

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Hipertensi

1. Definisi dan Klasifikasi Hipertensi

Hipertensi didefinisikan sebagai tekanan darah persisten dimana tekanan sistolik di atas 140 mmHg dan tekanan diastolik di atas 90 mmHg. Pada populasi lanjut usia, hipertensi didefinisikan sebagai tekanan sistolik 160 mmHg dan tekanan diastolik 90 mmHg (Sheps, 2005).

Klasifikasi hipertensi berdasarkan JNC 7 :

- 1) Normal : Sistolik < 120 mmHg, Diastolik < 80 mmHg.
- 2) Prehipertensi : Sistolik 120 - 139 mmHg, Diastolik 80 - 90 mmHg.
- 3) Hipertensi stadium 1 : Sistolik 140 - 159 mmHg, Diastolik 90 - 99 mmHg.
- 4) Hipertensi stadium 2 : Sistolik \geq 160 mmHg, Diastolik \geq 200 mmHg.
- 5) *Isolated Systolic Hypertension* : Sistolik \geq 140 mmHg, Diastolik < 90 mmHg (Prodiocudadi 2000)

WHO dan ISHWG (*Internasional Society Of Hipertension Working Group*) mengelompokan hipertensi (tabel 1) ke dalam klasifikasi optimal, normal, normal – tinggi, hipertensi ringan, hipertensi sedang, dan hipertensi berat.

Tabel 1. Klasifikasi Hipertensi menurut WHO

Kategori	Tekanan darah sistol (mmHg)	Tekanan darah diastol (mmHg)
Optimal	< 120	< 80
Normal	< 130	< 85
Normal – tinggi	130 – 139	85 – 89
Tingkat 1 (Hipertensi ringan)	140 – 159	90 – 99
Sub-grup : perbatasan	140 – 149	90 – 94
Tingkat 2 (Hipertensi sedang)	160 – 179	100 -109
Tingkat 3 (Hipertensi berat)	\geq 180	\geq 110
Hipertensi Sistol terisolasi sub grup: perbatasan	\geq 140 140 -149	< 90 < 90

Berdasarkan penyebabnya, hipertensi dibagi menjadi dua golongan, hipertensi essensial atau primer dan hipertensi sekunder.

a. Hipertensi esensial (primer)

Hipertensi primer merupakan tipe paling umum, yaitu hipertensi yang tidak diketahui penyebabnya (idiopatik). Kurang lebih 90% penderita hipertensi tergolong hipertensi esensial. Berbagai faktor diduga turut berperan sebagai penyebab hipertensi primer seperti bertambahnya umur, stress dan keturunan. Seseorang yang pola makannya tidak terkontrol dan mengakibatkan kelebihan berat badan atau bahkan obesitas, merupakan pencetus awal untuk terkena penyakit tekanan darah tinggi. Begitu pula seseorang yang berada

dalam lingkungan atau kondisi stressor tinggi sangat mungkin terkena penyakit tekanan darah tinggi, termasuk orang-orang yang kurang olahraga (Adsensecamp, 2008).

b. Hipertensi Sekunder

Hipertensi sekunder adalah hipertensi yang penyebabnya dapat diketahui, antara lain kelainan pembuluh darah ginjal, penyakit kelenjar adrenal (hiper aldosteronisme), gangguan kelenjar tiroid yaitu hipertiroid dan sekitar 5% pasien hipertensi termasuk hipertensi sekunder (Depkes, 2007).

Hipertensi sekunder merupakan suatu kondisi dimana terjadinya peningkatan tekanan darah tinggi sebagai akibat seseorang mengalami atau menderita penyakit lainnya seperti gagal jantung, gagal ginjal, atau kerusakan system hormone tubuh. Sedangkan pada ibu hamil, tekanan darah secara umum meningkat saat kehamilan berusia 20 minggu. *Pregnancy-induced hypertension* (PIH), ini adalah sebutan dalam istilah kesehatan (medis) bagi wanita hamil yang menderita hipertensi. Kondisi hipertensi pada ibu hamil adalah sedang ataupun tergolong parah atau berbahaya, ibu hamil dengan tekanan darah tinggi bisa mengalami *preeclampsia*. *Preeclampsia* adalah kondisi seorang wanita hamil yang mengalami hipertensi, sehingga merasakan keluhan seperti pusing, sakit kepala, gangguan penglihatan, nyeri perut, muka yang membengkak, kurang nafsu makan, mual bahkan

muntah. Apabila terjadi kekejangan sebagai dampak hipertensi maka disebut eklamsia (Depkes, 2007).

2. Patofisiologi Hipertensi

Mekanisme terjadinya hipertensi adalah melalui terbentuknya *angiotensin II* dari *angiotensin I* oleh *angiotensin I converting enzyme* (ACE). ACE memegang peran fisiologis penting dalam mengatur tekanan darah. Selanjutnya oleh hormon, renin (diproduksi oleh ginjal) akan diubah menjadi *angiotensin I*. Oleh ACE yang terdapat di paru-paru, *angiotensin I* diubah menjadi *angiotensin II*. *Angiotensin II* inilah yang memiliki peranan kunci dalam menaikkan tekanan darah melalui dua aksi utama. Aksi pertama adalah meningkatkan sekresi hormon anti diuretik (ADH) dan rasa haus. ADH diproduksi di hipotalamus (kelenjar pituitari) dan bekerja pada ginjal untuk mengatur osmolalitas dan volume urin. Dengan meningkatnya ADH, sangat sedikit urin yang diekskresikan ke luar tubuh (anti diuresis), sehingga menjadi pekat dan tinggi osmolalitasnya. Untuk mengencerkannya, volume cairan ekstraseluler akan ditingkatkan dengan cara menarik cairan dari bagian intraseluler. Akibatnya, volume darah meningkat yang pada akhirnya akan meningkatkan tekanan darah (Anggraeni, 2009).

Aksi kedua adalah menstimulasi sekresi aldosteron dari korteks adrenal. Aldosteron merupakan hormon steroid yang memiliki peranan penting pada ginjal. Untuk mengatur volume cairan ekstraseluler, aldosteron akan mengurangi ekskresi NaCl (garam) dengan cara

meningkatkan reabsorpsi ginjal. Naiknya konsentrasi NaCl akan

diencerkan kembali dengan cara meningkatkan volume cairan ekstraseluler yang pada gilirannya akan meningkatkan volume dan tekanan darah. Patogenesis dari hipertensi esensial merupakan multifaktorial dan sangat kompleks. Faktor-faktor tersebut merubah fungsi tekanan darah terhadap perfusi jaringan yang adekuat meliputi mediator hormon, aktivitas vaskuler, volume sirkulasi darah, kaliber vaskuler, viskositas darah, curah jantung, elastisitas pembuluh darah dan stimulasi neural. Patogenesis hipertensi esensial dapat dipicu oleh beberapa faktor meliputi faktor genetik, asupan garam dalam diet, tingkat stres dapat berinteraksi untuk memunculkan gejala hipertensi. Perjalanan penyakit hipertensi esensial berkembang dari hipertensi yang kadang-kadang muncul menjadi hipertensi yang persisten. Setelah periode asimtomatik yang lama, hipertensi persisten berkembang menjadi hipertensi dengan komplikasi, dimana kerusakan organ target di aorta dan arteri kecil, jantung, ginjal, retina dan susunan saraf pusat (Anggraeni, 2009).

Progresifitas hipertensi dimulai dari prehipertensi pada pasien umur 10-30 tahun (dengan meningkatnya curah jantung) kemudian menjadi hipertensi dini pada pasien umur 20-40 tahun (dimana tahanan perifer meningkat) kemudian menjadi hipertensi pada umur 30-50 tahun dan akhirnya menjadi hipertensi dengan komplikasi pada usia 40-60 tahun

B. Gagal Ginjal Kronik

1. Definisi dan Klasifikasi Gagal Ginjal Kronik

Gagal ginjal kronik adalah kerusakan ginjal yang terjadi selama lebih dari 3 bulan, berdasarkan kelainan patologis atau penanda kerusakan ginjal seperti proteinuria. Jika tidak ada tanda kerusakan ginjal, diagnosis penyakit ginjal kronik ditegakkan jika nilai laju filtrasi glomerulus kurang dari $60 \text{ ml/menit/1,73m}^2$, seperti berikut (Chonchol, 2005) :

1. Kerusakan ginjal > 3 bulan, yaitu kelainan struktur atau fungsi ginjal, dengan atau tanpa penurunan laju filtrasi glomerulus berdasarkan:
 - a. Kelainan patologik.
 - b. Petanda kerusakan ginjal seperti proteinuria atau kelainan pada pemeriksaan pencitraan.
2. Laju filtrasi glomerulus $< 60 \text{ ml/menit/1,73m}^2$ selama > 3 bulan dengan atau tanpa kerusakan ginjal.

Pada pasien dengan penyakit ginjal kronik, klasifikasi stadium ditentukan oleh nilai laju filtrasi glomerulus, yaitu stadium yang lebih tinggi menunjukkan nilai laju filtrasi glomerulus yang lebih rendah. Klasifikasi tersebut membagi penyakit ginjal kronik dalam lima stadium. Stadium 1 adalah kerusakan ginjal dengan fungsi ginjal yang masih normal, stadium 2 kerusakan ginjal dengan penurunan fungsi ginjal yang ringan, stadium 3 kerusakan ginjal dengan penurunan

yang sedang fungsi ginjal, stadium 4 kerusakan ginjal dengan penurunan berat fungsi ginjal, dan stadium 5 adalah gagal ginjal (Perazella, 2005).

2. Patofisiologi Gagal Ginjal Kronik

Penurunan fungsi ginjal yang progresif tetap berlangsung terus meskipun penyakit primernya telah diatasi atau telah terkontrol. Hal ini menunjukkan adanya mekanisme adaptasi sekunder yang sangat berperan pada kerusakan yang sedang berlangsung pada penyakit ginjal kronik. Bukti lain yang menguatkan adanya mekanisme tersebut adalah adanya gambaran histologik ginjal yang sama pada penyakit ginjal kronik yang disebabkan oleh penyakit primer apapun. Perubahan dan adaptasi nefron yang tersisa setelah kerusakan ginjal yang awal akan menyebabkan pembentukan jaringan ikat dan kerusakan nefron yang lebih lanjut. Demikian seterusnya keadaan ini berlanjut menyerupai suatu siklus yang berakhir dengan gagal ginjal terminal (Noer, 2006).

C. Tatalaksana Terapi Hipertensi dengan Gagal Ginjal Kronik

1. Terapi Farmakologis

Pada gagal ginjal kronis, pemberian diuretik atau ACEI/ARB atau *Calcium Channel Blocker* (CCB) atau *Beta Blocker* dimungkinkan untuk pengobatan hipertensi secara sendiri-sendiri atau kombinasi. Komplikasi terjadinya hiperkalemi pada pemberian ACEI atau Beta Blocker atau

Bila terjadi hiperkalemi atau penurunan fungsi ginjal lebih dan 30%, pemberian obat ini harus dihentikan. Sesuai anjuran dan *The Seventh Report of the Joint National Commite on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC7)* tahun 2003, tekanan darah sasaran pada gagal ginjal kronik adalah 130/80mmHg untuk menahan progresi penurunan fungsi ginjal, maka tekanan darah diusahakan diturunkan untuk mencapai sasaran dengan kombinasi obat-obat diatas.

Tabel 2. Panduan pemberian Antihipertensi pada pasien dengan indikasi penyulit menurut JNC 7 (Chobanian *et al.*, 2003)

Hipertensi dengan indikasi penyulit	Diuretik	Penyekat beta	Penghambat ACE	Antagonis reseptor angiotensin II	Antagonis kanal kalsium
Gagal jantung	•	•	•	•	
Infark miokardial		•	•		
Penyakit coroner	•	•	•		•
Diabetes militus	•	•	•	•	•
Penyakit ginjal kronis			•	•	•
Pencegahan stroke	•		•		

Keterangan :

- = Direkomendasikan

Pada tabel 2, dapat dilihat antihipertensi yang direkomendasikan oleh JNC 7 untuk penyakit ginjal kronik adalah : Penghambat ACE, Antagonis reseptor angiotensin II, Antagonis kanal kalsium

a. ACE Inhibitor

Salah satu antihipertensi golongan ACE Inhibitor adalah kaptopril. Penggunaan kaptopril dirasa lebih efektif karena obat ini bekerja dengan menghambat sistem renin angiotensin aldosteron (SRAA), yang selain dapat menurunkan tekanan darah juga memperlambat perkembangan penyakit ginjal yang telah ada (Kasper, *et al.*, 2005; Sjamsiah, 2005).

b. Calcium Channel Blocker (CCB).

Penggunaan CCB golongan dihidropiridin *long acting* sangat menguntungkan karena memiliki efek renoprotektif dengan menurunkan retensi vascular ginjal dan meningkatkan aliran darah ke ginjal tanpa mengubah LGF (Laju Filtrasi Glomerulus) dan sedikit deliminasi pada ginjal (Sjamsiah, 2005).

c. Diuretik Kuat

Penggunaan diuretik kuat seperti Furosemid sebagian besar digunakan untuk mengatasi kondisi edema pada pasien gagal ginjal (terutama jika disertai dengan adanya gagal jantung kongestif) disamping sebagai terapi kombinasi penanganan hipertensi (Sjamsiah, 2005).

d. Angiotensin II Receptor Blocker (ARB)

Pengobatan hipertensi pada pasien GGK selain untuk menurunkan tekanan darah, juga untuk mencegah terjadinya kerusakan pada organ target. Pemilihan antihipertensi untuk pasien

GGK didasarkan pada efek lain yang menguntungkan selain efek antihipertensi, misalnya dapat menurunkan tingkat proteinuria, bersifat nefroprotektif dan kardioprotektif. Antihipertensi utama pada GGK adalah *Angiotensin II Receptor Blocker* (ARB) (misalnya losartan, candesartan). ARB direkomendasikan karena mempunyai manfaat nefroprotektif (NKF, 2004).

e. Beta-blocker.

Penggunaan *beta-blocker* pada pasien gagal ginjal memerlukan perhatian khusus. Hal ini karena terapi hipertensi dengan *beta-blocker* pada penderita gagal ginjal kronik telah dilaporkan menyebabkan fungsi ginjal menurun, efek ini mungkin disebabkan karena terjadi pengurangan aliran darah ginjal dan laju filtrasi glomerulus akibat pengurangan curah jantung dan penurunan tekanan darah oleh obat (Ganiswama, 1995). Namun pertimbangan penggunaan *Beta-Blocker* kardioselektif seperti Bisoprolol pada pasien gagal ginjal disamping untuk mengontrol tekanan darah untuk mengurangi terjadinya infark, jantung coroner, mengurangi kebutuhan O₂ dari jantung, serta untuk menstabilkan kontraktilitas miokard (Munar dan Singh, 2007).

f. Kombinasi Terapi

Dalam penanganan hipertensi pada pasien gagal ginjal juga digunakan kombinasi terapi seperti klonidin, Amlodipine, serta obat golongan *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB) yaitu Losartan dan Valsartan (Ganiswama, 1995; Siemsich, 2005). Hal ini dilakukan

untuk tujuan mengontrol tekanan darah pasien yang sebagian besar fluktuatif akibat kondisi ginjal pasien yang telah menurun (Sjamsiah, 2005).

2. Terapi Non Farmakologis

Penatalaksanaan terapi non farmakologis (diet) sering sebagai pelengkap penatalaksanaan farmakologis, selain pemberian obat-obatan antihipertensi perlu terapi dietetik dan merubah gaya hidup (Yogiantoro, 2006). Adapun tujuan dari penatalaksanaan diet adalah :

- a. Membantu menurunkan tekanan darah secara bertahap dan mempertahankan tekanan darah menuju normal.
- b. Mampu menurunkan tekanan darah secara multifaktoral.
- c. Menurunkan faktor risiko lain seperti BB berlebih, tingginya kadar asam lemak, kolesterol dalam darah.
- d. Mendukung pengobatan penyakit penyerta seperti penyakit ginjal, dan DM (Yogiantoro, 2006).

D. Interaksi Obat

Interaksi obat merupakan satu dari delapan kategori masalah terkait obat (*drug-related problem*) yang diidentifikasi sebagai kejadian atau keadaan terapi obat yang dapat mempengaruhi *outcome* klinis pasien. Sebuah interaksi obat terjadi ketika farmakokinetika atau farmakodinamik obat dalam tubuh diubah oleh kehadiran satu atau lebih zat yang berinteraksi (Piscitelli, 2005).

Dua atau lebih obat yang diberikan pada waktu yang sama dapat berubah

potensiasi atau antagonis efek satu obat oleh obat lainnya, atau adakalanya beberapa efek lainnya (Martin, 2009).

Secara umum, ada dua mekanisme interaksi obat :

1. Interaksi Farmakokinetik

Interaksi farmakokinetik terjadi ketika suatu obat mempengaruhi absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi obat lainnya sehingga meningkatkan atau mengurangi jumlah obat yang tersedia untuk menghasilkan efek farmakologisnya (Martin, 2009).

a. Absorpsi

Interaksi pada fase ini dapat mengubah kecepatan absorpsi atau jumlah obat yang diabsorpsi (Depkes, 2000). Mekanisme penurunan absorpsi antara lain perubahan pH gastrointestinal, terbentuknya khelat atau kompleks yang sukar larut, perubahan motilitas, dan terjadi malabsorpsi (Ganiswarna, 1995). Interaksi ini dapat dihindarkan atau dikurangi dengan memberikan selang waktu minum obat, yaitu minimal selisih 2 jam (Tatro, 2001).

b. Distribusi

Hal ini terjadi pada saat yang sama terdapat beberapa obat, sehingga terjadi persaingan terhadap tempat ikatan pada protein plasma. Jenis interaksi ini pada umumnya berbahaya apabila terjadi peningkatan konsentrasi obat dan menimbulkan efek toksik (Mutschler, 1995).

c. Metabolisme

Pada interaksi ini terjadi persaingan terhadap enzim yang berfungsi untuk biotransformasi obat, khususnya sitokrom P-450. Obat bisa menginduksi enzim pemetabolisme sehingga kadar obat yang terkait kadarnya rendah dalam plasma. Contoh obat penginduksi enzim adalah barbiturat dan rifampisin. Sedangkan obat yang menghambat enzim pemetabolisme, maka kadar obat yang terkait akan meningkat. Hal ini bisa meningkatkan toksisitas dari obat tersebut. Obat penghibisi enzim diantaranya adalah simetidin (Mutschler, 1995).

d. Ekskresi

Interaksi pada fase ini dapat terjadi karena perubahan harga pH dalam urin atau karena persaingan tempat ikatan pada system transport yang berfungsi untuk sekresi atau reabsorpsi aktif. Senyawa yang menurunkan harga pH (misalnya asida), memperbesar eliminasi basa lemah karena senyawa-senyawa ini berada dalam keadaan terionisasi dan dengan cara yang sama, senyawa-senyawa yang menaikkan pH urin (misalnya natrium hidrogen karbonat) meningkatkan eliminasi asam-asam lemah (Mutschler, 1995).

2. Interaksi Farmakodinamik

Interaksi farmakodinamik adalah interaksi yang terjadi antara obat yang memiliki efek farmakologis, antagonis atau efek samping yang hampir sama. Interaksi ini dapat terjadi karena kompetisi pada reseptor atau terjadi

ini biasanya dapat diprediksi dari pengetahuan tentang farmakologi obat-obat yang berinteraksi (Martin, 2009).

a. Interaksi Aditif atau Sinergis

Jika dua obat yang memiliki efek farmakologis yang sama diberikan bersamaan efeknya bisa bersifat aditif. Sebagai contoh, alkohol menekan sistem syaraf pusat, jika diberikan dalam jumlah sedang dosis terapi normal sejumlah besar obat (misalnya ansiolitik, hipnotik, dan lain-lain), dapat menyebabkan mengantuk berlebihan. Kadang-kadang efek aditif menyebabkan toksik (misalnya ditifototoksisitas, nefrotoksisitas, depresi sumsum tulang dan perpanjangan interval QT) (Stockley 2008).

b. Interaksi Antagonis atau Berlawanan

Berbeda dengan interaksi aditif, ada beberapa pasang obat dengan kegiatan yang bertentangan satu sama lain, misalnya kumarin dapat memperpanjang waktu pembekuan darah yang secara kompetitif menghambat efek vitamin K. Jika asupan vitamin K bertambah, efek dari antikoagulan oral dihambat dan waktu protrombin dapat kembali normal, sehingga menggagalkan manfaat terapi pengobatan antikoagulan (Stockley, 2008).

3. Derajat Keparahan Interaksi

Keparahan interaksi diberi tingkatan dan dapat diklasifikasikan

ke dalam tiga level yaitu ringan, moderat, dan berat.

a. Keparahan *minor*

Sebuah interaksi termasuk kedalam keparahan *minor* jika interaksi mungkin terjadi tetapi dipertimbangkan signifikan potensial berbahaya terhadap pasien jika terjadi kelalaian. Contohnya adalah penurunan absorbs ciprofloxacin oleh antasida ketika dosis diberikan kurang dari dua jam setelahnya (Bailie, 2004).

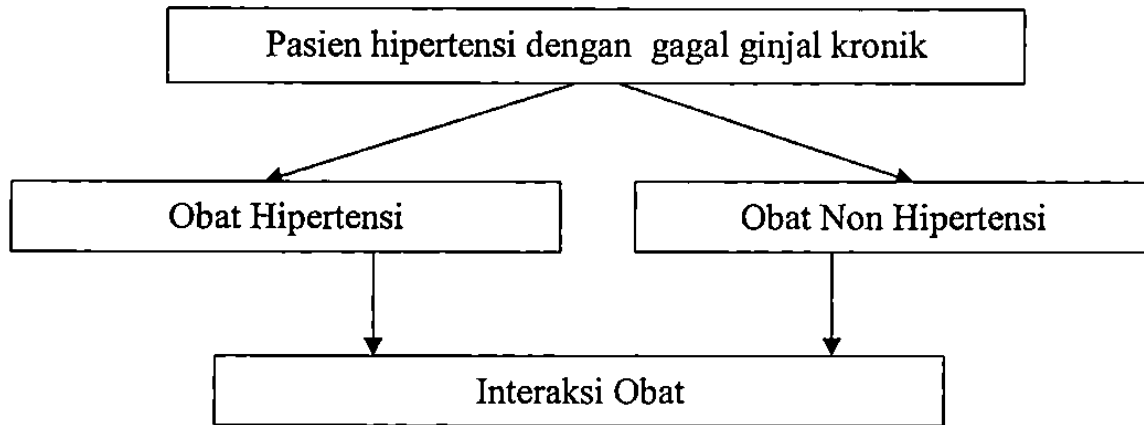
b. Keparahan *moderate*

Sebuah interaksi termasuk ke dalam keparahan *moderate* jika satu dari bahaya potensial mungkin terjadi pada pasien, dan beberapa tipe intervensi/monitor sering diperlukan. Efek interaksi *moderate* mungkin menyebabkan perubahan status klinis pasien, menyebabkan perawatan tambahan, perawatan dirumah sakit dan atau perpanjangan lama tinggal dirumah sakit. Contohnya adalah dalam kombinasi vankomisin dan gentamisin perlu dilakukan monitoring nefrotoksisitas (Bailie, 2004).

c. Keparahan *mayor*

Sebuah interaksi termasuk ke dalam keparahan *mayor* jika terdapat probabilitas yang tinggi kejadian yang membahayakan pasien termasuk kejadian yang menyangkut nyawa pasien dan terjadinya kerusakan permanen (Bailie, 2004). Contohnya adalah perkembangan aritmia yang terjadi karena pemberian eritromisin dan terfenadin

E. Kerangka Konsep



Gambar 1. Kerangka Konsep

F. Keterangan Empiris

Penelitian ini dilakukan untuk memperoleh gambaran penggunaan antihipertensi dan untuk mengkaji adanya kejadian interaksi obat antihipertensi pada pasien hipertensi dengan penyakit penyerta gagal ginjal kronik di instalasi rawat inap RS DKI Muhammadiyah Yogyakarta bulan Juni 2000 sampai dengan