

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hipertensi didefinisikan sebagai peningkatan tekanan darah sistol (TDS) ≥ 140 mmHg dan/atau tekanan darah diastolic (TDD) ≥ 90 mmHg pada pemeriksaan di klinik.¹ Hipertensi merupakan salah satu penyakit yang menyebabkan tingginya angka morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia. Pada tahun 2010 dilaporkan bahwa sekitar 1,39 miliar penduduk di dunia terdiagnosis hipertensi, dimana 349 juta berasal dari negara ekonomi tinggi dan 1,04 miliar berasal dari negara ekonomi rendah-menengah.² Data tahun 2016 menunjukkan hipertensi menjadi penyebab kematian secara global pada 10,4 juta pasien pertahunnya.³ Di Indonesia berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018, prevalensi hipertensi mencapai 34,1%, data ini meningkat jika dibandingkan dengan prevalensi hipertensi tahun 2013 yang sebesar 25,8%.⁴

Hipertensi mempengaruhi organ target pada tingkat mikro maupun makrovaskuler. *Hypertension-Mediated Organ Damage* (HMOD) didefinisikan sebagai perubahan struktural atau fungsional pembuluh darah arteri dan/atau organ yang disuplainya akibat peningkatan tekanan darah. Kerusakan organ yang dimaksud meliputi vaskuler, jantung, otak, ginjal dan mata.^{1,5}

Hipertensi merupakan salah satu penyebab penyakit ginjal kronik (PGK) dimana patomekanisme yang mendasarinya adalah atherosclerosis pada vaskuler ginjal / peningkatan resistensi vaskuler ginjal (nephrosclerosis). Resistensi vaskuler ginjal dapat dinilai dengan alat ultrasonography arteri renalis. Komplikasi hipertensi pada mata berupa retinopati hipertensi yang dikelompokkan ke dalam retinopati non proliferaatif dan retinopati proliferaatif yang ditentukan melalui pemeriksaan funduskopi atau foto retina. Pemeriksaan yang dapat mengevaluasi resistensi pembuluh darah ginjal adalah *Renal resistive index* (RRI).⁶

Renal resistive index merupakan parameter non-invasif untuk menilai resistensi pembuluh darah yang diukur dengan menggunakan ultrasonografi Doppler.⁷ Pada orang dewasa, nilai RRI <0.70 tergolong normal.⁸ Peningkatan RRI dikaitkan dengan penurunan fungsi ginjal yang lebih cepat, bahkan ketika laju filtrasi glomerulus masih dalam batas normal. Selain itu, pada pasien hipertensi, RRI juga dikaitkan dengan adanya perubahan organ ekstrarenal seperti Retinopati.^{9,10}

Retinopati hipertensi disebabkan oleh beberapa perubahan vaskular dalam mikrosirkulasi retina. Tanda-tanda retinopati hipertensi dapat dideteksi pada 6-15% populasi non-diabetes berusia 40 tahun ke atas, tetapi jumlah ini dianggap jauh lebih rendah dari perkiraan. Fakta bahwa pembuluh retina merupakan pembuluh terminal dan sangat rentan terhadap perubahan tekanan darah dapat mencerminkan kondisi vaskular seluruh organisme. Perkembangan retinopati hipertensi dapat menyebabkan penurunan penglihatan secara bertahap dan tanpa

rasa sakit serta dapat menyebabkan kebutaan seiring perkembangannya. Selain itu, perkembangan retinopati secara independen berhubungan dengan tingkat keparahan penyakit ginjal kronik, yang kemudian dikonfirmasi dalam penelitian lain.¹⁰

Retinopati hipertensi merupakan temuan klinis yang umum di antara pasien hipertensi dengan kerusakan ginjal akibat hipertensi yang sudah berlangsung lama. Adanya retinopati hipertensi dapat menjadi indikasi untuk penilaian lebih lanjut terhadap individu yang terkena terutama fungsi ginjal. Omotoso et al. menemukan dari 240 pasien yang diteliti, retinopati cenderung di temukan pada pasien dengan eGFR yang rendah dibandingkan yang tidak retinopati.¹¹ Mengingat penelitian yang meneliti hubungan antara retinopati hipertensi dan renal resistive index, penelitian Chillo et al. menemukan bahwa dari total 224 pasien non diabetes yang diteliti, 70% pasien retinopati hipertensi ditemukan pada pasien yang menderita penyakit gagal ginjal kronis dengan hipertensi.¹²

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas maka dikemukakan rumusan masalah sebagai berikut:

- a) Bagaimana nilai RRI pada pasien hipertensi?
- b) Bagaimana kejadian retinopati pada pasien hipertensi?
- c) Bagaimana hubungan antara RRI dengan retinopati pada pasien hipertensi?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan antara nilai RRI dengan retinopati pada pasien hipertensi.

1.3.2. Tujuan Khusus

- a) Mengetahui nilai RRI pada pasien hipertensi
- b) Mengetahui kejadian retinopati pada pasien hipertensi
- c) Mengetahui hubungan antara nilai RRI dengan retinopati pada pasien hipertensi

1.4 Manfaat Penelitian

- a) Penelitian ini diharapkan mampu mengetahui hubungan antara RRI dengan retinopati pada pasien hipertensi, sehingga dapat dijadikan sebagai prediktor kerusakan target organ pada pasien hipertensi
- b) Menjadi landasan teori untuk penelitian selanjutnya sebagai bentuk upaya perkembangan ilmu pengetahuan khususnya pada bidang ilmu penyakit dalam.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hipertensi

Hipertensi didefinisikan sebagai peningkatan tekanan darah sistol ≥ 140 mmHg dan/atau tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg pada pemeriksaan di klinik.¹ Hipertensi merupakan salah satu penyakit yang menyebabkan tingginya angka morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia. Pada tahun 2010 dilaporkan bahwa sekitar 1,39 miliar penduduk di dunia terdiagnosis hipertensi, dimana 349 juta berasal dari negara ekonomi tinggi dan 1,04 miliar berasal dari negara ekonomi rendah-menengah.² Data tahun 2016 menunjukkan hipertensi menjadi penyebab kematian secara global pada 10,4 juta pasien pertahunnya.³ Di Indonesia berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018, prevalensi hipertensi mencapai 34,1%, data ini meningkat jika dibandingkan dengan prevalensi hipertensi tahun 2013 yang sebesar 25,8%.⁴

Diagnosis hipertensi dapat dilakukan dengan melakukan pemeriksaan tekanan darah di klinik. Pemeriksaan tekanan darah sebaiknya dilakukan sebanyak 2-3 kunjungan dengan rentang jarak 1 – 4 minggu, didiagnosis hipertensi jika memenuhi kriteria tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg.¹

Klasifikasi hipertensi berdasarkan *International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guideline* dapat terlihat pada Tabel 1.

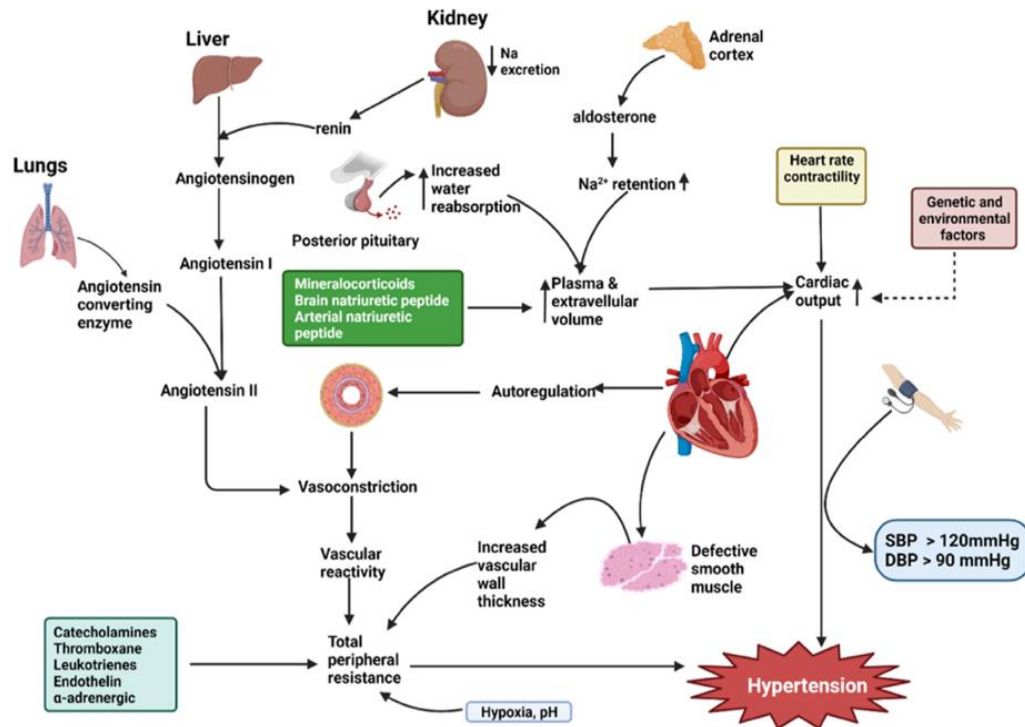
Tabel 1. Klasifikasi hipertensi berdasarkan pengukuran *Office Blood Pressure*¹

Category	Systolic (mmHg)		Diastolic (mmHg)
Normal Blood Pressure	< 130	and	< 85
High – normal Blood pressure	130 - 139	and / or	85 - 89
Grade 1 Hypertension	140 - 159	and / or	90 - 99
Grade 2 Hypertension	≥ 160	and / or	≥ 100

Berdasarkan etiologinya, hipertensi dapat diklasifikasikan menjadi hipertensi primer (atau esensial) dan hipertensi sekunder. Dimana hipertensi primer menunjukkan 95% penyebab kejadian hipertensi dan 5% disebabkan oleh hipertensi sekunder. Meskipun etiologi dari hipertensi esensial tidak diketahui, umumnya sering dihubungkan dengan asupan garam yang tinggi, obesitas, serta riwayat keluarga dalam hal ini disposisi genetik.^{13,14} Sebaliknya, hipertensi sekunder disebabkan oleh kondisi yang dapat diidentifikasi, misalnya stenosis arteri ginjal, feokromositoma, dan adenoma adrenal.¹⁵

Tekanan darah dipengaruhi oleh dua faktor, yaitu kemampuan vasodilatasi pembuluh darah dan volume cairan intravaskular. Vasodilatasi pembuluh darah dipengaruhi oleh elastisitas pembuluh darah yang mencerminkan kemampuan pembuluh darah dalam mengatur tahanan vaskular. Semakin rendah kemampuan pembuluh darah untuk vasodilatasi maka semakin tinggi tekanan darah. Volume cairan intravaskular diatur oleh asupan dan pengeluaran cairan tubuh. Bila keseimbangan cairan terganggu, peningkatan jumlah cairan intravaskular dapat meningkatkan tekanan darah.¹⁴

Patofisiologi hipertensi bersifat multifaktorial yaitu peningkatan retensi natrium yang menyebabkan peningkatan volume, aktivasi dari sistem *Renin-Angiotensin-Aldosteron* (RAAS), dan peningkatan aktivasi sistem saraf simpatis. Perubahan-perubahan ini mengakibatkan peningkatan resistensi perifer dan peningkatan *afterload*, yang kemudian menyebabkan timbulnya hipertensi (gambar 1).¹⁶



Gambar 1. Patofisiologi hipertensi¹⁷

2.2 Hypertension Mediated Organ Damage

Hipertensi dapat menyebabkan kerusakan vaskuler dan organ yang disebut *Hypertension Mediated Organ Damage* (HMOD). Kerusakan vaskuler karena hipertensi dapat ditemukan di otak, ginjal, jantung, mata dan arteri. Pada fase awal hipertensi, arteri dan arteriol sering menyempit karena berbagai mekanisme saraf, endokrin, dan autokrin. Pada fase kronis, perubahan fungsional penyempitan pembuluh darah ini menjadi lebih struktural, yang ditandai dengan hipertrofi arteri dan arteriol ke dalam disertai penipisan arteriol dan kapiler yang berkelanjutan. Perubahan struktural ini

tidak hanya mengakibatkan peningkatan kronis tekanan darah tinggi, namun juga menyebabkan gangguan perfusi jaringan ke berbagai organ, seperti jantung, otak, dan ginjal, yang secara substansial meningkatkan risiko morbiditas dan mortalitas.¹⁶

Paparan terus menerus terhadap faktor risiko menyebabkan perkembangan progresif atau perburukan kerusakan organ pada pasien hipertensi, sehingga deteksi dini pada fase subklinis sangat penting untuk menghentikan progresifitas penyakit. *Hypertension Mediated Organ Damage* subklinis sering terjadi pada pasien dengan riwayat hipertensi lama, hipertensi resisten, pasien hipertensi usia muda yang baru terdeteksi dan tidak pernah diobati, sehingga sering salah diklasifikasikan memiliki stratifikasi risiko rendah atau moderate mengalami penyakit kardiovaskular. Viazzi dkk dalam penelitiannya yang menilai dampak kerusakan organ pada 380 pasien hipertensi yang tidak pernah diobati yang dilakukan pemeriksaan albuminuria, ekokardiogram, dan ultrasonografi karotis menunjukkan bahwa jika ketiga pemeriksaan tersebut dilakukan sebagai skrining rutin pada pasien hipertensi maka stratifikasi risiko kejadian penyakit kardiovaskular meningkat menjadi tinggi/sangat tinggi jika dibandingkan dilakukan hanya untuk mendiagnosis klinis (73% vs 42%; $P < 0,001$).¹⁷

2.3 Nefrosklerosis hipertensi dan *renal resistive index*

Nefrosklerosis secara harfiah didefinisikan sebagai pengerasan ginjal. Nefrosklerosis merupakan hasil dari jaringan parut atau penggantian parenkim ginjal normal oleh jaringan kolagen padat. Dalam praktiknya, nefrosklerosis mengacu pada penyakit dengan perubahan patologis dominan yang terjadi pada mikrovaskulatur preglomerular dan secara sekunder melibatkan glomerulus dan tubulointerstitium. Hubungan antara hipertensi ringan hingga sedang dan nefrosklerosis atau penyakit ginjal stadium akhir (ESRD) masih bersifat sirkumstansial, meskipun sindrom ini telah lama dikaitkan dalam literatur medis. Ahli nefrologi menganggap hipertensi sebagai etiologi nefrosklerosis pada 25% pasien yang memulai terapi penggantian ginjal meskipun proses lain dapat menyebabkan temuan patologis ginjal yang serupa.¹⁹

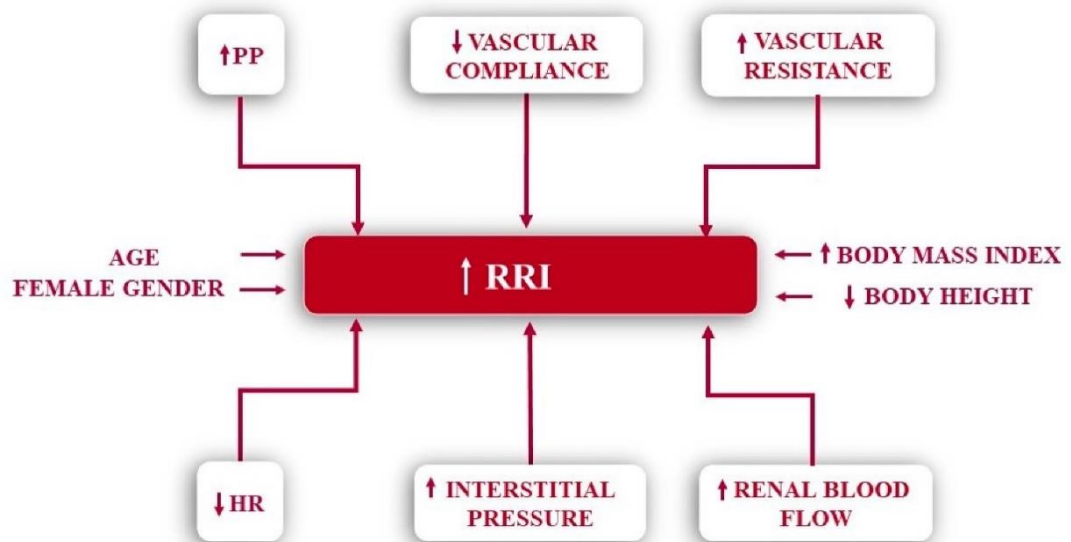
Tingkat kerusakan tubulointerstitial berkorelasi baik dengan gangguan ginjal. Derajat kehilangan kapiler glomerulus dan peritubular pada pasien dengan penyakit ginjal progresif berkorelasi dengan tingkat keparahan sklerosis glomerulus dan fibrosis interstitial. Karena fibrosis tubulointerstitial menyebabkan peningkatan resistensi parenkim ginjal, indeks resistensi ginjal dapat menjadi prediktor potensial prognosis ginjal. Mengenai signifikansi histopatologi dari peningkatan *renal resistive index*, ada 2 kemungkinan. Yang pertama pembuluh darah itu sendiri terluka. Kemungkinan lainnya adalah bahwa fibrosis interstitial yang mengelilingi pembuluh darah meningkatkan impedansi vaskular, sehingga meningkatkan *renal resistive index*.²⁰

Renal resistive index saat ini dapat dinilai dengan menggunakan ultrasonografi untuk mendeteksi resistensi aliran darah di pembuluh darah ginjal, khususnya di arteri intrarenal.⁷ Pada orang dewasa, nilai RRI <0.70 tergolong normal. Nilai di atas 0,70 dapat mengindikasikan resistensi vaskular yang meningkat.⁸ Aplikasi klinis yang dapat digunakan diantara lain evaluasi penyakit ginjal kronis, evaluasi hipertensi renovaskular, prediksi rejeksi graft ginjal dan deteksi obstruksi saluran kemih. Peningkatan RRI dikaitkan dengan penurunan fungsi ginjal yang lebih cepat, bahkan ketika laju filtrasi glomerulus masih dalam batas normal. Selain itu, pada pasien hipertensi, RRI juga dikaitkan dengan adanya perubahan organ ekstrarenal seperti retinopati.^{8,9}

Beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan antara RRI dengan sirkulasi sistemik, dimana studi tersebut menganalisis hubungan RRI dengan perburukan gejala retinopati. Data sebelumnya menunjukkan bahwa RRI mempunyai hubungan erat dengan resistensi pembuluh darah ginjal, sehingga dapat diasumsikan RRI menggambarkan interaksi kompleks antara sirkulasi sistemik dan mikrosirkulasi ginjal yang dapat menjadi penanda risiko retinopati, dimana kerusakan struktur retina karena hipertensi memiliki korelasi antara RRI dan retinopati.¹⁰

Renal Resistive Index dihitung dengan rumus berikut: (kecepatan puncak sistolik – kecepatan akhir diastolik) / kecepatan puncak sistolik.¹¹ Ultrasonografi Doppler tidak hanya mampu mendeteksi kelainan vaskular makroskopis ginjal tetapi juga mengidentifikasi perubahan aliran darah pada tingkat mikrovaskular. RRI telah lama digunakan dalam berbagai aspek klinis seperti deteksi dan penanganan stenosis arteri ginjal, penilaian progresi gagal ginjal kronis, diagnosis diferensial pada penyakit ginjal obstruktif, dan sebagai prediktor hasil akhir pasien kritis.²¹

Dua faktor hemodinamik tambahan yang dapat meningkatkan RRI adalah aliran darah ginjal yang tinggi dan denyut jantung yang lambat atau bradikardia. Bradikardia meningkatkan RRI karena pemanjangan diastol dapat mengurangi kecepatan akhir diastolik. Beberapa studi menemukan korelasi berbanding terbalik antara RRI dan denyut jantung. RRI terbukti meningkat seiring bertambahnya usia dan indeks massa tubuh, sedikit lebih tinggi pada wanita, dan berbanding terbalik dengan tinggi badan (Gambar 3).¹⁰



Gambar 3. Faktor penentu RRI ¹⁰
 PP: Pulse Pressure, HR: Heart Rate, RRI: Renal Resistive Index

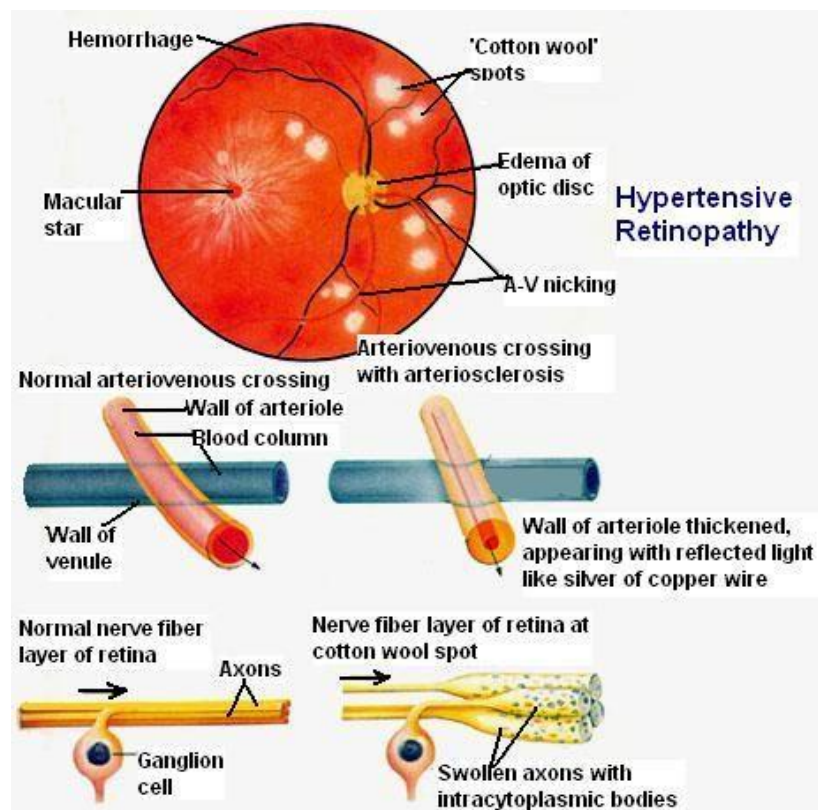
2.4 Retinopati Hipertensi

Hipertensi yang tidak terkontrol mempengaruhi beberapa sistem seperti kardiovaskular, ginjal, serebrovaskular, dan retina. Kerusakan pada sistem ini dikenal sebagai kerusakan organ target. hipertensi mempengaruhi mata menyebabkan 3 jenis kerusakan mata: koroidopati, retinopati, dan neuropati optik. Retinopati hipertensi terjadi ketika pembuluh retina rusak akibat peningkatan tekanan darah. Terdapat bukti signifikan bahwa retinopati hipertensi berperan sebagai prediktor morbiditas dan mortalitas sistemik akibat kerusakan organ target. Sebuah studi oleh Karagöz dkk. menunjukkan bahwa peningkatan kejadian retinopati berhubungan dengan derajat keparahan dan durasi hipertensi. ²²

Pada retina, dimana pembuluh darah terlihat secara langsung, perubahan yang berhubungan dengan hipertensi dapat dilihat oleh dokter selama pemeriksaan oftalmologi dan dinilai sebagai retinopati hipertensi. Patogenesis retinopati hipertensi diyakini terdiri dari fase yang kompleks dan saling terkait, bukan berkembang melalui langkah-langkah yang berurutan. Fase-fase ini didefinisikan sebagai fase vasokonstriksi, eksudatif, dan sklerotik.²²

Perubahan pembuluh darah retina pada hipertensi, akan mengalami beberapa tingkat perubahan sebagai respon terhadap peningkatan tekanan darah. Terdapat teori bahwa akan terjadi spasme arterioles dan kerusakan endotelial pada tahap akut sementara pada tahap kronis terjadi hialinisasi pembuluh darah yang menyebabkan berkurangnya elastisitas pembuluh darah. Tahap awal, pembuluh darah retina akan mengalami vasokonstriksi secara generalisata. Hal ini merupakan akibat dari peningkatan tonus arteriolus dari mekanisme autoregulasi yang seharusnya berperan sebagai fungsi proteksi. Pada pemeriksaan funduskopi akan terlihat penyempitan arterioles retina secara generalisata. Peningkatan tekanan darah secara persisten akan menyebabkan terjadinya penebalan intima pembuluh darah, hiperplasia dinding tunika media dan degenerasi hialin.^{6, 22}

Sistem penilaian retinopati hipertensi saat ini beraneka macam, salah satunya sistem klasifikasi Scheie yang telah dimodifikasi, didasarkan pada klasifikasi retinopati hipertensi ke dalam tingkat keparahan yang berbeda-beda, bergantung pada deteksi tanda-tanda retina, seperti penyempitan arteriolar, nicking arteriovenous, dan titik pendarahan. Kecuali pada stadium yang parah, retinopati hipertensi dapat menyebabkan kehilangan penglihatan. Oleh karena itu, pentingnya retinopati hipertensi semakin bergeser menjadi penanda dan faktor prognostik kerusakan organ akhir, yaitu jantung, otak, mata dan ginjal.^{6, 22}



Gambar 2. Patomekanisme kejadian retinopati akibat hipertensi¹⁸

2.5 Hubungan antara *Renal Resitive Index* dan Retinopati Hipertensi pada Pasien Hipertensi

Retinopati hipertensi disebabkan oleh beberapa perubahan vaskular dalam mikrosirkulasi retina. Tanda-tanda retinopati hipertensi dapat dideteksi pada 6-15% populasi non-diabetes berusia 40 tahun ke atas, tetapi jumlah ini dianggap jauh lebih rendah dari perkiraan. Fakta bahwa pembuluh retina merupakan pembuluh terminal dan sangat rentan terhadap perubahan tekanan darah dapat mencerminkan kondisi vaskular seluruh organisme. Selain itu, perkembangan retinopati secara independen berhubungan dengan tingkat keparahan penyakit ginjal kronik, yang kemudian dikonfirmasi dalam penelitian lain.¹⁰

Retinopati hipertensi merupakan temuan klinis yang umum di antara pasien hipertensi dengan kerusakan ginjal akibat hipertensi yang sudah berlangsung lama. Adanya retinopati hipertensi dapat menjadi indikasi untuk penilaian lebih lanjut terhadap individu yang terkena terutama fungsi ginjal. Omotoso et al. menemukan dari 240 pasien yang diteliti, retinopati cenderung di temukan pada pasien dengan eGFR yang rendah dibandingkan yang tidak retinopati.¹¹ Penelitian lain dari Chillo et al. menemukan bahwa dari total 224 pasien non diabetes yang diteliti, 70% pasien retinopati hipertensi ditemukan pada pasien yang menderita penyakit gagal ginjal kronis dengan hipertensi.¹²