



Hipertensi Resisten

Resistant Hypertension

Starry H. Rampengan

Faculty of Medicine, Sam Ratulangi University Manado

KATA KUNCI
KEYWORDS

*Hipertensi resisten; Tekanan darah; Manajemen
Resistant hypertension; Blood Pressure; Management*

ABSTRAK

Hipertensi resisten merupakan faktor risiko utama dari berbagai penyakit, sehingga terjadi peningkatan kejadian penyakit jantung iskemik, gagal jantung, kejadian serebrovaskular, dan disfungsi ginjal. Hipertensi dikatakan resisten terhadap pengobatan ketika strategi terapi yang mencakup modifikasi gaya hidup yang tepat ditambah penggunaan diuretik dan dua obat antihipertensi lain dari kelas yang berbeda pada dosis yang memadai (tapi tidak harus termasuk antagonis reseptor mineralokortikoid) gagal untuk menurunkan angka tekanan darah ke < 140/90mmHg. Lebih jauh, prevalensi hipertensi yang tidak terkontrol juga meningkat, meskipun terjadi kemajuan dalam farmakoterapi. Pasien dengan pengobatan hipertensi resisten (tekanan darah \geq 140/90 mmHg) meskipun telah menggunakan \geq 3 obat antihipertensi, termasuk diuretik, sering memiliki faktor risiko tinggi untuk kejadian penyakit jantung dan akibatnya beresiko lebih tinggi mengalami kerusakan organ serta morbiditas kardiovaskular. Penyebab hipertensi resisten bervariasi seperti hipertensi white-coat, ketidakpatuhan terhadap terapi obat, dan pilihan obat atau dosis yang tidak tepat, maka estimasi proporsi pasien dengan rentang dirawat karena hipertensi 5-16%.

ABSTRACT

Resistant hypertension is a major risk factor of numerous diseases, that resulting the increase of incidence of ischemic heart disease, heart failure, cerebrovascular events, and renal dysfunction. Hypertension is defined resistant to the treatment if therapeutic strategy that includes appropriate lifestyle modification and the using of diuretic and two antihypertensive drugs from different classes in adequate doses (without mineralocorticoid receptor antagonist) fails to reduce blood pressure level to < 140/90mmHg. Furthermore, the prevalence of uncontrolled hypertension is also increase, in spite of advances in pharmacotherapy. The treatment of patients with resistant hypertension (blood pressure \geq 140/ 90 mmHg despite \geq 3

antihypertensive medications, including a diuretic) often have other risk factors for cardiovascular disease and consequently they have higher risk for end-organ damage and cardiovascular morbidities. The proportion of patients with resistant hypertension ranges from 5 to 16%, when confounding causes, such as white-coat hypertension, non-adherence to drug therapy, and inappropriate drug selection or dosing, are eliminated.

Hipertensi merupakan salah satu faktor risiko utama penyakit kardiovaskular, secara global merupakan penyebab utama peningkatan mortalitas kardiovaskular, kematian mendadak, stroke, penyakit jantung koroner, gagal jantung, fibrilasi atrium, penyakit arteri perifer, dan insufisiensi ginjal. Hipertensi mempengaruhi sekitar 25% orang dewasa di seluruh dunia dan diperkirakan menyebabkan lebih dari tujuh juta kematian setiap tahun, dan sekitar 13% dari jumlah total kematian di seluruh dunia (Robert, 2012; Pantelis and George, 2008). Menurut *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC-7) guidelines* tahun 2003, hipertensi resisten (HR) didefinisikan sebagai kegagalan untuk mencapai target tekanan darah <140/90 mmHg pada populasi umum hipertensi dan <130/80 mmHg pada pasien dengan diabetes atau penyakit ginjal kronik (PGK) ketika pasien mematuhi dosis optimal suatu rejimen yang tepat dari 3 obat antihipertensi, termasuk diuretik.

Definisi di atas tidak berlaku untuk pasien yang baru saja didiagnosis hipertensi dan/atau belum menerima pengobatan yang sesuai terlepas dari tingkat tekanan darah (Robert, 2012; Chobanian *et al.*, 2003; Pantelis, 2011). Selain itu, HR tidak identik dengan hipertensi tidak

terkontrol, yang mencakup semua pasien hipertensi tidak terkontrol dengan pengobatan, yaitu mereka yang menerima rejimen pengobatan yang tidak memadai, tingkat kepatuhan yang rendah, hipertensi sekunder yang tidak terdeteksi dan mereka yang benar-benar resisten terhadap pengobatan. Dengan definisi ini, pasien dengan HR dapat mencapai kontrol tekanan darah dengan dosis penuh 4 atau lebih obat antihipertensi (Pantelis and George, 2008; Pierdomenico *et al.*, 2005).

Pasien dengan HR berada pada risiko tinggi untuk terjadinya kerusakan organ target seperti hipertrofi ventrikel kiri/*left ventricular hypertrophy* (LVH), gagal jantung, infark miokard, stroke, retinopati, mikroalbuminuria dan PGK, dibandingkan pasien hipertensi terkontrol. Mengingat hal tersebut maka identifikasi dan pengobatan pasien HR penting dalam pencegahan morbiditas dan mortalitas kardiovaskular. Selain itu, pasien dengan HR mengalami peningkatan risiko morbiditas dan mortalitas kardiovaskular dibandingkan dengan pasien hipertensi terkontrol atau

Correspondence :

Starry H. Rampengan, Faculty of Medicine,
Sam Ratulangi University, Manado,
Email: starry8888@yahoo.com

pseudoresisten (Robert, 2012; Pantelis and George, 2008; Pantelis, 2011; Pierdomenico *et al.*, 2005).

PREVALENSI

Prevalensi pasti HR tidak diketahui, meskipun meningkatnya jumlah studi klinis pada HR dalam dekade terakhir. Beberapa studi menduga prevalensi HR sekitar 5% sampai 50% di praktek umum, atau lebih tinggi di klinik nefrologi, termasuk pasien-pasien dengan PGK (Pantelis, 2011). Prevalensi HR pada populasi umum sulit untuk ditentukan secara akurat, tergantung pada populasi dan laporan-laporan yang berkisar dari 5% sampai 30%. Dalam klinik spesialis yang menggunakan rejimen antihipertensi optimal, prevalensi berkisar 3-5% (Vasilios *et al.*, 2011). Prevalensi HR diperkirakan akan semakin meningkat karena meningkatnya harapan hidup dan prevalensi faktor-faktor yang umumnya terkait dengan HR seperti obesitas, diabetes, dan PGK (Robert *et al.*, 2009).

ETIOLOGI

Hipertensi resisten dapat dibagi menjadi dua kategori utama: *false* HR, dan *true* HR. Prevalensi *false* HR tampaknya jauh lebih tinggi dari *true* HR (Robert, 2012).

False Hipertensi Resisten

Penyebab penting *false* HR adalah ketidakpatuhan pasien dalam memperbaiki pola hidup atau penggunaan obat antihipertensi. Sejumlah pasien menghentikan pengobatan antihipertensi mungkin karena berbagai alasan, seperti efek

samping dan biaya obat-obatan, perawatan yang kurang konsisten dan berkesinambungan, kurang kuatnya motivasi dokter, tidak memahami instruksi yang diberikan, dan hambatan sosial budaya. Selain itu, dokter juga mungkin tidak patuh dan gagal untuk mengikuti panduan pengobatan hipertensi (Robert, 2012; Vasilios *et al.*, 2011). Saat pengukuran tekanan darah, manset harus cukup besar sehingga udara mengelilingi setidaknya 80% dari lingkaran atas dan meluas paling sedikit dua pertiga panjangnya.

Hasil pengukuran tekanan darah dapat berlebihan ketika manset yang digunakan terlalu kecil untuk lengan (Robert, 2012; Pantelis and George 2008; Pantelis, 2011). Sekitar 20-25% pasien-pasien dengan tekanan darah $\geq 140/90$ mm Hg memiliki tekanan darah yang normal pada pengukuran 24 jam (*Ambulatory Blood Pressure Monitoring-ABPM*). Hipertensi *office* atau *white coat* ini harus dicurigai pada pasien-pasien yang selama pengobatan menunjukkan tanda-tanda hipotensi ortostatik dan pada pasien dengan hipertensi kronis tanpa kerusakan organ target (Robert, 2012; Pantelis and George 2008; Pantelis, 2011).

True Hipertensi Resisten

Hipertensi resisten dapat disebabkan oleh penyebab sekunder yang berpotensi dapat disembuhkan, seperti stenosis arteri renal/*renal artery stenosis* (RAS) dan feokromositoma. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa aldosteronisme primer/*primary aldosteronism* (PA) lebih sering terjadi pada pasien-pasien hipertensi, dengan prevalensi sekitar 20% pada pasien-pasien HR (Calhoun, 2002). (Tabel 1)

Tabel 1. Sejumlah penyebab *true* HR

<ul style="list-style-type: none"> ▶ Penyebab sekunder hipertensi, seperti: <ul style="list-style-type: none"> • Renal arteri stenosis • Penyakit parenkim ginjal • Pheochromocytoma • Aldosteronisme primer • Tumor sistem saraf pusat • Koarktasio aorta • Penyakit tiroid
▶ <i>Obstructive sleep apnea</i> (OSA)
▶ Volume overload <ul style="list-style-type: none"> • Insufisiensi ginjal progresif • Asupan garam berlebihan • Terapi diuretik tidak adekuat
▶ Hipertensi diinduksi obat <ul style="list-style-type: none"> • Obat anti-inflamasi non-steroid (OAINS), kokain, amfetamin, obat terlarang lainnya • Agen-agen simpatomimetik, hormon kontrasepsi oral, siklosporin, takrolimus • Erythropoietin, kortikosteroid, liquorice, senyawa herbal (ephedra, ma huang)
▶ Kondisi terkait gaya hidup <ul style="list-style-type: none"> • Obesitas • Asupan alkohol berlebihan

(Robert, 2012)

Suatu studi kasus kontrol melaporkan hubungan independen dengan odds ratio 5,0 antara OSA dan HR yang didiagnosis pada klinik hipertensi. Peningkatan derajat beratnya OSA berhubungan dengan peningkatan resiko HR (Logan, 2001). Kelebihan volume cairan tubuh akibat asupan garam berlebih, terapi diuretika tidak memadai, penurunan fungsi ginjal progresif juga berhubungan dengan HR. Selain itu, sejumlah obat-obatan seperti OAINS, kokain, amfetamin, simpatomimetik, kontrasepsi oral, siklosporin, takrolimus, erhythropoietin, kortikosteroid, liquorice, dan beberapa senyawa herbal (ephedra, ma huang) dapat langsung

meningkatkan tekanan darah atau menurunkan efektivitas obat-obat antihipertensi.

Obesitas dan konsumsi alkohol berlebih dapat meningkatkan resiko HR dan apakah faktor genetik memainkan peran dalam HR saat ini masih dalam penelitian (Robert, 2012; Pantelis and George 2008; Pantelis, 2011).

PATOGENESIS

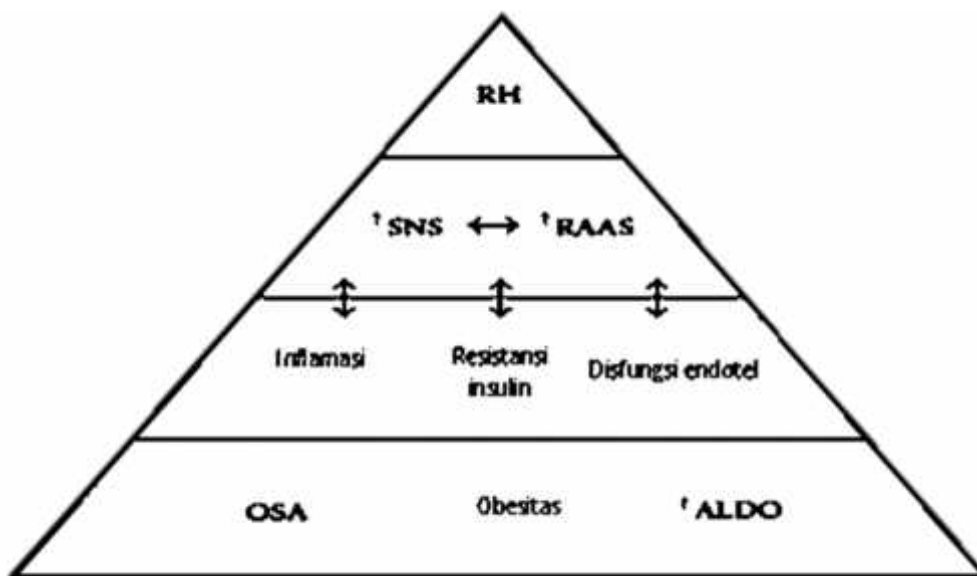
Sejumlah mekanisme fisiologis terlibat dalam pengaturan tekanan darah, dan gangguan mekanisme ini mungkin memainkan peran kunci terjadinya hipertensi. Di antara faktor-

faktor lain, seperti faktor genetik, aktivasi sistem saraf simpatik/*sympathetic nervous system* (SNS) dan sistem reninangiotensin-aldosteron, asupan garam berlebih serta gangguan antara vasokonstriktor dan vasodilator telah terlibat dalam patofisiologi hipertensi. Walaupun peran faktor di atas dalam patogenesis hipertensi telah diketahui, keterlibatan faktor-faktor ini dalam menyebabkan HR belum begitu diketahui secara menyeluruh (Vasilios *et al.*, 2011; Costas *et al.*, 2011).

Faktor prediktor terkuat kurangnya kontrol tekanan darah adalah usia tua, tekanan darah awal yang tinggi, obesitas, konsumsi garam berlebihan dan PGK. Telah diketahui hubungan antara penuaan dan aktivasi SNS, sejumlah penelitian menunjukkan bahwa seluruh aktivitas saraf simpatik tubuh meningkat dengan penuaan dan indeks aktivitas simpatis terutama *muscle sympathetic nerve activity* lebih terkait dengan tekanan darah pada orang tua (Vasilios *et al.*, 2011; Costas *et al.*, 2011).

Selain penuaan, obesitas, hiperaldosteronisme dan OSA merupakan karakteristik HR. Studi kohort pasien dengan HR, indeks massa tubuh rata-rata lebih dari 32 kg/m² dan prevalensi hiperaldosteronisme sekitar 20%, sedangkan HR memiliki prevalensi yang sangat tinggi pada pasien-pasien dengan OSA (Calhoun, 2002; Logan, 2001; Costas *et al.*, 2011). Selain itu, diantara subyek HR, hiperaldosteronisme lebih sering terjadi pada pasien yang didiagnosis dengan OSA dibandingkan pasien yang berisiko rendah untuk OSA.

Data-data yang ada bahwa OSA, hiperaldosteronisme dan obesitas tidak hanya merupakan komorbiditas umum pada HR tetapi kondisi ini juga berinteraksi dalam proses terjadinya HR. Meskipun mekanisme yang menghubungkan kondisi ini dengan HR tidak sepenuhnya dapat dijelaskan, peningkatan aktivitas SNS mungkin merupakan kondisi terpenting yang mendasari terjadinya HR (Costas *et al.*, 2011). (Gambar 1).



Gambar 1. Patofisiologi Hipertensi Resisten.

Jalur patofisiologi yang diusulkan untuk aktivasi SNS dan pengembangan RH. Kelebihan obesitas, OSA dan aldosteron yang meliputi suatu wilayah besar dari mosaik fenotip RH dan yang berhubungan dengan peningkatan aktivitas SNS, melalui beberapa mekanisme. ALDO: *Aldosterone excess*/aldosteron berlebih, OSA: *Obstructive sleep apnea*/apnea tidur obstruktif, RAA: *Renin-Angiotensin-Aldosterone System activation*, RH: *Resistant hypertension*/hipertensi-resisten, SNS: *Sympathetic nervous system hyperactivity*/Sistem saraf simpatik hiperaktif. (Costas *et al.*, 2011).

Data klinis dan eksperimen saat ini menunjukkan dampak dari aktivasi SNS, yaitu resistensi insulin, adipokines, disfungsi endotel, siklus hipoksemia intermiten, efek aldosteron pada sistem saraf pusat, kemoreseptor, dan disregulasi baroreseptor (Vasilios *et al.*, 2011).

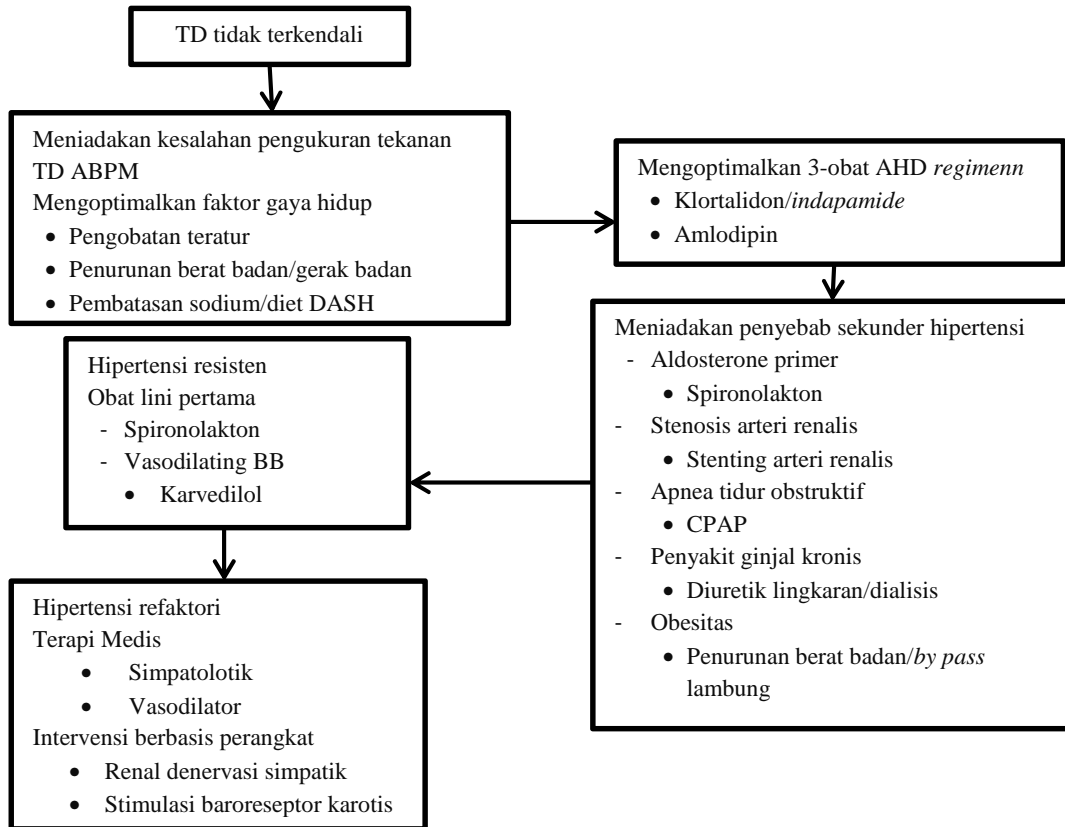
EVALUASI PASIEN

Evaluasi pasien dengan HR harus bertujuan untuk membedakan HR dari pseudoresistensi, mengidentifikasi faktor-faktor yang berpotensi menyebabkan HR, kemungkinan penyebab sekunder, tingkat kerusakan organ target, dan mencari faktor-faktor risiko kardiovaskular lainnya (Gambar 2) (Calhoun *et al.*, 2004; Gonzaga *et al.*, 2008). Hipertensi resisten tidak jarang dikaitkan dengan kondisi medis lainnya, dan evaluasi pasien harus fokus pada adanya riwayat penyakit yang mungkin menunjukkan kondisi terkait. *Obstructive sleep apnea* harus dipertimbangkan pada setiap pasien yang mengantuk disiang hari, mendengkur, dan disertai apnea. *Renal*

artery stenosis harus dipertimbangkan pada pasien dengan tanda-tanda gejala penyakit arteri perifer atau koroner.

Feokromositoma harus dipertimbangkan pada pasien hipertensi labil yang disertai dengan episode berkeringat, sakit kepala, kecemasan, dan palpitasi (Robert, 2012; Jennifer and David, 2009). Ketidakpatuhan terhadap pengobatan antihipertensi yang diresepkan sering terjadi, dilaporkan dengan prevalensi 40% sampai 60%. Ketidakpatuhan pengobatan lebih sering terjadi pada keadaan kronis, asimtomatik dan pengobatan yang berlangsung lebih dari 6 bulan, membuat ketidakpatuhan dalam pengobatan hipertensi ini merupakan suatu masalah tersendiri. Menilai kepatuhan menjadi suatu tantangan dan merupakan komponen yang diperlukan dalam evaluasi pasien-pasien HR (Jennifer and David, 2009).

Pemeriksaan laboratorium pasien HR harus mencakup kreatinin serum, elektrolit, glukosa, asam urat, profil lipid, *thyroid stimulating hormone*, urinalisis untuk evaluasi mikroalbuminuria, konsentrasi aldosteron plasma dan aktivitas renin plasma pagi hari untuk evaluasi PA, bentuk sekunder yang paling sering dari hipertensi (Gonzaga *et al.*, 2008). Elektrokardiografi (EKG) untuk mengevaluasi adanya LVH dan mendukung diagnosis HR, oleh karena kerusakan organ target lebih sering ditemukan pada pasien dengan *true* HR, serta mengidentifikasi pasien dengan peningkatan risiko kardiovaskular. *Renal artery stenosis* akibat aterosklerosis sering terdapat pada pasien-pasien yang lebih tua.



Gambar 2. Pendekatan Hipertensi Resisten

Skrining untuk RAS dapat dilakukan dengan menggunakan *magnetic resonance angiography*, *computerized tomografi angiography*, *doppler ultrasonografi*, atau *angiotensin converting enzyme inhibitor renography* (Robert, 2012; Jennifer and David, 2009).

DIAGNOSIS

Hipertensi resisten didefinisikan sebagai tekanan darah yang masih di atas target, meskipun telah digunakan bersama-sama 3 agen antihipertensi dari kelas yang berbeda. Idealnya, salah satu dari ke 3 obat tersebut haruslah diuretik dan semua obat harus diresepkan pada jumlah dosis yang optimal. Menurut definisi diatas, HR termasuk pasien yang menggunakan

lebih dari 3 obat untuk mengendalikan tekanan darah (Pantelis and George, 2008; Calhoun *et al.*, 2008).

Tekanan darah harus diukur setelah pasien duduk/istirahat selama lima menit, posisi lengan setinggi jantung dan menggunakan manset berukuran sesuai yang telah dikalibrasi. Pasien harus ditanya apakah merokok dalam 15-30 menit sebelum pengukuran tekanan darah, karena merokok dapat menyebabkan peningkatan tekanan darah sistolik 5-20 mm Hg. Menghindari kopi juga dianjurkan, meskipun peningkatan tekanan darah sistolik biasanya hanya 1-2 mmHg setelah minum 1 cangkir kopi berkafein (Marvin and John, 2006). Diagnosis didasarkan pada temuan setidaknya 2 pengukuran tekanan darah (pengukuran rutin di kamar periksa dan ABPM),

meskipun telah menggunakan rejimen yang mengandung tiga obat. Pemeriksaan fisik dan laboratorium rutin diperlukan untuk mencari bukti adanya kerusakan organ target yang berkaitan dengan hipertensi dan faktor risiko kardiovaskular lainnya (Jennifer and David, 2009; Chobanian et al., 2003).

Beberapa pasien yang didiagnosis HR memiliki tekanan darah normal di rumah. Fenomena ini hanya bersifat sementara atau disebut "*white-coat hypertension*," *physician's office resistant hypertension*. *Ambulatory blood pressure monitoring* dapat membedakan jenis hipertensi ini dari hipertensi yang benar-benar resisten (Marvin and John, 2006; Burnier et al., 2001).

PENATALAKSANAAN

Hipertensi resisten hampir selalu memiliki etiologi yang multifaktorial. Penatalaksanaan HR diawali dengan identifikasi dan modifikasi faktor gaya hidup, memastikan kepatuhan pengobatan, menghentikan obat-obatan yang dapat menyebabkan peningkatan tekanan darah, mengobati penyebab sekunder dari hipertensi, dan penggunaan obat-obatan yang efektif untuk mengendalikan tekanan darah. Diet rendah garam, olahraga teratur, penurunan berat badan, mengurangi asupan alkohol, dan berhenti merokok harus secara rutin dianjurkan dan obat-obatan antihipertensi harus diresepkan pada dosis toleransi maksimum (Robert, 2012; Pantelis and George 2008; Jennifer and David, 2009).

Evaluasi fenomena "*white-coat*", atau kondisi terkait dan penyebab sekunder seperti OSA, PA, PGK atau penyakit renovaskular harus dilakukan. Dosis tidak memadai, kurangnya penggunaan diuretik kerja panjang,

dan kombinasi suboptimal didapati sebagai penyebab pada hampir separuh pasien dengan HR. Farmakoterapi untuk HR diawali dengan memastikan pasien menerima terapi sesuai indikasi seperti tertera dalam pedoman JNC-7 (Jennifer and David, 2009; Marvin and John, 2006; Cora and Michael, 2008).

Non Farmakologik

Pengobatan nonfarmakologis difokuskan pada penurunan berat badan, pembatasan diet garam (<100 mEq/24 jam), mengurangi konsumsi alkohol, berhenti merokok, aktivitas fisik, dan konsumsi makanan tinggi serat, rendah lemak, kaya buah-buahan dan sayuran. Penurunan berat badan belum diteliti secara khusus pada pasien dengan HR tetapi telah diketahui dapat mengurangi baik tekanan darah sistolik dan diastolik pada pasien hipertensi (Robert, 2012; Jennifer and David, 2009).

Farmakologik

Terapi farmakologis harus difokuskan pada penggunaan diuretik, dengan thiazide diuretik pada sebagian besar pasien dan loop diuretik untuk pasien dengan penurunan laju filtrasi glomerulus. Rekomendasi yang dianjurkan adalah kombinasi dari diuretik thiazide dengan *long acting calcium channel blocker* (CCB) dan *angiotensin converting enzyme inhibitor* (ACEI) atau *angiotensin receptor blocker* (ARB) (Calhoun, 2007). Chlorthalidone mungkin lebih disukai dari pada hidroklorotiazid, khususnya pada pasien dengan HR (Jennifer and David, 2009). Rejimen terapi keempat, kelima, dan keenam dapat ditambahkan berdasarkan pertimbangan karakteristik individu sesuai rekomendasi pengobatan JNC-7 (Jennifer and David, 2009).

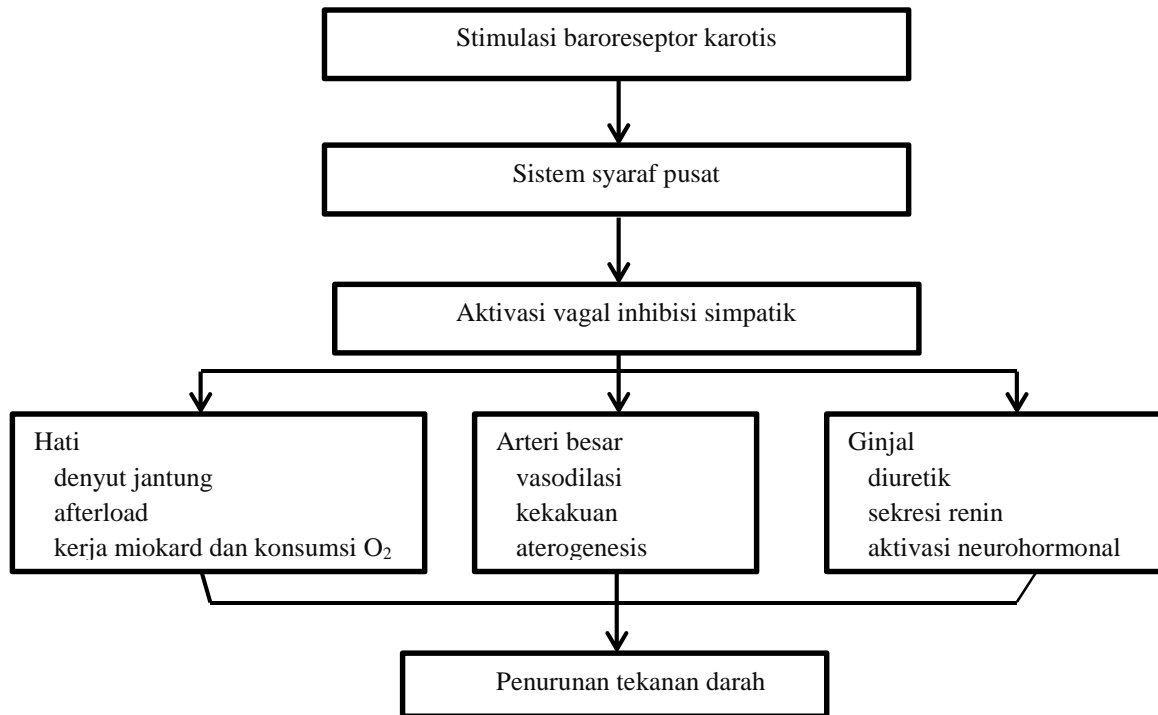
Rejimen lain yang dapat dipertimbangkan termasuk antagonis mineralokortikoid, beta blocker, kombinasi alpha-beta blocker, atau agen vasodilatasi langsung (hydralazine atau minoxidil) (Lampiran I. Gbr. 3) (Cora and Michael, 2008).

Aktivasi Baroreflex Karotis

Saat ini telah dikembangkan suatu perangkat implan baru (Rheos Sistem, CVRx, Inc, Minneapolis, Minnesota) yang bekerja dengan rangsangan listrik pada sinus karotis. Perangkat ini meningkatkan lalu lintas saraf aferen dari baroreseptor ke pusat kontrol kardiovaskular di otak, yang kemudian mengurangi aliran simpatis dan tekanan darah (Ingrid, 2010). Arteri baroreflex mengatur tekanan darah melalui mekanisme umpan balik negatif. Fisiologi refleks ini, dimana

peningkatan tekanan darah menyebabkan stimulasi karotis dan baroreseptor arkus aorta, akhirnya menyebabkan penurunan aktivitas simpatis pada kedua ginjal dan pembuluh darah perifer.

Stimulasi baroreseptor juga dapat mengurangi aktivitas simpatis dan meningkatkan aktivitas parasimpatis di jantung. Efek ini secara kolektif menyebabkan penurunan tekanan darah. Aktivasi kronis dari SNS dan dampaknya pada sistemik atau daerah organspesifik sangat penting dalam proses terjadinya hipertensi esensial. Aktivasi baroreseptor ini menghasilkan kontrol terhadap refleks alami dari peningkatan tekanan darah. (Gambar 4) (Domenic, 2009; Teba *et al.*, 2012; Guido and Giuseppe 2012).



Gambar 4. Ilustrasi skematik mekanisme aktivasi barorefleks karotis dalam menurunkan tekanan darah. (Guido and Giuseppe, 2012)

Denervasi Simpatik Ginjal

Kontrol otonom ginjal didominasi saraf simpatik. Saraf-saraf ginjal berjalan bersama arteri ginjal dan masuk ke hilus ginjal. Setelah itu, saraf-saraf ini terbagi mengikuti pembuluh-pembuluh darah, dan menembus daerah kortikal dan juxtamedullary. Aktivasi saraf simpatik eferen ginjal, ketika lemah, meningkatkan produksi noradrenalin dan sekresi renin dari sel juxtaglomerular granular, melalui reseptor beta-1 adrenergik. Stimulasi kuat saraf simpatik, melalui reseptor adrenergik alpha-1, meningkatkan reabsorpsi natrium dari tubulus dan vasokonstriksi ginjal, yang mengakibatkan penurunan aliran darah ginjal. Saraf simpatis aferen ginjal sebagian besar berasal dari dinding pelvic ginjal (dengan mekanoreseptor menanggapi peregangan dan kemoreseptor mendeteksi iskemia ginjal) yang sel-selnya terletak pada ipsilateral akar ganglia dorsal (T6-L4).

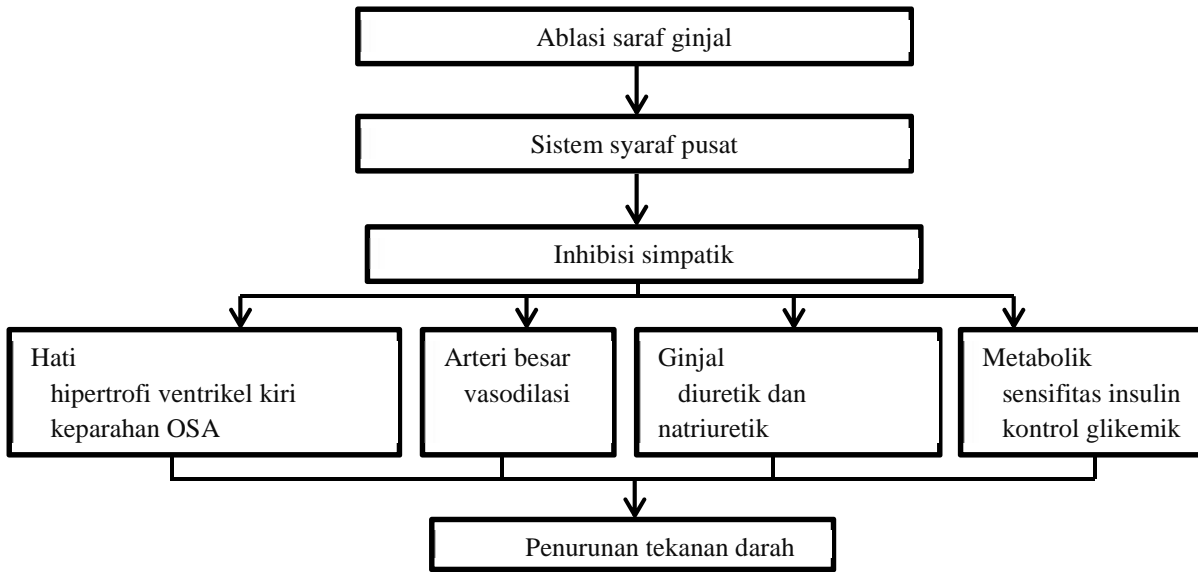
Dari sini, sinyal naik ke dalam sistem saraf pusat, terutama di daerah hipotalamus, dan mengakibatkan pelepasan vasopressin dan oksitosin dari neuro-hipofisis. Secara keseluruhan, serabut saraf simpatis aferen memiliki kontribusi yang penting

dalam regulasi resistensi pembuluh darah sistemik dan kontrol tekanan darah. Denervasi ginjal efektif dalam menghambat rangsangan aferen tanpa regenerasi fungsional atau reinnervasi (Mahfoud *et al.*, 2011; Doumas and Douma, 2009; Nikolaos and Maria, 2012).

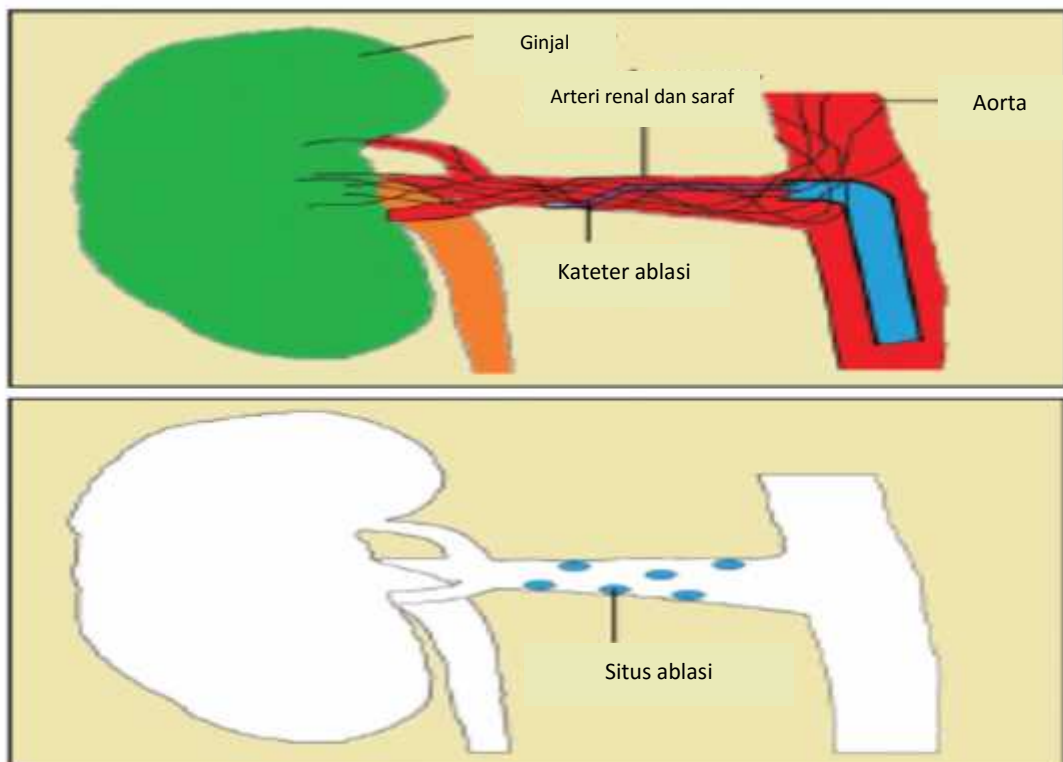
Efek penurunan tekanan darah denervasi ginjal dipicu oleh efek simpatolitik, seperti penurunan total *spillover* norepinefrin tubuh dan ginjal serta lalu lintas saraf simpatik. Efek ini juga termasuk berkurangnya indeks massa ventrikel kiri, peningkatan profil insulin dan glukosa, serta penurunan beratnya skor OSA pada pasien HR dengan obesitas (Gambar 5) (Guido and Giuseppe 2012).

Angiografi arteri ginjal dilakukan untuk menilai anatomi sebagai syarat prosedur denervasi dan untuk mengkonfirmasi tidak adanya RAS yang signifikan. Sebuah kateter ablasi fleksibel secara perkutan melalui arteri femoral dan diteruskan ke segmen distal dari arteri ginjal. Bagian akhir proksimal dari kateter terhubung ke generator frekuensi radio untuk menerapkan ablasi yang berlangsung selama 2 menit (Gambar 6) (Nikolaos and Maria, 2012).

HIPERTENSI RESISTEN



Gambar 5. Ilustrasi skematik mekanisme denervasi simpatik ginjal dalam menurunkan tekanan darah. (Guido and Giuseppe, 2012)



Gambar 6. Perkutaneus *catheter-based* denervasi simpatik ginjal. (Nikolaos and Maria, 2012)

PROGNOSIS

Pasien HR sangat berisiko mengalami kerusakan organ target seperti LVH, penebalan karotid intima-media, plak karotid, kerusakan retina, dan albuminuria dibandingkan dengan hipertensi terkontrol (Cuspidi *et al.*, 2001). Hipertensi resisten meningkatkan risiko kejadian kardiovaskular, akibat adanya riwayat hipertensi tidak terkontrol dalam jangka panjang dan hubungannya dengan diabetes, PGK, dan OSA (Roberto *et al.*, 2009).

SIMPULAN

Hipertensi resisten merupakan masalah medis umum dan prevalensinya diperkirakan semakin meningkat. Diagnosis HR membutuhkan penggunaan teknik pengukuran tekanan darah yang baik dan menyingkirkan adanya pseudoresistensi. Etiologinya hampir selalu multifaktorial dan faktor-faktor penyebab yang reversibel perlu diidentifikasi. Penyebab sekunder HR yang paling sering adalah PA, PGK, RAS, dan OSA. Terapi farmakologis HR harus didasarkan pada dosis toleransi maksimum dari beberapa obat anti hipertensi, dimana salah satunya harus menggunakan diuretik kerja panjang untuk mengontrol kelebihan volume cairan tubuh.

KEPUSTAKAAN

Burnier M, Schneider MP, Chioléro A, et al. Electronic compliance monitoring in resistant hypertension: the basis for rational therapeutic decisions. *J Hypertens* 2001;19:335-41.

Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. From the American Heart Association Professional Education Committee of the Council Resistant Hypertension:

Diagnosis, Evaluation, and Treatment: A Scientific Statement for High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2008;51:1403-1419.

Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, et al. Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea. *Chest*, vol. 125, no. 1, pp. 112-17, 2004.

Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, et al. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2002;40:892-6.

Calhoun DA. Low-dose aldosterone blockade as a new treatment paradigm for controlling resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007;9 (1 Suppl 1):19-24.

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52.

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289(19):2560-2572.

Cora LBT, Michael EE. Resistant Hypertension: Identifying Causes and Optimizing Treatment Regimens. *Southern Medical Journal* 2008;101:166-73.

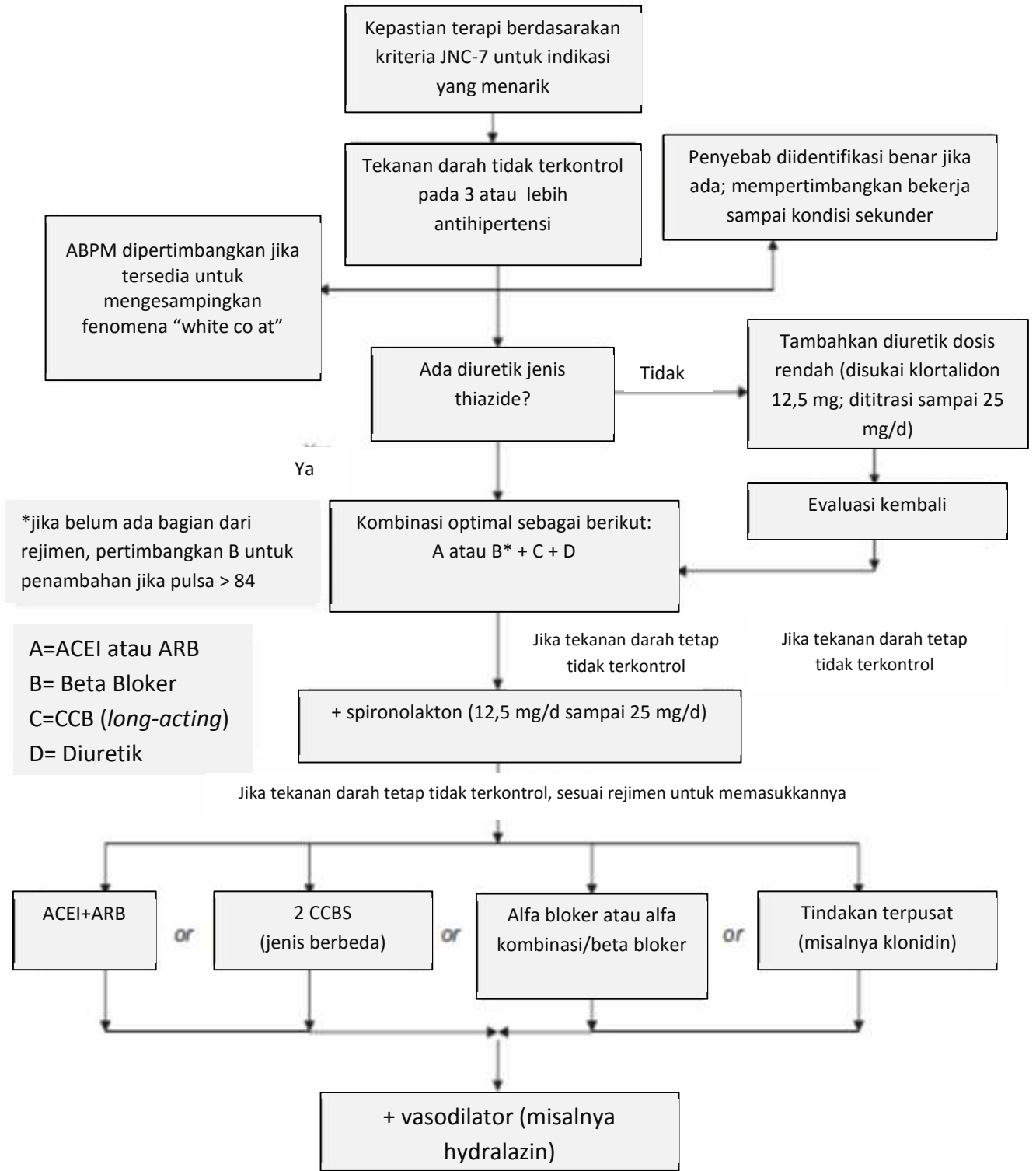
Costas T, Athanasios K, Dimitris F, et al. Pathophysiology of Resistant Hypertension: The Role of Sympathetic Nervous System. *International Journal of Hypertension* Volume 2011, Article ID 642416.

Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, et al. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens* 2001;19:2063-2070.

Domenic AS. Baroreflex Activation in Drug-resistant Hypertension. *US Cardiology* 2009;29-32.

- Doumas M, Douma S. Interventional management of resistant hypertension. *Lancet* 2009; 373(9671):1228-30.
- Gonzaga CC, Calhoun DA. Resistant hypertension and hyperaldosteronism. *Curr Hypertens Rep* 2008;10:496-503.
- Guido G, Giuseppe M. New therapeutic approaches for resistant hypertension. *JNephrol* 2012; 25(03): 276-81.
- Ingrid JMS, Abraham AK, Jürg S, et al. Novel Baroreflex Activation Therapy in Resistant Hypertension. *JACC* 2010;56(15):1254-8.
- Jacob CJ, Omar B, Shivdev R, et al. Resistant Hypertension: A comprehensive Overview. *J Hypertens* 2013, 2:1.
- Jennifer F, David S. Clinical approach in treatment of resistant hypertension. *Integrated Blood Pressure Control* 2009;1: 9-23.
- Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001;19:2271-7.
- Mahfoud F, Himmel F, Ukena C, et al. Treatment strategies for resistant arterial hypertension. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108:725-731.
- Marvin M, John FS. Resistant or Difficult-to-Control Hypertension. *N Engl J Med* 2006;355:385-92.
- Nikolaos S, Maria M. Interventional therapies for resistant hypertension. *Hospital Chronicles* 2012;7(1):128-135.
- Pantelis AS, George LB. Resistant Hypertension: An Overview of Evaluation and Treatment. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008;52;1749-57.
- Pantelis AS. Epidemiology of Resistant Hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension* July 2011; 13(7):523-28.
- Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A, et al. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension. *Am J Hypertens.* 2005;18(11):1422-28.
- Robert HF. Resistant hypertension. *Heart* 2012;98:254-61.
- Roberto P, Mustafa IA, David AC. Characterization and Treatment of Resistant Hypertension. *Curr Cardiol Rep.* 2009 November; 11(6): 407-413.

LAMPIRAN I



Gambar 3. Algoritme penatalaksanaan hipertensi resisten. (Cora and Michael, 2008)