

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Telaah Pustaka

Gagal Ginjal adalah kejadian dimana fungsi dari ginjal mengalami sifat *progresif* dan menjadi *irreversible* menyebabkan ginjal terjadi *degradasi* untuk menjaga metabolisme, proporsi cairan maupun elektrolitnya dan mampu menyebabkan *uremia*. Serta gagal ginjal sendiri dibedakan menjadi 2 jenis yaitu gagal ginjal akut dan gagal ginjal kronik.

##### 1. Gagal Ginjal Akut (GGA)

###### a. Definisi

Gagal ginjal akut merupakan kejadian *degradasi* pada kinerja ginjal yang berlangsung cepat dengan dibuktikannya perubahan serum kreatinin (Scr), *nitrogen urea* darah (BUN) dan pengeluaran *output urine*. Setiap individu memiliki risiko terkena gagal ginjal akut seperti mereka yang memiliki riwayat penyakit ginjal kronis (PGK), yang memiliki status *hemodinamik* yang perlu dipantau dengan hati-hati dari paparan mereka terhadap sifat *nefrotoksin* yang harus diminimalkan. Penilaian pasien menyeluruh termasuk medis dan riwayat bedah, penggunaan obat, pemeriksaan fisik, dan beberapa laboratorium tes sangat penting (Dipiro *et al.*, 2020).

###### b. Etiologi

Manajemen pasien yang mengalami gangguan gagal ginjal akut ini sebagian besar didasarkan pada identifikasi etiologi spesifik yang bertanggung jawab atas kejadian gagal ginjal akut bagi pasien sendiri. Secara tradisional, penyebab gagal ginjal akut dikategorikan menjadi 3 macam sebagai berikut: (a) *prerenal*, yang hasil dari penurunan *perfusi* ginjal dalam pengaturan *parenkim* rusak jaringan, (b) *intrinsik*, hasil kerusakan struktural pada ginjal, paling sering terjadi pada *tubulus* dari kerusakan

iskemik atau toksik, dan (c) *postrenal* yang disebabkan oleh obstruksi aliran *urine* dari ginjal (Dipiro *et al.*, 2020).

#### c. Patofisiologi

Dengan penyebab paling umum dari gagal ginjal akut sendiri adalah iskemia, terjadi karena kategori *pre-renal* dengan kelainan *hypovolaemia* yang menyebabkan kehilangan cairan ginjal (*over-diuresis*), melalui kategori *intrinsic* dengan kelainan *glomerular* yang menyebabkan *glomerulonephritis* akut pasca infeksi, melalui kategori *post-renal* dengan kelainan *obstruksi intra-renal* yang menyebabkan pembekuan darah. Pada saat *transfer O<sup>2</sup>* atau metabolisme *substrat* yang menjadi kurang *optimal*, akibat cacat pada bagian seluler ataupun menyebabkan malfungsi organ vital (Makris & Spanou, 2016).

Hubungan *tubulus* ginjal maupun pembuluh darah di *medulla* bagian terluar organ ginjal, pada aliran darah menuju bagian *nefron* kritis bagian dalam. Mengikuti *degradasi perfusi* ginjal yang efektif, sel epitel tidak mampu mempertahankan *intraseluler* yang memadai *Adenosin Tripospat (ATP)* pada tahapan *esensial*. Penipisan *Adenosin Tripospat (ATP)* mengakibatkan matinya sel oleh *nekrosis* atau *apoptosis*. Selain itu, *nefron* alami fungsinya untuk memfilter, dan teresap banyak zat dari lumen *tubular*, maupun penanganan zat untuk bisa mencapai target berbahaya bagi sel epitel yang berada di sekitarnya (Makris & Spanou, 2016).

#### d. Klasifikasi

Kerusakan ginjal menggambarkan adanya *tubulus* atau *glomerulus* yang cedera dan seperti tanda *TIMP-2* dan *IGFBP7*. Cedera ginjal dapat dideteksi dengan perubahan tingkat *plasma* atau *urine* dari *biomarker* yang spesifik sebelum perubahan nyata pada fungsi ginjal (penurunan *GFR* atau peningkatan *Scr*) yang terjadi. Sejak pasien berada pada kelompok ini maka memiliki risiko komplikasi yang lebih besar, mereka mungkin mendapat manfaat dari pencegahan *intervensi* yang diarahkan untuk

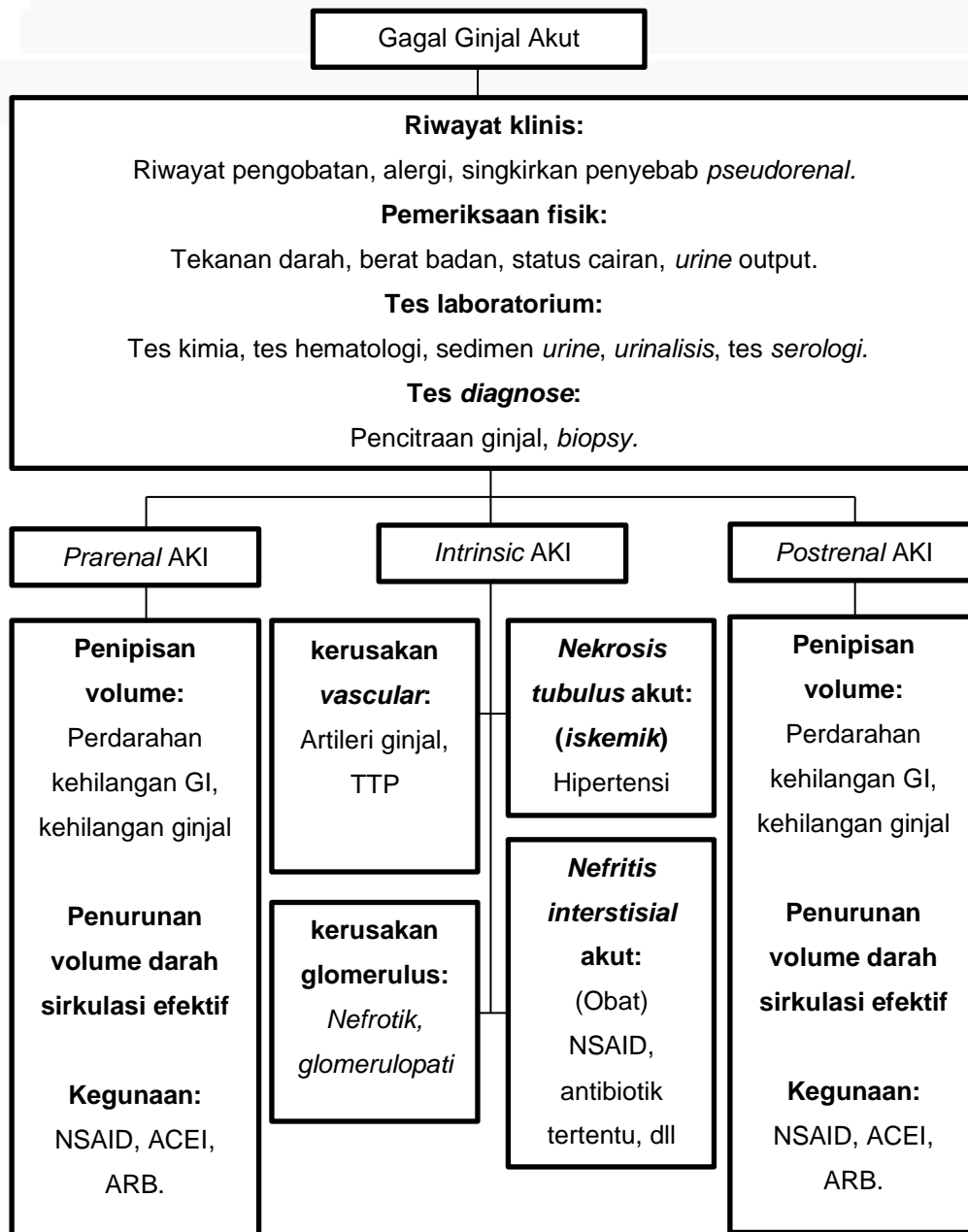
meminimalkan perkembangannya. Pada tabel 2.1 ini merangkum hubungan tersebut antara perubahan fungsional dan kerusakan ginjal

Tabel 2. 1 Klasifikasi Gagal Ginjal Akut berdasarkan RIFLE

Sumber : (Dipiro *et al.*, 2020)

Kategori	Kriteria $s_{cr}$ dan GFR	Kriteria urin keluar
Mempertaruhkan	$s_{cr}$ meningkat menjadi 1,5 kali lipat atau penurunan eGFR > 25% dari baseline	< 0.5mL/kg/hr untuk $\geq 6$ jam
Cedera	$s_{cr}$ meningkat menjadi 2 kali lipat atau penurunan eGFR > 50% dari baseline	< 0.5mL/kg/hr untuk $\geq 12$ jam
Kegagalan	$s_{cr}$ meningkat menjadi 3 kali lipat atau penurunan eGFR > 75% dari baseline, $s_{cr}$ atau 4mg/dl (354 $\mu$ mol/L) dengan peningkatan akut minimal 0,5mg/dl (44 $\mu$ mol/L)	Anuria untuk $\geq 12$ jam
Kehilangan	<i>complete loss of function</i> (RRT) selama > 4 minggu	
ESKD	RRT > 3 bulan	

e. Tatalaksana Terapi



Gambar 2. 1 Algoritma Pengobatan Hipertensi Pada Gagal Ginjal Akut

Sumber : (Dipiro *et al.*, 2020).

## 2. Gagal Ginjal Kronik (GGK)

### a. Definisi

Menurut Perhimpunan *Nefrologi* Indonesia PERNEFRI bahwa gagal ginjal kronik ialah rusaknya organ ginjal yang terjadi  $\leq 3$  bulan maupun lebih dari itu, terjadinya *abnormalitas* struktural maupun fungsi ginjal, disertai *degradasi* Laju Filtrasi Glomerular (GFR)  $\leq 60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  yang menjadikan kelainan pada kerusakan ginjal, termasuk ketidak seimbangan komposisi zat di dalam darah atau *urine*. Jika Laju Filtrasi Glomerular (GFR)  $< 1560\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  pada keadaan ini fungsi ginjal sudah sangat menurun sehingga terjadi akumulasi toksin dalam tubuh yang disebut *uremia*. Pada kondisi *uremia* ini dibutuhkan terapi pengganti ginjal untuk mengambil alih fungsi ginjal dalam mengeliminasi toksin tubuh sehingga tidak terjadi gejala yang lebih berat (PERNEFRI, 2015).

### b. Etiologi

Hipertensi merupakan penyebab dari penyakit ginjal yang *progresif* dan menyumbang lebih dari 31% kasus ESRD di Amerika Serikat. Berdasarkan sumber pedoman *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) menyatakan manajemen tekanan darah penyakit gagal ginjal kronik direkomendasikan untuk mengontrol tekanan darah di semua kategori penyakit gagal ginjal kronik terlepas dari yang mendasari penyebabnya sejak awal pengobatan hipertensi dan pencapaian target tekanan darah yang telah ditunjukkan untuk memperlambat laju perkembangan penyakit gagal ginjal kronik itu sendiri (KDIGO, 2014).

### c. Patofisiologi

Perkembangan gagal ginjal kronik untuk menuju ke stadium yang lebih lanjut (tahap 4-5) itu berlangsung selama beberapa waktu yang sebagian besar dengan mekanismenya tergantung pada letak kerusakan ginjal pada jenis usia, jenis kelamin dan *urine*. Sebagaimana dibuktikan berbagai faktor *inisiasi* dan dalam

perkembangannya kerusakan ginjal dapat dilihat dari berbagai hasil penyebab *heterogen*. Sedangkan kerusakan struktur awal ginjal tergantung pada penyakit *primer* yang mempengaruhi ginjal, dengan kunci dari jalur menuju *End Stage Renal Disease* (ESRD) yaitu lenyapnya jumlah *nefron*, terjadinya hipertensi pada *kapiler glomerulus*, terdapatnya *Proteinuria* (Dipiro *et al.*, 2020).

Kondisi kadar gula darah yang tetap meningkat tinggi akan menimbulkan berbagai komplikasi, dan komplikasi kronis yang terjadi seperti *makroangiopati* yang terjadi pada pembuluh darah kecil (*mikrovaskular*) seperti pada kapiler retina mata dan kapiler ginjal (Muthia Dewi Marthilia Alim, 2019).

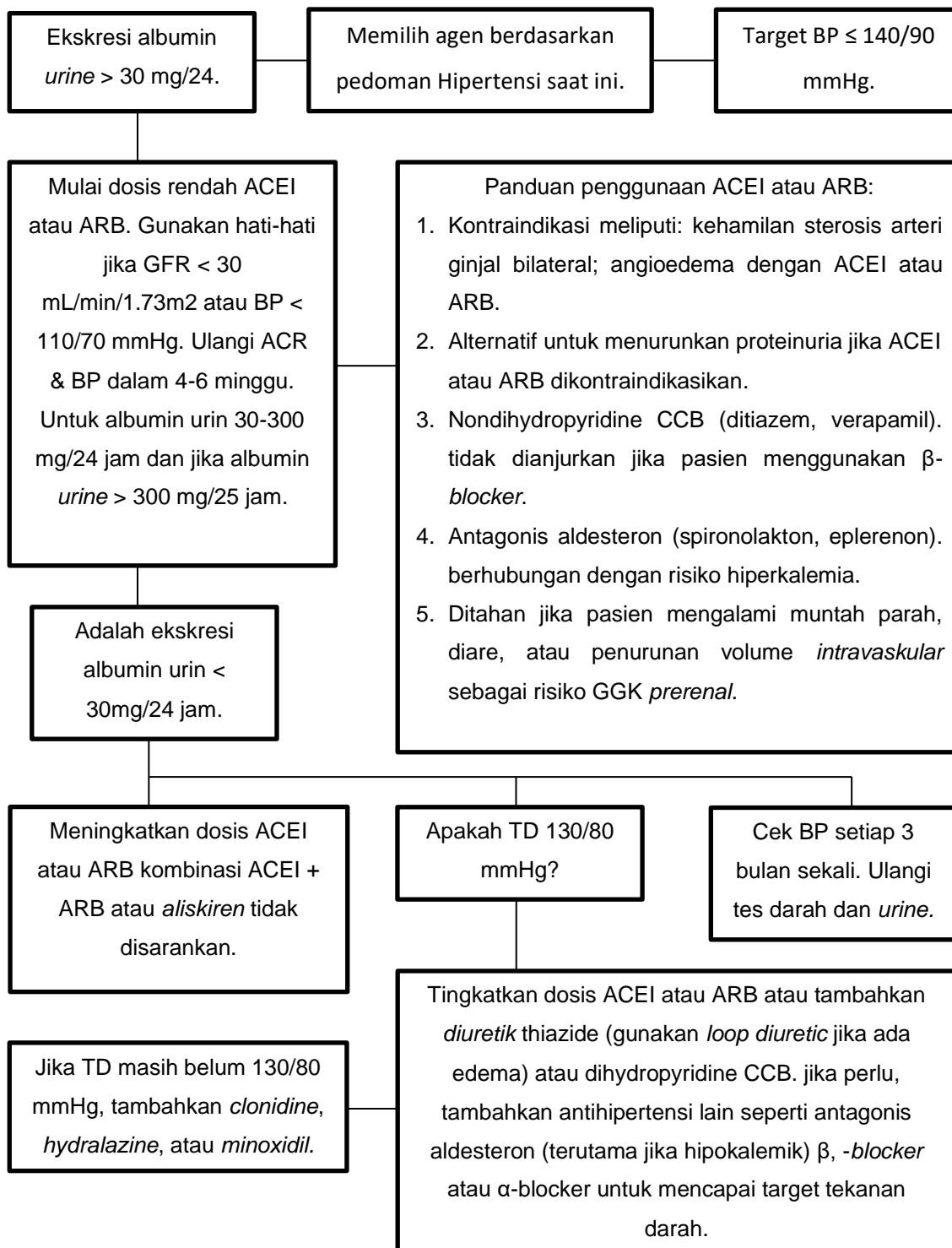
#### d. Klasifikasi

Menurut *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) bahwa Laju Filtrasi Glomerular (GFR) dan kategori *albuminuria* dan *prognosis* untuk memenuhi kriteria gagal ginjal kronik harus ada penurunan yang signifikan dalam Laju Filtrasi Glomerular (GFR) atau juga harus ada bukti kerusakan ginjal (kategori 1 dan 2) selama 3 bulan atau lebih. Skala *prognosis* yang ditandai warna Hijau adalah risiko kecil (jika tidak ada penanda penyakit ginjal lainnya, tidak ada gagal ginjal kronik), kuning adalah cukup meningkat mempertaruhkan; oranye: risiko besar, dan merah adalah risiko sangat besar (gagal ginjal kronik, penyakit ginjal kronis: Laju Filtrasi Glomerulus (GFR), KDIGO, penyakit ginjal: meningkatkan global hasil) (Dipiro *et al.*, 2020).

Tabel 2. 2 Kategori Albuminuria &amp; Prognosis GGK Pada Kategori

				Deskripsi dan jangkauan kategori <i>albuminuria persisten</i>		
				A1	A2	A3
				Normal-sedang meningkat	cukup meningkat	meningkat parah
				< 30mg/g < 3mg/mmol	30-300mg/g 3-30mg/mmol	> 300mg/g >30mg/mmol
<b>G F R  C A T E G O R I  S</b>	G1	Normal / tinggi	≥ 90			
	G2	Sedikit menurun	60-89			
	G3a	Mengalami penurunan ringan hingga sedang	45-59			
	G3b	Sedang hingga sangat menurun	30-44			
	G4	Menurun drastis	15-29			
	G5	Gagal ginjal	< 15			

## e. Tatalaksana Terapi



Gambar 2. 2 Algoritma Pengobatan Hipertensi Pada Gagal Ginjal Kronik

Sumber : (Dipiro *et al.*, 2020).



### 3. Hipertensi

#### a. Definisi

Berdasarkan sumber *American Heart association* 2017 tekanan darah yang meningkat disebut hipertensi dan ditandai dengan diagnosa tekanan darah *sistolik* 140 mm/Hg maupun tekanan darah *diastolik* 90 mm/Hg. Sering dikenal "*silent killer disease*" untuk menyebutkan hipertensi karena kedatangannya mendadak serta tidak menandakan efek yang persisten bagi penderitanya (AHA, 2017).

Hipertensi merupakan penyakit kardiovaskular yang umum diderita semua orang. Adanya peningkatan tekanan arteri menyebabkan terjadinya *hipertrofi ventrikel* kiri dan perubahan patologis pada pembuluh darah. Hal itu menyebabkan hipertensi menjadi faktor risiko utama dari penyakit komplikasi yang menyertainya (Brunton, 2018). Dikatakan penyakit hipertensi jika memiliki tekanan darah yang mengalami peningkatan terus-menerus hingga lebih dari 120/80 mmHg (Dipiro *et al.*, 2020).

#### b. Etiologi

Setiap pasien hipertensi selalu disebabkan dengan etiologinya yang belum ditemukan disebut penyakit *esensial* maupun *primer*. Sedangkan wujud dari hipertensi belum mampu disembuhkan, melainkan hanya dapat dikendalikan. Pada jumlah pasien hipertensi jauh lebih sedikit mempunyai akibat yang spesifik yang biasa diberi nama hipertensi *sekunder*. Beberapa sebab *sekunder potensial* yang termasuk bagian dari kondisi medis bersamaan maupun induksi bersama *endogen*. Identifikasi pada pasien hipertensi dapat dikurangi maupun bisa disembuhkan (AHA, 2017).

#### c. Patofisiologi

Faktor fisiologis mengontrol tekanan darah dan kelainan dari faktor ini merupakan komponen *potensial* yang berkontribusi di bidang perkembangan hipertensi *esensial*. Oleh sebabnya

menjadi malfungsi secara *humoral* (*reninangiotensin aldosteron* [RAAS]) maupun proses *vasodepresor*, proses saraf *abnormal*, cedera dibagian *autoregulasi perifer*, serta kerusakan pada natrium, kalsium, dan hormon *natriuretik*. Risiko ini secara *komulatif* disebabkan karena RAAS *multifaset*, karena pada ujungnya mengurus tekanan darah pada arteri. Risiko paling besar yaitu tidak adanya satu faktor pun yang bertanggung jawab penuh terhadap hipertensi *esensial* (Dipiro *et al.*, 2020).

#### d. Klasifikasi

Tabel 2. 3 Klasifikasi Hipertensi Menurut ISH

Klasifikasi	Tekanan Darah <i>Sitolic</i>		Tekanan Darah <i>Diastolic</i>
Normal	< 130	Dan	< 85
Prahipertensi	130 - 139	Dan/Atau	85 / 89
Derajat 1 Hipertensi	140 - 159	Dan/Atau	90 - 99
Derajat 2 Hipertensi	≥ 140	Dan/Atau	≥ 100

Pasien yang mengalami hipertensi normal sampai tinggi adalah pasien yang mampu mendapatkan manfaat suatu perubahan dari pola hidup serta harus disertai pemberian tatalaksana farmakologis jika pasien mendapatkan indikasi diluar sakit nya. Pasien hipertensi untuk derajat 1 maupun 2 disarankan diberikan tatalaksana farmakologis sesuai dengan keperluan pasien (Glenys Yulanda, 2021).

Peningkatan tekanan darah bukan merupakan jenis penyakit, bila dikaitkan terhadap kenaikan risiko penyakit kardiovaskular dibanding pada pasien terkena tekanan darah normal. Oleh karena itu identifikasi pada pasien terkena tekanan darah biasanya berubah jadi hipertensi seiring waktu berjalan oleh karenanya di rekomendasikan untuk merubah pola gaya hidup supaya mampu melemahkan perkembangan hipertensi pasien (Whelton *et al.*, 2018).

Tekanan darah menurut etiologi nya dibedakan jadi 3 jenis yaitu:

### 1) Hipertensi *Primer*

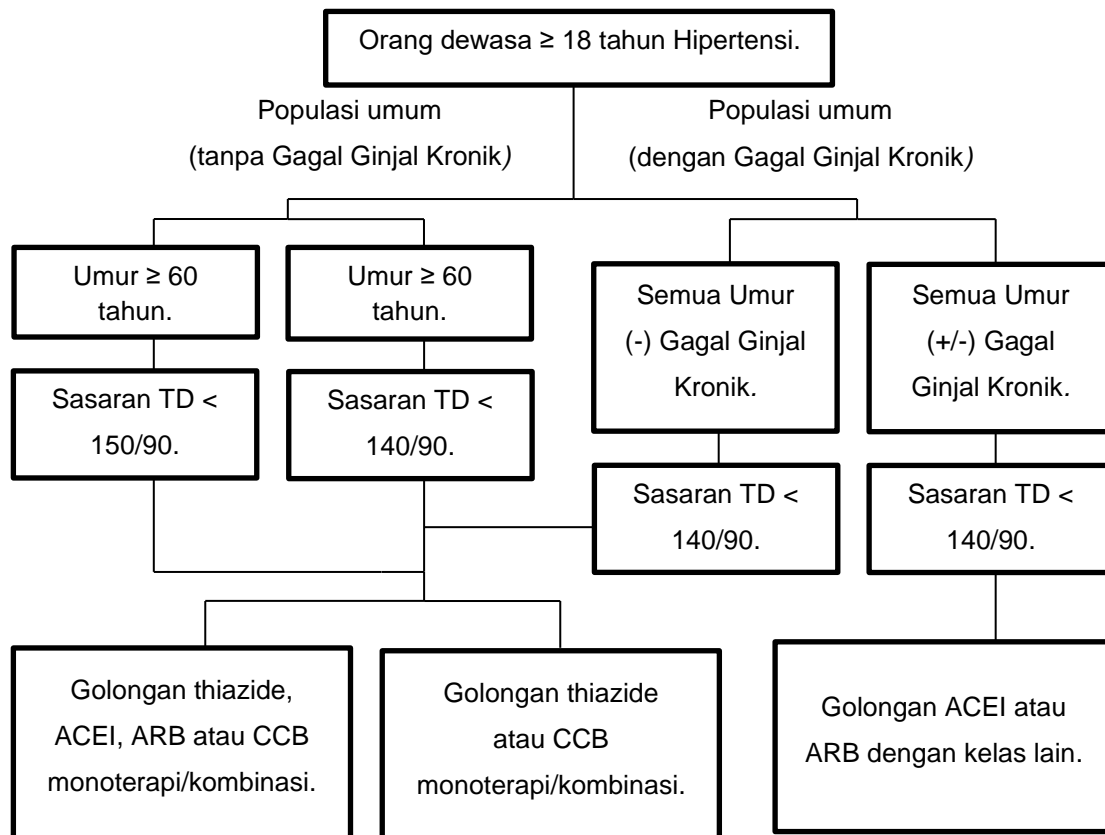
Pada kejadian hipertensi sudah tidak memungkinkan untuk sembuh melainkan hanya bisa dikontrol. Akibat riwayat turun temurun penyakit hipertensi, oleh karena itu dengan melihat faktor genetik dalam mengambil peranan penting untuk *patogenesis* hipertensi *primer*. kebanyakan karakteristik dari gen tersebut yang mengakibatkan terjadinya keseimbangan dan adanya mutasi genetik dalam perubahan ekskresi *kallikrein urine*. Melepasnya *nitric oxide*, ekskresi *aldosteron*, *steroid adrenal*, maupun *angiotensinogen* (Glenys Yulanda, 2021).

### 2) Hipertensi *Sekunder*

Pada kejadian hipertensi ini diakibatkan penyakit komorbid. Terjadinya malfungsi *renal* ini sebab karena ginjal kronik maupun sakit *renovascular* yang dimana *sekunder* sering terjadi. Pemberian rekomendasi obat yang tidak sesuai bisa membuat terjadi hipertensi maupun memperparah hipertensi yaitu dari akibat meningkatnya tekanan darah. Jika terjadi secara *sekunder* bisa dilakukan identifikasi, harus segera melakukan penghentian obat yang dikonsumsi maupun terapi untuk keadaan komorbid yang dialami (Glenys Yulanda, 2021).

### e. Tatalaksana Terapi

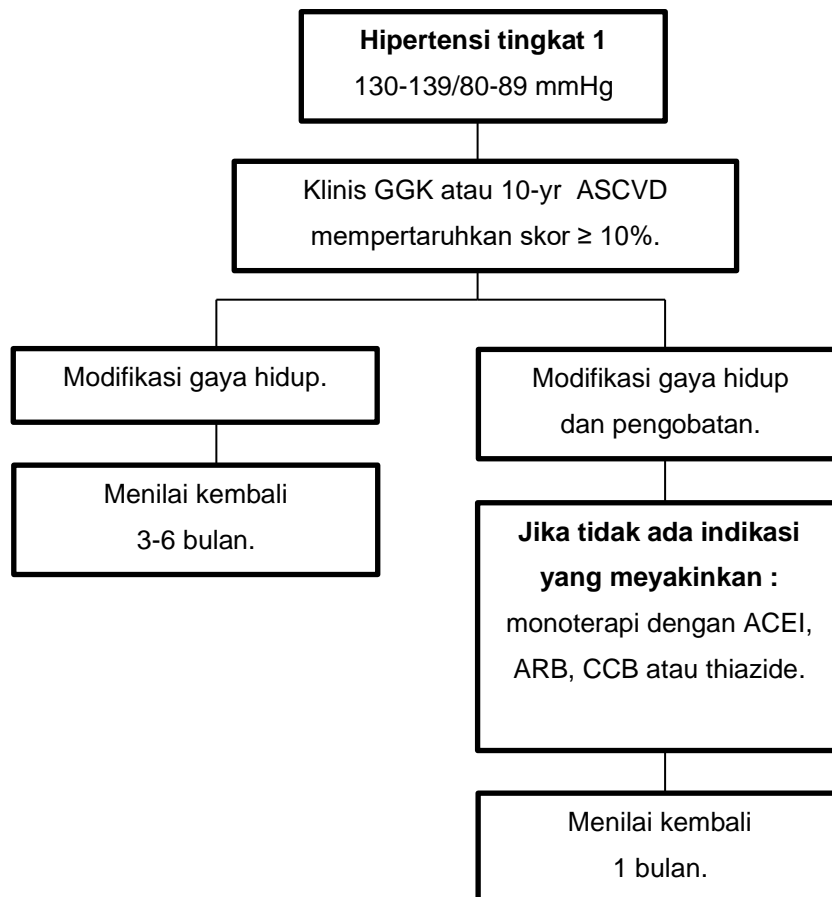
Penatalaksanaan terapi medikamentosa bagi penderita hipertensi merupakan usaha untuk menekan penurunan tekanan darah secara efektif maupun efisien. Salah satu algoritma pedoman hipertensi berdasarkan JNC 8.



Gambar 2. 3 Algoritma Pedoman Hipertensi

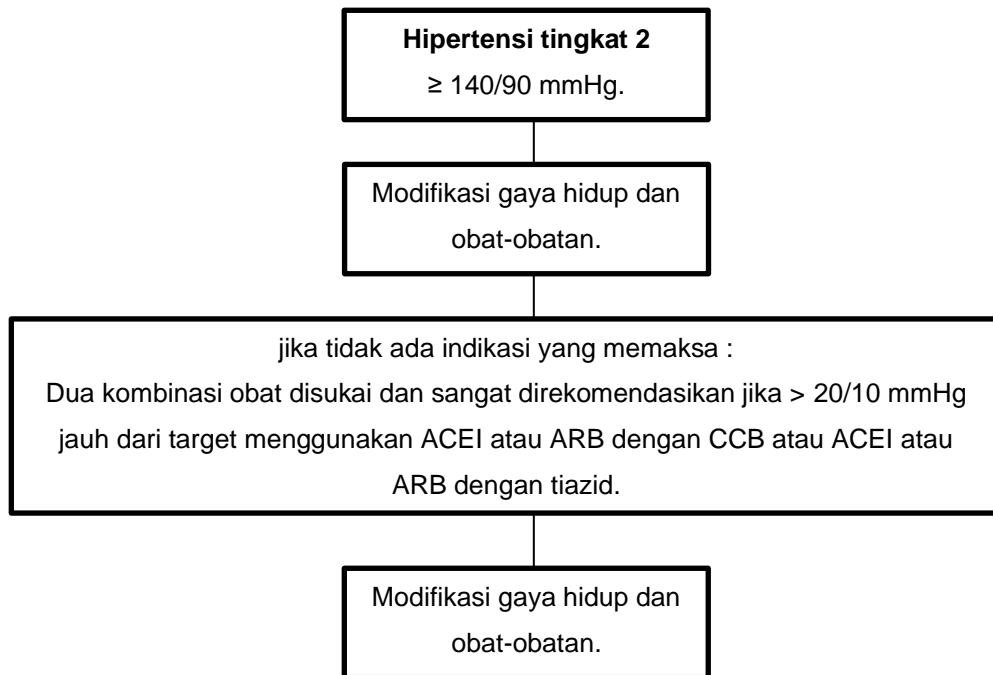
Sumber : (JNC 8, 2015).

Penatalaksanaan terapi antihipertensi tingkat 1 dan tingkat 2 berdasarkan pedoman *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach Eleventh Edition* bisa diperhatikan pada Gambar 2.4 dan 2.5.



Gambar 2. 4 Tatalaksana Hipertensi Tingkat 1

Sumber : (Dipiro *et al.*, 2020).



Gambar 2. 5 Tatalaksana Hipertensi Tingkat 2

Sumber : (Dipiro *et al.*, 2020).

#### 4. Interaksi Obat

##### a. Definisi

Interaksi obat adalah saat *farmakokinetik* maupun *farmakodinamik* pada saat perjalanan obat di dalam tubuh berhasil dirubah disebabkan adanya satu zat maupun lebih yang mampu bereaksi. Interaksi obat dapat terjadi ketika efek obat mampu diubah oleh pemberian obat lain, obatan herbal, minuman, makanan, dan bahan kimia. Selain itu, hasil klinis pasien memiliki risiko jika interaksi obat dapat menyebabkan toksisitas (Frakastiwi, 2020).

##### b. Klasifikasi

Klasifikasi interaksi dapat dibagi menjadi dua macam, yaitu:

###### 1) *Farmakokinetik*

Merupakan proses untuk mengubah *absorpsi*, maupun distribusi, atau *eliminasi* (metabolismenya dan ekskresi) obat lain. Bisa dilihat parameternya dengan perbedaan satu atau lebih pada *farmakokinetik*, contohnya pemusatan serum

puncak, bagian dibawah kurva konsententrasi, waktu paruh, dan total jumlah obat.

## 2) Farmakodinamik

Merupakan proses terjadinya perubahan respon terhadap pasien pada pemakaian obat tanpa mempengaruhi *farmakokinetik* dari suatu obat tersebut.

Dan untuk contoh interaksi obat Antihipertensi bisa diperhatikan pada Tabel 2. 4 dibawah ini:

Tabel 2. 4 Contoh Interaksi Obat Antihipertensi

Objek obat	Golongan obat	Efek interaksi	Mekanisme interaksi	Tipe Interaksi
ACEI <i>Inhibitor/ARB</i>	<i>Diuretic (potassium sparing), NSAID, Potassium supplements</i>	Hyperkalemia, menyebabkan fungsi ginjal yang menurun	Gabungan peningkatan kalium, efek <i>aditif</i> nefrotoksik	<i>Farmakokinetik</i>
<i>Diuretics (potassium-sparing)</i>	ACE <i>inhibitors/ARB NSAID, potassium supplements</i>	Hiperkalemia, penurunan fungsi ginjal	Gabungan peningkatan kalium, efek <i>aditif</i> nefrotoksik	<i>Farmakokinetik</i>

Pada penelitian sebelumnya (Hanyaq *et al.*, 2021) mendapatkan data Potensi Interaksi Obat Antihipertensi pada pasien Gagal Ginjal di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Samarinda Medika Citra dapat dilihat pada Tabel 2.5 dibawah ini:

Tabel 2. 5 Interaksi Obat Antihipertensi di RS SMC

Obat 1	Obat 2	Tingkat Keparahan	Tipe Interaksi	Level Signifikan	Jumlah Kasus	Persentase (%)
Cetrixone	Ca.glukonat	<i>Mayor</i>	<i>Farmakokinetik</i>	1	3	5,06
Amlodipine	Calos	<i>Moderat</i>	<i>Farmakodinamik</i>	4	7	11,86
Ceftriaxone	Furosemide	<i>Moderat</i>	<i>Farmakodinamik</i>	4	8	13,55
Lansoprazole	Furosemide	<i>Moderat</i>	<i>Farmakodinamik</i>	4	7	11,86

Ranitidine	Calos	Minor	Farmakokinetik	5	21	35,59
------------	-------	-------	----------------	---	----	-------

### c. Level Interaksi Obat

Level interaksi obat diklasifikasi dalam tiga tingkatan yaitu:

#### 1) *Minor*

Terjadinya interaksi yang dikatakan terjadi pada tingkat *minor* bila terdapat interaksi yang berpeluang membahayakan kepada pasien jika tidak teliti pemberiannya.

#### 2) *Moderate*

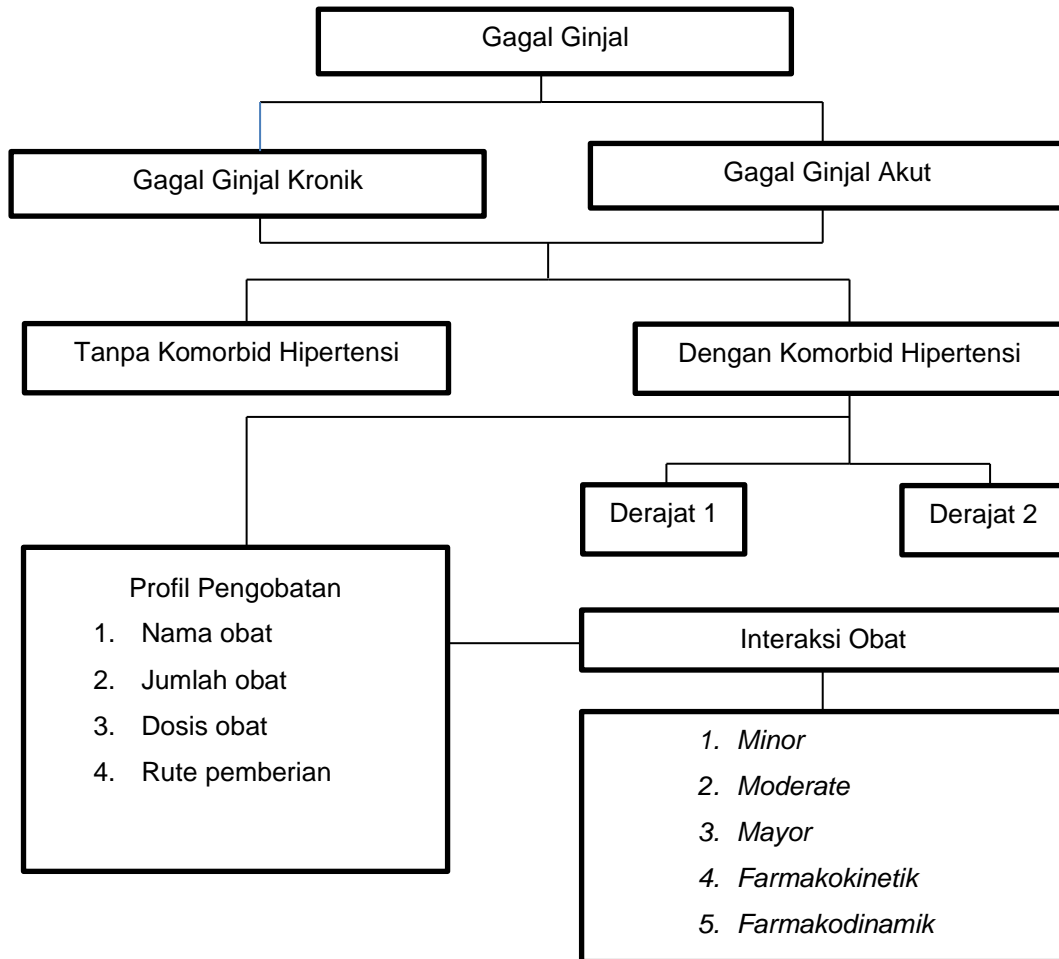
Terjadinya interaksi pada tingkat *moderate* bila lebih dari satu bahaya *potensial* memungkinkan terjadinya efek samping terhadap pasien, atau monitoring yang selalu diwajibkan. Efek samping *moderate* mengakibatkan perubahan status klinis terhadap pasien, mengakibatkan perawatan tambahan pada Rumah Sakit.

#### 3) *Mayor*

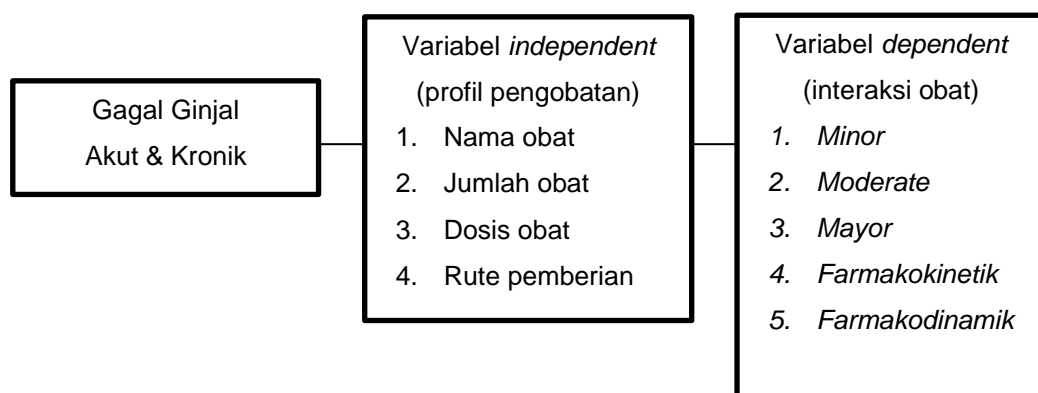
Terjadinya interaksi *mayor* apabila terjadi peningkatan yang tinggi dan menandakan bahaya terhadap pasien sekaligus bersangkutan pada nyawa pasien maupun bisa menyebabkan terjadinya cacat permanen pada salah satu bagian tubuh pasien.



## B. Kerangka Teori Penelitian



Gambar 2. 6 Kerangka Teori Penelitian



Gambar 2. 7 Kerangka Konsep Penelitian

### C. Keterangan Empiris

Hasil Penelitian dari (Ngurah & Raka, 2007), didapatkan empat macam interaksi obat yang terjadi dalam kategori *mayor* yaitu sekitar (13,79%). Pada studi-studi yang diadakan secara literatur dan memakai *tools Drug.com* untuk menunjukkan hasil sebanyak 29 interaksi spesifik dengan 7 interaksi *minor*, 18 interaksi sedang dan 4 interaksi *mayor*, dengan persentase masing-masing sekitar 24,13%, 62,06% dan 13,79%.

Hasil Penelitian dari (Pasangka *et al.*, 2017), didapatkan interaksi obat yang berbahaya kepada pasien yang mengalami gagal ginjal dengan total 292 potensi (65,32%), keparahan *mayor* total 22 potensi (7,53%), *moderate* total 206 potensi (70,54%) dan *minor* total 64 potensi (21,91%).

Hasil Penelitian dari (Hartiwan *et al.*, 2018), didapatkan sebanyak 234 mencakup tingkat keparahan berdasarkan level *signifikansi* minor sebanyak 170 kejadian (72,6%) tingkat keparahan tertinggi ada pada *moderate* sebanyak 135 kejadian (57,2%) tingkat keparahan *mayor* sebanyak 29 kejadian (12,2%).