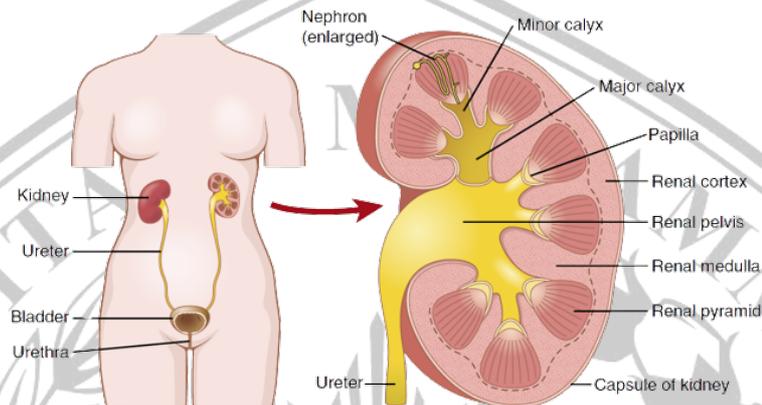


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Tentang Ginjal

2.1.1 Anatomi Ginjal



Gambar 2. 1 Anatomi Ginjal (Hall, John E. et al., 2021)

Sepasangan ginjal berada di kedua sisi tulang belakang, terletak di luar rongga peritoneum. Secara umum, berat ginjal pada manusia dewasa mencapai sekitar 150 gram dan memiliki ukuran sebanding dengan kepalan tangan. Terdapat lintasan arteri dan vena ginjal, sistem limfatik, saraf, serta ureter yang melintasi ginjal untuk membawa urin terakhir dari ginjal ke kandung kemih, tempat di mana urin disimpan sebelum dikosongkan. Untuk melindungi ginjal, terdapat kapsul serat kolagen yang kokoh, yang menjaga bentuk dan struktur internal ginjal yang halus. (Hall, John E. et al., 2021)

Jika ginjal dipartisi secara vertikal, maka dua komponen utamanya adalah korteks, lapisan luar, dan medula, lapisan dalam. Jumlah piramida ginjal yang ada di medula berkisar antara 8 hingga 10 dan memiliki bentuk seperti kerucut. Mulainya terletak pada perbatasan korteks dan medula sedangkan akhirnya adalah papilla yang melintang hingga mencapai ujung atas ureter sebelum memasuki ruangan bergaya corong di pelvis ginjal. Kantung-kantung terbuka disebut juga dengan kelopak besar yang berada pada batas luar pelvis ginjal. Kelopiakkelkop ak inilah yang memanjang ke bawah dan membantu mengumpulkan urin dari tubulus di setiap papilla. Aliran urin ke kandung kemih didorong oleh elemen kontraktil

pada dinding kelenjar, pelvis, dan ureter, tempat urin disimpan sebelum dikosongkan melalui proses miksi. (Hall, John E. et al., 2021)

Organ ini memiliki bentuk kacang yang dipenuhi oleh pembuluh darah ginjal, limfatik dan saraf yang terletak dekat dengan daerah proksimal ureter. Permukaan luar ginjal sinus renalis dilindungi oleh fibrosa sehingga rongga internal didalam ginjal dapat terlindungi. Medula ginjal tersusun dari 6 sampai 18 struktur segitiga yang beragam disebut piramida ginjal. Papilla terbentuk dari serangkaian lekukan halus yang menyatu. Lobus terdiri dari piramida ginjal, korteks ginjal dan jaringan yang berdekatan dengan ginjal. (Frederic H. Martini et al., 2018)

Ginjal menyumbangkan 20-25% dari total pemompaan jantung. Pada orang yang sehat, sekitar 1,2 liter darah mencapai ginjal melalui arteri ginjal. Ketika arteri renalis memasuki rongga ginjal, arteri ini membelah menjadi lima arteri segmental, yang selanjutnya berkembang menjadi arteri interlobaris. Arteri interlobar meluas melalui kolom ginjal di antara piramida ginjal dan memasok darah ke arteri arkuata. Arteri arkuata mengikuti perbatasan antara korteks ginjal dan mediastinum dan membentuk arteri interlobularis, yang memasok daerah korteks lobus ginjal. Arteriol aferen muncul dari cabang-cabang arteri radial kortikal dan mengalirkan darah ke kapiler-kapiler nefron. Setelah melewati kapiler nefron, darah mengalir melalui jaringan pembuluh darah dan vena kecil ke vena radial kortikal atau vena interlobular. Vena kortikal mengalirkan darah ke vena arkuata, yang bergabung dengan vena interlobularis dan mengalirkan darah langsung ke vena ginjal. Vena renalis tidak termasuk vena segmental. Saraf ginjal menginervasi ginjal dan ureter dan terutama meliputi serat simpatis postganglionik, yang merupakan bagian dari sistem saraf skiatik, dan saraf splanknikus inferior. Saraf ginjal memasuki ginjal melalui hilus, mengikuti cabang-cabang arteri ginjal, dan mencapai nefron individu. Fungsi persarafan simpatis termasuk mengatur laju produksi urin dengan memodulasi aliran darah di nefron dan mempengaruhi komposisi urin dengan merangsang pelepasan hormon renin. (Frederic H. Martini et al., 2018)

2.1.2 Fungsi Ginjal

Ginjal memiliki fungsi utama didalam tubuh sebagai pemeliharaan dan mengatur cairan serta elektrolit, mempertahankan volume cairan ekstraseluler dan sebagai ekskresi sisa proses metabolisme. Ginjal juga memiliki peranan penting

yaitu menyaring molekul-molekul besar sehingga molekul tersebut tidak melewati hasil filtrasi dan dapat digunakan kembali oleh tubuh sedangkan molekul yang lebih kecil dapat melewati saluran filtrasi sehingga molekul tersebut dapat diekresikan oleh tubuh. Setiap ginjal bekerja menyaring sebagian besar darah yang didapatkan hasil akhir berupa urin (Radi, 2019).

2.2 Tinjauan Tentang *Chronic Kidney Disease* (CKD)

2.2.1 Definisi *Chronic Kidney Disease* (CKD)

Chronic Kidney Disease (CKD) didefinisikan sebagai abnormalitas struktural atau fungsional ginjal yang terjadi selama lebih dari 3 bulan dengan laju filtrasi glomerulus (GFR) < 60 mL/menit/1.73 m² dan rasio kreatinin urin (uACR) lebih dari 30 mg perhari. Stadium didalam CKD dapat diklasifikasikan berdasarkan laju filtrasi glomerulus (GFR), rasio kreatinin urin (uACR) dan penyebab atau komorbiditas lainnya (Joanna, DiPiro et al.,2021)

2.2.3 Klasifikasi *Chronic Kidney Disease* (CKD)

CKD dapat diklasifikasikan menurut derajat *Glomerulus Filtration Rate* (GFR) dan peningkatan derajat albuminuria. Menurut *Classification of Chronic Kidney Disease - Historic Perspective: From Insufficiency and Failure to Chronic Kidney Disease*, penyakit ginjal kronis berdasarkan derajat GFR dibagi menjadi 6 stage dan berdasarkan albuminuria terdapat 3 kategori (Vassalotti, 2015).

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria categories: KDIGO 2012				Albuminuria categories, description and range		
				A1	A2	A3
GFR categories, description and range (mL/min/1.73 m ²)	G1	Normal or high	≥ 90	Normal to mildly increased <30 mg/g <3 mg/mmol	Moderately increased 30–299 mg/g 3–29 mg/mmol	Severely increased ≥ 300 mg/g ≥ 30 mg/mmol
	G2	Mildly decreased	60–89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44			
	G4	Severely decreased	15–29			
	G5	Kidney failure	<15			

Gambar 2. 2 Klasifikasi CKD berdasarkan nilai GFR dan Albuminuria. Warna Hijau = risiko rendah. Jika tidak ada penanda penyakit ginjal lain seperti temuan pencitraan atau biopsi, maka tidak ada CKD. Kuning = risiko agak meningkat. Oranye = risiko tinggi. Merah = risiko sangat tinggi (Vassalotti, 2015).

2.2.2 Epidemiologi *Chronic Kidney Disease* (CKD)

Menurut NHANES (Survei Pemeriksaan Kesehatan dan Gizi Nasional), prevalensi CKD telah meningkat secara signifikan di antara populasi lansia di Amerika Serikat. Prevalensi CKD pada survei NHANES tahun 1988-1994 dan 1999-2004. Prevalensi CKD stadium 1-4 pada populasi orang dewasa meningkat dari 10 menjadi 13,1%, sedangkan prevalensi CKD pada lansia (usia 70 tahun ke atas) meningkat dari 36,8 menjadi 47,8%. Selain itu, penyesuaian terhadap prevalensi diabetes dan hipertensi yang lebih tinggi dan indeks massa tubuh yang lebih tinggi (BMI) menjelaskan hampir semua perbedaan kecuali untuk usia yang lebih tua. Sebuah studi tahun 2015 melaporkan bahwa tingkat prevalensi CKD adalah 11,5%, 16,3%, dan 64,1% pada orang Cina berusia >45 tahun, 60-79 tahun, dan >80 tahun. Prevalensi CKD meningkat seiring bertambahnya usia, tetapi telah dilaporkan secara berbeda dalam berbagai penelitian karena kurangnya penyesuaian terhadap usia, jenis kelamin, ras/etnis, dan status diabetes (Yang & He, 2020)

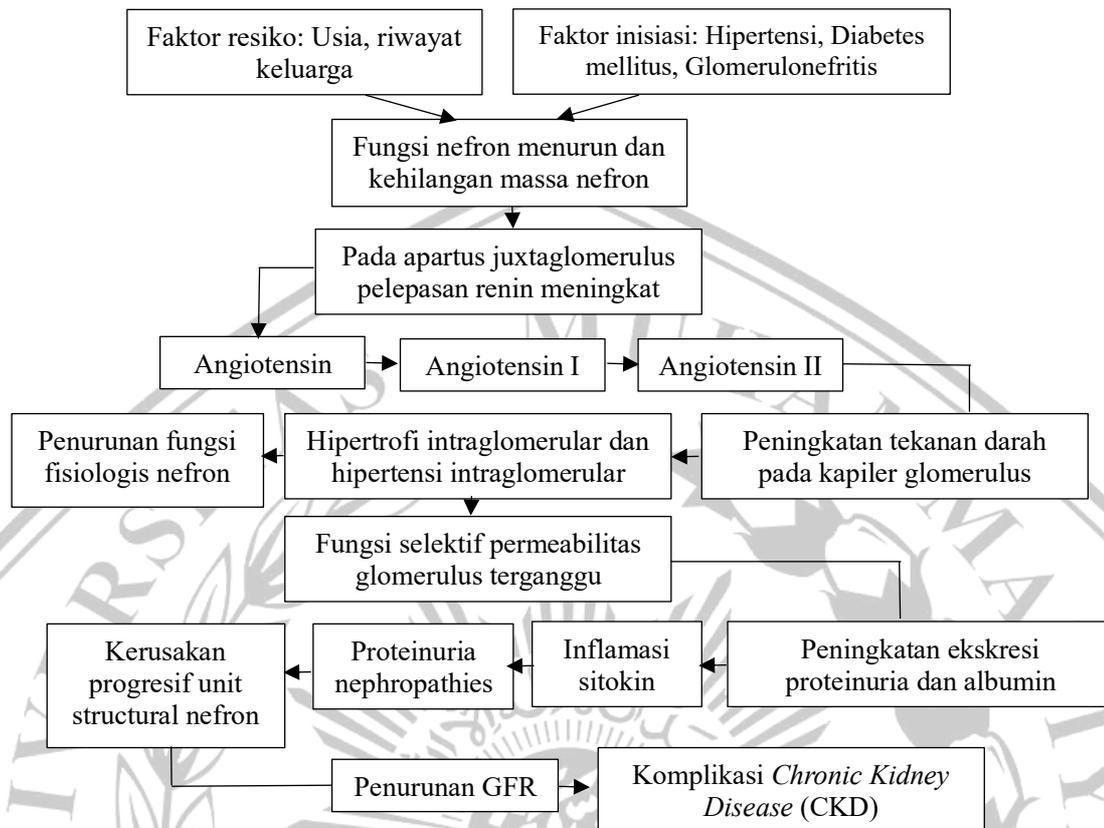
CKD merupakan masalah kesehatan global yang signifikan. Suatu penelitian menyebutkan penyakit CKD mencapai 200 kasus per juta per tahun di berbagai negara dengan prevalensi 11,5% (4,8% pada stadium 1-2 dan 6,7% pada stadium 3-5). Penelitian lain melaporkan bahwa perkiraan prevalensi CKD 15% lebih tinggi pada negara berpenghasilan rendah dan menengah dibandingkan dengan negara berpenghasilan tinggi. Akan tetapi, data statistik yang tersedia mengenai epidemiologi PGK di Indonesia masih terbatas. Menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas, 2018), prevalensi CKD di Indonesia meningkat dari 0,2% di tahun 2013 menjadi 0,3% di tahun 2018. Meskipun data prevalensi CKD masih terbatas, jumlah pasien yang menerima pengobatan pengganti ginjal, terutama dalam bentuk hemodialisis, meningkat dengan cepat. Prevalensi penyakit metabolik yang terkait dengan perkembangan CKD meningkat dari waktu ke waktu, berdasarkan data dari Riset Kesehatan Dasar Nasional (Riskesdas, dari tahun 2007 sampai 2018) yaitu diabetes melitus 8,3% menjadi 10,9%; hipertensi 25,8% menjadi 34,1%; stroke 7% menjadi 10,9%; obesitas 26,6% menjadi 34,6%; dan kanker 1,4% menjadi 1,8%. Selain itu, penelitian lainnya menunjukkan bahwa prevalensi hipertensi pada orang dewasa berusia >18 tahun mencapai 41%, dimana

hanya 36,2% subjek yang diobati dengan anti hipertensi dengan kurang dari sepertiga (21,7%) dari subjek yang mengkonsumsi obat secara teratur (Mills et al., 2023).

2.2.4 Etiologi *Chronic Kidney Disease* (CKD)

CKD merupakan permasalahan kesehatan global yang memiliki berbagai etiologi pada berbagai populasi. Kondisi ini ditandai dengan penurunan laju filtrasi glomerulus yang diukur (GFR) dan tingkat proteinuria yang rendah (Floris et al., 2021). Salah satu faktor yang paling umum terkait dengan peningkatan prevalensi CKD secara global adalah peningkatan jumlah individu di negara berkembang yang menderita diabetes melitus (DM), yang merupakan faktor risiko utama untuk CKD. Prevalensi CKD mencapai 21,8% di antara individu dengan diabetes, dan CKD secara signifikan berkaitan dengan durasi DM yang lebih lama. Penelitian lain menunjukkan bahwa peningkatan prevalensi CKD sangat terkait dengan hipertensi sebagai penyebab dan faktor risiko yang berkontribusi pada perkembangan CKD. Hipertensi yang tidak terkontrol pada pasien CKD dianggap sebagai salah satu kontributor utama perkembangan CKD dan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular, karena lebih dari 50% pasien CKD mengalami hipertensi (tekanan darah lebih dari 140/90 mmHg). Kemudian glomerulonefritis juga menjadi faktor risiko utama pasien menderita CKD. Kondisi lainnya yang terbukti berperan dalam etiologi CKD, seperti diskrasia sel plasma, nefropati sel sabit, schistosomiasis, tuberkulosis, dan nefropati kontras. Kondisi ini diperkirakan berkontribusi terhadap 19,59% prevalensi CKD. (Gadelkarim Ahmed et al., 2019).

2.2.5 Patofisiologi *Chronic Kidney Disease* (CKD)



Gambar 2.3 Patofisiologi *Chronic Kidney Disease* (CKD) (Angraini et al., 2022)

Penyakit ginjal kronis adalah hasil dari penurunan kondisi secara bertahap yang menyebabkan hilangnya unit ginjal secara permanen. Nefron yang masih aktif digunakan dua kali lebih intensif dibandingkan sebelumnya. Tubuh merespons dengan melakukan upaya kompensasi melalui hipertrofi struktural dan fungsional nefron yang masih berfungsi, yang dipedulikan oleh molekul vasoaktif seperti sitokin dan faktor pertumbuhan. Proses ini mengakibatkan hiperfiltrasi kompensasi, yang dianggap sebagai bentuk 'hipertensi' pada tingkat nefron. Tekanan kapiler dan aliran darah di glomerulus terlibat dalam adaptasi ini. Meskipun adaptasi ini hanya berlangsung dalam jangka waktu singkat, jika terus berlanjut, dapat menyebabkan fibrosis ginjal. Fibrosis ginjal adalah kondisi ketika jaringan ginjal gagal pulih setelah mengalami kerusakan kronis dalam jangka panjang. Fibrosis ginjal ditandai dengan glomerulosklerosis, atrofi tubulus, dan fibrosis interstitial. Glomerulosklerosis dipicu oleh disfungsi endotel, proliferasi otot polos, dan sel mesangial, serta kerusakan podosit yang biasanya melapisi membran basal

glomerulus. Glomerulosklerosis meningkatkan laju kerusakan dan penyusutan nefron, sehingga menyebabkan kondisi uremia, yang terjadi ketika fungsi ginjal yang tersisa tidak lagi optimal. (Anggraini et al., 2022)

Ketika laju filtrasi glomerulus berada di bawah 30%, tanda dan gejala uremia akan muncul pada pasien, seperti anemia, peningkatan tekanan darah, ketidakseimbangan metabolisme fosfat dan kalsium, mual, serta muntah. Individu dengan tingkat GFR kurang dari 30% berisiko mengalami gangguan keseimbangan cairan, termasuk infeksi saluran kemih, saluran pernafasan, dan saluran cerna, serta kondisi seperti hipovolemia dan gangguan elektrolit (natrium, kalium). Jika GFR menurun di bawah 15%, gejala dan komplikasi yang lebih serius akan muncul, dan pasien akan memerlukan terapi pengganti ginjal, seperti dialisis atau transplantasi ginjal. Kondisi ini dikenal sebagai gagal ginjal. Pada tahap awal penyakit ginjal kronis, yang terjadi pada pasien ketika fungsi ginjal mulai menurun sementara laju filtrasi glomerulus awal tetap normal atau bahkan meningkat, menyebabkan progresif penurunan GFR. Hal ini ditandai dengan peningkatan kadar ureum dan kreatinin dalam serum. Meskipun pasien tetap tidak menunjukkan gejala (asintomatik) hingga GFR mencapai 60%, namun ketika GFR mencapai 30%, pasien mulai mengalami gejala seperti nokturia, kelelahan, mual, penurunan nafsu makan, dan penurunan berat badan. (Anggraini et al., 2022a)

Patofisiologi penyakit ginjal kronis pada fase awal bergantung pada jenis penyakit yang menjadi penyebabnya. Pengurangan massa ginjal memicu hipertrofi struktural dan fungsional nefron yang masih aktif, yang dicompensasi oleh molekul vasoaktif seperti faktor pertumbuhan dan sitokin. Terjadi hiperfiltrasi yang diikuti oleh peningkatan tekanan kapiler dan aliran darah di glomerulus. Proses adaptasi ini bersifat sementara dan akhirnya diikuti oleh proses maladaptasi, yang termanifestasi sebagai sklerosis pada nefron yang masih berfungsi. Sklerosis ini pada akhirnya menyebabkan penurunan fungsi nefron secara bertahap, bahkan ketika penyakit mendasarnya tidak lagi aktif. Aktivitas aksis renin-angiotensin-aldosteron meningkat sebagian disebabkan oleh faktor pertumbuhan seperti transforming growth factor β (TGF- β). Faktor lain yang turut berperan dalam perkembangan penyakit ginjal kronik meliputi albuminuria, hipertensi,

hiperglikemia, dan dislipidemia. Kejadian sklerosis dan fibrosis pada glomerulus dan tubulointerstitial bervariasi antara individu. (Kyneissia Gliselda, 2021).

Patofisiologi CKD pada penderita diabetes sangat kompleks dan melibatkan kombinasi toksisitas glukosa, hipertensi glomerulus, stres oksidatif, efek toksik metabolit lainnya, sitokin, dan faktor pertumbuhan, termasuk produk akhir glikasi tingkat lanjut dan transforming growth factor-beta, serta faktor risiko genetik yang tidak terdefinisi dengan baik (Rosenberg, 2019).

2.2.6 Manifestasi Klinis *Chronic Kidney Disease* (CKD)

Mekanisme dasar CKD adalah kerusakan jaringan. Cedera pada beberapa jaringan ginjal menyebabkan hilangnya massa ginjal, menyebabkan proses adaptif berupa hipertrofi dan hiperfiltrasi pada sisa jaringan ginjal normal. Namun proses adaptif ini hanya bersifat sementara dan kemudian berubah menjadi proses maladaptif yang diwujudkan dengan sklerosis pada nefron yang tersisa. Pada tahap awal CKD, kapasitas cadangan ginjal menurun, namun laju filtrasi glomerulus basal (GFR) tetap normal atau bahkan meningkat. Fungsi nefron perlahan tapi pasti menurun. Sepertiga penderita penyakit ginjal kronik mengeluh kurang energi (76%), gatal-gatal (74%), mengantuk (65%), sulit bernapas (61%), edema (58%), nyeri (53%), kering. mulut (50%), kram otot (50%), kehilangan nafsu makan (47%), sulit berkonsentrasi (44%), kulit kering (42%), gangguan tidur (41%) dan sembelit (35%) (Sitifa Aisara et al., 2018).

Pasien dengan penyakit ginjal kronis (CKD) yang memiliki kadar ureum darah di bawah 150 mg/dl umumnya tidak menunjukkan keluhan atau gejala. Namun, jika kadar ureum darah melewati angka 200 mg/dl, gejala klinis akan menjadi lebih jelas, karena tingkat ureum darah menjadi indikator retensi sisa metabolisme protein dalam tubuh. Uremia, yang merupakan kondisi penumpukan produk metabolisme yang biasanya disaring oleh ginjal, dapat menyebabkan gangguan fungsi hampir seluruh sistem organ, termasuk sistem cairan dan elektrolit, metoendokrin, neuromuskular, kardiovaskular dan paru, kulit, gastrointestinal, hematologi, dan imunologi (Sitifa Aisara et al., 2018).

Penderita CKD stadium 1 dan 2 (tahap awal) seringkali tidak mengeluhkan gejala atau tidak menunjukkan gejala meskipun GFRnya menurun, sehingga diagnosis sulit ditegakkan hanya dengan pemeriksaan klinis saja. Gejala klinis yang

dilaporkan pada pasien CKD berkaitan dengan penyakit yang mendasarinya, misalnya edema pada pasien sindrom nefrotik. Pasien stadium III dan IV menunjukkan kelainan klinis dan laboratorium yang lebih nyata, karena penyakit ginjal kronis menghancurkan hampir seluruh sistem organ pasien. Kelainan yang menonjol termasuk kelelahan dan penurunan nafsu makan. Pada stadium lima, racun menumpuk di tubuh pasien sehingga menimbulkan gejala sindrom uremik seperti lesu, lemas, anoreksia, mual, muntah, nokturia, volume cairan berlebihan, neuropati perifer, gatal-gatal, embun beku uremik, dan perikarditis, kejang, bahkan koma. Gejala dan komplikasi penyakit ginjal kronis antara lain anemia, osteodistrofi ginjal, asidosis metabolik, gangguan keseimbangan elektrolit, dan gagal jantung (Anggraini et al., 2022b)

2.2.7 Pemeriksaan Penunjang *Chronic Kidney Disease* (CKD)

Pemeriksaan penunjang pada gagal ginjal kronis menurut Naiker IP (2015) dalam penelitian Debie Anggraini (2022) adalah sebagai berikut:

1. Urinalisis: Tes urinalisis mengevaluasi warna urin, bau khas urin, kekeruhan, volume dan osmolaritas urin, serta pH, hemoglobin (Hb), glukosa dan protein yang terkandung dalam urin. Kelainan urinalisis yang ditemukan pada pemeriksaan laboratorium penyakit ginjal kronik antara lain proteinuria, hematuria, leukouria, gips, dan isoturia.
2. Pemeriksaan Fungsi Ginjal: Parameter yang menentukan fungsi ginjal dan perkembangan penyakit adalah laju filtrasi glomerulus (GFR) serta kapasitas ekskresi ginjal. Kapasitas ekskresi ginjal diukur melalui analisis urin terhadap produk sisa metabolisme tubuh, seperti ureum, kreatinin, dan sebagainya. Kenaikan kadar ureum dan kreatinin dalam serum mengindikasikan penurunan fungsi ginjal. Pengukuran kadar urea umumnya dilakukan dengan metode enzimatis, di mana urease menghidrolisis urea dan menghasilkan ion amonium yang kemudian diukur. Kadar urea dianggap sebagai indikator terbaik untuk episode uremik toksik. Konsentrasi kreatinin juga digunakan sebagai penilaian fungsi ginjal dengan menggunakan metode Reaksi Jaffe. Kadar kreatinin digunakan dalam menghitung klirens kreatinin dan GFR. Penyakit ginjal kronik dapat terdiagnosis jika nilai kreatinin serum melebihi tingkat referensi normal.

Pada kasus penyakit ginjal kronik dan uremia, ekskresi kreatinin oleh glomerulus dan tubulus ginjal mengalami penurunan. Tes lainnya yang dapat dilakukan mencakup asam urat, sistatin C, β_2 mikroglobulin, inulin, dan zat berlabel radioisotop.

3. Biopsi Ginjal dan Evaluasi Histopatologi Ginjal: Proses biopsi ginjal dan pemeriksaan histopatologi diterapkan pada pasien dengan ukuran ginjal yang masih dalam batas normal, terutama saat diagnosis non-invasif tidak dapat dipastikan. Pemeriksaan histopatologi bertujuan untuk mengidentifikasi etiologi, merumuskan rencana terapi, memprediksi prognosis, dan mengevaluasi respons terhadap pengobatan yang diberikan. Melakukan biopsi ginjal dapat memberikan informasi dasar mengenai klasifikasi dan kontraindikasi, terutama dalam situasi di mana ukuran ginjal mengalami penyusutan (ginjal berkontraksi), terdapat kondisi ginjal polikistik, hipertensi yang tidak terkontrol, infeksi perinefrik, gangguan pembekuan darah, kegagalan pernapasan, dan obesitas (Anggraini et al., 2022b)

2.2.8 Penatalaksanaan *Chronic Kidney Disease* (CKD)

Tujuan manajemen penyakit ginjal kronis adalah mengatasi akar penyebab utama penyakit ginjal, mengurangi atau meminimalkan penyakit yang bersamaan, mencegah atau melambat penurunan fungsi ginjal, mengobati gangguan metabolisme yang terkait dengan penyakit ginjal kronis, mencegah serta mengobati penyakit kardiovaskular, dan mengoptimalkan pertumbuhan dan perkembangan. Pasien dengan penyakit ginjal kronis harus menjalani evaluasi untuk mengidentifikasi jenis penyakit ginjal, penyakit bersamaan, tahap kerusakan ginjal berdasarkan laju filtrasi glomerulus (GFR), komplikasi yang terkait dengan GFR, faktor risiko penurunan fungsi ginjal, dan faktor risiko penyakit kardiovaskular (Ervina et al., 2015).

Pengobatan penyakit ginjal kronis tergantung pada stadium yang dialami, untuk mempertahankan fungsi ginjal dan homeostasis. Pengobatan dibagi menjadi dua tahap. Tahap pertama adalah mencegah perkembangan penyakit ginjal kronik, yang dapat dilakukan dengan mengatur pola makan (protein, fosfat, kalium dan glukosa), menyesuaikan dosis obat yang diberikan dan memberikan edukasi. Tahap

selanjutnya dilakukan ketika tahap pengobatan pertama sudah tidak mampu lagi mengatasinya berupa terapi pengganti ginjal. Pasien yang sudah mengalami penyakit ginjal stadium akhir biasanya ditandai dengan uremia, pada tahap ini harus dilakukan terapi pengganti ginjal. Ada dua jenis terapi pengganti ginjal, yang pertama adalah dialisis (hemodialisis dan dialisis peritoneal) dan yang kedua adalah transplantasi ginjal (Ervina et al., 2015).

2.2.9.1 Terapi Farmakologis *Chronic Kidney Disease* (CKD)

Tabel II. 1 Terapi Komplikasi CKD (Joseph T. DiPiro & Terry L. Schwinghammer, 2021)

Komplikasi	Farmakoterapi	Keterangan
Proteinuria pada CKD	ACE Inhibitor, ARB, CCB	- Memulai dosis dari terendah hingga albuminuria berkurang 30-50%
Diabetes	ACEI, ARB, Diuretik	- Target HbA1c pada populasi pasien harus 7% (0.07; 53 mmol/mol Hb)
Anemia	ESA (Erythropoietin-stimulating agents) dan zat besi	- Terapi ESA dilakukan jika Hb < 10 & maksimum \geq 10 - Diberikan melalui IV bila pasien mendapat terapi ESA
Gangguan tulang dan mineral pada CKD	Agen pengikat fosfat, Terapi vitamin D, Kalsimimetik	- Kadar fosfat, serum Ca ⁺⁺ dan Sekresi PTH harus berada pada batas normal.
Hiperlipidemia	Statin	- Terapi statin tidak digunakan bila pasien mengikuti dialysis - LDL < 100 mg/dl

2.3 Hipertensi Pada *Chronic Kidney Disease* (CKD)

2.3.1 Definisi Hipertensi

Hipertensi dapat didefinisikan sebagai meningkatnya tekanan darah arteri yang meningkat secara persisten hingga mencapai tingkat yang dapat menyebabkan kondisi tubuh yang merugikan dan manfaat klinis akan diperoleh dari penurunan tekanan darah. Tidak ada ambang batas tekanan darah yang jelas yang memisahkan tekanan darah normal dengan tekanan darah tinggi, dengan hipertensi yang secara umum didefinisikan sebagai tekanan darah sistolik yang sama dengan atau lebih besar dari 140 mmHg dan/atau tekanan darah diastolik yang sama dengan atau lebih besar dari 90 mmHg (Whittlesea MRPharmS, 2019).

Tekanan darah secara terus menerus terdistribusi dalam populasi, dan tidak ada titik batas yang jelas antara subjek hipertensi dan normotensi, meskipun angka tekanan darah sistolik/diastolik 140/90 mmHg dianggap sebagai batas atas 'normal'. Oleh karena itu, hipertensi secara sewenang-wenang didefinisikan sebagai tekanan darah sistolik di atas 140 mmHg atau tekanan darah diastolik di atas 90 mmHg, atau keduanya. Hipertensi merupakan kondisi kronis yang disebabkan oleh peningkatan tekanan darah yang berlebihan dan hampir selalu tidak stabil di arteri. Tekanan ini diproduksi oleh kekuatan jantung saat memompa darah. Hipertensi terkait dengan peningkatan tekanan dalam sistemik arteri, baik pada fase diastolik maupun sistolik secara terus-menerus. (Whittlesea MRPharmS, 2019).

Hipertensi dan Penyakit Ginjal Kronis merupakan kondisi patofisiologis yang saling terkait erat, sehingga tekanan darah tinggi yang berlangsung terus-menerus dapat menyebabkan kerusakan pada fungsi ginjal, dan penurunan fungsi ginjal yang berlanjut dapat memperburuk kontrol tekanan darah (TD). Patofisiologi hipertensi pada CKD sangat kompleks dan berasal dari berbagai faktor, termasuk berkurangnya massa nefron, peningkatan retensi atrium dan ekspansi volume ekstraseluler, aktivitas sistem saraf simpatis yang berlebihan, aktivasi hormon seperti sistem renin-angiotensin-aldosteron, dan disfungsi endotel. Tujuan pengobatan untuk pasien dengan CKD adalah mencapai tekanan darah sistolik klinik yang kurang dari 130 mmHg. Pendekatan utama dalam mengelola hipertensi pada CKD mencakup pembatasan asupan garam dalam diet, memulai pengobatan dengan penghambat enzim pengubah angiotensin (ACE-Inhibitor) atau

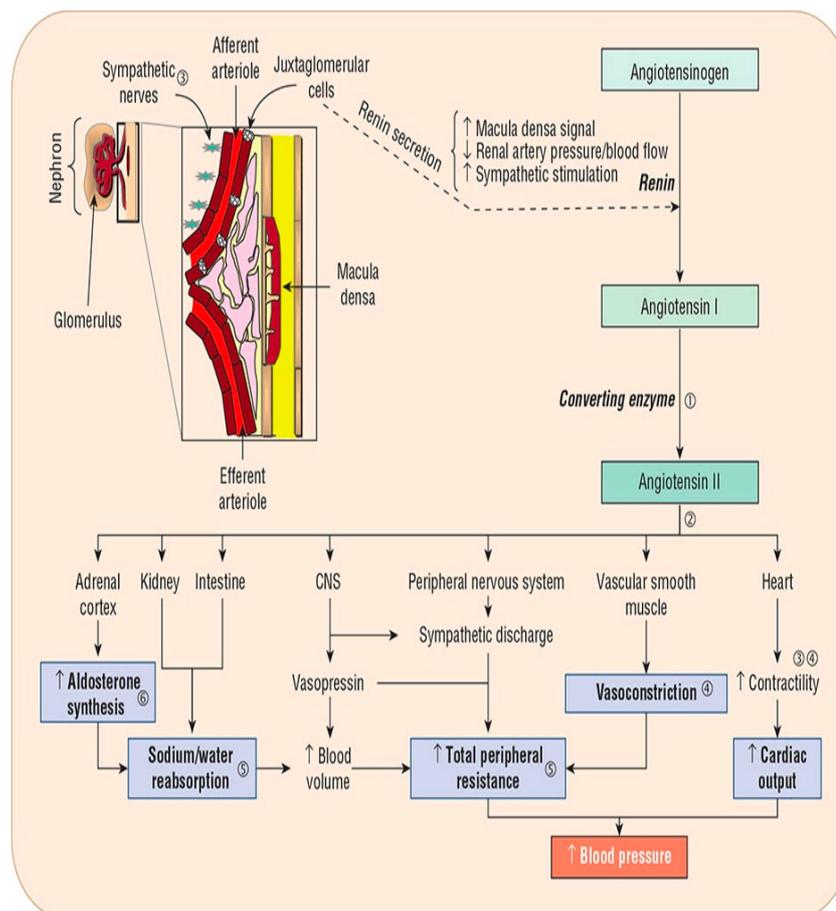
penghambat reseptor angiotensin (ARB), serta pemberian terapi diuretik (Ku et al., 2019)

2.3.2 Klasifikasi Hipertensi

Menurut Panduan NICE (2011) mengklasifikasikan hipertensi sebagai berikut:

- Hipertensi stadium 1: Tekanan darah klinik 140/90 mmHg atau lebih tinggi, dan tekanan darah rata-rata siang hari ABPM atau HBPM berikutnya tekanan darah rata-rata 135/85 mmHg atau lebih tinggi.
- Hipertensi stadium 2: Tekanan darah klinik 160/100 mmHg atau lebih tinggi, dan tekanan darah rata-rata siang hari ABPM atau HBPM berikutnya tekanan darah rata-rata 150/95 mmHg atau lebih tinggi.
- Hipertensi berat: Tekanan darah sistolik klinik 180 mmHg atau lebih tinggi atau tekanan darah diastolik klinik 110 mmHg atau lebih tinggi. (Whittlesea MRPharmS, 2019)

2.3.3 Patofisiologi Hipertensi



Gambar 2. 4 Skema patofisiologi Hipertensi (Dipiro, 2023)

Mekanisme hipertensi berbasis pada konversi angiotensin I menjadi angiotensin II oleh enzim pengubah angiotensin I (ACE). ACE memiliki peran fisiologis yang signifikan dalam pengaturan tekanan darah. Angiotensinogen, yang dihasilkan di hati, terdapat dalam darah. Renin, suatu hormon, kemudian mengubah angiotensinogen menjadi angiotensin I. Proses selanjutnya terjadi di paru-paru, di mana ACE mengonversi angiotensin I menjadi angiotensin II. Angiotensin II memegang peran kunci dalam peningkatan tekanan darah melalui dua efek utama (Lukitaningtyas, 2023).

Angiotensin II memiliki efek pertama yaitu peningkatan sekresi hormon antidiuretik (ADH) dan peningkatan sensasi haus. Di kelenjar hipofisis (hipotalamus), ADH diproduksi dan bekerja pada ginjal untuk mengatur tingkat kepekaan dan jumlah urine. Ketika kadar ADH meningkat, produksi urin mengalami penurunan (urin antidiuretik), menyebabkan urin menjadi lebih kental dan memiliki osmolalitas yang lebih tinggi. Untuk mencapai pengencerannya, volume cairan di luar sel ditingkatkan dengan cara mengeluarkan cairan dari dalam sel. Volume darah yang meningkat menyebabkan terjadinya peningkatan tekanan darah. Efek tambahan yang terjadi adalah merangsang produksi aldosteron oleh korteks adrenal. Peranan penting dalam regulasi fungsi ginjal diemban oleh aldosteron, sebuah hormon steroid. Ekskresi NaCl melalui reabsorpsi oleh tubulus ginjal dikurangi oleh aldosteron guna mengatur volume cairan ekstraseluler. (Lukitaningtyas, 2023).

Peningkatan konsentrasi NaCl akan menghasilkan pengenceran yang menyebabkan peningkatan volume cairan ekstraseluler, dan akibatnya, meningkatkan tekanan darah. Patogenesis hipertensi esensial adalah fenomena yang memiliki banyak faktor dan bersifat sangat kompleks. Faktor-faktor yang mempengaruhi regulasi tekanan darah untuk menyediakan perfusi jaringan yang memadai melibatkan mediator hormonal, latihan vaskular, volume darah sirkulasi, diameter pembuluh darah, viskositas darah, output jantung, elastisitas pembuluh darah, dan rangsangan saraf. Patogenesis hipertensi esensial dapat dipicu oleh berbagai faktor, termasuk predisposisi genetik, konsumsi garam dalam makanan, dan tingkat stres yang dapat berinteraksi dan memicu gejala hipertensi (Lukitaningtyas, 2023).

2.3.4 Manifestasi Hipertensi

Hipertensi biasanya tidak memiliki gejala. Gejala seperti sakit kepala, sensasi terbakar di bagian belakang kepala atau kepala terasa berat adalah hal yang umum terjadi. Namun demikian, gejala-gejala ini tidak dapat digunakan sebagai bukti bahwa seseorang memiliki tekanan darah tinggi. Salah satu cara untuk mengetahuinya adalah dengan memeriksa tekanan darah secara teratur. Seorang pasien biasanya tidak menyadari bahwa mereka memiliki tekanan darah tinggi hingga terjadi kerusakan organ tubuh, seperti perkembangan penyakit arteri koroner, stroke, atau gagal ginjal (Lukitaningtyas, 2023).

Menurut Triyanto (2014; Sudarmin et al., 2022) Penderita hipertensi biasanya mengalami gejala klinis seperti sensasi pusing, mudah marah, Individu yang menderita hipertensi bisa jadi tidak menunjukkan gejala selama bertahun-tahun. Adanya kerusakan pada pembuluh darah sering kali ditandai dengan munculnya gejala tertentu, dimana setiap organ akan menunjukkan tanda-tanda kekhasan. Azotemia (tingginya kadar nitrogen urea dalam darah) dan nokturia (sering buang air kecil di malam hari) merupakan tanda-tanda klinis dari perubahan patologis yang terjadi pada ginjal. Ketika terjadi keterlibatan pembuluh darah di otak, hal ini berpotensi menyebabkan stroke maupun serangamganya. Gejalanya meliputi kehilangan fungsi sesaat pada salah satu bagian tubuha seperti hemiplagia ataupun penurunan kemampuan mata dalam memandang (Lukitaningtyas, 2023).

2.3.5 Pemeriksaan penunjang Hipertensi

1. Riwayat Kesehatan

Pasien dengan hipertensi sering kali tidak menunjukkan gejala, tetapi gejala spesifik dapat mengindikasikan hipertensi sekunder atau komplikasi hipertensi yang memerlukan pemeriksaan lebih lanjut (Moningka et al., 2021). Riwayat medis dan riwayat keluarga yang lengkap dianjurkan dan harus mencakup:

- a. Tekanan darah. Hipertensi yang baru terjadi, durasi, pengukuran tekanan darah sebelumnya, pengobatan antihipertensi saat ini dan sebelumnya. Obat antihipertensi saat ini dan sebelumnya, obat-obat bebas lainnya yang dapat memengaruhi tekanan darah, riwayat intoleransi (efek samping) terhadap antihipertensi, kepatuhan terhadap terapi antihipertensi, riwayat hipertensi dengan kontrasepsi oral atau kehamilan.

- b. Faktor risiko. Riwayat penyakit kardiovaskular (infark miokard, gagal jantung, stroke, serangan iskemik transien, diabetes, dislipidemia, penyakit ginjal kronis, merokok, pola makan, asupan alkohol, aktivitas fisik, aspek psikososial, riwayat depresi). Riwayat keluarga dengan hipertensi, penyakit kardiovaskular dini, hiperkolesterolemia, dan diabetes.
- c. Penilaian risiko kardiovaskular secara umum. Sesuai dengan pedoman/rekomendasi setempat.
- d. Gejala/tanda hipertensi/komorbidity. Nyeri dada, dispnea, palpitasi, klaudikasio, edema perifer, sakit kepala, penglihatan kabur, nokturia, hematuria, pusing.
- e. Gejala-gejala yang mengarah ke hipertensi sekunder. Kelemahan otot/tetani, kejang, aritmia (hipokalemia primer/aldosteronisme), edema paru kilat (stenosis arteri ginjal), berkeringat, jantung berdebar, sakit kepala yang sering (pheochromocytoma), mendengkur, mengantuk di siang hari (apnea tidur obstruktif), tanda-tanda yang mengarah pada penyakit tiroid.

2. Pemeriksaan fisik

Pemeriksaan fisik yang menyeluruh dapat membantu memastikan diagnosis hipertensi dan mengidentifikasi kerusakan organ yang dimediasi oleh hipertensi (CMOD) dan/atau hipertensi sekunder (Pramana, 2020). Pemeriksaan ini harus mencakup:

- a. Sirkulasi dan jantung. Denyut/irama/pola jantung, denyut/tekanan vena. Tekanan jugularis, denyut jantung maksimum, bunyi jantung ekstra, wheeze basal, edema perifer, kasar (serviks, abdomen, femoralis), bunyi jantung ekstra (serviks, abdomen, femoralis), penundaan radiofemoral.
- b. Organ/sistem lain. Pembesaran ginjal, lingkaran leher > 40 cm (obstruktif), pembesaran leher apnea saat tidur), pembesaran kelenjar tiroid, peningkatan indeks massa tubuh (BMI)/lingkaran pinggang, timbunan lemak dan sinar berwarna (penyakit/sindrom Cushing).

3. Pemeriksaan laboratorium dan EKG

- a. Pemeriksaan darah: natrium, kalium, kreatinin serum dan perkiraan laju filtrasi glomerulus (eGFR). Perkiraan laju filtrasi glomerulus (eGFR). Jika tersedia, profil lipid dan glukosa puasa.

- b. Urinalisis: pemeriksaan dipstick urin.
- c. EKG 12-lead: Deteksi fibrilasi atrium, hipertrofi ventrikel kiri (LVH), penyakit arteri koroner.

2.3.6 Tatalaksana Hipertensi

Pengobatan hipertensi bertujuan untuk mengurangi angka kematian dan angka kejadian penyakit yang terkait dengan kondisi tersebut. Risiko kematian dan risiko penyakit terkait hipertensi berkaitan dengan kerusakan organ target. Pengurangan risiko menjadi tujuan utama dalam pengobatan hipertensi, dan pemilihan metode pengobatan farmakologis sangat dipengaruhi oleh bukti ilmiah yang menunjukkan efektivitas dalam mengurangi risiko tersebut (Yulanda & Lisiswanti, 2017).

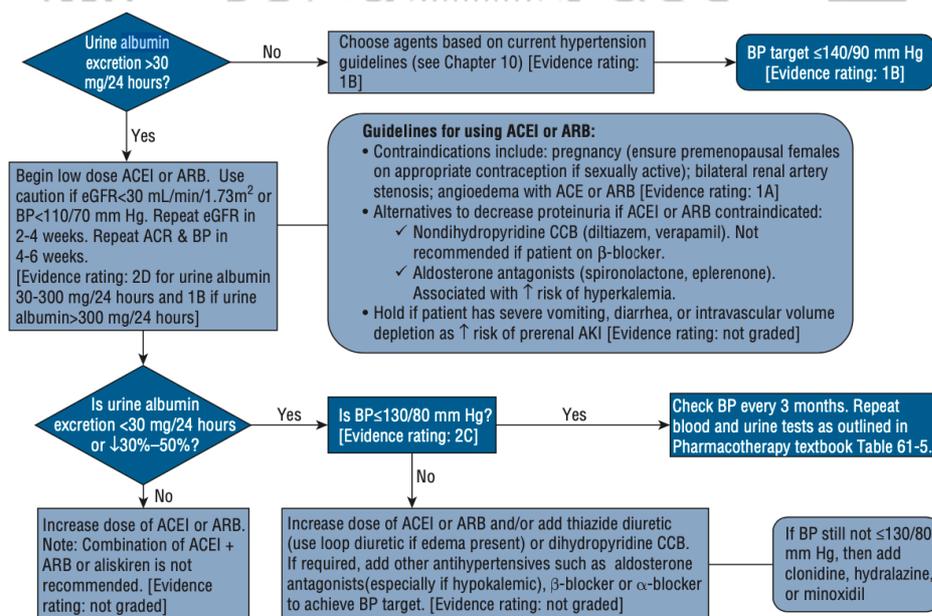
Pedoman dalam pemilihan dosis obat antihipertensi adalah memulai dengan satu obat dan menyesuaikan dosisnya hingga mencapai dosis maksimal yang direkomendasikan. Jika target tekanan darah tidak tercapai dengan satu obat, meskipun dosisnya telah dititrasi hingga dosis maksimal yang dianjurkan, tambahkan obat kedua dari opsi yang tersedia (diuretik tiazid, CCB, ACEI, atau ARB) dan lanjutkan penyesuaian dosis hingga dosis maksimal yang dianjurkan untuk obat kedua tersebut. Jika tekanan darah tetap belum mencapai target setelah menggunakan dua obat, pilih obat ketiga dari opsi yang tersedia (diuretik thiazide, CCB, ACEI, atau ARB), dan hindari penggunaan ACEI dan ARB secara bersamaan. Lakukan penyesuaian dosis obat hingga mencapai sepertiga dari dosis maksimal yang dianjurkan untuk mencapai target tekanan darah. Jika memutuskan untuk memulai pengobatan dengan dua obat sekaligus, dapat menggunakan dua obat terpisah atau kombinasi dalam satu pil tunggal. Titrasi dosis obat ketiga juga dilakukan hingga mencapai dosis maksimal yang direkomendasikan untuk mencapai target tekanan darah (Yulanda & Lisiswanti, 2017).

2.3.6.1 Terapi farmakologi

Dalam membahaskan pengobatan untuk tekanan darah tinggi atau hipertensi, terdapat beberapa macam golongan obat yang didasari oleh cara mereka bekerja. Pertama yaitu yang mengandung ACEI sebagai pengganggu sistem renin angiotensina serta ARB sebagai agen hemmer adrenergetika. Jika hanya dengan penggunaan satu jenis obat belum bisa mencapai target tekanan darah, maka dapat

dilakukan terapi kombinasi. Terdapat lima macam obat lini pertama, yang umumnya digunakan pada pengobatan awal hipertensi, yakni ACE-I sebagai penghambat *angiotensin-converting enzyme* (enzim yang mengubah angiotensin I menjadi II), ARB sebagai pemblokir reseptor angiotensin untuk mencegah aksi vasoconstrictor intiatif molekul-molekul tersebut terhadap target organ individual. CCB atau calcium channel blocker berfungsi melarutkan interaksi intraselular ion kalsium mendukung laju denyutan dan menurunkan kontraksi otot polos miokarditas secara perifer dimana adenosine triphosphatase udara satu-sentuhan relaksasi otot jantung. Selain itu juga terdapat β -bloker atau penyekar selektif membantu menetralkan neurotransmitter norepinefrina oleh sistem saraf simpatetik dan diuretik untuk meningkatkan ekskresi urine sekaligus mengendalikan kelebihan volume plasma darah berperangai trueming endotel sistem tubuh termasuk korteks ginjal hidrokloriazid menyebabkan natrium dan klorida external negatif bagi cairan membrannya positif badian pasien jenis gangguanke banyak tepunya kemampuan disaring dilihat antagonis buanya dengan peninga hasil sekretion rennin-angio. Pengenalan juga dilakukan terhadap tiga jenis obat sebagai lini kedua seperti penghambat saraf adrenergik, agonis α -2 sentral ,dan vasodilator. (Yuliati et al., 2019).

2.4 Tinjauan terapi antihipertensi pada GJK



Gambar 2. 5 Manajemen hipertensi pada pasien CKD berdasarkan tingkat albuminuria (DIPIRO, 2021).

2.4.1. ACEI (Angiotensin Converting Enzym Inhibitor)

Penghambat enzim pengubah angiotensin secara efektif menurunkan tekanan darah arteri rata-rata serta tekanan darah sistolik dan diastolik baik pada subjek hipertensi maupun normotensi. Penghambat enzim pengubah angiotensin telah dievaluasi sebagai obat antihipertensi pada berbagai uji coba terkontrol secara acak. [Pada tahun 2014, Komisi Nasional Bersama Kedelapan (JNC8) menerbitkan pedoman berbasis bukti untuk mengobati tekanan darah tinggi pada orang dewasa, yang merekomendasikan bahwa ACE inhibitor adalah salah satu dari empat kelas obat yang direkomendasikan untuk terapi awal untuk orang dewasa dengan tekanan darah tinggi. Tiga kelas obat lainnya adalah penghambat saluran kalsium, diuretik tiazid, dan penghambat reseptor angiotensin, yang berguna sebagai terapi awal untuk populasi non-kulit hitam secara umum. Hanya tiazid dan penghambat saluran kalsium yang direkomendasikan sebagai terapi awal untuk populasi kulit hitam pada umumnya dengan tekanan darah tinggi (Herman LL et al., 2023).

Pedoman terbaru yang dikeluarkan oleh American Heart Association / American College of Cardiology (AHA / ACC) dan European Society of Cardiology (ESC) juga merekomendasikan ACE inhibitor sebagai terapi antihipertensi lini pertama, terutama pada pasien diabetes mellitus dan penyakit kardiovaskular. Meskipun ACE inhibitor pada umumnya merupakan obat antihipertensi yang sangat efektif, obat ini telah terbukti kurang efektif pada orang kulit hitam yang hipertensi dibandingkan dengan orang kulit putih dalam praktik klinis (Herman LL et al., 2023).

Enzim pengubah angiotensin (ACE) terlibat dalam sistem renin-angiotensin-aldosteron dan menstimulasi konversi angiotensin I menjadi angiotensin II. Penghambat ACE adalah penghambat kompetitif ACE, yang mencegah konversi angiotensin I menjadi angiotensin II. Angiotensin II bertindak sebagai vasokonstriktor kuat yang, ketika dihambat, dapat mengurangi tekanan darah dengan melebarkan pembuluh darah dan mengurangi sekresi aldosterone (Goyal A et al., 2023).

Sangatlah penting untuk memahami peran sistem hormonal RAAS secara mendalam untuk menghargai efek terapeutik inhibitor ACE dan memahami mengapa hal ini menjadi target terapi hipertensi. Awalnya, sel-sel arteriol aferen

juxtaglomerular mensintesis prorenin, yang secara aktif dipecah menjadi renin. Angiotensinogen yang diproduksi dari hati kemudian dibelah oleh renin untuk membentuk angiotensin I. Molekul angiotensin I diubah menjadi angiotensin II oleh ACE. Angiotensin II adalah molekul yang memiliki aksi signifikan pada berbagai sistem. Awalnya, angiotensin II menginduksi vasokonstriksi, yang pada akhirnya meningkatkan tekanan darah sistemik. Angiotensin II merangsang korteks adrenal untuk memproduksi aldosteron dan hipofisis untuk memproduksi hormon antidiuretik. Aldosteron menginduksi reabsorpsi natrium dan, pada gilirannya, reabsorpsi air melalui aktivitas reseptor mineralokortikoid internal (Goyal A et al., 2023).

Hormon antidiuretik meningkatkan sintesis saluran aquaporin-2 dalam saluran pengumpul yang menginduksi reabsorpsi air secara selektif. Tindakan angiotensin-II dan aldosteron menyebabkan renovasi jantung yang merugikan. Penghambat ACE mencegah renovasi jantung yang merugikan dengan mengurangi konsentrasi angiotensin-II dan aldosterone (Goyal A et al., 2023).

2.4.2. ARB (Angiotensin II Receptor Blocker)

Antagonis reseptor angiotensin II, juga dikenal sebagai penghambat reseptor angiotensin (ARB), adalah kelompok agen yang mengikat dan menghambat reseptor angiotensin II tipe 1 (AT1) dan dengan demikian menghambat sistem renin-angiotensin serta serangkaian efeknya dalam menyebabkan kontraksi arterioler dan retensi natrium. Sementara penghambat enzim pengubah angiotensin (ACE) memblokir pembelahan angiotensin I menjadi angiotensin II, peptida aktif yang menyebabkan respons penekan, ARB menghambat kerja perifer. ARB mengurangi tekanan darah pada model hewan dan juga manusia. Sejak diperkenalkan pada tahun 1995, obat-obat ini telah digunakan secara luas dalam terapi hipertensi dan untuk mengurangi komplikasi penyakit kardiovaskular hipertensi dan nefropati diabetik (Azilsartan et al., 2017)

2.4.3. β - blocker

Katekolamin, epinefrin, dan norepinefrin berikatan dengan reseptor B1 dan meningkatkan otomatisitas jantung serta kecepatan konduksi. Reseptor B1 juga menginduksi pelepasan renin, dan hal ini menyebabkan peningkatan tekanan darah. Sebaliknya, pengikatan pada reseptor B2 menyebabkan relaksasi otot polos

bersamaan dengan peningkatan efek metabolik seperti glikogenolisis (Farzam K & Jan A, 2023).

Beta-blocker bervariasi dalam spesifisitasnya terhadap reseptor yang berbeda, dan karenanya, efek yang dihasilkan tergantung pada jenis reseptor yang diblokir serta sistem organ yang terlibat. Beberapa beta-blocker juga berikatan dengan reseptor alfa sampai tingkat tertentu, yang memungkinkan mereka untuk menginduksi hasil klinis yang berbeda ketika digunakan dalam pengaturan tertentu (Farzam K & Jan A, 2023).

Setelah beta-blocker berikatan dengan reseptor B1 dan B2, mereka menghambat efek ini. Oleh karena itu, efek kronotropik dan inotropik pada jantung mengalami penghambatan, dan detak jantung melambat sebagai hasilnya. Beta-blocker juga menurunkan tekanan darah melalui beberapa mekanisme, termasuk penurunan renin dan penurunan curah jantung. Efek kronotropik dan inotropik negatif menyebabkan penurunan kebutuhan oksigen; begitulah cara angina membaik setelah penggunaan beta-blocker. Obat-obat ini juga memperpanjang periode refraktori atrium dan memiliki efek antiaritmia yang kuat (Farzam K & Jan A, 2023).

Beta-blocker diklasifikasikan sebagai non-selektif atau selektif beta-1. Ada juga obat penyekat beta yang mempengaruhi beta-2 dan/atau beta-3 secara selektif; keduanya tidak memiliki tujuan klinis yang diketahui hingga saat ini. Agen non-selektif mengikat reseptor beta-1 dan beta-2 dan menginduksi efek antagonis melalui kedua reseptor tersebut. Contohnya termasuk propranolol, carvedilol, sotalol, dan labetalol. Penghambat selektif reseptor beta-1 seperti atenolol, bisoprolol, metoprolol, dan esmolol hanya berikatan dengan reseptor beta-1; oleh karena itu, mereka bersifat kardio-selektif. Beta-blocker menurunkan sekresi melatonin dan karenanya dapat menyebabkan insomnia dan perubahan tidur pada beberapa pasien (Farzam K & Jan A, 2023).

Reseptor alfa-1 menginduksi vasokonstriksi dan peningkatan kronotropi jantung; ini berarti agonisme pada reseptor alfa-1 menyebabkan tekanan darah yang lebih tinggi dan peningkatan denyut jantung. Sebaliknya, antagonisme pada reseptor alfa-1 menyebabkan vasodilatasi dan kronotropik negatif, yang menyebabkan penurunan tekanan darah dan penurunan denyut jantung. Beberapa

beta-blocker, seperti carvedilol, labetalol, dan bucindolol, memiliki aktivitas penyumbatan reseptor alfa-1 tambahan selain penyumbatan reseptor beta non-selektif. Sifat ini berguna secara klinis karena beta-blocker yang memblokir reseptor alfa-1 memiliki efek klinis yang lebih jelas dalam mengobati hipertensi (Farzam K & Jan A, 2023).

2.4.4. a- blocker

Penghambat alfa menghasilkan efek farmakologisnya melalui perubahan sistem saraf simpatis. Ada dua jenis reseptor alfa-adrenergik: alfa-1 dan alfa-2. Sebagian besar reseptor adrenergik alfa-1 terletak di otot polos pembuluh darah (di kulit, sfingter sistem pencernaan, ginjal, dan otak) dan menyebabkan vasokonstriksi ketika diaktifkan oleh katekolamin seperti epinefrin dan norepinefrin (NE). Vasokonstriksi menyebabkan peningkatan tekanan darah arteri sistemik dan resistensi perifer. Norepinefrin memiliki afinitas yang lebih tinggi untuk reseptor ini daripada epinefrin. Reseptor adrenergik alfa-2 terletak di ujung saraf tepi dan menghambat pelepasan NE ketika diaktifkan; ini memberikan mekanisme umpan balik bagi NE untuk menghambat pelepasannya (Nachawati D & Patel JB, 2023).

Antagonis alfa-adrenergik nonselektif menyebabkan vasodilatasi dengan memblokir reseptor alfa-1 dan alfa-2. Penyumbatan reseptor alfa-2 akan meningkatkan pelepasan NE, yang akan mengurangi kekuatan vasodilatasi yang disebabkan oleh blokade reseptor alfa-1. Obat-obat ini bekerja paling baik ketika terjadi peningkatan aktivitas simpatis seperti saat stres atau ketika terjadi peningkatan katekolamin yang bersirkulasi, sehingga obat-obat ini berguna untuk pasien dengan pheochromocytoma (Nachawati D & Patel JB, 2023).

Antagonis adrenergik alfa-1 selektif menyebabkan vasodilatasi dengan mencegah NE mengaktifkan reseptor alfa-1, yang mengakibatkan penurunan tekanan darah, sehingga memungkinkan penghambat alfa-1 digunakan untuk hipertensi. Penghambat alfa-1 juga menyebabkan relaksasi otot polos pada prostat, yang dapat memungkinkan urin mengalir lebih bebas melalui uretra, sehingga obat ini berguna untuk penanganan hiperplasia prostat jinak (BPH). Antagonis adrenergik alfa-2 selektif menghambat umpan balik negatif dari NE, merangsang sistem saraf simpatis. Namun, ada temuan terbatas tentang pentingnya mekanisme kerja ini dalam pengobatan manusia (Nachawati D & Patel JB, 2023).

2.4.5. Diuretik

Hampir semua diuretik bekerja dengan menargetkan reseptor transpor ion yang ada pada permukaan luminal di tubulus ginjal, kecuali ARA (Aldosterone receptor antagonists), yang bekerja pada reseptor steroid sitosolik. Semua diuretik terikat pada albumin, dan karena filtrasi glomerulus tidak termasuk makromolekul seperti albumin, sekresi aktif agen diuretik ke dalam lumen merupakan prasyarat untuk aksinya. ARA mencapai tubulus distal melalui darah dan bekerja pada reseptor mineralokortikoid (MR) dalam sitoplasma sel utama. Diuretik, yang bersifat asam (loop, tiazid, dan acetazolamide) atau basa (penghambat ENaC), disekresikan masing-masing melalui transporter anion organik atau kation organik (OAT, OCT), yang terletak di permukaan basolateral sel di segmen lurus PT (Proximal Tubulus) (Vijay Arumugham & Shahin Affiliations, 2023)

2.4.6. Vasodilator

Vasodilator digunakan untuk mengobati hipertensi, gagal jantung dan angina; namun, beberapa vasodilator lebih cocok daripada yang lain untuk indikasi ini. Beberapa vasodilator yang bekerja terutama pada pembuluh darah resistensi (dilator arteri) digunakan untuk hipertensi, gagal jantung, dan angina; namun, stimulasi jantung refleks membuat beberapa dilator arteri tidak cocok untuk angina. Dilator vena sangat efektif untuk angina, dan kadang-kadang digunakan untuk gagal jantung, tetapi tidak digunakan sebagai terapi utama untuk hipertensi. Sebagian besar obat vasodilator adalah vasodilator campuran (atau seimbang) yang melebarkan arteri dan vena dan oleh karena itu dapat digunakan secara luas pada hipertensi, gagal jantung dan angina (Aljerf, 2021).

Beberapa vasodilator, karena mekanisme kerjanya, juga memiliki tindakan penting lainnya yang dalam beberapa kasus dapat meningkatkan kegunaan terapeutiknya atau memberikan manfaat terapeutik tambahan. Sebagai contoh, beberapa penghambat saluran kalsium tidak hanya melebarkan pembuluh darah, tetapi juga menekan fungsi mekanik dan elektrik jantung, yang dapat meningkatkan tindakan antihipertensi dan memberikan manfaat terapeutik tambahan seperti memblokir aritmia (Aljerf, 2021).

2.4.7. Alpha-2 Agonis

Terdapat dua jenis reseptor alfa-adrenergik: alfa-1 dan alfa-2. Keduanya adalah reseptor berpasangan G-protein (GPCR), tetapi memiliki efek yang berbeda. Reseptor alfa-1 adalah tipe Gq dan menyebabkan aktivasi fosfolipase C, peningkatan IP3 dan DAG, dan akhirnya peningkatan kadar kalsium intraseluler, yang menghasilkan kontraksi otot polos dan glikogenolisis. Reseptor alfa-2 bertindak sebagai penghambat alosterik melalui fungsi Gi, yang menyebabkan penghambatan adenilil siklase dengan mengurangi pembentukan cAMP intraseluler. Kadar kalsium sitoplasma juga berkurang, yang menyebabkan penurunan pelepasan neurotransmitter dan vasodilatasi dalam sistem saraf pusat. Adrenalin dan noradrenalin memiliki afinitas yang relatif sama untuk kedua jenis reseptor alfa, sementara obat lain yang digunakan pada syok memiliki selektivitas yang lebih besar untuk reseptor alfa-1 (Taylor BN & Cassagnol M, 2023).

2.5. Tinjauan tentang CCB

2.5.1 Mekanisme CCB

Mengikat saluran kalsium "kerja panjang" tipe-L pada jantung, otot polos pembuluh darah, dan pankreas adalah cara untuk memblokir pergerakan kalsium ke dalam yang dapat dilakukan oleh antagonis saluran kalsium. Pembagian dua kategori utama antagonis saluran kalsium didasarkan pada efek fisiologis utamanya. Nodus sinoatrial (SA) dan atrioventrikular (AV) terpengaruh oleh non-dihidropiridin sehingga terjadi perlambatan dalam konduksi dan kemampuan jantung untuk berkontraksi. Adanya kemungkinan untuk merawat hipertensi, menurunkan kebutuhan oksigen, dan mendukung regulasi detak tidak teratur jantung. Dalam dosis yang disesuaikan dengan kebutuhan pengobatan medisnya, dihidropiridin hanya memiliki sedikit dampak langsung pada miokardium. Sebagai gantinya, mereka lebih sering bertindak sebagai agen vasodilator perifer yang berguna untuk mengobati penyakit seperti hipertensi dan memfasilitasi penanganan kondisi lain seperti vasospasme akibat pendarahan intrakranial serta migrain (McKeever et al., 2023).

2.5.2 Farmakokinetik CCB

Penghambat saluran kalsium adalah agen yang aktif secara oral dan ditandai dengan efek first-pass yang tinggi, pengikatan protein plasma yang tinggi, dan

metabolisme yang luas. Verapamil dan diltiazem juga digunakan melalui jalur intravena (Katzung, 2018).

Adanya perbedaan hemodinamik diantara penghambat saluran kalsium menjadikan pilihan agen tertentu dapat terpengaruh. Agar memiliki efek depresan jantung yang minimal, disarankan untuk menggunakan nifedipin atau agen dihidropiridin lainnya sebagai alternatif pengobatan daripada memilih verapamil atau diltiazem. Curah jantung pada sebagian besar pasien bisa dipertahankan atau ditingkatkan melalui aktivasi simpatis refleks yang ditandai oleh sedikit peningkatan denyut jantung setelah pemberian dihidropiridin. Verapamil memiliki efek paling besar dalam meredakan kerja jantung dan dapat mengatur denyut serta curah aliran darah. Ketika perawatan dengan obat minum tak memungkinkan, kita dapat menggunakan nicardipin infus atau clavidemin sebagai alternatif dalam penanganan tekanan darah tinggi; dari sisi lainnya, ada juga pilihan seperti penggunaan verapamil suntik atau diltiazem (Katzung, 2018).

Tabel II. 2 Farmakokinetika Calcium Channel Blockers (Katzung, 2018)

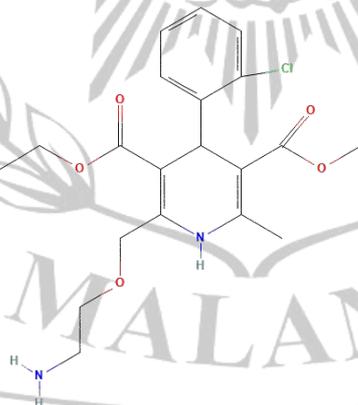
<i>Drug</i>	<i>Oral Bioavailability %</i>	<i>Half-Life (hours)</i>	<i>Indication</i>	<i>Dosage</i>
<i>Dihydropyridines</i>				
Amlodipin	65 - 90	30 - 50	Hipertensi, Angina	5 - 10 mg oral sekali sehari
Felodipin	15 - 20	11 - 16	Hipertensi, Fenomena raynaud	5 - 10 mg oral sekali sehari
Isradipin	15 - 25	8	Hipertensi	2.5 - 10 mg oral dua kali sehari
Nicardipin	35	2 - 4	Angina, Hipertensi	20 - 40 mg oral setiap 8 jam
Nifedipin	45 - 70	4	Angina, Hipertensi	3 - 10 mcg/kg Intravena; 20 -

			Fenomena raynaud	40 mg oral setiap 8 jam
Nisoldipin	< 10	6 - 12	Hipertensi	20 – 40 mg oral sekali sehari
Nisoldipin	10 – 30	5 – 12	Investigasional untuk angina	20 mg oral sehari atau dua kali sehari
Lain-lain				
Diltiazem	40 – 65	3 – 4	Angina, Hipertensi, Fenomena Raynaud	75 – 150 mcg/kg Intravena; 30 – 80 mg oral setiap 6 jam
Verapamil	20 – 35	6	Angina, Hipertensi, Aritmia, Migrain	75 – 150 mcg/kg Intravena; 30 – 80 mg oral setiap 8 jam

2.5.3 Golongan Dihidropiridine

2.5.3.1. Amlodipine

Struktur kimia



Gambar 2. 6 Struktur kimia Amlodipine (Pubchem, 2023)

Indikasi

- Hipertensi - Amlodipine adalah pilihan lini pertama yang sangat baik di antara beberapa pilihan agen antihipertensi. Obat ini dapat digunakan sendiri atau dikombinasikan dengan obat antihipertensi lainnya (Kishen Bulsara et al., 2023).

- Angina Stabil Kronis - Amlodipine diindikasikan untuk pengobatan gejala angina stabil kronis. Amlodipine dapat digunakan sendiri atau dikombinasikan dengan agen antiangina lainnya (Kishen Bulsara et al., 2023).

-Angina Vasospastik (Angina Prinzmetal atau Varian) - Amlodipine diindikasikan untuk mengobati angina vasospastik yang telah dikonfirmasi atau diduga. Penyakit arteri koroner yang didokumentasikan secara angiografi (CAD) - Pada pasien dengan CAD yang baru-baru ini didokumentasikan dengan angiografi dan tanpa gagal jantung atau fraksi ejeksi <40%, Amlodipine diindikasikan untuk mengurangi risiko rawat inap akibat angina dan mengurangi risiko prosedur revaskularisasi koroner (Kishen Bulsara et al., 2023).

Kontraindikasi

Amlodipine dikontraindikasikan pada pasien yang diketahui hipersensitif terhadap amlodipine atau komponen bentuk sediaannya. Selain itu, amlodipine relatif dikontraindikasikan pada pasien dengan syok kardiogenik, stenosis aorta berat, angina tidak stabil, hipotensi berat, gagal jantung, dan gangguan hati. Menurut label produsen, pasien dengan penyakit arteri koroner yang parah mungkin mengalami angina yang memburuk setelah memulai terapi amlodipine (Kishen Bulsara et al., 2023).

Pada syok kardiogenik, jantung tidak dapat memompa secara efektif, yang diperburuk dengan menghambat masuknya ion kalsium ke dalam sel jantung. Pada stenosis aorta yang parah, amlodipin dapat menyebabkan kolaps dan disfungsi ventrikel. Amlodipine menyebabkan peningkatan refleksif kontraktilitas jantung pada angina yang tidak stabil, meningkatkan kebutuhan oksigen miokard dan memperburuk iskemia. Amlodipine selanjutnya dapat menurunkan tekanan darah, hipoperfusi ke organ vital, dan sinkop pada pasien dengan hipotensi berat. Pasien gagal jantung dapat mengalami edema paru, sesak napas, dan dispnea dengan amlodipine. Pasien dengan gangguan hati mungkin tidak dapat memetabolisme

amlodipine secara efektif, sehingga waktu paruh yang lebih lama dengan kemungkinan peningkatan konsentrasi plasma (Kishen Bulsara et al., 2023).

Mekanisme kerja

Kontraksi otot polos pembuluh darah dimulai ketika kalsium memasuki sel melalui saluran kalsium tipe-L yang bergantung pada tegangan. Kalsium berikatan dengan calmodulin intraseluler, yang berikatan dengan dan mengaktifkan miosin light-chain kinase (MLCK). MLCK bertanggung jawab atas fosforilasi rantai ringan miosin, yang pada akhirnya menyebabkan kontraksi otot dan vasokonstriksi. Kontraksi otot polos pembuluh darah semakin diperkuat oleh pelepasan kalsium yang diinduksi oleh kalsium dari retikulum sarkoplasma. Rangkaian peristiwa ini menyebabkan penurunan luas penampang pembuluh darah, peningkatan resistensi pembuluh darah, dan peningkatan tekanan darah (Kishen Bulsara et al., 2023).

Amlodipine bekerja dengan cara memblokir saluran kalsium tipe-L yang bergantung pada tegangan, sehingga menghambat masuknya kalsium. Berkurangnya kalsium intraseluler menyebabkan penurunan kontraktilitas otot polos pembuluh darah, peningkatan relaksasi otot polos, dan vasodilatasi yang dihasilkan. Selain itu, amlodipine telah meningkatkan fungsi endotel pembuluh darah pada pasien hipertensi. Amlodipine menurunkan tekanan darah dengan menginduksi relaksasi otot polos dan vasodilatasi. Peran amlodipine dalam meredakan angina stabil disebabkan oleh penurunan afterload yang disebabkan oleh sifat vasodilatasi dan antihipertensi. Mengurangi afterload akan menurunkan kebutuhan oksigen miokard pada tingkat aktivitas apa pun, karena jantung tidak perlu bekerja keras untuk memompa darah ke dalam sirkulasi sistemik. Amlodipine juga meringankan Prinzmetal atau varian angina dengan memblokir kejang koroner dan memulihkan aliran darah di arteri koroner (Kishen Bulsara et al., 2023).

Fenomena Raynaud adalah respons pembuluh darah yang berlebihan terhadap suhu dingin, yang dimanifestasikan secara klinis oleh perubahan warna kulit distal jari tangan dan kaki, hidung, dan daun telinga. Amlodipine menginduksi relaksasi otot polos dan merupakan pengobatan jangka pendek yang efektif untuk pasien dengan fenomena Raynaud. Penghambat ACE (ACE-I) / penghambat reseptor angiotensin (ARB) adalah pengobatan awal pilihan untuk nefropati diabetik. Namun, uji klinis telah menunjukkan bahwa kombinasi terapi

antihipertensi dengan amlodipin ditambah ARB/ACE-I plus memberikan efek antiproteinurik yang lebih besar pada pasien dengan nefropati diabetik tipe 2 (Kishen Bulsara et al., 2023).

Efek samping obat

Efek samping yang signifikan dari amlodipine termasuk edema perifer, gagal jantung, edema paru, kemerahan, pusing, sakit kepala, mengantuk, ruam kulit, mual, sakit perut, dan sembelit. Para peneliti mengamati edema, pusing, kemerahan, dan jantung berdebar dalam uji klinis terkontrol dengan cara yang bergantung pada dosis. Misalnya, pada dosis 10 mg, kejadian edema, pusing, kemerahan, dan palpitasi masing-masing adalah 10,8%, 3,4%, 2,6%, dan 4,5%. Selain itu, kejadian sakit kepala, kelelahan, mual, dan sakit perut masing-masing adalah 7,3%, 4,5%, 2,9%, dan 1,6% (Kishen Bulsara et al., 2023).

Penghambat saluran kalsium, termasuk amlodipine, telah dikaitkan dengan kejadian langka penyakit hati yang disebabkan oleh obat. Pola hepatoseluler-kolestatik campuran adalah ciri khas cedera hati yang diinduksi amlodipine. Pemulihan total diantisipasi setelah menghentikan obat dalam waktu 4 hingga 8 minggu. Pemberian bersama amlodipin dan klaritromisin atau eritromisin dilaporkan telah meningkatkan risiko hipotensi dan cedera ginjal akut karena penurunan metabolisme oleh CYP3A4. Selain itu, ketika amlodipin digunakan dengan statin dosis tinggi, ada peningkatan risiko miopati dan rhabdomyolysis. Amlodipine juga dapat menyebabkan edema perifer. Kaskade peresepan terjadi ketika edema disalahartikan sebagai kondisi medis baru, dan akibatnya diuretik diresepkan untuk mengobati edema (Kishen Bulsara et al., 2023).

Interaksi

Alpha 1 blockers dapat meningkatkan efek hipotensi dari Penghambat Saluran Kalsium. Amifostine sebagai Antihipertensi dapat meningkatkan efek hipotensi dari Amifostine. Bila amifostine digunakan pada dosis kemoterapi, obat antihipertensi harus dihentikan selama 24 jam sebelum pemberian amifostine. Jika terapi antihipertensi tidak dapat dihentikan, amifostine tidak boleh diberikan (Kishen Bulsara et al., 2023).

Dosis

Untuk pengobatan penyakit hipertensi atau angina diberikan 5 mg sehari atau maksimal 10 mg sekali sehari (Kishen Bulsara et al., 2023).

Tabel di bawah ini mencantumkan nama-nama obat amlodipine yang ada di pasaran,

Tabel II. 3 Informasi tentang obat antihipertensi Nicardipin di pasaran Indonesia, termasuk nama obat, komposisi, dan indikasi (ISO Indonesia. 2019).

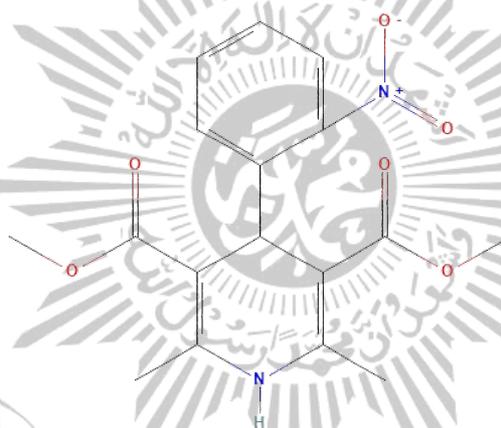
NAMA OBAT	KANDUNGAN	INDIKASI
A-B Vask	Amlodipin besilat 5 & 10 mg	Hipertensi & Angina awal
Amcor	Amlodipin besilat 5 & 10 mg	Hipertensi & Angina
Amlodipine	Amlodipin 5 & 10 mg	Hipertensi, Angina stabil kronik & angina vasospastik
Amlodipine OGB Medikon	Amlodipin besilat 5 & 10 mg	Hipertensi, Iskemia miokard & Angina
Amlogal	Amlodipin 5 mg	Hipertensi, Iskemia miokard, Angina (refrakter)
Bufacardo	Amlodipin besilat 5 & 10 mg	Hipertensi, Iskemia miokard
Calsivas	Amlodipin besilat 5 & 10 mg	Hipertensi, Iskemia & Angina priznetal
Caduet	Amlodipin besilat 5 & 10 mg, Atorvastatin Ca	Hipertensi, Iskemia
Cardicap	Amlodipin besilat 5 & 10 mg	Hipertensi & Iskemia miokard
Cardipin	Amlodipin 5 mg	Hipertensi
Cardisan	Amlodipin 5 & 10 mg	Hipertensi, Angina stabil kronik
Comdipin	Amlodipin 5 & 10 mg	Hipertensi, Angina stabil kronik

Cydipin	Amlodipin besilat 5 & 10 mg	Hipertensi, Iskemi miokard
Divask	Amlodipin besilat 5 & 10 mg	Hipertensi, Angina stabil kronik dan Prinzmetal
Dovask	Amlodipin besilat 5 mg	Hipertensi, Iskemia miokard
Ervask	Amlodipin besilat 10 mg	Hipertensi, iskemia miokard
Exforge	Valsartan 80 mg (160 mg;160 mg), Amlodipin 5 mg (5 mg;10 mg)	Hipertensi esensial
Finevask	Amlodipin 5 & 10 mg	Hipertensi, Iskemik miokard
Fulopin	Amlodipin besilat 5 & 10 mg	Hipertensi, Iskemik miokard
Genvask	Amlodipin 5 & 10 mg	Hipertensi & angina
Gracivask	Amlodipin besilat 5 & 10 mg	Hipertensi, iskemia miokard
Intervask	Amlodipin besilat 5 & 10 mg	Hipertensi, angina Prinzmetal dan angina stabil kronis
Lodipas	Amlodipin 5 & 10 mg	Hipertensi, Iskemik miokard
Lovask	Amlodipin 5 & 10 mg	Hipertensi & angina
Normetec	Amlodipin besilat 5, Olmesartan medoxomil 20 mg	Hipertensi esensial
Norvask	Amlodipin 5 & 10 mg	Hipertensi, iskemia miokard
Omesivask	Amlodipin 5 & 10 mg	Hipertensi & angina
Opivask	Amlodipin 5 & 10 mg	Hipertensi, iskemia miokard
Pehavask	Amlodipin besilat 5 & 10 mg	Hipertensi, angina Prinzmetal dan angina stabil kronis
Provask	Amlodipin besilat 5 & 10 mg	Hipertensi, angina Prinzmetal dan angina stabil kronis

Samcovask	Amlodipin 5 & 10 mg	Hipertensi & angina
Simvask	Amlodipin 5 & 10 mg	Hipertensi & angina
Selescardio	Amlodipin besilat 5 & 10 mg	Hipertensi, angina pectoris stabil kronis, angina vasospatik
Stamotens	Amlodipin 5 & 10 mg	Hipertensi, iskemia miokard
Vasgard	Amlodipin 5 & 10 mg	Hipertensi, iskemia miokard
Zenicardo	Amlodipin besilat 5 & 10 mg	Hipertensi
Zevask	Amlodipin 5 & 10 mg	Hipertensi, iskemia miokard

2.5.3.2. Nifedipine

Struktur kimia



Gambar 2. 7 Struktur kimia Nifedipin (Pubchem, 2023)

Indikasi

Nifedipin adalah penghambat saluran kalsium yang termasuk dalam subkelas dihidropiridin. Obat ini terutama digunakan sebagai obat antihipertensi dan antiangina. Indikasi yang disetujui oleh FDA adalah Angina stabil kronis yaitu cara kerja nifedipine dapat mengurangi frekuensi angina. Takikardia refleks dapat membatasi efektivitasnya dan penambahan beta-blocker dapat mengatasi keterbatasan ini dapat juga diindikasikan angina vasospastic, dapat digunakan sebagai pengobatan lini kedua. Kemudian sebagai terapi Hipertensi yaitu dapat digunakan sebagai monoterapi atau dikombinasikan dengan beberapa obat yang

berbeda untuk mengelola hipertensi (seperti ACE inhibitor, ARB, diuretik tiazid) (Khan et al., 2023).

Penggunaan *Off-label*

- Fenomena Raynaud
- Hipertensi berat selama kehamilan dan hipertensi pasca persalinan
- Edema paru ketinggian tinggi
- Hipertensi arteri pulmonalis
- Akalasia
- Batu ureter distal
- Tokolisis

Kontraindikasi

Hipersensitivitas terhadap nifedipin atau komponennya dan Infark miokard elevasi ST. Kontraindikasi yang lebih relative terjadi yaitu Stenosis aorta yang parah, angina tidak stabil, Hipotensi, Gagal jantung, Gangguan hati sedang hingga berat. Pada pasien dengan angina tidak stabil/non-STEMI, penggunaan nifedipin lepas lambat tidak direkomendasikan kecuali jika disertai dengan blokade beta. Sediaan nifedipin lepas lambat (sublingual atau oral) harus dihindari pada pasien dengan keadaan gawat darurat hipertensi karena tidak aman dan tidak efektif. [Pada syok kardiogenik, jantung tidak dapat memompa secara efektif, dan keadaan ini diperburuk dengan menghambat masuknya ion kalsium ke dalam sel jantung. Pada stenosis aorta yang parah, nifedipin dapat menyebabkan kolaps dan disfungsi ventrikel. Pada angina yang tidak stabil, nifedipin menyebabkan peningkatan refleksif kontraktilitas jantung, yang meningkatkan kebutuhan oksigen miokard dan memperburuk iskemia. Nifedipine dapat memperburuk hipoperfusi ke organ vital pada pasien dengan hipotensi berat. Selain itu, pasien dengan gangguan hati mungkin tidak dapat memetabolisme nifedipine, yang menyebabkan waktu paruh yang lebih lama, sehingga meningkatkan risiko toksisitas dan efek samping (Khan et al., 2023).

Mekanisme

Selama fase depolarisasi sel otot polos, terjadi masuknya ion kalsium melalui saluran berpagar tegangan. Nifedipine menghambat masuknya ion kalsium dengan memblokir saluran kalsium tipe-L yang bergantung pada tegangan ini dalam otot

polos pembuluh darah dan sel miokard. Pengurangan kalsium intraseluler mengurangi resistensi pembuluh darah arteri perifer dan dilatasi arteri koroner, yang mengarah pada penurunan tekanan darah sistemik dan peningkatan pengiriman oksigen miokard. Nifedipine dengan demikian memiliki sifat hipotensi dan antianginal (K. M. Khan et al., 2023).

Efek samping obat

Efek samping yang paling umum termasuk kemerahan, edema perifer, pusing, sakit kepala. Toleransi lebih baik dengan sediaan lepas lambat daripada sediaan lepas cepat nifedipine. Reaksi hipersensitivitas, seperti pruritus, urtikaria, dan bronkospasme, relatif jarang terjadi. Penghentian obat secara tiba-tiba setelah penggunaan jangka panjang dapat menyebabkan hipertensi atau angina (K. M. Khan et al., 2023).

Dosis

Pelepasan yang diperpanjang: 30 atau 60 mg setiap hari. Dosis maksimum 120 mg per hari (K. M. Khan et al., 2023).

Tabel di bawah ini mencantumkan nama-nama obat nifedipin yang ada dipasaran.

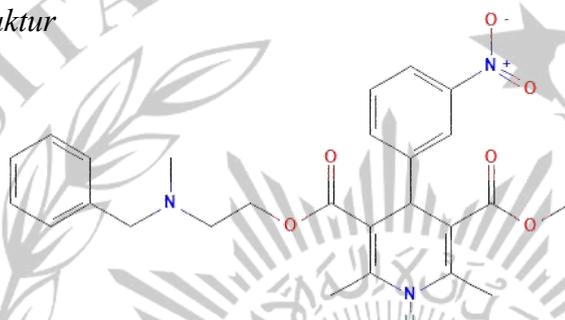
Tabel II. 4 Informasi tentang obat antihipertensi Nifedipin di pasaran Indonesia, termasuk nama obat, komposisi, dan indikasi (ISO Indonesia. 2019).

NAMA OBAT	KANDUNGAN	INDIKASI
Adalat oros	Nifedipin gits 20 mg; 30 mg; 60 mg	Hipertensi, jantung coroner, sptangina pektoris stabil,
Adalat oros 20	Nifedipin retard 20 mg	Insufisiensi coroner kronik, angina pektoris
Calcianta	Nifedipine 5 mg; 10 mg	Insufisiensi coroner akut kronik angina pektoris dan pasca infark
Farmalat	Nifedipine 5 mg; 10 mg	Propilaksi Insufisiensi coroner kronik kronik

		sptangina pectoris dan pasc infark jantung
Niften	Atenolol 50 mg, nifedipine 20 mg	hipertensi
Niprocor	Nifedipine 10 mg	Hipertensi, angina
Zendalat	Nifedipine 10 mg	Insufiensi coroner akut dan kronik, hipertensi

2.5.3.3. Nicardipine

Struktur



Gambar 2. 8 Struktur kimia Nicardipin (Pubchem, 2023)

Indikasi

Digunakan untuk manajemen pasien dengan angina stabil kronis (hanya produk pelepasan segera) dan untuk pengobatan hipertensi (pelepasan segera dan berkelanjutan). Pemberian secara parenteral hanya disarankan untuk pemakaian singkat dalam situasi di mana pengobatan melalui mulut tidak mungkin dilakukan. Penggunaan Off-label melibatkan pemanfaatan obat di luar indikasi resmi yang telah disetujui, seperti dalam kondisi gagal jantung, pengaturan tekanan darah selama serangan stroke iskemik akut dan perdarahan intrakranial spontan, penanganan hipertensi setelah operasi yang terkait dengan endarterektomi karotis, hipertensi perioperatif, pencegahan sakit kepala migrain, dan perdarahan subaraknoid yang terkait dengan vasospasme serebral. (Brilakis, 2021).

Kontraindikasi

Porfira akut, syok kardiogenik, stenosis aorta yang signifikan atau lanjut, serangan angina yang tidak stabil atau akut. Kemudian nicardipine memiliki kontraindikasi spesifik yaitu dengan penggunaan intravena hindari dalam 8 hari setelah infark miokard, hipertensi kompensasi dan penggunaan oral hindari selama 1 bulan setelah infark miokard (Brilakis, 2021).

Mekanisme kerja

Menghambat penetrasi ion kalsium dari luar ke dalam sel miokard dan sel otot polos pembuluh darah tanpa mengubah tingkat kalsium dalam serum, vasodilator arteri perifer bertindak secara langsung pada otot polos pembuluh darah. Hal ini mengakibatkan penurunan resistensi pembuluh darah perifer (afterload) dan tekanan darah. (Brilakis, 2021).

Farmadinamik

Nicardipine digunakan baik sebagai monoterapi maupun dalam kombinasi dengan penghambat enzim pengubah angiotensin untuk mengatasi kondisi hipertensi, angina pektoris stabil kronis, dan angina Prinzmetal. Karakteristik Nicardipine serupa dengan vasodilator perifer lainnya. Mekanisme kerja Nicardipine melibatkan pembatasan masuknya ion kalsium dari luar sel otot polos miokard dan pembuluh darah. Proses ini mungkin terjadi melalui deformasi saluran, penghambatan mekanisme pengaturan masuknya ion, dan/atau gangguan pelepasan kalsium dari retikulum sarkoplasma. Penurunan kadar kalsium intraseluler menghambat kontraksi sel otot polos miokard, menghasilkan pelebaran arteri koroner dan sistemik, meningkatkan aliran oksigen ke jaringan miokard, mengurangi resistensi perifer total, menurunkan tekanan darah sistemik, dan mengurangi beban setelah kerja jantung (afterload) (Brilakis, 2021).

Tabel di bawah ini mencantumkan nama-nama obat nicardipin yang ada dipasaran.

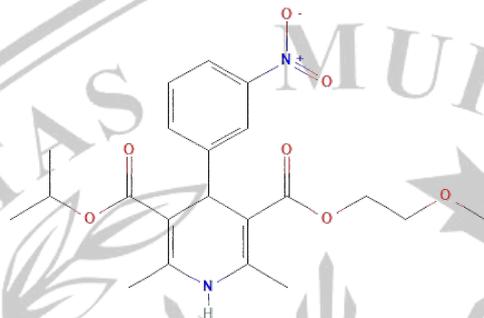
Tabel II. 5 Informasi tentang obat antihipertensi Nicardipin di pasaran Indonesia, termasuk nama obat, komposisi, dan indikasi (ISO Indonesia. 2019).

NAMA OBAT	KANDUNGAN	INDIKASI
Carsive	Nicardipine HCL 1 mg/ml	Hipertensi akut selama operasi

Tensilo	Nicardipine HCL	1	Hipertensi akut selama operasi
	mg/ml		

2.5.3.4. Nimodipine

Struktur



Gambar 2. 9 Struktur kimia Nimodipine (Pubchem, 2023)

Indikasi

Nimodipine adalah penghambat saluran kalsium 1,4-dihidropiridin generasi kedua. Obat ini pada awalnya diciptakan untuk penanganan hipertensi sistemik. FDA menyetujui penggunaan nimodipine untuk pertama kalinya pada tahun 1988. Namun, penggunaannya dibatasi terutama untuk menangani vasospasme setelah perdarahan subaraknoid (Joe et al., 2023)

Pencegahan dan pengobatan vasospasme otak setelah perdarahan subarachnoid, Nimodipine diindikasikan untuk meningkatkan hasil neurologis dengan mengurangi kejadian dan keparahan defisit iskemik tanpa memandang kondisi neurologis pasca-ictus. Dalam pengobatan cedera otak yang menyebar bersama dengan terapi oksigen hiperbarik Dalam membantu pemulihan setelah cedera saraf kranial. Profilaksis migrain. Vertigo perifer dan penyakit Meniere. Nimodipin mengurangi perkembangan delirium pasca operasi pada pasien usia lanjut dengan anestesi umum. Epilepsi yang resistan terhadap obat (Joe et al., 2023)

Mekanisme kerja

Selama depolarisasi sel otot polos pembuluh darah, terjadi masuknya ion kalsium. Fungsi utama nimodipin adalah untuk memblokir saluran kalsium tipe-L yang berpagar tegangan dalam konformasi tidak aktif, mencegah masuknya ion

kalsium dan mencegah vasokonstriksi. Nimodipine bekerja secara istimewa pada pembuluh darah otak karena bersifat lipofilik dan dapat melewati sawar darah otak. Mekanisme yang diusulkan juga mencakup pengurangan vasospasme angiografi, peningkatan aktivitas fibrinolitik dan peningkatan perlindungan saraf (Joe et al., 2023)

Kontraindikasi

Reaksi hipersensitivitas sebelumnya terhadap nimodipin merupakan kontraindikasi mutlak. Selain itu, gangguan hati dan hipotensi merupakan kontraindikasi yang relevan dengan pemberian nimodipin. Pemberian bersama dengan inhibitor CYP3A4 yang kuat juga merupakan kontraindikasi relatif. Obat ini tidak sepenuhnya aman pada kehamilan (Kelas C di bawah sistem FDA yang lama) dan hanya boleh digunakan pada pasien hamil jika rasio manfaat-risikonya kuat. Menyusui merupakan kontraindikasi selama penggunaan obat ini karena adanya potensi efek samping pada bayi. Penelitian belum sepenuhnya menunjukkan keamanan pada populasi pediatrik. Nimodipine tidak boleh diberikan secara parenteral. Reaksi merugikan yang serius dan mengancam jiwa, termasuk kematian, henti jantung, hipotensi, kolaps kardiovaskular, dan bradikardia, telah dilaporkan ketika obat ini diberikan secara parenteral (Joe et al., 2023).

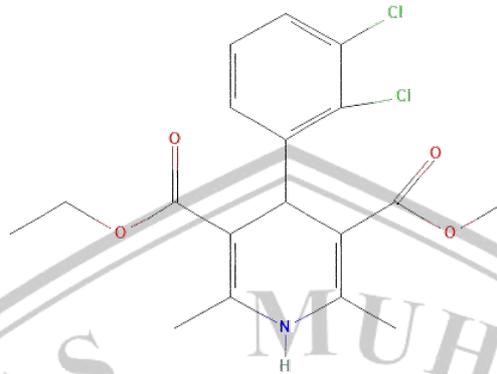
Tabel di bawah ini mencantumkan nama-nama obat nimodipin yang ada dipasaran.

Tabel II. 6 Informasi tentang obat antihipertensi Nimodipin di pasaran Indonesia, termasuk nama obat, komposisi, dan indikasi (ISO Indonesia. 2019).

NAMA OBAT	KANDUNGAN	INDIKASI
Ceremax	Nimodipine 0.2 mg/ml	Profilaksis & defisit neurologic iskemik
Nimotop	Nimodipine 30 mg/tab; 10 mg/50ml infus	Defisit neurologic iskemik
Nimox	Nimodipine 10 mg/ 50 ml	Defisiensi neurologis iskemik

2.5.3.5. Felodipine

Struktur



Gambar 2. 10 Struktur kimia Felodipin (Pubchem, 2023)

Indikasi

Felodipine termasuk dalam kelas dihidropiridin yang memblokir saluran kalsium. Felodipine disetujui oleh FDA dan diindikasikan untuk pengobatan hipertensi esensial. Menurunkan tekanan darah mengurangi risiko morbiditas dan mortalitas kardiovaskular. Manfaat terpenting dari efek antihipertensi felodipine adalah penurunan kejadian stroke. Pada pasien dengan hipertensi ringan hingga sedang, felodipine ER dalam monoterapi sama efektifnya dengan beta-blocker kardioselektif, diuretik tiazid, penghambat ACE, dan penghambat saluran kalsium lainnya. Pada pasien dengan hipertensi berat yang tidak dapat dikontrol dengan beta-blocker dan diuretik, Felodipine ER dapat menjadi terapi tambahan (Bansal et al., 2023).

Mekanisme kerja

Langkah pertama dalam kontraksi otot polos pembuluh darah adalah masuknya kalsium ke dalam sel otot polos melalui saluran kalsium yang bergantung pada tegangan tipe L. Ini diikuti oleh pengikatan kalsium sitosol ke calmodulin, yang mengarah pada aktivasi myosin light chain kinase (MLCK). MLCK yang diaktifkan memfosforilasi rantai ringan miosin, yang mengarah ke perlekatan kepala miosin ke aktin, yang pada akhirnya menyebabkan kontraksi otot polos dan vasokonstriksi. Kontraksi otot polos pembuluh darah menyebabkan peningkatan resistensi pembuluh darah perifer dan peningkatan tekanan darah (Bansal et al., 2023)

Seperti penghambat saluran kalsium dihidropiridin lainnya, felodipin memblokir saluran kalsium yang bergantung pada tegangan tipe-L dan mencegah kalsium memasuki sel otot polos. Pengurangan kalsium sitosol menurunkan resistensi pembuluh darah perifer, yang menyebabkan vasodilatasi dan penurunan tekanan darah. Felodipine secara selektif melebarkan arteri dan tidak berpengaruh pada vena. Studi in vitro menunjukkan bahwa felodipin memiliki selektivitas yang lebih besar untuk jaringan pembuluh darah daripada penghambat saluran kalsium dihidropiridin yang umum digunakan, seperti amlodipin dan nifedipin, dibandingkan dengan jaringan jantung. Tidak ada efek inotropik negatif yang diamati dalam uji klinis felodipine. Felodipine menyebabkan penurunan tekanan darah sistolik dan diastolik yang bergantung pada dosis. Selain itu, felodipine menyebabkan peningkatan refleks pada denyut jantung (refleks takikardia) (Bansal et al., 2023).

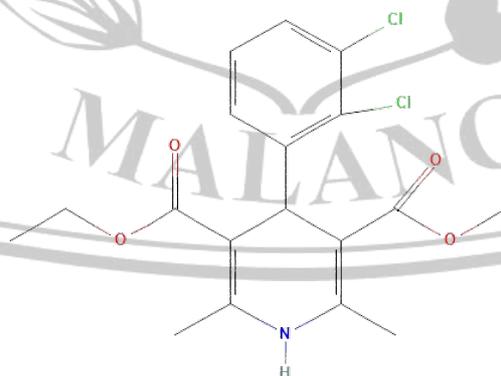
Tabel di bawah ini mencantumkan nama-nama obat Felodipin yang ada dipasaran.

Tabel II. 7 Informasi tentang obat antihipertensi Felodipin di pasaran Indonesia, termasuk nama obat, komposisi, dan indikasi (ISO Indonesia. 2019).

NAMA OBAT	KANDUNGAN	INDIKASI
Nirmadil	Felodipine 5 mg	Hipertensi, angina pectoris

2.5.3.6. Isradipine

Struktur



Gambar 2. 11 Struktur kimia Isradipine (Pubchem, 2023)

Indikasi

Diindikasikan sebagai pengobatan hipertensi esensial ringan sampai sedang. Dapat digunakan sendiri atau dikombinasikan dengan diuretik jenis tiazid (Cerner, 2023)

Mekanisme kerja

Isradipine tergolong dalam kelompok dihidropiridin (DHP) dari penghambat saluran kalsium (CCB), yang merupakan kelas CCB yang paling umum digunakan. Pada manusia, terdapat setidaknya lima jenis saluran kalsium berbeda, yaitu L-, N-, P/Q-, R-, dan T-type. Penghambat saluran kalsium (CCB) diarahkan pada saluran kalsium tipe-L, yang merupakan saluran utama di dalam sel otot yang mengontrol kontraksi. Seperti halnya dengan penghambat saluran kalsium dihidropiridin (CCB) lainnya, isradipine berinteraksi langsung dengan saluran kalsium yang sedang tidak aktif dan menstabilkan konformasi yang tidak aktif tersebut. Karena depolarisasi otot polos arteri membutuhkan waktu yang lebih lama dibandingkan dengan depolarisasi otot jantung, saluran yang tidak aktif lebih banyak terdapat pada sel otot polos. Adanya penyambungan alternatif pada subunit alfa-1 dari saluran tersebut memberikan isradipine selektivitas tambahan terhadap arteri. Pada konsentrasi terapeutik sub-toksik, isradipine memiliki dampak minimal pada miosit jantung dan sel konduksi (Cerner, 2023).

Tabel di bawah ini mencantumkan nama-nama obat Isradipin yang ada dipasaran.

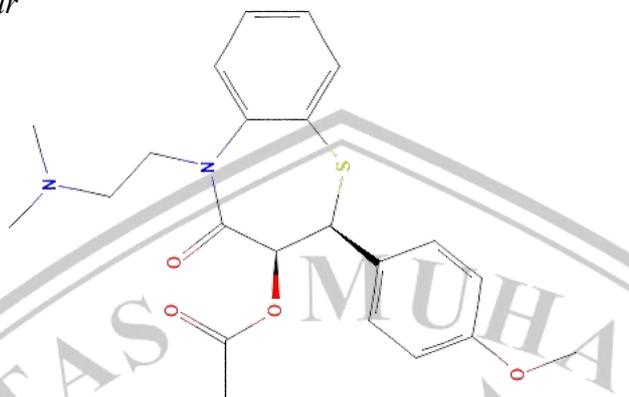
Tabel II. 8 Informasi tentang obat antihipertensi Isradipin di pasaran Indonesia, termasuk nama obat, komposisi, dan indikasi (ISO Indonesia. 2019).

NAMA OBAT	KANDUNGAN	INDIKASI
Isradipine	Isradipin 2.5 mg	Hipertensi, Angina pectoris

2.5.4 Golongan Nondihidropiridine

2.5.4.1 Diltiazem

Struktur



Gambar 2. 12 Struktur kimia Isradipine (Pubchem, 2023)

Indikasi

Diltiazem adalah penghambat saluran kalsium non-dihidropiridin yang diberikan secara oral dan parenteral. Obat ini digunakan dalam banyak situasi klinis sebagai agen antihipertensi, antiaritmia, dan antiangina. Indikasi yang disetujui FDA yaitu aritmia atrium, hipertensi arteri, takikardia supraventrikular paroksismal, angina pectoris stabil kronis, angina pectoris akibat kejang arteri coroner (Talreja et al., 2023).

Mekanisme kerja

Diltiazem menghambat masuknya ion kalsium ke dalam otot jantung selama depolarisasi. Mengurangi konsentrasi kalsium intraseluler meningkatkan relaksasi otot polos, yang menyebabkan vasodilatasi arteri dan penurunan tekanan darah. Diltiazem memberikan efek antihipertensi terutama dengan mengendurkan otot polos pembuluh darah dan mengurangi resistensi pembuluh darah perifer. Besarnya penurunan tekanan darah terkait dengan hipertensi; individu hipertensi mengalami efek antihipertensi, sedangkan pada individu normotensi hanya terjadi sedikit penurunan tekanan darah (Talreja et al., 2023)

Kontraindikasi

Sindrom sinus sakit kecuali jika alat pacu jantung berfungsi, hipotensi berat (SBP < 90 mmHg), infark miokard akut dan kongesti paru, pemberian beta-blocker intravena secara bersamaan, takikardia ventrikel kompleks yang ekstensif, fibrilasi atrium atau atrial fibrilasi yang berhubungan dengan jalur bypass aksesori

(misalnya sindrom Wolff-Parkinson-White), Blok AV derajat dua atau tiga kecuali jika alat pacu jantung berfungsi, syok kardiogenik (Talreja et al., 2023).

Efek samping

Efek samping yang umum terjadi pada terapi diltiazem termasuk edema perifer, bradikardia, pusing, sakit kepala, dan kelelahan. Efek samping yang parah termasuk gagal jantung kongestif, infark miokard, dan hepatotoksitas (Talreja et al., 2023)

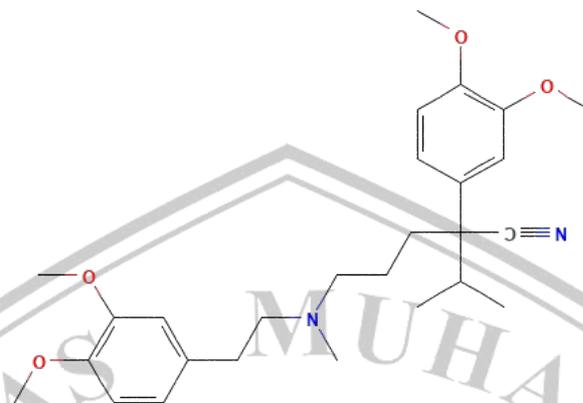
Tabel di bawah ini mencantumkan nama-nama obat Diltiazem yang ada dipasaran.

Tabel II. 9 Informasi tentang obat antihipertensi Diltiazem di pasaran Indonesia, termasuk nama obat, komposisi, dan indikasi (ISO Indonesia. 2019).

NAMA OBAT	KANDUNGAN	INDIKASI
Dilmen	Diltiazem HCL 60 mg	Hipertensi
Diltiazem	Diltiazem 30 mg	Angina pectoris
Farmabes	Dialtazem HCL 30 mg	Angina pectoris
Herbesser	Diltiazem HCL 30 mg; dialtazem 60 mg	Angina pectoris, hipertensi esensial
Hebesser SR	Diltiazem HCL 90 mg; dialtazem 180 mg	Hipertensi, angina pektoris
Hebesser CD	Diltiazem HCL	Hipertensi esensial, angina pectoris

2.5.4.1 Verapamil

Struktur



Gambar 2.13 Struktur kimia Verapamil (Pubchem, 2023)

Indikasi

Angina (stabil kronis, vasospastik [varian Prinzmetal], angina tidak stabil [crescendo, preinfark]). Terapi hipertensi sebagai tambahan. Profilaksis takikardia supraventrikular paroksismal dan dapat digunakan sebagai terapi takikardia supraventrikular (Fahie et al., 2023)

Mekanisme kerja

Menghambat masuknya ion kalsium ke dalam saluran kalsium tipe-L yang lambat dalam miokardium dan otot polos pembuluh darah selama depolarisasi. Penghambatan ini menyebabkan relaksasi otot polos pembuluh darah koroner dan vasodilatasi koroner, yang bermanfaat pada pasien hipertensi. Verapamil juga meningkatkan pengiriman oksigen miokard, yang membantu angina vasospastik. Verapamil berkorelasi dengan efek kronotropik negatif dan mengurangi aktivitas sistem saraf simpatis (Fahie et al., 2023).

Kontraindikasi

Jika pasien hipersensitif terhadap verapamil atau salah satu bahan dalam verapamil (segera atau tertunda). Disfungsi ventrikel kiri yang parah. Hipotensi berat. Sindrom sinus sakit dan blokade atrioventrikular stadium dua atau tiga. Regurgitasi/fibrilasi atrium dengan pintasan aksesori (Sindrom Lown-Ganong-Levine, Sindrom Wolff-Parkinson-White (Fahie et al., 2023).

Efek samping obat

Efek samping yang dapat terjadi bila menggunakan terapi obat verapamil yaitu Hiperplasia gingiva, konstipasi, sembelit, edema perifer, hipotensi, kelelahan, dyspepsia tetapi efek samping ini jarang terjadi pada pasien (Fahie et al., 2023).

Tabel di bawah ini mencantumkan nama-nama obat Verapamil yang ada dipasaran.

Tabel II. 10 Informasi tentang obat antihipertensi Verapamil di pasaran Indonesia, termasuk nama obat, komposisi, dan indikasi (ISO Indonesia. 2019).

NAMA OBAT	KANDUNGAN	INDIKASI
Isoptin / Isoptin SR	Verapamil HCL 80 mg tiap tablet; Verapamil HCL 240 mg/kapsul	Angina pectoris, takikardia dan hipertensi
Tarka	Verapamil HCL 180 mg & Trandolapril 2 mg	Hipertensi

2.6 Penelitian penunjang

Studi yang dilakukan oleh Kuznetsova, sebanyak 118 pasien yang berusia 60-an dengan riwayat penyakit ginjal kronis stadium II-III dan insufisiensi jantung kronis diberikan terapi dengan obat antihipertensi golongan CCB yaitu kombinasi antara Perindopril Arginine dengan Amlodipine Besilate dengan dosis (2 x 10 mg) PO yang dilakukan evaluasi selama dua bulan dan mendapatkan hasil akhir yaitu memberikan efek terapeutik yang sangat baik dan tinggi ditandaidari dengan kadar cystatin C menurun dan nilai GFR meningkat (Kuznetsova et al., 2015).

Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Ryu Kobayashi di RS kota Yokohama melakukan uji kombinasi obat amlodipine pada 20 pasien yang berusia 19 tahun didiagnosa penyakit ginjal kronis dengan komplikasi hipertensi mengontrol tekanan darah mandiri yang dilakukan di rumah pasien. Selama masa terapi pasien diberikan obat pil amlodipine dengan dosis (1 x 10 mg) PO, setelah 12 minggu masa terapi dilakukan hasil laboratorium dengan hasil menunjukan nilai peningkatan parameter fungsi pembuluh darah dan mengurangi angka albuminuria hingga tekanan darah pasien (Kobayashi et al., 2016)