

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Hipertensi**

##### **1. Definisi hipertensi**

Hipertensi didefinisikan sebagai peningkatan tekanan darah arteri secara terus menerus (Dipiro 2008). WHO menyatakan bahwa hipertensi adalah keadaan dimana terjadi peningkatan tekanan darah sistolik lebih besar atau sama dengan 160 mmHg dan atau tekanan diastolik sama atau lebih besar dari 95 mmHg, sedangkan menurut JNC VII berpendapat bahwa hipertensi adalah peningkatan tekanan darah di atas 140/90 mmHg. Wells *et al.* (2015) juga menyatakan bahwa pasien dengan nilai tekanan darah diastolik <90mmHg dan tekanan darah sistolik >140 mmHg mempunyai hipertensi terbatas pada sistolik.

Hipertensi merupakan penyakit kardiovaskular yang sering terjadi. Prevalensi hipertensi meningkat dengan bertambahnya usia (Godman dan Gilman 2011). Hipertensi disebabkan oleh peningkatan tonus otot polos vaskular perifer, yang menyebabkan peningkatan resistensi arteriola dan menurunnya kapasitas sistem pembuluh vena. Peningkatan tekanan darah merupakan penyakit yang banyak dijumpai meskipun tanpa menunjukkan adanya gejala. Hipertensi kronik-sistolik ataupun diastolik menyebabkan gagal jantung kongestif, infark miokard, kerusakan ginjal dan cedera serebrovaskular. Insiden *morbiditas* dan *mortalitas* sangat menurun jika hipertensi terdiagnosis lebih awal dan diobati dengan baik (Mycek *et al.* 2001).

##### **2. Etiologi**

Hipertensi dapat terjadi akibat proses penyakit lain, lebih dari 90% pasien menderita hipertensi essensial, suatu penyakit pada pengaturan tekanan darah yang tidak diketahui penyebabnya. Riwayat hipertensi dalam keluarga meningkatkan kemungkinan seseorang mendapatkan penyakit hipertensi. Hipertensi essensial terjadi 4 kali lebih banyak pada orang kulit hitam dibanding kulit putih. Faktor lingkungan seperti stress, diet tinggi natrium, kegemukan dan merokok merupakan faktor predisposisi pribadi terjadinya hipertensi (Mycek *et*

al.2001). Hipertensi sekunder sering disebabkan karena disfungsi ginjal yang menyebabkan *severe chronic renal disease* atau renovaskular. Kenaikan tekanan darah yang telah diketahui penyebabnya dapat dilakukan terapi dengan cara menghindari atau penyebab tersebut diterapi (Dipiro *et al.* 2008)

### 3. Klasifikasi hipertensi

Klasifikasi tekanan darah menurut JNC VII, tekanan darah normal didefinisikan sebagai tekanan darah sistolik kurang dari 120 mmHg dan tekanan darah diastolik kurang dari 80 mmHg. Seseorang dengan tekanan darah sistolik antara 120 dan 139 mmHg atau tekanan diastolik antara 80 dan 89 mmHg ditunjuk sebagai prehipertensi. Diagnosis hipertensi dibuat dengan tekanan darah sistolik 140 mmHg atau lebih, atau tekanan darah diastolik 90 mmHg atau lebih berdasarkan pada rata-rata dua atau lebih hasil pemeriksaan tekanan darah. Hipertensi dicirikan menjadi dua tahap yaitu hipertensi tahap 1 dan hipertensi tahap 2. Hipertensi tahap 1 dengan tekanan darah sistolik 140-159 mmHg dan / atau diastolik 90-99 mmHg. Hipertensi tahap 2 ditunjukkan dengan seseorang yang memiliki tekanan darah sistolik 160 mmHg atau lebih dan / atau tekanan darah diastolik 100 mmHg atau lebih (Hall *et al.* 2012).

**Tabel 1. Klasifikasi hipertensi**

Klasifikasi Tekanan Darah	Tekanan darah sistolik	Tekanan darah diastolik
Normal	<120	Dan < 80
Prehipertensi	120-139	Atau 80-89
Hipertensi <i>stage</i> 1	140-159	Atau 90-99
Hipertensi <i>stage</i> 2	≥160	Atau ≥ 100

**Sumber : JNC VII 2003**

Berdasarkan penyebabnya, hipertensi dibagi menjadi dua golongan yaitu hipertensi esensial atau hipertensi primer yang tidak diketahui penyebabnya dan hipertensi sekunder (DepKes 2006).

**3.1 Hipertensi esensial.** Hipertensi esensial atau primer merupakan hipertensi yang tidak diketahui penyebabnya. Lebih dari 90% pasien dengan hipertensi merupakan hipertensi esensial. Penyebabnya multifaktorial meliputi faktor genetik dan faktor lingkungan. Faktor genetik memengaruhi kepekaan terhadap sodium, kepekaan terhadap stres, reaktivitas pembuluh darah terhadap vasokonstriktor, dan lain-lain. Sedangkan yang termasuk faktor lingkungan antara

lain diet, merokok, emosi, obesitas, dan lain-lain (Syamsudin 2011a). Faktor genetik dan hipertensi turun temurun dalam keluarga menunjukkan bahwa faktor genetik memegang peranan penting pada patogenesis hipertensi (DepKes 2006).

**3.2 Hipertensi sekunder.** Hipertensi sekunder meliputi 5-10% kasus hipertensi. Termasuk dalam kelompok ini antara lain hipertensi akibat penyakit ginjal (hipertensi renal), hipertensi endokrin, kelainan saraf pusat, obat-obatan, dan lain-lain (Syamsudin 2011a). Disfungsi renal akibat penyakit ginjal kronis atau penyakit renovaskular adalah penyebab sekunder yang paling sering. Obat-obatan tertentu yang dapat menyebabkan hipertensi baik secara langsung ataupun tidak yaitu seperti estrogen, kortikosteroid, fenilpropanolamine dan analog, sibutramin, antidepresan, ACTH, cyclosporin dan eritropoetin (Depkes 2006).

#### **4. Patofisiologi hipertensi**

Etiologi hipertensi diduga disebabkan oleh beberapa faktor yang berpengaruh dalam genesis hipertensi seperti faktor psikis, sistem saraf, ginjal, jantung pembuluh darah, angiotensin, kortikosteroid, sodium dan air. Faktor psikis seperti emosi akan meningkatkan aktivasi saraf otonom dan menyebabkan kenaikan tekanan darah. Meningkatnya tekanan darah dalam arteri bisa terjadi ketika jantung memompa lebih kuat sehingga mengalirkan lebih banyak cairan pada setiap detiknya arteri besar kehilangan kelenturannya dan tidak mampu mengembang ketika jantung memompa darah. Darah pada setiap denyut jantung dipaksa untuk melewati pembuluh yang sempit karena *arteriosklerosis* yaitu keadaan di mana dinding arteri telah menebal dan kaku, sehingga menyebabkan naiknya tekanan. Tekanan emosi juga menyebabkan kenaikan tekanan darah akibat vasokonstriksi arteriol post-glomerulus. Vasokonstriksi dari pembuluh darah ginjal arteriol post-glomerulus menimbulkan retensi sodium dengan akibat kenaikan volume plasma dan volume cairan ekstraseluler serta kenaikan tekanan pengisian atrium sehingga volume kuncup meningkat. Kenaikan volume sekuncup menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah tepi (tahanan perifer) dan kemudian menyebabkan kenaikan tekanan darah (Triyanto 2014; Syamsudin 2011a).

## 5. Mekanisme hipertensi

Seseorang dikatakan menderita hipertensi apabila tekanan arteri rata-ratanya lebih tinggi dari batas normal. Mekanisme terjadinya hipertensi melalui terbentuknya *angiotensin II* dari *angiotensin I* oleh *angiotensin I converting enzyme* (ACE) dalam sistem renin-angiotensin. Renin adalah enzim dengan protein kecil yang dilepaskan ginjal. Renin disintesis dan disimpan dalam bentuk inaktif yang disebut prorenin dalam sel jukstaglomerular (sel JG) pada ginjal. Renin memasuki darah menuju ke sirkulasi seluruh tubuh dan bekerja secara enzimatik pada protein plasma lain yaitu suatu globulin yang disebut bahan renin (*angiotensinogen*) untuk melepaskan peptida asam amino-10, yaitu *angiotensin I*. Setelah pembentukan *angiotensin I* selanjutnya akan diubah menjadi *angiotensin II* oleh suatu enzim yaitu *angiotensin converting enzyme* (ACE) yang terdapat di endotelium pembuluh paru, perubahan ini terjadi ketika darah mengalir melalui pembuluh kecil pada paru-paru. *Angiotensin II* dapat mengaktifkan AT1 reseptor akibatnya akan terjadi vasokonstriksi yang kuat pada pembuluh darah, rangsangan aldosteron yang menyebabkan retensi NA dan air, meningkatnya inflamasi, meningkatnya oksidatif stres yang menurunkan kadar NO, dan meningkatnya fibrosis (Kadir 2016).

## 6. Faktor risiko

Pada kasus hipertensi esensial didapatkan faktor genetik mempunyai peran di dalam terjadinya hipertensi, hipertensi cenderung merupakan penyakit keturunan. Usia juga berpengaruh terhadap hipertensi karena dengan bertambahnya usia maka risiko kejadian hipertensi semakin tinggi serta perubahan alamiah di dalam tubuh yang mempengaruhi jantung, pembuluh darah dan hormon (Kadir 2016).

Faktor lingkungan seperti stres berpengaruh terhadap timbulnya hipertensi, dengan cara aktivasi saraf simpatis. Saraf simpatis adalah saraf yang bekerja saat seseorang beraktivitas. Peningkatan aktivitas saraf simpatis dapat meningkatkan tekanan darah secara *intermitten* (tidak menentu). Apabila stres berkepanjangan, dapat mengakibatkan tekanan darah menetap tinggi. Obesitas juga mempengaruhi terjadinya hipertensi. Daya pompa jantung dan sirkulasi volume darah penderita

obesitas dengan hipertensi lebih tinggi dari pada penderita dengan berat badan normal (Kadir 2016).

Pola asupan garam dalam diet yang benar dapat mengurangi risiko terjadinya hipertensi. Kadar sodium yang direkomendasikan adalah tidak lebih dari 100 mmol atau sekitar 2,4 gram sodium atau 6 gram garam perhari. Konsumsi garam yang berlebih menyebabkan konsentrasi natrium di dalam cairan ekstraseluler meningkat. Meningkatnya volume ekstraseluler tersebut menyebabkan meningkatnya volume darah, sehingga berdampak pada timbulnya hipertensi (Nuraini 2015).

### **7. Gejala klinis hipertensi**

Hipertensi tidak memberikan gejala khas, baru setelah beberapa tahun pasien merasakan nyeri kepala di pagi hari sebelum bangun tidur kemudian nyeri hilang setelah bangun (Tan & Rahardja 2007). Peninggian tekanan darah kadang merupakan satu-satunya gejala pada hipertensi. Gejala lain adalah sakit kepala, epistaksis, telinga berdengung, rasa berat ditengkuk, sukar tidur, mata berkunang-kunang dan pusing (Sugiharto 2007).

### **8. Manifestasi klinis**

Pada pasien hipertensi penting dilakukan pemeriksaan darah secara rutin. Gangguan hanya dapat dikenali dengan pengukuran tensi dan melalui pemeriksaan tambahan terhadap ginjal dan pembuluh darah (Tan & Rahardja 2007). Sebagian besar manifestasi klinis terjadi setelah mengalami hipertensi bertahun-tahun dan berupa sakit kepala saat terjaga, kadang disertai mual dan muntah, peningkatan tekanan darah intrakranium, penglihatan kabur akibat kerusakan hipertensif pada retina, kerusakan susunan saraf pusat, nokturia yang disebabkan meningkatnya aliran darah ginjal dan filtrasi glomerulus (Corwin 2009).

### **9. Diagnosis**

Diagnosis hipertensi didasarkan pada peningkatan tekanan darah yang terjadi pada pengukuran berulang. Diagnosis digunakan sebagai prediksi terhadap konsekuensi yang dihadapi pasien. Diagnosis hipertensi bergantung pada pengukuran tekanan darah bukan pada gejala yang dilaporkan pasien (Katzung

2007). Data yang diperlukan dalam diagnosis hipertensi diperoleh dengan cara anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium dan pemeriksaan penunjang. Peninggian tekanan darah kadang sering merupakan satu-satunya tanda klinis hipertensi sehingga diperlukan pengukuran tekanan darah yang akurat (Sugiharto 2007). Pemeriksaan dilakukan secara teliti untuk menghindari kesalahan penafsiran tekanan darah sebagai tekanan darah sistolik yang rendah, akibat adanya kesenjangan pada auskultasi yang dapat disebabkan oleh timbul dan hilangnya suara korotkoff pada pasien hipertensi. Penderita hipertensi ringan sebaiknya mendapatkan pemeriksaan ulang setiap 1-2 bulan, sedangkan penderita hipertensi sedang sebaiknya diperiksa ulang setiap 1-2 minggu (Katzung 2007).

Anamnesis yang dilakukan meliputi tingkat hipertensi dan lama menderitanya, kemudian riwayat dan gejala-gejala penyakit yang berkaitan seperti penyakit jantung koroner, penyakit serebrovaskular, dan lainnya. Dalam pemeriksaan fisik dilakukan pengukuran tekanan darah dua kali atau lebih dengan jarak dua menit, kemudian diperiksa ulang dengan kontrolater. (Sugiharto 2007).

Pemeriksaan laboratorium rutin yang direkomendasikan sebelum memulai terapi antihipertensi adalah urinalysis, kadar gula darah dan hematokrit, kalium, kreatinin, dan kalsium serum, profil lemak (setelah puasa 9-12 jam) termasuk LDL, HDL dan trigliserida, serta elektrokardiogram. Pemeriksaan opsional termasuk pengukuran ekskresi albumin urin atau rasio albumin / kreatinin (Depkes 2006). Pemeriksaan kadar kreatinin dalam darah digunakan untuk menilai fungsi ginjal. Kadar serum kreatinin digunakan sebagai indikator laju filtrasi glomerulus yang menunjukkan derajat fungsi ginjal (Sugiharto 2007).

## **10. Pengobatan hipertensi**

Terapi antihipertensi bertujuan untuk menurunkan morbiditas dan mortalitas penyakit kardiovaskular dan penyakit gagal ginjal serta menurunkan tekanan darah di bawah 140/90 mmHg. Pada pasien hipertensi dengan diabetes dan penyakit ginjal target tekanan darah harus di bawah 130/80 mmHg (JNC VII). Beberapa terapi obat yang dapat menurunkan tekanan darah antara lain *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACE-I)*, *Angiotensin Reseptor Blockers (ARBs)*, *Beta blockers*, *Calcium Channel Blockers* dan *Diuretics*(Tan

dan Rahardja 2002). Pencapaian target tekanan darah secara umum dapat dilakukan dengan dua cara sebagai berikut :

**10.1. Pengobatan non farmakologi.** Pengobatan non farmakologi adalah terapi hipertensi yang dilakukan dengan mengubah pola hidup penderita. Pengobatan non farmakologi menurut Tan dan Rahardja (2002) sebagai berikut :

- a. Menurunkan berat badan, berat badan berlebihan menyebabkan bertambahnya volume darah dan perluasan sistem sirkulasi.
- b. Mengurangi garam dalam diet, bila kadar Na di filtrat glomeruli rendah, maka lebih banyak air akan dikeluarkan untuk menormalisasi kadar garam dalam darah. Akibat pengeluaran ekstra air tersebut, tekanan darah akan turun.
- c. Berhenti merokok, tembakau mengandung nikotin yang memperkuat kerja jantung dan menciutkan arteri kecil hingga sirkulasi darah berkurang dan tekanan darah meningkat.
- d. Membatasi konsumsi kopisampai maksimum 3 cangkir sehari. Kofein dalam kopi berkhasiat menciutkan pembuluh yang secara akut dapat dapat meningkatkan tekanan darah.
- e. Membatasi konsumsi alkohol sampai 2-3 konsumsi perhari. Alkohol memiliki banyak khasiat antara lain vasodilatasi, peningkatan HDL-kolesterol, fibrinolitis dan mengurangi kecenderungan-beku darah. Tetapi meminum alkohol lebih daro 40 g sehari dalam jangka waktu yang panjang dapat meningkatkan tensi diastolis sampai 0,5 mm per 10 g alkohol.
- f. Cukup istirahat dan tidur dapat menurunkan tekanan darah karena dalam kondisi relaksasi dan juga latihan relaksasi mental seperti *yoga* dan *meditasi* serta mengurangi stress berguna untuk menurunkan tekanan darah.

**10.2. Pengobatan farmakologi.** Pengobatan farmakologi adalah terapi hipertensi dengan menggunakan obat.

- a. Diuretika, diuretika meningkatkan pengeluaran garam dan air oleh ginjal hingga volume darah dan tekanan darah menurun. Diuretika thiazid dianggap sebagai obat hipertensi pilihan utama. Khususnya digunakan hidroklorthiazida (HCT), sering kali di kombinasi dengan diuretika penghemat kalium contohnya spironolakton, amilorida, triamteren (Tan dan Rahardja 2002).

Obat golongan diuretik, range dosis dan frekuensi pemberian ditunjukkan pada tabel 2.

**Tabel 2. Obat golongan diuretik, range dosis dan frekuensi pemberian**

Kelas	Nama obat	Range dosis (mg/hari)	Pemnberian harian
Diuretik tiazid	chlorthiazide	125-500	1-2
	hydrochlorthiazide	12,5-25	1
	chlorthalidone	12,5-25	1
	Polythiazide	2-4	1
	Indapamide	1,25-2,5	1
	metolazone	0,5-1	1
Diuretik loop	bumetanide	0,5-2	2
	Furosemide	20-80	2
	Torseamide	2,5-10	1
Potassium-sparing diuretics	amiloride	5-10	1-2
	triamterene	50-100	1-2

**Sumber : Wells et al. 2015**

- b. *Beta Blockers, beta blockers* menurunkan tekanan darah dengan menurunkan *output* kardiak. *Output* kardiak dapat berangsur normal namun menyebabkan tekanan darah menjadi rendah. *Beta blockers* kurang efektif diberikan pada pasien geriatri yang memiliki level renin rendah karena pengaruh dari penghambatan reseptor  $\beta_1$  dalam sel jukstaglomerular di ginjal yang menyebabkan pembentukan renin terhambat (Wells et al. 2015; Neal 2016).

**Tabel 3. Golongan obat Beta Blockers, range dosis dan frekuensi pemberian**

Kelas	Nama obat	Range dosis (mg/hari)	Pemberian harian
Beta blockers	Atenolol	25-100	1
	Bisoprolol	2,5-10	1
	Metoprolol	50-100	1-2
	Propanolol	40-160	2
BBs-simpatomimetik intrinsik	Acebutolol	200-800	2
	Penbutolol	10-40	1
	Pindolol	10-40	2

**Sumber : Wells et al. 2015**

Penggunaan beta blockers digunakan sebagai lini pertama pada terapi dengan komplikasi spesifik seperti *post-myocardial infraction* dan *coronary artery disease* (Wells et al. 2015; Neal 2016). Obat golongan *Beta Blockers*, range dosis dan frekuensi pemberian ditunjukkan pada tabel 3.

- c. *Angiotensin Converting Enzim-Inhibitor, ACE-I* menurunkan tekanan darah dengan jalan mengurangi daya tahan pembuluh perifer dan vasodilatasi tanpa menimbulkan refleks takikardi dan retensi garam. Kebanyakan zat merupakan

*pro-drug* inaktif yang akan di hidrolisa oleh hati menjadi bentuk aktifnya, kecuali kaptopril dan lisinopril. ACE-I dapat digunakan sebagai monoterapi pada hipertensi esensial dan hipertensi renovaskular, antara lain kaptopril, lisinopril dan enalapril (Tan & Raharja 2002). Obat golongan ACE-I memiliki efek samping batuk kering karena peningkatan dari bradikinin (Neal 2016). Obat golongan *ACE-I*, range dosis dan frekuensi pemberian ditunjukkan pada tabel 4.

**Tabel 4. Golongan obat ACE-I, range dosis dan frekuensi pemberian**

Nama obat	Range dosis (mg/hari)	Pemberian harian
Benazepril	10-40	1
Captopril	25-100	2
Enalapril	5-40	1-2
Fosinopril	10-40	1
Lisinopril	10-40	1
Moexipril	7,5-30	1
Perindopril	4-8	1
Quinapril	10-80	1
Ramipril	2,5-20	1
Trandopril	1-4	1

**Sumber : Wells et al. 2015**

- d. *Angiotensin II Receptor Blockers*, angiotensin II dihasilkan dari jalur renin-angiotensin dan jalur lain dengan menggunakan enzim, contohnya *chymase*. ARB menghambat pembentukan angiotensin II dari kedua jalur tersebut, berbeda dengan ACE-I yang hanya menghambat dari jalur *renin-angiotensin*. ARB tidak menghasilkan efek samping batuk kering (Wells et al. 2015). Obat golongan *Angiotensin II Receptor Blockers*, range dosis dan frekuensi pemberian ditunjukkan pada tabel 5.

**Tabel 5. Golongan obat Angiotensin II Receptor blockers, range dosis dan frekuensi pemberian**

Nama Obat	Range dosis (mg/hari)	Frekuensi pemberian
Candesartan	8-32	1
Irbesartan	150-300	1
Losartan	25-100	1-2
Olmesartan	20-40	1
Telmisartan	20-80	1
Valsartan	80-320	1-2

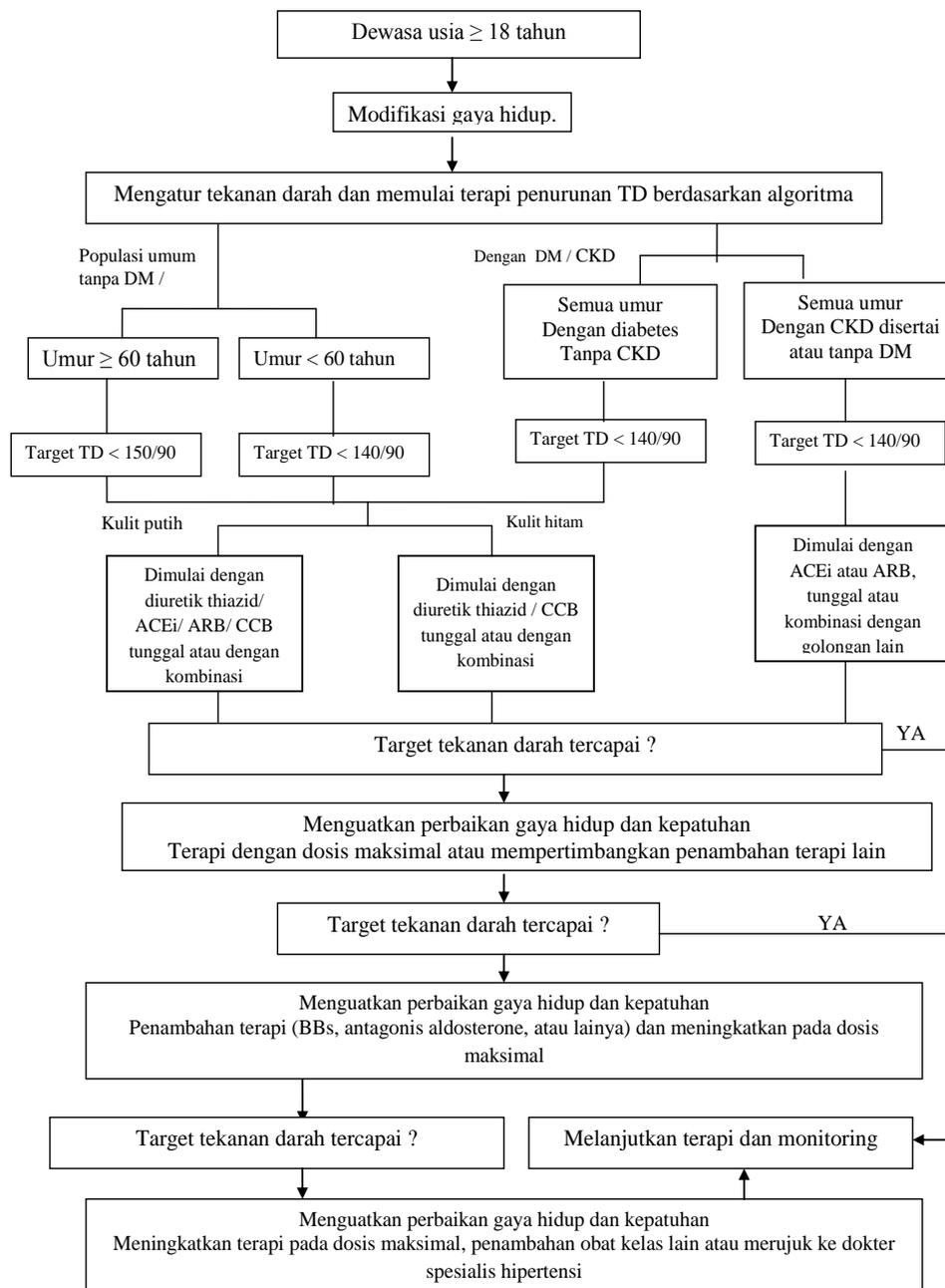
**Sumber : Wells et al. 2015**

- e. *Calcium-channel Blockers*, Kalsium merupakan elemen esensial dalam pembentukan tulang dan fungsi otot polos jantung, otot membutuhkan kalsium intrasel bebas untuk dapat berkontraksi. Kalsium bebas ekstrasel juga diperlukan untuk penyaluran impuls AV jantung. Kadar ion Ca ekstraselular lebih banyak daripada intrasel, dengan adanya depolarisasi maka ion Ca tersebut masuk dalam sel sehingga menyebabkan kontraksi (Tan & Rahardja 2007). Konsentrasi  $Ca^{2+}$  berpengaruh dalam ketegangan otot polos, penghambatan pemasukan  $Ca^{2+}$  ke dalam kanal dapat menghasilkan efek relaksasi pada arteriolar otot polos dan jantung. Hal tersebut menghasilkan vasodilatasi dan berhubungan dalam mengurangi tekanan darah (Neal 2016). Obat golongan *Calcium-channel Blockers*, range dosis dan frekuensi pemberian ditunjukkan pada tabel 6.

**Tabel 6. Golongan obat *Calcium-channel Blockers*, range dosis dan frekuensi pemberian**

Golongan Obat	Nama obat	Range dosis (mg/hari)	Frekuensi pemberian
CCB-nondihydro-piridines	Diltiazem extended release	180-420	1
	Verapamil immediate - release	120-540	1
	verapamil	120-360	1-2
CCBs-dihydropiridine	Amlodipin	2,5-10	1
	Felodipine	2,5-10	1
	Nicardipine SR	60-120	2
	Nifedipin long-acting	30-60	1

**Sumber : Wells et al. 2015**



Gambar 1. Algoritma terapi hipertensi (JNC 8 2014).

## B. Gagal Ginjal Kronik

### 1. Definisi

Menurut KDIGO (2012) gagal ginjal kronik merupakan penyakit ginjal kronik atau juga disebut insufisiensi ginjal kronik (*Chronic Renal Insufficiency*) atau sebagai ketidaknormalan struktur atau fungsi ginjal selama lebih dari 3 bulan

yang progresif ke arah gagal ginjal terminal. Penyakit ginjal kronis didefinisikan sebagai penurunan progresif fungsi ginjal selama berbulan-bulan hingga bertahun-tahun. Masalah tersebut irreversible dan akhirnya memengaruhi seluruh organ tubuh. Parenkim dan nefron rusak dan fungsi ginjal menurun secara progresif (Nair *et al* 2017).

*Kidney Disease Outcome Quality Initiative* (2002) membagi gagal ginjal kronik menjadi dua kriteria. Pertama gagal ginjal didefinisikan sebagai kerudakan ginjal baik secara fungsional atau struktural selama tiga bulan atau lebih dengan atau tanpa penurunan laju filtrasi glomerulus, di manifestasikan sebagai salah satu abnormalitas fisiologis atau penanda kerusakan ginjal. Kriteria kedua gagal ginjal kronik didefinisikan dengan harga laju filtrasi glomerulus  $<60$  ml/menit/1,73m<sup>2</sup> dengan atau tanpa kerusakan ginjal.

## **2. Etiologi**

Terdapat banyak penyebab terjadinya penyakit gagal ginjal kronik meliputi, arteriosklerosis, glomerulonefritis kronis, pielonefritis kronis, tuberkulosis ginjal, nefropati diabetes, hipertensi, batu ginjal dan hipertrofi prostat (Nair *et al.*2017). Penyakit ginjal kronis merupakan suatu proses patofisiologi yang mempunyai etiologi ganda dan menyebabkan atresis jumlah atau fungsi nefron, selain itu juga sering berakhir dengan penyakit ginjal tahap akhir (Syamsudin 2011a). Pada stadium awal gagal ginjal kronik keadaan laju filtrasi glomerulus masih normal dan tidak menunjukkan gejala khas namun secara perlahan akan terjadi penurunan fungsi nefron yang progresif yang ditandai dengan peningkatan kadar urea dan kreatinin serum (Ariyanto *et al.* 2018).

Gagal ginjal kronis merupakan suatu kondisi klinis dimana terjadi kehilangan fungsi endogen ginjal yang tidak reversible sehingga pasien dapat bergantung pada terapi penggantian renal secara permanen untuk mencegah uremia. Uremia mencerminkan disfungsi seluruh sistem organ akibat gagal ginjal akut atau kronis (Syamsudin 2011a).

## **3. Kriteria gagal ginjal kronik**

Gagal ginjal kronik di klasifikasikan berdasarkan penyebab dari penyakit ginjal, kategori laju filtrasi glomerulus, dan level albuminuria. Abnormalitas

struktur termasuk albuminuria lebih dari 30 mg/hari, ditunjukkan oleh hematuria atau jumlah sel darah merah dalam sedimen urin, elektrolit dan abnormalitas lain karena kerusakan tubular (Wells *et al.* 2015). Gagal ginjal kronik menurut KDIGO (2012) dikelompokkan dalam 5 tingkatan berdasarkan kondisi dan laju filtrasi glomerulus. Stadium 1 menunjukkan perubahan struktural ringan dengan fungsi ginjal normal. Stadium 2 ditunjukkan dengan penurunan laju filtrasi glomerulus ringan. Pada stadium 3 dan 4 nilai laju filtrasi mengalami penurunan dari sedang hingga berat, sedangkan stadium 5 merupakan tahap akhir penyakit ginjal yang memerlukan transplantasi ginjal atau dialisis. Gagal ginjal kronik stadium 5 disebut juga dengan *end-stage renal disease* (ESRD), terjadi ketika nilai laju filtrasi glomerulus di bawah 15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> atau pada pasien yang menerima terapi penggantian ginjal. Kriteria gagal ginjal kronik menurut KDIGO (2012) ditunjukkan oleh tabel 7.

**Tabel 7. Kriteria gagal ginjal kronik**

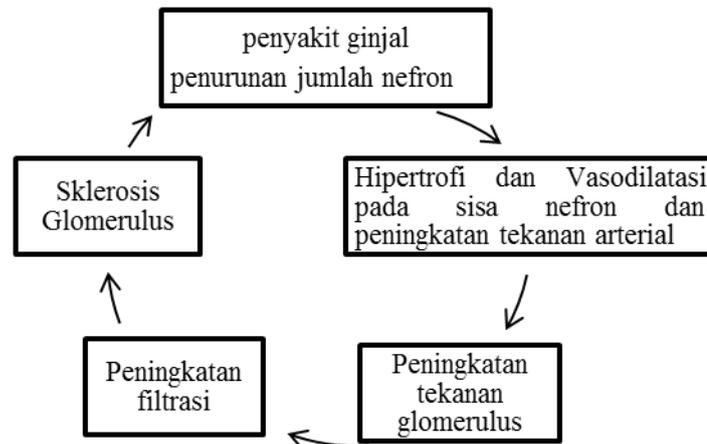
Kategori KDIGO	GFR(ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Kerusakan ginjal
G1	>90 (>0,87)	Normal atau Tinggi
G2	60-89(0,58-0,86)	<i>Mildly decreased</i>
G3a	45-59(0,43-0,57)	<i>Mildly to moderately decreased</i>
G3b	30-44(0,29-0,42)	<i>Moderately to severely decreased</i>
G4	15-29(0,14-0,28)	<i>Severely decreased</i>
G5	<15(<0,14)	<i>Kidney failure</i>

Sumber : Wells *et al.* 2015

#### 4. Patofisiologi

Gagal ginjal kronik disebabkan oleh hilangnya sejumlah besar nefron fungsional yang bersifat ireversibel. Pada fase awal kerusakan ginjal, kadar BUN meningkat (2-5mg/mL) dan laju filtrasi glomerulus menurun drastis. Nefron yang tidak mengalami kerusakan melakukan kompensasi hingga nefron tersebut rusak (Nair *et al.* 2017). Penurunan massa renal menyebabkan hipertrofi nefron yang masih bertahan secara struktural dan fungsional. Hipertrofi pengimbang ini di mediasi oleh molekul vasoaktif, sitokin dan faktor-faktor pertumbuhan. Hipertrofi awalnya terjadi karena hiperfiltrasi adaptif dan kemudian di mediasi oleh peningkatan tekanan dan aliran kapiler glomerulus. Adanya adaptasi tersebut memicu terjadinya sklerosis populasi nefron yang masih tersisa. Peningkatan aktivitas sistem renin-angiotensin di dalam ginjal dapat memengaruhi hiperfiltrasi

adaptif awal hingga sklerosis. Aktivasi sistem renin-angiotensin jangka panjang di mediasi melalui faktor-faktor pertumbuhan (Syamsudin 2011a).



Gambar 2. Patofisiologi penyakit ginjal (Guyton dan Hall 2007).

## 5. Faktor resiko

Faktor kerentanan meningkatkan risiko penyakit ginjal tetapi tidak secara langsung menyebabkan kerusakan ginjal yaitu, usia lanjut, ras atau etnis, riwayat keluarga, pendapatan rendah, dan dislipidemia. Faktor inisiasi secara langsung menghasilkan kerusakan ginjal dan dapat dimodifikasi oleh terapi obat yaitu, diabetes mellitus, hipertensi, glomerulonefritis, ginjal polikistik penyakit, Wegener granulomatosis, penyakit vaskular, dan *human immunodeficiency virus* (HIV). Faktor progresif mempercepat penurunan fungsi ginjal setelah inisiasi kerusakan ginjal yaitu, glikemia pada penderita diabetes, hipertensi, proteinuria, hiperlipidemia, kegemukan, dan merokok (Wells *et al.* 2015). Resiko gagal ginjal kronik lebih besar terjadi pada wanita dibandingkan pria, penyakit autoimun, neoplasia, perokok, orang keturunan Afrika-Amerika, infeksi saluran kemih, hispanik dan Asia-Pasifik (KDOQI 2002).

## 6. Diagnosa

Diagnosa gagal ginjal kronik ditentukan oleh nilai GFR, penentuan GFR dengan menggunakan konsentrasi serum kreatinin dan berpengaruh dalam menentukan tingkat keparahan dari gagal ginjal kronis. Nilai GFR < 60 ml/menit dan berlangsung selama > 3 bulan menunjukkan penurunan fungsi ginjal secara drastis, sedangkan > 60 ml/menit dan < 100 ml/menit jika tidak terjadi kelainan

urine atau kelainan struktural berdasar pemeriksaan *ultrasound* maka tidak menunjukkan adanya penyakit ginjal (Syamsudin 2011a). Perhitungan nilai GFR atau laju filtrasi glomerulus dapat dihitung dengan menggunakan persamaan berikut :

$$\text{GFR} = 186 \times (\text{serum kreatinin})^{-1,154} \times (\text{umur})^{-0,203} \times (0,742 \text{ if patient female}) \\ \times (1,210 \text{ if patient is black})$$

Nilai laju filtrasi glomerulus < 45 harus dipertimbangkan sebagai indikator kemungkinan penurunan fungsi ginjal dan memerlukan pemeriksaan lebih lanjut. Nilai antara 45 dan 60 mencerminkan variasi normal jika tidak terdapat kondisi lain. Estimasi berdasarkan ukuran kreatinin serum mungkin tidak bisa diandalkan pada pasien yang sedang menjalani diet tertentu dan pasien yang diberi obat-obatan yang dapat mengganggu ekskresi kreatinin contohnya seperti obat trimetopim dan sulfametoksazol, ciprofloksasin serta fenoserat (Syamsudin 2011a).

Proteinuria pada individu normal biasanya mengeluarkan protein dalam jumlah yang sangat sedikit. Adanya peningkatan pengeluaran protein dapat digunakan sebagai indikasi adanya kerusakan ginjal. Protein yang spesifik seperti albumin digunakan sebagai *marker* yang sensitif untuk gagal ginjal kronik karena diabetes, *glomerular disease*, dan hipertensi. Laju endap urin dan jumlah sel darah putih dapat digunakan untuk diagnosa pada gagal ginjal kronik (K/DOQI 2002).

## 7. Pengobatan gagal ginjal kronik

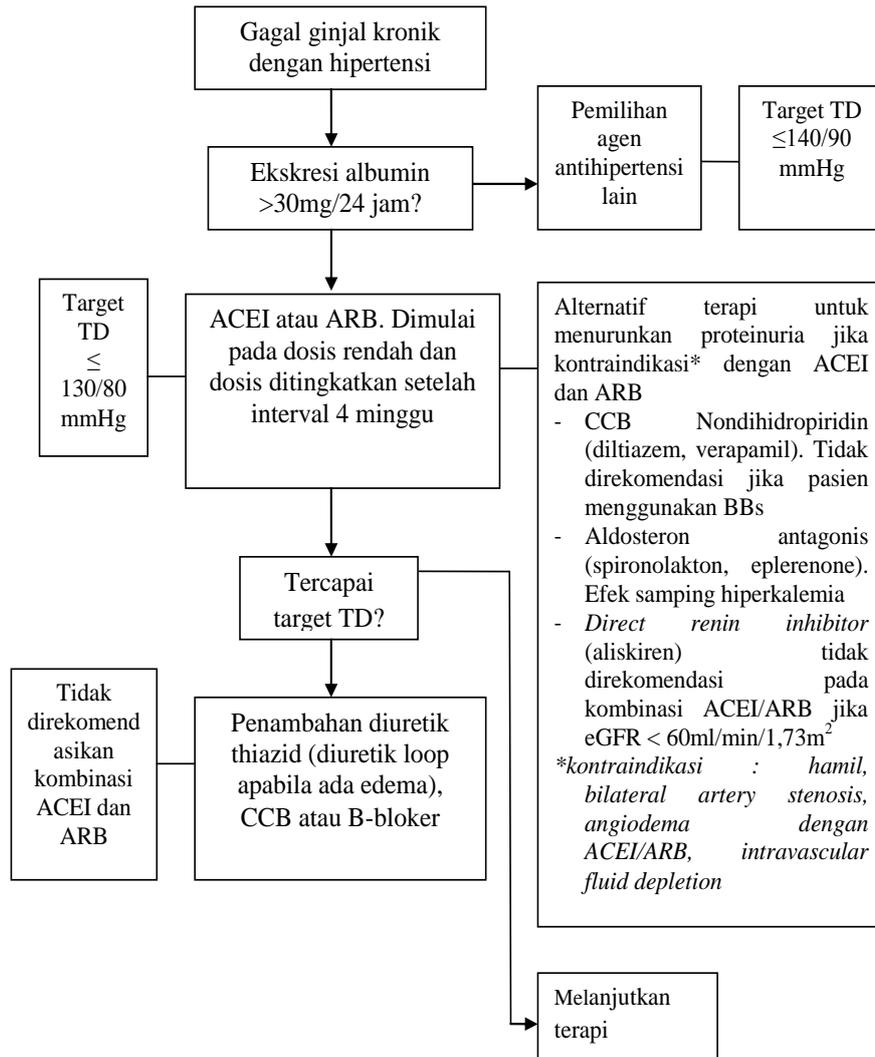
**7.1 Pengobatan non-farmakologi.** Pengobatan non farmakologi menurut Wells *et al.* (2015) adalah terapi yang dilakukan dengan mengubah pola hidup penderita yaitu :

- a. Mengurangi konsumsi protein 0,8g/kg/hari jika nilai GFR kurang dari 30/mL/min/1,73m<sup>2</sup>.
- b. Menghentikan konsumsi rokok untuk mengurangi keparahan gagal ginjal kronik.
- c. Meningkatkan olah raga minimal 30 menit 5 kali dalam seminggu hingga mencapai *Body Mass Index* pada 20 sampai 25 kg/m<sup>2</sup>.

Bila terjadi malnutrisi, jumlah asupan kalori dan protein dapat ditingkatkan. Berbeda dengan lemak dan karbohidrat, kelebihan protein tidak disimpan dalam tubuh namun dipecah menjadi urea dan substansi nitrogen lain yang terutama di ekskresikan melalui ginjal. Pemberian diet tinggi protein pada pasien gagal ginjal kronik akan mengakibatkan penimbunan substansi nitrogen dan ion anorganik lain sehingga mengakibatkan gangguan klinis dan metabolik yang disebut uremia (Suwitra 2006).

**7.2. Terapi farmakologi.** Pengobatan farmakologi adalah terapi gagal ginjal kronik dengan hipertensi menggunakan obat-obatan. Tekanan darah tinggi merupakan penyebab dan komplikasi dari gagal ginjal kronik. Sebagai komplikasi, tekanan darah tinggi mempengaruhi perkembangan pada awal terjadinya penyakit gagal ginjal kronik. Terapi untuk tekanan darah tinggi pada gagal ginjal kronik harus termasuk spesifikasi target tekanan darah, terapi non-farmakologi dan antihipertensi spesifik untuk mencegah peningkatan penyakit ginjal (K/DOQI 2002). KDIGO merekomendasikan target tekanan darah 140/90 mmHg atau kurang jika ekskresi albumin pada urin <30 mg/hari pada pasien gagal ginjal kronik dengan hipertensi. Apabila ekskresi albumin melebihi 30 mg/hari maka target tekanan darah adalah 130/80 mmHg atau kurang dan memulai terapi lini pertama dengan pemberian ACEI atau ARB.

ACEI dan ARB mempunyai efek melindungi ginjal, penggunaan salah satu obat dari kedua golongan obat tersebut digunakan sebagai terapi lini pertama untuk mengontrol tekanan darah dan memelihara fungsi ginjal. Penggunaan diuretik thiazid dapat digunakan sebagai terapi namun tidak selektif, sedangkan diuretik loop dapat digunakan apabila klirens kreatinin 30ml/menit untuk penyakit ginjal lanjut dengan nilai GFR < 30 ml/menit/1,73m<sup>2</sup> yang setara dengan serum kreatinin 2,5-3ml/dL (DepKes 2006).



Gambar 3. Algoritma terapi gagal ginjal kronik dengan hipertensi (Wells *et al.* 2015).

### C. Komplikasi Hipertensi dengan Gagal Ginjal Kronik

Hipertensi sangat erat hubungannya dengan penyakit ginjal, demikian pula sebaliknya. Hipertensi primer mengakibatkan terjadinya cacat (defek) fungsi ginjal yang dapat berlanjut menjadi kerusakan ginjal. Sebaliknya, hipertensi kedua (sekunder) yang sering terjadi pada penyakit ginjal menahun (kronis) akan menjadi salah satu gejala utama penyakit ginjal tersebut (Ismail *et al.* 2007). Hipertensi merupakan faktor resiko utama untuk terjadinya penyakit jantung, gagal jantung kongesif, stroke, gangguan penglihatan dan penyakit ginjal. Tekanan darah yang tinggi umumnya meningkatkan resiko terjadinya komplikasi tersebut. Penyakit ginjal kronik dapat terjadi karena kerusakan progresif akibat tekanan tinggi pada kapiler-kepiler ginjal dan glomerulus. Kerusakan glomerulus akan mengakibatkan darah mengalir ke unit-unit fungsional ginjal, sehingga

nefron akan terganggu dan berlanjut menjadi hipoksia dan kematian ginjal. Kerusakan membran glomerulus juga akan menyebabkan protein keluar melalui urin sehingga sering dijumpai edema sebagai akibat dari tekanan osmotik koloid plasma yang berkurang (Nuraini 2015).

Penyakit gagal ginjal kronik sangat dipengaruhi berbagai faktor, salah satu di antaranya yaitu penurunan jumlah nefron, hipertensi kapiler glomerulus, dan proteinuria. Jika terjadi penurunan jumlah nefron yang aktif, maka nefron yang tersisa akan mengalami hipertrofi dan fungsi ginjal akan menurun. Hilangnya nefron aktif ini membuat nefron yang tersisa mengalami hiperfiltrasi dan hipertensi yang menurun pada perubahan struktur glomerulus (Ganong 2012). Rusaknya glomerulus menyebabkan kerja nefron terganggu dan dapat berlanjut menjadi hipoksik dan kematian. Rusaknya membran glomerulus, protein akan keluar melalui urine sehingga tekanan osmotik koloid plasma berkurang dan menyebabkan edema yang sering dijumpai pada hipertensi disertai gagal ginjal kronik (Corwin 2009).

## **D. Interaksi Obat**

### **1. Definisi**

Interaksi obat adalah adanya perubahan efek obat karena pengaruh dari obat lain, makanan, minuman, jamu atau zat kimia lain (Baxter 2008). Obat dapat berinteraksi dengan obat lain maupun dengan makanan atau minuman yang dikonsumsi oleh pasien. Hal ini dapat terjadi karena dalam kehidupan sehari-hari, tidak jarang seorang penderita mendapat obat lebih dari satu macam obat, menggunakan obat keras, atau obat bebas tertentu selain yang diresepkan oleh dokter maupun mengkonsumsi makanan dan minuman tertentu seperti alkohol dan kafein. Perubahan efek obat akibat interaksi obat dapat bersifat membahayakan dengan meningkatnya toksisitas obat atau berkurangnya khasiat obat. Namun interaksi dari beberapa obat juga dapat bersifat menguntungkan seperti efek hipotensif diuretik bila dikombinasikan dengan beta-bloker dalam pengobatan hipertensi (Fradgley 2003).

Interaksi obat harus diperhatikan terutama bila obat diberikan bersama obat lain yang indeks terapinya sempit, dimana peningkatan sedikit saja dari kadar plasma dapat menimbulkan gejala toksis ( Tan & Rahardja 2007). Kesadaran yang tinggi dan profesional kesehatan tentang obat-obat yang sering diberikan untuk terapi, serta pengetahuan dokter tentang mekanisme interaksi obat akan sangat membantu untuk mengurangi/menghindari kemungkinan terjadinya interaksi, ketika obat-obat tertentu diberikan secara bersamaan atau diminum oleh penderita pada waktu yang bersamaan, karena hal ini dapat mengakibatkan kerugian bagi penderita (Tatro 2001).

## **2. Mekanisme interaksi obat**

**2.1 Interaksi Farmakokinetik**, interaksi farmakokinetik terjadi ketika suatu obat mempengaruhi absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi obat lainnya sehingga dapat meningkatkan atau mengurangi efek terapi (Martin 2006).

**2.1.1 Absorpsi.** Interaksi pada fase absorpsi dapat mengubah kecepatan atau jumlah obat yang diabsorpsi sehingga efeknya akan menurun karena adanya makanan dapat mengikat obat (Tan & Rahardja 2007). Adanya interaksi pada fase absorpsi dapat dihindari atau dikurangi dengan pemberian jeda waktu minum obat minimal selisish 2 jam (Tatro 2001). Beberapa faktor yang mempengaruhi absorpsi obat menurut Baxter (2008) adalah :

- a. Efek perubahan pH gastrointestinal. Obat melintasi membran mukosa dengan difusi pasif tergantung pada apakah obat terdapat dalam bentuk terlarut lemak yang tidak terionkan. Absorpsi ditentukan oleh kelarutannya dalam lemak, pH usus dan sejumlah parameter yang terkait dengan formulasi obat. Sebagai contoh adalah absorpsi asam salisilat oleh lambung lebih besar terjadi pada pH rendah daripada pada pH tinggi.
- b. Adsorpsi, khelasi, dan pembentukan kompleks. Arang aktif dimaksudkan bertindak sebagai agen penyerap di dalam usus untuk pengobatan overdosis obat atau untuk menghilangkan bahan beracun lainnya, tetapi dapat mempengaruhi penyerapan obat yang diberikan dalam dosis terapeutik. Antasida juga dapat menyerap sejumlah besar obat-obatan. Sebagai contoh,

antibakteri tetrasiklin dengan kalsium, besi aluminium, dan besi, membentuk kompleks yang kurang diserap sehingga mengurangi efek antibakteri.

- c. Perubahan motilitas gastrointestinal. Karena kebanyakan obat sebagian besar diserap di bagian atas usus kecil, obat-obatan yang mengubah laju pengosongan lambung dapat mempengaruhi absorpsi. Obat metoklopramid mempercepat pengosongan lambung sehingga meningkatkan penyerapan parasetamol (asetaminofen).
- d. Malabsorpsi dikarenakan obat. Neoimisin menyebabkan sindrom malabsorpsi dan dapat mengganggu penyerapan sejumlah obat-obatan termasuk digoksin dan metotreksat.

**2.1.2 Distribusi.** Interaksi pada fase distribusi dapat terjadi ketika dua obat bersaing untuk mendapatkan tempat pada protein atau albumin di dalam plasma. Apabila salah satu obat tergeser dan ikatan protein maka akan banyak obat dalam bentuk bebas yang bersirkulasi dalam plasma, sehingga dapat meningkatkan kerja obat dan menimbulkan toksik, Interaksi pada fase distribusi hanya terjadi jika obat tersebut memiliki ikatan kuat dengan protein (>90%), obat dengan jendela terapi sempit, volume distribusi kecil dan memiliki onset yang cepat (Stockley 2008). Setelah di absorpsi, obat di distribusi melalui darah menuju jaringan dan tempat reseptor untuk berikatan dengan reseptor. Jumlah obat yang tersedia untuk berikatan dipengaruhi oleh absorpsi, metabolime dan ekskresi (Tatro 2001). Beberapa faktor yang mempengaruhi distribusi obat menurut Baxter (2008) yaitu :

- a. Interaksi ikatan protein. Setelah absorpsi obat dengan cepat didistribusikan ke seluruh tubuh oleh sirkulasi. Beberapa obat secara total terlarut dalam cairan plasma, banyak yang lainnya diangkut oleh beberapa proporsi molekul dalam larutan dan sisanya terikat dengan protein plasma, terutama albumin. Ikatan obat dengan protein plasma bersifat reversibel, kesetimbangan dibentuk antara molekul-molekul yang terikat dan yang tidak, hanya molekul tidak terikat yang tetap bebas dan aktif secara farmakologi.
- b. Induksi dan inhibisi protein transport obat. Distribusi obat ke otak, dan beberapa organ lain seperti testis dibatasi oleh aksi protein transporter obat seperti P-glikoprotein. Protein ini secara aktif membawa obat keluar dari sel-

sel ketika obat berdifusi secara pasif. Obat yang termasuk inhibitor transporter dapat meningkatkan penyerapan substrat obat ke dalam otak, yang dapat meningkatkan efek samping.

**2.1.3 Metabolisme.** Efek sistemik dicapai sebagian besar obat dengan cara berikatan dengan reseptor, obat harus mampu untuk melewati membran plasma. Peran metabolisme adalah dengan mengubah senyawa aktif yang larut dalam lipid menjadi senyawa tidak aktif yang larut dalam air sehingga dapat diekskresikan secara efisien (Tatro 2001). Induksi enzim merangsang peningkatan aktivitas enzim. Peningkatan aktivitas enzim disebabkan karena peningkatan jumlah keberadaan enzim. Untuk obat yang dimetabolisme oleh enzim yang diinduksi diperlukan peningkatan dosis saat digunakan bersama dengan obat zat penginduksi enzim dan dosis diturunkan ketika obat tersebut dihentikan. Sedangkan penghambatan enzim metabolisme umumnya dapat mengurangi laju metabolisme suatu obat. Hal ini dapat mengakibatkan peningkatan konsentrasi serum obat terutama jika obat memiliki indeks terapi sempit dapat berpotensi toksik (Tatro 2001).

**2.1.4 Ekskresi.** Interaksi yang termasuk ekskresi secara umum melibatkan transport aktif dalam tubulus atau efek pH pada transport pasif asam atau basa lemah. Beberapa obat relatif dipengaruhi oleh perubahan pH urin seperti obat phenobarbital, salisilat, quinidine dan amfetamin. Perubahan pada persentase sodium pada ginjal pada penggunaan diuretik atau diet rendah garam mempengaruhi jumlah ekskresi dari lithium (Tatro 2001). Faktor yang mempengaruhi interaksi pada ekskresi obat menurut Baxter (2008) meliputi :

- a. Perubahan pH. Pada obat yang bersifat asam lemah ( $pK_a$  3-7,5) sebagian besar terdapat sebagai molekul terionisasi, yang tidak dapat berdifusi ke dalam sel tubulus maka akan tetap dalam urin dan dikeluarkan dari tubuh. Sebaliknya, basa lemah dengan nilai pH 7,5 sampai 10. Dengan demikian, perubahan pH yang meningkatkan jumlah obat dalam bentuk terionisasi, meningkatkan hilangnya obat.
- b. Perubahan ekskresi aktif tubular renal. Obat yang menggunakan sistem transportasi aktif yang sama ditubulus ginjal dapat bersaing satu sama lain

dalam hal ekskresi. Sebagai contoh, probenesid mengurangi ekskresi penisilin dan obat lainnya.

- c. Perubahan aliran darah renal. Aliran darah melalui ginjal dikendalikan oleh produksi vasodilator prostaglandin ginjal. Jika sintesis prostaglandin ini dihambat, ekskresi beberapa obat dan ginjal dapat berkurang.

**2.2 Interaksi Farmakodinamik.** Interaksi farmakodinamik adalah interaksi yang terjadi antara obat yang memiliki efek aditif, antagonisme atau sinergisme (Martin 2006).

- a. Efek aditif atau adisi terjadi ketika dua obat atau lebih dengan efek yang sama digabungkan dan menghasilkan jumlah efek tersendiri. Efek aditif dapat menguntungkan atau merugikan tergantung dari kondisi pasien (Syamsudin 2011b).
- b. Efek sinergis terjadi apabila menggunakan dua obat atau lebih dengan atau tanpa efek yang sama digunakan bersama dan memiliki efek yang lebih besar dari komponen salah satu obat (Syamsudin 2011b).
- c. Efek antagonis merupakan efek yang dihasilkan ketika mengkonsumsi beberapa pasang obat dengan kegiatan yang bertentangan satu sama lain, misalnya kumarin dapat memperpanjang waktu pembekuan darah yang secara kompetitif menghambat efek dari vitamin K (Baxter 2008). NSAID diketahui mengurangi efek antihipertensi dengan mekanisme farmakodinamik antagonisme. NSAID menghambat sintesa prostaglandin untuk vasodilatasi ginjal (Mozayani 2012).

### **3. Derajat keparahan interaksi**

Keparahan interaksi obat diberi tingkatan dan dapat diklasifikasikan, menurut Tatro (2001) interaksi obat dibagi melalui peringkat signifikansi, onset, dan tingkat keparahan efek interaksi dan dokumentasinya.

**3.1 Peringkat signifikansi.** Peringkat signifikansi interaksi bervariasi dari derajat 1 hingga 5. Tatro (2001) mengatakan signifikansi klinis dibuat dengan mempertimbangan kemungkinannya bagi pasien dan tingkat dokumentasi yang tersedia. Setiap interaksi telah ditandai dengan salah satu dari tiga kelas yaitu mayor, moderate dan minor. Signifikansi dikelompokkan berdasarkan keparahan

dan dokumentasi interaksi yang terjadi. Terdapat 5 macam dokumentasi interaksi yaitu *establish* (interaksi sangat mantap terjadi), *probable* (interaksi obat dapat terjadi), *suspected* (interaksi obat diduga terjadi), *possible* (interaksi obat belum terjadi), *unlikely* (kemungkinan besar interaksi obat tidak terjadi).

**Tabel 8. Peringkat signifikansi interaksi obat**

Peringkat signifikansi	Signifikansi	Dokumentasi
1	<i>Mayor</i>	<i>Suspected, probable, established</i>
2	<i>Moderate</i>	<i>Suspected, probable, established</i>
3	<i>Minor</i>	<i>Suspected, probable, established</i>
4	<i>Mayor/Moderate</i>	<i>Possible</i>
5	<i>Minor Any (major, moderate, minor)</i>	<i>Possible Unlikely</i>

**Sumber : Tatro 2009**

Menurut Tatro (2009) Interaksi obat berdasarkan signifikansinya dapat diklasifikasikan menjadi 5 yaitu level signifikansi 1 memiliki keparahan *major* dan terdokumentasi *suspected, probable* atau *established*. Level signifikansi 2 memiliki tingkat keparahan *moderate* dan terdokumentasi *suspected, probable* atau *established*. Level signifikansi 3 memiliki keparahan *minor* dan terdokumentasi *suspected, probable* atau *established*. Level signifikansi 4 memiliki keparahan *major* atau *moderate* serta terdokumentasi *possible*. Level signifikansi 5 dibedakan menjadi 2 yaitu tingkat keparahan *minor* dan terdokumentasi *possible* serta keparahan *major, moderate, minor* dan terdokumentasi *unlikely*

**3.2 Onset.** Onset adalah mulainya efek kerja interaksi suatu obat yang terbagi menjadi *rapid* dan *delayed*. Onset *rapid* adalah efek yang terjadi dalam kurun waktu 24 jam setelah pemakaian obat yang berinteraksi sehingga diperlukan tindakan segera. Onset *delayed* adalah efek yang tidak terjadi sampai beberapa hari atau minggu setelah konsumsi obat (Tatro 2001).

**3.3 Tingkat keparahan.** Berdasarkan Tatro (2001) tingkat keparahan efek interaksi suatu obat terbagi dalam 3 kelompok yaitu :

**3.3.1 Keparahan *minor*.** Interaksi termasuk dalam keparahan minor jika interaksi mungkin terjadi tetapi dipertimbangkan signifikansi potensial bahaya terhadap pasien jika terjadi kelalaian.

**3.3.2 Keparahan *moderate*.** Interaksi termasuk dalam keparahan *moderate* jika satu dari bahaya potensial mungkin terjadi pada pasien dan beberapa tipe intervensi atau monitor sering diperlukan. Efek interaksi *moderate* mungkin menyebabkan perubahan klinis pasien, menyebabkan perawatan tambahan atau perpanjangan lama opname di rumah sakit.

**3.3.3 Keparahan *mayor*.** Interaksi termasuk ke dalam keparahan *mayor* apabila terapat probabilitas yang tinggi kejadian yang membahayakan pasien termasuk kejaian yang menyangkut nyawa pasien dan terjadinya kerusakan permanen.

**3.4 Dokumentasi.** Terdapat lima macam dokumentasi interaksi. Pertama *suspected* yaitu interaksi obat dapat terjadi dengan data kejadian yang cukup serta diperlukan penelitian lebih lanjut. Kedua adalah *probable* yaitu interaksi obat yang sering terjadi tetapi tidak terbukti secara klinis. Ketiga yaitu *established* merupakan interaksi obat yang terbukti terjadi dalam penelitian kontrol. Keempat dikenal dengan *possible* yaitu interaksi obat belum pasti terjadi. Kelima yaitu *unlikely* dimana diragukanya keadaan interaksi obat yang terjadi (Tatro 2001).

#### **4. Interaksi obat antihipertensi**

Profesional kesehatan harus mampu merekomendasi pilihan obat yang tepat berdasarkan parameter pasien. Para profesional kesehatan harus melindungi pasien terhadap efek berbahaya dari obat-obatan, terutama ketika interaksi tersebut dapat diantisipasi dan dicegah (Tatro 2009). Untuk obat yang digunakan sebagai komponen dalam terapi kombinasi atau penggunaan obat yang dapat menyebabkan interaksi yang dapat mempengaruhi interaksi serta efikasi memerlukan pemeriksaan terlebih dahulu.

**4.1 Diuretik.** Obat golongan diuretik sering digunakan sebagai terapi hipertensi lini pertama. Diuretik thiazid bekerja melawan retensi natrium dan air yang dapat terjadi secara bersama obat lain yang digunakan dalam pengobatan hipertensi seperti ACEi dan *Beta blockers* (Mycek *et al.* 2001). Pemberian bersamaan dengan NSAIDs dapat menurunkan kerja diuretik melalui penghambatan sintesis prostaglandin di ginjal. Pemberian bersamaan juga meningkatkan resiko gagal ginjal akibat penurunan aliran darah ginjal (Mozayani

2008). Diuretik loop bekerja cepat bahkan pada pasien dengan fungsi ginjal kurang. Diuretik loop menyebabkan penurunan resistensi vaskular ginjal dan meningkatkan aliran darah ginjal (Mycek *et al.* 2001). Interaksi obat yang terjadi dan perlu diwaspadai adalah interaksi antara diuretik furosemid dengan obat vasodilator seperti ACEi (kaptopril). Furosemid menyebabkan penurunan volume darah yang bersirkulasi karena efeknya untuk mengurangi cairan dalam tubuh (Mozayani 2008).

**4.2 Angiotensin Converting Enzym-inhibitor.** Penggunaan obat golongan ACEi bila bersama dengan diuretik dapat meningkatkan efek antihipertensi yang menyebabkan terjadinya hipotensi. Efek aditif ini mungkin diinginkan, namun dosis yang diberikan harus disesuaikan terlebih dahulu. Salah satu efek antihipertensi dari penghambat ACE adalah menstimulasi sintesis vasodilator prostaglandin. Obat-obat NSAIDs seperti aspirin dan salisilat menghambat sintesis vasodilator prostaglandin sehingga penggunaan bersama dengan penghambat ACE dapat mengurangi efek untuk menurunkan tekanan darah (Mozayani 2008).

**4.3 Angiotensin II Receptor Blocker.** ARB bekerja dengan menghambat reseptor angiotensin II. Kombinasi antara penghambat ACE dan ARB dapat memperkuat efek antihipertensi karena kedua golongan ini bekerja pada sistem *Renin Angiotensin Aldosterone System (RAAS)* (Syamsudin 2011a). Penggunaan bersama penghambat ACEi dengan ARB dapat meningkatkan kadar lithium sehingga perlu dilakukan pemantauan. Losartan adalah ARB yang menunjukkan interaksi yang signifikan dengan CYP3A4 meskipun losartan merupakan substrat dari CYP2C9. Obat lain yang bersifat menginduksi atau menghambat jalur ini dapat meningkatkan atau menurunkan efektivitas losartan sebagai obat yang bersifat antihipertensi. Meskipun berpotensi untuk menimbulkan namun belum banyak interaksi obat yang secara klinis ditemukan pada pasien yang menggunakan ARB (Syamsudin 2011a).

**4.4 Calcium Channel Blocker.** Penggunaan bersama CCB dengan obat golongan antidepresan dapat meningkatkan kadar obat antidepresan, dan dapat meningkatkan efek antihipertensi jika diberikan bersamaan dengan obat yang

bekerja dengan menghambat MAO (*monoamine oksidase*). Sedangkan penggunaan bersama dengan diuretik dapat meningkatkan efek antihipertensi (BPOM RI 2008).

## **E. Rumah Sakit**

### **1. Pengertian**

Rumah sakit merupakan pusat pelayanan kesehatan yang menyelenggarakan pelayanan medik dasar dan medik spesialis, pelayanan penunjang medis, pelayanan perawatan baik rawat jalan maupun rawat inap maupun pelayanan instalasi (DinKes RI 2009). Menurut undang-undang RI nomor 44 tahun 2009, rumah sakit bertujuan untuk mewujudkan derajat kesehatan yang optimal bagi masyarakat. Upaya kesehatan dilakukan dengan pendekatan pemeliharaan kemudian peningkatan kesehatan, pencegahan penyakit, penyembuhan penyakit dan pemulihan yang dilaksanakan secara serasi, terpadu dan berkesinambungan.

Rumah Sakit Umum Daerah Temanggung didirikan pada tahun 1907 sebagai rumah sakit pemerintah di Kabupaten Temanggung. Keputusan Menteri Kesehatan Nomor HK.02.03/I/1947/2013 RSUD Temanggung ditingkatkan menjadi rumah sakit kelas B. RSUD Temanggung memiliki visi yaitu "Memberikan pelayanan prima sebagai pusat rujukan kesehatan".

### **2. Tugas dan fungsi rumah sakit**

Undang-undang Nomor 44 Tahun 2009 menjelaskan tentang tugas dari rumah sakit yaitu memberikan pelayanan kesehatan meliputi promotif, preventif, kemudian kuratif serta rehabilitatif. Adapun untuk menjalankan tugas tersebut rumah sakit memiliki fungsi yaitu yang pertama untuk menyelenggarakan pelayanan pengobatan dan pemulihan kesehatan sesuai standar pelayanan rumah sakit, kedua untuk memelihara dan meningkatkan kesehatan perorangan melalui pelayanan kesehatan sesuai kebutuhan medis, ketiga sebagai penyelenggara pendidikan dan pelatihan sumber daya manusia dalam rangka meningkatkan kemampuan dalam pemberian pelayanan kesehatan dan yang terakhir memiliki fungsi sebagai penyelenggara penelitian dan pengembangan serta penapisan

teknologi bidang kesehatan untuk meningkatkan pelayanan kesehatan dengan memperhatikan etika ilmu pengetahuan bidang kesehatan.

## **F. Rekam Medis**

### **1. Pengertian**

Menurut Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 269/Menkes/Per/III/2008 rekam medis merupakan berkas yang berisikan catatan dan dokumen tentang identitas pasien, pemeriksaan, pengobatan, tindakan dan pelayanan lain yang telah diberikan kepada pasien. Rekam medis memuat segala informasi menyangkut seorang pasien yang akan dijadikan dasar untuk menentukan tindakan lebih lanjut.

### **2. Kegunaan rekam medis**

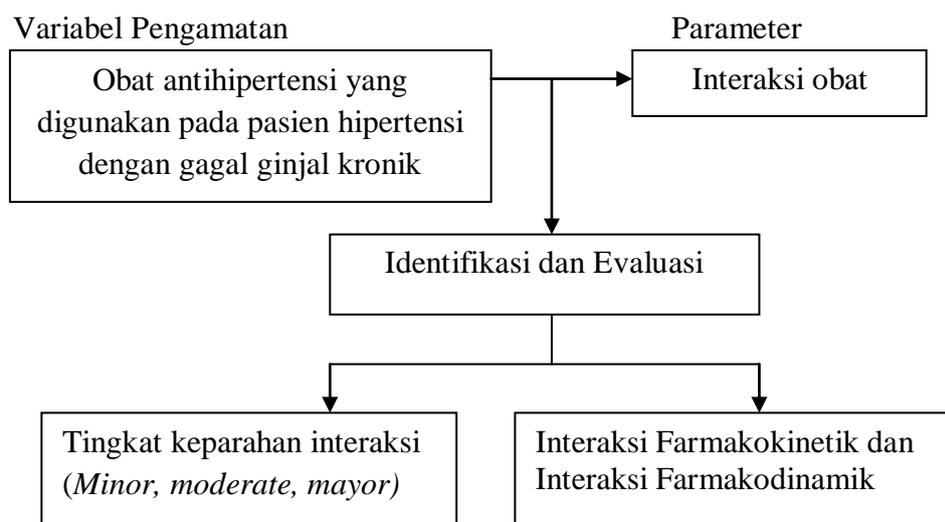
Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 269/Menkes/Per/III/2008 sebagai berikut :

- a. Sebagai dasar untuk merencanakan dan menganalisa penyakit serta merencanakan pengobatan, perawatan dan tindakan medis yang harus diberikan kepada pasien.
- b. Membuat rekam medis bagi penyelenggaraan praktik kedokteran dengan jelas dan lengkap akan meningkatkan kualitas pelayanan untuk melindungi tenaga medis dan untuk pencapaian kesehatan masyarakat yang optimal.
- c. Informasi perkembangan kronologis penyakit, pelayanan medis, pengobatan dan tindakan medis. Bermanfaat untuk bahan informasi bagi perkembangan pengajaran dan penelitian di bidang profesi kedokteran dan kedokteran gigi.
- d. Sebagai petunjuk dan bahan untuk menetapkan pembiayaan dalam pelayanan kesehatan pada sarana kesehatan.
- e. Sebagai bahan statistik kesehatan, khususnya untuk mempelajari perkembangan kesehatan masyarakat dan untuk menentukan jumlah penderita pada penyakit tertentu

## **G. Kerangka Pikir**

Penelitian ini mengevaluasi tentang interaksi obat antihipertensi pada pasien hipertensi dengan gagal ginjal kronik di Instalasi Rawat Inap RSUD

Temanggung tahun 2017-2018. Obat-obat yang tercatat dalam rekam medik pada pasien hipertensi dengan gagal ginjal kronik merupakan variabel pengamatan dan interaksi obat sebagai parameter penelitian. Hubungan keduanya dapat digambarkan seperti pada gambar 4.



Gambar 4. Skema Hubungan variabel pengamatan dan parameter.

## H. Landasan Teori

Menurut JNC VII hipertensi adalah peningkatan tekanan darah di atas 140/90 mmHg. Seseorang dikatakan menderita hipertensi apabila tekanan arteri rata-ratanya lebih tinggi dari batas normal. Mekanisme terjadinya hipertensi melalui terbentuknya *angiotensin II* dari *angiotensin I* oleh *angiotensin I converting enzyme* (ACE) dalam sistem *renin-angiotensin*. *Angiotensin II* adalah vasokonstriktor yang sangat kuat dan mempunyai dua pengaruh utama yang dapat meningkatkan tekanan arteri (Kadir 2016).

Menurut KDIGO gagal ginjal kronik merupakan penyakit gagal ginjal kronik/GGK atau juga disebut insufisiensi ginjal kronik (*Chronic Renal Insufficiency*) atau sebagai ketidaknormalan struktur atau fungsi ginjal selama lebih dari 3 bulan yang progresif ke arah gagal ginjal terminal. Penurunan massa renal menyebabkan hipertrofi nefron yang masih bertahan secara struktural dan fungsional. Hipertrofi pengimbang ini di mediasi oleh molekul vasoaktif, sitokin dan faktor-faktor pertumbuhan. Hipertrofi awalnya terjadi karena hiperfiltrasi

adaptif dan kemudian di mediasi oleh peningkatan tekanan dan aliran kapiler glomerulus. Adanya adaptasi tersebut memicu terjadinya sklerosis populasi nefron yang masih tersisa. Peningkatan aktivitas sistem renin-angiotensin di dalam ginjal dapat memengaruhi hiperfiltrasi adaptif awal hingga sklerosis (Syamsudin 2011a)

Interaksi obat adalah adanya perubahan efek obat karena pengaruh dari obat lain, makanan, minuman, jamu atau zat kimia lain (Baxter 2008). Interaksi termasuk dalam keparahan minor jika interaksi mungkin terjadi tetapi dipertimbangkan signifikansi potensial bahaya terhadap pasien jika terjadi kelalaian. Interaksi termasuk dalam keparahan moderate jika satu dari bahaya potensial mungkin terjadi pada pasien dan beberapa tipe intervensi atau monitor sering diperlukan. Efek interaksi moderate mungkin menyebabkan perubahan klinis pasien, menyebabkan perawatan tambahan atau perpanjangan lama opname di rumah sakit. Interaksi termasuk ke dalam keparahan mayor apabila terapat probabilitas yang tinggi kejadian yang membahayakan pasien termasuk kejadian yang menyangkut nyawa pasien dan terjadinya kerusakan permanen (Tatro 2001).

### **I. Keterangan Empirik**

Berdasarkan dari landasan teori maka diharapkan keterangan empirik sebagai berikut :

1. Terdapat profil penggunaan obat antihipertensi pada pasien hipertensi dengan gagal ginjal kronik di Instalasi Rawat Inap RSUD Temanggung tahun 2017-2018.
2. Terdapat gambaran interaksi obat antihipertensi pada pasien hipertensi dengan gagal ginjal kronik di Instalasi Rawat Inap RSUD Temanggung tahun 2017-2018.