

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Ginjal merupakan suatu organ yang secara struktural kompleks dan telah berkembang untuk melaksanakan sejumlah fungsi penting, seperti : ekskresi produk sisa metabolisme, pengendalian air dan garam, pemeliharaan keseimbangan asam yang sesuai, dan sekresi berbagai hormon dan autakoid (Trisna, 2015). Gagal ginjal kronik merupakan gangguan fungsi ginjal yang bersifat progresif dan *irreversibel*. Gangguan fungsi ginjal ini terjadi ketika tubuh gagal untuk mempertahankan metabolisme dan keseimbangan cairan dan elektrolit sehingga menyebabkan retensi urea dan sampah nitrogen lain dalam darah. Kerusakan ginjal ini mengakibatkan masalah pada kemampuan dan kekuatan tubuh yang menyebabkan aktivitas kerja terganggu, tubuh jadi mudah lelah dan lemas sehingga kualitas hidup pasien menurun (Brunner dan Suddarth, 2001).

Gagal ginjal kronik menurut *Kidney Disease Outcome Quality Initiative* dibagi menjadi 2 (dua) kriteria, yakni kerusakan ginjal baik secara fungsional maupun struktural selama lebih dari 3 (tiga) bulan dengan atau tanpa penurunan *Glomerular Filtration Rate* (GFR), dimanifestasikan sebagai salah satu kelainan patologi atau pertanda kerusakan ginjal, termasuk kelainan komposisi darah atau urin atau kelainan radiologi. Selain itu gagal ginjal kronik juga didefinisikan sebagai suatu keadaan dengan nilai GFR kurang dari 60 ml / menit / 1,73 m², selama lebih dari 3 (tiga) bulan dengan atau tanpa kerusakan ginjal (KDIGO, 2013).

Berdasarkan Riset Kesehatan Kementerian Kesehatan 2013, prevalensi gagal ginjal kronik berdasarkan diagnosis dokter di Indonesia sebesar 0,2%. Prevalensi tertinggi di Sulawesi Tengah sebesar 0,5%, diikuti

Aceh, Gorontalo dan Sulawesi Utara masing-masing 0,4%. Sementara Nusa Tenggara Timur, Sulawesi Selatan, Lampung, Jawa Barat, Jawa Tengah, DI Yogyakarta dan Jawa Timur masing-masing 0,3%. Gagal ginjal kronik ini berdasarkan wawancara yang didiagnosis dokter meningkat seiring dengan bertambahnya umur, meningkat tajam pada kelompok umur 35-44 tahun (0,3%), diikuti umur 45-54 tahun (0,4%), dan umur 55-74 tahun (0,5%), tertinggi pada kelompok umur ≥ 75 tahun (0,6%). Prevalensi pada laki-laki (0,3%) lebih tinggi dari perempuan (0,2%), prevalensi lebih tinggi dari masyarakat pedesaan (0,3%), tidak bersekolah (0,4%), pekerjaan wiraswasta, petani / buruh / nelayan (0,3%), indeks kepemilikan terbawah dan menengah bawah masing-masing 0,3% (Riskesmas, 2013). Dari data yang diperoleh melalui *Indonesia Renal Registry* (IRR) tahun 2014, dikatakan bahwa urutan penyebab gagal ginjal pasien dengan hemodialisis pada tahun 2014 masih sama dengan tahun sebelumnya. Penyakit gagal ginjal dengan hipertensi meningkat menjadi 37% diikuti oleh nefropati diabetika sebanyak 27%, glomerulopati primer memberi proporsi yang cukup tinggi sampai 10% dan nefropati obstruktif pun masih memberi angka 7% di mana pada data di negara maju angka ini sangat rendah.

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). Penurunan perfusi ginjal menyebabkan hipertensi dengan merangsang mekanisme renin angiotensin (AT_2). Renin dilepaskan di *juxtaglomerular apparatus* kemudian memecah angiotensin I dari angiotensinogen, suatu protein plasma yang berasal dari hati.

Angiotensin I kemudian diubah menjadi angiotensin II melalui perantara *converting enzyme* yang ditemukan di berbagai jaringan. Angiotensin II memiliki efek vasokonstriktor kuat yang menyebabkan peningkatan tekanan darah. Pada saat yang bersamaan, angiotensin II merangsang pelepasan kanal Na^+ dan air secara berurutan. Konsentrasi angiotensinogen di dalam plasma yang dibentuk di hati tidak membuat renin menjadi jenuh, berarti peningkatan konsentrasi angiotensinogen dapat semakin meningkatkan tekanan darah. Ekspresi angiotensinogen yang berlebihan inilah mendorong terjadinya hipertensi (Silbernagl and Lang, 2006).

Secara patofisiologi, penyakit gagal ginjal kronik pada awalnya tergantung pada penyakit yang mendasari. Pengurangan massa ginjal mengakibatkan hipertrofi struktural dan fungsional nefron yang masih tersisa sebagai upaya kompensasi, yang diperantarai oleh molekul vasoaktif seperti sitokin dan *growth factors*. Hal ini menyebabkan terjadinya hiperfiltrasi, diikuti peningkatan tekanan kapiler dan aliran darah glomerulus. Proses adaptasi ini berlangsung singkat, dan diikuti oleh proses maladaptasi berupa sklerosis nefron yang tersisa. Proses ini akhirnya diikuti dengan penurunan fungsi nefron yang progresif, walaupun penyakit dasarnya sudah tidak ada lagi. Adanya peningkatan aktivitas aksis RAA intrarenal, ikut memberikan kontribusi terhadap terjadinya hiperfiltrasi, sklerosis dan progresifitas (Suwitra, 2014). Kurangnya perfusi ginjal ini menyebabkan terjadinya peningkatan terhadap aktivitas RAA yang dapat memicu terjadinya hipertensi dari renin yang membentuk angiotensin I menjadi angiotensin II hingga terjadi vasokonstriksi yang menyebabkan tekanan darah meningkat, sehingga obat antihipertensi golongan ARB dapat menjadi lebih efektif ketika aktivitas renin tinggi. Manifestasi klinis pada gagal ginjal kronik pada umumnya dapat berupa peningkatan tekanan darah akibat kelebihan cairan dan produksi hormon vasoaktif, hipertensi, edema

paru, dan gagal jantung kongestif, gejala uremia, gangguan pertumbuhan, akumulasi kalium dengan gejala malaise sampai pada keadaan fatal seperti aritmia, gejala anemia karena defisiensi eritropoietin, hiperfosfatemia dan hipokalsemia karena defisiensi vitamin D3, asidosis metabolik karena penumpukan sulfat, fosfat dan asam urat (Lay, 2016).

Pada pasien dengan gagal ginjal kronik akan mengalami gangguan keseimbangan elektrolit, di antaranya adalah peningkatan kadar natrium dan air akibat kehilangan atau penurunan pada fungsi ekskresinya. Sedangkan pada penderita gagal ginjal kronik stadium V dapat terjadi hiperparatiroid, peningkatan nilai *Blood Urea Nitrogen* (BUN) dan kreatinin serum, penurunan GFR serta dialisis pada pasien dengan GFR < 10 ml / menit (Schwinghammer, 2008). Terapi pengganti ginjal pada pasien gagal ginjal kronik stadium V dapat berupa dialisis atau transplantasi ginjal. Kondisi ini akan berkembang pada gagal jantung, hipertensi dan edema. Salah satu penyebab terbesar terjadinya gagal ginjal kronik stadium V adalah hipertensi (Ganong, 2012). Beberapa golongan obat antihipertensi yang biasa digunakan adalah diuretik tiazid, diuretik hemat kalium, *loop diuretic*, β -Blockers, α 1-blockers, *Angiotensin Receptor Blockers* (ARBs), *Calcium Chanel Blocker* (CCB), dan *ACE inhibitor* (Greenbreg et al., 2014).

Regimen terapi yang direkomendasikan oleh *Eighth Joint National Committee* (JNC 8), (2014) dan *Guidelines for Clinical Care Ambulatory*, (2014), sebagai terapi pengobatan pilihan pertama pada penderita penyakit gagal ginjal kronik dengan hipertensi adalah antihipertensi golongan *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor* (ACEI) atau *Angiotensin Receptor Blockers* (ARB) dengan target *blood pressure* yang dicapai ≤ 140 / 90 mmHg. Angiotensin menyebabkan vasokonstriksi eferen yang lebih besar daripada arteriol aferen sehingga menyebabkan hipertensi pada glomerulus yang menyebabkan fungsi glomerulus berkurang sehingga

pemberian antihipertensi golongan ACEI dan ARB dapat menunda perkembangan penyakit gagal ginjal. Akan tetapi tidak disarankan penggunaan ganda antara ACEI dan ARB karena dapat meningkatkan risiko terjadinya kerusakan pada ginjal (Greenberg *et al.*, 2014).

Antihipertensi golongan ARB banyak digunakan karena dapat bertindak sebagai antagonis reseptor angiotensin II dengan cara memblokir reseptor angiotensin II tipe 1 (AT₁) yang memediasi efek angiotensin II yang sudah diketahui pada manusia yaitu: vasokonstriksi, pelepasan aldosteron, pelepasan hormon antidiuretik dan konstriksi arteriol efferent dari glomerulus. ARB mempunyai efek samping paling rendah dibandingkan dengan obat antihipertensi lainnya. Karena tidak mempengaruhi bradikinin, ARB tidak menyebabkan batuk kering seperti ACEI. ARB mempunyai kurva dosis-respon yang datar, berarti menaikkan dosis di atas dosis rendah atau sedang tidak akan menurunkan tekanan darah yang drastis. Kebanyakan ARB mempunyai waktu paruh cukup panjang untuk pemberian 1 kali / hari. Tetapi kandesartan, dan losartan mempunyai waktu paruh paling pendek dan diperlukan dosis pemberian 2 kali / hari agar efektif menurunkan tekanan darah (Agustina, 2014). ARB sangat efektif menurunkan tekanan darah pada pasien hipertensi dengan kadar renin yang tinggi seperti hipertensi renovaskular dan hipertensi genetik, tapi kurang efektif pada hipertensi dengan aktivitas renin yang rendah (Nafrialdi, 2007).

Studi tentang “*Comparison of direct renin inhibitor and angiotensin II receptor blocker on clinic and ambulatory blood pressure profiles in hypertension with chronic kidney disease*” dilakukan dengan membandingkan efek terapeutik aliskiren (*Direct Renin Inhibitor*) dengan golongan *Angiotensin Receptor Blocker* pada tekanan darah klinik (*Blood Pressure*) dan *Ambulatory Blood Pressure* pada 36 penyakit ginjal kronis

dengan hipertensi, dengan periode pengobatan 24 minggu dengan jumlah masing-masing kelompok yang sama (n=18). Hasil dari studi ini menunjukkan bahwa terapi *Direct Renin Inhibitor* tidak lebih unggul dari terapi *Angiotensin Receptor Blocker* dalam menurunkan *Blood Pressure* pada pasien CKD dengan hipertensi, walaupun dampak penurunan tekanan klinik yang sebanding (Uneda *et al.*, 2016). Selanjutnya penelitian tentang “*The angiotensin II type 1 receptor blocker olmesartan preferentially improves nocturnal hypertension and proteinuria in chronic kidney disease*” meneliti efek menguntungkan olmesartan pada profil *blood pressure ambulatory* dan fungsi ginjal pada pasien CKD dengan hipertensi dengan periode pengobatan 16 minggu dan menggunakan sampel tanpa ARB dan dengan ARB (n=23). Hasil menunjukkan bahwa pasien hipertensi dengan CKD, dengan terapi Olmesartan dapat memperbaiki *blood pressure ambulatory* melalui pengurangan dosis pada malam hari (Yanagi *et al.*, 2013).

Alasan dari peneliti memilih judul ini dengan penggunaan obat *Angiotensin Receptor Blocker* karena ARB memiliki efek samping yang lebih rendah dari pada golongan antihipertensi lainnya, selain itu juga ARB sebagai angiotensin II memblokir antagonis (selektif menghambat) reseptor AT₁ yang dapat menyebabkan peningkatan ekskresi Na⁺ dan penurunan hipertrofi vaskular sehingga menyebabkan tekanan darahnya meningkat, sehingga harapannya dengan pemberian antihipertensi golongan ARB dapat menurunkan tekanan darah pasien. Berdasarkan uraian yang telah dijelaskan, maka penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pola penggunaan antihipertensi dalam hal ini golongan ARB (*Angiotensin Receptor Blocker*) pada pasien gagal ginjal kronik yang sedang menjalani hemodialisis dan juga untuk mengevaluasi profil target penurunan tekanan darah setelah penggunaan antihipertensi yang disertai dengan hemodialisis.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana pola penggunaan antihipertensi golongan *Angiotensin Receptor Blockers* (ARB) pada pasien gagal ginjal kronik stadium V yang menjalani hemodialisis di Rumah Sakit Bhayangkara Surabaya.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mempelajari pola penggunaan antihipertensi golongan *Angiotensin Receptor Blockers* (ARB) pada pasien gagal ginjal kronik stadium V yang menjalani hemodialisis di Rumah Sakit Bhayangkara Surabaya.

1.3.2. Tujuan Khusus

Tujuan Khusus dari penelitian ini adalah :

Mempelajari pola terapi terkait dengan penggunaan antihipertensi yang meliputi jenis, dosis, efek samping, dan lama penggunaan yang dikaitkan dengan data klinik dan data laboratorium pada pasien gagal ginjal kronik stadium V yang menjalani hemodialisis.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1. Bagi Pasien

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi sejauh mana capaian tekanan darah kepada pasien terkait dengan penggunaan antihipertensi golongan *Angiotensin Receptor Blockers* (ARB) terhadap pasien gagal ginjal kronik stadium V yang menjalani hemodialisis.

1.4.2. *Bagi Institusi / Rumah Sakit*

Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi sebagai umpan balik bagi para klinisi mengenai capaian tekanan darah terkait penggunaan antihipertensi golongan *Angiotensin Receptor Blockers* (ARB) terhadap pasien gagal ginjal kronik stadium V yang menjalani hemodialisis.

1.4.3. *Bagi Peneliti*

Hasil penelitian ini dapat menambah wawasan dan pengetahuan peneliti serta dapat dijadikan bahan referensi untuk peneliti selanjutnya.