



Indonesian Society of Hypertension  
Perhimpunan Dokter Hipertensi Indonesia



”  
**Panduan  
Pengenalan dan  
Tatalaksana  
Hipertensi Resisten  
Di Indonesia  
2024**  
“



160

140

120

100

# PANDUAN PENGENALAN DAN TATALAKSANA HIPERTENSI RESISTEN DI INDONESIA 2024

**Editor :**

Siska Suridanda Danny

Indonesian Society of Hypertension  
Perhimpunan Dokter Hipertensi Indonesia  
**Jakarta 2024**

## DAFTAR KONTRIBUTOR

**Perhimpunan Dokter Hipertensi Indonesia (PERHI)  
Mengucapkan terima kasih kepada  
para kontributor buku  
"Panduan Pengenalan dan Tatalaksana Hipertensi Resisten di  
Indonesia 2024"**

**Amanda Tiksnadi, dr., Sp.S (K), PhD**

Departemen Neurologi  
FK Universitas Indonesia Jakarta  
RS Cipto Mangunkusumo

**Anasthasia Sari S Mumpuni, dr, Sp.JP(K), FIHA**

SMF Kardiologi  
RS Pondok Indah - Pondok Indah Jakarta

**Frits RW Suling, .dr.,Sp.JP(K), FIHA**

SMF Kardiologi dan Kedokteran Vaskular  
Rumah Sakit  
Universitas Kristen Indonesia.  
Divisi Kardiologi dan Vaskular  
Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas  
Kristen

**Ni Made Hustrini, dr., Sp.PD-KGH**

Divisi Ginjal Hipertensi  
Departemen Ilmu Penyakit Dalam  
FKUI/ RS Cipto Mangunkusumo

**Paskariatne Probo Dewi, dr., Sp.JP(K), FIHA**

Departemen Kardiologi  
RS Pusat Angkatan Darat Gatot Soebroto

**Rakhmad Hidayat, Dr., dr., SpS(K), MARS**

Departemen Neurologi  
FK Universitas Indonesia Jakarta  
RS Cipto Mangunkusumo

**Siska Suridanda Danny, dr., Sp.JP(K), FIHA**

Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular  
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia  
Pusat Jantung Nasional Harapan Kita Jakarta

**DAFTAR ISI**

Kontributor .....	ii
Daftar Isi .....	iv
Daftar Gambar .....	v
Daftar Tabel .....	vi
Daftar Singkatan .....	vii
Kata Pengantar.....	ix
<b>BAB I PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
Definisi .....	1
Epidemiologi dan Prevalensi .....	2
Prognosis .....	2
Karakteristik Pasien dan Kondisi terkait .....	3
<b>BAB II DIAGNOSA HIPERTENSI RESISTEN .....</b>	<b>5</b>
A. Diagnosis.....	5
B. Identifikasi Hipertensi Sekunder sebagai Penyebab Hipertensi Resisten.....	9
C. Faktor lain sebagai penyebab hipertensi resisten .....	17
<b>BAB III TATA LAKSANA HIPERTENSI RESISTEN.....</b>	<b>21</b>
A. Pendekatan Nonfarmakologis.....	21
B. Terapi Farmakologis.....	28
C. Algoritma diagnosis dan tatalaksana .....	33
<b>BAB IV PERAN DENERVASI ARTERI RENALIS DALAM TATALAKSANA HIPERTENSI RESISTEN .....</b>	<b>37</b>
Mekanisme kerja dan rasionalisasi terapi .....	37
Indikasi dan kontraindikasi .....	39
Efektifitas dan telaah studi.....	43

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 1.</b> Insidensi hipertensi sekunder berdasarkan ' kelompok usia .....	13
<b>Gambar 2.</b> Algoritma skrining hipertensi sekunder.....	14
<b>Gambar 3.</b> Prinsip terapi stimulasi refleks baroreseptor .....	25
<b>Gambar 4.</b> Terapi <i>Transcranial direct current stimulation (tDCS)</i> ..	26
<b>Gambar 5.</b> Terapi <i>Transcranial Magnetic Stimulation (TMS)</i> .....	27
<b>Gambar 6.</b> Algoritma evaluasi dan penegakan diagnosis hipertensi resisten .....	33
<b>Gambar 7.</b> Algoritma tatalaksana hipertensi resisten.....	34
<b>Gambar 8.</b> Pemilihan pasien untuk terapi denervasi ginjal .....	42

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 1.</b>	Rekomendasi ukuran manset .....	8
<b>Tabel 2.</b>	Petunjuk klinis yang mengarah pada penyebab hipertensi sekunder.....	11
<b>Tabel 3</b>	Skrining awal dan lanjutan penyebab hipertensi sekunder	15
<b>Tabel 4.</b>	Masalah klinis spesifik terkait dengan resistensi pengobatan .....	30
<b>Tabel 5.</b>	Rekomendasi tatalaksana hipertensi resisten.....	35
<b>Tabel 6.</b>	Terapi denervasi arteri renalis sebagai tatalaksana hipertensi resisten .....	44

## DAFTAR ISTILAH DAN SINGKATAN

TD	: Tekanan Darah
HR	: Hipertensi Resisten
ESH	: <i>European Society of Hypertension</i>
ACEI	: <i>Angiotensin Converting Enzym Inhibitor</i>
ARB	: <i>Angiotensin Receptor Blocker</i>
CCB	: <i>Calcium Channel Blocker</i>
RS	: Rumah Sakit
HBPM	: <i>Home Blood Pressure Monitoring</i>
LVH	: <i>Left Ventricular Hypertrophy</i>
ABPM	: <i>Ambulatory Blood Pressure Monitoring</i>
OSA	: <i>Obstructive Sleep Apnea</i>
TDS	: Tekanan Darah Sistolik
TDD	: Tekanan Darah Diastolik
TSH	: <i>Tiroid Stimulating Hormone</i>
LFG	: Laju Filtrasi Glomerulus
PAC	: <i>Plasma Aldosterone Concentration</i>
PRA	: <i>Plasma Renin Activation</i>
ARR	: <i>Aldosterone/Renin Plasma</i>
NHANES	: <i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
DASH	: <i>Dietary Approaches to Stop Hypertension</i>
MBSRP	: <i>Mindfulness-Based Stress Reduction Program</i>
tDCS	: <i>Transcranial direct current stimulation</i>
TMS	: <i>Transcranial magnetic stimulation</i>
TENS	: <i>Transcutaneous electrical nerve stimulation</i>
RDN	: <i>Renal Denervation</i>

MRA	: <i>Mineral Receptor Antagonist</i>
PGK	: Penyakit Ginjal Kronik
HCT	: <i>Hydrochlorothiazide</i>
RAA	: <i>Renin-Angiotensin-Aldosterone</i>
ESH	: <i>European Society of Hypertension</i>
KV	: Kardiovaskular
HMOD	: <i>Hypertension Mediated Organ Damage</i>
OAINS	: Obat Antiinflamasi Nonsteroid
WHO	: <i>World Health Organization</i>

## **KATA PENGANTAR**

Perhimpunan Dokter Hipertensi Indonesia (PERHI) selalu berupaya menyebarkan pengetahuan tentang hipertensi bagi siapa saja yang berkepentingan di Indonesia. Oleh karenanya, setiap tahun PERHI menerbitkan setidaknya satu publikasi tentang hipertensi. Pada tahun ini diterbitkan sebuah konsensus tentang tatalaksana hipertensi resisten.

Saya percaya konsensus ini berguna bagi dokter dalam menangani hipertensi resisten di Indonesia. Bagi sejawat yang bekerja di fasilitas kesehatan tingkat pertama, konsensus tatalaksana hipertensi resisten dapat digunakan untuk memilih pasien yang perlu dirujuk ke fasilitas kesehatan tingkat lanjut. Bagi sejawat yang bekerja di fasilitas kesehatan tingkat lanjut, konsensus ini dapat digunakan untuk memilih terapi yang setepat mungkin sesuai keadaan setempat. Bagi pengampu kesehatan di Indonesia, konsensus ini berisi jenis pemeriksaan yang perlu dipenuhi untuk deteksi dan penatalaksanaan hipertensi resisten terkini.

Saya sangat menghargai upaya para penulis yang telah berkontribusi menyaring bukti penelitian terbaik dan menyunnya menjadi dokumen Tatalaksana Hipertensi Resisten di Indonesia. Saya percaya kontribusi sejawat akan memperbaiki tatalaksana hipertensi resisten di Indonesia.

**Ketua PERHI/InaSH**

**dr. Erwinanto, Sp.JP(K), FIHA**



## BAB I PENDAHULUAN

Hipertensi hingga saat ini masih merupakan salah satu penyebab kematian kardiovaskular utama di Indonesia dan seluruh dunia. Meskipun telah banyak upaya untuk memperbaiki pengenalan dan tatalaksana hipertensi, sebagian pasien gagal mencapai kendali tekanan darah (TD) sesuai target walaupun telah mendapatkan obat-obatan yang diindikasikan. Kelompok pasien ini digolongkan sebagai hipertensi resisten dan secara umum dianggap memiliki risiko terjadinya komplikasi organ dan kematian terkait hipertensi yang tinggi. Karenanya, dipandang penting untuk memiliki suatu panduan tingkat nasional agar dapat mendeteksi serta menatalaksana pasien hipertensi resisten dengan lebih baik.

### Definisi

Dalam Panduan tatalaksana hipertensi oleh *European Society of Hypertension/ESH* yang dikeluarkan pada tahun 2023, hipertensi resisten didefinisikan sebagai TD yang belum terkontrol ( $TDS \geq 140$  mmHg atau  $TDD \geq 90$  mmHg di RS atau klinik) meskipun sudah dilakukan modifikasi gaya hidup serta optimalisasi regimen tiga obat yang meliputi golongan penghambat sistem Renin-Angiotensin-Aldosterone (ACE-I/ARB), CCB, dan diuretik golongan thiazid/*thiazide-like*. Pengukuran TD harus dikonfirmasi oleh pemeriksaan di luar RS atau klinik (*Home Blood Pressure Monitoring/HBPM*) yang menunjukkan nilai TD 24 jam yang tidak terkontrol ( $TDS \geq 130$  mmHg atau  $TDD \geq 80$  mmHg). Selain itu, berbagai penyebab hipertensi resisten palsu (terutama kepatuhan pengobatan yang buruk) dan hipertensi sekunder juga telah disingkirkan.<sup>1</sup> Terminologi hipertensi resisten juga dapat diterapkan untuk pasien dengan TD yang berhasil mencapai target namun membutuhkan empat atau lebih jenis obat hipertensi untuk kendali TD.<sup>1-3</sup>

## Epidemiologi dan Prevalensi

Prevalensi hipertensi resisten sulit dikuantifikasi dikarenakan variasi data yang sangat beragam pada praktik sehari-hari; misalnya perbedaan pengambilan data pada populasi umum di masyarakat luas atau populasi di pusat kesehatan/uji klinik. Definisi TD tidak terkontrol pun berbeda dalam berbagai penelitian yaitu 140/90 mmHg atau 130/80 mmHg. Sejauh ini prevalensi dilaporkan bervariasi antara 14-37% pada berbagai studi observasional, uji klinik dan meta-analisis. Jika menggunakan definisi operasional yang seragam, angka prevalensi diperkirakan mendekati 5-10% dari keseluruhan populasi hipertensi. Pada praktik klinik sehari-hari, adanya kecurigaan terhadap hipertensi resisten harus dibuktikan dengan menganalisa berbagai faktor seperti kecukupan dosis obat, kepatuhan minum obat, dan data mengenai angka TD di luar RS/klinik. Faktor yang berperan dalam diagnosis hipertensi resisten akan diuraikan lebih lanjut pada bab 2.<sup>1-4</sup>

## Prognosis

Prognosis jangka panjang individu dengan hipertensi resisten belum dapat ditentukan secara akurat. Namun, bukti-bukti menunjukkan bahwa prognosis pada pasien hipertensi resisten cenderung tidak baik karena memiliki risiko kerusakan organ target yang lebih tinggi, seperti LVH (*Left Ventricular Hypertrophy*), penebalan intima-media karotis, lesi retina, mikroalbuminuria, infark miokard, stroke, gagal jantung, dan gagal ginjal. Lebih lanjut, pasien dengan hipertensi resisten biasanya datang dengan kombinasi faktor risiko kardiovaskular lainnya, seperti obesitas, diabetes, dan penyakit ginjal kronik yang semakin meningkatkan risiko morbiditas dan mortalitas.<sup>4</sup>

Indeks kekakuan arteri dan pengukuran TD menggunakan metode *Ambulatory Blood Pressure Monitor/ABPM* juga mendapatkan bahwa penurunan TD malam hari <10% (*nondipper*) secara independen berhubungan dengan morbiditas dan mortalitas kardiovaskular yang semakin buruk. Sehingga ABPM berperan tidak hanya dalam penegakan

diagnosis hipertensi resisten tapi juga untuk tujuan prognostik.<sup>5</sup>

### **Karakteristik Pasien dan Kondisi terkait**

Hipertensi resisten ditandai oleh kelompok demografis tertentu, komorbiditas, penyimpangan fisiologis, dan abnormalitas metabolik. Namun, faktor tersebut tidak secara eksklusif berdiri sendiri karena dapat saling bergantung (misalnya TD *non-dipping* atau *reverse dipping* dan reaktivitas berlebih sistem saraf simpatis, obesitas viseral dan aldosteron berlebih). Demografi terkait hipertensi resisten adalah ras kulit hitam, usia tua, dan jenis kelamin laki-laki.<sup>2</sup>

Berbagai komorbiditas telah diketahui berhubungan dengan hipertensi resisten. Obesitas, hipertrofi ventrikel kiri, albuminuria, diabetes melitus, penyakit ginjal kronik, skor framingham risiko penyakit kardiovaskular dalam 10 tahun, dan *obstructive sleep apnea (OSA)* lebih sering ditemui pada pasien hipertensi resisten. Proporsi yang sangat tinggi (60% - 84%) dari pasien hipertensi resisten memiliki OSA. Abnormalitas tidur lainnya juga bermanifestasi pada hipertensi resisten (dibandingkan mereka dengan hipertensi terkontrol atau normotensif) termasuk durasi tidur yang lebih pendek, berkurangnya efisiensi tidur, dan *rapid eye movement sleep (REM)* yang lebih rendah.<sup>2</sup>

Abnormalitas fisiologis pada hipertensi resisten termasuk disfungsi/ penyakit vaskular yang dibuktikan sebagai aterosklerosis arteri karotis dan perifer, gangguan fungsi endotelial, penurunan komplains arteri, dan peningkatan resistensi vaskular sistemik. Penurunan normal di malam hari (*nocturnal dipping*) juga meningkat pada proporsi tinggi (43% - 65%) individu dengan hipertensi resisten. Peningkatan penurunan TD nokturnal terlihat lebih jelas pada pasien hipertensi tak terkontrol dibandingkan terkontrol. Pola *non-dipping* pada ABPM pada individu dengan hipertensi resisten dihubungkan dengan penurunan variabilitas TD yang merupakan suatu penanda over-reaktifitas sistem saraf simpatis. *Reverse dipping*, yaitu terjadinya peningkatan TD paradoks di malam hari, diduga berhubungan dengan peningkatan kerusakan organ subklinis dan

risiko kejadian penyakit kardiovaskular. Kondisi ini juga dikaitkan dengan peningkatan aktifitas sistem saraf simpatis di malam hari.<sup>2</sup>

Hipertensi resisten juga dihubungkan dengan gangguan metabolik seperti hiperurisemia, aldosteron berlebih, dan supresi kadar renin tersirkulasi (sekitar 60% pasien hipertensi resisten memiliki kadar renin rendah). Secara umum, hipertensi resisten ditandai oleh sensitifitas TD yang tinggi terhadap sodium. Pengurangan intake sodium secara signifikan hingga mencapai 50 mmol/hari, menurunkan TD pada banyak individu dengan hipertensi resisten secara cepat dan mengagumkan. Terlebih lagi, derajat keparahan *sleep apnea* pada pasien hipertensi resisten secara positif berhubungan dengan intake sodium dalam diet, terutama pada pasien dengan hiperaldosteronisme. Konsentrasi kopeptin plasma, suatu marker pelepasan vasopresin, hampir mencapai dua kali lipat lebih tinggi pada individu dengan hipertensi resisten dibandingkan mereka dengan terkontrol.<sup>2</sup>

### **Simpulan**

- Hipertensi resisten didefinisikan sebagai TD yang belum terkontrol (TDS  $\geq 140$  mmHg atau TDD  $\geq 90$  mmHg di RS atau klinik) meskipun sudah dilakukan modifikasi gaya hidup serta optimalisasi regimen tiga obat
- Prevalensi hipertensi resisten sekitar 5-10% setelah eksklusi hipertensi resisten palsu
- Prognosis jangka panjang individu dengan hipertensi resisten cenderung buruk karena kerusakan organ target yang lebih tinggi

## BAB II

### DIAGNOSA HIPERTENSI RESISTEN

#### A. Diagnosis

##### A.1. Identifikasi Hipertensi Resisten Palsu

Langkah kunci dalam mendiagnosis hipertensi resisten adalah memastikan bahwa kenaikan TD benar-benar konsisten. Pseudo-resistensi harus dieliminasi dengan riwayat dan tinjauan obat yang cermat, diikuti dengan pengukuran TD dengan teknik yang tepat. Dengan asumsi perancu ini tidak ada dan terapi obat standar telah gagal, maka diagnosis hipertensi resisten dapat ditegakkan.<sup>6</sup>

Setiap pasien dengan hipertensi resisten memerlukan setidaknya beberapa pemeriksaan untuk penyebab sekunder. *Obstructive Sleep Apnea (OSA)*, penyakit ginjal kronis, dan hiperaldosteronisme primer adalah komorbiditas yang paling sering terjadi. Evaluasi penyebab sekunder harus mencakup riwayat dan pemeriksaan fisik komprehensif untuk mencari petunjuk adanya penyebab lain yang mendasari.<sup>6</sup>

Selain dari anamnesis dan pemeriksaan fisik, semua pasien dengan hipertensi resisten setidaknya harus menjalani pemeriksaan dengan tes fungsi ginjal dan tes urin *dipstick*.<sup>6</sup> Hal ini disebabkan prevalensi penyakit ginjal kronis tinggi pada populasi ini. Setiap ketidaknormalan dalam pemeriksaan dasar ini sebaiknya diikuti dengan pemeriksaan ultrasonografi ginjal. Pemeriksaan sodium, kalium, dan glukosa serum juga disarankan karena tes ini sederhana dan seringkali membantu. Efek "*white coat*" juga sering kali dapat menyebabkan kerancuan maka pemantauan TD ambulatori selama 24 jam juga sebaiknya dilakukan.<sup>6</sup>

##### A.2. Evaluasi terhadap Kepatuhan Minum Obat

Ketidakpatuhan terhadap pengobatan merupakan langkah pertama yang harus dilakukan saat mendiagnosis hipertensi resisten palsu. Kepatuhan

terhadap pengobatan sangat bervariasi selama perjalanan pengobatan dan umumnya menurun seiring waktu. Menurut WHO, hambatan dan faktor yang memengaruhi ketaatan terhadap pengobatan dapat dibagi menjadi lima kategori berikut<sup>7</sup>:

1. Sosiodemografis

Usia, etnis, tingkat pendapatan dan literasi, status sosial dan dukungan sosial.

2. Sistem perawatan kesehatan

Hubungan pasien-dokter dan jaminan kesehatan.

3. Hubungan dengan Terapi

Peningkatan jumlah obat antihipertensi yang diresepkan, pilihan kelas obat dan profil efek sampingnya, yaitu diuretik atau kombinasi obat dengan dosis tetap yang mengandung diuretik berhubungan dengan tingkat ketidakpatuhan yang lebih tinggi.<sup>11</sup> Efek samping obat dapat cukup signifikan untuk memengaruhi ketaatan terhadap obat antihipertensi. Oleh karena itu, pasien sebaiknya diberikan konseling tentang efek samping potensial yang umum terjadi pada obat antihipertensi yang diresepkan dan langsung terlibat dalam pengambilan keputusan terkait pengobatan.<sup>8</sup>

4. Hubungan dengan kondisi klinis lainnya

Gangguan psikiatrik, ketergantungan obat atau alkohol, demensia yang terkait dengan usia, dan disabilitas ditambah polifarmasi dapat secara negatif memengaruhi ketaatan terhadap pengobatan, kontrol TD, dan hasil klinis.<sup>9</sup>

5. Hubungan dengan pasien

Ketidakhahaman pasien tentang diagnosis atau penyebabnya; kurangnya pengetahuan tentang penyakit dengan persepsi yang tidak akurat tentang keparahan penyakit yang tidak bergejala dan efikasi pengobatan; atau ketakutan terhadap efek samping dan ketergantungan obat. Semua ini dapat menyebabkan penolakan penyakit, penggunaan terapi alternatif, dan tindak lanjut yang buruk,

meningkatkan risiko ketidakpatuhan terhadap pengobatan dan mengancam hasil kesehatan individu.

### **A.3. Evaluasi terhadap teknik pengukuran TD di RS/Klinik**

#### **a. Lokasi pengukuran**

Tempat standar untuk pengukuran TD adalah arteri brakialis di lengan atas. Alat yang mengukur tekanan di pergelangan tangan dan jari memang sering digunakan, tetapi penting untuk disadari bahwa tekanan sistolik dan diastolik bervariasi secara substansial di bagian-bagian yang berbeda dari percabangan arteri karena tekanan sistolik meningkat pada arteri yang lebih distal.

#### **b. Metode Auskultasi**

Meskipun metode auskultasi dengan menggunakan sfigmomanometer merkuri dahulu dianggap sebagai standar baku untuk pengukuran TD, implementasi penggunaan tensimeter elektrik saat ini diterima sebagai alat pengukur standar.<sup>10</sup>

#### **c. Efek postur**

Tidak ada konsensus mengenai apakah TD seharusnya diukur secara rutin saat duduk atau berbaring, meskipun sebagian besar panduan merekomendasikan duduk.

#### **d. Ukuran manset**

Ukuran manset terhadap diameter lengan sangat penting. Kesalahan paling umum adalah menggunakan manset yang terlalu kecil, yang akan mengakibatkan estimasi tekanan yang terlalu tinggi. Ukuran manset yang direkomendasikan sesuai Pedoman Pengukuran TD di luar Rumah Sakit/Klinik yang dikeluarkan oleh Perkumpulan Dokter Hipertensi Indonesia (2022) ditunjukkan pada tabel 1 sebagai berikut:

**Tabel 1. Rekomendasi ukuran manset**

Anak-anak atau dewasa kurus	12 x 18 cm
Dewasa	12 x 26 cm
Dewasa dengan lengan besar	12 x 40 cm

Diadaptasi dari *Perhimpunan Dokter Hipertensi Indonesia (2022)*<sup>11</sup>

#### A.4. Evaluasi TD di Luar Rumah Sakit

Perhimpunan Dokter Hipertensi Indonesia (2019) telah menganjurkan pemantauan TD di rumah bagi semua orang dengan TD tinggi untuk membantu profesional kesehatan menentukan apakah pengobatan berhasil dan juga menghindari efek perancu yakni "*White coat hypertension*". Pemantauan di rumah, atau pengukuran TD sendiri, bukan pengganti dari kunjungan rutin ke dokter. Rata-rata dari pengukuran pemantauan diri selama tiga hingga tujuh hari, dengan pembacaan pagi, siang dan malam yang ulang serta dilakukan dalam posisi duduk untuk menghasilkan data TD yang akurat. Untuk observasi jangka panjang, pengukuran dapat diulang selama satu minggu setiap tiga bulan.<sup>12</sup>

Apabila dengan evaluasi secara komperhensif baik dari sisi kepatuhan obat, evaluasi TD di RS dan di rumah telah dilakukan dengan baik dan menunjukkan hasil TD tidak terkontrol maka kecurigaan adanya hipertensi resisten menjadi kuat dan sebaiknya dilanjutkan dengan pemeriksaan saringan lanjutan.

#### Simpulan

- Langkah utama dalam diagnosis hipertensi resisten adalah memastikan kenaikan TD benar konsisten serta mengeliminasi adanya pseudoresistensi melalui evaluasi kepatuhan minum obat dan pengukuran TD yang tepat
- Kepatuhan terhadap pengobatan hipertensi dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti sosiodemografis, sistem perawatan

Kesehatan, komunikasi pasien-dokter, pemilihan terapi, dan kondisi klinis lainnya.

- Diagnosis hipertensi resisten dapat ditegakkan setelah evaluasi komprehensif terhadap kepatuhan obat dan TD (di rumah maupun di Rumah Sakit/Klinik) yang menunjukkan nilai tidak terkontrol (TD>140/90)

## **B. Identifikasi Hipertensi Sekunder sebagai Penyebab Hipertensi Resisten**

### **B. 1. Latar belakang**

Sekitar 5-10% pasien hipertensi memiliki penyebab spesifik yang dapat diidentifikasi, atau dikenal sebagai hipertensi sekunder. Evaluasi klinis yang dilakukan terhadap pasien hipertensi bergantung pada kemungkinan penyebab dasarnya dan juga derajat kesulitan yang dihadapi dalam mencapai target TD karena banyak jenis hipertensi sekunder menunjukkan manifestasi sebagai hipertensi resisten. Pasien dengan hipertensi primer tidak akan banyak terpapar dengan berbagai pemeriksaan penunjang lanjutan yang kompleks, sebaliknya pasien dengan kecurigaan hipertensi sekunder seharusnya dilakukan pemeriksaan yang komprehensif. Strategi yang paling efektif jika menemukan kasus hipertensi sekunder adalah dengan menatalaksana mekanisme spesifik terkait penyebab dasar kenaikannya. Sebagian kelainan yang mendasarinya dapat disembuhkan dan menyebabkan dapat kembali normal sebagian atau sepenuhnya. Sangat penting untuk memahami petunjuk klinis yang mengarah pada hipertensi sekunder, karena tidak mungkin melakukan pemeriksaan yang kompleks untuk hipertensi sekunder pada semua pasien hipertensi.<sup>13,14</sup>

## B. 2. Petunjuk klinis umum adanya hipertensi sekunder

Terdapat beberapa petunjuk klinis umum yang mengarah pada kecurigaan hipertensi sekunder (**Tabel 2**) antara lain:

- 1) Hipertensi berat atau resisten.
- 2) Peningkatan yang baru terjadi pada pasien hipertensi yang sebelumnya tekanan darahnya terkontrol.
- 3) Onset hipertensi terjadi pada usia <30 tahun pada pasien tanpa obesitas, tanpa Riwayat keluarga hipertensi, dan tidak ditemukan faktor risiko hipertensi lainnya.
- 4) Hipertensi maligna atau dengan peningkatan yang berat (misalnya, pasien dengan hipertensi berat disertai tanda kerusakan organ target seperti edema papil atau perdarahan retina, gagal jantung, gangguan neurologi atau gangguan ginjal akut).
- 5) Hipertensi yang disertai adanya gangguan elektrolit, termasuk hipokalemia dan alkalosis metabolik.
- 6) Onset hipertensi terjadi sebelum memasuki usia pubertas.

Jenis hipertensi sekunder yang paling umum pada orang dewasa adalah penyakit parenkim ginjal, hipertensi renovaskular, aldosteronisme primer, OSA, dan akibat zat/obat. Distribusi jenis hipertensi sekunder berdasarkan usia dapat dilihat pada **Gambar 1**.<sup>1,15</sup>

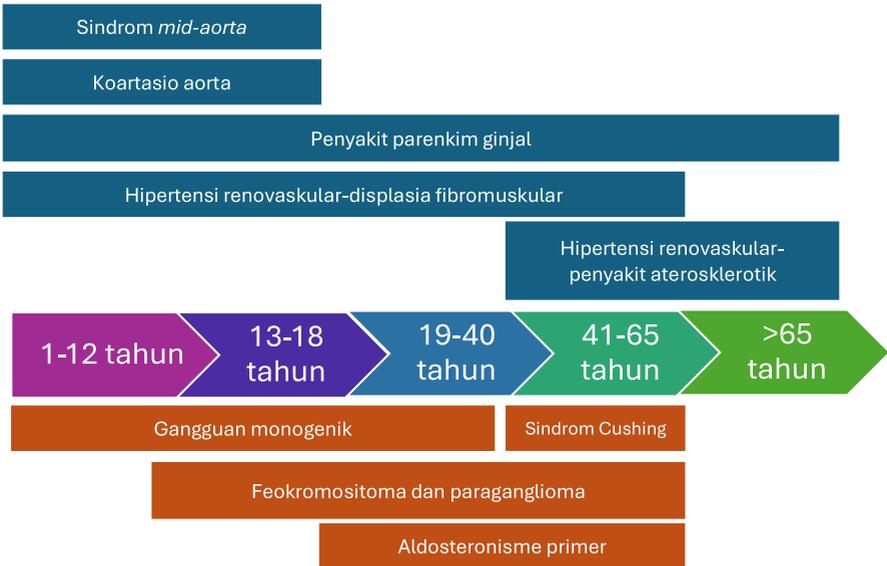
Algoritma skrining pada pasien hipertensi sekunder ditunjukkan oleh **Gambar 2**. Detail anjuran pemeriksaan skrining untuk hipertensi sekunder ditampilkan pada **Tabel 2**.

**Tabel 2. Petunjuk klinis yang mengarah pada penyebab hipertensi sekunder**

Kelainan	Manifestasi klinis
Umum	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertensi berat atau resisten</li> <li>• Peningkatan mendadak (akut) yang sebelumnya stabil</li> <li>• Onset terjadi sebelum usia pubertas</li> <li>• Usia &lt;30 tahun tanpa riwayat keluarga hipertensi dan tanpa obesitas</li> </ul>
Penyakit renovaskular	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peningkatan kadar kreatinin serum yang tidak diketahui penyebabnya dan/atau peningkatan mendadak dan persisten kreatinin serum minimal 50% setelah pemberian ACE inhibitor, ARB, atau renin inhibitor</li> <li>• Hipertensi sedang hingga berat pada pasien dengan aterosklerosis difus, ginjal kecil unilateral, atau ukuran ginjal asimetris lebih dari 1,5 cm yang tidak dapat dijelaskan oleh penyebab lain</li> <li>• Hipertensi sedang hingga berat pada pasien dengan episode edema paru akut berulang</li> <li>• Timbulnya hipertensi dengan &gt;160/100 mmHg setelah usia 55 tahun</li> <li>• Bruit abdominal - sistolik atau diastolik (tidak terlalu sensitif)</li> </ul>
Penyakit parenkim ginjal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peningkatan kadar kreatinin serum</li> <li>• Kelainan gambaran urinalisis</li> </ul>
Hipertensi akibat obat	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peningkatan TD yang bersifat sementara selama paparan obat</li> <li>• Obat yang sering mengakibatkan hipertensi akibat obat antara lain: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kontrasepsi oral</li> <li>- Steroid anabolik</li> <li>- OAINS</li> <li>- Obat kemoterapi (misalnya, inhibitor tirosin kinase/penghambat VEGF)</li> <li>- Stimulan (misalnya, kokain, metilfenidat)</li> <li>- Inhibitor kalsineurin (misalnya, siklosporin)</li> <li>- Antidepresan (misalnya, venlafaxine)</li> </ul> </li> </ul>

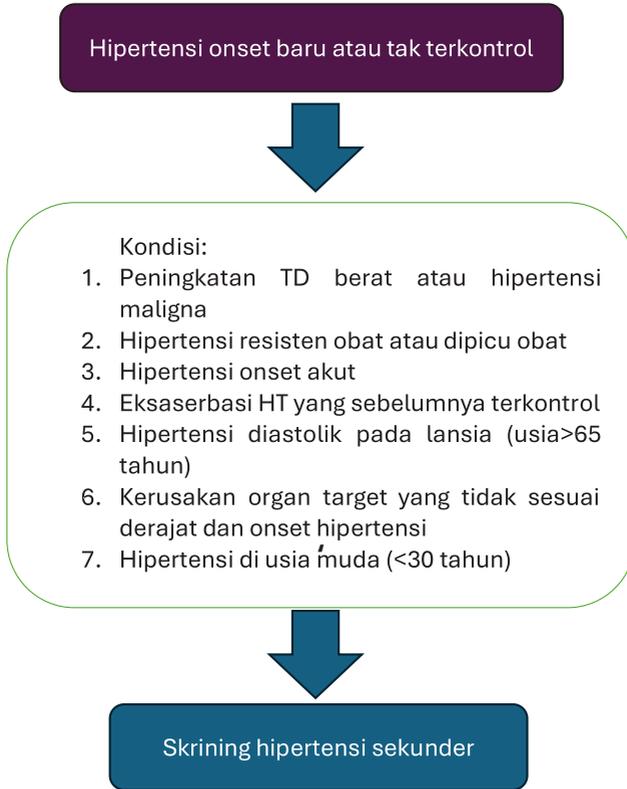
Feokromositoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peningkatan TD yang paroksimal</li> <li>• Triad: sakit kepala (biasanya berdenyut), berdebar, dan berkeringat</li> </ul>
Hiperaldosteronisme primer	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipokalemia tanpa penyebab lain yang jelas, disertai dengan ekskresi kalium di urin; namun lebih dari separuh kasus ditemukan dengan normokalemia</li> </ul>
Sindrom Cushing	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wajah Cushingoid, obesitas sentral, kelemahan otot-otot proksimal, dan ekimosis</li> <li>• Berkaitan dengan penggunaan glukokortikoid jangka panjang</li> </ul>
<i>Obstruction sleep apnea</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Umum terjadi pada pasien hipertensi resisten, terutama jika berat badan berlebih atau obesitas</li> <li>• Dengkuran yang keras atau dengan episode apnea</li> <li>• Rasa mengantuk di siang hari, kelelahan, dan konfusi di pagi hari</li> </ul>
Koartaksio aorta	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertensi di lengan dengan denyut arteri femoralis yang melemah atau melambat disertai di kaki yang rendah atau sulit diukur</li> <li>• Denyut arteri brakialis kiri melemah dan sama dengan denyut arteri femoralis jika asal dari arteri subklavia kiri berada di distal dari koartaksio</li> </ul>
Hipotiroidisme	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gejala klinis hipotiroidisme</li> <li>• Peningkatan kadar TSH serum</li> </ul>
Hiperparatiroidisme primer	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peningkatan kadar kalsium serum</li> </ul>

Diadaptasi dari Unger et al (2020)<sup>13</sup>



**Gambar 1. Insidensi hipertensi sekunder berdasarkan kelompok usia.** (Diadaptasi dari *Mancia et al (2023)*<sup>1</sup>)

Penting untuk melakukan evaluasi seksama pada pasien hipertensi sekunder, terutama dengan penyebab yang dapat disembuhkan, seperti aldosteronisme primer, hipertensi terinduksi alkohol atau obat-obatan, stenosis arteri renalis, OSA, atau hipertensi karena penyebab endokrin lainnya.<sup>1,16</sup> Detail indikasi klinis dan tes skrining untuk diagnosis hipertensi sekunder ditampilkan pada **Tabel 2**. Algoritma skrining pada pasien hipertensi sekunder ditunjukkan oleh **gambar 2**.



**Gambar 2. Algoritma skrining hipertensi sekunder.** Diadaptasi dari Wang et al (2022) dan Mancia et al (2023)<sup>1,16</sup>

**Tabel 3 Skrining awal dan lanjutan penyebab hipertensi sekunder**

<b>Etiologi hipertensi sekunder</b>	<b>Prevalensi Hipertensi</b>	<b>Prevalensi pada Hipertensi Resistent</b>	<b>Tes skrining</b>	<b>Tes konfirmasi/ tambahan</b>
Aldosteronisme primer	8-20%	17-23%	Kadar aldosterone plasma (PAC); aktifitas renin plasma (PRA); rasio aldosterone/renin plasma (ARR)	Tes pembebanan sodium oral, tes infus salin, tes supresi dengan captopril, MRI atau CT scan adrenal, sampling vena adrenal, scintigrafi adrenal
Penyakit parenkim ginjal	1-2%	2-10%	Serum kreatinin, LFG, USG ginjal, urinalisis	Tes spesifik untuk mengevaluasi penyebab kelainan ginjal (biopsi)
Penyakit stenosis arteri renalis/ penyakit renovaskular	5-34%	2.5-20%	Doppler renal (duplex), CT scan, MRI atau MRA	Angiografi renalis
Obstructive Sleep Apnea	25-50%	>30%	Kuesioner Berlin, Epworth sleepness scroe, oksimetri di malam hari	Polisomnografi
Induksi/pengaruh alkohol atau obat-obatan	2-4%	Tidak ada data	Skrining zat (obat) melalui urin/ rambut	Gejala putus zat/ obat terkait
Feokromositoma*	0,1-0,6	<1%	Fraksi metanefrin urin 24 jam atau metanefrin plasma	CT scan atau MRI abdomen
Sindrom Cushing*	<0,1%	<1%	Tes supresi deksametason 1 mg malam hari, ekskresi free kortisol urin 24 jam atau kadar kortisol saliva ( <i>midnight</i> )	Tes supresi deksametason dosis rendah

Hipotiroidisme*	<1%	1-3%	Kadar TSH dan free tiroksin	Tidak ada
Hipertiroidisme*	<1%		Kadar TSH dan free tiroksin	Scan dan uptake iodin radioaktif
Koartasio Aorta*	0,1%	<1%	Echocardiografi	CT angio toraks dan abdomen atau MRA

Diadaptasi dari Wang et al (2022)<sup>16</sup>

TSH=Thyroid stimulating hormone, MRA=Magnetic resonance angiography, OAINS=obat antiinflamasi nonsteroid

\*Etiologi yang jarang ditemui

## Simpulan

- Pertimbangkan skrining untuk hipertensi sekunder pada:
  1. Pasien dengan hipertensi onset dini (<30 tahun) khususnya tanpa adanya faktor risiko hipertensi (obesitas, sindrom metabolik, riwayat keluarga, dll)
  2. Pasien dengan hipertensi resisten
  3. Pasien dengan kendali yang tiba-tiba memburuk
  4. Hipertensi urgensi dan emergensi
  5. Individu dengan kecurigaan tinggi menderita hipertensi sekunder berdasarkan petunjuk klinis yang kuat
- Pada pasien dengan hipertensi resisten, sebelum dilakukan pemeriksaan penunjang untuk hipertensi sekunder dianjurkan untuk menyingkirkan hipertensi resisten semu (*pseudoresistant hypertension*) dan hipertensi akibat obat/zat terlebih dahulu
- Skrining dasar untuk hipertensi sekunder harus mencakup penilaian riwayat penyakit secara menyeluruh, pemeriksaan fisik (lihat petunjuk klinis), biokimia darah dasar (termasuk sodium serum, kalium, LFG, TSH), dan urinalisis/uji carik celup urin
- Pemeriksaan penunjang lebih lanjut untuk hipertensi sekunder (biokimia tambahan/pencitraan/lainnya) harus dipilih secara cermat berdasarkan informasi dari riwayat, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan klinis dasar.

- Disarankan untuk merujuk kasus dengan dugaan hipertensi sekunder guna pemeriksaan dan penatalaksanaan lebih lanjut ke pusat layanan kesehatan yang memiliki sumber daya yang sesuai

### C. Faktor Lain sebagai Penyebab Hipertensi Resisten

Berbagai faktor lain dapat mempengaruhi keberhasilan pengaturan TD pada pasien hipertensi sehingga dapat dikatakan juga sebagai penyebab hipertensi resisten seperti diet tinggi sodium dan intake alkohol berlebih, obesitas, dan kurangnya aktifitas fisik. Selain itu beberapa substansi zat atau obat-obatan juga diketahui dapat mengganggu kontrol TD dan mengakibatkan hipertensi resisten terhadap pengobatan.<sup>1</sup>

#### 1. Obesitas

Hubungan antara peningkatan adipositas dan peningkatan TD telah diketahui dengan baik. Peserta *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)* yang memiliki indeks massa tubuh  $30\text{kg/m}^2$  atau lebih tinggi, dua kali lebih berisiko menderita hipertensi yang resisten atau resisten terhadap pengobatan.

Mekanisme patogenik hipertensi terkait obesitas meliputi peningkatan sensitivitas garam, peningkatan aktivitas sistem saraf simpatis, aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron dan sekresi aldosterone oleh jaringan adiposa. Diantara mekanisme tersebut, sekresi aldosterone oleh jaringan adiposa merupakan satu-satunya mekanisme yang spesifik untuk obesitas, karena mekanisme lainnya juga dapat terjadi pada penyakit lain seperti gagal ginjal kronis dan gagal jantung.<sup>17</sup>

Pada orang dewasa dengan hipertensi di NHANES, ACE-i dan ARB memiliki efek antihipertensi yang lebih nyata pada wanita dengan obesitas dibandingkan pada wanita tanpa obesitas. Efek ini tidak terlihat pada pria. Namun, saat ini belum ada panduan TD yang memberikan rekomendasi pengobatan khusus untuk pasien obesitas vs non-obesitas.<sup>17</sup>

## 2. Diet tinggi sodium

Sodium dalam makanan meningkatkan TD. Efek ini mungkin tidak terjadi pada semua orang, namun kelompok tertentu lebih sensitif terhadap garam, termasuk orang lanjut usia, orang kulit hitam, dan pasien dengan penyakit ginjal kronis.<sup>17</sup>

Pasien dengan hipertensi resisten memiliki penurunan TD yang lebih signifikan dibandingkan populasi umum atau pasien lain dengan hipertensi ketika menjalani pembatasan intake sodium. Hal ini menunjukkan bahwa sensitifitas terhadap sodium memiliki peranan besar pada pathogenesis hipertensi resisten serta mendukung pentingnya pemberian diuretik pada rencana terapi.<sup>17</sup>

Peranan garam sodium pada diet dalam patofisiologi hipertensi diduga melibatkan berbagai faktor seperti neurohormonal, genetik, lingkungan, dan metabolik. Namun, mekanisme yang banyak diyakini adalah adanya hubungan antara konsumsi garam sodium dengan peningkatan retensi sodium di ginjal. Garam sodium berperan sebagai pengatur keseimbangan cairan tubuh. Peningkatan konsumsi garam sodium akan menyebabkan terjadinya retensi sodium dan air di ginjal sehingga meningkatkan TD. Selain itu, diet tinggi sodium juga mengakibatkan denervasi baroreseptor arteri, interupsi saraf aferen ginjal, dan reaktivitas vaskular.

Keterlibatan genetik juga diduga memiliki peranan dalam mekanisme ini dimana terdapat beberapa fenotip genetik yang lebih sensitif terhadap konsumsi garam sodium. Pasien dengan disposisi genetik ini ditemukan mengalami peningkatan TD >7 mmHg ketika mengkonsumsi diet tinggi garam sodium. Namun, temuan ini masih dalam tahap penelitian sehingga belum tersedia penanda genetik untuk digunakan pada *setting* klinis.<sup>18,19</sup>

## 3. Pengaruh obat

Beberapa golongan agen farmakologis dapat meningkatkan TD dan berkontribusi terhadap hipertensi resisten terinduksi obat. Namun, efek dari agen-agen tersebut ditemukan berbeda antar individu dengan mayoritas pasien memanifestasikan sedikit atau tidak ada efek

sedangkan yang lainnya menunjukkan peningkatan kadar TD yang berat.<sup>2</sup>

Obat-obatan yang dapat meningkatkan TD antara lain<sup>1,16,17</sup>:

- Obat anti-inflamasi non steroid, termasuk inhibitor siklooksigenase 2-inhibitor

Obat-obat ini ada dimana-mana dan dapat meningkatkan TD sebesar 2-5 mmHg pada dosis berapapun yang cukup tinggi untuk menghilangkan rasa sakit, meskipun dosis rendah aspirin tidak berhubungan dengan peningkatan TD

- Glukokortikoid
- Inhibitor reuptake serotonin-norepinefrin
- Antipsikotik atipikal (clozapine, olanzapine)
- Obat kontrasepsi yang mengandung estrogen dan obat lain yang mengandung estrogen

Efek obat2 ini pada TD biasanya bersifat reversible ketika pengobatan dihentikan.

- Simpatomimetik (pseudo-ephedrine, ephedrine, cocaine, amphetamine)
- Penghambat faktor pertumbuhan endotel vaskular
- Agen stimulasi eritropoietin
- Inhibitor kalsineurin (siklosporin, tacrolimus), peningkatan TD dengan penghambat kalsineurin biasanya diobati dengan *calcium channel blockers (CCB)*
- Penghambat tirosin kinase
- Suplemen makanan, termasuk ginseng, licorice, dan Ma Huang
- Obat diet (sibutramine, fenipropanolamin)

Obat ini meningkatkan kadar norepinefrin yang mengakibatkan aktivasi transmisi noradrenargik sehingga menyebabkan peningkatan TD ringan.

Substansi tersebut dapat mempengaruhi TD melalui beberapa mekanisme seperti efek dari zat itu sendiri terhadap perkembangan

hipertensi, interaksi makanan dengan obat, atau interaksi antar obat yang mempengaruhi TD, perburukan hipertensi yang sebelumnya terkontrol, atau mempengaruhi efek penurunan TD dari terapi antihipertensi yang telah diberikan sebelumnya.<sup>16</sup> Derajat pengaruh TD dari obat-obatan tersebut sangat bervariasi antar individu.<sup>17</sup>

#### 4. Faktor lainnya

Beberapa faktor terkait perilaku gaya hidup dapat mengakibatkan TD tinggi dan berperan pada patogenesis hipertensi resisten antara lain gaya hidup *sedentary*, konsumsi alkohol, merokok, *chewing*, dan *vaping*.<sup>2,17</sup>

### **Simpulan**

- Beberapa faktor terkait gaya hidup dapat mempersulit kontrol TD yang optimal dan menyebabkan hipertensi resisten
- Obesitas mengakibatkan peningkatan TD terutama melalui peningkatan sekresi aldosterone dari jaringan adiposa
- Diet tinggi sodium berhubungan dengan retensi sodium dan cairan yang mengakibatkan peningkatan TD terutama pada individu yang sensitif terhadap sodium
- Beberapa agen farmakologis dan substansi lain (seperti alkohol dan nikotin) dapat meningkatkan TD serta menginduksi hipertensi resisten
- Obat anti-inflamasi non steroid dengan dosis berapa pun yang cukup untuk menghilangkan nyeri dapat meningkatkan TD sebesar 2 mmHg hingga 5 mmHg

## **BAB III**

### **TATA LAKSANA HIPERTENSI RESISTEN**

#### **A. Pendekatan Nonfarmakologis**

Pengobatan hipertensi resisten seringkali memerlukan penerapan prosedur diagnostik yang kompleks untuk mengidentifikasi penyebab sekundernya serta penggunaan polifarmasi yang efektif. Namun, terapi non-farmakologis juga merupakan aspek penting dalam manajemen hipertensi resisten. Penurunan berat badan, aktivitas fisik, dan pola makan rendah lemak dan sodium merupakan salah satu pendekatan nonfarmakologis yang dapat dilakukan.<sup>20</sup> Studi oleh Graudal et al (2017), mendapatkan diet sodium dapat menurunkan TD, peningkatan kadar renin, aldosteron, noradrenalin, adrenalin, kolesterol dan trigliserida.<sup>21</sup>

#### **A. 1. Perubahan Gaya Hidup**

##### **a. Diet**

*Diet Mediteranian* merupakan diet tinggi serat seperti buah-buahan, sayuran, sereal, biji-bijian, kacang-kacangan, dan ikan. Selain itu, diet ini membatasi konsumsi gula dan makanan kaleng (*processed foods*). Dalam suatu studi terhadap 9408 pria dan wanita yang melakukan diet mediterania dan diikuti selama enam tahun menunjukkan penurunan TD sebesar 2,4 mmHg untuk TDS dan 1,3 mmHg untuk TDD<sup>22</sup>. Diet Mediterania dapat memediasi efeknya sebagian melalui pemeliharaan TD dan fungsi endotel.

*Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH), diet ini mirip dengan diet mediterania, tetapi juga menekankan diet rendah garam dan rendah lemak jenuh. Diet DASH mampu menurunkan TD tinggi dengan mengurangi jumlah sodium menjadi 1500-2300 mg per hari dalam diet.<sup>23</sup> Dengan DASH didapatkan penurunan TD sistolik (TDS) sebesar 5,5 mmHg dan diastolik (TDD) sebesar 3 mmHg.<sup>24,25</sup>

Metode lain yang dapat dengan mudah diimplementasikan adalah puasa intermiten. Ada dua metode dalam puasa intermiten: (a) puasa 1-4 hari per minggu atau diet 5:2 atau (b) berpuasa setiap hari berdurasi 14 hingga 20 jam.<sup>23,26</sup> Efek kardioprotektif dari diet puasa berhubungan dengan pengurangan jaringan lemak visceral, peningkatan adiponektin, penurunan leptin, dan kolesterol lipoprotein densitas rendah. Pada studi kohor Cappadocia yang terdiri dari 60 orang dengan prehipertensi dan hipertensi, dengan nilai TDS berkisar 120-139 dan  $\geq 140$ ; nilai TDD berkisar 80-89 dan  $\geq 90$  mmHg. Terjadi penurunan nilai TDS ( $P < 0.001$ ) dan nilai TDD ( $P < 0.039$ ) setelah melakukan puasa intermiten. Diet puasa ini menghambat perkembangan plak aterosklerosis dengan mengurangi konsentrasi penanda inflamasi IL-6 (Interleukin-6), homosistein, dan protein C-reaktif.<sup>23,27</sup>

#### b. Aktivitas Fisik dan Penurunan Berat Badan

Pada sekelompok kecil pria Afrika-Amerika dengan hipertensi berat (TDS tanpa terapi sebesar 180 atau TDD 110 mmHg dengan 3 agen terapi antihipertensi untuk menurunkan TDD sebesar 10 mmHg dan/atau mencapai 95 mmHg), dilakukan latihan aerobik (bersepeda stasioner 3 kali seminggu) selama 16 minggu. Hasil studi menunjukkan penurunan TDD sebesar 5 mmHg dan TDS sebesar 7 mmHg.<sup>28</sup>

Dalam suatu studi meta-analisis, dilakukan intervensi pada kelompok dengan TD normal maupun hipertensi, berupa latihan aerobik secara teratur yang ternyata mampu menurunkan rerata TDS sebesar 4 mmHg dan TDD sebesar 3 mmHg.<sup>28,29</sup> Oleh karena itu, aktivitas fisik disarankan dilakukan selama 40 menit, 4 kali seminggu untuk menurunkan TD. Aktivitas fisik dengan intensitas sedang, seperti berjalan cepat selama 150 menit per minggu mampu menurunkan tingkat mortalitas akibat penyakit jantung koroner, hipertensi, stroke, diabetes tipe 2, sindrom metabolik, kanker usus besar, kanker payudara, dan depresi.<sup>23</sup> Penurunan berat badan sekitar 10 kg didapatkan berhubungan dengan

penurunan rerata TDS sebesar 6.0 mmHg dan penurunan TDD sebesar 4.6 mmHg.<sup>28</sup>

c. Restriksi Alkohol

Suatu studi longitudinal menunjukkan penurunan TD berkorelasi positif dengan penurunan konsumsi minuman beralkohol. Rerata penurunan TDS adalah 12 mmHg dan rerata penurunan TDD adalah 8 mmHg.<sup>23</sup> Berhenti mengonsumsi alkohol dalam jumlah besar dapat secara signifikan meningkatkan pengendalian hipertensi. Asupan alkohol sehari-hari sebaiknya dibatasi tidak lebih dari 2 gelas (1 ons etanol) per hari untuk laki-laki dan 1 minuman sehari untuk perempuan.<sup>28</sup>

d. Teknik Relaksasi

Teknik relaksasi diduga dapat membantu mengurangi stres dan tingkat kewaspadaan fisiologis yang dihasilkan oleh sistem saraf otonom, sehingga menurunkan TD. Teknik *biofeedback* telah terbukti efektif dan dapat digunakan dalam praktik klinis untuk menurunkan TD. Dalam hal mengurangi stres, terdapat berbagai latihan meditasi yang dapat dipilih seperti Tai chi / taiji / tai chi chuan (berasal dari Cina) dan Yoga (berasal dari India).<sup>30</sup> Kedua teknik tersebut memiliki komponen serupa seperti mengembangkan koneksi pikiran-tubuh melalui gerakan, latihan pernapasan diafragma, dan meditasi.

Metode lain adalah program pengurangan stres berbasis kesadaran (*Mindfulness-Based Stress Reduction Program/MBSRP*) yang didasarkan pada konsep menghindari *judgement*, meningkatkan kesadaran, dan penekanan hanya pada saat ini. Kondisi ini melibatkan latihan fokus dan relaksasi seperti pemindaian tubuh dan Hatha yoga). Pada kelompok intervensi yang mengikuti MBSRP selama 2 bulan menunjukkan penurunan TDS dari rata-rata  $154,7 \pm 7,5$  menjadi 138,1 mmHg dan nilai TDD dari  $90,6 \pm 5,3$  menjadi 86,1 mmHg.<sup>23,31</sup>

## A. 2. Terapi Alternatif Berbasis Alat

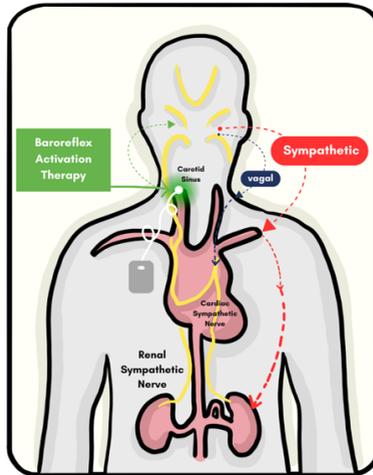
### ◆ *Transcatheter Renal Sympathetic Denervation*

Selama beberapa dekade terakhir, fokus penelitian untuk hipertensi tertuju pada sistem renin-angiotensin. Aktivitas berlebihan dari sistem saraf simpatis menyebabkan peningkatan TD pada pasien dengan hipertensi. Terapi ini akan dibahas lebih lengkap pada bab IV.

### ◆ Carotid Baroreflex Stimulation

*Carotid baroreflex stimulation* atau refleks baroreseptor karotis merupakan elemen penting dalam homeostasis tekanan arteri. Baroreseptor karotis sensitif terhadap tekanan dalam arteri dan mengatur tonus simpatis. Stimulasi baroreseptor menghasilkan peningkatan timbal balik dalam aktivitas parasimpatis, penurunan denyut jantung, vasodilatasi, penurunan resistensi pembuluh darah, peningkatan ekskresi sodium, dan penurunan produksi renin oleh ginjal. Stimulasi eksternal yang dihasilkan bertujuan untuk menciptakan impuls elektromagnetik yang akan ditransmisikan ke elektroda pada sinus karotis. Sinyal stimulus ini akan diidentifikasi oleh sistem saraf pusat sebagai peningkatan TD yang berkelanjutan sehingga diharapkan respon negatif berupa penghambatan tonus simpatis dan penurunan TD.<sup>32</sup>

Suatu studi yang menggunakan implantasi perangkat stimulasi barorefleks karotis pada penderita hipertensi resisten menunjukkan TD dengan target < 140 mmHg tercapai pada 88% subjek dalam durasi terapi satu tahun, dengan penurunan rata-rata TDS sebesar 35 mmHg serta pengurangan hipertrofi ventrikel kiri.<sup>32,33</sup> Namun, terapi ini belum tersedia secara luas di Indonesia.



**Gambar 3. Prinsip terapi stimulasi refleks baroreseptor**

◆ *Transcranial Direct Current Stimulation*

*Transcranial direct current stimulation* (tDCS) merupakan suatu modalitas intervensi non-farmakologis dan non-invasif. Pada terapi tDCS pasien diberi arus listrik rendah konstan yang akan mengubah *spontaneous neuronal firing* sehingga dapat memodulasi *excitability* otak. Banyak penelitian telah membuktikan bahwa peningkatan aktivitas sistem saraf simpatik berhubungan erat dengan peningkatan TD. Tekanan darah dikendalikan oleh beberapa area korteks yaitu korteks sensorimotor, korteks prefrontal medial, dan korteks insular.<sup>34</sup> tDCS dapat menurunkan TD pada pasien hipertensi non-resisten dan resisten dengan mekanisme modulasi sistem saraf otonom. Suatu penelitian *double-blind randomized* menunjukkan bahwa satu sesi tDCS (dengan elektroda yang diletakkan di area C3 dan stimulasi anoda wilayah M1 (korteks motor primer) selama 20 menit dapat menurunkan TD, curah jantung, resistensi pembuluh darah perifer, dan rasio LF/HF. Hal ini terjadi karena adanya pengurangan modulasi simpatis dan peningkatan modulasi parasimpatis pada pasien hipertensi terkontrol dengan obat. Dalam penelitian yang sama, sepuluh

sesi tDCS yang diberikan selama 3 minggu tidak mengubah TD istirahat, namun dapat menurunkan modulasi otonom.<sup>35,36</sup>



**Gambar 4. Terapi Transcranial direct current stimulation (tDCS)**

◆ Transcranial Magnetic Stimulation

*Transcranial magnetic stimulation* (TMS) stimulasi magnetik transkranial merupakan suatu teknik stimulasi otak non-invasif dimana medan magnet diberikan pada kulit kepala, menembus tengkorak dan mencapai otak. Medan magnet akan menginduksi medan listrik yang terkonsentrasi di daerah kortikal superfisial dan mampu merangsang neuron dan akson untuk menghasilkan *action potential*. TMS dapat digunakan untuk mengurangi tekanan dengan cara mengubah sistem saraf otonom kardiovaskular dengan mengaktifkan saraf di otak.<sup>34</sup> Saat ini jumlah penelitian mengenai penggunaan TMS pada hipertensi terbatas dibanding modalitas stimulasi otak non-invasif, namun ada suatu studi meta-analisis menyimpulkan bahwa protocol TMS *excitatory* dan *inhibitory* dapat menurunkan TD secara signifikan.<sup>37</sup>



**Gambar 5. Terapi *Transcranial Magnetic Stimulation* (TMS)**

◆ Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation

*Transcutaneous electrical nerve stimulation* (TENS) merupakan suatu modalitas yang digunakan dalam tatalaksana nyeri, dimana suatu impuls listrik tegangan rendah dikirim dari elektroda kulit untuk menstimulasi saraf aferen. TENS tidak hanya mengurangi rasa nyeri tetapi juga terbukti dapat mengurangi aktivitas simpatis pada pasien sehat dan pasien dengan penyakit kardiovaskular. Pasien hipertensi mengalami perubahan fungsi sistem saraf otonom, seperti peningkatan aktivitas simpatis dan penurunan tonus parasimpatis, sehingga secara teknis TENS dapat menurunkan TD.<sup>38</sup>

Satu studi *non-randomized observational* pada 12 pasien dengan hipertensi resisten menunjukkan bahwa terapi TENS tegangan rendah yang diberikan secara kontinu memiliki efek penurunan TD pada pasien yang tidak merespon dengan obat antihipertensi. Namun pada suatu studi *randomized double-blind* dimana 28 pasien hipertensi diberi terapi TENS pada daerah ganglion paravertebral, TENS dengan tegangan rendah dapat menurunkan aktivitas saraf simpatis dan meningkatkan aktivitas sistem saraf parasimpatis, namun TD pasien tidak berubah. Ketika pasien diberi terapi TENS tegangan tinggi, terjadi peningkatan signifikan pada TD diastolik.<sup>38,39</sup>

## Simpulan

- Penurunan berat badan, aktifitas fisik, dan diet rendah lemak dan sodium, restriksi alkohol, dan teknik relaksasi merupakan pendekatan nonfarmakologis yang dapat dilakukan pada tatalaksana hipertensi resisten
- Terapi berbasis alat yang dapat dipertimbangkan pada manajemen hipertensi resisten antara lain denervasi arteri renalis, tDCS, TMS, dan TENS

## B. Terapi Farmakologis

Setelah pasien memenuhi kriteria diagnostik hipertensi resisten, maka serangkaian intervensi farmakologis harus dilakukan secara bertahap sebagai berikut<sup>2,3</sup>:

### **Langkah 1. Optimalisasi rejimen 3 obat**

Optimalisasi ketiga golongan antihipertensi meliputi golongan CCB kerja panjang, penghambat sistem RAA (ACEI atau ARB), dan diuretik, merupakan langkah pertama dalam tatalaksana hipertensi resisten. Ketiga golongan obat ini telah terbukti efektif dalam mengontrol TD serta mencegah kejadian kardiovaskular dan harus diberikan dengan dosis maksimal atau yang dapat ditoleransi maksimal oleh pasien. Selama proses optimalisasi terapi ini, direkomendasikan penggunaan ABPM sebagai metode yang paling baik dalam memonitor TD pasien.<sup>3</sup>

Amlodipin dan nifedipin lepas lambat merupakan agen antihipertensi dari golongan CCB dihidropiridin yang paling banyak digunakan dan diteliti. Sementara agen hipertensi lain dari golongan ini seperti nikardipin yang diberikan dalam 2-3 kali/hari tidak memberikan kepatuhan yang optimal pada pasien hipertensi resisten. Beberapa data menunjukkan bahwa formulasi nifedipin yang bersifat jangka panjang memiliki efek antihipertensi yang lebih besar dibandingkan amlodipin,

namun berkaitan dengan kejadian edema tungkai yang lebih banyak. CCB nondihidropiridin seperti verapamil mungkin juga berguna, namun bukti yang mendukung penggunaannya pada hipertensi resisten masih terbatas dan pemberiannya dikontraindikasikan pada pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi rendah.<sup>3</sup>

Waktu pemberian obat juga merupakan hal penting yang harus dipertimbangkan. Pemberian satu atau lebih obat dalam rejimen 3 obat pada malam hari mungkin dapat memperbaiki kontrol TD. Namun, diuretik umumnya diberikan pada pagi hari untuk menghindari diuresis nokturnal yang mengganggu tidur. Selain itu, membagi dosis obat yang memiliki waktu paruh <12-15 jam juga dapat memperbaiki kontrol TD.<sup>3</sup>

Penyebab tersering tidak terkontrolnya TD adalah kombinasi antihipertensi yang tidak tepat dan/atau dosis pemberiannya yang tidak adekuat. Kepatuhan dalam mengonsumsi obat juga merupakan parameter yang penting untuk dievaluasi sehingga sebagai bagian dari proses optimalisasi rejimen pengobatan, maka perlu juga dilakukan pencatatan tingkat kepatuhan pasien menggunakan metode pengukuran biokimia dari obat atau metabolitnya di dalam plasma atau urin.<sup>3</sup>

***Jika TD belum terkontrol setelah optimalisasi regimen tiga obat, maka konsultasi dan rujukan ke dokter spesialis terkait dapat dilakukan***

## **Langkah 2. Penggantian jenis diuretik**

Pemilihan agen diuretik merupakan hal yang sangat penting karena kondisi overvolume dan kegagalan restriksi diet rendah sodium merupakan penyebab tersering terjadinya hipertensi resisten. Pada pasien PGK, efek natriuresis thiazid akan terganggu. HCT tidak menginduksi natriuresis pada LFG < 45 ml/menit/1.73m<sup>2</sup>, sedangkan diuretik *thiazide-like* seperti klortalidon dan indapamid masih menginduksi natriuresis pada LFG  $\geq 30$  ml/menit/1.73m<sup>2</sup>. Sehingga

pada pasien dengan penyakit ginjal derajat ringan-sedang, diuretik *thiazid-like* lebih direkomendasikan. Studi komparatif menunjukkan penurunan tambahan TDS sebesar 7-8 mmHg dengan penggantian HCT menjadi klortalidon dengan dosis harian yang sama. Klortalidon memiliki waktu paruh yang lebih panjang (dosis 12.5-25 mg, 1x/hari), sehingga agen ini dapat mengontrol TD, khususnya TD nokturnal dengan lebih baik. Namun demikian pemakaian klortalidon berkaitan dengan kejadian hipokalemia dan/atau hiponatremia yang lebih tinggi dibandingkan HCT sehingga harus dilakukan pemantauan elektrolit berkala pada pasien yang diberikan klortalidon atau indapamid. Apabila LFG pasien  $< 30$  ml/menit/1.73m<sup>2</sup> maka diuretik *loop* seperti furosemid harus diberikan untuk menggantikan diuretik *thiazid/thiazid-like*.<sup>1</sup>

### **Langkah 3. Penambahan MRA sebagai obat keempat**

Karena sebagian besar kasus hipertensi resisten terkait dengan masalah overvolume (terutama pada pasien PGK), atau tonus simpatis yang tinggi, maka penentuan patogenesis pasien yang tepat akan memudahkan pemilihan golongan terapi keempat. Selain itu, memastikan pilihan agen antihipertensi yang paling efektif dari masing-masing golongan terapi menjadi sangat penting ketika obat keempat ditambahkan (tabel 3).

**Tabel 4. Masalah klinis spesifik terkait dengan resistensi pengobatan**

<b>Masalah terkait resistensi pengobatan</b>	<b>Pertimbangan tatalaksana</b>
Kontrol volume, resolusi edema	Thiazid -> klortalidon -> diuretik <i>loop</i>
Kontrol detak jantung tidak memadai	Penyekat $\beta$ , penyekat $\alpha$ dan $\beta$ , verapamil, diltiazem
Level renin dan aldosteron rendah	diet rendah garam, hindari kerja shift malam, amiloride

Level renin rendah, namun aldosteron normal sampai normal tinggi	MRA
Apakah pembagian dosis obat akan memperbaiki kontrol TD	Evaluasi pola TD berdasarkan ABPM atau HBPM
Kepatuhan pengobatan dipertanyakan	Evaluasi kepatuhan dan diskusikan dengan pasien/keluarga secara jujur tanpa menghakimi
Respon TD terhadap pengobatan di luar waktu kunjungan klinik tidak diketahui	Identifikasi efek makanan terhadap TD, durasi efek obat, adakah efek samping pengobatan dengan menggunakan ABPM/HBPM
Gangguan pernafasan saat tidur; tingkat kecemasan yang signifikan	Memulai tatalaksana non-farmakologis, baik bersamaan atau terpisah dengan tatalaksana farmakologis

Diadaptasi dari Mancia *et al* (2023)<sup>1</sup>

Studi terbaru menunjukkan efikasi MRA dalam memperbaiki kontrol TD pada pasien hipertensi resisten. Dasar pemikiran patofisiologis efektivitas MRA sebagai agen keempat dalam tatalaksana hipertensi resisten didasarkan pada peningkatan ekspansi volume cairan ekstraselular dan peningkatan level aldosteron pada hipertensi resisten, meskipun tidak mencapai level yang ditemukan pada aldosteronisme primer.<sup>2</sup>

Spirolakton memiliki keuntungan pemberian sekali sehari dan dapat diinisiasi mulai dosis 12.5 mg sampai 50 mg setiap hari. Namun demikian penggunaan spironolakton sebagai obat keempat memiliki keterbatasan pada beberapa pasien karena risiko terjadinya hiperkalemia terutama pada pasien PGK dengan LFG < 45 ml/mnt/1.73m<sup>2</sup> atau nilai potasium dasar > 4.5 mmol/liter. Selain itu penggunaan jangka panjang dalam dosis tinggi dapat menyebabkan ginekomastia dan disfungsi ereksi pada laki-laki serta gangguan ketidakteraturan menstruasi pada wanita. Pada kasus demikian, maka penggunaan eplerenon dapat dipertimbangkan. Karena waktu paruhnya yang lebih pendek, maka eplerenon (50-100 mg) diberikan dua kali sehari untuk mendapatkan efek antihipertensi yang optimal.<sup>3</sup>

#### **Langkah 4. Penambahan penyekat $\beta$**

Apabila golongan MRA tidak dapat ditoleransi pasien atau terdapat kontraindikasi (PGK derajat 4, LFG < 30 ml/menit/1.73 m<sup>2</sup> maka pilihan obat kelima adalah penyekat  $\beta$  yang bersifat kardioselektif (metoprolol atau bisoprolol), kombinasi penyekat  $\alpha, \beta$  (carvedilol) atau penyekat  $\beta$  dengan komponen vasodilatasi (nebivolol), terutama jika detak jantung  $\geq 70$ /menit. Penyekat  $\beta$  terutama direkomendasikan apabila terdapat gagal jantung dengan fraksi ejeksi rendah. Jika terdapat kontraindikasi atau penyekat  $\beta$  tidak efektif, maka penyekat  $\alpha_1$  seperti doxazosin lepas lambat (4-8 mg/hari) atau agonis adrenergik  $\alpha$  sentral seperti klonidin (0.1-0.3 mg, 2x/hari) dapat dipertimbangkan. Penggunaan klonidin harus mempertimbangkan risiko hipertensi *rebound* jika pasien tidak patuh dalam mengkonsumsi obat atau setelah obat dihentikan.<sup>2</sup>

#### **Langkah 5. Penambahan vasodilator**

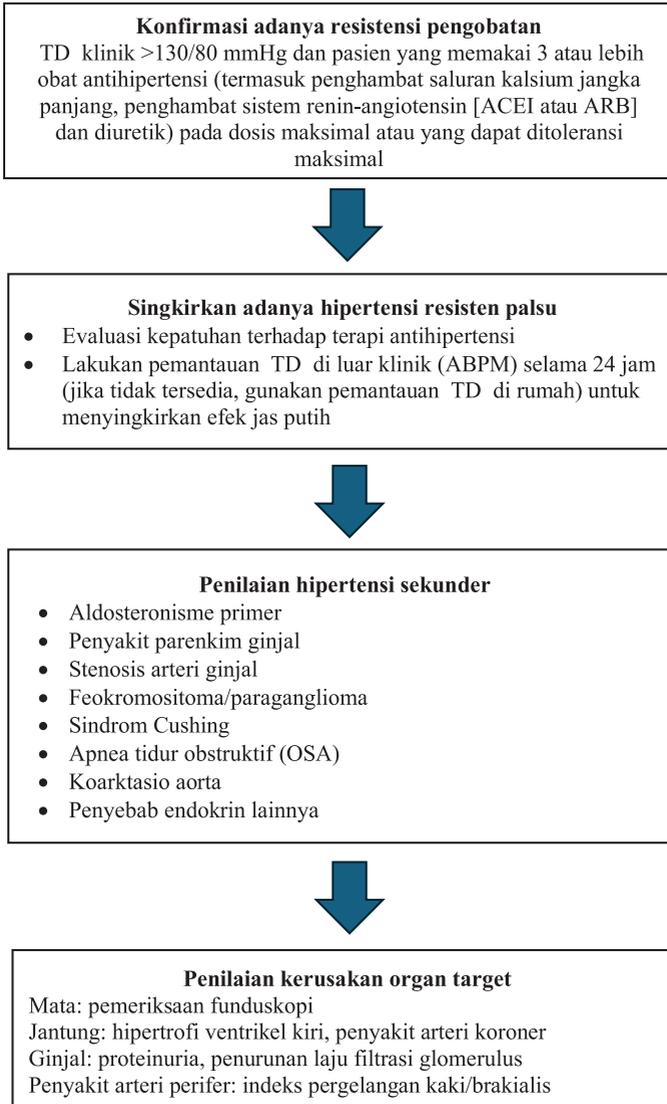
Vasodilator merupakan kelompok obat yang memberikan efek relaksasi pada sel otot polos vaskular sehingga dapat menurunkan TD melalui vasodilatasi dan penurunan resistensi vaskular sistemik. Efek samping vasodilator meliputi aktivasi barorefleks, peningkatan aktivitas sistem simpatis dan sistem RAA sehingga menyebabkan takikardia dan retensi cairan. Hidralazin terkadang masih dapat dipertimbangkan pada beberapa kasus hipertensi resisten yang tidak responsif terhadap berbagai upaya untuk mengontrol TD, namun pemberiannya harus selalu dikombinasikan dengan penyekat  $\beta$  serta diuretik untuk meminimalkan efek samping. Untuk saat ini hidralazin tidak tersedia secara luas di Indonesia. Sementara minoxidil selain dapat meningkatkan tonus simpatis dan retensi cairan juga dapat menginduksi terjadinya hirsutisme, sehingga penggunaannya tidak lagi direkomendasikan.<sup>1</sup>

#### **Langkah 6. Pertimbangkan denervasi renal**

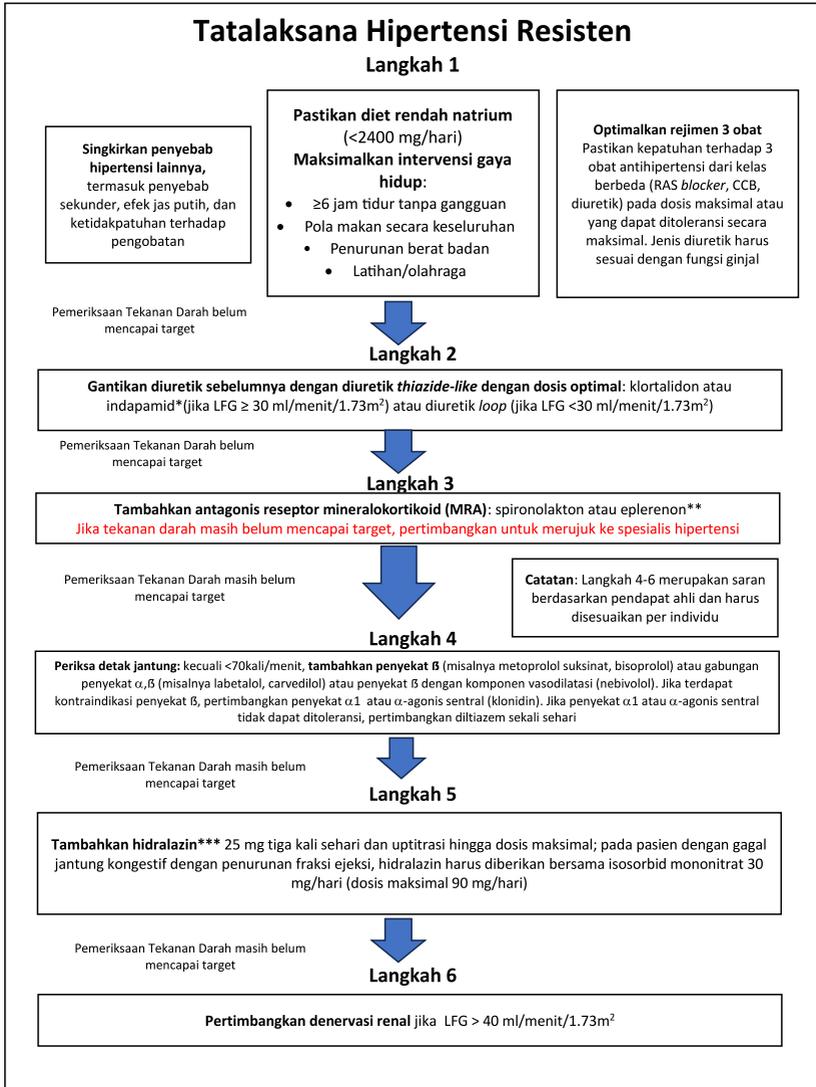
(Pembahasan lebih lanjut pada Bab IV)

### C. Algoritma Diagnosis dan Tatalaksana

#### Evaluasi Hipertensi Resisten



**Gambar 6. Algoritma evaluasi dan penegakan diagnosis hipertensi resisten.** Diadaptasi dari Mandia *et al* (2023)<sup>1</sup>



**Gambar 7. Algoritma tatalaksana hipertensi resisten.** Diadaptasi dari Mancia *et al* (2023)<sup>1</sup>

\*Diuretik ini masih memiliki efikasi pada LFG sampai 30 ml/menit/1.73m<sup>2</sup>

\*\*Hati-hati pada LFG < 30 ml/menit/1.73m<sup>2</sup> dan/atau nilai K > 4.5 mmol/l/t

\*\*\*Harus digunakan bersama penyekat β dan diuretic

**Tabel 5. Rekomendasi tatalaksana hipertensi resisten**

Rekomendasi	COR	LOE
<p>Diagnosis hipertensi resisten tegak apabila didapatkan TDS <math>\geq 140</math> mmHg atau TDD <math>\geq 90</math> mmHg, dengan disertai:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• penggunaan rejimen 3 obat meliputi golongan penghambat sistem RAA (ACEI/ARB), CCB, dan diuretik tiazid/<i>thiazide-like</i> dengan dosis maksimal yang direkomendasikan serta dapat ditoleransi oleh pasien</li> <li>• kontrol TD yang tidak adekuat telah dikonfirmasi dengan ABPM</li> <li>• berbagai penyebab hipertensi resisten palsu (terutama kepatuhan pengobatan yang buruk) dan hipertensi sekunder telah disingkirkan</li> </ul>	I	C
Jika ABPM tidak tersedia, maka dapat digunakan HBPM untuk mengkonfirmasi diagnosis hipertensi resisten.	II	C
Direkomendasikan menatalaksana hipertensi resisten sebagai suatu kondisi dengan risiko tinggi karena seringkali terkait dengan HMOD dan peningkatan risiko KV.	I	B
Pada pasien hipertensi resisten, target TD adalah $< 140/90$ mmHg dan $< 130/80$ mmHg, jika dapat ditoleransi.	I	B
Pasien hipertensi resisten direkomendasikan menjalani perubahan gaya hidup yang lebih sehat (tatalaksana non-farmakologis).	I	B
Terapi tambahan yang dapat diberikan pada hipertensi resisten adalah spironolakton (atau golongan MRA lainnya), penyekat $\beta$ , penyekat $\alpha_1$ , agonis $\alpha$ sentral (klonidin)	II	B
Diuretik tiazid/ <i>thiazid like</i> direkomendasikan jika LFG $\geq 30$ ml/menit/1.73m <sup>2</sup> .	I	B
Diuretik loop dapat dipertimbangkan jika LFG $< 45$ ml/menit/1.73m <sup>2</sup> dan harus digunakan jika LFG turun $< 30$ ml/menit/1.73m <sup>2</sup> .	I	B

Klortalidon (1x12.5-25 mg) dapat digunakan dengan atau tanpa diuretik loop jika LFG <30 ml/menit/1.73m <sup>2</sup> .	II	B
Denervasi renal dapat dipertimbangkan sebagai opsi terapi tambahan pada pasien hipertensi resisten jika LFG > 40 ml/menit/1.73m <sup>2</sup> .	II	B
Pasien hipertensi resisten harus dimonitor secara ketat. Monitoring meliputi ABPM berkala dan penilaian HMOD, khususnya fungsi ginjal dan kadar potasium serum. Penggunaan HBPM secara teratur dan pemantauan kepatuhan terhadap pengobatan sangat dianjurkan.	I	C

Diadaptasi dari Mancia *et al* (2023)<sup>1</sup>

## Simpulan

- Tatalaksana hipertensi resisten harus bersifat komprehensif meliputi modifikasi gaya hidup (pendekatan non-farmakologis), pemberian farmakoterapi, pemantauan berkala dengan ABPM atau HBPM, serta penilaian HMOD
- Pemberian farmakoterapi awal dengan menggunakan rejimen 3 obat yang meliputi golongan penghambat sistem RAA (ACEI/ARB), CCB, dan diuretik thiazid/*thiazid-like* dengan dosis maksimal yang direkomendasikan serta dapat ditoleransi oleh pasien. Jenis diuretik harus sesuai dengan fungsi ginjal (LFG) pasien
- Apabila TD belum terkontrol setelah optimalisasi rejimen 3 obat, maka konsultasi dan rujukan ke dokter spesialis dapat dilakukan.
- Terapi tambahan yang dapat diberikan meliputi golongan MRA (spironolakton atau eplerenon), penyekat  $\beta$ , penyekat  $\alpha_1$ , agonis  $\alpha$  sentral (klonidin), serta vasodilator
- Beberapa jenis vasodilator dapat menimbulkan efek samping takikardia dan retensi cairan sehingga pemberiannya harus dikombinasikan dengan penyekat  $\beta$  dan diuretik
- Target TD yang harus dicapai adalah < 140/90 mmHg, dan < 130/80 mmHg jika dapat ditoleransi

## **BAB IV**

### **PERAN DENERVASI ARTERI RENALIS DALAM TATALAKSANA HIPERTENSI RESISTEN**

Denervasi arteri renalis (*Renal Denervation/RDN*) merupakan salah satu pilihan tatalaksana non farmakologis untuk hipertensi resisten yang sudah cukup lama dikenal, awalnya berupa tindakan bedah namun kemudian berkembang menjadi prosedur invasif berbasis kateter. Tindakan ini menargetkan saraf arteri renalis yang berperan dalam pengaturan aktivitas simpatis di ginjal. Beberapa model alat telah dikembangkan untuk tujuan ini dengan efektivitas yang berbeda-beda. Panduan tatalaksana hipertensi oleh *European Society of Cardiology/European Society of Hypertension (ESC/ESH)* 2018 tidak menyarankan penggunaannya secara rutin di luar konteks penelitian, namun merubah rekomendasi ini pada panduan terbaru tatalaksana hipertensi *ESC/ESH 2023*.<sup>1,40</sup> Amerika Serikat sejauh ini belum memasukkan RDN dalam algoritma tata laksana hipertensi resisten. Penggunaan RDN di Asia telah cukup lama dan luas; konsorsium "*Asia Renal Denervation*" (yang beranggotakan individu dari Hongkong, Jepang, Korea, Malaysia, Singapore, Taiwan, Thailand dan Vietnam) menyarankan RDN dipertimbangkan sebagai salah satu pilihan terapi inisial baik tersendiri maupun dengan kombinasi terapi medikamentosa.<sup>41</sup> Di Indonesia, terapi ini telah tersedia secara komersil sejak tahun 2013.

#### **Mekanisme kerja dan rasionalisasi terapi**

Aktivasi sistem saraf simpatis merupakan salah satu faktor yang berperan dalam mekanisme peningkatan TD. Serabut saraf simpatis aferen dan eferen berjalan disekitar arteri renalis didalam lapisan adventisia ginjal. Nervus aferen simpatis mentransmisikan sinyal dari ginjal (biasanya sebagai respons terhadap cedera) ke hipotalamus, menyebabkan peningkatan arus keluar simpatis dari susunan saraf pusat dan pada akhirnya meningkatkan TD. Efek utama dari saraf simpatis pada ginjal adalah untuk meningkatkan sekresi renin, reabsorpsi sodium di tubulus

renalis dan menginduksi vasokonstriksi untuk menurunkan aliran darah ke ginjal. Oleh karena itu, penurunan stimulasi simpatis ke ginjal dapat menurunkan TD sistemik.<sup>42</sup>

Prosedur RDN bertujuan untuk menurunkan overaktifitas simpatis pada ginjal, yang merupakan faktor utama status hipertensif, melalui ablasi nervus renalis. Peningkatan aktifitas sistem saraf simpatis merupakan salah satu faktor penting patofisiologi hipertensi terutama pada individu dengan obesitas, *obstructive sleep apnea* (OSA), dan penyakit ginjal kronik (PGK). Saraf simpatis eferen pada ginjal meningkatkan pelepasan renin melalui aktivasi reseptor beta<sub>1</sub>-adrenergik pada level seluler juksta-glomerular, menurunkan perfusi ginjal dan kecepatan filtrasi glomerulus, meningkatkan reabsorpsi sodium di tubular dan mengakibatkan pergeseran kurva natriuresis- TD ke arah kanan. Sebaliknya, peningkatan sinyal saraf sensori aferen pada sistem saraf pusat sebagai respons terhadap iskemia, cedera atau inflamasi, proses fibrosis, dan perubahan lainnya lingkungan di sekitar jaringan, menyebabkan aktivasi refleks simpatis disertai oleh vasokonstriksi perifer, peningkatan TD dan perburukan kerusakan organ target (*Hypertension-mediated Organ Damage/HMOD*).<sup>1,43</sup>

Rasionalisasi dari Denervasi Renalis adalah untuk memodulasi sinyal berlebih (*overactive signaling*) antara ginjal dan sistem saraf simpatis di sentral, yang sebagian besar bertanggungjawab terhadap hipereaktifitas simpatis pada hipertensi resisten. Pengenalan denervasi arteri renalis menggunakan perangkat kateter endovascular memungkinkan RDN untuk dilakukan dengan invasi yang minimal. Selain itu, karena target ablasi merupakan serabut saraf aferen dan eferen, RDN juga dapat mengganggu lonjakan aferen dengan demikian menurunkan aktifitas simpatis secara keseluruhan. Denervasi renalis menunjukkan penurunan aktifitas simpatis baik di renal maupun seluruh tubuh (sistemik) meskipun tidak pada semua studi. Penelitian meta-analisis terbaru melaporkan adanya suatu hubungan terbatas antara penurunan aktifitas simpatis terkait RDN yang terukur pada mikroneurografi dengan penurunan TD. Hasil ini

sesuai dengan kemungkinan bahwa lebih dari sekedar faktor neural yang bertanggungjawab terhadap efek terapeutik RDN.<sup>1,43</sup>

## Indikasi dan kontraindikasi

### *Seleksi pasien*

Menentukan kandidat ideal untuk RDN memerlukan pertimbangan antara keuntungan dan risiko prosedur yang berfokus pada pasien dengan kebutuhan klinis terbesar pada manajemen hipertensinya dengan tetap menyadari pentingnya keputusan bersama dalam menentukan pilihan pengobatan pasien.<sup>44</sup>

Belum terdapat prediktor yang valid untuk menilai respons TD terhadap terapi RDN meskipun beberapa parameter fisiologis menunjukkan adanya korelasi. Parameter tersebut dapat dibagi kedalam dua kategori yaitu parameter yang menunjukkan kekakuan arterial yang lebih rendah (*aortic pulse wave velocity* serta indeks augmentasi dan distensibilitas aorta) dan parameter yang berhubungan dengan adanya peningkatan aktifitas simpatis basal (aktifitas renin plasma, peningkatan *ambulatory heart rate*, dan variabilitas TD sistolik basal di malam hari). Belum tersedianya parameter yang berfungsi sebagai prediktor kuat luaran terapi dan semakin bertambahnya bukti ilmiah menjadikan RDN dapat dipertimbangkan penggunaannya pada populasi pasien yang luas. Kelompok pasien yang sesuai merefleksikan panduan terbaru yang cenderung memasukan pasien dengan risiko kardiovaskular tinggi serta mereka yang tidak patuh terhadap pengobatan antihipertensi.<sup>40</sup>

### *Indikasi terapi*

Berdasarkan bukti ilmiah dan panduan tatalaksana hipertensi terbaru, RDN diindikasikan pada pasien dengan kriteria sebagai berikut:

- 1) Pasien dengan hipertensi resisten, didefinisikan sebagai TD sistolik  $\geq 140$  dan diastolik  $\geq 90$  mmHg meskipun sudah mendapatkan terapi 3 jenis obat atau lebih dari kelas yang terbukti efektif

(*angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI)* atau *angiotensin II receptor blocker (ARB)*, penghambat kanal kalsium (CCB), diuretik tiazid, dan *beta-blockers*) dengan dosis maksimal yang dapat ditoleransi.

- 2) Pasien dengan hipertensi tak terkontrol meskipun telah mencoba modifikasi gaya hidup dan pengobatan antihipertensi namun tidak toleran terhadap pengobatan tambahan atau tidak bersedia menjalani pengobatan tambahan serta bersedia menjalani terapi denervasi ginjal setelah pengambilan keputusan bersama.

Prioritas dapat diberikan pada pasien dengan risiko kardiovaskular tinggi (misalnya dengan komorbid penyakit arteri coroner, diabetes, riwayat *transient ischemic attack/TIA*, kejadian serebrovaskular, atau penyakit ginjal kronik) yang mungkin mendapatkan keuntungan terbesar dari penurunan TD.<sup>40,44</sup>

Hipertensi refrakter yang telah mendapatkan dosis maksimal antihipertensi juga merupakan indikasi terapi denervasi renalis. Hipertensi refrakter secara umum didefinisikan sebagai kondisi dimana hipertensi belum terkontrol meskipun telah menggunakan  $\geq 5$  jenis obat antihipertensi, termasuk diuretik thiazide dan antagonis reseptor mineral-korikoid. Selain itu, RDN juga dapat dipertimbangkan pada pasien hipertensi resisten dengan bukti kerusakan organ target yang progresif serta pasien yang tidak patuh atau intoleransi terhadap multi-obat.<sup>42</sup>

#### *Kontraindikasi terapi*

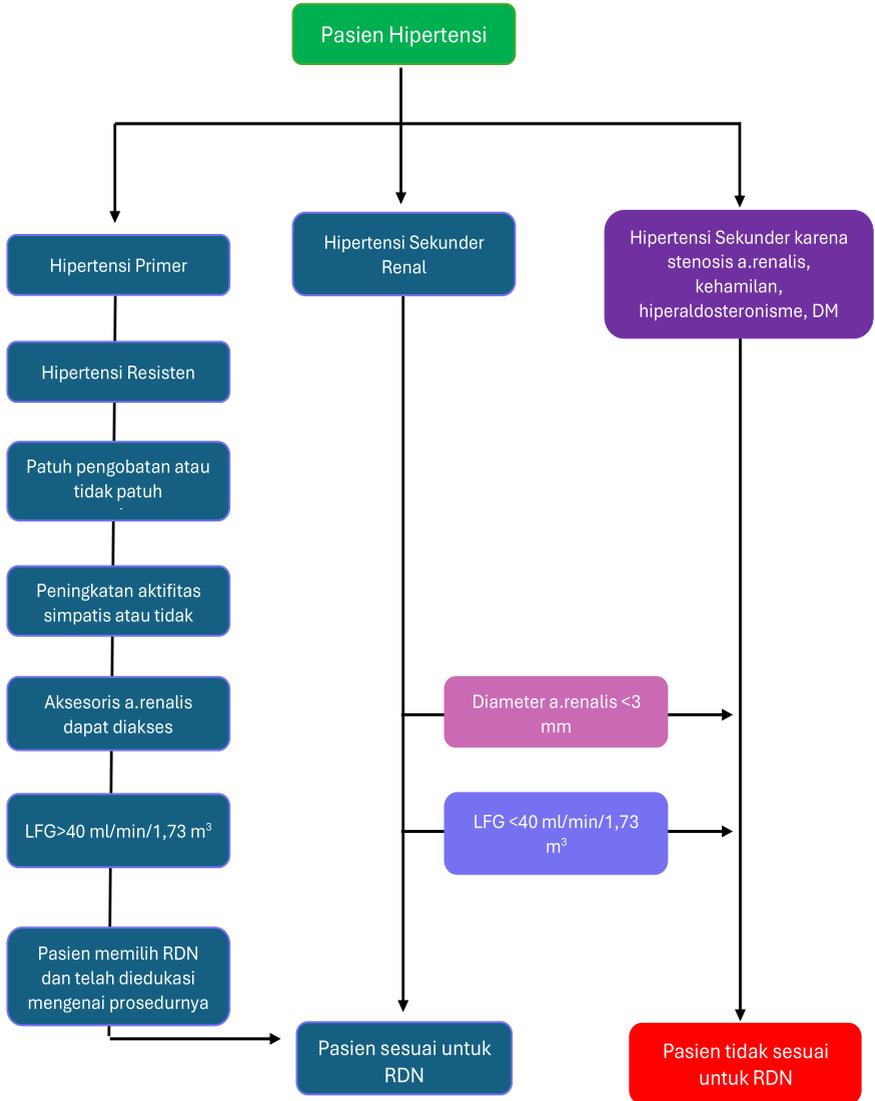
Dikarenakan masih kurangnya bukti yang tersedia, RDN tidak disarankan untuk dilakukan pada pasien sebagai berikut:

- 1) Penerima transplantasi ginjal
- 2) Pasien dengan gangguan fungsi ginjal berat (LFG < 40 ml/min/1,73 m<sup>3</sup>)
- 3) Pasien yang membutuhkan hemodialisa
- 4) Pasien dengan displasia fibromuscular
- 5) Pasien dengan hipertensi sekunder yang belum mendapatkan

terapi

6) Pasien dengan ginjal yang hanya berfungsi satu<sup>44</sup>

Pasien dengan LFG <40 ml/min/1,73 m<sup>3</sup> sebaiknya dihindarkan dari terapi RDN karena pada sebagian besar penelitian LFG antara 45 dan 40 ml/min/1,73 m<sup>3</sup> merupakan *cut-off* yang digunakan sebagai kriteria eksklusi. Pasien dengan hipertensi sekunder akibat stenosis arteri renalis dan pasien yang memiliki diameter arteri renalis <3 mm serta adanya kelainan structural renal sebaiknya dipertimbangkan secara hati-hati untuk RDN karena faktor-faktor tersebut dapat menyulitkan tindakan ablasi untuk dilakukan secara tepat dan mengurangi efek terapi RDN. Selain itu, RDN juga tidak cocok untuk pasien dengan hipertensi sekunder yang disebabkan kehamilan, aldosteronisme primer, atau penyakit katup jantung.<sup>40</sup>



**Gambar 8. Pemilihan pasien untuk terapi denervasi ginjal.** Diadaptasi dari Schmieder et al 2023.<sup>40</sup>

## Efektifitas dan telaah studi

### *Keamanan dan efikasi terapi*

Meskipun beberapa studi awal menunjukkan penurunan TD setelah prosedur RDN, hal ini menimbulkan pertanyaan setelah hasil dari studi SYMPLICITY HTN-3, yang merupakan RCT pertama RDN, di tahun 2014. Namun, pada studi tersebut tidak didapatkan adanya penurunan signifikan TD sistolik (TDS) *ambulatory* 24 jam maupun klinik pasca RDN dibandingkan dengan terapi placebo.<sup>40</sup> Penelitian generasi kedua yaitu SPYRAL HTN-OFF MED, suatu RCT multi-center internasional dengan melibatkan 80 pasien hipertensi ringan-berat tanpa terapi antihipertensi, menunjukkan bahwa RDN superior dibandingkan plasebo serta mampu menurunkan TD secara aman meskipun tanpa obat antihipertensi.<sup>40</sup> Data dari studi RADIANCE-HTN menunjukkan bahwa respon RDN ultrasonografi serupa pada kelompok dengan dan tanpa terapi antihipertensi yang konsisten pada semua spektrum hipertensi.<sup>40,41</sup> *Global SYMPLICITY Registry* mendapatkan penurunan bermakna ABPM dan *office blood pressure* yang memanjang sampai paling tidak 36 bulan pada pasien dengan terapi RDN. Penurunan RDN yang dicapai tidak bergantung pada obat antihipertensi *baseline* dan tidak mengakibatkan peningkatan preskripsi antihipertensi. Penurunan TD terlihat serupa dan konsisten pada pasien dengan hipertensi resisten berat (TDS>160 mmHg meskipun sudah mendapatkan 3 atau lebih antihipertensi), diabetes tipe 2, lansia, pasien dengan gagal ginjal kronik, dan hipertensi terisolasi.<sup>40</sup>

Penelitian klinis awal RDN berulang kali menunjukkan efikasi dan keamanan modalitas terapi ini untuk menurunkan TD pada pasien dengan hipertensi resisten. Seluruh studi generasi kedua mendapatkan bahwa RDN secara signifikan menurunkan TD tanpa adanya isu keamanan mayor. Meta-analisis terbaru menunjukkan bahwa terdapat penurunan TDS ambulatori secara signifikan pada studi RDN generasi kedua dibandingkan studi awal. Beberapa studi pivotal yang sedang berjalan akan memberikan evaluasi dan efikasi RDN lebih lanjut pada populasi pasien hipertensi yang lebih besar.<sup>41</sup>

## Rekomendasi

**Tabel 6.** Terapi denervasi arteri renalis sebagai tatalaksana hipertensi resisten

Pernyataan dan Rekomendasi	CoR	LoE
Denervasi renalis dapat dipertimbangkan sebagai salah satu pilihan terapi pada pasien dengan LFG >40 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> yang belum terkontrol TD nya meskipun sudah menggunakan kombinasi terapi antihipertensi, atau jika terapi obat mengakibatkan efek samping serius dan menurunkan kualitas kehidupan.	II	B
Denervasi renalis dapat dipertimbangkan sebagai pilihan terapi tambahan pada pasien dengan hipertensi resisten sejati jika LFG >40 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> .	II	B
Pemilihan pasien yang ditawarkan untuk terapi denervasi renalis harus dilakukan melalui proses pembuatan keputusan bersama setelah pasien mendapatkan informasi lengkap dan obyektif.	I	C
Denervasi renalis harus dilakukan di sentral khusus yang berpengalaman untuk menjamin pemilihan pasien sesuai persyaratan dan kelengkapan prosedur denervasi.	I	C

Diadaptasi dari Mancia *et al* (2023)<sup>1</sup>

### Simpulan

- Denervasi arteri renalis (RDN) merupakan salah satu pilihan terapi nonfarmakologis pada hipertensi resisten
- Prosedur RDN bertujuan untuk menurunkan overreaktifitas simpatis ginjal yang merupakan salah satu faktor utama status hipertensif melalui ablasi nervus renalis
- RDN diindikasikan pada pasien hipertensi resisten yang sesuai dan bersedia untuk menjalani prosedur RDN melalui pengambilan keputusan bersama setelah menerima edukasi yang komprehensif

## REFERENSI

1. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association. *J Hypertens*. 2023;41(12):1874-2071. doi:10.1097/HJH.0000000000003480
2. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, et al. *Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management a Scientific Statement from the American Heart Association*. Vol 72.; 2018. doi:10.1161/HYP.0000000000000084
3. Carey RM. *Special Article - The Management of Resistant Hypertension: A 2020 Update*. Vol 63. Elsevier Inc; 2020. doi:10.1016/j.pcad.2020.08.001
4. Sarafidis PA. Epidemiology of Resistant Hypertension. *J Clin Hypertens*. 2011;13(7):523-528. doi:10.1111/j.1751-7176.2011.00445.x
5. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, et al. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens*. 2001;19(11):2063-2070. doi:10.1097/00004872-200111000-00018
6. Viera AJ. Resistant Hypertension. *J Am Board Fam Med*. 2012;25(4):487-495. doi:10.3122/jabfm.2012.04.110275
7. Burkhart P V., Sabaté E. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. *J Nurs Scholarsh*. 2003;35(3):207-207. doi:10.1111/j.1547-5069.2003.tb00001.x
8. Taitel M, Fensterheim L, Kirkham H, Sekula R, Duncan I. Medication days' supply, Adherence, wastage, and cost among chronic patients in Medicaid. *Medicare Medicaid Res Rev*. 2012;2(3):1-13. doi:10.5600/mmrr.002.03.a04
9. Holt EW, Muntner P, Joyce CJ, Webber L, Krousel-Wood MA. Health-related quality of life and antihypertensive medication adherence among older adults. *Age Ageing*. 2010;39(4):481-487. doi:10.1093/ageing/afq040
10. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part 1: Blood pressure measurement in humans - A statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American

- Heart Association Co. *Circulation*. 2005;111(5):697-716. doi:10.1161/01.CIR0000154900.76284.F6
11. Perhimpunan Dokter Hipertensi Indonesia. Konsensus Panduan Pengukuran TD Di Luar Klinik. Published online 2022:1-42.
  12. Perhimpunan Dokter Hipertensi Indonesia. *Pedoman Pengukuran Tekanan Darah Di Rumah*. (Dr. dr. Yuda Turana S., dr. Bambang Widyantoro, Sp.JP, PhD dr. Rarsari Soerarlo Pratikto SJ, dr. Eka Harmeiwaty S., dr. Tungul D. Situmorang, Sp. PDK-GH dr. Ni Made Hustrini SPK, eds.). InaSH; 2019.
  13. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334-1357. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026
  14. Textor S. Evaluation of secondary hypertension. Accessed January 30, 2024. <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-secondary-hypertension>
  15. Rossi GP, Bisogni V, Rossitto G, et al. Practice Recommendations for Diagnosis and Treatment of the Most Common Forms of Secondary Hypertension. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2020;27(6):547-560. doi:10.1007/s40292-020-00415-9
  16. Wang TD, Chiang CE, Chao TH, et al. 2022 Guidelines of the Taiwan Society of Cardiology and the Taiwan Hypertension Society for the Management of Hypertension. *Acta Cardiol Sin*. 2022;38(3):225-325. doi:10.6515/ACS.202205\_38(3).20220321A
  17. Yahr J, Thomas G, Calle J, Taliercio JJ. Resistant hypertension: A stepwise approach. *Cleve Clin J Med*. 2023;90(2):115-125. doi:10.3949/ccjm.90a.22046
  18. Sung Kyu Ha MD. Dietary Salt Intake and Hypertension. *Korean Soc Electrolyte Metab*. 2014;5997:155-186. doi:10.1201/9781351069892
  19. Dong OM. Excessive dietary sodium intake and elevated blood pressure: a review of current prevention and management strategies and the emerging role of pharmaconutrigenetics. *BMJ Nutr Prev Heal*. 2018;1(1):7-16. doi:10.1136/bmjnp-2018-000004

20. Doroszko A, Janus A, Szahidewicz-Krupska E, Mazur G, Derkacz A. Resistant Hypertension. *Adv Clin Exp Med*. 2016;25(1):173-183. doi:10.17219/acem/58998
21. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G. Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2017(4). doi:10.1002/14651858.CD004022.pub4
22. Estruch R Effects of a Mediterranean-Style Diet on Cardiovascular Risk Factors. *Ann Intern Med*. 2006;145(1):1. doi:10.7326/0003-4819-145-1-200607040-00004
23. Verma N, Rastogi S, Chia Y, et al. Non-pharmacological management of hypertension. *J Clin Hypertens*. 2021;23(7):1275-1283. doi:10.1111/jch.14236
24. Verma N, Rastogi S, Chia YC, et al. Non-pharmacological management of hypertension. *J Clin Hypertens*. 2021;23(7):1275-1283. doi:10.1111/jch.14236
25. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, et al. Annals of Internal Medicine Article Effects of a Mediterranean-Style Diet on Cardiovascular Risk Factors. *Ann Intern Med*. 2006;145:1-11.
26. Vamvakis A, Gkaliagkousi E, Triantafyllou A, Gavriilaki E, Douma S. Beneficial effects of nonpharmacological interventions in the management of essential hypertension. *JRSM Cardiovasc Dis*. 2017;6:204800401668389. doi:10.1177/2048004016683891
27. Erdem Y, Özkan G, Ulusoy Ş, et al. The effect of intermittent fasting on blood pressure variability in patients with newly diagnosed hypertension or prehypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2018;12(1):42-49. doi:10.1016/j.jash.2017.11.008
28. Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation, and Treatment. *Hypertension*. 2008;51(6):1403-1419. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.189141
29. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of Aerobic Exercise on Blood Pressure. *Ann Intern Med*. 2002;136(7):493. doi:10.7326/0003-4819-136-7-200204020-00006

30. Brook RD, Appel LJ, Rubenfire M, et al. Beyond Medications and Diet: Alternative Approaches to Lowering Blood Pressure. *Hypertension*. 2013;61(6):1360-1383. doi:10.1161/HYP.0b013e318293645f
31. Zou L, Sasaki J, Wei GX, et al. Effects of Mind-Body Exercises (Tai Chi/Yoga) on Heart Rate Variability Parameters and Perceived Stress: A Systematic Review with Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Med*. 2018;7(11):404. doi:10.3390/jcm7110404
32. Kichukov KN, Dimitrov H V., Nikolova LK, Petrov IS, Tokmakova MP. Non-pharmacological methods in the treatment of resistant hypertension. *Folia Med (Plovdiv)*. 2012;54(2):5-12. doi:10.2478/v10153-011-0081-y
33. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, et al. Baroreflex Activation Therapy Lowers Blood Pressure in Patients With Resistant Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(7):765-773. doi:10.1016/j.jacc.2011.06.008
34. Cogiamanian F, Brunoni AR, Boggio PS, Fregni F, Ciocca M, Priori A. Non-invasive brain stimulation for the management of arterial hypertension. *Med Hypotheses*. 2010;74(2):332-336. doi:10.1016/j.mehy.2009.08.037
35. Rodrigues B, Barboza CA, Moura EG, et al. Transcranial direct current stimulation modulates autonomic nervous system and reduces ambulatory blood pressure in hypertensives. *Clin Exp Hypertens*. 2021;43(4):320-327. doi:10.1080/10641963.2021.1871916
36. Rodrigues B, Barboza CA, Moura EG, et al. Acute and Short-Term Autonomic and Hemodynamic Responses to Transcranial Direct Current Stimulation in Patients With Resistant Hypertension. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9. doi:10.3389/fcvm.2022.853427
37. Lee H, Lee JH, Hwang MH, Kang N. Repetitive transcranial magnetic stimulation improves cardiovascular autonomic nervous system control: A meta-analysis. *J Affect Disord*. 2023;339:443-453. doi:10.1016/j.jad.2023.07.039
38. Jacobsson F, Himmelmann A, Bergbrant A, Svensson A, Mannheimer C. The effect of transcutaneous electric nerve stimulation in patients with therapy-resistant hypertension. *J Hum Hypertens*. 2000;14(12):795-798. doi:10.1038/sj.jhh.1001112

39. do Amaral Sartori S, Stein C, Coronel CC, Macagnan FE, Plentz RDM. Effects of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation in Autonomic Nervous System of Hypertensive Patients: A Randomized Controlled Trial. *Curr Hypertens Rev.* 2018;14(1):66-71. doi:10.2174/1573402114666180416155528
40. Schmieder R, Burnier M, East C, Tsioufis K, Delaney S. Renal Denervation: A Practical Guide for Health Professionals Managing Hypertension. *Interv Cardiol Rev Res Resour.* 2023;18. doi:10.15420/icr.2022.38
41. Kario K, Kim BK, Aoki J, et al. Renal Denervation in Asia: Consensus Statement of the Asia Renal Denervation Consortium. *Hypertension.* 2020;75(3):590-602. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13671
42. Roubanthisuk W, Kunanon S, Chattranukulchai P, et al. 2022 Renal denervation therapy for the treatment of hypertension: a statement from the Thai Hypertension Society. *Hypertens Res.* 2023;46(4):898-912. doi:10.1038/s41440-022-01133-6
43. Sesa-Ashton G, Nolde JM, Muelle I, et al. Catheter-Based Renal Denervation: 9-Year Follow-Up Data on Safety and Blood Pressure Reduction in Patients with Resistant Hypertension. *Hypertension.* 2023;80(4):811-819. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.20853
44. Swaminathan R V., East CA, Feldman DN, et al. SCAI Position Statement on Renal Denervation for Hypertension: Patient Selection, Operator Competence, Training and Techniques, and Organizational Recommendations. *J Soc Cardiovasc Angiogr Interv.* 2023;2(6):101121. doi:10.1016/j.jscai.2023.101121





ISBN 978-623-99494-3-3



9 78 623 99494 33