristic. Vol 7.; 2018.
  98. O'Sullivan ED, Hughes J, Ferenbach DA. Renal Aging: Cause and Consequences. *J Am Soc Nephrol.* 2017. 28:407-420
  99. Laurent S, Boutouyrie P. Arterial Stiffness and Hypertension in the Elderly. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:544302. doi:10.3389/fcvm.2020.544302
  100. Singh AT, Waikar SS, Mc Causland FR. Association of Different Definitions of Intradialytic Hypertension With Long-Term Mortality in Hemodialysis. *Hypertension.* 2022;79(4):855-862. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18058

101. Armiyati Y, Hadisaputro S, Chasani S, Sujianto U. Factors Contributing to Intradialytic Hypertension in Hemodialysis Patients. *South East Asia Nursing Research*. 2021;3(2):73. doi:10.26714/seanr.3.2.2021.73-80
102. Kandarini Y, Widiana R, Suwitra K. Association between ultrafiltration volume and intradialytic hypertension in maintenance hemodialysis. *Medicina*. 2017;48(2): 152-156. DOI: <https://doi.org/10.15562/medicina.v48i2.47>
103. Blagg CR. Long-term complication of Hemodialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2001.12:487-93
104. Kovesdy CP, Furth S, Zoccali C. Obesity and Kidney disease: Hidden consequences of the epidemic. *Indian J Nephrol*. 2017. 27(2):85-92.
105. Salahudeen AK, Fleischmann EH, Bower JD, Hall JE. Underweight rather than overweight is associated with higher prevalence of hypertension: BP vs BMI in haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(2):427-432. doi:10.1093/ndt/gfg523
106. Sri Mulyati. The Role of Advanced Glycation End-products in Diabetes. 2016. *CDK*: 241:43(6) DOI: <http://dx.doi.org/10.55175/cdk.v43i6.69>,
107. Kandenan M, Ali Z, Kurniati N, Saleh I. Efektifitas Pemberian Ekstrak Bawang Putih Terhadap Penurunan Kadar Interleukin-6 Serum dan Dialisat pada Pasien Continous Ambulatory Peritoneal Dialysis. *Sriwijaya Journal of Medicine*. 2021(2): 131-137, DOI: 10.32539/SJM.v4i2.119