

Bab II Tinjauan Pustaka

II.1 Rumah Sakit

Rumah sakit adalah institusi pelayanan kesehatan yang menyelenggarakan pelayanan kesehatan perorangan secara paripurna yang menyediakan pelayanan rawat inap, rawat jalan, dan gawat darurat (Permankes RI, 2016). Upaya kesehatan adalah setiap upaya untuk memelihara dan meningkatkan kesehatan, bertujuan untuk mewujudkan derajat kesehatan yang optimal bagi masyarakat. Upaya kesehatan diselenggarakan dengan pendekatan pemeliharaan , peningkatan kesehatan (promotif), pencegahan penyakit (kuratif), dan pemulihan kesehatan (rehabilitatif), yang dilaksanakan secara menyeluruh, terpadu dan berkesinambungan (Siregar, 2015).

Untuk menjalankan tugasnya , rumah sakit mempunyai beberapa fungsi, yaitu :

1. Penyelenggaraan pelayanan pengobatan dan pemulihan kesehatan sesuai dengan standar pelayanan rumah sakit,
2. Pemeliharaan dan peningkatan kesehatan perorangan melalui pelayanan kesehatan yang paripurna tingkat kedua dan ketiga sesuai kebutuhan medis,
3. Penyelenggaraan pendidikan dan pelatihan sumber daya manusia dalam rangka peningkatan kemampuan dalam pemberian pelayanan kesehatan, dan
4. Penyelenggaraan penelitian dan pengembangan serta penapisan teknologi bidang kesehatan dalam rangka peningkatan pelayanan

kesehatan dengan memperhatikan etika ilmu pengetahuan bidang kesehatan (Depkes RI, 2016).

Menurut pasal 24 undang-undang No 44 tahun 2009 kelas Rumah Sakit dikelompokkan berdasarkan fasilitas dan kemampuan pelayanannya, dapat dilihat sebagai berikut :

1. Rumah Sakit Umum

Berdasarkan fasilitas dan kemampuan pelayanannya rumah sakit umum dibagi atas:

- a. Rumah sakit umum kelas A harus mempunyai fasilitas dan kemampuan pelayanan mediknya paling sedikit 4 pelayanan medik spesialis dasar, 5 pelayanan spesialis penunjang medik, 12 pelayanan medik spesialis lain, 13 pelayanan medik sub spesialis dan jumlah tempat tidur minimal 400 buah
- b. Rumah sakit umum kelas B harus mempunyai fasilitas dan pelayanan medik paling sedikit 4 pelayanan medik spesialis dasar, 4 pelayanan spesialis penunjang medik, 8 pelayanan medik spesialis lainnya dan 2 pelayanan medik sub spesialis dasar. Dan jumlah tempat tidur minimal 200 buah
- c. Rumah sakit umum kelas C harus memiliki fasilitas dan kemampuan pelayanan medik paling sedikit 4 pelayanan medik spesialis dasar dan 4 pelayanan spesialis penunjang medik. Dan jumlah tempat tidur minimal 100 buah.
- d. Rumah sakit umum kelas D harus mempunyai fasilitas dan kemampuan pelayanan medik paling sedikit 2 pelayanan medik spesialis dasar, dan jumlah tempat tidur minimal 50 buah.

2. Rumah Sakit Khusus

Jenis rumah sakit khusus adalah Rumah Sakit Khusus Ibu dan Anak, Jantung, kanker, Orthopedi, Paru, Jiwa, Kusta, Mata, ketergantungan Obat, Penyakit infeksi Bersalin.

II.2 Instalasi Farmasi Rumah Sakit

Instalasi farmasi rumah sakit adalah suatu bagian / unit/divisi atau fasilitas di rumah sakit, tempat penyelenggaraan semua kegiatan pekerjaan kefarmasian yang ditujukan untuk keperluan rumah sakit itu sendiri. Instalasi farmasi rumah sakit dikepalai oleh seorang apoteker dan dibantu oleh beberapa orang apoteker yang memenuhi persyaratan perundang-undangan yang berlaku, dan merupakan tempat atau fasilitas penyelenggaraan yang bertanggung jawab atas seluruh pekerjaan serta pelayanan kefarmasian (Siregar , 2016).

Tugas Instalasi farmasi meliputi

1. Menyenggarakan, mengkoordinasikan, mengatur dan mengawasi seluruh kegiatan pelayanan kefarmasian yang optimal dan profesional serta sesuai prosedur dan etik profesi;
2. Melaksanakan pengelolaan sediaan farmasi, alat kesehatan, dan bahan medis habis pakai yang efektif, aman, bermutu dan efisien
3. Melaksanakan pengkajian dan pemantauan penggunaan sediaan farmasi, alat kesehatan dan bahan medis habis pakai guna memaksimalkan efek terapi dan keamanan serta meminimalkan risiko;
4. Melaksanakan Komunikasi, Edukasi dan Informasi (KIE) serta memberikan rekomendasi kepada dokter, perawat dan pasien
5. Berperan aktif dalam Komite/Tim Farmasi dan Terapi;

6. Melaksanakan pendidikan dan pelatihan serta pengembangan Pelayanan kefarmasian;
7. Memfasilitasi dan mendorong tersusunnya standar pengobatan dan formularium rumah sakit.

Fungsi Instalasi Farmasi sebagai berikut :

1. Pengelolaan sediaan farmasi, alat kesehatan dan bahan medis habis pakai
 - a. Memilih sediaan farmasi, alat kesehatan dan bahan medis habis pakai sesuai kebutuhan pelayanan rumah sakit.
 - b. Merencanakan kebutuhan sediaan farmasi, alat kesehatan, dan bahan medis habis pakai secara efektif, efisien dan optimal.
 - c. Mengadakan sediaan farmasi, alat kesehatan, dan bahan medis habis pakai berpedoman pada perencanaan yang telah dibuat sesuai ketentuan yang berlaku.
 - d. Memproduksi sediaan farmasi, alat kesehatan, dan bahan medis habis pakai untuk memenuhi kebutuhan pelayanan kesehatan di rumah sakit.
 - e. Menerima sediaan farmasi, alat kesehatan dan bahan medis habis pakai sesuai dengan spesifikasi dan ketentuan yang berlaku.
 - f. Menyimpan sediaan farmasi, alat kesehatan dan bahan medis habis pakai sesuai dengan spesifikasi dan persyaratan kefarmasian.
 - g. Mendistribusikan sediaan farmasi, alat kesehatan dan bahan medis habis pakai ke unit-unit pelayanan di rumah sakit.
 - h. Melaksanakan pelayanan farmasi satu pintu.
 - i. Melaksanakan pelayanan obat “unit dose” atau dosis sehari.

- j. Melaksanakan komputerisasi pengelolaan sediaan farmasi alat kesehatan dan bahan medis habis pakai (apabila sudah memungkinkan).
 - k. Mengidentifikasi, mencegah dan mengatasi masalah yang terkait dengan sediaan farmasi, alat kesehatan dan bahan medis habis pakai.
 - l. Melakukan pemusnahan dan penarikan sediaan farmasi, alat kesehatan dan bahan medis habis pakai yang sudah tidak dapat digunakan.
 - m. Mengendalikan persediaan sediaan farmasi, alat kesehatan dan bahan medis habis pakai.
 - n. Melakukan administrasi pengelolaan sediaan farmasi, alat kesehatan dan bahan medis habis pakai (Permenkes 72, 2016).
2. Pelayanan Farmasi Klinik
- a. Mengkaji dan melaksanakan pelayanan resep atau permintaan obat
 - b. Melaksanakan penelusuran riwayat penggunaan obat.
 - c. Melaksanakan rekonsiliasi obat.
 - d. Memberikan informasi dan edukasi penggunaan obat baik berdasarkan resep maupun obat non resep kepada pasien/keluarga pasien.
 - e. Mengidentifikasi, mencegah dan mengatasi masalah yang terkait dengan sediaan farmasi, alat kesehatan dan bahan medis habis pakai.
 - f. Melaksanakan visite mandiri maupun bersama tenaga kesehatan lain.
 - g. Memberikan konseling pada pasien dan/atau keluarganya.

- h. Melaksanakan Pemantauan Terapi Obat (PTO).
- i. Melaksanakan Evaluasi Penggunaan Obat (EPO).
- j. Melaksanakan dispensing sediaan steril.
- k. Melaksanakan Pelayanan Informasi Obat (PIO) kepada tenaga kesehatan lain, pasien/keluarga, masyarakat dan institusi di luar Rumah Sakit.
- l. Melaksanakan Penyuluhan Kesehatan Rumah Sakit (PKRS) (Permenkes 72, 2016).

II.3 Penyakit Gagal Ginjal Kronik

II.3.1 Definisi Penyakit Gagal Ginjal Kronik

Penyakit gagal ginjal kronik (CKD) didefinisikan sebagai kelainan pada struktur atau fungsi ginjal berlangsung selama 3 bulan atau lebih dengan implikasi pada kesehatan. Kelainan struktur meliputi albuminuria (30mg/24 jam atau lebih atau rasio albumin; kreatin (SCR) lebih dari 30 mg/g) atau 3,5 mg/mmol untuk wanita dan 2,5 mg/mmol untuk pria tapi bervariasi antara lokasi dan pedoman, adanya hematuria adanya sel darah merah pada endapan urine, elektrolit dan kelainan lainnya akibat gangguan tubular, kelainan yang terdeteksi oleh histologi ,kelainan struktural yang dideteksi oleh pencitraan, atau riwayat transplantasi ginjal. Kelainan fungsional ditandai dengan penurunan filtrasi glomerulus rate (GFR) kurang dari 60 mL/min/1,73m²(0,58mL/s/m²). Umumnya gagal ginjal kronik (CKD) merupakan penurunan fungsi ginjal secara progresif yang terjadi selam berbulan –bulan sampai bertahun-tahun (Marry, 2017)

II.3.2 Klasifikasi Gagal Ginjal Kronik

Klasifikasi penyakit gagal ginjal kronik dikelompokkan atas dasar derajat (stage) penyakit dan atas dasar diagnosis etiologi. Klasifikasi atas dasar derajat penyakit dibuat berdasarkan laju filtrasi glomerulus (LFG) yang dihitung dengan rumus *Kockcroft-Gault* klasifikasi tersebut dapat dilihat pada tabel II.1

Tabel II.1
Klasifikasi Gagal Ginjal (KDIGO,2013)

Kategori GFR	GFR(ml/min/1,73m ²)	Derajat Penyakit
G1	≥ 90	Normal meningkat
G2	60-89	Menurun ringan
G3a	45-59	Cukup menurun parah
G3b	30-44	Cukup mengalami penurunan berat
G4	15-29	Sedang sampai sangat menurun
G5	<15	Gagal ginjal

Untuk menghitung laju filtrasi glomerulus dapat digunakan beberapa rumus yaitu:

1. Perhitungan eGFR menurut MDRD (*Modification in Diet and Renal Disease Study*)

Untuk Pria :

$$eLFG = 186 \times (sCr)^{-1,154} \times (Usia)^{-0,203}$$

Untuk Wanita :

$$eLFG = 186 \times (sCr)^{-1,154} \times (Usia)^{-0,203} \times 0,742$$

Orang Kulit Hitam :

$$eLFG = 186 \times (sCr)^{-1,154} \times (Usia)^{-0,203} \times 1,21$$

2. Perhitungan eGFR menurut CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*)

Untuk Pria :

a. (Serum Kreatinin ≤ 80 mg/dL

$$eGFR \left(\frac{\frac{mL}{mn}}{1,73} \right) = 141 \times \left(\frac{sCr}{0,9} \right)^{-0,411} \times 0,993^{(Umur)}$$

b. (Serum Kreatinin ≥ 80 mg/dL)

$$eGFR \left(\frac{\frac{mL}{mn}}{1,73} \right) = 141 \times \left(\frac{sCr}{0,9} \right)^{-0,209} \times 0,993^{(Umur)}$$

Untuk Wanita

a. (Kreatinin ≤ 62 mg/dL) :

$$eGFR \left(\frac{\frac{mL}{mn}}{1,73} \right) = 141 \times \left(\frac{sCr}{0,9} \right)^{-0,411} \times 0,993^{(Umur)}$$

b. (Kreatinin > 62 mg/dL)

$$eGFR \left(\frac{\frac{mL}{mn}}{1,73} \right) = 141 \times \left(\frac{sCr}{0,9} \right)^{-0,209} \times 0,993^{(Umur)}$$

3. Perhitungan eGFR menurut *Cockcroft – Gault*

Untuk Pria :

$$\text{eGFR} \left(\frac{\text{mL}}{\text{min}} \right) = \frac{(140 - \text{Usia}) \times \text{Berat Badan (kg)}}{\text{Serum kreatinin} \left(\frac{\text{mg}}{\text{dl}} \right)}$$

Untuk Wanita :

$$\text{eGFR} \left(\frac{\text{mL}}{\text{min}} \right) = \frac{(140 - \text{Usia}) \times \text{Berat Badan (kg)}}{\text{Serum kreatinin} \left(\frac{\text{mg}}{\text{dl}} \right)} \times 0,85$$

Keterangan :

eGFR : Estimasi Laju Filtrasi glomerulus Glomerular

sCr : Serum Kreatinin

(Wilems *et al.*, 2013)

II.3.3 Etiologi Gagal Ginjal Kronik

Ada tiga penyebab utama penyakit ginjal kronik yaitu diabetes, hipertensi dan glomerulonefritis. Diabetes dapat menyebabkan kerusakan pada banyak organ tubuh . Hipertensi yang tidak terkontrol dapat menjadi penyebab utama serangan jantung, stroke, dan gagal ginjal kronis. Sebaliknya gagal ginjal kronis juga dapat menyebabkan tekanan darah tinggi. Sedangkan glomerulonefritis mencakup banyak penyakit spesifik yang dapat mempengaruhi fungsi glomerulus. Ini

termasuk penyakit seperti nefropati IgA dan glomerulonefritis yang terkait dengan lupus eritematosus sistemik. (Marry, 2017)

II.3.4 Patofisiologi Penyakit Gagal Ginjal Kronis

Patofisiologi penyakit ginjal kronis pada awalnya tergantung pada penyakit yang mendasarinya. Pengurangan masa ginjal mengakibatkan hipertrofi struktural dan fungsional nefron yang masih tersisa (*surviving nefron*) sebagai upaya kompensasi, yang diperantarai oleh molekul vasoaktif seperti *sitokin* dan *growth facto*, hal ini mengakibatkan terjadinya hipertensi, yang diikuti oleh peningkatan tekanan kapiler dan aliran darah glomerulus. Proses adaptasi berlangsung singkat, akhirnya diikuti oleh proses maladaptasi berupa sklerosis nefron yang masih tersisa. Proses ini akhirnya diikuti dengan penurunan fungsi nefron yang progresif, walaupun penyakit dasarnya sudah tidak aktif lagi.

Fungsi renal menurun menyebabkan produk akhir metabolisme protein (yang normalnya diekskresi dalam urine) tertimbun dalam darah. Akibatnya terjadi uremia dan mempengaruhi setiap sistem tubuh. Semakin banyak timbunan produk sampah, maka gejala akan semakin berat. Retensi cairan dan natrium akibat dari penurunan fungsi ginjal dapat mengakibatkan edema, gagal jantung kongestif (CFH) dan hipertensi. Hipertensi juga dapat terjadi karena aktivitas aksis renin angiotensin dan kerjasama dengan keduanya meningkat sekresi aldosteron. Gagal ginjal kronis juga menyebabkan asidosis metabolik yang terjadi akibat tubulus ginjal tidak mampu mensekresi asam (H-) yang berlebihan. Asidosis 19 metabolik juga terjadi akibat

tubulus ginjal tidak mampu mensekresi ammonia (NH_3 -) dan mengabsorpsi natrium bikarbonat (HCO_3) (Agung, 2015)

Pada stadium paling dini penyakit GJK , terjadi kehilangan daya cadangan ginjal (*renal reserve*), pada keadaan basal mana laju filtrasi glomerulus masih normal. Kemudian secara perlahan tapi pasti akan terjadi penurunan fungsi nefron, yang ditandai dengan peningkatan kadar urea dan kreatinin serum. Sampai pada LFG sebesar 60% pasien belum menunjukkan keluhan ,tetapi sudah terjadi peningkatan kadar urea dan kreatinin serum. Sampai pada LFG 30 % mulai terjadi keluhan seperti nokturia, badan lemah, nafsu makan berkurang, penurunan berat badan. Sampai LFG di bawah 30% pasien memperlihatkan gejala dan tanda uremia yang sangat nyata , seperti anemia, peningkatan tekanan darah, gangguan metabolisme fosfor dan kalsium, mual, muntah dan lain sebagainya. Pada LFG di bawah 15% akan terjadi gejala dan komplikasi yang lebih serius, dan pasien sudah memerlukan terapi pengganti ginjal antara lain dialisis atau tranplantasi ginjal (Agung, 2015)

Hubungan antara hipertensi dengan kejadian gagal ginjal kronik menurut Dharma (2014), hipertensi merupakan penyebab gagal ginjal nomor dua setelah gagal diabetes melitus. Fungsi utama ginjal adalah sebagai sistem penyaring untuk membuang kelebihan air dan limbah dalam darah. Fungsi penyaringan dijalankan oleh jutaan pembuluh darah kecil di dalam ginjal. Hipertensi pada dasarnya merusak pembuluh darah, tingginya tekanan darah ini juga dapat membuat pembuluh darah dalam ginjal tertekan. Hipertensi yang tidak terkontrol dapat merusak pembuluh darah dan nefron di dalam ginjal.

Nefron yang rusak tidak akan dapat melakukan tugasnya untuk menyaring limbah, natrium, serta kelebihan cairan dalam darah. Kelebihan cairan dan natrium yang terdapat pada aliran darah akan memberikan tekanan ekstra pada dinding pembuluh darah, sehingga meningkatkan tekanan darah hingga taraf yang berlebihan. Hipertensi dapat berakibat pada kegagalan ginjal.

II.3.5 Pemeriksaan Penunjang Gagal Ginjal Kronik

Pemeriksaan penunjang yang dapat membantu dalam menegakkan diagnosis penyakit gagal ginjal kronik adalah dengan pemeriksaan perhitungan laju filtrasi glomerulus. Pemeriksaan perhitungan laju filtrasi glomerulus terdapat beberapa komponen yang harus diperhatikan seperti umur, berat badan, jenis kelamin dan kreatinin serum.

1. Nitrogen Urea Darah

Urea dihasilkan sebagai produk akhir metabolisme protein dan diekskresikan melalui ginjal. Peningkatan kadar urea darah (*blood urea nitrogen/BUN*) dapat menjadi indikasi terjadinya dehidrasi, gagal prerenal, atau gagal ginjal. Dalam serum normal konsentrasi BUN untuk orang dewasa 5-25 mg/dL, anak-anak 5-20 mg/dL dan bayi 5-15 mg/dL. Dehidrasi yang berasal dari muntah, diare dan/atau ketidak adekuatan asupan cairan dapat meningkatkan kadar BUN (mencapai 35 mg/dL). Nefron (sel pada ginjal) cenderung mengalami proses penuaan sehingga biasanya orang lanjut usia mungkin memiliki kadar BUN yang lebih tinggi. Darah yang berasal dari perdarahan gastro intestinal merupakan sumber protein dan dapat meningkatkan kadar BUN. Kadar BUN yang rendah mengindikasikan keadaan

hidrasi yang berlebihan atau hipervolemia (Joyce, 2009).

Tujuan dari pengukuran BUN adalah untuk mendeteksi gangguan ginjal atau dehidrasi yang berhubungan dengan peningkatan kadar BUN. Penurunan kadar BUN disebabkan karena adanya kerusakan hati yang parah, diet rendah protein, hidrasi yang berlebihan, malnutrisi (keseimbangan nitrogen negatif, cairan IV (glukosa) dan pengaruh obat : fenotiazin). Sedangkan peningkatan kadar BUN dapat disebabkan karena dehidrasi, asupan tinggi protein ; perdarahan gastrointestinal, gagal prerenal (rendahnya suplai darah ke ginjal) dan pengaruh obat-obatan nefrotoksik (Joyce, 2009).

Nilai normal BUN : dewasa 5-25 mg/dL, anak-anak 5-20 mg/dL dan bayi 5-15 mg/dL. Prosedur pengambilan BUN yaitu :

- a. Kumpulkan 3-5 mL darah vena pada tabung berwarna merah. Cegah hemolisis.
- b. Klien dianjurkan puasa selama 8 jam sebelumnya (tindakan ini lebih baik dilakukan) (Joyce, 2009).

2. Kreatinin

Kreatinin merupakan produk metabolik kreatin fosfat dalam otot rangka dan substansi tersebut diekskresikan oleh ginjal. Kreatinin berasal dari hasil pengguraian kreatin fosfat otot. Jumlah kreatinin yang diproduksi sebanding dengan masa otot. Kreatin difiltrasi oleh glomerulus dan diekskresi dalam urin (Joyce, 2009).

Kreatinin serum dianggap lebih sensitif dan merupakan indikasi khusus pada penyakit ginjal dibandingkan dengan uji kadar nitrogen urea darah (BUN). Kenaikannya terjadi kemudian dan tidak

dipengaruhi oleh asupan makanan ataupun minuman. Sedikit peningkatan kadar BUN dapat menandakan terjadinya hipovolemia (kekurangan volume cairan); namun kadar serum sebesar 2,5 mg/dL dapat menjadi indikasi kerusakan ginjal. Kreatinin serum sangat berguna untuk mengevaluasi fungsi glomerulus. Klirens kreatinin dipandang sebagai pemeriksaan yang handal untuk mengestimasi LFG. Pada influensi ginjal, LFG akan menurun sedangkan kadar kreatinin meningkat. LFG menurun seiring pertambahan usia, dan pada dewasa tua, klirens mungkin akan berkurang sampai serendah 60 mL/menit (Joyce, 2009).

Uji klirens kreatinin memerlukan pengumpulan urine selama 12 atau 24 jam dan pengumpulan sampel darah. Rumus untuk menghitung pemeriksaan klirens kreatinin adalah :

Nilai normal untuk pria adalah 0,5 – 1,2 mg/dL dan untuk wanita 0,5-1 mg/dL serum. Prosedur pengambilan serum kreatinin :

- a. Kumpulkan 3 – 5 ml darah vena dalam tabung bertutup merah.
- b. Catat jenis obat yang dikonsumsi klien yang dapat meningkatkan kadar serum dalam formulir laboratorium
- c. Tidak ada pembatasan asupan makanan ataupun minuman. Pada malam sebelum uji dilakukan, klien tidak boleh mengonsumsi daging merah (Joyce, 2009).

II.4 Hipertensi

II.4.1 Definisi Hipertensi

Definisi hipertensi atau tekanan darah adalah peningkatan tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg, dan untuk pasien penyakit gagal ginjal kronik dan diabetes tekanan darah sistolik ≥ 130 mmHg dan tekanan darah diastolik ≥ 80 mmHg pada dua kali pengukuran dengan selang waktu lima belas menit dalam keadaan cukup tenang (Kaplain dan Weber, 2105). Pasien dengan tekanan darah diastolik (DBP) memiliki nilai 90 mmHg dan tekanan darah diastolik (SBP) sebesar 240 mmHg disebut hipertensi iolasi sistolik . Krisis hipertensi adalah (BP > 10/120mmHg) dapat dikategorikan sebagai keadaan darurat pasien.

II.4.2 Etiologi

Hipertensi dapat merupakan hasil dari etiologi patofisiologi yang tidak diketahui (hipertensi primer atau essensial). Hipertensi jenis ini tidak dapat disembuhkan, namun dapat dikontrol. Sejumlah kecil pasien memiliki penyebab spesifik untuk kondisi hipertensinya (hipertensi sekunder). Terdapat banyak penyebab potensial hipertensi sekunder, baik berupa kondisi medis yang bersamaan atau induksi endogen. Apabila penyebabnya dapat diidentifikasi, jenis hipertensi ini potensial dapat disembuhkan (Saseen dan Maclaughlin, 2008).

1. Hipertensi Essensial

Lebih dari 90% individu dengan hipertensi memiliki jenis hipertensi essensial. Banyak mekanisme telah diidentifikasi dapat berkontribusi terhadap patogenesis hipertensi essensial, Sehingga tidak mungkin dapat mengetahui penyebab abnormalitas yang utama. Faktor genetik memiliki peran penting dalam perkembangan

hipertensi essensial. Terdapat bentuk monogenik dan poligenik dari disregulasi tekanan darah yang bertanggung jawab terhadap hipertensi essensial. Banyak ciri sifat genetik ini yang mempengaruhi keseimbangan natrium, namun mutasi genetik akan mengubah ekskresi urinari kalikrein, pelepasan nitrit okside, ekskresi aldosteron, steroid adrenal lainnya, dan angiotensin. Di masa depan, identifikasi individu dengan sifat genetiknya dapat menjadi pendekatan alternatif untuk mencegah atau menyembuhkan hipertensi, namun saat ini belum dapat direkomendasikan (Saseen dan MacLaughlin, 2008).

2. Hipertensi Sekunder

Kurang dari 10% pasien mengalami hipertensi sekunder yang mana penyakit komorbid atau obat dapat bertanggung jawab terhadap peningkatan tekanan darah. Pada kebanyakan kasus, disfungsi renal yang disebabkan penyakit ginjal kronik yang parah atau penyakit renovaskular merupakan penyebab sekunder yang paling sering. Beberapa obat, baik langsung maupun tidak langsung, dapat menyebabkan hipertensi atau memperburuk hipertensi dengan meningkatkan tekanan darah (Saseen dan MacLaughlin, 2008).

II.4.3 Patofisiologi

Beberapa faktor yang mengendalikan tekanan darah berkontribusi terhadap pengembangan hipertensi primer. Dua faktor utama penyebab hipertensi pada mekanisme hormonal adalah hormon renin angiotensin-aldosteron atau gangguan pada elektrolit (natrium, klorida, potasium) dan yang kedua adalah hormon natriuretik yang menyebabkan peningkatan konsentrasi natrium dalam sel yang menyebabkan peningkatan tekanan darah. RAAS (Renin-

Angiotensin-Aldosteron Sistem) mengatur volume natrium, potasium dan darah yang pada akhirnya akan mengatur tekanan darah di arteri (pembuluh darah yang membawa darah ke jantung). Dua hormon yang terlibat dalam sistem RAAS (Renin-Angiotensin-Aldosteron Sistem) meliputi angiotensin II dan aldosterone, angiotensin II menyebabkan penyempitan pembuluh darah, meningkatkan pelepasan bahan kimia yang meningkatkan tekanan darah dan meningkatkan produksi aldosterone. Penyempitan pembuluh darah menyebabkan meningkatkan tekanan darah (kurang ruang, jumlah darah yang sama yang juga memberi tekanan pada jantung). Aldosterone menyebabkan natrium dan air tetap tinggal di dalam darah. Akibatnya volume darah yang lebih besar akan meningkatkan tekanan darah pada jantung dan meningkatkan tekanan darah (Keyce, 2015)

II.4.4 Klasifikasi Hipertensi

Tabel II.2 Klasifikasi Tekanan Darah (European Society Hipertensi-ESH,2013)

Klasifikasi	Tekanan Darah Sistolik (mmHg)	Tekanan Darah Diastolik (mmHg)
Optimal	< 120	< 80
Normal	120-129	80-84
High Normal	130-139	85-89
Hipertensi grade 1	149-159	90-99
Hipertensi grade 2	160-179	100-109
Hipertensi grade 3	≥ 180	≥ 100
Hipertensi sistolik terisolasi	≥ 140	< 90

II.4.5 Manifestasi Klinik

Secara umum pasien hipertensi tidak memunculkan manifestasi klinik yang khas. Pasien hipertensi akan terlihat sehat atau beberapa diantaranya sudah memiliki faktor risiko tambahan tetapi kebanyakan asimtomatik .

Tabel II.3 Faktor Resiko Penyebab Hipertensi (Alabama Pharmacy Associaty, 2015)

Faktor Resiko yang bisa Dikontrol	Faktor Resiko yang Tidak Bisa Dikontrol
Obesitas	Usia
Gaya hidup tidak menentu (Kurang Aktivitas Fisik)	Ras
Merokok	Riwayat Keluarga
Diet tidak sehat	
Mengkonsumsi alkohol berlebihan	
Stress	
Apnea tidur	
Diabetes	

Pasien dengan hipertensi primer biasanya tidak menunjukkan gejala, namun pada pasien hipertensi sekunder pasien akan mungkin mengalami beberapa kejadian seperti sakit kepala, berkeringat, takikardia dan palpitasi (Wells, 2015).

II.4.6 Hipertensi Pada Gagal Ginjal Kronik

Hipertensi dan gagal ginjal saling mempengaruhi. Hipertensi dapat menyebabkan gagal ginjal, sebaliknya gagal ginjal kronik dapat menyebabkan hipertensi. Hipertensi yang berlangsung lama dapat mengakibatkan perubahan struktur pada arteriol di seluruh tubuh, ditandai dengan fibrosis dan hialinisasi dinding pembuluh darah. Organ sasaran utama adalah jantung, otak, ginjal, dan mata. Pada ginjal, arteriosklerosis akibat hipertensi lama menyebabkan nefrosklerosis. Gangguan ini merupakan akibat langsung iskemia karena penyempitan lumen pembuluh darah intrarenal. Penyumbatan arteri dan arteriol akan menyebabkan kerusakan glomerulus dan atrofi tubulus, sehingga seluruh nefron rusak, yang menyebabkan terjadinya gagal ginjal kronik. Gagal ginjal kronik sendiri sering menimbulkan hipertensi. Sekitar 90% hipertensi bergantung pada volume dan berkaitan dengan retensi air dan natrium, sementara kurang dari 10% bergantung pada renin (Tessy, 2009).

Beratnya pengaruh hipertensi pada ginjal tergantung dari tingginya tekanan darah dan lamanya menderita hipertensi. Semakin tinggi tekanan darah dalam waktu lama maka semakin berat komplikasi yang dapat ditimbulkan (Tessy, 2009).

II.4 Terapi Hipertensi

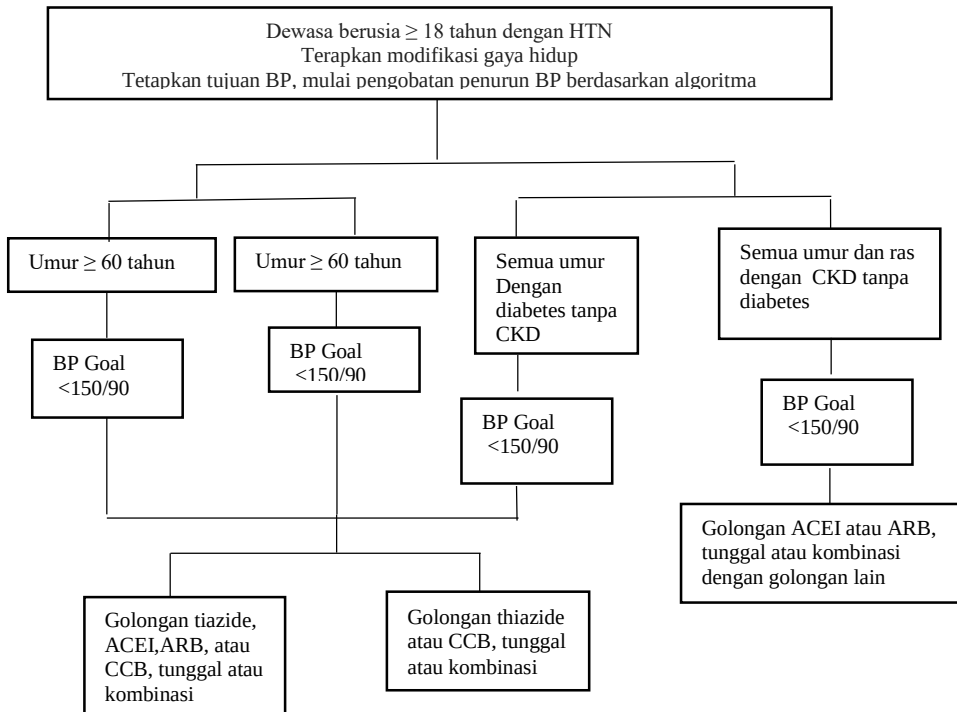
Tujuan pengobatan adalah untuk mengurangi nilai morbiditas dan mortalitas yang berhubungan dengan hipertensi. Morbiditas dan mortalitas berhubungan dengan organ target diantaranya ginjal (Dipiro, 2015)

Sejumlah besar obat telah tersedia untuk menurunkan tekanan darah pada pasien hipertensi. Terdapat 9 kelompok obat antihipertensi yang dapat digunakan untuk penatalaksanaan hipertensi yaitu golongan diuretik, golongan antagonis aldosteron, golongan pemblok kanal kalsium (*Calcium Channel Blocker/CCB*), golongan *beta blocker* (BB), golongan angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI), golongan *angiotensin II reseptorblocker* (ARB), golongan *alpha – 1 blocker*, golongan *central alpha – 2 agonist and other centrally acting drugs* dan golongan vasodilator langsung.

Modifikasi gaya hidup saja cukup untuk kebanyakan pasien dengan hipertensi namun tidak memadai untuk pasien dengan hipertensi dan faktor resiko kerusakan organ target hipertensi (Dipiro, 2015).

II.4.1 Terapi Farmakologi

Terdapat berbagai beberapa golongan obat yang digunakan dalam terapi antihipertensi, yaitu : diuretik, *β-bloker*, *ACE inhibitor*, *Angiotensin Reseptor Blocker* (ARB), *Calcium Channel Blocker* (CCB), vasodilator dan golongan antihipertensi lain yang penggunaannya lebih jarang dibandingkan golongan obat yang disebutkan (Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik, 2006)



Gambar II.1 Pemilihan Obat Antihipertensi pada Kondisi Tertentu

(JNC 8,2015)

Terapi lini pertama untuk hipertensi menurut Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik 2006 adalah :

1. Penghambat enzim konversi angiotensin (ACEI)

ACEI bekerja dengan menghambat perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II. ACEI juga memblokir degradasi bradikinin dan merangsang sintesis zat-zat yang menyebabkan vasodilatasi, termasuk

prostaglandin E² dan protasiklin. Pemberian ACEI dapat diberikan 1x sehari kecuali kaptopril dikarenakan waktu paruh kaptopril pendek sehingga penggunaanya 2-3x sehari. Kaptopril, enalapril dan lisinopril diekskresikan lewat urin sehingga perlu penyesuaian dosis pada pasien gagal ginjal kronik (Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik, 2006). Dibawah ini merupakan obat yang termasuk dalam golongan ACEI beserta penyesuaian dosisnya yang berdasarkan nilai eGFR.

Tabel II.4 Penyesuaian Dosis Obat Antihipertensi golongan ACE Inhibitor

Nama Obat	Rentang dosis untuk ginjal normal	Penyesuaian dosis berdasarkan nilai GFR (mL/mn)		
		30-59	10-29	<10
Benzepril	10-40 mg/hari	75 %	50 %	25%
Enalapril	5-40 mg/hari	50-100%	50 %	25%
Kaptopril	25-50 mg/8-12 jam	75 %	50-75 %	50%
	2,5-20 mg/hari			
Ramipril	10-40 mg/hari	50 %	25-50 %	25%
Fosinopril	10-40 mg/24 jam	-	-	75-100%
Lisinopril	10-40 mg/hari	50-75 %	50 %	25-50%
Quinapril	1-4 mg/hari	50 %	25-50 %	25%
Trandolapril	7,5-30 mg/hari	-	50 %	50%
Moexpril	4-16 mg/24 jam	50 %	50 %	50%
Perindopril		50 %	Max 2 mg/48 jam	Max 2 mg/48 jam

Sumber : *Chronic Kidney Disease Guidelines* (Luklea,2013)

2. Penyekat reseptor angiotensin II (ARB)

Angiotensin II dihasilkan dengan melibatkan dua jalur enzim yakni RAAS (*Renin Angiotensin Aldosterone System*) dan jalan alternatif yang menggunakan enzim lain seperti chymase. ARB ini berbeda dengan ACEI, bila ACEI hanya menghambat jalur RAAS sedangkan ARB menghambat angiotensin II dari semua jalan. ARB menghambat secara langsung angiotensin II tipe 1 (AT_1) dan tidak memblokir angiotensin II tipe 2 (AT_2). ARB sama dengan ACEI yang mempunyai waktu paruh cukup panjang sehingga pemberiannya cukup 1x sehari. Tetapi untuk candesartan, eprosartan dan losartan memiliki waktu paruh yang cukup pendek sehingga diperlukan dosis pemberian 2x sehari (Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik, 2006). Di bawah ini merupakan obat yang termasuk dalam golongan ARB beserta penyesuaian dosisnya yang berdasarkan nilai eGFR.

Tabel II.5 Penyesuaian Dosis Obat Antihipertensi Golongan ARB

Nama Obat	Rentang dosis untuk ginjal normal	Penyesuaian dosis berdasarkan nilai eGFR (mL/mn)		
		30-59	10-29	<10
Losartan	50-100 mg/24 jam	-	-	-
Irbesartan	150-300 mg/24 jam	-	-	-
Candesartan	16-32 mg/hari	-	-	-
Olmesartan	20-40 mg/24jam	-	-	50%
Valsartan	80-320 mg/24 jam	-	-	-
Telmisartan	40-80 mg/24 jam	-	-	-

Sumber : *Chronic Kidney Disease Guidelines* (Lukela, 2013)

3. Diuretik

Diuretika meningkatkan pengeluaran garam dan air oleh ginjal hingga volume darah dan tekanan darah menurun. Diuretik terbagi dalam 4 subkelas yakni diuretik tiazid, diuretik loop, diuretik potassium/kalium dan antagonis aldosterone. Diuretik golongan tiazid merupakan golongan yang banyak digunakan. Pada golongan tiazid ini mampu menurunkan tekanan darah dan golongan ini dianjurkan pada pasien dengan fungsi ginjal cukup ($\pm$ GFR > 30 mL/menit). Untuk diuretik golongan hemat kalium ini dapat digunakan sebagai pengganti kalium/magnesium yang hilang akibat pemakaian diuretik yang lainnya. Diuretik kalium ini memiliki efek yang lemah terhadap penurunan tekanan darah apabila dipakai secara tunggal tetapi dapat memberikan efek adatif bila dikonsumsi dengan diuretik golongan thiazid dan loop. Diuretik ini sangat efektif dalam menurunkan tekanan darah bila dikombinasi dengan kebanyakan obat antihipertensi lainnya. Kebanyakan obat antihipertensi menimbulkan retensi natrium dan air, masalah ini dapat diatasi dengan pemberian antihipertensi lain dengan diuretik secara bersamaan (Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik, 2006). Dibawah ini merupakan obat golongan diuretik beserta penyesuaian dosisnya yang berdasarkan nilai eGFR.

Tabel II.6 Penyesuaian Dosis Obat Antihipertensi Golongan Diuretik

Nama Obat	Rentang dosis untuk ginjal normal	Penyesuaian dosis berdasarkan nilai eGFR (mL/mn)		
		30-59	10-29	<10
	Diuretik tiazid			
Hidroklorotiazid	12,5-50 mg/24 jam	-	-	Hindari pemakaian
Klorotiazid	0,5-1g/12-24 jam	-	-	Hindari pemakaian
Klortalidon	15-50 mg/24 jam	-	-	Hindari pemakaian
	Diuretik potasium			
Amiloride	5 mg/24 jam	50%	50%	Hindari pemakaian
	Diuretik lainnya			
Furosemid	20-600 mg/24 jam	-	-	-
Torsemide	5-200 mg/24 jam	-	-	-
	Antagonis aldosterone			
Epleronce	25-100 mg/hari	50%	Hindari pemakaian	Hindari pemakaian
Spironolakton	25-200 mg/hari	-	-	Hindari pemakaian

Sumber : *Chronic Kidney Disease Guidelines* (Lukela, 2013)

4. Antagonis kalsium (CCB)

CCB bekerja dengan menghambat influx kalsium (pemasukan kalsium) sepanjang membran sel. Ada dua tipe yakni *high voltage channel* (tipe L) dan *low voltage channel* (tipe T). Ada beberapa CCB yang kerjanya hanya menghambat tipe L dan menyebabkan vasodilatasi koroner dan perifer. Pada CCB ini terdapat dua kelas yakni kelas dihidropiridin dan nondihidropiridin (Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik, 2006). Dibawah ini merupakan obat

yang termasuk dalam golongan CCB beserta penyesuaian dosisnya yang berdasarkan nilai eGFR.

Tabel II.7 Penyesuaian dosis obat antihipertensi golongan CCB

Nama Obat	Rentang dosis untuk ginjal normal	Penyesuaian dosis berdasarkan nilai eGFR (mL/min)		
		30-59	10-29	<10
Amlodipin	5-10 mg/24 jam	-	-	-
Amiloride	5 mg/24 jam	-	-	-
Verapamil	80-120 mg/48 jam	-	-	-
Felodipine	5-10 mg/24 jam	-	-	-
Diltiazem	IR : 30-90 mg/6jam CD : 180-120 mg/24 jam LA : 180-540 mg/24 jam	-	-	-
Nifedipine	IR : 10mg/8jam XL : 30-120 mg/6jam CC : 30-60 mg/24jam	-	-	-

IR : *Immediate release*, CD : *controlled delivery*, LA : *long acting*, XL : *extended release*, CC : *continuous control*

Sumber : *Chronic Kidney Disease Guidelines* (Lukela, 2013)

5. Beta Blocker

Pada *beta blocker* terdapat 2 reseptor yakni reseptor beta-1 dan reseptor beta-2. Adrenoreseptor beta-1 dan beta-2 terdistribusi di seluruh tubuh tetapi terkonsentrasi pada organ-organ dan jaringan tertentu. Pada beta-1 reseptor lebih banyak pada jantung, ginjal dan perangsangan untuk beta-1 yakni dengan menaikkan denyut jantung, kontraktilitas dan pelepasan renin. Sedangkan untuk reseptor beta-2 terdapat di paru-paru, liver, pankreas dan otot halus arteri serta

perangsangan untuk beta-2 menghasilkan bronkodilatasi dan vasodilatasi (Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik, 2006). Obat yang termasuk dalam golongan beta blocker beserta penyesuaian dosisnya yang berdasarkan nilai eGFR.

Tabel II.8 Penyesuaian Dosis Obat Golongan Beta Blocker

Nama Obat	Rentang dosis untuk ginjal normal	Penyesuaian dosis berdasarkan nilai eGFR (mL/mn)		
		30-59	10-29	<10
Atenolol	5-100 mg/24 jam	50-100%	50%	Max dosis 25mg/24 jam
Carvedilol	3,125-25 mg/12-24 jam	-	-	-
Metoprolol tartar	100-450 mg/24 jam	-	-	-
Propanolol	80-160 mg/24 jam	-	-	-
Labetolol	100-400 mg/12 jam	-	-	-
Bisoprolol	5-20 mg/24 jam	75%	50-75%	50%
Metoprolol succinate	25-400 mg/24 jam	-	-	-
Nadolol	40-80 mg/24 jam	Diperpanjang interval pemberian dosis tiap 36 jam	Diperpanjang interval pemberian dosis tiap 36 jam	Diperpanjang interval pemberian dosis tiap 36 jam

Sumber : *Chronic Kidney Disease Guidelines* (Lukela, 2013)

II.4.2 Terapi Non Farmakologi

Penderita hipertensi perlu melakukan perubahan dalam gaya hidup untuk mengurangi perkembangan hipertensi. Beberapa modifikasi gaya hidup adlah sebagai berikut :

1. Penurunan berat badan jika berlebihan berat badan
2. Penerapan rencan makan diet untuk berhenti hipertensi (DASH)
3. Pembatasan natrium diet ideal untuk 1,5g/hari (3,8g/hari natrium klorida)
4. Aktivitas fisik (olahraga) teratur
5. Konsumsi alkohol dikurangi
6. Berhenti merokok