

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 ESRD

2.1.1 Epidemiologi ESRD

End Stage Renal Disease atau ESRD merupakan salah satu penyakit yang mempunyai prevalensi tinggi di Indonesia. Setiap tahun jumlah pasien ESRD meningkat secara signifikan sehingga menjadi satu masalah kesehatan nasional dan menghabiskan anggaran kesehatan nasional yang banyak. Pada tahun 2002 jumlah pasien baru ESRD dengan terapi pengganti ginjal sebanyak 2146 dengan laju kejadian 14,5 tiap satu juta populasi. Sedangkan pada tahun 2006 jumlah pasien baru ESRD meningkat menjadi 4656 dengan laju kejadian menjadi 30,7. Dari sini dapat direfleksikan ke jumlah pasien ESRD yang sebenarnya yaitu sebanyak 80.000 orang di seluruh Indonesia pada tahun 2006 (Prodjosudjadi dan Suhardjono, 2009).

Jumlah pasien ESRD juga meningkat setiap tahunnya diseluruh dunia. Ada 2,786,000 pasien yang menjalani terapi ESRD dari tujuh milyar populasi di seluruh dunia dengan laju pertumbuhan sekitar 6-7% pada tahun 2011. Sekitar 2,164,000 pasien menjalani dialisis, 1,929,000

diantaranya merupakan pasien hemodialisis dan 235,000 adalah pasien dengan peritoneal dialisis. Sekitar 622,000 pasien lainnya menjalani transplantasi ginjal (Fresenius Medical Care, 2012).

Tabel 2.1.1 Jumlah Pasien ESRD Di Seluruh Dunia dan Yang Menjalani Terapi Pengganti Ginjal Pada Akhir Tahun 2011

	Jumlah	kecepatan pertumbuhan per tahun
ESRD	2.786.000	6-7%
Hemodialisis	1.929.000	6-7%
Peritoneal dialisi	235.000	7-8%
Transplantasi ginjal	622.000	4-5%
Populasi dunia	7.0 milyar	1.1%

(Fresenius Medical Care, 2012,hal 2)

2.1.2 Definisi ESRD

End Stage Renal Disease atau ESRD merupakan gangguan ginjal yang progresif atau irreversibel dimana tubuh gagal untuk mempertahankan metabolisme dan keseimbangan cairan dan elektrolit sehingga menyebabkan sindrom *uremia* atau *azotemia* (retensi urin dan sampah nitrogen lain dalam darah) (Brunner & Suddart, 2001).

ESRD merupakan perkembangan dari penyakit *Chronic Renal Disease* (CKD) stage 5. Hampir 90% pasien CKD stage awal (1 dan 2) akan berkembang menjadi ESRD. Pada pasien ESRD ini, terjadi penurunan *glomerular filtration rate* (GFR) sampai <15 ml/menit sehingga diperlukan terapi

pengganti ginjal seperti dialisis atau transplantasi ginjal untuk menjaga hemodinamik tubuh (Dipiro *et al.*, 2008).

Pada awalnya pasien CKD atau biasa disebut dengan gagal ginjal kronik akan mengalami kerusakan ginjal sehingga terjadi penurunan fungsi ginjal yang ditandai dengan penurunan GFR <60 ml/menit/1,73m² selama lebih dari 3 bulan. Kerusakan ginjal ini diindikasikan dengan ketidaknormalan atau tanda-tanda *injury* termasuk ketidaknormalan hasil tes darah atau urin. Adanya protein dalam urin (didefinisikan sebagai proteinuria, albuminuria, atau microalbuminuria berdasarkan tipe protein dan jumlah) merupakan awal dan *sensitive marker* dari adanya kerusakan ginjal. Penurunan fungsi ginjal yang terjadi secara terus-menerus dan adanya faktor resiko yang dapat meningkatkan terjadinya kerusakan ginjal dan juga komplikasi, menyebabkan berkembangnya CKD awal menjadi ESRD dalam kurun waktu beberapa tahun (Dipiro *et al.*, 2008).

Tabel 2.1.2 Klasifikasi Gagal Ginjal Kronik Berdasarkan Penurunan

STAGE	DESKRIPSI	GFR (mL/min/1.73 m ²)
1	Kerusakan ginjal dengan normal atau naiknya GFR	≥ 90
2	Kerusakan ginjal dengan sedikit penurunan GFR	60-80
3	Penurunan GFR sedang	30-59
4	Penurunan GFR parah	15-29
5	ESRD	≤ 15 atau dialisis

(K/DOQI, 2002, hal 4)

2.1.3 Penyebab ESRD

Baru-baru ini ada beberapa inisiasi faktor sebagai penyebab utama yang bertanggung jawab terhadap proporsi terjadinya ESRD yaitu diabetes melitus (DM) sebesar 34%, hipertensi 21%, glomerulonefritis 17%, infeksi nefritis tubulointerstisial dan penyakit ginjal polikistik (PKD) masing-masing 3,4% dari total kasus ESRD dan 21% penyebab ESRD sisanya, relatif tidak sering terjadi yaitu uropati obstruktif, lupus eritematosus sistemik (SLE), analgesik nefropati, dll (USRDS, 2009).

Empat faktor resiko utama dalam perkembangan ESRD adalah usia, ras, jenis kelamin, dan riwayat keluarga. Insiden gagal ginjal diabetikum sangat meningkat sejalan dengan bertambahnya usia. ESRD yang disebabkan oleh nefropati hipertensif 6,2 kali lebih sering terjadi pada orang Afrika-Amerika dari pada orang Kaukasia. Secara keseluruhan insiden ESRD lebih besar pada laki-laki (56,3%) daripada perempuan (43,7%), walaupun penyakit sistemik tertentu yang menyebabkan ESRD (seperti diabetes melitus tipe 2 dan SLE) lebih sering terjadi pada perempuan. Pada akhirnya riwayat keluarga adalah faktor risiko dalam perkembangan diabetes dan hipertensi (Sylvia and Wilson, 2002).

Selain adanya inisiasi faktor dan faktor resiko, juga ada faktor progresi yang semakin meningkatkan kecepatan penurunan fungsi ginjal terhadap individu dengan kerusakan ginjal. Faktor progresi yang berperan dalam berkembangnya kondisi CKD adalah proteinuria, peningkatan tekanan darah, dan merokok (Sylvia and Wilson, 2002).

2.1.3.1 Diabetes Militus

Individu dengan diabetes militus tipe 1 mempunyai 40% resiko terhadap perkembangan CKD di semua stage. Sedangkan individu dengan diabetes tipe 2 mempunyai prevalensi resiko 50%. Mayoritas CKD yang disebabkan oleh diabetes adalah karena diabetes militus tipe 2. Meskipun tidak semua individu dengan diabetik nefropati akan berkembang menjadi CKD stage 5 (ESRD), tetapi resiko diabetes tetap perlu dipertimbangkan (Dipiro *et al.*, 2008). Diabetik nefropati adalah suatu istilah yang mencakup semua lesi yang terjadi di ginjal pada diabetes militus. Riwayat perjalanan diabetes nefropati dari awitan hingga ESRD dapat dibagi menjadi lima fase atau stadium. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa beberapa komplikasi diabetes jangka panjang, seperti diabetes retinopati, neuropati, dan nefropati dapat dicegah atau diperlambat dengan mengendalikan kadar glukosa darah dan hipertensi secara ketat disertai dengan pembatasan protein dalam makanan (Sylvia and Wilson, 2002).

2.1.3.2 Hipertensi

Hipertensi juga meningkatkan resiko ESRD meskipun peranan yang sebenarnya sebagai penyebab atau sebagai konsekuensi masih sering diperdebatkan sama seperti ginjal yang mempunyai peranan terhadap perkembangan dan modulasi dari tingginya tekanan darah. Hipertensi biasanya berkembang sejalan dengan perkembangan dari penyakit ginjal. Hal tersebut ditunjukkan dengan munculnya hipertensi sebesar 40% pada pasien dengan GFR 90ml/menit/1,73m², 55% pada individu dengan GFR 60ml/menit/1,73m², dan 75% pada individu dengan penurunan GFR <30ml/menit/1,73m². Pada

survey NHANES III juga menunjukkan adanya peningkatan serum kreatinin yang lebih tinggi pada pasien dengan hipertensi dibandingkan dengan pasien tanpa hipertensi (Dipiro *et al.*, 2008).

2.1.3.3 Glomerulonefritis

Penyakit glomerular juga mempunyai peranan sebagai faktor inisiasi dari ESRD. Epidemiologi dan patofisiologi dari penyakit glomerular sangat bervariasi dan semuanya tidak dapat dimasukkan dalam satu kategori penyakit. Beberapa kondisi seperti penyakit *Goodpasture's* atau *Wegner's granulomatosis*, kemungkinan akan berkembang dengan cepat ke CKD stage 5 (ESRD). Selain itu kondisi-kondisi lain seperti IgA nephropathy, membranous nephropathy, focal segment glomerulosclerosis, lupus nephritis, dan lainnya juga mempunyai peranan dalam perkembangan CKD (Dipiro *et al.*, 2008).

Glomerulonefritis merupakan penyakit peradangan ginjal bilateral. Peradangan dimulai dalam glomerulus dan bermanifestasi sebagai proteinuria dan/atau hematuria. Meskipun lesi terutama ditemukan di glomerulus, tetapi seluruh nefron akan mengalami kerusakan sehingga terjadi CKD (Dipiro *et al.*, 2008).

2.1.4 Patofisiologi ESRD

Urutan peristiwa dalam patofisiologi gagal ginjal yang progresif dapat diuraikan menurut hipotesis nefron yang utuh. Meskipun penyakit ginjal kronik terus berlanjut, namun jumlah zat terlarut yang harus diekskresikan oleh ginjal untuk mempertahankan homeostasis tidaklah berubah, kendati jumlah nefron

yang bertugas melakukan fungsi tersebut sudah sangat menurun secara progresif. Dua adaptasi penting dilakukan oleh ginjal sebagai respon terhadap ancaman ketidakseimbangan cairan dan elektrolit. Sisa nefron yang ada mengalami hipertrofi dalam usahanya untuk melaksanakan seluruh beban ginjal. Terjadi peningkatan kecepatan filtrasi, beban zat terlarut, dan reabsorpsi tubulus dalam setiap nefron meskipun GFR untuk seluruh massa nefron sudah turun di bawah nilai normal. Mekanisme adaptasi ini cukup berhasil dalam mempertahankan keseimbangan cairan dan elektrolit tubuh hingga tingkat fungsi ginjal yang sangat rendah. Namun akhirnya, apabila massa nefron yang rusak lebih dari 75%, maka kecepatan filtrasi dan beban zat terlarut untuk setiap nefron sangatlah tinggi sehingga keseimbangan glomerulus-tubulus (keseimbangan antara peningkatan filtrasi dan peningkatan reabsorpsi oleh tubulus) tidak dapat lagi dipertahankan. Fleksibilitas baik pada proses ekskresi maupun proses konversi zat terlarut dan air menjadi berkurang. Sedikit perubahan pada makanan akan bisa mengubah pada keseimbangan yang rawan tersebut. Hilangnya kemampuan memekatkan atau mengencerkan urin menyebabkan berat jenis urin tetap pada nilai 1,010 atau 285 mOsm (yaitu sama dengan konsentrasi plasma) dan merupakan penyebab gejala poliuria dan nokturia (Price and Wilson, 2006).

Penjelasan terbaru yang paling populer untuk gagal ginjal progresif tanpa penyakit ginjal primer yang aktif adalah hipotesis hiperfiltrasi (Price and Wilson, 2005). Menurut teori tersebut nefron yang utuh akhirnya akan cedera karena kenaikan aliran plasma dan GFR serta kenaikan tekanan hidrostatis intrakapiler glomerulus, ataupun karena paparan inisiasi faktor resiko. Nefron yang cedera akan membuat massa nefron berkurang . Hipertrofi nefron terjadi

sebagai kompensasi hilangnya fungsi ginjal dan massa nefron. Pada awalnya, kompensasi ini hanya bersifat sebagai bentuk penyesuaian diri. Seiring berjalannya waktu hipertrofi ini dapat menyebabkan berkembangnya intraglomerular hypertension, yang dimediasi oleh angiotensin II. Angiotensin II merupakan vasokonstriktor kuat pada kedua arteri afferen dan efferen, tetapi efek utamanya lebih ke arteri efferen, menyebabkan peningkatan tekanan dalam kapiler glomerular dan sebagai konsekuensi peningkatan fraksi filtrasi. Perkembangan hipertensi intraglomerular biasanya berhubungan dengan perkembangan hipertensi arteri sistemik (Dipiro *et al.*, 2008).

Kompensasi fungsional ini berkaitan dengan perubahan struktural yang bermakna. Volume rumbai glomerulus meningkat tanpa diiringi peningkatan jumlah sel epitel visera, dan mengakibatkan penurunan densitas dalam rumbai glomerulus yang membesar. Diyakini bahwa kombinasi hipertensi glomerular dan hipertrofi merupakan perubahan signifikan yang menyebabkan cedera sekunder dari rumbai glomerulus dan merusak nefron dengan progresif. Penurunan densitas epitel visera menyebabkan penyatuan pedikulus dan hilangnya sawar selektif terukur sehingga meningkatkan protein yang hilang dalam urin. Peningkatan permeabilitas dan hipertensi intraglomerular juga membantu akumulasi dari protein besar (misalnya, fibrin, imunoglobulin M, komplemen) dalam ruang subendotelial. Akumulasi subendotelial ini menumpuk bersama proliferasi matriks mesangial yang pada akhirnya menyebabkan penyempitan lumen kapiler akibat tekanan. Cedera sekunder lainnya adalah pembentukan mikroaneurisma akibat disfungsi sel endotel. Akibat keseluruhan adalah kolapsnya kapiler glomerulus dan glomerulosklerosis, yang ditunjukkan dengan proteinuria dan gagal ginjal progresif. Selain itu, rangkaian ini

menimbulkan timbal balik positif dari lengkung henle dengan percepatan proses yang destruktif, sehingga semakin sedikit sisa nefron yang utuh (Price and Wilson, 2006).

2.1.5 Tanda dan Gejala ESRD

Menurut Price and Wilson (2005), pada pasien ESRD dengan penurunan GFR hingga tinggal 5%-10% maka pasien akan mengalami apa yang dinamakan sindrom uremik. Sindrom uremik adalah suatu kompleks gejala yang terjadi akibat atau berkaitan dengan retensi metabolit nitrogen karena gagal ginjal. Pada uremia lanjut, sebagian fungsi dari semua sistem organ tubuh dapat menjadi abnormal.

Dua kelompok gejala klinis dapat terjadi pada sindrom uremik. Pertama, gejala-gejala yang paling nyata adalah gangguan fungsi pengaturan dan ekskresi; kelainan volume cairan dan elektrolit, ketidakseimbangan asam-basa, retensi metabolit nitrogen dan metabolit lainnya, serta anemia yang disebabkan defisiensi sekresi ginjal. Kelompok dua gambaran klinis adalah gabungan kelainan kardiovaskular, neuromuskular, saluran cerna, dan kelainan lainnya (Price and Wilson, 2005).

2.1.6 Komplikas ESRD

Komplikasi penyakit gagal ginjal kronik menurut Smletzer dan Bare (2001) yaitu :

- 1.Hiperkalemia akibat penurunan ekskresi, asidosis metabolic, katabolisme dan masukan diet berlebihan.

2. Perikarditis, efusi pericardial dan tamponade jantung akibat retensi produk sampah uremik dan dialisis yang tidak adekuat.
3. Hipertensi akibat retensi cairan dan natrium serta malfungsi sistem rennin-angiotensin-aldosteron
4. Anemia akibat penurunan eritropoetin, penurunan rentang usia sel darah merah, perdarahan gastrointestinal akibat iritasi oleh toksin dan kehilangan darah selama hemodialisis.
5. Penyakit tulang serta kalsifikasi metastatic akibat retensi fosfat, kadar kalsium serum yang rendah, metabolisme vitamin D abnormal dan peningkatan kadar aluminium.

2.1.7 Penatalaksanaan Terapi

Pada pasien ESRD penatalaksanaan terapi utamanya adalah dialisis atau transplantasi ginjal, karena pada pasien ESRD ginjal sudah tidak mampu lagi untuk menjaga hemodinamik tubuh. Dialisis merupakan salah satu terapi pengganti ginjal yang banyak digunakan pada pasien ESRD. Dialisis dibagi menjadi dua yaitu hemodialisis dan peritoneal dialisis (Dipiro *et al.*, 2008).

Hemodialisis adalah suatu teknik untuk memindahkan atau membersihkan solut dengan berat molekul kecil dari darah secara difusi melalui membran semipermeabel. Hemodialisis membutuhkan akses sirkulasi, yang paling baik adalah pembuatan *fistula A-V* pada vasa radial atau brachial dari lengan yang tidak dominan. Sedangkan pada peritoneal dialisis, membran peritoneal berfungsi sebagai membran semi-permeabel untuk melakukan pertukaran dengan solute antara darah dan cairan dialisat. Untuk memasukkan

cairan dialisat kedalam rongga peritoneum perlu dipasang kateter peritoneal dari Tenckhoff (Rigden, 2003). Ada 2 cara pelaksanaan dialisis peritoneal, yaitu:

- a. *Automated Peritoneal Dialysis* (APD), dimana dialisis dilakukan malam hari dengan mesin dialisis peritoneal, sehingga pada siang hari pasien bebas dari dialisis.
- b. *Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis* (CAPD), dialisis berlangsung 24 jam sehari dengan rata-rata pertukaran cairan dialisat setiap 6 jam sekali

Tabel 2.1.7 Kelebihan dan Kekurangan Terapi Peritoneal Dialisia dan Hemodialisis

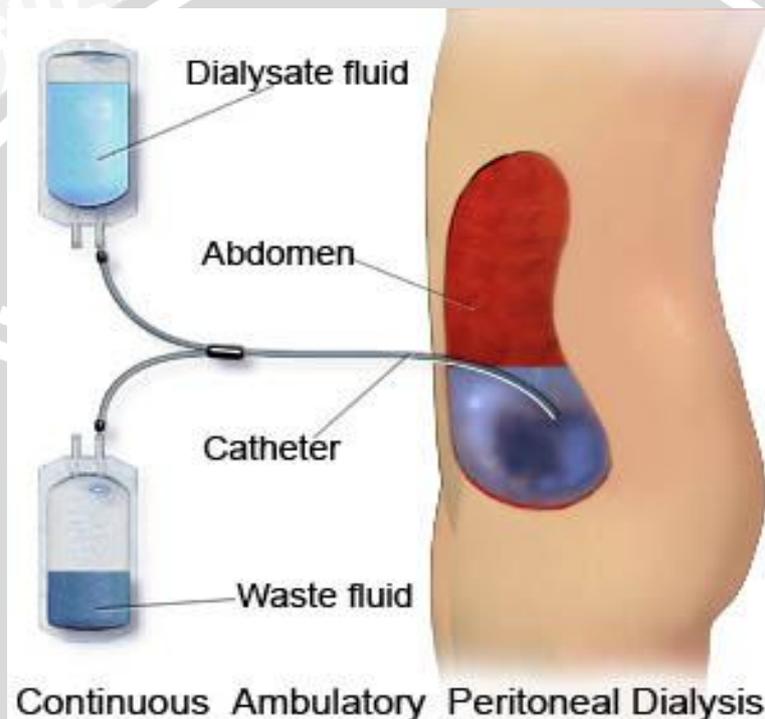
Modality	Advantages	Disadvantages
Hemodialysis	Very efficient No protein loss to Dialysate Frequent medical Follow-up	Risk for patients with cardiac disease High incidence of hypotension Prone to hypoglycemia
CAPD	Good cardiovascular Tolerance Good control of Serum potassium Good glucose Control	Peritonitis Protein loss to dialysate Increase intra abdominal pressure effects Schedule not convenient for helper

(Dikow, 2005)

Prinsip dari dialisis CAPD ialah difusi dan osmosis pergerakan molekul yang terlarut dari konsentrasi tinggi ke rendah (difusi), contohnya urea, kreatinin, vitamin B12 dan fosfat. Proses difusi akan cepat apabila tekanan



antara darah dan cairan peritoneal terdapat gradien yang besar/beda tekanan. Disamping itu terjadi ultrafiltrasi, pergerakan dari molekul air melewati membran peritoneal, tingginya kadar dextrose akan mengganggu tekanan osmotik. Terjadi absorpsi limfatik dan juga ultrafiltrasi (Syeb, 2006)



Gambar 2.1.7 CAPD (Dikow, 2005)

Selain terapi pengganti ginjal, menurut National Kidney Foundation (K/DOQI), pada pasien CKD stage 4 atau stage 5 (ESRD), salah satu langkah penting dalam manajemen terapi pasien ESRD adalah evaluasi dini terhadap munculnya komplikasi sekunder. Komplikasi sekunder tersebut antara lain: abnormalitas cairan dan elektrolit, anemia, kardiovaskular disease pada pasien dialisis, hipertensi, dislipidemia, bone disease and nutrisi (Dipiro *et al.*, 2008).

Cardiovascular disease menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada pasien di setiap stage CKD (Castledine *et al.*, 2009). Sekitar

30-40% pasien ESRD sudah mempunyai komplikasi cardiovascular sebelum mencapai stage ESRD. Sebagai hasilnya banyak pasien yang meninggal karena penyakit kardiovaskular sebelum mencapai stage ESRD (Faucis *et al.*, 2008).

2.2 Hipertensi

Hipertensi menjadi salah satu komplikasi kardiovaskular pada ESRD yang paling banyak terjadi. Sekitar 50-60% pasien dialisis mengalami hipertensi dengan tekanan darah predialisis $>150/90$ mm Hg, dan hanya sebagian kecil pasien yang tidak memerlukan terapi antihipertensi. Hipertensi diinduksi oleh peningkatan volume dan peningkatan tahanan vascular sehingga meningkatkan kerja jantung dan berkontribusi terhadap hipertrofi ventrikel kiri. Patofisiologi hipertensi pada ESRD sangat multifaktor, tetapi pada beberapa pasien dialisis dengan hipertensi, retensi cairan adalah penyebab utamanya. Peningkatan aktivitas simpatis, penurunan aktivitas vasodilator seperti nitrit oxide, tingginya level endotelin-1, penggunaan jangka panjang ESA seperti epoetin alfa, hiperparatiroid, dan perubahan struktur arteri juga menjadi faktor yang berkontribusi terhadap hipertensi pada pasien ESRD. Selain itu tidak adekuatnya ultrafiltrasi pada peritoneum juga menjadi penyebab hipertensi pada pasien dengan Peritoneal dialisi. (Dipiro *et al.*, 2008).

Target kontrol tekanan darah pada pasien ESRD tidak didefinisikan secara jelas. Menurut *K/DOQI guideline* menyarankan pada predialisis tekanan darahnya harus $<140/90$ mm Hg dan untuk postdialisisnya adalah $<130/80$ mm Hg (Dipiro *et al.*, 2008). Pada pasien dengan komorbid lain seperti proteinuria, target penurunan tekanan darahnya yaitu $125/75$ mmHg sedangkan untuk

pasien dengan komorbid diabetes target penurunan tekanan darah predialisis adalah 130/80 mmHg (Aryanti, 2009).

Meskipun pada pasien dengan CAPD secara teorikal mempunyai keuntungan hemodinamik yang lebih baik dibandingkan dengan pasien hemodialisis, ternyata hanya 26,7% pasien CAPD yang mempunyai tekanan darah <130/80mm Hg (Webb *et al.*, 2009). Untuk itu, karena target kontrol tekanan darah sangat sulit dicapai maka diperlukan adanya tambahan terapi antihipertensi untuk membantu mengontrol tekanan darah pasien ESRD disamping perubahan gaya hidup dan diet natrium (National Kidney Foundation, 2007).

2.3 Menejemen Terapi

2.3.1 Menejemen terapi non farmakologi

Menejemen terapi antihipertensi yang utama pada pasien ESRD adalah menjaga asupan natrium 2-3g/ hari. Intake cairan pun perlu dijaga pada pasien dengan volume overload. Diet garam menjadi terapi non farmakologi paling sukses dan memberikan banyak perubahan gaya hidup pada pasien CKD. Perubahan gaya hidup yang lain seperti olah raga, penurunan berat badan, berhenti merokok juga sangat direkomendasikan, tetapi sangat sulit untuk diimplementasikan (Dipiro *et al.*, 2008)

2.3.2 Menejemen Terapi Farmakologi

Kebanyakan pasien ESRD dengan hipertensi memerlukan tiga atau lebih terapi antihipertensi untuk mengontrol tekanan darah (Aryanti, 2009). Tekanan darah dapat diturunkan dengan pemberian semua klas antihipertensi,

meskipun yang lebih utama adalah agen yang menghambat sistem renin-angiotensin dan pemilihannya berdasarkan komorbid yang menyertai, farmakokinetik, dan efek hemodinamik dari agen antihipertensi tersebut (Agarwal *et al.*, 2006).

Diuretik terapi sangat bermanfaat untuk manajemen terapi pada pasien CKD stage awal. Namun diuretik thiazide tidak efektif pada pasien dengan $GFR < 30 \text{ mL/min}$. Diuretik kuat dapat digunakan pada semua stage CKD. Diuretik kuat menunjukkan keefektifan yang lebih baik pada pasien dengan penurunan GFR, maka dari itu lebih direkomendasikan untuk pasien ESRD/proteinuria (Mansia *et al.*, 2007). Diuretik hanya diberikan sebagai terapi pada pasien ESRD yang mengalami edema, yang memerlukan penurunan volume cairan untuk menurunkan tekanan darah (Dipiro *et al.*, 2008).

Pasien dengan komorbid DM, *first-line therapy* antihipertensi antara lain *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor* (ACEi) atau *Angiotensin 1 Receptor Blockers* (ARBs). Selain itu ACEi dan ARBs juga menjadi *first-line therapy* untuk pasien dengan komorbid proteinuria. Dapat juga digunakan kombinasi ACEi atau ARBs dengan diuretik atau CCBs (Calcium Channel Blockers) atau kombinasi ketiganya (Locatelli, 2002).

ACEi dan ARB bekerja dengan menghambat angiotensin-induced vasokonstriksi pada aferen arteri pada mikrosirkulasi glomerular. Hambatan ini akan menyebabkan penurunan tekanan intraglomerular dan proteinuria, maka dari itu ACEi dan ARBs menjadi *first-line* untuk pasien dengan progresif CKD dan proteinuria. ACEi hanya menghambat angiotensinogen yang dihasilkan

melalui RAAS (Renin Angiotensin Aldosterone System). Sedangkan ARBs menghambat angiotensinogen II dari semua jalan yaitu RAAS dan *chymase*.

ACEi mempunyai banyak keuntungan termasuk penurunan LVH, penurunan aktivitas simpatik, peningkatan fungsi endotel, dan menurunkan oksidatif stres (Dipiro *et al.*, 2008). Sedangkan ARB yang menghambat langsung pada angiotensinogen II tipe 1 (AT1) dan tidak memblokir reseptor angiotensinogen tipe 2 (AT2) mempunyai kelebihan dari efek menguntungkan yang yang ditimbulkan oleh stimulasi AT2 seperti vasodilatasi, perbaikan jaringan, dan penghambatan pertumbuhan sel.

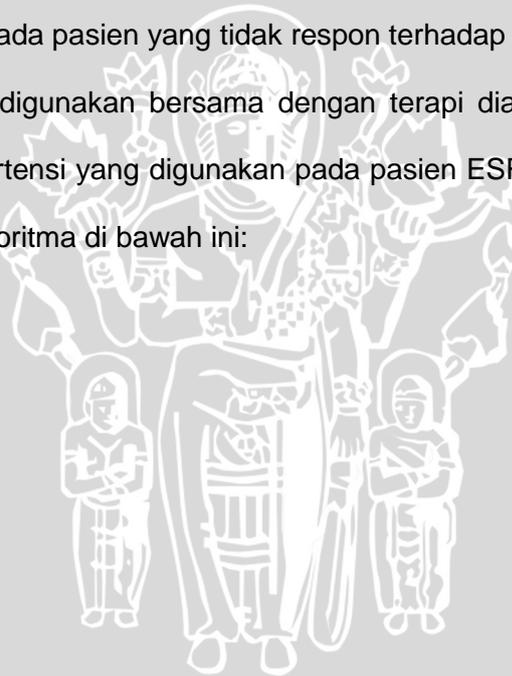
Beberapa kontrol studi menunjukkan bahwa kedua agen antihipertensi tersebut efektif menurunkan progresifitas gagal ginjal pada pasien gagal ginjal diabetik ataupun nondiabetik (Faucis *et al.*, 2008). Menurut CARI guidelines (2005), penggunaan ACEi dan ARBs secara kombinasi lebih efektif dalam menurunkan progresifitas kerusakan ginjal dibandingkan dengan penggunaan secara *single agent*.

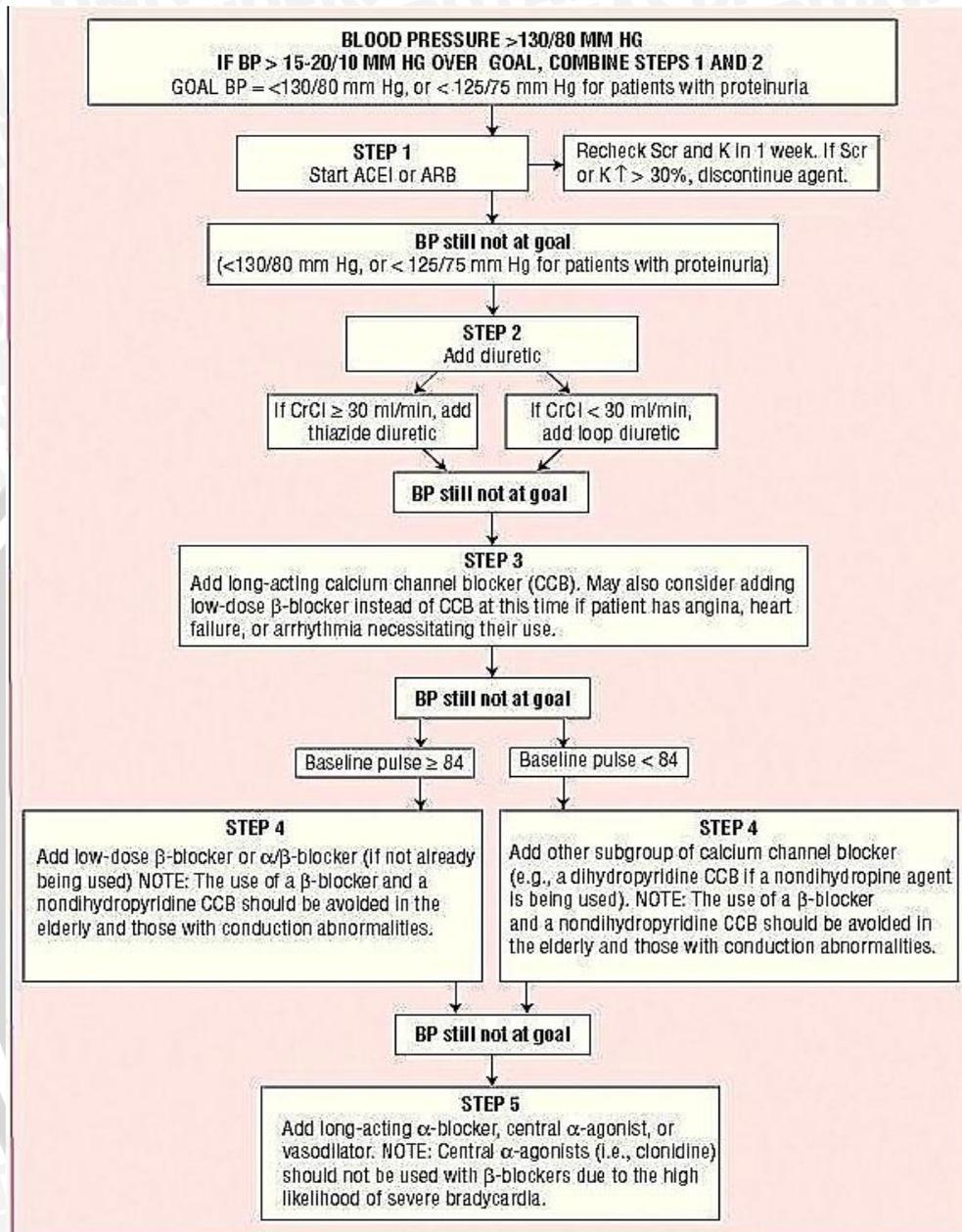
ACEi harus dimulai dengan dosis rendah terutama pada pasien dengan depleksi natrium dan volume, eksaserbasi gagal jantung, lansia, dan yang juga mendapatkan vasodilator dan diuretik karena hipotensi akut dapat terjadi. Penting untuk memulai dengan 1/2 dosis normal untuk pasien-pasien tersebut dan dosis dinaikkan pelan-pelan. Selain itu, efek samping seperti hiperkalemi dan batuk kering juga perlu diperhatikan (Palmer *et al.*, 2004).

Calcium channel blocker (CCB) yang selektif menurunkan tekanan vaskular sistemik dan β -blocker juga menunjukkan keefektifannya sebagai

terapi hipertensi pada pasien ESRD. CCB banyak diresepkan pada pasien hemodialisa. CCB menunjukkan keefektifan yang lebih pada pasien hemodialisis dengan peningkatan volume (Agarwal *et al.*, 2006). Agen CCB seperti diltiazem dan verapamil menunjukkan keefektifannya sebagai anti-proteinuria dan renoprotektor dibandingkan dengan dihidropiridine (Locatelli *et al.*, 2004).

Pada pasien ESRD, agen antihipertensi yang bekerja pada saraf simpatik seperti prazosin, terazosin, doxazosin, clonidine, dan guanfacine mungkin diperlukan pada pasien yang tidak respon terhadap terapi ACEi, CCB, atau β -blocker yang digunakan bersama dengan terapi dialisis (Dipiro *et al.*, 2008). Terapi antihipertensi yang digunakan pada pasien ESRD menurut JNC 7 dapat dilihat pada algoritma di bawah ini:





Gambar 2.3.2 Algoritma Terapi Hipertensi (Dipiro et al., 2008, hal 752)

2.4 Formularium ASKES

2.4.1 Definisi

Saat ini jasa pelayanan kesehatan makin lama makin mahal. Tingginya biaya kesehatan yang harus dikeluarkan oleh perseorangan, menyebabkan tidak semua anggota masyarakat mampu untuk memperoleh pelayanan kesehatan yang layak. Mengacu kepada hal tersebut, maka pemerintah

sebagai pemegang mandat dalam institusi negara, berkewajiban memberikan akses seluas-luasnya kepada masyarakat untuk memperoleh pelayanan kesehatan antara lain untuk pembiayaan kesehatan yang proporsional. Namun kita semua memahami bahwa kemampuan pemerintah untuk mensubsidi pelayanan kesehatan sangat rendah. Tanpa sistem yang menjamin pembiayaan kesehatan, maka akan semakin banyak masyarakat yang tidak mampu yang tidak memperoleh pelayanan kesehatan sebagaimana yang mereka butuhkan (ASKES, 2007).

Salah satu upaya seperti penyertaan aparat pemerintah serta pensiunan dalam skema asuransi yang dikelola PT Askes (Persero) merupakan bentuk implementasi pemenuhan hak masyarakat terhadap kesehatan. PT Askes (Persero) sebagai badan penyelenggara program jaminan pemeliharaan kesehatan bagi Pegawai Negeri Sipil (PNS), pensiunan PNS, dan anggota veteranserta pegawai tidak tetap seperti dokter, bidan, dll. Sejak tahun 1949 hingga saat ini telah banyak dilakukan upaya-upaya peningkatan program ASKES baik dari sisi pendanaan maupun pelayanan. Hal ini merupakan respon PT Askes (Persero) terhadap perkembangan yang sangat pesat terjadi khususnya dalam bidang pelayanan kesehatan (ASKES, 2012).^{Ssa}

PT Askes (Persero) bersama tim penyusun obat yang melibatkan unsur terkait seperti farmakolog, spesialis dari organisasi profesi, perhimpunan profesi, regulator (Dirjen Yanfar dan Badan POM) serta perwakilan dari Rumah Sakit Pendidikan Kedokteran, membuat membuat suatu standar obat yang disusun berdasarkan daftar obat-obatan. Daftar ini dikaitkan dengan harga tertinggi dari setiap obat yang disebut Daftar Plafon Harga Obat (DPHO).

Penyusunan DPHO merupakan salah satu upaya dalam kendali mutu dan biaya. Selain itu penetapan DPHO bertujuan agar terlaksananya pelayanan obat yang efektif dan aman bagi peserta Askes, serta adanya kepastian jenis dan harga obat yang dijamin (ASKES, 2011).

DPHO yang telah diterbitkan sejak tahun 1987 dan sampai saat ini DPHO sudah sampai pada edisi XXXI ini, adalah daftar obat-obat meliputi **Obat Esensial Nasional (OEN), obat generik, obat branded generik dan obat branded**. Secara berkala dilakukan revisi dan evaluasi terhadap obat-obatan baik yang sudah tercantum dalam DPHO maupun obat-obat baru yang akan dimasukkan dalam DPHO. DPHO sendiri telah mendapatkan *Hak Cipta Intelektual* yang dilindungi UU dan terdaftar pada Departemen Kehakiman Republik Indonesia, Direktorat Jenderal Hak Cipta, Paten, Merk (DPHO, 2012).

Selain untuk melindungi peserta dari pemakaian obat yang efektif dan aman, manfaat lain dari adanya DPHO ini adalah adanya jaminan mutu dan jaminan ketersediaan obat. Bagi rumah sakit selaku pemberi pelayanan kesehatan (PPK) bagi peserta, manfaat DPHO sangat terasa untuk mempermudah Instalasi Farmasi Rumah Sakit dalam pengadaan obat, karena jenis obat yang dibutuhkan tetap dan tidak dipengaruhi oleh perubahan tenaga medis di rumah sakit. Bagi Industri farmasi, manfaat DPHO dengan jumlah peserta yang besar merupakan potensi pasar tersendiri. Sedangkan bagi PT Askes (Persero), dengan cakupan peserta yang besar manfaatnya akan memperbesar posisi tawar sehingga harga obat tersebut akan lebih efisien dan sistem pembiayaan terkendali (DPHO, 2012).

Pada DPHO Edisi XXXI Tahun 2012, jumlah obat yang tercantum sebanyak 1646 item naik 1.67 % dari tahun 2011 (1.619) dengan rincian obat nama generik 597 item dan obat dengan nama dagang / brand name sebanyak 1049 item. Obat-obatan tersebut berasal dari 87 pabrik yang didistribusikan oleh 23 distributor (DPHO, 2012).

2.4.2 Pola Terapi Antihipertensi

Di bawah ini terdapat tabel obat antihipertensi yang terdapat dalam formularium ASKES 2012 atau DPHO 2012

Tabel 2.4.2 Obat Antihipertensi Dalam Formularium ASKES 2012

Golongan Obat	Nama obat	Sediaan
Diuretik	1. Amilorid HCL	• Tab 2,5 mg
	2. Furosemid	• Tab 40 mg • Inj. 10 mg/ml • Inj. 20 mg/ml
	3. Hidroklortiazid (HCT)	• Tab 25 mg
	4. Manitol	• Lar infus 20 %,btl 500 ml
	5. Spiorolakton	• Tab 25 mg • Tab 100 mg
	6. Kombinasi Spironolakton+ thialbutazide	• Tab 25 mg+2,5 mg
ACE inhibitor	1. Kaptopril	• Tab. Scored 12,5 mg • Tab. Scored 25 mg • Tab. 50 mg
	2. Lisinopril	• Tab. 5 mg • Tab. 10mg
	3. Ramipril	• Tab 1,25 mg • Tab 2,5 mg

	4. Imidapril	<ul style="list-style-type: none"> • Tab 5 mg • Tab 10 mg
	5. Peridopril arginine	<ul style="list-style-type: none"> • Tab 5 mg • Tab 10 mg
Beta blocker	1. Propanolol HCL	<ul style="list-style-type: none"> • Tab 5 mg • Tab 10 mg • Tab 40 mg
	2. Atenolol	<ul style="list-style-type: none"> • Tab 50 mg • Tab 100 mg
	3. Bisoprolol	<ul style="list-style-type: none"> • Tab 5 mg
Kalsium antagonis	1. Nifedipin	<ul style="list-style-type: none"> • Tab 10 mg • Tab 20 mg, <i>slow release</i> • Tab 20 mg, oros • Tab 30 mg, oros
	2. Amlodipin besylat	<ul style="list-style-type: none"> • Tab 5 mg • Tab 10 mg
	3. Amlodipin maleat	<ul style="list-style-type: none"> • Tab 5 mg • Tab 10 mg
	4. Verapamil	<ul style="list-style-type: none"> • Tab 80 mg
	5. Diltiazem	<ul style="list-style-type: none"> • Kap 100 mg • Kap 200 mg • Inj. 25 mg/5ml • Infus inj.50 mg
	6. Nicardipine	<ul style="list-style-type: none"> • Inj. 10 mg, amp@ 10 ml
	7. Nimodipine	<ul style="list-style-type: none"> • Tab 30 mg • Inf 10mg/50ml
Angiostensin II antagonis	1. Valsartan	<ul style="list-style-type: none"> • Tab 80 mg • Tab 160 mg
	2. Irbesartan	<ul style="list-style-type: none"> • Tab 150 mg • Tab 300 mg
	3. Telmisartan	<ul style="list-style-type: none"> • Tab 80 mg

	4. Candesartan cilexetil	<ul style="list-style-type: none"> • Tab 8 mg • Tab 16 mg
Antihipertensi lain	1. Klonidin HCL	<ul style="list-style-type: none"> • Tab 0,15 mg • Inj. 0,15 mg/ml; amp @ 1 ml
	2. Metildopa	<ul style="list-style-type: none"> • Tab 250 mg
	3. Reserpin	<ul style="list-style-type: none"> • Tab 0,25 mg
	4. Beraprost sodium	<ul style="list-style-type: none"> • Tab 20 mcg
	5. Terazosin HCL	<ul style="list-style-type: none"> • Tab 1 mg • Tab 2mg
	6. Doxasozin Mesylate	<ul style="list-style-type: none"> • Tab 1 mg • Tab 2 mg

2. 5 Formularium JAMKESMAS

2.5.1 Definisi

Kementerian Kesehatan sejak tahun 2005 telah melaksanakan program jaminan kesehatan sosial, dimulai dengan program Jaminan Pemeliharaan Kesehatan bagi Masyarakat Miskin /JPKMM atau lebih dikenal dengan program Askeskin (2005-2007) yang kemudian berubah nama menjadi program Jaminan Kesehatan Masyarakat (Jamkesmas) sejak tahun 2008 sampai dengan sekarang. JPKMM/Askeskin, maupun Jamkesmas kesemuanya memiliki tujuan yang sama yaitu melaksanakan penjaminan pelayanan kesehatan terhadap masyarakat miskin dan tidak mampu dengan menggunakan prinsip asuransi kesehatan sosial (Permenkes, 2011).

Menurut Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 903/Menkes/Per/V/2011 pelaksanaan program Jamkesmas mengikuti prinsip-prinsip penyelenggaraan sebagaimana yang diatur dalam UU SJSN (Sistem

Jaminan Sosial Nasional), yaitu dikelola secara nasional, nirlaba, portabilitas, transparan, efisien dan efektif (Permenkes, 2011).

Pelaksanaan program Jamkesmas tersebut merupakan upaya untuk menjagakesinambungan pelayanan kesehatan bagi masyarakat miskin dan tidak mampu yang merupakan masa transisi sampai dengan diserahkan kepada Badan Penyelenggara Jaminan Sosial sesuai UU SJSN (Permenkes, 2011).

Untuk pelayanan obat dalam program Jamkesmas mengacu pada Keputusan Menteri Kesehatan Nomor. 1455/Menkes/SK/X/2010, tanggal 4 Oktober 2010 tentang Formularium Program Jaminan Kesehatan Masyarakat dan Peraturan Menteri Kesehatan No.HK.02.02/Menkes/068/I/2010 tentang Kewajiban Menggunakan Obat Generik di Fasilitas Pelayanan Kesehatan Pemerintah. Dalam keadaan tertentu, bila memungkinkan RS bisa menggunakan formularium RS (Kepmenkes, 2010).

2.5.2 Pola terapi antihipertensi

Dibawah ini terdapat tabel antihipertensi yang ada dalam formularium JAMKESMAS 2010

Tabel 2.5.2 Obat Antihipertensi Dalam Formularium Jamkesmas 2010

Golongan obat	Nama obat	Sediaan
Diuretik	1. Amilorida	• Tab 5 mg
	2. Furosemida	• Tab 40 mg • Inj. i.v/i.m 10 mg/ml
	3. Hidroklortiazid (HCT)	• Tab 25 mg

	4. Manitol	• Lar infus 20%, btl 500 ml
	5. Spinorolakton	• Tab 25 mg • Tab 100 mg
Beta Blocker	1. Atenolol	• Tab 50 mg • Tab 100 mg
	2. Bisoprolol	• Tab 5 mg
ACE inhibitor	1. Kaptopril	• Tab 12,5 mg
	2. Lisinopril	• Tab 25 mg • Tab 50 mg
Kalsium antagonis	1. Nifedipine	• Tab 10 mg
Antihipertensi lain	1. Klonidin	• Inj i.m 0,15 mg/ml (HCL) • Tab 0,15 mg
	2. Metildopa	• Tab 250 mg
	3. Ramipril	• Tab 2,5 mg • Tab 5 mg
	4. Reserpin	• Tab 0,10 mg • Tab 0,25 mg

