

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Gagal Ginjal Kronik**

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

*Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) mendefinisikan penyakit gagal ginjal kronik/GGK (*Chronic Kidney Disease/CKD*) atau disebut juga insufisiensi ginjal kronik (*Chronic Renal Insufficiency*) sebagai ketidaknormalan struktur atau fungsi ginjal selama lebih dari 3 bulan yang progresif ke arah gagal ginjal terminal.

KDIGO menjelaskan kriteria dari GGK yaitu kerusakan ginjal yang ditandai satu atau lebih dari penanda meliputi, albuminuria ( $AER \geq 30\text{mg}/24 \text{ jam}$ ;  $ACR \geq 30 \text{ mg/g}$ ), adanya sedimen urin, abnormalitas elektrolit yang disebabkan oleh penyakit tubular, dan riwayat transplantasi ginjal. Penurunan nilai GFR (*Glomerular filtration rate*) hingga kurang dari  $60 \text{ ml/menit}/1,73 \text{ m}^2$  (KDIGO 2012).

##### **2. Epidemiologi**

CKD diakui sebagai masalah kesehatan masyarakat global yang signifikan. Orang dengan CKD mengalami tingkat morbiditas dan mortalitas yang tinggi dengan beban ekonomi yang diakibatkan oleh sistem perawatan kesehatan karena rawat inap dan tingginya biaya dialisis kronis dan transplantasi ginjal. Dari tahun 1990 hingga 2013 tingkat kematian berdasarkan usia yang disebabkan oleh CKD meningkat sebesar 36,9% di 188 negara yang disurvei dan CKD sekarang menjadi penyebab utama selama 19 tahun terakhir. Di seluruh dunia, diperkirakan 8% hingga 16% dari populasi umum memiliki CKD dan 1,9 juta pasien menjalani terapi penggantian ginjal (hemodialisis, dialisis peritoneal, atau transplantasi ginjal). Akibatnya, banyak negara telah menerapkan inisiatif kesehatan masyarakat untuk mengurangi proporsi penduduk dengan CKD, meningkatkan proporsi orang dengan CKD dengan riwayat gangguan fungsi ginjal, mengurangi tingkat kasus baru ESRD dan mengurangi kematian pada orang dengan CKD (Dipiro *et al.* 2017).

Prevalensi CKD meningkat berdasarkan usia sekitar 30% pada orang yang lebih tua dari 70 tahun. Namun, ada beberapa perdebatan mengenai apakah GFR menurun pada individu yang lebih tua sebagai konsekuensi dari proses penuaan fisiologis normal tanpa adanya proteinuria harus benar-benar dianggap sebagai penyakit yang memerlukan peringatan CKD. Diabetes dan hipertensi juga merupakan faktor risiko penting untuk CKD. Evaluasi terbaru dari diabetes tipe 1 dalam *Diabetes Control dan Complications Trial* (DCCT) dan Epidemiologi *Diabetes Interventions and Complications* (EDIC) studi melaporkan bahwa 17% sampai 25% dari peserta mengembangkan diabetes ginjal kronis (DCKD) setelah 30 tahun. Pada pasien dengan diabetes tipe 2, penelitian terbaru dari Spanyol mencatat prevalensi 27%. Di Amerika Serikat dan negara-negara dunia pertama lainnya, penyebab utama kasus ESRD baru adalah diabetes mellitus yang diikuti oleh hipertensi (Dipiro *et al.* 2017).

### 3. Etiologi

Menurut Dipiro *et al.* (2016), terdapat faktor yang menyebabkan terjadinya gagal ginjal kronik, yaitu:

**3.1 Faktor Kerentanan (individu).** Faktor kerentanan menimbulkan penyakit ginjal tidak secara langsung. Faktor ini meliputi: usia lanjut, penurunan masa ginjal dan berat badan kelahiran yang rendah, ras dan minoritas suku, riwayat keluarga, penghasilan rendah atau pendidikan, inflamasi sistemik, dan dislipidemia.

**3.2 Faktor Inisiasi.** Faktor inisiasi merupakan faktor yang menginisiasi kerusakan ginjal secara langsung, dapat diatasi dengan terapi obat. Faktor ini meliputi : diabetes mellitus, hipertensi, glomerulonefritis.

**3.3 Faktor Perkembangan.** Faktor pengembangan merupakan faktor yang berkaitan dengan kerusakan ginjal lebih lanjut, sebagai peningkatan laju penurunan fungsi ginjal pada penderita yang sudah mengalami kerusakan ginjal. Faktor ini meliputi : proteinuria, tekanan darah tinggi, dan merokok.

### 4. Patofisiologi

Kerusakan ginjal terjadi akibat hasil dari penyebab heterogen. Penyebab heterogen misalnya, nefropati diabetik ditandai dengan ekspansi mesangial

glomerular; pada nefrosklerosis hipertensi, arteriol ginjal memiliki hialinosis arteriolar; dan kista ginjal hadir dalam penyakit ginjal polikistik. Kerusakan struktural awal tergantung pada penyakit utama yang mempengaruhi ginjal. Sebagian besar nefropati progresif mengakibatkan kerusakan parenkim ginjal secara ireversibel dan ESRD. Unsur-unsur utama dari kerusakan ginjal adalah hilangnya massa nefron, hipertensi kapiler glomerulus dan proteinuria. Paparan salah satu faktor risiko inisiasi dapat menyebabkan hilangnya massa nefron. Hipertrofi nefron yang tersisa untuk mengkompensasi hilangnya fungsi ginjal dan nefron massa (Dipiro *et al.* 2008).

Pada stadium paling dini pada penyakit ginjal kronik, terjadi kehilangan daya cadang ginjal (*renal reserve*), dimana basal Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) masih normal atau dapat meningkat. Penurunan fungsi nefron secara progresif ditandai dengan meningkatnya kadar urea dan kreatinin serum yang terjadi secara perlahan. Pasien masih belum merasakan keluhan (asimtomatik) pada LFG sebesar 60%, tetapi kadar urea dan kreatinin serum sudah mengalami peningkatan pada LFG sebesar 30%. Produk akhir metabolik yang seharusnya diekresikan oleh ginjal ke dalam urin menjadi tertimbun dalam darah yang dapat menurunkan fungsi ginjal. Kondisi seperti ini dinamakan sindrom uremia. Terjadinya uremia dapat mempengaruhi setiap sistem tubuh. Semakin banyak timbunan produk metabolik (sampah), maka gejala kerusakan ginjal akan semakin berat. LFG di bawah 15% dapat menyebabkan terjadinya gejala dan komplikasi yang lebih serius, sehingga pasien memerlukan tindakan medis berupa terapi pengganti ginjal (*renal replacement therapy*) antara lain dialisis atau transplantasi ginjal, pada keadaan ini pasien dikatakan sampai pada stadium gagal ginjal (Suwitra 2006).

## 5. Klasifikasi

Klasifikasi penyakit ginjal kronik berdasarkan Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) atau ClCr (Klirens Kreatinin) dimana stadium yang tinggi memiliki LFG yang lebih rendah. Penyakit ginjal kronik berdasarkan LFG dapat dibagi menjadi 6 stadium ditunjukkan seperti pada tabel 1 (KDIGO 2012).

**Tabel 1. Kategori Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) pada penyakit ginjal kronik**

Kategori LFG	LFG (ml/min 1.73 m <sup>2</sup> )	Batasan
G1	≥90	Normal atau Tinggi
G2	60-89	Penurunan ringan
G3a	45-59	Penurunan ringan sampai sedang
G3b	30-44	Penurunan sedang sampai berat
G4	15-29	Penurunan berat
G5	<15	Gagal ginjal

**Sumber : KDIGO 2012**

**Keterangan : LFG = Laju Filtrasi Glomerulus**

## **6. Pemeriksaan**

Menurut Suwitra (2014), terdapat pemeriksaan yang dapat dijadikan tanda adanya gagal ginjal kronik, yaitu:

**6.1 Gambaran Klinik pada Pasien dengan Gagal Ginjal Kronik.**Sesuai dengan penyakit yang mendasari seperti diabetes mellitus, infeksi traktus urinarius, batu traktus urinarius, hipertensi, hiperuremia, *Lupus Erimatosus Systemik* (LES) dan lain sebagainya. Sindrom uremia, yang terdiri dari lemah, letargi, anoreksia, mual muntah, nokturia, kelebihan volume cairan (*volume overload*), neuropati perifer, pruritus, uremic frost, perikarditis, kejang-kejang sampai koma. Gejala komplikasinya antara lain, hipertensi, anemia, osteodistrofi renal, payah jantung, asidosis metabolik, gangguan keseimbangan elektrolit (sodium, kalium dan klorida).

**6.2 Gambaran Laboratorium.**Penurunan fungsi ginjal berupa peningkatan kadar kreatinin serum dan ureum, penurunan LFG yang dihitung menggunakan rumus *Kockcroft Gault*. Kadar kreatinin serum saja tidak dapat digunakan untuk memperkirakan fungsi ginjal. Kelainan biokimiawi darah meliputi peningkatan kadar asam urat, hiper atau hipokalemia, hyponatremia, hiper atau hipokloremia, hiperfosfatemia, hipokalsemia, dan asidosis metabolic. Kelainan urinalisis meliputi proteinuria, hematuria, leukosuria, cast, isostenuria.

**6.3 Gambaran Radiologi.**Foto polos abdomen tampak batu radioopak. Pielografi intravena jarang dikerjakan karena kontras sering tidak bisa melewati filter glomerulus, di samping kekhawatiran terjadinya pengaruh toksik oleh kontras terhadap ginjal yang sudah mengalami kerusakan. Pielografi

*antegrade* atau *retrograde* dilakukan sesuai indikasi. Ultrasonografi ginjal dapat memperlihatkan ukuran ginjal yang mengecil, korteks yang menipis, adanya hidronefrosis atau batu ginjal, kista, massa, kalsifikasi. Pemeriksaan pemindaian ginjal renografi dikerjakan bila ada indikasi.

**6.4 Biopsi dan Pemeriksaan Histopatologi Ginjal.** Biopsi dan pemeriksaan histopatologi ginjal dilakukan pada pasien dengan ukuran ginjal yang mendekati normal dimana diagnosis secara noninvasif tidak bisa ditegakkan. Pemeriksaan histopatologi bertujuan mengetahui etiologic, penetapan terapi, prognosis, dan mengevaluasi hasil terapi yang diberikan. Biopsi ginjal dikontraindikasikan pada keadaan ukuran ginjal yang sudah mengecil (*contracted kidney*), ginjal polikistik, hipertensi yang tidak terkontrol, infeksi perinefrik, gangguan pembekuan darah, gagal napas, dan obesitas.

## 7. Penatalaksanaan Terapi

Penatalaksanaan penyakit ginjal kronik meliputi terapi spesifik terhadap penyakit dasarnya, pencegahan dan terapi terhadap penyakit kardiovaskuler, memperlambat pemburukan fungsi ginjal, pencegahan dan terapi terhadap kondisi komorbid, pencegahan dan terapi terhadap komplikasi, dan terapi pengganti ginjal berupa dialisis atau transplantasi ginjal. Tatalaksana penyakit ginjal kronik sesuai stadiumnya seperti pada tabel 2 dibawah ini (KDOQI 2002).

**Tabel 2. Tatalaksana penyakit ginjal kronik berdasarkan kategori LFG-nya**

Kategori	LFG (ml/mnt/1,73m <sup>2</sup> )	Tatalaksana
1	≥90	Terapi penyakit dasar sesuai kondisi komorbid Evaluasi pemburukan fungsi ginjal Memperkecil risiko komplikasi kardiovaskuler
2	60-89	Menghambat pemburukan fungsi ginjal
3	30-59	Evaluasi dan terapi komplikasi
4	15-29	Persiapan untuk terapi pengganti ginjal
5	<15 atau dialisis	Terapi pengganti ginjal

Sumber : KDOQI 2002

## 8. Persamaan Cockcroft-Gault

Persamaan *Cockcroft-Gault* digunakan sebagai pengukuran yang berguna untuk memperkirakan LFG. LFG berfungsi menilai tingkat fungsi ginjal dan membantu melakukan penyesuaian dosis obat yang diekskresi melalui ginjal. Persamaan *Cockcroft-Gault* memberikan estimasi kuantitatif klirens kreatinin

(ClCr) dengankreatinin serum (SCr) dan menentukan penyesuaian dosis obat berdasarkan fungsi ginjal pada pengaturan klinis (Mahmoud 2008).

Persamaan *Cockcroft-Gault*:

$$\begin{aligned} \text{Laki-laki, } \quad \text{ClCr} &= \frac{(140-\text{usia}) \times \text{berat badan (kg)}}{72 \times \text{kreatinin serum (mg/dl)}} \\ \text{Perempuan, } \quad \text{ClCr} &= \frac{(140-\text{usia}) \times \text{berat badan (kg)} \times 0,85}{72 \times \text{kreatinin serum (mg/dl)}} \end{aligned}$$

Penyesuaian dosis obat pada orang yang memiliki berat badan berlebih diperlukan kalkulasi dari *Lean Body Weight* (LBW) karena obat tidak mudah menembus lemak, sehingga digunakan perhitungan berat badan tanpa lemak (Katzung 2002). Dikatakan berat badan berlebih dilihat berdasarkan perhitungan *Body Mass Index* (BMI).

Perhitungan LBW dengan formula james (*Caruso et al.* 2016)

$$\begin{aligned} \text{LBW laki-laki} &= 1,10 \times \text{berat badan (kg)} - 128 \left( \frac{\text{berat badan (kg)}^2}{[100 \times \text{tinggi badan (m)}]^2} \right) \\ \text{LBW perempuan} &= 1,07 \times \text{berat badan (kg)} - 148 \left( \frac{\text{berat badan (kg)}^2}{[100 \times \text{tinggi badan (m)}]^2} \right) \end{aligned}$$

## 9. *Body Mass Index* (BMI)

BMI merupakan suatu ukuran yang digunakan untuk menilai proposional perbandingan antara tinggi dan berat badan seseorang, sehingga dapat diketahui kategori tubuh termasuk kurus, normal dan *overweight* (berat badan berlebih). Berat badan seseorang dapat dikategorikan menggunakan perhitungan *Body Massa Index* (BMI), kemudian dilihat klasifikasi nilai BMI (Syukra 2015).

Perhitungan BMI

$$\text{BMI} = \frac{\text{Berat badan (kg)}}{[\text{Tinggi (m)}]^2}$$

Hasil perhitungan BMI tersebut dicocokkan pada tabel klasifikasi nilai BMI yang telah ditentukan. Menurut Depkes RI (2013) klasifikasi nilai BMI ditunjukkan pada tabel 3.

**Tabel 3. Klasifikasi Body Mass Index (BMI)**

<b>Klasifikasi</b>	<b>Body Mass Index (BMI) (kg/m<sup>2</sup>)</b>
Kurus	<18,5
Normal	≥18.5 - 24,9
Berat badan berlebih	≥25 – 26,9
Obesitas	≥27

**Sumber: Kemenkes 2013**

## **B. Hipertensi**

### **1. Definisi**

Hipertensi merupakan keadaan dimana tekanan darah arteri yang terus meningkat. Kategori hipertensi, meliputi hipertensi sistolik adalah tekanan darah diastolik (DBP) kurang dari nilai 90 mm Hg dan tekanan darah sistolik (SBP) nilai 140 mm Hg atau lebih. Krisis hipertensi (BP> 180/120 mm Hg) sebagai hipertensi emergensi (peningkatan tekanan darah ekstrim dengan kerusakan organ target akut atau progresif) atau hipertensi urgensi (elevasi BP tinggi tanpa cedera target-organ akut atau progresif) (Dipiro *et al.* 2016).

### **2. Epidemiologi**

Orang Amerika kira-kira satu dari tiga orang dewasa (usia 20 tahun atau lebih) mengalami peningkatan tekanan darah (*Blood Pressure/ BP*). Insiden keseluruhan serupa antara pria dan wanita, tetapi bervariasi tergantung pada usia. Persentase pria dengan BP tinggi lebih tinggi daripada wanita sebelum usia 55 tahun dan mirip dengan wanita antara usia 55 dan 64. Namun, setelah usia 64 tahun, persentase yang jauh lebih tinggi dari wanita memiliki BP tinggi dibandingkan laki-laki.

Tingkat prevalensi tertinggi pada kulit hitam non-Hispanik (46% pada wanita, 45% pada pria), diikuti oleh kulit putih non-Hispanik (30% pada wanita, 33% pada pria), dan Meksiko Amerika (30% pada keduanya perempuan dan laki-laki). Diproyeksikan bahwa pada tahun 2030, lebih dari 40% orang dewasa Amerika akan mengalami hipertensi, yang merupakan peningkatan sebesar 8,4% dari tahun 2012.

Nilai BP meningkat seiring bertambahnya usia, dan hipertensi (nilai BP yang terus meningkat) sangat umum pada orang tua. Risiko seusia hidup

mengembangkan hipertensi di antara usia 55 tahun dan lebih tua yang normotensif adalah 90%. Sebagian besar pasien mengalami prehipertensi sebelum mereka didiagnosis dengan hipertensi, dengan sebagian besar diagnosis terjadi antara dekade ketiga dan kelima kehidupan (Dipiro *et al.* 2017).

### 3. Etiologi

Hipertensi yang tidak diketahui penyebabnya (lebih dari 90%) disebut sebagai hipertensi primer, sedangkan penyebab hipertensi yang dapat diidentifikasi disebut sebagai hipertensi sekunder. Penyebab umum hipertensi sekunder meliputi: penyakit ginjal kronik (CKD), *Sindrom Cushing* dan keadaan kelebihan glukokortikoid dan mineralokortikoid lainnya. Selain hipertensi primer dan sekunder, terdapat pula hipertensi resisten. Hipertensi resisten terjadi pada pasien yang mengalami kegagalan terapi untuk mencapai tekanan darah normal meskipun kepatuhan terhadap dosis optimal. Penyebab hipertensi resisten yaitu, *apparent resistance*, pada keadaan yang meliputi tekanan darah yang tidak terukur, kegagalan menerima atau minum obat antihipertensi dengan tepat (kepatuhan), dosis yang tidak memadai (subterapeutik), pemilihan antihipertensi yang tidak tepat. *True resistance* yang meliputi interaksi dan efek obat, volume overload, kelebihan asupan natrium, kepatuhan (obesitas, kelebihan alkohol, sindrom nyeri kronik, vasokonstriksi intens (arteritis), kegelisahan-induksi hiperventilasi / serangan panik), variasi genetik (perbedaan genetik dalam keefektifan obat atau metabolisme) (Dipiro *et al.* 2016).

### 4. Patofisiologi

Patofisiologi hipertensi primer bersifat heterogen yang memberikan efek melalui dua determinan utama dari tekanan darah: *cardiac output* (CO) dan resistensi perifer (PR). Pengembangan hipertensi primer melibatkan interaksi antara faktor genetik dan lingkungan yang berinteraksi dengan sistem fisiologis ganda termasuk saraf, ginjal, hormonal, dan vascular (Dipiro *et al.* 2016).

**4.1 Faktor Genetik.** Polimorfisme genetik telah dikaitkan hasilnya relatif kecil sebagai penyebab tekanan darah sistolik (SBP), TD diastolik (DBP), dan respon terhadap obat antihipertensi. Informasi yang tersedia hingga saat ini masih



jauh dari cukup untuk memberikan panduan praktis untuk dokter. Terapi pengobatan akibat faktor genetik terus dikembangkan.

**4.2 Faktor Lingkungan.** Faktor lingkungan yang berkontribusi terhadap hipertensi sangat dikarakterisasi. Faktor ini meliputi: merokok, kafein, kecanduan alkohol akut (meningkat karena aktivitas saraf simpatik atau menurunkan vasodilasi) yang sementara, sedangkan konsumsi berat alkohol dan pesta minuman keras dapat meningkatkan risiko hipertensi. Faktor lain termasuk obesitas, aktivitas fisik, keadaan janin (misal: malnutrisi ibu hamil terjadi peningkatan paparan janin terhadap glukokortikoid maternal), peningkatan berat badan postnatal, kelahiran prematur dan berat lahir rendah, deplesi kalium dan magnesium, defisiensi vitamin D, dan toksin lingkungan (misalnya, timbal).

**4.3 Mekanisme Saraf.** Peningkatan aktivitas dari sistem saraf simpatis (*sympathetic nervous system*/SNS) pada tahap awal hipertensi primer bermanifestasi sebagai peningkatan denyut jantung, CO, dan vasokonstriksi perifer.

**4.4 Mekanisme Ginjal.** Kontribusi natrium terhadap perkembangan hipertensi primer berhubungan dengan kelebihan asupan natrium dan abnormal ekskresi natrium oleh ginjal. Batasan asupan natrium dalam kisaran 50 hingga 100 mmol / hari (1,2-2,4 g) untuk mengurangi hipertensi dan penyakit kardiovaskuler.

**4.5 Mekanisme Hormonal.** Renin diproduksi dan disimpan dalam sel juxtaglomerular ginjal, dan pelepasannya dirangsang oleh gangguan perfusi ginjal, penipisan garam, dan stimulasi  $\beta$ 1-adrenergik. Pelepasan renin adalah langkah pembatasan laju dalam pembentukan angiotensin II, yang merupakan vasokonstriktor kuat. Peran sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) pada hipertensi primer dipengaruhi oleh renin yang tinggi. Peningkatan aktivitas simpatik, regulasi RAAS yang cacat (*nonmodulation*), dan adanya subpopulasi dari nefron iskemik dapat melepaskan kelebihan renin. Pengukuran aktivitas renin plasma (*Plasma Renin Activity*/PRA) dapat digunakan dalam pemilihan terapi antihipertensi. Kondisi dengan PRA rendah (kurang dari 0,65 ng/mL/ jam [0,18 ng/L/s]) merespon terapi diuretik, antagonis aldosteron, dan *calcium channel blocker* (CCBs), sedangkan kondisi dengan tingkat PRA tinggi merespon terapi

mediator renin seperti  $\beta$ -blocker, *angiotensin-converting enzyme inhibitor* (ACE-Is), dan *angiotensin reseptor blocker* (ARB).

**4.6 Mekanisme Vaskular.** Peningkatan resistensi arteri perifer merupakan ciri hemodinamik hipertensi primer. Peningkatan PR karena pengurangan ukuran lumen arteri sebagai akibat dari remodelling vaskular. Remodeling atau perubahan nada vaskular, dapat dimodulasi oleh berbagai substansi vasoaktif endotelium, faktor pertumbuhan, dan sitokin. Peningkatan kekakuan arteri dapat mengakibatkan peningkatan tekanan darah sistolik.

**4.7 Kontribusi Komorbiditas.** Komorbiditas memiliki kontribusi tinggi menimbulkan hipertensi yang mengarah ke risiko yang lebih tinggi dari kerusakan organ target, morbiditas dan mortalitas kardiovaskular, dan perawatan kesehatan secara keseluruhan biaya. Secara klinik termasuk diabetes mellitus (DM), dislipidemia, obesitas, dan CKD (Dipiro *et al.* 2016)

## 5. Klasifikasi

*The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* (JNC7) mengklasifikasikan tekanan darah dewasa seperti pada tabel 4 dibawah ini (JNC VII 2004).

**Tabel 4. Klasifikasi tekanan darah dewasa**

Klasifikasi	Sistolik (mmHg)	Diastolik (mmHg)
Normal	<120	<80
Prehipertensi	120-139	80-89
Hipertensi tahap 1	140-159	90-99
Hipertensi tahap 2	$\geq 160$	$\geq 100$

**Sumber: JNC VII 2004**

## 6. Penatalaksanaan Terapi

Penatalaksanaan terapi farmakologi pada pasien dengan hipertensi harus berdasarkan pertimbangan mengenai komorbiditas individu, obat yang diresepkan, dan masalah khusus pasien praktis termasuk biaya. Pedoman klinis yang menjadi dasar pemilihan kelas obat untuk individu berdasarkan tahap hipertensi, komorbiditas, dan keadaan khusus. Terapi farmakologi obat antihipertensi oral yang umum berdasarkan Dipiro *et al* (2016) ditunjukkan pada tabel 5.

**Tabel 5. Terapi farmakologi obat antihipertensi oral yang umum**

Kelas	Nama Obat dan Kisaran Dosis Oral Biasa(mg / hari)	Efek samping
<b>Diuretik</b>		
Thiazides	Chlorthalidone (Hygroton) 12,5–25 Indapamide (Lozol) 1,25–5 Hidroklorotiazid 12,5–50 Metolazone (Zaroxolyn) 2,5–5	Hipokalemia, ketidakseimbangan elektrolit lainnya Efek negatif pada glukosa dan lipid
Loops	Bumetanide (Bumex) 0,5–2 Furosemide (Lasix) 20–80 Torsemide (Demadex) 2,5–10 Asam ethacrynic (Edecrin) 25–100	Hipokalemia, ketidakseimbangan elektrolit lainnya
Antagonis aldosteron hemat kalium	Amiloride (Midamor) 5–10 Triamterene (Dyrenium) 50–100 Spironolactone (Aldactone) 25–100 Eplerenone (Inspra) 50–100	Hiperkalemia Ginekomastia (spironolakton) Diuretik hemat kalium dapat meningkatkan efek hiperkalemik dari terapi obat (misalnya, <i>inhibitor ACE</i> , <i>antagonis aldosterone</i> )
<b>β-Blocker</b>		
Cardioselective	Atenolol (Tenormin) 25-100 Bisoprolol (Zebeta) 2,5–10 Metoprolol tartrat (Lopressor) 50–100 Metoprolol succinate (Toprol XL) 25–100	Bradycardia Blok jantung Gagal jantung Dispnea, spasme bronkus Kelelahan, pusing, lesu, depresi
Non selektif	Nadolol (Corgard) 20–120 Nebivolol (Bystolic) 5–40 Propranolol (Inderal) 40–160 Propranolol <i>long-acting</i> (Inderal LA, InnoPran XL) 60–180 Timolol (Blocadren) 20–60	Hiperglikemia / hipoglikemia, hiperkalemia, hiperlipidemia
Campuran α- dan β-blocker	Carvedilol (Coreg) 12,5–50 Carvedilol CR (Coreg CR) 20–80 Labetalol (Trandate) 200–800	-
<b>CCB</b>		
Nondihydropyridines	Diltiazem <i>long-acting</i> (Cardizem SR, Cardizem CD, lainnya) 180–420 Verapamil berkelanjutan-release (Calan SR, Isoptin SR, Verelan) 120–360	Bradikardia, blok jantung (nondihydropyridines) Konstipasi (nondihydropyridines) Edema perifer, sakit kepala, kemerahan
Dihidropiridin	Amlodipine (Norvasc) 2,5–10 Felodipine (Plendil) 2,5–10 Isradipine SR (DynaCirc SR) 1,25–10 Nicardipine SR (Cardene SR) 60–120 Nifedipine <i>long-acting</i> (Adalat CC, Procardia XL) 30–60 Nisoldipine (Sular) 10–40	<i>Gingival hyperplasia</i> (dihydropyridines), <i>Reflex tachycardia</i> (dihydropyridines)

Kelas	Nama Obat dan Kisaran Dosis Oral Biasa(mg / hari)	Efek samping
ACE inhibitor	Benazepril (Lotensin) 10–40 Captopril (Capoten) 25–100 Enalapril (Vasotec) 2,5–40 Fosinopril (Monopril) 10–40 Lisinopril (Prinivil, Zestril) 5–40 Moexipril (Univasc) 7,5–30 Perindopril (Aceon) 4– 8 Quinapril (Accupril) 10–80 Ramipril (Altace) 2,5–20 Trandolapril (Mavik) 1–4	Batuk Hiperkalemia Insufisiensi ginjal Angioedema
ARB	Azilsartan (Edarbi) 40–80 Candesartan (Atacand) 8–32 Eprosartan (Teveten) 400–800 Irbesartan (Avapro) 150–300 Losartan (Cozaar) 25–100 Olmesartan (Benicar) 20–40 Telmisartan (Micardis) 20–80 Valsartan (Diovan) 80–320	Hiperkalemia Gangguan fungsi ginjal Angioedema Hipotensi / sinkop
Inhibitor renin langsung	Aliskiren (Tekturna) 150–300	Hiperkalemia Hipotensi
Central $\alpha$ -2 agonis	Methyldopa 250–1000 Clonidine (Catapres) 0,1-0,8 Clonidine patch (Catapres TTS) 0,1–0,3 Guanabenz 4-32 Guanfacine 1–2	Sedasi transien awalnya Hepatotoksisitas, anemia hemolitik, edema perifer (methyldopa) Hipotensi ortostatik (methyldopa, clonidine) Mulut kering, kelemahan otot (clonidine)
$\alpha$ -1 Blockers	Doxazosin (Cardura) 1–16 Prazosin (Minipress) 2–20 Terazosin (Hytrin) 1–20	Sinkop, pusing, palpitasi, hipotensi ortostatik
Vasodilator langsung	Isosorbide dinitrate 20 mg dan hydralazine 37,5 (BiDil) 1-2 tablet tiga kali sehari Hydralazine (Apresoline) 25-100 Minoxidil (Loniten) 2,5–80	Edema, <i>hypertrichosis</i> (minoxidil) sindrom Takikardia Lupus-seperti (hydralazine)
Inhibitor simpatik perifer	Reserpine 0,05-0,25	Depresi mental Hipotensi ortostatik Hidung tersumbat, retensi cairan, edema perifer Diare, peningkatan sekresi lambung

Sumber: Dipiro *et al.* 2016

Tabel 6 menunjukkan terapi hipertensi pada pasien gagal ginjal kronik berdasarkan JNC VII (2004).

**Tabel 6. Terapi hipertensi pada pasien gagal ginjal kronik**

Terapi hipertensi		
	Pilihan terapi	Alternatif
Target 130/80 mmHg pada GGK (GFR <60 ml/min atau albuminuria >300mg/hari)	ACEI atau ARB menunda penurunan fungsi ginjal (menurunkan proteinuria)	CCB nondihidropiridin (efek menurunkan proteinuria) CCB dihidropiridin (tidak menurunkan proteinuria)

**Sumber: JNC VII 2004**

### C. Rasionalitas Penggunaan Obat

Penggunaanobat dikatakan rasional bila pasien menerima obat yang sesuai dengan kebutuhan, untuk periode waktu yang adekuat dan dengan harga yang paling murah untuk pasien dan masyarakat. Rasionalitas obat (ketepatan pengobatan) adalah pemakaian obat yang rasional dimana pasien menerima pengobatan yang sesuai dengan kebutuhan klinik. Penggunaan obat yang tidak rasional sering dijumpai dalam praktek sehari-hari. Sebagian ketidakrasionalan persepsian umumnya pemberian obat tanpa indikasi yang jelas, penentuan dosis, cara dan lama pemberian yang keliru, serta persepsian obat yang mahal. Penggunaan suatu obat dikatakan tidak rasional jika kemungkinan dampak negatif yang diterima oleh pasien lebih besar dibanding manfaatnya (Kemenkes RI, 2011).

Kementrian Kesehatan RI (2011) menyatakan bahwa penggunaan obat dikatakan rasional jika memenuhi kriteria:

#### 1. Tepat Diagnosis

Dikatakan rasional jika penggunaan obat sesuai dengan diagnosis yang tepat. Jika diagnosis tidak ditegakkan dengan benar maka pemilihan obat akan terpaksa mengacu pada diagnosis yang keliru tersebut, akibatnya obat yang diberikan juga tidak akan sesuai dengan indikasi yang sesuai.

#### 2. Tepat Indikasi

Setiap obat memiliki efek terapi yang spesifik. Antihipertensi, diberikan kepada pasien yang memiliki tekanan darah lebih dari 120/80mmHg.

### **3. Tepat Pemilihan Obat**

Keputusan untuk melakukan upaya terapi dipilih setelah diagnosis ditegakkan dengan benar. Pemilihan obat harus memiliki efek terapi yang sesuai dengan spektrum penyakit. Setiap obat memiliki spektrum terapi yang spesifik. Pasien diberikan obat dengan indikasi yang benar sesuai diagnosis dokter.

### **4. Tepat Dosis**

Efek terapi sangat dipengaruhi ketepatan dalam pemberian dosis, cara dan lama pemberian. Pemberian dosis yang berlebihan, khususnya untuk obat yang dengan rentang terapi yang sempit, akan sangat berisiko timbulnya efek samping. Sebaliknya pemberian dosis yang terlalu kecil tidak menjamin tercapainya kadar terapi yang diharapkan.

### **5. Tepat Cara Pemberian**

Pemilihan yang tepat pemberian obat sesuai dengan kondisi pasien. Cara pemberian meliputi per oral, per rektal, intravena, subkutan dan lain-lain.

### **6. Tepat Interval Waktu Pemberian**

Waktu pemberian obat hendaknya dibuat sesederhana mungkin dan praktis, agar mudah ditaati oleh pasien. Makin sering frekuensi pemberian obat per hari, semakin rendah tingkat ketaatan pasien minum obat. Aturan pakai 3 kali sehari harus diartikan bahwa obat tersebut harus diminum dengan interval setiap 8 jam.

### **7. Tepat Lama Pemberian**

Lama pemberian obat harus tepat sesuai penyakitnya masing-masing. Pemberian obat yang terlalu singkat atau terlalu lama berdasarkan ketentuan akan berpengaruh terhadap hasil pengobatan.

### **8. Waspada terhadap Efek Samping**

Pemberian obat potensial dapat menimbulkan efek samping, yaitu efek yang tidak diinginkan pada pemberian obat dengan dosis terapi. Pemberian captopril dapat menimbulkan batuk, tidak diberikan obat batuk karena apabila penggunaan captopril dihentikan maka batuk akan berhenti.

## **9. Tepat Penilaian Kondisi Pasien**

Respon individu terhadap efek obat sangat beragam. Pemberian obat antihipertensi golongan  $\beta$ -bloker (misalnya propranolol) tidak diberikan pada penderita hipertensi dengan riwayat asma karena memberi efek bronkhospasme.

## **10. Efektifitas, Keamanan dan Ketersediaan Obat dengan Harga Terjangkau**

Obat yang efektif dan aman serta terjangkau dapat digunakan obat-obat dalam daftar obat esensial. Pemilihan obat dalam daftar obat esensial didahulukan dengan mempertimbangkan efektivitas, keamanan dan harganya oleh para pakar di bidang pengobatan dan klinis. Untuk jaminan mutu, obat perlu diproduksi oleh produsen yang menerapkan CPOB (Cara Pembuatan Obat yang Baik) dan dibeli melalui jalur resmi.

## **11. Tepat Informasi**

Keberhasilan terapi sangat dipengaruhi dengan informasi penggunaan obat yang tepat dan benar. Informasi yang disampaikan kepada pasien melalui penulisan etiket yang jelas.

## **12. Tepat Tindak Lanjut (*Follow Up*)**

Pada saat memutuskan pemberian terapi, harus sudah dipertimbangkan upaya tindak lanjut yang diperlukan. Misalnya jika pasien tidak sembuh atau mengalami efek samping.

## **13. Tepat Penyerahan Obat (*Dispensing*)**

Penggunaan obat rasional melibatkan dispenser sebagai penyerah obat dan pasien sendiri sebagai konsumen. Pada saat resep dibawa ke apotek atau asisten apoteker menyiapkan obat yang dituliskan peresep pada lembar resep untuk kemudian diberikan kepada pasien. Proses penyiapan dan penyerahan obat harus dilakukan secara tepat dan benar, agar pasien mendapatkan informasi yang jelas dan obat sesuai dengan kebutuhannya.

## **14. Kepatuhan Pasien**

Ketidaktaatan minum obat umumnya terjadi pada keadaan yang meliputi: jenis atau jumlah obat yang diberikan terlalu banyak, frekuensi pemberian obat per hari terlalu sering, jenis sediaan obat terlalu beragam, pemberian obat dalam jangka panjang tanpa informasi, pasien tidak mendapatkan informasi atau

penjelasan yang cukup mengenai cara minum atau menggunakan obat, timbulnya efek samping (misalnya ruam kulit dan nyeri lambung) atau efek ikutan (urin menjadi merah karena penggunaan rifampisin) tanpa diberikan penjelasan terlebih dahulu (Kemenkes RI 2011).

#### **D. Rumah Sakit**

##### **1. Definisi Rumah Sakit**

Undang-Undang Republik Indonesia nomor 44 Tahun 2009 tentang Rumah Sakit. Rumah sakit merupakan institusi pelayanan kesehatan yang menyelenggarakan pelayanan kesehatan perorangan secara paripurna yang menyediakan pelayanan rawat inap, rawat jalan, dan gawat darurat (Depkes RI 2009).

##### **2. Tugas dan Fungsi Rumah Sakit**

Undang-Undang Republik Indonesia nomor 44 Tahun 2009 tentang Rumah Sakit. Rumah sakit mempunyai tugas memberikan pelayanan kesehatan perorangan secara paripurna. Untuk menjelaskan tugasnya, rumah sakit memiliki fungsi sebagai penyelenggaraan pelayanan pengobatan dan pemulihan kesehatan sesuai dengan standar pelayanan rumah sakit, pemeliharaan dan peningkatan kesehatan perorangan melalui pelayanan kesehatan yang paripurna tingkat kedua dan ketiga sesuai kebutuhan medis, penyelenggaraan pendidikan dan pelatihan sumber daya manusia dalam rangka peningkatan kemampuan dalam pemberian pelayanan kesehatan, dan penyelenggaraan penelitian maupun pengembangan serta penapisan teknologi bidang kesehatan dalam rangka peningkatan pelayanan kesehatan dengan memperhatikan etika ilmu pengetahuan bidang kesehatan (Depkes RI 2009).

#### **E. Formularium Rumah Sakit**

Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 58 Tahun 2014 Tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit. Formularium rumah sakit disusun mengacu kepada Formularium Nasional. Formularium rumah sakit merupakan formularium daftar obat yang disepakati staf medis, disusun oleh Tim



Farmasi dan Terapi (TFT) yang ditetapkan oleh pimpinan rumah sakit. Formularium rumah sakit harus tersedia untuk semua penulis resep, pemberi obat, dan penyedia obat di rumah sakit. Evaluasi terhadap formularium rumah sakit harus secara rutin dan dilakukan revisi sesuai kebijakan dan kebutuhan rumah sakit. Penyusunan dan revisi formularium rumah sakit dikembangkan berdasarkan pertimbangan terapeutik dan ekonomi dari penggunaan obat agar dihasilkan formularium rumah sakit yang selalu mutakhir dan dapat memenuhi kebutuhan pengobatan yang rasional (Menkes RI 2014).

Tahapan proses penyusunan formularium rumah sakit yaitu membuat rekapitulasi usulan obat dari masing-masing Staf Medik Fungsional (SMF) berdasarkan standar terapi atau standar pelayanan medik, mengelompokkan usulan obat berdasarkan kelas terapi, membahas usulan tersebut dalam rapat Tim Farmasi dan Terapi (TFT), jika diperlukan dapat meminta masukan dari pakar, mengembalikan rancangan hasil pembahasan Tim Farmasi dan Terapi (TFT), dikembalikan ke masing-masing SMF untuk mendapatkan umpan balik, membahas hasil umpan balik dari masing-masing SMF, menetapkan daftar obat yang masuk ke dalam formularium rumah sakit, menyusun kebijakan dan pedoman untuk implementasi, serta melakukan edukasi mengenai formularium rumah sakit kepada staf dan melakukan monitoring (Menkes RI 2014).

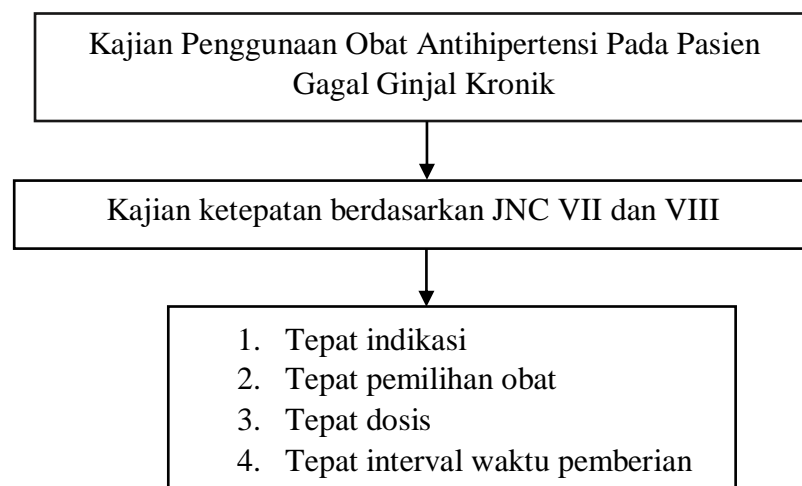
Kriteria pemilihan obat untuk masuk formularium rumah sakit adalah mengutamakan penggunaan obat generik, memiliki rasio manfaat risiko (*benefit-risk ratio*) yang paling menguntungkan penderita. Mutu terjamin, termasuk stabilitas dan bioavailabilitas, praktis dalam penyimpanan dan pengangkutan, praktis dalam penggunaan dan penyerahan, menguntungkan dalam hal kepatuhan dan penerimaan oleh pasien, memiliki rasio manfaat biaya (*benefit cost ratio*) yang tertinggi berdasarkan biaya langsung dan tidak langsung, dan obat lain yang terbukti paling efektif secara ilmiah dan aman (*evidence based medicines*) yang paling dibutuhkan untuk pelayanan dengan harga yang terjangkau. Rumah Sakit harus mempunyai kebijakan terkait dengan penambahan atau pengurangan obat dalam formularium rumah sakit dengan mempertimbangkan indikasi penggunaan,

efektivitas, resiko dan biaya untuk meningkatkan kepatuhan terhadap formularium rumah sakit (Menkes RI 2014).

### F. Rekam Medik

Menurut Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesi Nomor 269 Tahun 2008 tentang Rekam Medik. Rekam medik merupakan berkas yang berisikan catatan dan dokumen tentang identitas pasien, pemeriksaan, pengobatan, tindakan, dan pelayanan lain yang telah diberikan kepada pasien. Berdasarkan Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 269 tahun 2008 tentang rekam medik dalam pasal 3 menyebutkan bahwa butir-butir minimal yang harus dimuat untuk pasien rawat inap dan perawatan satu hari sekurang-kurangnya memuat catatan dan dokumen antara lain identitas pasien, hasil pemeriksaan, pengobatan yang telah diberikan, serta tindakan dan pelayanan lain yang telah diberikan kepada pasien. Rekam medik harus dibuat secara tertulis, lengkap, dan jelas dan dalam bentuk teknologi informasi elektronik yang diatur lebih lanjut dengan peraturan tersendiri (Depkes RI 2008).

### G. Kerangka Pikir Penelitian



Gambar 1. Kerangka pikir penelitian

### H. Landasan Teori

Penyakit ginjal kronik merupakan insufisiensi ginjal kronik (*Chronic Renal Insufficiency*) sebagai ketidaknormalan struktur atau fungsi ginjal selama

lebih dari 3 bulan yang progresif ke arah gagal ginjal terminal (KDIGO 2012). Gagal ginjal kronik (GGK) merupakan penyakit yang terjadi akibat dari adanya suatu penyakit penyerta yang merusak masa nefron ginjal menyebabkan ginjal tidak mampu untuk menjalankan fungsi regulatorik dan ekstetoriknya untuk mempertahankan homeostatis (Lukman *et al.* 2013).

Hipertensi merupakan salah satu faktor penyebab terjadinya gagal ginjal kronik karena dapat menyebabkan kerusakan pembuluh darah dalam ginjal sehingga mengurangi fungsi ginjal untuk memfiltrasi darah dengan baik (Guyton 2010). Dikatakan hipertensi jika tekanan darah  $<130/80\text{mmHg}$  (Dipiro *et al.*, 2014). Pengobatan hipertensi diperlukan perhatian dan penanganan khusus karena obat antihipertensi dieliminasi melalui ginjal sehingga dapat meningkatkan keparahan fungsi ginjal (JNC VII 2004). Pengendalian tekanan darah menjadi aspek penting dalam penatalaksanaan penyakit ginjal. Hipertensi tidak di obati, pemunduran fungsi ginjal tidak dapat di cegah, dan dapat berakibat komplikasi vaskular lain (Muchtar *et al.* 2015). Tersedia banyak obat antihipertensi yang efektif, sehingga penggunaan obat secara rasional, secara tunggal, atau kombinasi dapat menurunkan tekanan darah (Salwa 2013).

Analisis ketepatan penggunaan obat antihipertensi bertujuan mengurangi risiko kegagalan jantung dan mortalitas pasien (Sukandar *et al.* 2011). Ketepatan penggunaan obat merupakan pemakaian obat yang tepat atau sesuai dimana pasien menerima pengobatan yang sesuai dengan kebutuhan klinis. Penggunaan obat yang rasional pada pasien gagal ginjal kronik dengan hipertensi menjadi hal penting untuk tercapainya kualitas kesehatan serta perawatan pasien sesuai standar yang diharapkan. Penggunaan suatu obat dikatakan tidak tepat jika kemungkinan dampak negatif yang diterima oleh pasien lebih besar dibanding manfaatnya. Penggunaan obat dikatakan tepat jika memenuhi kriteria yang meliputi: tepat diagnosis, tepat indikasi penyakit, tepat pemilihan obat, tepat dosis, tepat cara pemberian, tepat interval waktu pemberian, tepat lama pemberian, tepat penilaian kondisi pasien dan waspada efek samping (Kemenkes RI 2011).

## **I. Keterangan Empirik**

Berdasarkan landasan teori, maka didapat keterangan empirik sebagai berikut:

Pertama, karakteristik pasien gagal ginjal kronik di RSUD Ir. Soekarno Sukoharjo tahun 2018 meliputi jenis kelamin, usia dan penyakit lain yang diderita.

Kedua, pola penggunaan obat antihipertensi pada pasien gagal ginjal kronik di RSUD Ir. Soekarno Sukoharjo tahun 2018 berdasarkan JNC VII dan KDIGO terapi tunggal meliputi golongan diuretik, ACEI, ARB dan CCB, sedangkan terapi kombinasi meliputi ACEI dan diuretik, ARB dan diuretik, ACEI dan CCB, Beta *Blockers* dan diuretik, serta Alfa 2 agonis dan diuretik.

Ketiga, Kesesuaian penggunaan obat yang meliputi tepat indikasi, tepat pemilihan obat, tepat dosis dan tepat interval waktu pemberian obat antihipertensi pada pasien gagal ginjal kronik di RSUD Ir. Soekarno Sukoharjo tahun 2018 berdasarkan *The Seventh Report of the Joint National Committee* (JNC VII) dan *The Eighth Report of the Joint National Committee* (JNC VIII).