Tatalaksana Farmakologi Hipertensi pada Hiperaldosteronisme Primer

by I Gede Yasa Asmara

Submission date: 18-Jul-2021 12:41PM (UTC+0700)
Submission ID: 1620909064
File name: Hipertensi_pada_Hiperaldosteronisme_primer_Yasa_cdk_edit.doc (381K)
Word count: 3443
Character count: 23910

Tinjauan pustaka

Patofisiologi dan Tatalaksana Hipertensi pada Hiperaldosteronisme Primer

I Gede Yasa Asmara
Bagian/KSM Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram/RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat, Indonesia

Email: yasa.asmara@unram.ac.id

Abstrak

Hipertensi secara umum menurut etiologinya dibagi menjadi primer dan sekunder. Hiperaldosteronisme primer merupakan salah satu penyebab hipertensi sekunder yang memiliki terapi spesifik dan sangat mungkin disembuhkan. Hiperaldosteronisme primer memiliki efek pada multiorgan antara lain penurunan sensitivitas insulin pada otot dan jaringan lemak, gangguan fungsi sistolik dan hipertrofi otot jantung, inflamasi ginjal dan aterosklerosis. Diagnosis melalui tiga tahapan yaitu tes skrining, tes konfirmasi dan tes analisis subtipe. Tatalaksana meliputi non-farmakologi, medikamentosa dan pembedahan. Obat golongan antagonis mineralokortikoid seperti spirolonakton dan eplerenon merupakan pilihan utama untuk hiperaldosteronisme primer.

Kata kunci: Hiperaldosteronisme Primer, Hipertensi, Patofisologi, Tatalaksana

Abstract

The prevalence of hypertension has increased annually. Based on its etiology, hypertension can be subdivided into primary and secondary. Primary hyperaldosteronism is secondary hypertension with specific treatment and may be curable. The disease is associated with renal, metabolic, brain and cardiovascular complications. Primary hyperaldosteronism affects multi organs such as reduced insulin sensitivity on muscle and adipose tissue, systolic dysfunction, myocardial hypertrophy, inflammation in the kidney and atherosclerosis. Diagnosis of primary hyperaldosteronism consists of three steps i.e. case-finding test, a confirmatory test, and subtype evaluation test. The management comprises non-pharmacology, medication, and surgery. Mineralocorticoid antagonists such as spironolactone and eplerenone are the drug of choice for primary hyperaldosteronism. **I Gede Yasa Asmara. Pathophysiology and Management of Hypertension in Primary Hyperaldosteronism**

Keywords: Primary Hyperaldosteronism, Hypertension, Pathophysiology, Management

PENDAHULUAN

Sekitar 10-25% populasi umum adalah penderita hipertensi[1]; prevalensi hipertensi di Indonesia mencapai 28,3%.[2] Hipertensi disebut primer jika tidak diketahui penyebabnya dan sekunder jika dapat diidentifikasi penyebabnya. Secara mudah penyebab hipertensi sekunder dapat diidentifikasi dengan singkatan ABCDE dimana A *(Accuracy, Apnea, Aldosteronism)*, B *(Bruits, Bad Kidney)*, C *(Cathecolamin, Coarctation, Cushing syndrome)*, D *(Drugs, Diet)* dan E *(Erythopoetin, Endocrine disorders)*.[3] Hiperaldosteronisme Primer (HP) merupakan salah satu penyebab hipertensi sekunder yang memiliki terapi spesifik dan sangat mungkin disembuhkan.[4]

Secara definisi HP adalah sekumpulan kelainan akibat produksi aldosteron yang tinggi, yang tidak tergantung oleh sistem renin angiotensin dan tidak tertekan oleh asupan garam.[5] Prevalensi HP diperkirakan sekitar 5-15% populasi hipertensi.[6,7] Insiden HP juga meningkat dengan meningkatnya derajat hipertensi yaitu 1.99% pada hipertensi stadium I, 8,02% pada hipertensi stadium II dan 13,2% pada hipertensi stadium III.[7,8] Selain itu, sekitar 17-22% pasien hipertensi resisten (hipertensi yang membutuhkan minimal tiga macam obat antihipertensi dengan dosis maksimal) juga menderita HP.[7-9]

Aldosteron adalah hormon yang secara fisiologis bertanggung jawab terhadap keseimbangan cairan dan elektrolit pada ginjal, kelenjar liur, kelenjar keringat dan saluran gastrointestinal.[10,11] Aldosteron tidak hanya bekerja sebagai hormon parakrin tetapi juga autokrin bagi sistem dan jaringan kardiovaskuler.[12] Beberapa penelitian menunjukkan HP berkaitan dengan berbagai komplikasi kardiovaskuler, ginjal, otak dan metabolik antara lain hipertensi, hipertrofi ventrikel kiri, infark miokard, fibrilasi atrium, strok, mikroalbuminuria, kista ginjal, sindrom metabolik, gangguan toleransi glukosa dan diabetes melitus.[13] Hipertensi pada HP disebabkan karena efek aldosteron pada berbagai organ yang mengakibatkan retensi air dan garam, ekspansi volume ekstraseluler, tertekannya renin endogen dan mekanisme lainnya. Pengobatan utama hipertensi pada HP adalah dengan antagonis reseptor mineralokortikoid seperti spironolakton dan

eplerenon. Namun, sebagian kasus membutuhkan tambahan kombinasi obat antihipertensi lain.[1]

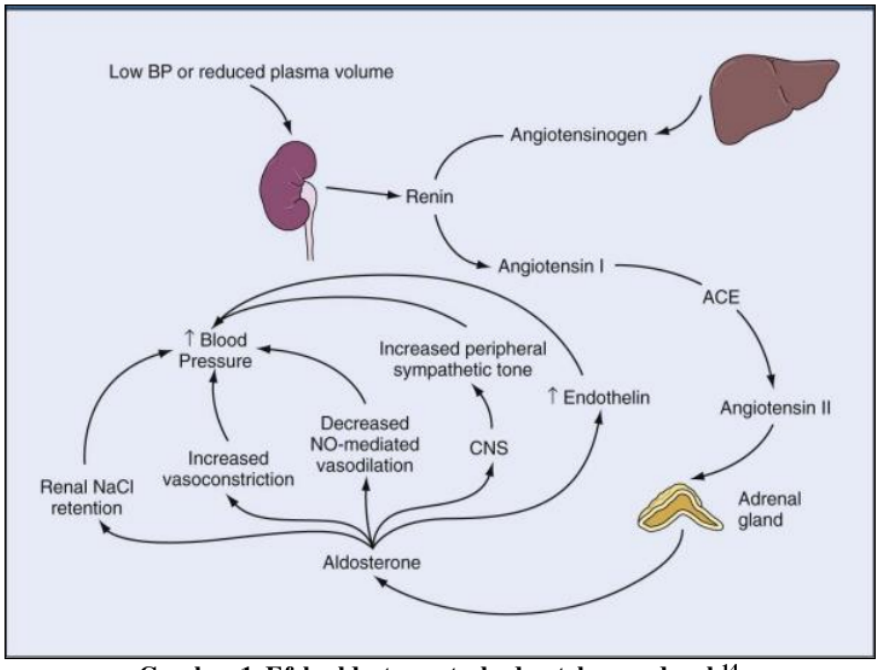
PATOFISIOLOGI

Hormon aldosteron pertama kali dikenal sebagai elektrokortin yang ditemukan oleh Simpson dan Trait lebih dari 50 tahun yang lalu. Sedangkan sindrom HP pertama kali ditemukan oleh Conn pada tahun 1955 pada seorang wanita umur 34 tahun dengan hipertensi, paralisis intermiten, hipokalemia dan alkalosis metabolik.[7] Hiperadosteronisme Primer dapat disebabkan oleh produksi aldosteron yang berlebihan oleh kelainan kelenjar adrenal unilateral, biasanya adenoma atau bilateral berupa hiperplasia.[14]

Dalam keadaan normal hormon kortisol terdapat 100 kali lebih banyak di sirkulasi dan memiliki afinitas terhadap reseptor mineralokortikoid lebih kuat dibandingkan aldosteron, tetapi aldosteron merupakan mineralokortikoid yang paling dominan dan paling poten pada manusia.[10] Aktivitas reseptor mineralokortikoid diregulasi ketat oleh enzim 11β hidroksisteroid dehidrogenase 2, enzim yang memetabolisme glukokortikoid secara selektif menjadi metabolit yang inaktif. Hal ini yang menyebabkan aldosteron mampu mengaktivasi reseptor mineralokortikoid tersebut secara dominan.[6,10]

Secara genetik, aldosteron berkaitan dengan hipertensi; Kupari menemukan kaitan antara -344C alel dari *CYP11B2* dengan kejadian hipertensi, peningkatan besar ventrikel kiri, penurunan fungsi diastolik, penurunan sensitivitas baroreseptor, peningkatan risiko infark miokard pada pasien hipertensi primer.[12] Sekresi hormon aldosteron secara fisiologis mengikuti irama sirkadian, kadar puncak pada pagi hari menjelang siang dapat mencapai 50% lebih tinggi dari kadar serum rata-rata.[14]

Terjadinya hipertensi pada HP tidak melalui sistem renin angiotensin aldosteron karena terdapat hiperesekresi aldosteron yang independen terhadap sistem tersebut pada kasus adenoma adrenal.[15] Namun, pada sebagian kasus HP yang koinsiden dengan hipertensi primer bisa terjadi aktivasi sistem renin angiotensin.[16] Produk akhir sistem renin angiotensin adalah angiotensin II yang selanjutnya mengaktivasi korteks adrenal untuk memproduksi aldosterone.[14,16] Secara molekuler angiotensin II merangsang produksi aldosteron melalui dua cara. Pertama, angiotensin II meningkatkan kadar inositol trifosfat, lalu merangsang pelepasan kalsium dari retikulum endoplasma ke dalam sitosol. Selanjutnya, kalsium mengaktifkan kalmodulin, sehingga beberapa kinase pada akhirnya akan teraktivasi untuk memproduksi aldosteron. Kedua, angiotensin II meningkatkan kadar giasil gliserol yang selanjutnya mengaktivasi protein kinase C yang tergantung kalsium. Protein ini kemudian meningkatkan produksi aldosteron. Proses kedua merangsang pelepasan aldosteron lebih lambat dibandingkan dengan proses pertama.[17]



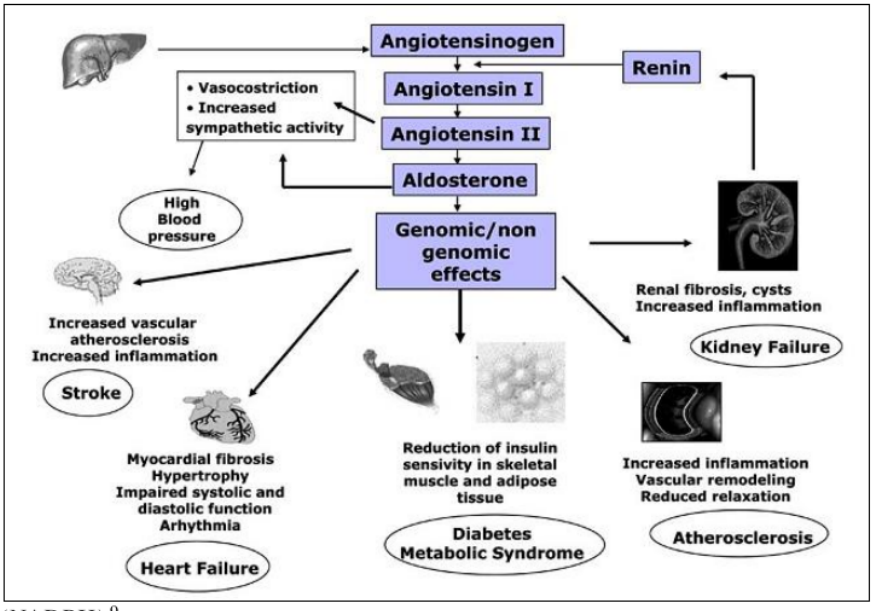
Gambar 1. Efek aldosteron terhadap tekanan darah[14]

Ada beberapa mekanisme aldosteron menyebabkan hipertensi pada pasien HP (Gambar 1). **Pertama,** aldosteron merangsang retensi natrium klorida pada ginjal melalui peningkatan ekspresi ko-transporter natrium klorida yang sensitif tiazid di tubulus kontortus distalis, *Epithelial Natrium Channel (EnaC)* yang sensitif amilorid di tubulus kolektivus dan pendrin, protein yang mereabsorpsi klorida di tubulus kolektivus.[14] Efek perubahan transpor ion natrium dan kalium ini tidak segera muncul setelah pemberian aldosteron karena molekul ini harus berikatan dengan reseptor steroid di sitosol, bertranslokasi ke dalam nukleus, berinteraksi dengan DNA dan kemudian transkripsi dan translasi untuk menjadi protein efektor.[9] Secara detail molekuler, cara kerja aldosteron dimulai dari ikatan antara aldosteron dengan reseptor mineralokortikoid yang selanjutnya meningkatkan ekspresi *Serum Glucocorticoid regulated 1 (SGK1)* melalui jalur pertama. Di lain pihak, hormon insulin meningkatkan ekspresi *SGK1* melalui fosforilasi oleh enzim pospatidilinositol-3 kinase melalui jalur kedua. Hasil akhir aktivasi *SGK1* melalui 2 jalur ini adalah hambatan terhadap sel prekursor protein neuron, *Neuronal Expressed Developmentally after the Downregulation of 4-like (NEDD4L)*. Hasil akhir hambatan ini akan menyebabkan pelepasan *EnaC* dari sel tubulus renalis yang kemudian meningkatkan reabsorpsi natrium dan garam.[6] Selain efek utamanya terhadap *EnaC* pada sel membran apikal, aldosteron juga dapat meningkatkan aktivitas pompa *NaK-ATPase* pada membran basolateral sel tubulus distalis.[10]

Ke dua, aldosteron meningkatkan tekanan darah melalui terjadinya hipokalemi dan gangguan ginjal. Peningkatan reabsorpsi natrium akan menyebabkan peningkatan sekresi kalium. Selain itu, aldosteron juga meningkatkan ambilan kalium oleh sel melalui stimulasi *NaK-ATPase* sehingga tambah menurunkan kadar kalium ekstraseluler. Kadar kalium rendah merupakan faktor predisposisi hipertensi pada penderita HP.[14] Mekanisme kerusakan ginjal akibat aldosteron belum jelas tetapi dikatakan terdapat gangguan fungsional lebih daripada gangguan struktur. Aldosteron dapat meningkatkan hiperfiltrasi glomerulus akibat adaptasi terhadap peningkatan reabsorpsi natrium, ekspansi volume ekstraseluler dan peningkatan tekanan perfusi renal.[13] Efek non-genomik

lain dari aldosteron yang berkaitan dengan pengaturan kation intraseluler yaitu efeknya pada volume sel, status redoks, sinyal metabolik dan relaksasi endotel.[9]

Ke tiga, aldosteron mampu meningkatkan tonus basal dan reaktivitas pembuluh darah terhadap vasokonstriktor seperti norepineprin, epineprin, angiotensin II dan vasopresin. Aldosteron mampu menurunkan produksi nitrit oksida melalui hambatan terhadap ekspresi *Nitric Oxide Syntetase (NOS)*.[14] Banyak bukti menunjukkan bahwa aldosteron bekerja langsung pada pembuluh darah perifer menyebabkan hipertensi.[18] Aldosteron mampu menginduksi efek non-genomik sel otot polos pembuluh darah dan sel otot lurik melalui stimulasinya pada enzim *Nicotinamide Adenine Denukleotide Phosfate (NADPH)*.[9]



Gambar 2. Efek HP pada multiorgan[13]

Mekanisme lain hipertensi pada HP dapat diperantarai oleh aldosteron di berbagai organ (Gambar 2). Di susunan saraf pusat, aldosteron dapat meningkatkan tonus saraf simpatis.[19] Selain itu reseptor mineralokortikoid terdapat juga pada sel epitel dan non epitel seperti sel endotel dan sel otot polos, kardiomiosit dan adiposit. Studi eksperimental menunjukkan bahwa aktivitas profibrotik aldosteron muncul bila terdapat asupan tinggi natrium.[20] Asupan

natrium berlebihan ikut berperan dalam patogenesis hipertensi. Suatu studi populasi yang besar menunjukkan adanya korelasi signifikan antara jumlah asupan natrium dengan kejadian hipertensi.[21] Aldosteron terlibat dalam terjadinya hipertrofi otot polos pembuluh darah, disfungsi endotel dan gangguan matriks pembuluh darah.[6,14]

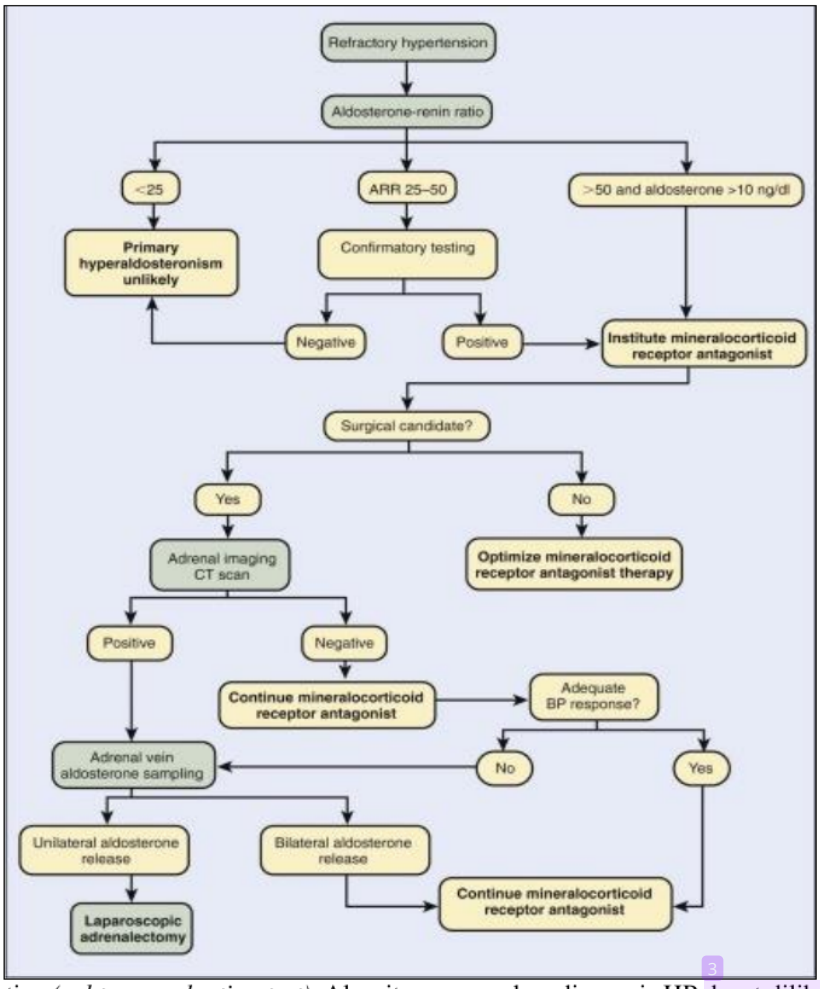
Kadar aldosteron berlebihan memiliki efek buruk pada sistem kardiovaskuler, terlepas dari efeknya pada tekanan darah. Mekanisme efek profibrosis aldosteron pada jantung belum begitu jelas, dapat langsung atau tidak langsung melalui reseptor. Penelitian menunjukkan efeknya melalui mediator seperti angiotensin II, endotelin dan *Plasminogen Activation Inhibitor type 1 (PAI-1)*.[12,22] Aldosteron dapat menggangu fungsi jantung melalui, 1) fibrosis jantung yang menyebabkan disfungsi sistolik dan diastolik serta menurunkan ambang batas terjadinya aritmia ventrikel, 2) meningkatkan risiko aritmia akibat hipokalemi dan hipomagnesemi, 3) meningkatkan efek katekolamin pada jantung, 4) menurunkan sensitivitas baroreseptor, dan 5) meningkatkan reaktivitas dinding pembuluh darah dan retensi garam serta air.[12,23]

Peran aldosteron pada gangguan glukometabolik juga masih belum jelas; diduga melalui mekanisme penurunan jumlah reseptor insulin dan penurunan afinitasnya terhadap sel lemak sehingga menyebabkan resistensi insulin.[18] Pelepasan insulin oleh pankreas juga dapat terganggu akibat efek langsung aldosteron atau hipokalemi.[9,13] Selain itu sel lemak manusia dapat mensekresikan faktor pelepas aldosteron sehingga obesitas dan hipertensi terkait langsung.[6]

DIAGNOSIS

HP biasanya terdiagnosis pada usia dekade tiga sampai enam. Pasien biasanya datang dengan keluhan nyata hipokalemi seperti kelemahan, kram otot, nyeri kepala, palpitasi, polidipsi, poliuri, nokturi atau kombinasinya. Adanya hipokalemi memiliki sensitivitas, spesifisitas dan nilai prediktif positif yang rendah untuk diagnosis HP.[5] Derajat hipertensi biasanya sedang sampai berat, bahkan hipertensi resisten dengan komplikasi strok, fibrilasi atrium, hipertrofi ventrikel kiri dan infark miokard.[24] Setelah anamnesis dan pemeriksaan fisik teliti,

diagnosis HP dapat melalui 3 tahapan pemeriksaan penunjang yaitu tes skrining *(case-finding)*, tes konfirmasi *(confirmatory test)* dan tes untuk mengetahui



subtipe *(subtype evaluation test)*. Algoritme penegakan diagnosis HP dapat dilihat pada gambar 3.[14]

Gambar 3. Algoritme diagnosis HP[14]

Ada beberapa kondisi pada seorang penderita yang mengarahkan kita untuk mencurigainya menderita HP yaitu penderita dengan hipertensi dan hipokalemi, penderita dengan hipertensi resisten, hipertensi berat, penderita

hipertensi dengan massa pada kelenjar adrenal dan pasien hipertensi pada usia muda (< 40 tahun) serta riwayat keluarga dengan HP.[5,7,24]

Tahap tes skreening menggunakan pemeriksaan kadar aldosteron plasma *(Plasma Aldosterone Concentration/PAC)* dan aktivitas renin plasma *(Plasma Renin Activity/PRA)* pada pagi hari antara jam 8 dan 10. PRA adalah aktivitas renin dalam mengkonversi substrat angiotensinogen menjadi angiotensin I (Ang-I). Pemeriksaan PRA lebih akurat dibandingkan kadar renin. Teknik pengukuran PRA menggunakan *Radioimmunoassay* (RIA). Setelah diketahui kadar angiotensin I yang terbentuk maka kadar PRA kemudian dihitung dengan menggunakan rumus (kadar Ang-I pada suhu 37°C - kadar Ang-I pada suhu 0°C) dibagi waktu inkubasi dalam jam, dikalikan 1,11.[25]

Tabel 1. Tes konfirmasi untuk mendiagnosis HP[14]

Test	Method	Evaluation	Limitations
Oral NaCl loading	Oral NaCl intake >200 mmol/d for 3 days, with oral KCl as needed to prevent hypokalemia, with subsequent 24–h urine aldosterone measurement	Urine aldosterone <10 µg/d, diagnosis unlikely; >12 µg/d, diagnosis likely	Avoid if severe uncontrolled hypertension, CKD, CHF, cardiac arrhythmias, or severe hypokalemia
Saline infusion test	Patient in recumbent position for 1 h before testing and then throughout entire test Begin test between 8:00 and 9:30 am. Measure plasma aldosterone, plasma renin activity, cortisol, and potassium at beginning of test and then after infusion of 2 L/NS IV during 4 h	Plasma aldosterone at end of infusion <5 ng/dl, diagnosis unlikely; <10 ng/dl diagnosis likely; 5–10 ng/dl, indeterminate	Avoid if severe uncontrolled hypertension, CKD, CHF, cardiac arrhythmias, or severe hypokalemia
Fludrocortisone suppression test	Fludrocortisone, 0.1 mg PO every 6 h for 4 days, plus oral NaCl, 30 mmol 3x/d, and high-salt diet combined with sufficient KCl to avoid hypokalemia	Upright plasma aldosterone on day 4 >6 ng/dl and plasma renin activity <1 ng/ml/hr, diagnosis likely	Frequently requires hospitalization for patient monitoring of blood pressure and potassium
Captopril challenge test	Oral captopril, 20–50 mg, with plasma aldosterone and plasma renin activity obtained immediately before captopril and then 1–2 h afterward, with patient seated throughout test	Plasma aldosterone decrease >30%, diagnosis unlikely	Probably more false-positive and false-negative results than other tests

Ciri khas HP adalah rendahnya atau tidak terdeteksinya aktivitas renin plasma akibat sekresi aldosteron yang tinggi. Kadar aldosteron dapat tinggi atau normal pada penderita HP tetapi yang lebih sensitif dalam diagnosis adalah rasio *PAC:PRA (Aldosterone Renin Ratio/ARR)* dengan 93% sensitif.[10] Tes ini dikatakan bermakna bila rasio *PAC:PRA* ≥ 20 ng/dl per ng/ml per jam (554 pmol/l per ng/ml per jam) dikombinasikan dengan *PAC* ≥ 15 ng/dl (416 pmol/l).[4,7] Tes ini dapat dilakukan pada pasien yang sedang mengkonsumsi obat antihipertensi

kecuali preparat antagonis reseptor mineralokortikoid (spironolakton dan eplerenon) atau amilorid dosis tinggi. Obat-obat tersebut harus dihentikan setidaknya 6 minggu sebelum tes dilakukan.[24] Perlu diketahui bahwa tes *PAC:PRA* hanyalah tes skreening, dimana hasil yang positif harus dilanjutkan dengan tes konfirmasi supresi aldosteron.

Terdapat empat macam tes konfirmasi yang umum dilakukan yang masing-masing memiliki nilai interpretasi, keuntungan dan kerugian. Detailnya dapat dilihat pada tabel 1.[14] Tes konfirmasi bertujuan untuk membuktikan autonomi sekresi aldosteron yang sebagian besar menggunakan *loading* natrium. Pemeriksaan tes stimulasi renin mungkin merupakan alternatif yang aman, ditoleransi dengan baik dan efektif sebagai salah satu tes konfirmasi. Penggunaan kaptopril sebagai tes konfirmasi dapat meningkatkan kemampuan diskriminasi karena memiliki spesifisitas tinggi dan nilai positif palsu rendah. Tahap diagnosis yang terakhir adalah penentuan subtipe. Tahap ini penting oleh karena akan menentukan ada atau tidaknya indikasi pembedahan pada managemen HP. Tahap ini dilakukan dengan pemeriksaan CT scan kelenjar adrenal dan *adrenal venous sampling*. Sensitivitas CT scan hanya sekitar 53% sedangkan sensitivitas dan spesifisitas *adrenal venous sampling* masing-masing 95% dan 100%.[4,5]

Penatalaksanaan Hipertensi pada Hiperaldosteronisme Primer

Tujuan utama terapi hipertensi pada HP yaitu tidak saja penurunan tekanan darah sampai normal atau kembalinya kondisi normokalemia tetapi juga mencegah kerusakan organ target.[13] Hal ini karena reseptor mineralokortikoid terdapat pada multiorgan seperti jantung, otak, pembuluh darah, ginjal dan kolon.[23] Manajemen hipertensi pada HP meliputi non-farmakologi, farmakologi dan pembedahan. Terapi non-farmakologi meliputi diet rendah garam (< 2,4gr natrium per hari), pertahankan berat badan ideal, stop merokok dan aktivitas fisik aerobik teratur. Saat ini belum ada studi yang membandingkan efektivitas terapi non-farmakologi pada hipertensi akibat HP.[24] Terapi farmakologi harus diindikasikan pada semua pasien baik yang akan menjalani pembedahan maupun tidak.[5] Hipertensi pada pasien HP yang diindikasikan dan sudah menjalani pembedahan sering kali menetap setelah operasi diduga karena adanya hipertensi

primer yang konkomitan, pasien sebenarnya dengan adenoma adrenal unilateral tetapi teridentifikasi sebagai *Aldosterone Producing Adenoma (APA)*, penderita dengan makronodul bilateral hiperplasia atau insidentaloma atau pasien HP kronik dimana paparan aldosteron yang sudah terlalu lama telah menimbulkan kerusakan organ target sehingga tidak bisa dikembalikan dengan tindakan pembedahan.[13]

Pengobatan farmakologi hipertensi pada HP dapat dikelompokkan menjadi tiga lini. Obat pilihan pertama *(first line treatment)* adalah antagonis reseptor mineralokortikoid yaitu spironolakton, kanrenon, kalium kanrenoat dan eplerenon. Dari keempat obat tersebut, spironolakton yang paling sering digunakan, kemudian eplerenon yang merupakan obat terbaru. Pemberian spironolakton biasanya dimulai dengan dosis 25 mg/hari dan dapat dinaikkan menjadi maksimal 400 mg/hari. Efek samping spironolakton meliputi ginekomasti, disfungsi ereksi, penurunan libido pada laki-laki dan gangguan menstruasi pada wanita. Ginekomasti dilaporkan pada 6,9% laki-laki yang menggunakan dosis 50 mg spironolakton dan 52% yang menggunakan dosis 150 mg/hr.[5,7]

Eplerenon merupakan obat hasil penggantian gugus *17α thoacetyl* dari spironolakton dengan gugus karbometoksil sehingga obat baru ini memiliki afinitas yang lebih tinggi terhadap reseptor aldosteron daripada reseptor steroid.[13,26] Afinitas eplerenon terhadap reseptor progestin dan androgen 500 kali lebih rendah dibandingkan dengan spironolakton. Obat ini tidak memiliki metabolit aktif dan waktu paruhnya lebih pendek.[7] Pemberian eplerenon biasanya dimulai dengan dosis 25 mg dua kali per hari. Kontraindikasi pemberian eplerenon adalah hiperkalemia (K > 5.5 mEq/l), gangguan fungsi ginjal (serum kreatinin > 2.0 mg/dl pada laki-laki dan > 1.8 mg/dl pada perempuan), DM dengan mikroalbuminuria, pemberian bersama dengan inhibitor *CYP3A4* (ketokonazol, itrakonazol) atau diuretik hemat kalium lain. Efek samping obat ini yaitu pusing, sakit kepala, lemah, diare, hipertrigliseridemia dan peningkatan transaminase.[24] Monitoring terhadap kadar kalium dan kreatinin wajib dilakukan terhadap pemberian kedua obat ini. Biasanya kadar kalium segera menjadi normal sedangkan tekanan darah turun dan terkontrol dalam 4-8 minggu.[13,24] Obat lini pertama lain yang jarang digunakan yaitu kanrenon (metabolit aktif dari

spironolakton) dan kalium kanrenoat (turunan spironolakton yang larut dalam air).[5]

Obat lini kedua adalah amilorid yang diindikasikan pada pasien yang terdapat kontraindikasi atau intoleran terhadap pemberian antagonis reseptor mineralokortikoid. Amilorid adalah diuretik hemat kalium yang dapat menurunkan tekanan darah dan menormalisasi kadar kalium namun tidak dapat melawan efek aldosteron pada organ dan jaringan selain ginjal. Obat ini adalah antagonis aldosteron tidak langsung yang bekerja dengan cara menghambat *ENaC*.[8,13,24]

Bila tekanan darah belum terkontrol dengan pemberian antagonis reseptor mineralokortikoid dan atau amilorid maka pemberian obat lini ketiga dapat diberikan. Obat antihipertensi lain adalah obat pada lini ini, dimana kombinasinya dapat ditambahkan dengan diuretik tiazid, antagonis kalsium, *ACE inhibitor* atau *Angiotensin Receptor Blocker*.[7,13,24] Suatu studi menyebutkan bahwa 83% pasien HP yang telah diterapi dengan spironolakton atau amilorid membutuhkan tambahan obat antihipertensi lain agar target tekanan darah tercapai.[5]

Pada awalnya aldosteron digunakan sangat luas sebagai diuretik hemat kalium untuk kondisi kelebihan volume plasma seperti gagal jantung kongestif, sirosis hepatis dan HP. Namun setelah itu terdapat studi *Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES)* untuk spironolakton dan *Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy Survival Study (EPHESUS)* untuk eplerenon yang menunjukkan bahwa kedua obat ini tidak hanya dapat menurunkan angka hipertensi tetapi juga angka kesakitan dan kematian kardiovaskuler. Maka sejak saat itu diyakini bahwa antagonis reseptor mineralokortikoid memiliki efek juga pada organ lain selain ginjal.[7,9,26] Spironolakton dapat meningkatkan aktivitas nitrit oksida endotel sebesar 94%, lebih besar daripada obat lain seperti *ACE inhibitor* dan statin (25-35%). Aldosteron memiliki efek profibrotik yang dibuktikan dengan peningkatan ekspresi beberapa petanda inflamasi, siklooksigenase-2, osteopontin, *Macrophage Chemoattractant Protein-1 (MCP-1)* dan *Intracelluler Adhesion Molecule-1 (ICAM-1)*. Fibrosis jantung yang diinduksi oleh aldosteron pada diet tinggi garam merupakan proses sekunder akibat respon sitokin pembuluh darah, kerusakan inflamasi dan perubahan nekrosis. Proses fibrosis ini juga tidak tergantung pada

aktivasi reseptor angiotensin I.[6,26] Efek antifibrosis dari spironolakton terbukti dari penelitian pada pasien gagal jantung dimana obat ini dapat menurunkan kadar *N-terminal fragment of type III collagen precursor* (PIIINP) yang merupakan petanda turnover kolagen.[11] Eplerenon juga memiliki efek proteksi organ yang tidak tergantung pada penurunan tekanan darah dengan efek samping minimal kecuali pada pasien diabetes dengan gangguan fungsi ginjal.[6] Suatu studi menunjukkan bahwa infus intraserebroventrikuler dari antagonis reseptor mineralokortikoid dapat mencegah terjadinya hipertensi yang diinduksi oleh infus aldosteron perifer tetapi tidak dapat mencegah terjadinya hipertrofi ventrikel kiri dan fibrosis.[12]

Ringkasan

Hiperaldoteronisme primer adalah bentuk hipertensi sekunder yang paling sering ditemukan. Patofisiologi hipertensi pada HP sangat ditentukan oleh peran sentral dari hormon aldoteron yang memiliki efek pada berbagai organ baik ginjal, pembuluh darah, jantung, otak dan susunan saraf. Selain mekanisme langsung yang berkaitan dengan pengaturan keseimbangan cairan dan elektrolit, aldosteron juga memiliki *beyond effect* yang secara tidak langsung mencetuskan terjadinya hipertensi. Anamnesis yang cermat mengenai faktor resiko, pemeriksaan fisik teliti yang didasarkan pada pengetahuan patofisiologi dan pemeriksaan penunjang bertahap dan rasional diharapkan lebih memudahkan klinisi dalam mendiagnosis HP dalam praktek klinik. Antagonis reseptor mineralokortikoid merupakan *drug of choice* hipertensi pada HP. Peningkatkan kemampuan klinisi dalam mendeteksi dini HP akan lebih mengoptimalkan pemberian antihipertensi dan mungkin dapat menurunkan biaya pengobatan yang harus dikeluarkan oleh pasien sekaligus mengurangi efek samping.

Daftar pustaka

1. Stewart PM. Mineralocorticoid hypertension. Lancet. 1999; 353:1341-1347.
2. Rahajeng E, Tuminah S. Prevalensi hipertensi dan determinannya di Indonesia. Majalah Kedokteran Indonesia. 2009; 59(12):580-587.
3. Onusko E. Diagnosing secondary hypertension. American Family Physician. 2003; 67:67-75.

4. Doi SAR, Abalkhail S, Al-Qudhaiby MM, Al-Humood K, Hafez MF, Al-Shoumer KAS. Optimal use and interpretation of the aldosterone renin ratio to detect aldosterone excess in hypertension. Journal of Human Hypertension. 2006; 20:482-489.
5. Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F and Stowasser M. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93(9):3266-3281.
6. Takeda Y. Effects of eplerenone, a selective mineralocorticoid receptor antagonist, on clinical and experimental salt-sensitive hypertension. Hypertension Research. 2009; 32:321-324.
7. Mattsson C, Young Jr WF. Primary aldoteronism: diagnostic and treatment strategies. Nature Clinical Practice in Nephrology. 2006; 2:198-208.
8. Calhoun DA. Aldosteronism and hypertension. Clin J Am Soc Nephrol. 2006; 1:1039-1045.
9. Sowers JR, Connell AW, Epstein M. Narrative review: The emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension. Ann Intern Med; 150(11):776-783.
10. Foo R, O'Shaughnessy KM, Brown MJ. Hyperaldosteronism: recent concepts, diagnosis, and management. Postgrad Med J. 2001; 77:639-644.
11. Funder JW. The role of aldosterone and mineralocorticoid receptors in cardiovascular disease. Am J Cardiovasc Drugs. 2007;7(3):151-157.
12. Stowasser M. New perspectives on the role of aldosterone excess in cardiovascular disease. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. 2001; 28:783-791.
13. Giacchettii G, Turchi F, Boscaro M, Ronconi V. Management of primary aldosteronism: its complications and their outcomes after treatment. 2009; 7:244-249.
14. Weiner ID, Wingo CS. Endocrine causes of hypertension-Aldosterone. Dalam: Floege J, Johnson RJ, Feehally J.(editor). Comprehensive Clinical Nephrology. Edisi 4. 2010. Elsevier Saunders. Missouri.
15. Kline, GA, Prebtani APH, Leung AA, Schiffrin EL. Primary aldosteronism: a common cause of resistant hypertension. The Canadian Medical Association Journal. 2017; 189:E773-E778.
16. Stowasser M. Update in primary aldosteronism. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2015; 100:1-10.
17. Hsueh WA. New insights into the medical management of primary aldosteronism. Hypertension. 1986; 8:76-83.
18. Luther JM. Aldosterone in vascular and metabolic dysfunction. Current Opinion Nephrology Hypertension. 2016; 25(1):16-21.
19. Leenen FHH. Actions of circulating angiotensin II and aldosterone in the brain contributing to hypertension. American Journal of Hypertension. 2014; 27(8):1024-1032.
20. Li J, Zhang S, Ren M, Wen Y, Yan L and Cheng H. High-sodium intake aggravates myocardial injuries induced by aldosterone via oxidative stress in Sprague-Dawley rats. Acta Pharmacologica Sinica. 2012; 33:393-400.

21. Ravi S, Bermudez OI, Harivanzan V, Chui KHK, Vasudevan P, Must A, et al. Sodium intake, blood pressure, and dietary sources of sodium in an adult South Indian Population. Annals of Global Health. 2016; 82(2):234-242.
22. Pimenta E, Calhoun DA. Primary aldosteronism: diagnosis and treatment. The Journal of Clinical Hypertension. 2006; 8:887-893.
23. Young Jr WF. Minireview: Primary aldosteronism-changing concepts in diagnosis and treatment. Endocrinology. 2003; 144(6):2208-2213.
24. Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of syndrome. Clinical Endocrinology. 2007; 66:607-618.
25. Campbell DJ, Nussberger J, Stowasser M, Jan Danser AH, Morganti A, Frandsen E. Activity assays and immunoassays for plasma renin and prorenin: Information provided and precautions necessary for accurate measurement. Clinical Chemistry. 2009; 55:867-877.
26. Ling LF, Chai P. Eplerenone a review. Medical Progress. 2007 June; 6:291-296.

Tatalaksana Farmakologi Hipertensi pada Hiperaldosteronisme Primer

ORIGINALITY REPORT

12%	10%	11%	7%
SIMILARITY INDEX	INTERNET SOURCES	PUBLICATIONS	STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	ec.bioscientifica.com Internet Source	1%
2	mts.intechopen.com Internet Source	1%
3	doku.pub Internet Source	1%
4	agh.ubiquitypress.com Internet Source	1%
5	espace.library.uq.edu.au Internet Source	1%
6	Submitted to Queen's University of Belfast Student Paper	1%
7	www.openaccessjournals.com Internet Source	1%
8	Muhammad Syah Abdaly, Juliyanti Juliyanti, Maruhum Bonar Marbun. "Diagnosis dan Tata Laksana Sindrom Conn/Hiperaldosteronisme	1%

	Primer: Sebuah Studi Kasus", Jurnal Penyakit Dalam Indonesia, 2017 Publication	
9	I Gede Yasa Asmara. "Infeksi Malaria Plasmodium knowlesi pada Manusia", Jurnal Penyakit Dalam Indonesia, 2019 Publication	1 %
10	Stowasser, M.. "Primary aldosteronism", Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 200312 Publication	1 %
11	kanazawa-u.repo.nii.ac.jp Internet Source	1 %
12	Frederick-Anthony Farrugia, Nicolaos Zavras, Georgios Martikos, Panagiotis Tzanetis et al. "A short review of primary aldosteronism in a question and answer fashion", Endocrine Regulations, 2018 Publication	1 %
13	Submitted to Kingston University Student Paper	1 %
14	radiographics.rsnajnls.org Internet Source	1 %
15	www.chemdiv.com Internet Source	1 %
16	www.statpearls.com Internet Source	1 %

Exclude quotes	Off	Exclude matches	< 1%
Exclude bibliography	On		

Tatalaksana Farmakologi Hipertensi pada Hiperaldosteronisme Primer

GRADEMARK REPORT

FINAL GRADE

/0

GENERAL COMMENTS

Instructor

PAGE 1

PAGE 2

PAGE 3

PAGE 4

PAGE 5

PAGE 6

PAGE 7

PAGE 8

PAGE 9

PAGE 10

PAGE 11

PAGE 12

PAGE 13

PAGE 14

PAGE 15