

HIPERTENSI ESENSIAL : Patogenesa, Patofisiologi & Peranan Beta-Blocker

dr. Enday Sukandar

Sub - Bagian Ginjal & Hipertensi, Bagian Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RS dr. Hasan Sadikin
Bandung

PENDAHULUAN

Hipertensi Esensial (HE) merupakan kelainan atau penyakit (?) yang sering ditemukan di klinik, hampir 80 % dari semua penyebab hipertensi. Pada umumnya ditemukan kebetulan pada pemeriksaan rutin atau penderita dirawat dengan penyulit-penyulit sistim vaskuler. Kematian HE terutama disebabkan penyulit stroke atau infark miokard dan sangat jarang disebabkan kegagalan ginjal (1).

Terapi HE semata-mata simptomatik untuk mencegah penyulit vaskuler. Terapi simptomatik akan berhasil bila memahami dasar-dasar mekanisme patogenesa dan patofisiologi hipertensi. Brunner dkk. (2) mensinyalir bahwa renin mempunyai efek vaskulotoksik. Penentuan plasma renin merupakan indikator untuk evaluasi penyulit-penyulit vaskuler. Beever (3) mengemukakan bahwa pengobatan hipertensi dapat mencegah penyulit stroke tetapi infark miokard sulit dihindarkan. Sebagai implikasi terapi, perlu diberikan, obat-obat antihipertensi yang dapat menekan plasma renin yang mempunyai efek vaskulotoksik tersebut. Propanolol merupakan beta-blocker pertama yang dilaporkan dapat menekan plasma renin (4). Sejak saat itu, banyak laporan hasil "percobaan klinik" dari macam-macam beta-blocker untuk terapi hipertensi.

PATOGENESA & PATOFISIOLOGI

Etiologi HE masih belum jelas. Beberapa faktor diduga memegang peranan dalam genesis hipertensi : faktor psikis, sistem saraf, ginjal, jantung & pembuluh darah, kortikosteroid, katekolamin, angiotensin, natrium dan air (5). Hipertensi tidak disebabkan oleh satu faktor, tetapi beberapa faktor turut memegang peranan dan menjalin satu sama lain dalam genesis hipertensi, ini dikenal dengan teori MOSAIC (6).

Ledingham (7) mengemukakan klasifikasi patofisiologi HE : stadium labil (labile essential hypertension); menetap (fixed essential hypertension) dan maligna (malignant essential hypertension).

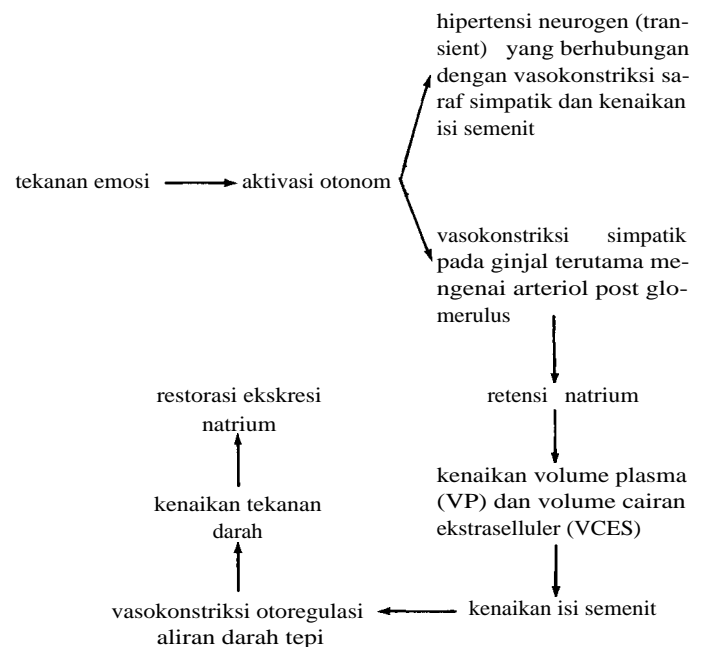
1. Stadium labil (labile essential hypertension)

Tekanan emosi akan meningkatkan aktivasi saraf otonom dan menyebabkan kenaikan tekanan darah akibat vasokonstriksi arteriol post glomerulus. Vasokonstriksi dari pem-

buluh darah ginjal arteriol post glomerulus menimbulkan retensi natrium dengan akibat kenaikan volume plasma (VP) dan volume cairan ekstraselluler (VCES) dan kenaikan tekanan pengisian atrium, akhirnya isi semenit meningkat. Kenaikan isi semenit menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah tepi (tahanan perifer). akhirnya terjadi hipertensi. Proses ini akan berlangsung terus walaupun tekanan emosi telah hilang. Menurut beberapa peneliti, tekanan emosi dapat mempertahankan kenaikan tekanan darah terutama pada pasien-pasien yang peka (5).

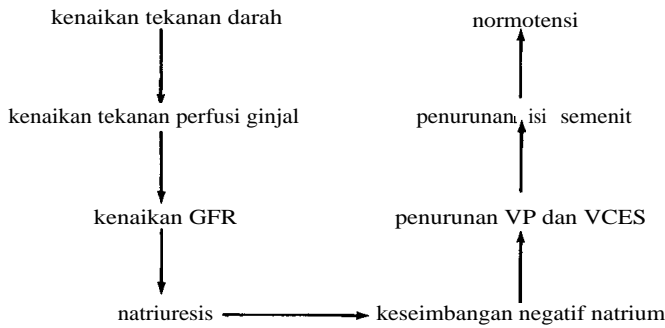
Skema

Skema 1.



Ginjal memegang peranan penting dalam pengendalian kelebihan cairan dan homeostasis natrium (8). Pada HE stadium labil dimana belum terdapat kelainan struktur dinding pembuluh darah ginjal maka kenaikan tekanan darah akan menjadi normal kembali (normotensi) karena ekskresi natrium melalui urin meningkat (natriuresis).

Skema 2.



Analisa pada stadium labil :

Renin : sebagian besar pasien dengan PRA (Plasma Renin Activity) normal; hanya 10 sampai 40% dengan PRA rendah.

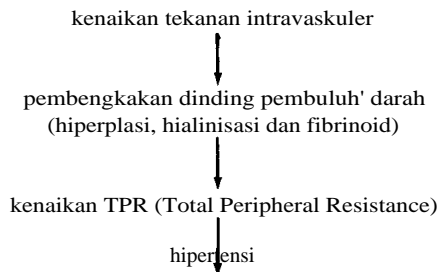
Isi semenit : labilitas hipertensi paralel dengan labilitas isi semenit terutama pada usia muda.

Implikasi terapi : istirahat mental atau pemberian obat-obat yang menekan noradrenalin dari ujung saraf simpatik, misalnya serpasil.

2. Stadium menetap (fixed essential hypertension)

Pada stadium menetap telah terdapat perubahan-perubahan struktur dinding pembuluh darah yang ireversibel berupa hiperplasi, hialinisasi dan fibrinoid, mengenai arteriolar post glomerular. Perubahan-perubahan dinding ini menyebabkan penyempitan lumen, diikuti dengan kenaikan filtration friction dan renal vasculature resistance yang persisten.

Skema 3.



Pada stadium menetap menjadi tipe renal karena telah terdapat perubahan-perubahan pada pembuluh darah ginjal. Tekanan darah dipertahankan tinggi akibat kenaikan TPR walaupun isi semenit dan volume cairan telah normal kembali.

Secara teoritis pada stadium menetap terdapat kenaikan renin plasma, tetapi ternyata sebagian pasien mempunyai renin plasma rendah. Mekanisme penurunan renin plasma tidak diketahui, diduga penurunan RBF (Renal Blood Flow) primer akibat kenaikan TPR pada arteriolar post glomerular, dan diikuti oleh kenaikan FF (Filtration Friction) dan akhirnya terjadi penurunan renin plasma.

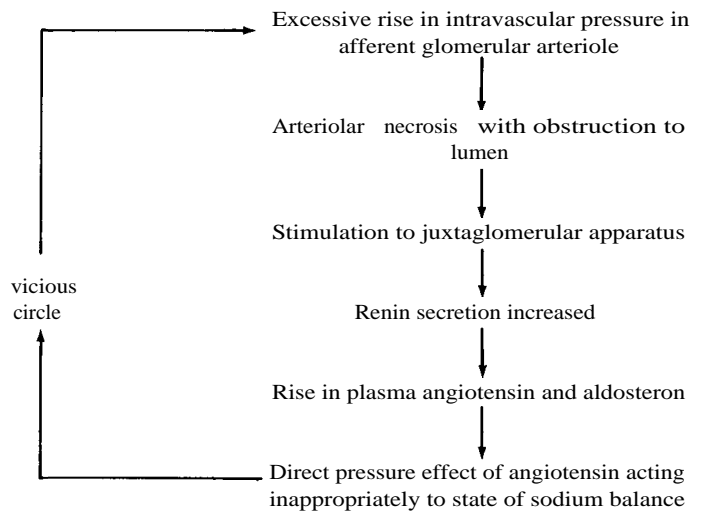
Menurut penelitian ternyata renin plasma berhubungan dengan *stage of hypertensive disease*.

3. Stadium maligna (malignant essential hypertension)

Hubungan sistim Renin—Angiotensin—Aldosteron

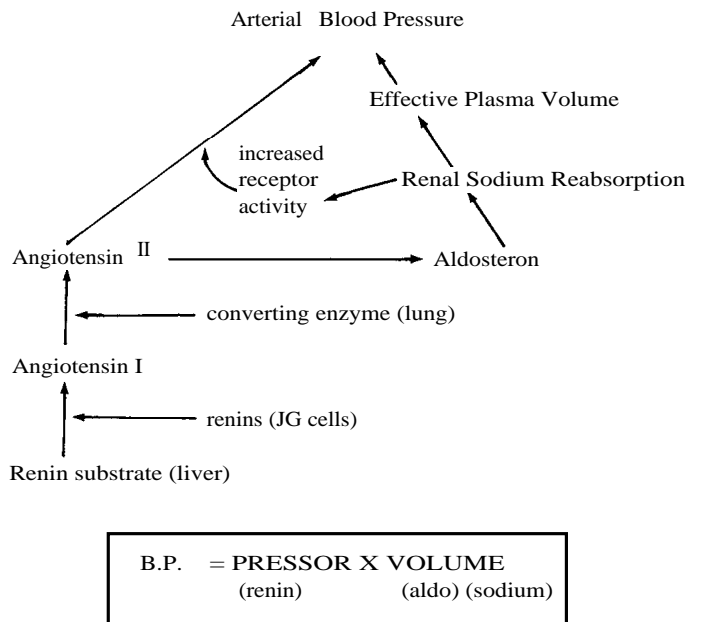
Kenaikan tekanan intravaskuler yang berlebihan menyebabkan perubahan-perubahan struktur dinding pembuluh darah arteriolar afferent glomerulus berupa nekrosis fibrinoid (9). Sebenarnya perubahan-perubahan ini sudah mulai terjadi pada stadium menetap hanya pada stadium maligna perubahan-perubahan lebih berat sehingga menyebabkan penyempitan lumen. Penyempitan lumen pembuluh darah menyebabkan iskemi yang merangsang sel-sel juxtaglomerulus untuk melepaskan renin. Kenaikan renin dan angiotensin langsung menyebabkan hipertensi.

Skema 4



Kenaikan tekanan darah tergantung dari komponen zat pressor dan komponen volume (aldosteron dan natrium).

Skema 5.

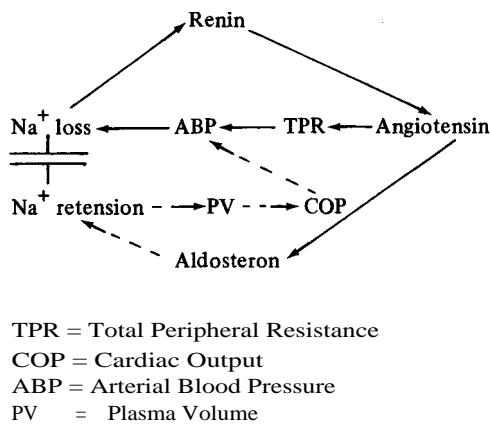


$$B.P. = \text{PRESSOR (renin)} \times \text{VOLUME (aldo) (sodium)}$$

Sebagian besar pasien HE stadium maligna menunjukkan tanda-tanda hiperaldosteronisme sekunder : kenaikan plasma

renin dan aldosteron, peningkatan tahanan pembuluh darah tepi, dan penurunan konsentrasi natrium. Mekanisme penurunan konsentrasi natrium diduga akibat ekskresi natrium melalui urin meningkat (natriuresis), ini dilukiskan pada skema 6.

Skema 6.



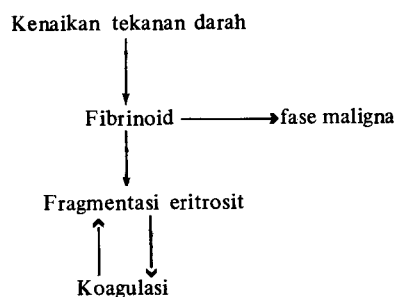
Secara teoritis kenaikan aldosteron menyebabkan reabsorpsi natrium meningkat sehingga terdapat retensi natrium dan diikuti dengan peningkatan volume plasma, akhirnya supresi renin. Seperti diketahui terdapat hubungan terbalik antara konsentrasi natrium dengan renin. Pada HE stadium berat, situasi demikian akan dikompensasi oleh peningkatan hebat dari TPR. Kenaikan TPR ini menyebabkan kenaikan tekanan darah lebih tinggi lagi (akselerasi) yang menyebabkan tekanan perfusi ginjal juga meningkat dan diikuti dengan ekskresi natrium melalui urin bertambah (natriuresis). Natriuresis ini menyebabkan penurunan volume plasma dan konsentrasi natrium.

Pada HE stadium maligna, peranan diuretik dan pembatasan garam natrium dalam diet tidak akan menurunkan tekanan darah tetapi meningkatkan konsentrasi plasma renin.

Anemia Hemolitik Mikroangiopati (AHM) dan lesi Fibrinoid.

Anemia Hemolitik Mikroangiopati ditandai dengan fragmentasi eritrosit disertai gangguan koagulasi. Akhir-akhir ini telah diketahui hubungan antara AHM dengan hipertensi maligna. Tetapi hubungan ini masih belum jelas, apakah AHM sebagai penyebab atau akibat dari hipertensi maligna. Menurut beberapa peneliti AHM diduga merupakan penyulit dari hipertensi maligna akibat adanya lesi nekrotik fibrinoid.

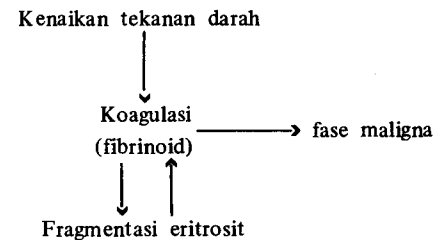
Skema 7.



Sel-sel darah merah mengalami fragmentasi pada serat-serat fibrin, kemudian faktor-faktor pembekuan akan dilepaskan dari eritrosit yang rusak dan akhirnya terjadi proses koagulasi. Jadi menurut hipotesa ini fragmentasi eritrosit dan koagulasi atau anemia hemolitik mikroangiopati merupakan penyulit dari hipertensi maligna.

Kemungkinan hipotesa lain; koagulasi intravaskuler dari anemia hemolitik mikroangiopati diduga penyebab timbulnya fase maligna dari hipertensi essential.

Skema 8.



Kenaikan tekanan darah menyebabkan perubahan-perubahan struktur arterioli (nekrosis fibrinoid) sehingga koagulasi pada dinding dan lumen pembuluh darah arterioli, dan akhirnya timbul fragmentasi eritrosit dan tanda-tanda hemolisis.

Klasifikasi HE berdasarkan profil renin

Metabolisme natrium dan air memegang peranan dalam genesis HE. Bukti-bukti yang menyokong hipotesa ini berdasarkan : percobaan binatang, data-data epidemiologik, adanya hipertensi renal. Pada percobaan binatang ternyata kenaikan tekanan darah sesuai dengan takaran garam dalam diet. Pada manusia diet kaya garam tidak selalu menyebabkan hipertensi. Penelitian epidemiologik membuktikan hubungan yang nyata antara "sodium dietary intake" dan "urinary sodium output" dengan hipertensi.

Buhler dan kawan-kawan (10) mengemukakan tiga golongan HE berdasarkan evaluasi renin, aldosteron yang berhubungan dengan ekskresi natrium per hari : HE dengan renin rendah, HE dengan renin normal; dan HE dengan renin tinggi.

1. HE dengan renin rendah (*Volume—Sustained Essential Hypertension*)

Golongan ini merupakan 30 % dari semua HE termasuk hipertensi akibat ekspansi kronik volume plasma dan volume ekstraselluler. Menurut beberapa peneliti aktivitas normal renin tergantung dari keseimbangan negatif dari natrium. Hal ini membuktikan bahwa HE dengan renin rendah terutama terdapat pada pasien-pasien dengan kenaikan volume plasma efektif. Sebagian besar pasien mempunyai respons baik terhadap diuretik.

Mekanisme ekspansi kronik volume plasma dan volume cairan ekstraselluler tidak diketahui pasti, beberapa hipotesa telah diajukan sebagai berikut :

- (a) Intake garam natrium

Pada percobaan binatang terbukti kenaikan tekanan darah tergantung dari intake garam per hari. Pada manusia intake

garam dapat menyebabkan kenaikan tekanan darah hanya terbatas pada beberapa pasien dan individual.

TABEL 1

Hubungan diit garam dengan hipertensi *	
Intake garam/hari	Prevalensi hipertensi
10 mEq	—
10 — 70 mEq	sedikit
70 — 350 mEq	15 %
> 350 mEq	30%

* dikutip dari Tibling & Errikson, 1976 (11)

(b) Faktor ginjal

Retensi natrium yang berasal dari diit setiap hari diduga akibat ketidakmampuan ginjal untuk mengekskresi natrium. Keadaan demikian dapat disebabkan faktor renin dan angiotensin.

Primer diduga ketidakmampuan ginjal untuk mengekskresi K^+ dari diit setiap hari. Kenaikan ion K^+ akan merangsang sekresi aldosteron sehingga terdapat kenaikan volume plasma dan volume cairan ekstraseluler, kenaikan sensitivitas vaskuler dan supresi renin. Dalam keadaan kompensasi, keseimbangan K^+ akan normal kembali dan hipertensi sejati (established hypertension) akan dipertahankan oleh sistem renin—angiotensin—aldosteron.

(c) Gangguan kelenjar adrenal

Kelainan primer kelenjar adrenal menyebabkan kenaikan sekresi aldosteron atau "unidentified mineral-corticosteroid". Hormon ini menyebabkan kenaikan volume plasma dan volume cairan ekstraselul.

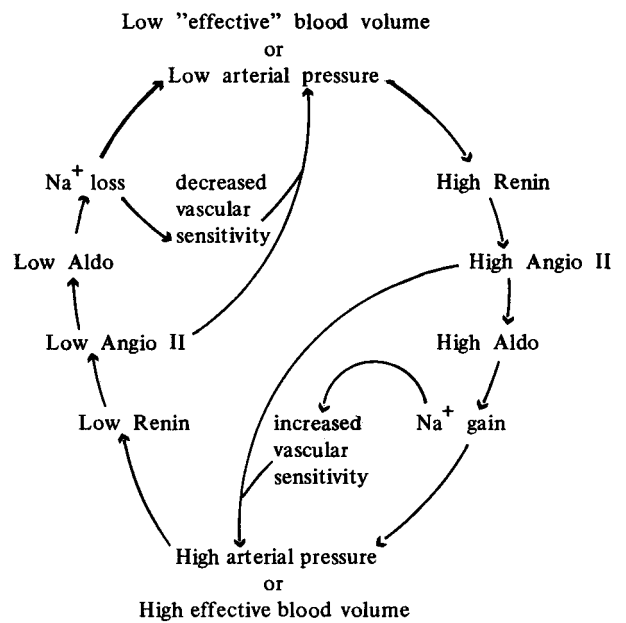
2. HE dengan renin normal (Inappropriate Vasoconstrictor-Volume Interaction)

Golongan HE dengan renin normal paling banyak ditemukan (57%) dari semua golongan HE (2). Sebagian besar pasien menunjukkan sekresi aldosteron normal, hubungan renin-angiotensin juga normal, tetapi terdapat keseimbangan positif natrium. Mekanisme kenaikan tekanan darah pada golongan ini tidak diketahui pasti, diduga berhubungan dengan ketidakserasian antara komponen volume (sodium homeostasis) dan komponen vasokonstriktor. Proses dimulai seperti pada kelainan primer ginjal dengan kenaikan sekresi renin angiotensin (lihat Skema 9).

Angiotensin merangsang kelenjar adrenal untuk sekresi aldosteron sehingga terjadi retensi natrium dan aktivasi reseptor vaskuler meninggi. Angiofensin dan keseimbangan positif natrium menyebabkan kenaikan tekanan darah. Retensi natrium dan kenaikan tekanan darah arterial bersama-sama akan menekan sekresi renin yang berlebihan. Pada suatu saat diperlukan sejumlah angiotensin untuk mempertahankan tekanan darah tetap tinggi. Tekanan darah tetap dipertahankan tinggi akibat keseimbangan positif natrium, walaupun angiotensin dan aldosteron telah kembali normal.

Golongan HE dengan renin normal mempunyai respons baik terhadap diuretik maupun antirenin (beta-blocker).

Skema 9.



3. HE dengan renin tinggi (Vasoconstrictor Essential Hypertension)

Golongan HE dengan renin tinggi meliputi 16% dari semua HE. Klinis golongan HE dengan renin tinggi menunjukkan kecenderungan timbulnya tanda-tanda hiperaldosteronisme sekunder dengan hipokalemia atau kerusakan ginjal. HE dengan renin tinggi sesuai dengan derajat hipertensi berat atau akselerasi dari klasifikasi klinis HE. Sedangkan HE dengan renin normal dan rendah menunjukkan persamaan derajat hipertensi berdasarkan klasifikasi klinik.

Secara teoritis kenaikan konsentrasi aldosteron menyebabkan keseimbangan positif natrium dengan kenaikan volume plasma dan supresi renin (lihat Skema 6). Pada situasi demikian akan dikompensasi oleh vasokonstriksi kuat dari pembuluh darah tepi dengan kenaikan hebat dari TPR yang menyebabkan kenaikan tekanan darah lebih meningkat lagi. Kenaikan tekanan darah menyebabkan peningkatan tekanan perfusi renalis sehingga ekskresi natrium melalui ginjal juga bertambah (natriuresis). Natriuresis ini akan diikuti dengan penurunan volume plasma dan volume cairan ekstraseluler.

Jadi pada hipertensi berat terdapat kenaikan plasma renin dan aldosteron, peningkatan TPR, dan penurunan konsentrasi natrium. Propanolol merupakan beta-blocker pertama yang dilaporkan dapat menekan renin.

PEMAKAIAN BETA—BLOCKER DI KLINIK

Dari percobaan klinik ternyata beta-blocker mempunyai efek sangat luas : efek kardiovaskuler dan non-kardiovaskuler, mempengaruhi metabolisme karbohidrat dan lemak, menekan renin, dan mencegah hiperagregasi trombosit (12). Efek kardiovaskuler digunakan untuk terapi hipertensi, angina pectoris dan migrain. Efek non-kardiovaskuler untuk terapi hipertiroidi, kecemasan dan glaukoma.

Pada masalah ini penulis hanya akan membahas peranan beta-blocker untuk terapi hipertensi : efek hipotensif, seleksi

pasien dan kontra indikasi, pemilihan beta-blocker, pemakaian kombinasi ideal dengan antihipertensi lain, dan efek samping beta-blocker.

1. Efek hipotensif

Semua peneliti sudah sependapat bahwa beta-blocker efektif menurunkan tekanan darah pada hipertensi esensial (2, 4, 10, 13 — 20). Di Indonesia baru satu percobaan klinik pemakaian beta-blocker berdasarkan profil renin untuk seleksi pasien-pasien hipertensi (21):

Bagaimana mekanisme efek hipotensif beta-blocker ? Berapa hipotesa telah diajukan untuk menerangkan mekanisme efek hipotensif : supresi renin (10); penurunan isi semenit (19); efek pada reseptor di hipotalamus (12); pengaturan baroreseptor (14); penurunan volume plasma (15); teori blokade simpatetik (23). Mekanisme efek hipotensif dari beta-blocker masih belum jelas atau memang sangat kompleks.

Aspek lain peranan beta-blocker untuk terapi hipertensi, disinyalir beta-blocker dapat mencegah penyulit - penyulit vaskuler stroke atau infark miokard (10). Penelitian dilakukan selama 5 tahun pada 219 pasien HE (27 % renin rendah, 57% renin normal, dan sisanya 16% renin tinggi): Pasien-pasien dengan renin rendah tidak menderita penyulit-penyulit vaskuler, sedangkan pasien dengan renin normal (11%) dan renin tinggi (14%) menderita penyulit-penyulit vaskuler. Renin diduga mempunyai efek vasculotoksik. Penentuan renin plasma dapat dipakai sebagai indikator untuk evaluasi penyulit-penyulit vaskuler. Pada percobaan binatang, penyuntikan renin dan aldosteron menyebabkan kerusakan-kerusakan vaskuler (vaskulitis) dan lesi-lesi pada miokard: Beever (3) mengemukakan bahwa pengobatan hipertensi dapat mencegah penyulit-penyulit stroke otak, tetapi infark miokard sulit dicegah terutama bila telah terdapat atheromatous plaque. Sebagai implikasi terapi, diperlukan obat-obat antihipertensi yang dapat menekan renin. Seperti diketahui renin diduga mempunyai efek vasculotoksik. Golongan beta-blocker merupakan salah satu obat antihipertensi yang diduga dapat menekan plasma renin (10, 19, 20, 24).

2. Seleksi pasien (indikasi) dan kontraindikasi

■ Seleksi pasien (indikasi)

Menurut beberapa peneliti beta-blocker efektif untuk menurunkan tekanan darah pada HE renin tinggi dan normal (10, 16, 17, 19, 21, 24): Penentuan renin plasma untuk seleksi pasien HE tidak dapat dilakukan rutin; karena kesulitan teknik, belum terdapat pedoman standar teknik pemeriksaan yang dapat diterima secara umum (25): Penentuan plasma renin hanya terbatas di Pusat Pendidikan atau Rumah Sakit yang besar dan modern: Di Indonesia sekalipun di R.S. Cipta Mangunkusumo masih belum mampu untuk melakukan pemeriksaan renin plasma:

Seperti diketahui di Indonesia telah beredar macam-macam beta-blocker sehingga diperlukan pedoman klinik untuk indikasi pemakaian beta-blocker pada terapi hipertensi. Pedoman klinik yang penulis anjurkan pemakaian beta-blocker di Sub: Bagian Ginjal & Hipertensi FKUP — RSHS sebagai-

berikut :

- (a) Pasien-pasien HE dengan kelainan retinopati hipertensif dari berbagai derajat menurut klasifikasi Keith-Wagener.
- (b) Pasien-pasien HE dengan kelainan urin albuminuri dengan atau tanpa hematuri:
- (c) Pasien-pasien dengan takhikardi, angina pectoris, TIA (Transient Ischemic Attack) atau stroke.
- (d) Pasien HE dengan kardiomegali tanpa payah jantung.
- (e) Elektrokardiograms memperlihatkan tanda-tanda coronary T wave:
- (f) Pasien-pasien yang gagal atau menunjukkan efek samping dari obat antihipertensi lainnya:
- (g) Pasien-pasien HE yang menunjukkan kegagalan ginjal (HE stadium akselerasi)
- (h) Kombinasi dengan obat-obat antihipertensi lainnya.

■ Kontraindikasi

- (a) Pasien-pasien dengan riwayat asma bronkhial atau penyakit paru kronik obstruktif walaupun secara teoritis dapat dipilih beta-blocker kardioselektif.
- (b) Pasien-pasien dengan payah jantung, gangguan irama total AV block, bradikardi kurang dari 55 per menit.
- (c) Pemakaian beta-blocker terutama non-kardioselektif harus hati-hati pada pasien-pasien peminum alkohol, diabetes mellitus yang sulit terkontrol, dan penyakit hati menahun (cirrhosis hepatis).

Bukan kontraindikasi : Sebelum memutuskan harus diberikan beta-blocker, perlu diperhatikan kemampuan pasien untuk memakai antihipertensi beta-blocker selama waktu yang tidak terbatas (long term treatment):

3. Pemilihan beta-blocker

Setiap beta-blocker mempunyai efek farmakologi dan farmakokinetik yang berbeda-beda : ISA (Intrinsic Sympathomimetic Activity); CS (Cardioselectivity); Bioavailability; dan MSP (Membrane Stabilizing Property). Untuk pemakaian di klinik golongan beta-blocker diberi dua golongan (24) :

- (i) Beta-Blocker kardioselektif (KS) dan non kardioselektif,
- (ii) Beta-Blocker yang mengandung sifat atau tanpa sifat ISA.

Macam-macam beta-blocker

- | | | |
|--------------------------|----------------------|--------------------------------------|
| (1) Kardioselektif | dengan sifat ISA : | practolol |
| | - tanpa sifat ISA : | metoprolol
atenolol
bevantolol |
| (2) Non kardioselektif : | - dengan sifat ISA : | oxprenolol
alprenolol
pindolol |
| | - tanpa sifat ISA : | propranolol
timolol
labetolol |

Intrinsic Sympathomimetic Activity (partial agonist activity)

Beta-blocker yang tidak mengandung sifat ISA mempunyai efek simpatomimetik yang menyebabkan bradikardi. Sifat ISA ini tidak tergantung dari takaran, ini berbeda dengan sifat selektivitas: Pengalaman klinik menunjukkan bahwa bradikardi dan kelemahan jantung jarang dijumpai pada pemakaian beta-blocker yang mengandung sifat ISA.

Kardioselektif (KS)

Secara teoritis beta-blocker kardioselektif tidak menyebabkan efek samping spasme bronkhus pada pasien-pasien dengan riwayat asma atau penyakit paru kronik obstruktif. Sifat selektivitas ini ternyata tidak absolut, tergantung dari takaran. Pemberian dengan takaran tinggi, sifat selektivitas akan berkurang atau hilang, terutama pada beta-blocker derajat rendah. Beta-blocker kardioselektif tanpa mengandung sifat ISA mempunyai insiden spasme bronkhus lebih banyak (19).

Long acting

Di pasaran juga beredar beta-blocker yang mempunyai efek lama karena mempunyai sifat slow release misalnya acetabutol, atenolol dan sebagainya.

TABEL 2

Macam-macam beta-blocker di Indonesia

Nama Generik	Nama Pasaran	Potensi	ISA	KS	Supresi renin
Propranolol	Inderal	1	—	—	+
Acetabutol	Sectral	0,3	+	+	+
Alprenolol	Aptin	0,3	+	—	+
Atenolol	Tenormin	1	—	+	+
Metoprolol	Lopresor	1	—	+	+
Oxprenolol	Trasicor	0,5–1	+	—	+
Pindolol	Visken	6	+	—	—

4. Pemakaian kombinasi

Prinsip pemberian kombinasi obat-obat antihipertensi terutama untuk memberikan respons optimal dengan takaran relatif rendah dari obat antihipertensi yang lebih potent tanpa menimbulkan efek samping (26). Pada umumnya kombinasi obat-obat antihipertensi ini diberikan pada pasien-pasien dengan hipertensi berat atau krisis hipertensi; atau pada pasien-pasien dengan hipertensi ringan atau sedang yang tidak memberikan respons dengan obat antihipertensi tunggal.

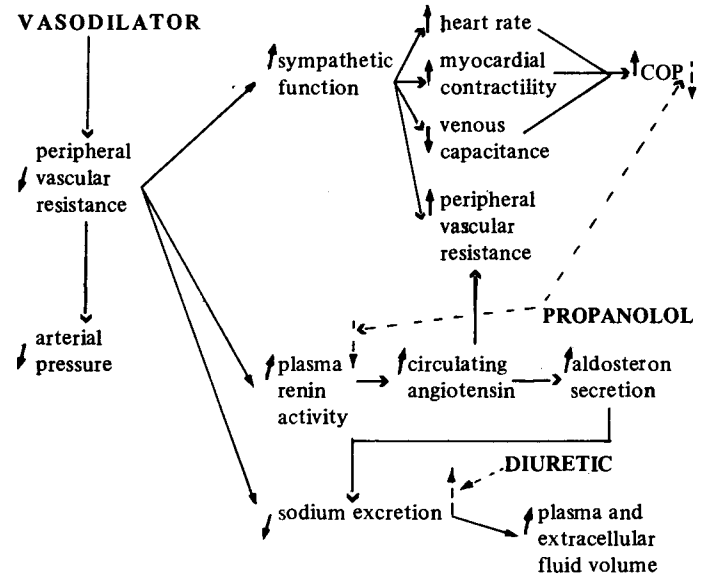
Beta-blocker dapat dikombinasikan dengan obat-obat antihipertensi lainnya, tetapi harus selalu diketahui efek farmakodinamikanya sehingga tidak menimbulkan efek yang merugikan. Akhir-akhir ini sangat populer pemberian kombinasi : vasodilator langsung (direct vasodilator), diuretik, dan beta-blocker tanpa mengandung sifat ISA (25, 27, 28). Trias ini efektif untuk "refractory malignant essential hypertension". Sebelum ditemukan trias ini, tindakan nefrektomi bilateral merupakan alternatif untuk pasien-pasien hipertensi berat yang refrakter (27).

Kombinasi pemberian vasodilator langsung (minoxidil, diazoxide, prazosine HCl), diuretik, dan beta-blocker tanpa mengandung sifat ISA (propranolol) lihat Skema 10.

Vasodilator langsung (direct vasodilator) menyebabkan penurunan tahanan perifer pembuluh darah tepi (TPR) dan akhirnya terjadi penurunan tekanan darah arterial. Vasodilator ini dapat menyebabkan efek farmakodinamika lain yang mempengaruhi efektivitas penurunan tekanan darah arterial; seperti kenaikan isi semenit, retensi natrium, dan kenaikan plasma renin: Vasodilator ini baru efektif menurunkan tekanan darah pada pasien-pasien hipertensi berat,

Skema 10

(dikutip dari Arch Intern Med. 1974; 133 : 1017–1025. (28))



bila dikombinasikan dengan diuretik dan beta-blocker tanpa mengandung sifat ISA (propranolol). Propranolol dapat menekan aktivitas plasma renin dan mengurangi isi semenit. Diuretik digunakan untuk menghindarkan dan mengurangi retensi natrium.

5. Efek samping

Setiap obat antihipertensi apapun dapat menimbulkan efek samping. Diuretik yang menyebabkan kehilangan kalium (potassium—losing diuretics) merupakan obat antihipertensi yang paling ringan dan sering dipakai sebagai obat tunggal atau kombinasi dengan obat-obat yang lebih potent. Pemakaian diuretik jangka lama dapat menyebabkan kelainan-kelainan kimia darah seperti hiperurekemi, hiperkholesterolemi dan hiperkalsemi. Seperti diketahui hiperurekemi dan hiperkholesterolemi merupakan secondary risk factor untuk penyakit jantung koroner.

Beta-blocker tidak lepas dari efek samping ringan maupun berat yang membahayakan tubuh. Propranolol sudah ditarik dari peredaran karena menyebabkan efek samping berat : Raynaud phenomenon, pleuritis eksudativa, perikarditis sika, peritonitis sklerosa, dan gangguan pendengaran.

Efek samping lain dari beta-blocker

(a) Spasme bronkhus

Beta-blocker non-kardioselektif dan tanpa mengandung sifat ISA sering menyebabkan spasme bronkhus pada pasien dengan riwayat asma bronkhial atau penyakit paru kronik obstruktif.

(b) Bradikardi

Semua beta-blocker terutama yang tidak mengandung sifat ISA menyebabkan penurunan denyut jantung kira-kira 10 sampai 15 %.

(c) Payah jantung

Beta-blocker non-kardioselektif dan tanpa mengandung sifat ISA dapat menyebabkan payah jantung pada pasien

yang sudah menderita gangguan faal jantung.

(d) *Gangguan susunan saraf pusat*

Beta-blocker yang larut dalam lemak, seperti propanolol, dapat menyebabkan gangguan susunan saraf pusat seperti agitasi, insomnia, depresi dan mimpi-mimpi yang buruk.

(e) *Gangguan saluran pencernaan*

Semua beta-blocker menyebabkan iritasi lambung, diare atau kontipasi pada pasien-pasien tertentu, individual.

(f) *Propranolol withdrawal rebound phenomenon*

Pemberian Propranolol yang dihentikan tiba-tiba pada pasien angina pectoris, dapat menyebabkan sindroma ini; mekanismenya tidak diketahui dan insidensinya sangat rendah (18).

RINGKASAN

Klasifikasi HE berdasarkan patofisiologi terdiri dari 3 stadium : stadium labil (labile essential hypertension) ; stadium menetap (fixed essential hypertension) dan stadium

maligna (malignant essential hypertension). Aktivitas renin plasma berhubungan dengan *stage of hypertensive disease* (stadium maligna). Renin diduga mempunyai efek vasculotoksik, sehingga penentuan renin plasma merupakan indikator untuk evaluasi penyulit-penyulit sistem vaskuler (stroke atau infark miokard).

Klasifikasi HE berdasarkan profil renin : (1) HE dengan renin rendah, mempunyai respons baik terhadap diuretik; (2) HE dengan renin normal mempunyai respons baik terhadap diuretik atau antirenin; (3) HE dengan renin tinggi, mempunyai respons baik terhadap antirenin yaitu beta-blocker.

Mekanisme penurunan tekanan darah beta-blocker sangat kompleks; telah diajukan beberapa hipotesa. Beta-blocker terdiri dari dua golongan : beta-blocker kardioselektif dan non-kardioselektif; beta-blocker dengan atau tanpa sifat ISA.

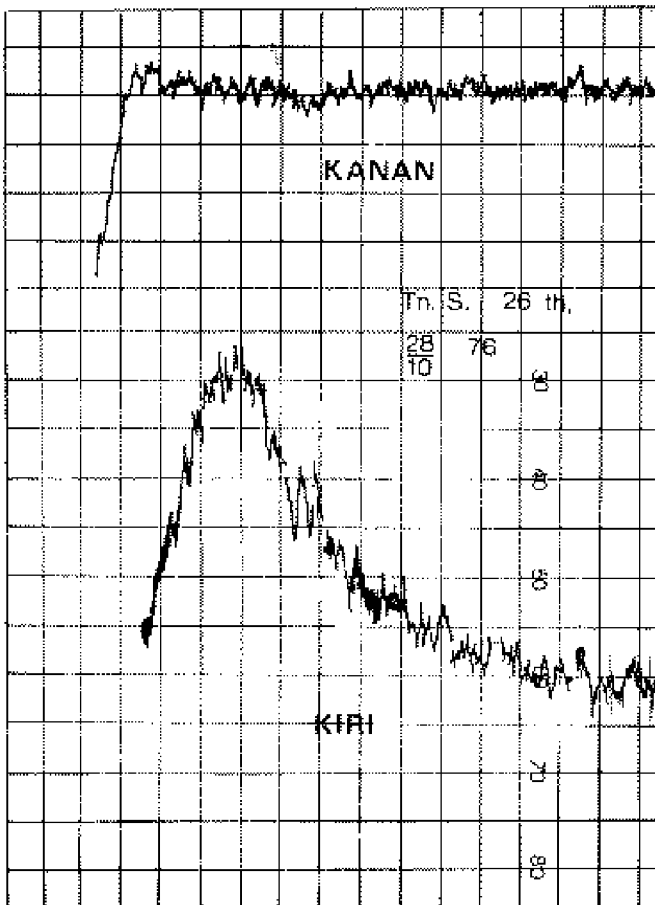
Kombinasi TRIAS (vasodilator, beta-blocker, dan diuretik) efektif untuk pasien-pasien "refractory malignant essential hypertension".

KEPUSTAKAAN

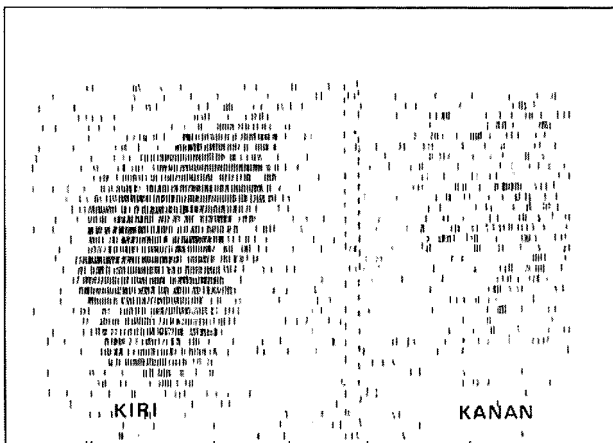
1. Pickering G. Hypertension, causes, consequences and management. London: Churchill, 1970:
2. Brunner et al: Essential hypertension: Renin and aldosterone, heart attack and stroke. N Engl J Med 1972; 286: 441-449:
3. Beever G: The challenge of hypertension. Cardiology Today 1976 ; 4: 1.
4. Prichard BNC, Gillam PMS: Propranolol in hypertension: Am J Cardiol 1966; 18: 387-391:
5. Brown et al: Hypertension : a review of selected topics. Abstr Wrlld Med 1971; 45: 549-559, 633-640:
6. Hokfelt B: Future development in the field of hypertension in Basle: In : Duner, ed: Hypertension symposium. Basle, Sandoz AG, 1976: 83-86.
7. Ledingham JM: The etiology of hypertension; Practitioner 1971; 207: 5-19:
8. Guyton et al. Hypertension : a disease of abnormal circulatory control: Chest 1974; 65: 328:
9. Byrom FB: The hypertensive vascular crisis: London ; William Hainemann Medical Books Ltd, 1969:
10. Buhler et al: Propranolol inhibition of renin secretion : a specific approach to diagnosis and treatment of renin dependent hypertensive disease. N Engl J Med 1972; 287: 1209-1214:
11. Tibling, Errikson: The prevention of hypertension: In : Duner, ed: Hypertension Symposium: Basle, Sandoz AG, 1976: 101-106:
12. Roberts RH: Theories and use of beta blockade in hypertension and angina: Chicago, London: Year Book Med Pub, 1979:
13. Prichard BNC, Gillam PMS: Use of propranolol in treatment of hypertension. Br Med J 1964; 2: 725-727:
14. Ibid: Treatment of hypertension with propranolol: Br Med J 1969; 1: 7-16.
15. Tarazi RC et al: Plasma volume changes with long-term beta-adrenergic blockade: Am Heart J 1972; 82: 770-776:
16. Laragh JH: Vasoconstriction - volume analysis for understanding and treating hypertension: The use of renin and aldosterone profiles. Am J Med 1974; 55: 261:
17. Ibid: Hypertension: Renin system drug therapy and diet. New York: York Med Books. Dun-Dunneley Pub Corp., 1975:
18. Miller et al: Propranolol withdrawal rebound phenomenon. N Engl J Med 1975; 293: 416-418:
19. Louis WJ: The pharmacology of beta blocking drug in relation to the antihypertensive effects: Abstract in a Symposium Current Concept in the Therapy of Hypertension with Beta-blocker: The VII th Asian Passific Congress of Cardiology, 25-30 Nov 1979, Bangkok.
20. Buehler FR: Antihypertensive beta-blockade and the renin-angiotensin system: Ibid:
21. Sidabutar RP et al: Acetabutol in the treatment of hypertension with varied plasma renin activity profiles: Proceeding of the 3 rd Colluquium in nephrology, 22-23 Oct 1979, Tokyo:
22. Lewis PJ: Haeusler G: Reduction in sympathetic nervous activity as a mechanism for hypotensive effect of propranolol. Cited by Roberts RH (12):
23. Amer MS: Mechanism of action of beta-blocker in hypertension. Biochem Pharmacol 1977; 26: 171:
24. Stumpe KO: Clinical aspects of beta-blockers in hypertension. Abstr in a Symposium Current Concepts in the Therapy of Hypertension with Beta-blockers: The VII Asian Passific Congress of Cardiology, 25-30 Nov: 1979, Bangkok:
25. Pettinger WA: Recent advances in the treatment of hypertension. Arch intern Med 1977; 137: 679-681.
26. Bulpitt CJ: The drug treatment of hypertension: Practitioner 1971; 207: 43-51.
27. Pettinger et al: Minoxidil, an alternative to nephrectomy for refractory hypertension: N Engl J Med 1973; 289: 168-171:
28. Koch-Weser J: Vasodilator and drugs in the treatment of hypertension. Arch Intern Med 1974; 133: 1017-1025:

Gambar I menunjukkan kelainan renogram ginjal kanan dan gambar II sidikan ginjal kanan dengan penampungan radionuclide yang tidak merata. Gambar III menunjukkan lesi stenotik arteria renalis kanan dengan lokalisasi pada pertengahan arteri renalis. Kelainan-kelainan renogram dan sidikan ginjal, dan angiografi ginjal selektif, dari pasien no. 4. Pasien umur 26 tahun, laki-laki, dikonsulkan dari bagian rawat jalan interne umum.

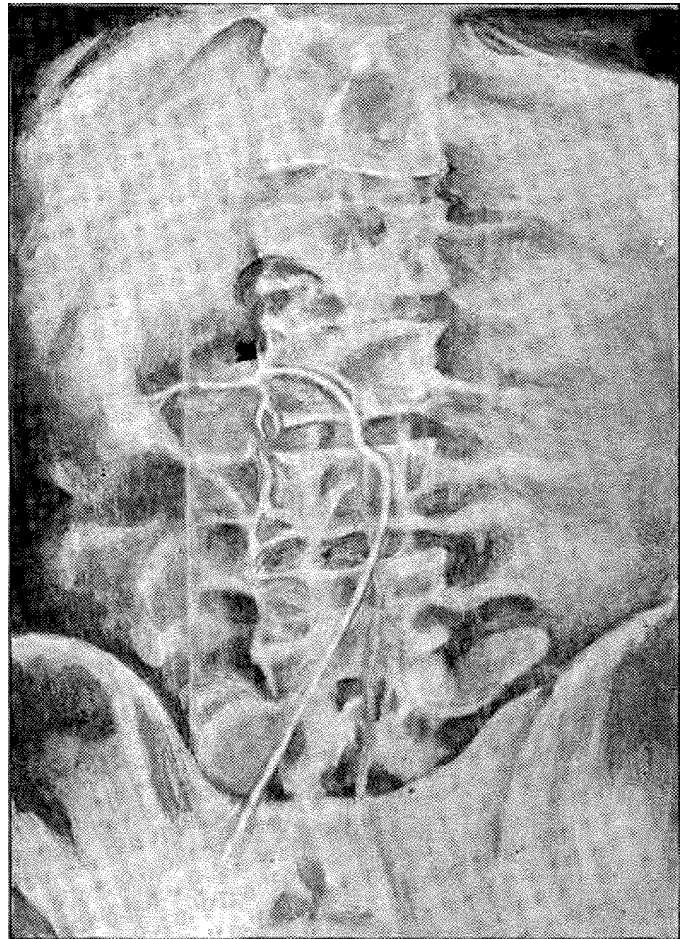
Gambar I: Kelainan renogram kanan



Gambar II : Sidikan ginjal kanan



Gambar III : Lesi stenotik arteria renalis



PEMBICARAAN

1. Pemeriksaan fisik umum dan khusus

- *Riwayat keluarga hipertensi*

Semua pasien tidak mengetahui mempunyai riwayat keluarga hipertensi. Menurut beberapa peneliti, riwayat keluarga hipertensi tidak jarang ditemukan pada pasien-pasien hipertensi renovaskuler (2,15).

- *Keluhan dan lama hipertensi*

Semua pasien tidak menyadari menderita hipertensi. Delapan dari 10 pasien, hipertensi ditemukan kebetulan di Bagian Rawat Jalan Interne Umum, kecuali 2 pasien (no. 2 & 9) dirawat dengan ensepalopati hipertensif. Penyulit-penyulit vaskuler (stroke) lebih sering ditemukan pada atheromatous renal artery stenosis dari pada penyakit fibromuskuler (15). Pada penelitian lanjutan ternyata kedua pasien ini dicurigai menderita penyakit fibromuskuler.

- *Pemeriksaan fisik*

Semua pasien dengan berat badan kurang dari berat badan ideal; sebabnya tidak diketahui. Habitus pasien hipertensi renovaskuler biasanya kurus dan langsing, berlainan dengan hipertensi esensial yang gemuk (16).

Gambaran klinik yang khas dari hipertensi renovaskuler : timbulnya mendadak dengan hipertensi berat, umur kurang dari 25 tahun atau lebih dari 50 tahun (17). Hipotensi or-

tostatik, kira-kira 10 mm Hg, lebih sering terdapat pada hipertensi renovaskuler daripada hipertensi esensial (18). Ke 10 pasien ini, umur rata-rata 25 tahun, hipertensi berat dengan 2 pasien (no. 2 & 9) menderita hipertensi krisis; tidak terdapat perbedaan tekanan sistolik pada kedua posisi.

Bising pembuluh darah "arterial bruit" sangat membantu diagnosis hipertensi renovaskuler, tetapi frekuensi hanya 50% (2); Bising pembuluh darah ini sistolik, diastolik atau kontinu, terdengar sekitar epigastrium dekat pinggir iga dan menyebar ke daerah hypochondrium. Bising pembuluh darah ini lebih sering ditemukan pada penyakit fibromuskuler (3): Lima dari seri 10 pasien ini dengan bising pembuluh darah perut (4 bising sistolik dan 1 bising kontinu).

Pada semua pasien tidak ditemukan kelemahan jantung walaupun 8 dari seri 10 pasien ini menunjukkan hipertrofi ventrikel kiri pada EKG dan foto toraks. Pada EKG tidak ditemukan kelainan-kelainan iskemi atau infark miokard: HUNT & STRONG (15) menemukan 6 dari seri 214 pasien hipertensi renovaskuler dengan kelemahan jantung kongestif (5 dengan atheromatosis dan 1 fibromuskuler). Penilaian kelainan jantung sangat penting, dan mempengaruhi angka kematian pasca bedah (3, 5).

Kelainan retina berhubungan dengan derajat dan lamanya hipertensi dan umur pasien (3, 19). Delapan dari seri 10 pasien ini mempunyai kelainan retina dengan berbagai derajat dari Keith-Wagener; 2 diantaranya dengan edema papil

2. Pemeriksaan laboratorium

• *Polisitemi vera*

Polisitemi vera dapat terjadi pada pasien-pasien dengan hipertensi renovaskuler, diduga akibat pembentukan eritropoietin meningkat sekunder terhadap iskemi ginjal (2): Seri 10 pasien ini tidak menunjukkan tanda-tanda klinik maupun laboratorium polisitemi vera.

• *Proteinuri*

Proteinuri dan nokturni lebih sering terdapat pada atherosclerosis renovascular hypertension daripada hipertensi esensial (2, 3, 4, 15). Semua pasien dari seri ini menunjukkan proteinuri ringan tanpa kelainan sedimen, kecuali no. 7 dengan hematuri mikroskopik. Albuminuri dan hematuri dapat terjadi pada pasien-pasien hipertensi berat (2, 3, 4, 20):

• *Bakteriuri*

Bakteriuri lebih sering ditemukan pada hipertensi renovaskuler dari pada hipertensi esensial, diduga akibat iskemi ginjal (21):

• *Hiperkholesterolemi*

Hiperkholesterolemi sering ditemukan pada hipertensi renovaskuler, mekanismenya tidak diketahui (16, 22). Total kolesterol rata-rata dari seri 10 pasien ini 241,5 mg %:

• *Hipokalemi*

Hipokalemi dapat terjadi pada hipertensi renovaskuler akibat sekresi aldosteron meningkat sebagai reaksi terhadap aktivasi renin — angiotensin (2, 20): Keadaan demikian menyerupai hipertensi esensial stadium maligna yang disertai tanda-tanda hiperaldosteronisme sekunder; peningkatan plasma renin dan aldosteron, kecenderungan timbulnya hipokalemi: Renin dan aldosteron merupakan faktor-faktor resiko sekunder

untuk timbulnya penyulit-penyulit vaskuler pada hipertensi esensial (20). Penentuan renin plasma dan aldosteron pada hipertensi esensial atau hipertensi renal merupakan indikator untuk evaluasi penyulit vaskuler.

Penentuan renin plasma dari vena perifer dan vena renalis dari ginjal yang sakit sangat penting untuk memastikan bahwa lesi stenotik arteria renalis yang ditemukan pada angiografi merupakan penyebab hipertensi. Penentuan renin plasma juga penting untuk parameter prognosa tindakan pembedahan pada hipertensi renovaskuler. Diagnosis hipertensi renovaskuler baru dapat ditegakkan secara pasti setelah mengetahui respons terapi dengan pembedahan.

Lima dari 10 pasien ini menunjukkan hipokalemi dengan kalium serum kurang dari 3,5 meq / L, disertai kelainan-kelainan vaskuler: hipertrofi ventrikel kiri 4 dari 5 pasien, kelainan retina dengan berbagai derajat pada semua pasien, dan 2 pasien dengan stroke. Pada 5 pasien lainnya dengan kalium serum lebih dari 3,5 meq/L disertai juga dengan kelainan-kelainan vaskuler. Pada seri 10 pasien ini tidak diperiksa renin plasma dan aldosteron. Tetapi dari analisa klinik ke 5 pasien dengan hipokalemi dan kelainan-kelainan vaskuler diduga menderita hiperaldosteronisme sekunder.

3. Pemeriksaan radio-isotop

Renogram

TAPLIN dkk. (23) pertama kali melaporkan penentuan fungsi ginjal dengan isotop renogram. Sejak saat itu, banyak laporan penelitian renogram untuk membuktikan hipertensi renal atau renovaskuler (14, 24). Hasil penelitian tiap-tiap peneliti ternyata berbeda, mungkin karena belum ditemukan teknik pemeriksaan standard. Seperti diketahui kurve renogram dipengaruhi banyak faktor: jenis collimator, rate meter speed, posisi pasien, keadaan hidrasi pasien, jarak antara counter dengan permukaan kulit, tebal dinding badan, RBF (Renal Blood Flow) dan GFR (Glomerular Filtration Rate), derajat stenosis, sifat zat kontras, volume urin, osmolaritas, dan kecepatan pengosongan pelvis (25). Dengan prosedur yang telah distandardkan dan penentuan nilai normal ternyata isotop renogram tidak hanya digunakan untuk mengetahui fungsi ginjal tetapi dapat dipakai sebagai pemeriksaan pendahuluan (screening test) untuk membuktikan penyakit ginjal unilateral (19): Sarjana ini menyelidiki 94 pasien hipertensi yang tidak diketahui sebabnya dengan kelainan renogram. Hasil penelitian ternyata: 37 pasien dengan stenosis arteri renalis, 44 pasien hipertensi esensial, dan 10 pasien dengan pielonefritis unilateral dan bilateral, sisanya karena penyakit-penyakit lain: Kelainan kurve renogram pada penyakit renovaskuler tidak dapat dibedakan dengan kelainan renogram pada penyakit parenkhim ginjal atau pielonefritis dengan obstruktif uropati (4,7,11,13,26).

Kelainan kurve renogram terpenting yang mencurigakan stenosis renalis ialah kurve renogram yang asimetri (14). Ginjal iskemik akan memperlihatkan penurunan fungsi ginjal (ratio GFR dan Effective Renal Plasma Flow) tergantung dari derajat penyempitan arteri renalis. Stenosis arteri renalis yang disertai penurunan fungsi ginjal menyebabkan peningkatan reabsorpsi natrium dan air sehingga kurve renogram akan patognomonis. Pengaruh pemberian air sebagai water load pada

ginjal yang iskemik dan masih dalam keadaan oliguri menyebabkan puncak (peak) renogram terlihat pendek atau mungkin hilang. Ginjal normal kontralateral dengan pengaruh water load, peak atau puncak renogram sesuai dengan kenaikan jumlah diuresis (urine flow).

Sepuluh pasien seri ini dengan hipertensi berat yang tidak diketahui sebabnya, memperlihatkan kelainan kurve renogram pola unilateral pada 9 pasien dan bilateral pada 1 pasien (no. 7). Pada angiografi selektif dari pasien no. 7 hanya ditemukan lesi stenotik arteri renalis kiri. Kelainan kurve renogram kiri memang lebih berat dari kurve renogram kanan. Ini sesuai dengan pemeriksaan pielogram, ginjal kiri lebih kecil dan nefrogram terlambat dari ginjal kanan. Kelainan renogram ginjal kanan mungkin akibat lesi stenotik dari cabang-cabang segmental arteri renalis yang tidak terdeteksi dengan angiografi renal selektif.

- *Sidikan ginjal*

Pada stenosis arteri renalis berat, ginjal mengecil dengan penampungan radionuclide berkurang akibat penurunan perfusi ginjal (27). Ginjal kontralateral normal selama tidak terdapat kelainan-kelainan sekunder dari hipertensi (28). Gambaran sidikan ginjal tidak patognomonis sehingga tidak dapat digunakan untuk pemeriksaan pendahuluan (screening test) dari kelainan-kelainan ginjal iskemik unilateral (14).

Tiga dari 10 pasien (pasien no. 2, 6 dan 7) menunjukkan kelainan sidikan ginjal yaitu linear scintigram mengecil dengan kurang penampungan radionuclide. Pada pasien no. 7 dengan kelainan kurve renogram bilateral walaupun kurve kiri lebih berat dari kanan. Ini sesuai dengan penelitian lanjutan di mana ginjal kiri lebih kecil dari ginjal kanan pada pielogram intravena maupun sidikan ginjal. Ketujuh pasien lainnya hanya memperlihatkan penampungan radionuclide yang tidak homogen.

4. Pemeriksaan radiologi

- *Pielogram intravena*

Menurut penelitian dari Cooperative Study of Renovascular Hypertension, pielogram intravena tidak dapat digunakan untuk pemeriksaan pendahuluan dalam rangka menegakkan diagnosa hipertensi renovaskuler (8). Pielogram intravena dapat memperlihatkan kelainan-kelainan semu (falsely abnormal) 11,4 % pada hipertensi esensial dan normal semu (falsely normal) 16,7% pada hipertensi renovaskuler. Pemeriksaan "rapid sequence pyelogram" sering digunakan sebagai pemeriksaan pendahuluan untuk menegakkan diagnosa hipertensi renovaskuler (2, 8, 15). Pemeriksaan "rapid sequence pyelogram" menunjukkan hasil positif lebih dari 70% pada hipertensi renovaskuler, dengan positif semu 8 sampai 15% (2).

Tiga dari 10 pasien (no. 2, 4, 7) memperlihatkan kelainan pada pielogram intravena : ginjal kecil dengan perbedaan 2 cm, nefrogram terlambat. Pielogram intravena tidak dapat digunakan sebagai pemeriksaan pendahuluan untuk menegakkan diagnosa hipertensi renovaskuler. Selama Bagian Radiologi RSHS belum dapat melakukan pemeriksaan "Rapid Sequence Pyelogram", menurut hemat penulis pielogram intravena masih diperlukan untuk mengetahui adanya pielonefritis kronik unilateral atau bilateral dan obstruksi uropati.

- *Pemeriksaan arteriografi renal selektif.*

Arteriografi memegang peranan penting untuk menegakkan diagnosa penyakit-penyakit renovaskuler, membantu evaluasi lesi-lesi stenotik arteri renalis dan seleksi untuk tindakan pembedahan (8). Lesi-lesi stenotik dapat mengenai cabang utama dan segmental dari arteri renalis atau cabang-cabang proksimal terhadap arteri arcuatae.

Etiologi penyakit renovaskuler dapat diperkirakan berdasarkan kriteria arteriogram. Kriteria arteriogram atherosclerosis; plaque-like irregularities of the renal artery; tapered stenosis or occlusion; eccentric narrowing; calcification ; primary involvement of the orifice or proximal portions of the renal artery; evidence of atherosclerosis in other abdominal vessels. Kriteria arteriogram dari fibromuscular hyperplasia : long and smooth narrowing ; long irregular and beaded narrowing; discrete and web-like stenosis; involvement of the mid and distal portions of the renal artery.

Stenosis arteri renalis dapat unilateral maupun bilateral. Penentuan derajat stenosis sangat penting untuk tindakan-tindakan pembedahan. Klasifikasi derajat stenosis menurut CSRH (Cooperative Study of Renovascular Hypertension): stenosis kurang dari 25%; antara 25 sampai 50%; antara 50 sampai 80% dan stenosis komplis lebih dari 80%.

Pemeriksaan aortogram dikerjakan pada semua pasien dan tidak ditemukan kelainan-kelainan pada dinding aorta abdominalis, maka kemungkinan aterosklerosis sebagai penyebab hipertensi renovaskuler dapat disingkirkan. Pemeriksaan arteriografi renal selektif hanya dilakukan pada 6 pasien. Arteriogram memperlihatkan lesi-lesi stenotik dari arteria renalis diduga akibat penyakit fibromuskuler. Pasien no. 1 menunjukkan lesi stenotik bilateral. Lesi stenotik arteria renalis kanan mungkin bukan penyebab hipertensi, karena pielogram maupun pemeriksaan radio-isotop masih normal. Derajat stenosis arteria renalis kanan mungkin lebih ringan dari derajat stenosis arteria kiri. Dalam menghadapi pasien-pasien demikian pemeriksaan renin sangat penting. Lesi stenotik tidak selalu sebagai penyebab hipertensi renovaskuler, tergantung dari derajat stenosisnya. Pada seri 6 pasien tidak ditentukan derajat stenosis karena kesulitan teknik.

RINGKASAN

Sepuluh hipertensi berat, umur rata-rata 25 tahun, diduga klinis hipertensi renovaskuler. Penurunan perfusi ginjal pada renogram dan sidikan ginjal ditemukan pada semua pasien. Lesi stenotik arteri renalis dicurigai pada 6 dari 10 pasien dengan arteriografi renal selektif. Hipokalemi dengan serum K^+ kurang dari 3,5 meq/L ditemukan pada 5 dari 6 pasien dengan lesi stenotik. Pemeriksaan renin tidak dilakukan pada semua pasien. Renografi dan sidikan ginjal dapat digunakan sebagai pemeriksaan pendahuluan (screening test) untuk menegakkan diagnosa hipertensi renovaskuler.

KEPUSTAKAAN

- 1: Pickering G: Hypertension : Causes, consequences & management: London, Churchill, 1970:
- 2: Papper S: Clinical nephrology: Boston: Little Brown & Co., 1971:
- 3: Simon et al: Clinical characteristics of renovascular hypertension: JAMA 1972; 220: 1209-1218:

