

Sejarah Hipertensi

Harun Rasyid Lubis

Divisi Ginjal dan Hipertensi

Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK USU

ABSTRAK

Walaupun pemahaman mengenai sirkulasi dipembuluh darah sudah dimulai dari zaman Mesir dan Cina kuno, baru pada tahun 1628 William Harvey menulis dengan jelas tentang aliran darah yang dimotori oleh jantung. Perkembangan yang lambat membawa kita ke tahun 1827 dimana Richard Bright mengemukakan adanya peninggian tekanan darah mengikuti penyakit ginjal dan proteinuria yang disusul kemudian dengan pembesaran jantung. Sekitar 50 tahun kemudian Akbar Muhammad menulis bahwa peningkatan tekanan darah tersebut dapat juga terjadi tanpa adanya penyakit ginjal. Pada saat tersebut alat pengukur tekanan darah masih dalam pengembangan dan baru pada tahun 1896 diciptakan oleh Scipione Riva Rocci di Padua. Alat ini kemudian disempurnakan oleh Recklinghausen dan Nikolai Korotkoff pada awal abad ke-20. Renin ditemukan oleh Tiggersted dan Bergman pada tahun 1898, yang kemudian disusul oleh experiment oleh Henry Gondblatt pada tahun 1934 menjuruskan pemikiran kearah ginjal dalam genesis dari hipertensi essensial. Nama ini diperkenalkan oleh Frank pada tahun 1911. Teori Mosaik dari Irvine Page, 1940, lama dianut sampai pada 1967 Guyton dkk mengajukan konsep pressure-natriuresis, dimana intinya adalah bahwa kenaikan tekanan darah pasien hipertensi adalah sebagai penyesuaian akan ketidak mampuan mengeluarkan Na dan air dengan tekanan yang normal. Konsep ini kemudian dibuktikan oleh Kelompok Laragh, 1988, yang menunjukkan adanya heterogeneity pada nefron pasien hipertensi, dan kemudian oleh kelompok Ritz, 2003, dengan menunjukkan bahwa memang pada pasien hipertensi, jumlah nefron dan luas total permukaan filtrasi glomerulus kurang dari yang normotensi. Terapi hipertensi juga mengalami evolusi dan mulai berkembang pesat sejak tahun 1958 setelah penemuan diuretic thiazide dan pengumuman dari kelompok studi Veterans Administration di AS pada tahun 1967 dan 1970 dimana ditunjukkan betapa pengobatan hipertensi jelas mngurangi morbiditas dan mortalitas. Selanjutnya dimulai dengan USA dan kemudian negara dan kelompok lain menerbitkan dan secara periodik mereview panduan pengobatan hipertensi. JNC sudah akan mencapai edisi ke-8.

Pada dasarnya berbagai panduan ini memuat tata cara mengukur tekanan darah, memberi terapi berdasarkan berbagai faktor risiko disamping tingginya tekanan darah, anjuran memakai kombinasi obat dimana perlu dan menetapkan target TD yang harus dicapai pada berbagai kelompok pasien.

Pendahuluan

Sejarah selalu dapat menjadi cermin dari masa lalu untuk dipakai menatap masa depan, baik yang sifatnya edukatif maupun inspiratif. Pemikiran mengenai hipertensi yang berkembang sejak dari dahulu kala sampai sekarang ini dapat kita pakai untuk bergerak maju, karena memang masalah hipertensi belum selesai. Di Indonesia sendiri masalah hipertensi mempunyai ciri yang cukup unik, yang dalam penanggulangan kesehariannya perlu bercermin kepada masa lalu.

Hipertensi di Zaman Mesir dan Cina Kuno

Perkembangan ilmu tentang hipertensi telah bermula dari peradaban Mesir kuno yang mengembangkan hukum hidraulic dengan mana, 5000 tahun yang lalu, mereka melaksanakan irrigasi yang mengalirkan air sungai NIL, yang suci itu, ke ladang-ladang mereka sampai jauh ke pelosok. Dengan ini mereka telah mengubah padang pasir menjadi ladang-ladang yang subur. Berbagai papyri menganalogikan aliran sungai NIL dengan aliran darah yang berasal dari jantung dan mengalir memberi darah ke seluruh tubuh dan memberi kehidupan kepadanya. Denyut nadi dianalogikan dengan keadaan pasang sungai NIL yang dapat surut dan naik. Hal ini diuraikan oleh Masters dkk, yang selanjutnya mengemukakan bahwa pengalaman orang Mesir dengan rusaknya tanah dan tanaman bila saluran air dari sungai NIL mengalami gangguan menjadi ibarat dari penyakit yang timbul akibat rusaknya "saluran" didalam tubuh. Konsep ini tertuang didalam " papyrus Berlin " dan ini membawa para dokter Mesir kuno mendekati konsep sirkulasi tubuh manusia.

Selanjutnya dikemukakan pula bahwa denyut nadi merupakan satu tanda yang amat penting karena mudah diraba dan diamati. Pada tulisan-tulisan Cina kuno dituliskan ada sekurang-kurangnya 23 variasi denyut nadi radial. Banyak peneliti yang menekankan pentingnya kualitas denyut nadi. Denyut yang "kuat" dan "lemah" dikaitkan dengan penyakit tertentu. Pada tahun 2000 SM Choven You Y menulis bahwa "penyakit ginjal ditemukan bila nadi kuat dan sulit ditekan kandas dengan perabaan superfisial"

Orang Yunani kuno juga menunjukkan perhatian besar kepada nadi. Herophilus, "Bapak ilmu anatomi" pada 350 SM menilai adanya 4 jenis kwalifikasi denyut nadi yang ditentukan oleh besar, frekwensi, kuat dan iramanya yang sampai sekarang masih digunakan dalam klinik. Akan tetapi mereka belum sampai kepada pengertian mengenai hubungan antara daya pompa jantung dengan denyut nadi. Perkembangan pengetahuan ini selanjutnya gelap, sampai berabad abad kemudian ¹.

Masa setelah Masehi

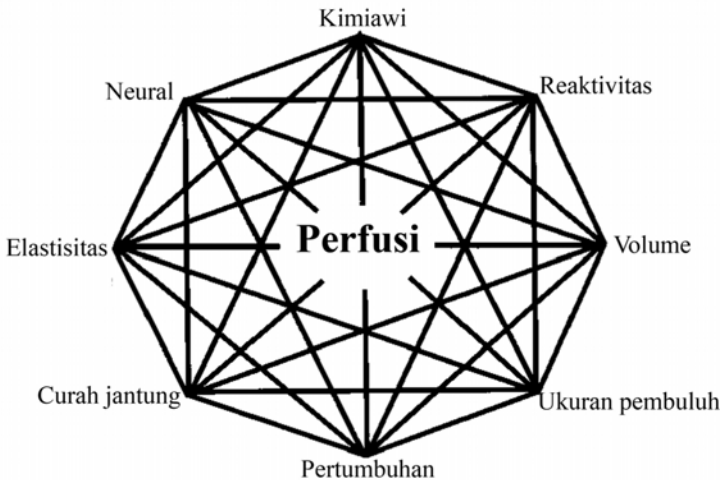
Adalah GALEN, 131-201, lama kemudian, yang pertama kali menunjukkan bahwa pembuluh itu berisi darah dan adalah jantung yang menjadi motor pemompa darah yang mengisinya. Setelah ini sejarah gelap lagi sampai abad ke 16. WILLIAM HARVEY, 1578-1657, menerbitkan bukunya yang berjudul "EXERCITATIO ANATOMICA DE MOTU CORDIS et SANGUINIS IN ANIMALIBUS". Diterangkan didalamnya mekanisme peredaran darah dan ditunjukkan bukti adanya daya dorong sentral dari jantung yang ibarat pompa mendorong darah sepanjang pembuluh darah secara terus menerus. Dikemukakannya bahwa ".....denyut nadi berasal dari gerakan maju darah dari bilik kiri jantung ... " yang sesuai menurut tingginya tekanan didalam jantung, denyut ini dapat lebih besar dan lebih kuat.

Selanjutnya RICHARD BRIGHT pada 1827 telah menduga adanya hubungan antara ginjal dengan tekanan darah yang meningkat. Ia mencatat bahwa kelainan ginjal, ditandai oleh proteinuria, sering dibarengi dengan jantung kiri yang membesar. Ia telah pula mengkaitkan pembesaran bilik jantung kiri dengan viskositas darah yang meningkat dan tahanan yang meninggi dipembuluh darah perifer. Istilah "MORBUS BRIGHT" untuk kelainan ginjal dengan hipertensi cukup populer sejak itu. Akan tetapi adalah AKHBAR MOHAMMAD, 1874, juga di Inggris, yang kemudian mengemukakan bahwa hipertensi dapat terjadi lepas dari penyakit ginjal. Harap diingat bahwa pada saat tersebut alat pengukur tekanan darah yang akurat belum ditemukan.

Istilah " Hipertensi Essential " pertama kali dipakai oleh Frank, di Jerman pada tahun 1911. Dengan istilah ini dimaksudkan suatu gambaran penyakit yang disertai tekanan darah yang meningkat sebagai tanda utama, namun tidak disertai kelainan ginjal dan jantung. GOLDBLATT, 1934, secara eksperimental memperlihatkan bahwa tekanan darah dapat meningkat bila arteria ginjal secara parsial dibendung dengan jepitan. BUTLER, 1937, malahan berhasil menyembuhkan penderita hipertensi dengan mengeluarkan satu ginjal yang ischaemis.

Adalah IRVINE PAGE, 1940, yang mengajukan keterkaitan berbagai faktor yang telah terbukti berhubungan dengan pengaturan tekanan darah di dalam satu skema yang octagonal, yang lazim dikenal dengan nama "MOSAIC THEORY". Bagian sentral teori ini adalah perfusi jaringan yang menjadi resultan dari tekanan darah dan tahanan pembuluh. Kedelapan faktor yang dikaitkannya adalah faktor-faktor neural, kimiawi, reaksi terhadap stimulus, volume darah, kaliber pembuluh darah, viskositas darah, curah jantung (cardiac output), dan elastisitas pembuluh darah. Menurut teori ini semua komponen harus berada dalam keseimbangan untuk mempertahankan tekanan darah itu pada tingkat-tingkat yang wajar dan menjamin perembesan darah yang

adekuat ke dalam jaringan. Bila satu komponen atau faktor berubah menjadi dominan, maka yang lain akan menyesuaikan diri.



GAMBAR-1. Teori Mosaic dari Irvine 1940

Dari gambar ini terlihat secara jelas banyaknya titik dimana tekanan darah dapat dipengaruhi, dikacaukan atau diatur secara terapeutis. Teori ini mencoba menerangkan penyebab kenaikan tekanan darah dengan kandungan pengertian bahwa hipertensi adalah penyakit pengaturan tekanan darah yang peningkatannya mungkin diperlukan untuk mempertahankan perfusi jaringan. Dewasa ini telah dibuktikan pula bahwa sebenarnya ada banyak hal lain dan mungkin pula akan diketahui kemudian berbagai hal lagi yang dapat mempengaruhi masing masing unsur yang ada pada skema octagonal tadi².

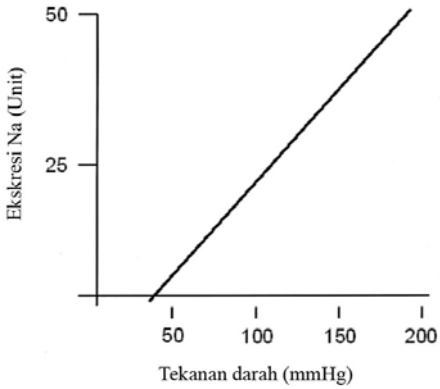
Konsep Pressure-Natriuresis dikemukakan dan selanjutnya dikembangkan oleh Guyton dan Coleman pada tahun 1967. Dasar dari konsep ini adalah bahwa yang namanya keseimbangan cairan dan elektrolit tubuh adalah setiap pemasukan harus sama dengan pengeluaran. Bila tidak maka akan terjadi imbalance dengan akibat retensi atau defisit. Ginjal adalah agen utama pelaksana keseimbangan ini. Bila terjadi penurunan kemampuan ginjal dalam mengeluarkan asupan Na atau air maka diperlukan adaptasi agar keseimbangan tercapai lagi, misalnya dengan aktivasi RAAS, dengan konsekuensi peningkatan tekanan darah. Mereka berhasil menciptakan suatu *kurva fungsi ginjal*.

Dari kurva ini dilihat bahwa bila kurva ini bergeser kekanan maka artinya dibutuhkan tekanan yang lebih tinggi untuk tercapainya titik keseimbangan. Dengan mekanisme ini mereka menjelaskan peran ginjal dalam terbentuknya hipertensi essensial³ (Gambar 2).

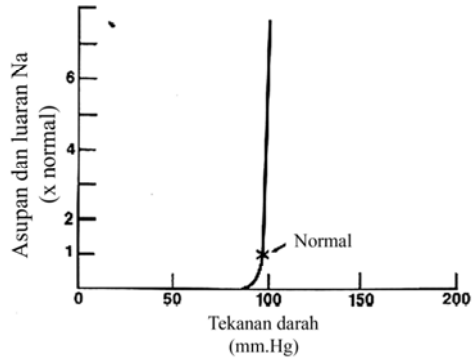
Mengenai adanya pengaruh intrinsik terhadap tekanan darah, kelompok Laragh kemudian, 1988, mengajukan bukti bahwa pada pasien hipertensi primer terdapat keragaman nephron, dimana sebahagian nephron lebih kecil dan iskemik serta mengeluarkan renin yang berlebihan, sedang nephron lain ada yang membesar dengan hiperfiltrasi. Temuan ini juga diperkuat dengan adanya studi histopatologis⁴. Disamping hal tersebut juga ditemukan bukti bahwa mereka yang sewaktu lahir berat badannya kurang dianggap mempunyai nephron yang jumlahnya kurang dan setelah menjadi dewasa tekanan darah akan meninggi. Didalam kerangka itu pula, Brenner mengajukan hipotesis yang menyatakan bahwa pada mereka yang mempunyai hipertensi primer, jumlah nephronnya mungkin lebih sedikit dibanding dengan mereka yang normotensi (low nephron number theory) ataupun luas permukaan filtrasi masing masing nephron yang mengecil⁵. Hal yang sama juga diajukan oleh Barker dkk dari Inggris⁶. Kedua argumen ini sering disebut sebagai Barker-Brenner theory. Hal ini didapat secara kongenital. Keadaan ini menyebabkan kemampuan ekskresi Na menurun dan akibatnya tekanan darah meningkat.

Suatu temuan yang menguatkan teori ini adalah yang didapatkan oleh kelompok Ritz dari Heidelberg yang menghitung nephron korban lalulintas yang diautopsi, terdiri dari korban yang diketahui adalah hipertensi dan yang bukan hipertensi. Mereka menemukan bahwa pada yang hipertensi jumlah nephron perginjal adalah 702 379 dengan volume $6,50 \times 10^{-3} \text{ mm}^3$, sedang pada yang normotensi angka ini masing masing adalah 1 429 200 dan $2,79 \times 10^{-3} \text{ mm}^3$. Kedua set angka angka ini berbeda bermakna secara statistik. Ini artinya adalah bahwa jumlah nephron pasien hipertensi essensial jauh lebih rendah dari yang normotensi, sedang volume masing masing nephron jauh lebih tinggi⁷.

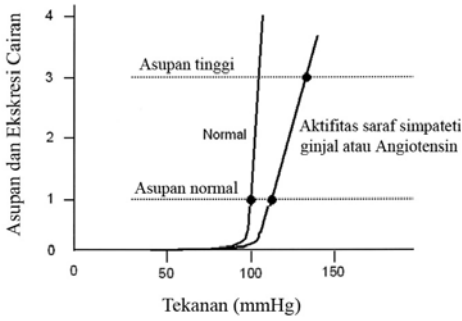
Pada plenary lecture yang disampaikan oleh Eberhardt Ritz pada tanggal 13 Mei 2008 yang lalu pada EDTA Congress ke-45 di Stockholm, dengan judul: *Is "Essential Hypertension" a Kidney Disease?*, beliau mengutarakan seluruh data yang mendukung, akan tetapi masih diperlukan bukti bukti lanjutan, misalnya penghitungan nefron pada populais berbagai ras dan lain lain. Akan tetapi ceramah ini memperkuat pernyataan beliau dalam rangka peringatan World Kidney day 2007, yang dimuat didalam Kidney International yang menyatakan bahwa "Ginjal adalah puncak dari pada penyebab terjadinya hipertensi, walau dengan tiadanya penyakit ginjal sekalipun"⁸. Sampai akhir beliau tidak dengan tegas menjawab apakah hipertensi essensial memang adalah suatu penyakit ginjal.



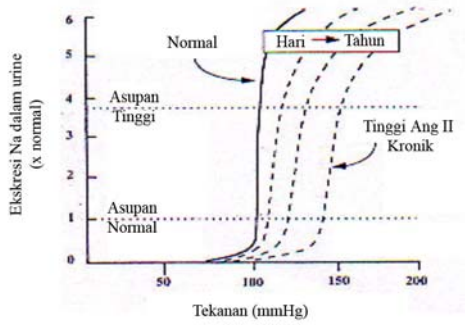
GAMBAR 2.A



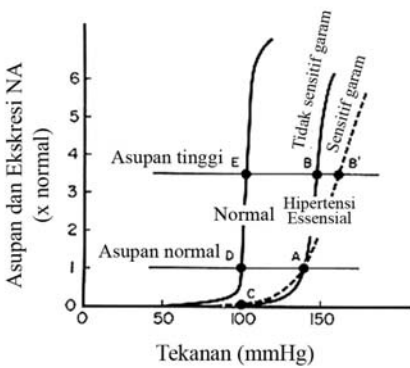
GAMBAR 2.B



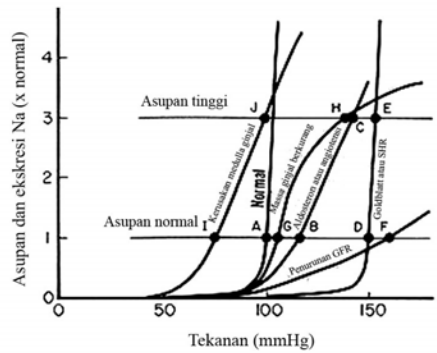
GAMBAR 2.C



GAMBAR 2.D



GAMBAR 2.E



GAMBAR 2.F

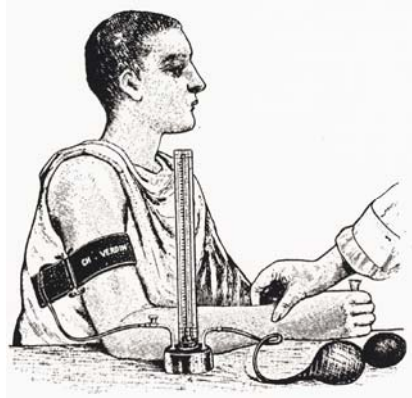
- Gambar 2.A** : Peningkatan tekanan darah, artinya peningkatan tekanan glomerular, akan meningkatkan ekskresi Na dan air.
- Gambar 2.B** : Pada ginjal yang normal setiap peningkatan asupan Na dan air akan diikuti peningkatan ekskresi Na dan air seperti terlihat pada garis kurva fungsi ginjal yang tegak lurus tersebut. Hal ini hanya akan berlaku bila ginjal terisolasi dari pengaruh intrinsik maupun ekstrinsik.
- Gambar 2.C** : Dalam hal adanya pengaruh luar seperti peningkatan aktifitas simpatis, ataupun intrinsik, seperti peningkatan angiotensin II (peningkatan aktifitas RAAS) maka kurva fungsi ginjal tersebut dapat bergeser kekanan.
- Gambar 2.D** : Jangka panjang maka kurva tersebut tetap berada di sebelah kanan yang artinya untuk setiap level asupan Na diperlukan tekanan darah yang lebih tinggi untuk mencapai equilibrium.
- Gambar 2.E** : Dalam keadaan steady state baik salt-sensitive maupun salt-insensitive essential hypertension tetap menunjukkan kurva yang lebih di kanan. Jenis hipertensi lain, sekunder, mengikuti kurva ini dengan kemiringan (slope) yang bervariasi.
- Gambar 2.F** : Kurva fungsi ginjal pada berbagai jenis hipertensi sekunder.

Perkembangan Teknologi Pengukuran Tekanan Darah

Dengan diterimanya penjelasan dari William Harvey bahwa pembuluh didalam tubuh manusia itu berisi darah, maka mulai orang mencari tahu karakteristik dari darah dan aliran darah tersebut, selain dari hanya dengan meraba denyut nadi. Adalah sekitar satu abad setelah uraian Harvey tersebut STEPHEN HALES, 1733, mengukur tekanan darah secara langsung pada arteri binatang percobaan seperti kuda, anjing, biri-biri dan lain-lain. Diajukan bahwa tekanan darah sesuai menurut beratnya darah itu sendiri. Diperkirakannya bahwa tekanan darah pada manusia akan berkisar 7 kaki darah atau setara dengan 176 mm Hg, suatu estimasi yang sangat mengesankan karena sangat mendekati kebenaran. Lebih dari satu abad pula kemudian, FAIVRE, seorang dokter Perancis, baru mengemukakan pengukuran tekanan darah pada manusia yaitu pada tahun 1856. Selanjutnya Dr von Bausch dari Vienna merupakan orang pertama yang mengukur tekanan darah memakai prinsip manometer air raksa. Pada tahun 1876 beliau mengeluarkan satu alat pengukur tekanan darah yang memakai lempeng kecil yang dihubungkan dengan nadi yang berada berdekatan dengan tulang seperti a. radialis dan a. temporalis. Membran lempeng tersebut ditekan pada arteri dan tekanan darah diarteri ini diteruskan, melalui satu sistem yang berisi air, sampai kesuatu

manometer yang berisi air raksa. Denyut nadi diraba di arteri tersebut distal dari tempat penekanan. Tingginya air raksa pada manometer dibaca saat denyut nadi menghilang, dan saat muncul kembali bila tekanan dikurangi. Bacaan ini dianggap sebagai tekanan darah diarteri tersebut. Alat ini dirasa kurang praktis, karenanya Dr.von Bausch menciptakan alat serupa dengan memakai metal sehingga lebih ringkas dan portable ¹.

Akan tetapi kemajuan yang sangat bersejarah didapati setelah tahun 1896, saat SCIPIONE RIVA ROCCI, seorang guru besar Penyakit Dalam di Universitas Padua, Italia, menciptakan manometer yang merupakan cikal bakal sphygmomanometer modern. Alat ini mempunyai prinsip kompresi, dengan satu kantong karet selebar 5 cm yang dibebatkan di lengan atas dan dipompa dengan balon karet. Kantong karet ini dihubungkan dengan manometer air raksa. Arteri radialis di raba di pergelangan tangan.



GAMBAR 3.

Tensimeter dari Riva Rocci, 1896

Tepat pada waktu denyutan hilang maka permukaan air raksa dibaca di manometer. Pada tahun 1901 von RECKLINGHAUSEN mengajukan bahwa ukuran bebat karet yang 5 Cm itu menghasilkan ukuran yang lebih tinggi sekitar 10 % dari yang sebenarnya. Oleh sebab itu beliau mengusulkan, dan diterima secara luas, bebat yang lebarnya 12-13 Cm. Gambar 3: Sphygmomanometer dari Scipione Riva-Rocci.

Dapat difahami bahwa tekanan yang diperoleh dengan tata cara ini hanyalah tekanan sistolik. Pada tahun 1904 Nikolai Sergeevich Korotkoff, seorang perwira Rusia, memakai sthetoskop untuk mendengar bunyi denyutan nadi distal dari bebat tersebut diatas. Beliau mendeskripsi 5 jenis suara selama penurunan tekanan didalam bebat sampai Kempis, yang selalu disebut dengan *bunyi Korotkoff 1-5*. Dengan demikianlah dapat pula ditetapkan tekanan diastolik.

Pada tahun 1939 Committee on Standardization of Blood Pressure Readings dari American Heart Association dan dari Great Britain dan Ireland menyetujui pemakaian Korotkoff IV untuk petunjuk bagi tekanan diastole. Akan tetapi pada tahun 1951 The Council for High Blood Pressure Research dari The Scientific Council of The American Heart Association merubahnya dan merekomendasikan Korotkoff V sebagai petunjuk terbaik bagi tekanan diastolik.

Pada tahun 1904 sebenarnya telah ditunjukkan adanya variabilitas tekanan darah dimana tekanan darah itu sangat dipengaruhi oleh stres, seperti tindakan medik, merokok ataupun dalam keadaan gelisah. Pada tahun 1940 Ayman dan Goldshine menunjukkan bahwa tekanan darah yang diukur dirumah lebih rendah dari yang diukur diklinik. Pada tahun 1964 pula George Pickering menunjukkan bahwa tekanan darah yang diukur sewaktu tidur secara jelas menurun. Dewasa ini telah ditunjukkan oleh banyak penulis bagaimana tidak akuratnya tekanan darah yang didapati dengan sekali pengukuran, dan semua buku panduan mensyaratkan penetapan tekanan darah haruslah dilakukan dengan beberapa kali pengukuran dalam beberapa kali kujungan⁹.



GAMBAR 4. ABPM

Sebenarnya alat yang paling tepat untuk pengukuran tekanan darah adalah alat yang letaknya intra arterial. Akan tetapi bagi keperluan klinis, ini tentu tak praktis. Untuk mengadakan pemantauan tekanan darah, baik dalam diagnostik, umpamanya pada hipertensi ringan, maupun untuk pemantauan hasil pengobatan dengan sesuatu cara atau obat, yang populer dewasa ini adalah alat pemantau tekanan darah terus menerus selama 24 jam secara ambulant (Ambulatory Blood Pressure Monitoring = ABPM) yang non invasive. Alat seperti ini pertama sekali diperkenalkan oleh Hinman pada tahun 1964, akan tetapi baru pada tahun 1992 dipergunakan secara klinik setelah diketahui nilai normal tekanan darah dengan ABPM diterima pada 1991. Pada tahun 1997 ditunjukkan bahwa jumlah obat yang diperlukan dalam terapi hipertensi yang dipantau dengan ABPM lebih rendah dibanding pengukuran konvensional^{10, 11}.

Selanjutnya telah berkembang dan muncul alat pengukur tekanan darah dengan teknologi modern sehingga memungkinkan dipakai secara luas oleh orang awam tanpa perlu terlalu terlatih dalam penggunaannya. Hal ini telah lama dirintis dengan alat pengukur yang makin lama makin disempurnakan. Pada umumnya ada 3 jenis yaitu yang dipakai diujung jari, dipergelangan tangan dan dilengan atas. Akurasi dari pengukuran tekanan dijari dan pergelangan tangan masih kurang baik, akan tetapi yang dilengan atas sudah cukup memadai.

Dengan adanya alat alat ini maka mengukur dan memantau sendiri tekanan dirumah telah menjadi metode pelayanan yang berkembang, dengan berbagai masalahnya, akan tetapi sebenarnya bila dipakai secara baik maka tekanan darah yang diukur sendiri ini lebih mencerminkan tercapainya hasil pengobatan yang lebih baik dan prognosa dari segi timbulnya penyulit organ sasaran pun lebih dapat diprediksi. Disamping itu akhir akhir ini berkembang pula kekhawatiran akan bahaya dari air raksa dari para pakar lingkungan, sehingga dimasa depan alat alternatif ini akan berkembang lebih maju^{9,12}.

Sejarah Pengobatan Hipertensi

Suatu artikel yang dimuat di BMJ pada tahun 1897 berbunyi “ *the biggest danger of hypertension is in its discovery; as some fool may try to treat it*” . Dan memang pada abad itu pengobatan hipertensi adalah dengan pemantikan darah (phlebotomy) dan purgatives. Dengan phlebotomy akan terjadi pengurangan volume cairan intravaskuler. Dengan purgatives pasien akan mengalami diarrhea dan akan terjadi kehilangan Na dan air. Kedua tindakan ini akan mengurangi hipertrofi ventrikel kiri dan gagal jantung serta sementara akan menurunkan tekanan darah. Banyak orang terkenal yang menjadi korban terapi ini seperti Raja Charles II dari Inggris dan Raja Louis XIV dari Perancis¹³. Ditahun 1940-an dan awal 1950-an berkembang juga terapi simpatektomi untuk hipertensi yang sangat berat. Hasilnya juga tidak memuaskan. Terapi farmakologis yang berkembang adalah juga dari golongan simpatolitik perifer, seperti ganglion blocker dan alkaloida Veratrum serta . selanjutnya juga dikenal vasodilator yang direk, akan tetapi efek samping obat obatan ini sedemikian berat, sehingga juga hanya digunakan untuk hipertensi yang sangat berat, dan hasilnya sering tidak dapat ditolerir pasien dan ditolak pasien¹⁴.

Pada tahun 1950 Herera mempublikasikan suatu observasi kepada 500 orang penderita yang tidak diobati. Dia menemukan bahwa 60-75% pasien akan mengalami kelainan jantung sampai kepada gagal jantung, baik yang dipantau secara ECG maupun dengan X-ray, 50% akan mengalami gagal jantung dan 7% mengalami angina pectoris. Usia harapan hidupnya adalah sekitar 4-8 tahun. Sebanyak 12% pasien akan mengalami stroke dengan usia harapan hidup sekitar 4 tahun. Dan sekitar 60% pasien akan mengalami kelainan ginjal mulai dari proteinuria sampai kepada gagal ginjal, dengan usia harapan hidup yang hanya 1-5 tahun. Sebahagian pasien (7%) mengalami krisis hipertensi dengan usia harapan hidup hanya satu tahun.

Pada tahun 1958 diperkenalkan pertama kalinya suatu diuretic thiazide, diuril, yang dianggap sebagai awal mula pengobatan hipertensi modern, yang sampai sekarang ini masih mendasari terapi hipertensi¹⁵.

Sementara itu beberapa jenis obat-obatan juga sudah beredar seperti reserpin dan hidralazine¹⁴.

Pada tahun 1967 Veterans Administration Hospitals mengeluarkan suatu hasil percobaan pengobatan hipertensi yang sangat penting. Penelitian ini dirancang secara prospektif, acak, tersamar ganda untuk melihat efek pengobatan aktif terhadap pasien hipertensi dengan tekanan darah diastolik antara 115 – 129 mmHg dibandingkan dengan terapi plasebo. Jumlah pasien yang diacak untuk studi ini adalah sebanyak 143 orang, pria, berusia antara 30-73 tahun, rata-rata 51 tahun. Sebanyak 73 orang mendapat pengobatan aktif dan 70 orang plasebo. Dilihat bahwa 27 kasus dari pasien yang mendapat plasebo menunjukkan penyulit (morbiditas dan mortalitas) yang jelas, dibandingkan dengan hanya 2 hal sedemikian pada yang mendapat obat aktif, yang pada umumnya terdiri dari hidrokloro-tiazide, reserpin dan hidralazine. Melihat kepada hasil yang menyolok ini maka studi ini diterminasi dini, pada bulan Mei 1967, dan pada bulan Desember 1967 dengan masa observasi rata-rata 15,7 bulan untuk kelompok plasebo dan 20,7 bulan untuk yang mendapat terapi aktif. Hasil ini diterbitkan di *Journal of American Medical Association (JAMA)*. Merupakan bagian dari studi ini adalah juga pasien hipertensi dengan tekanan diastolik 90-114 mmHg. Hasil penelitian untuk jenis hipertensi yang lebih ringan ini diumumkan pada majalah yang sama pada bulan Agustus 1970. Ada sebanyak 380 pasien yang diacak, 186 mendapat terapi aktif dan 194 mendapat plasebo, dengan usia rata-rata masing-masing 50,5 dan 52,0 tahun. Lama observasi adalah 3,7 dan 3,9 tahun. Pada mereka yang hanya mendapat plasebo ternyata yang menderita penyulit adalah sebanyak 61 orang, CVA 20, PJK 15, gagal jantung 11, krisis hipertensi 2, gagal ginjal 5 dan lain-lain 6 orang, sedang pada kelompok yang mendapat terapi aktif, penyulit dijumpai hanya pada 16 orang, 5 orang CVA dan 11 orang PJK. Kedua publikasi ini menunjukkan betapa terapi sangat memperbaiki morbiditas dan mortalitas^{16,17}.

Perkembangan selanjutnya adalah bermunculannya obat-obatan antihipertensi dari berbagai jenis dan titik tangkap, yang semakin lama semakin efektif dengan tolerabilitas pasien yang semakin baik¹⁸. Tabel berikut adalah urutan munculnya obat-obatan antihipertensi ke pasar dunia.

TABEL 1.
Kronologi Beredarnya Obat-obatan Antihipertensi di Pasar Dunia

Urutan munculnya obat-obatan antihipertensi di pasar dunia	
1940 -	Ganglion blockers, Veratrum alkaloid
1950 -	Vasodilator perifer
1958 -	Thiazide
1960 -	α 2-adrenergic agonis central (reserpin, methyl-dopa, klonidin) Calcium Channel Blockers, golongan non-Dihydropyridine Beta-adrenergic blockers
1970 -	A-adrenergic blockers
1980 -	Calcium Channel Blockers-golongan Dihydropyridine Angiotensin Converting Enzyme-inhibitors (ACE-I)
1990 -	Angiotensin Receptor Blocker (ARB)
2000 -	Direct Renin Inhibitor (DRI).

Munculnya Berbagai Panduan Manajemen Hipertensi

Pada tahun 1970-an The American Heart Association membentuk suatu organisasi yang disebut sebagai The Joint National Committee on the Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure yang tugasnya adalah seperti pada namanya tersebut. Organisasi ini selalu disebut sebagai JNC. Pengumuman pertama JNC ini dikeluarkan pada tahun 1977.

JNC tidak hanya memuat mengenai tata cara pengobatan hipertensi tetapi juga memuat tata cara pengukuran tekanan darah, diagnosis, klasifikasi hipertensi serta berbagai golongan dan jenis obat yang actual dan akhir akhir ini mengenai stratifikasi faktor risiko sehingga menjadi panduan bukan hanya dalam menurunkan tekanan darah dan target penurunan tekanan darah, akan tetapi juga memberi arahan pemberian terapi secara komprehensif, termasuk perubahan gaya hidup (therapeutic life style changes). JNC -2 dilaporkan pada 1980, JNC-3 pada 1984, JNC-4 1988, JNC-5 pada 1993, JNC-6 pada 1997 dan JNC-7 pada tahun 2003¹⁹⁻²¹.

WHO telah pula membentuk Expert Committee dan mengadakan pertemuan, pertama adalah pada tahun 1958, disusul dengan tahun 1961 dan pada tahun 1978 mengeluarkan suatu buku dengan judul Hypertension Control. Pada tahun 1975 WHO bergabung dengan International Society of Hypertension (ISH) dalam memberi panduan manajemen hipertensi yang mengadakan pertemuan tahunan. Pada tahun 1999 dan 2003 WHO-ISH mengeluarkan panduan²²⁻²⁴.

Inggris juga mengeluarkan panduan sendiri, yang mereka sebut sebagai British Hypertension Society (BHS) guidelines, pada tahun 2003 dan diperbaharui pada tahun 2004 dan 2006^{25,26}. European Society of Hypertension dan European Society of Cardiology juga bergabung

membuat panduan pada tahun 2003 dan diperbaharui pada tahun 2007^{27,28}. Canada dan Australia juga mengeluarkan panduan masing masing yang secara periodik selalu diperbaharui^{29,30}.

Diantara panduan ini ada banyak kesamaan akan tetapi disana sini ada perbedaan.

WHO pada tahun 1962 membuat klassifikasi hipertensi sebagai berikut (Tabel 2):

TABEL 2.
Klasifikasi Hipertensi Menurut WHO 1962

Kriteria Hipertensi WHO 1962		
	SISTOLIK (mmHg)	DIASTOLIK (mmHg)
Normo tensi	≤140	<90
Borderline	140-160	90-95
Hipertensi	≥ 160	≥95

Klasifikasi ini diikuti oleh kebanyakan guidelines, termasuk JNC. Akan tetapi pada 1993, JNC-5 merubah klassifikasi hipertensi menjadi sebagai berikut¹⁹ (Tabel 3):

TABEL 3.
Klasifikasi Hipertensi Menurut JNC-5

Klasifikasi Tekanan Darah Dewasa Usia ≥ 18 Tahun		
Kategori	SISTOLIK (mmHg)	DIASTOLIK (mmHg)
Normal	<130	<90
Normal tinggi	130 – 139	85 – 89
Hypertensi		
Stage 1 (ringan)	140 - 159	90 – 99
Stage 2 (sedang)	160 – 179	100 – 109
Stage 3 (berat)	180 – 209	110 -119
Stage 4 (sangat berat).	>210	>120

WHO sendiri membuat klassifikasi baru pada tahun 1996 sebagai berikut²²(Tabel 4):

TABEL 4.
Klasifikasi Hipertensi Sesuai Tekanan Darah Menurut WHO 1996:

	SISTOLIK (mmHg)	DIASTOLIK (mmHg)
Normotensi	<140	<90
Hipertensi ringan)	140 - 180	90 – 105
Sub-group borderline	140 – 180	90 – 95
Hipertensi sedang dan berat	>180	>105
Hipertensi sistolik terisolasi .	>140	<90
Subgroup borderline	140 - 160	<90

Pada tahun 1997 JNC-6 melakukan lagi perubahan klassifikasi menjadi sbb²⁰ (Tabel 5):

TABEL 5.
Klassifikasi Hipertensi Menurut JNC-6

Klassifikasi Tekanan Darah Dewasa Usia \geq 18 Tahun		
Kategori	SISTOLIK (mmHg)	DIASTOLIK (mmHg)
Optimal	<120	<80
Normal	<130	<90
Normal tinggi	130 – 139	85 – 89
Hypertensi		
Stage 1 (ringan)	140 - 159	90 – 99
Stage 2 (sedang)	160 – 179	100 – 109
Stage 3 (berat)	180 – 209	110 -119

Pada tahun 1999 WHO bersama dengan ISH mengeluarkan guidelines dengan klassifikasi mengikuti klassifikasi yang dibuat oleh JNC-6²³.

Pada tahun 2003 JNC-7 keluar dengan klassifikasi baru lagi sebagai berikut²¹ (Tabel 6):

TABEL 6.
Klassifikasi Hipertensi Menurut JNC-7

Kategori	SISTOLIK (mmHg)	DIASTOLIK (mmHg)
Normal	<120	<80
Pre-hipertensi	120 – 139	0 – 89
Hypertensi		
Hypertensi Stage 1	140 - 159	90 – 99
Hypertensi Stage 2	\geq 160	\geq 100

Klassifikasi ini tidak diikuti oleh guidelines yang lain, dan tetap mempertahankan klassifikasi yang dibuat pada tahun 1997. Termasuk Australian guidelines 2008 juga tetap memakai klassifikasi 1997 tersebut. Indonesia membuat sendiri buku panduan hipertensi berdasarkan consensus para pakar Indonesia disesuaikan dengan kondisi Indonesia. Seluruh Guidelines yang ada pada umumnya memuat 3 hal:

1. Panduan mengenai tatacara mengukur/mendapat tekanan darah yang benar. Pada umumnya menyaratkan pengukuran berulang kali dengan kehati-hatian dalam pengukuran.
2. Memberi terapi tidak hanya didasarkan tingginya tekanan darah akan tetapi juga dengan jenis dan jumlah factor risiko lain yang dipunyai pasien secara bersamaan.
3. Abjuran agar tidak ragu ragu memakai kombinasi (beberapa) obat-obatan anti hipertensi sampai target tekanan darah tercapai.

4. Menetapkan target tekanan darah yang perlu dicapai dalam berbagai keadaan agar secara maksimal kerusakan organ sasaran dapat dicegah.

Hipertensi dalam Perspektif Indonesia

Pelayanan hipertensi di Indonesia, secara khusus mungkin sudah dimulai pada tahun 1970-an di RSCM Yakarta, dan RS Dr Sutomo Surabaya dan diikuti oleh RS Dr Kariadi, Semarang dan RSHS Bandung setelah tahun 1972. Medan menyusul pada tahun 1975. Pelayanan khusus ini mengambil bentuk berupa Poliklinik Ginjal dan Hipertensi sesuai keputusan Kongres PAPDI ke-2 tahun 1972 dimana suatu Pusat Pendidikan Spesialis Ilmu Penyakit Dalam yang penuh diharuskan mempunyai 7 sub-bagian dan salah satu diantaranya haruslah *Sub-bagian Ginjal dan Hipertensi*. Sejak itu maka diberbagai kota universitas dimana dilaksanakan pendidikan spesialis Ilmu Penyakit Dalam didirikanlah Sub-bagian Ginjal dan Hipertensi dimana poliklinik merupakan salah satu kegiatan utamanya. Disub-bagian ini, yang secara nasional menjadi wadah, bernaung dibawah PERNEFRI, yang dibentuk pada tahun 5 Oktober 1976, para spesialis yang menekuni Penyakit Ginjal dan Hipertensi meningkatkan ilmunya melakukan penelitian dan memberi warna kepada pengajaran dan pendidikan spesialis Ilmu Penyakit Dalam, dalam peningkatan ilmu, pemahaman dan ketrampilan para dokter Indonesia dibidang hipertensi. Melalui kelompok ini pulalah kebanyakan perkembangan global ilmu ini disebarkan kepada para dokter pemberi layanan kesehatan kepada masyarakat, sehingga sedikit banyaknya masyarakat Indonesia tersentuh oleh kemajuan ilmu ini secara global. Hal ini tentunya akan terus berlanjut sesuai perkembangan zaman. Sebagai salah satu tonggak sejarah mungkin adalah berdirinya Perhimpunan Hipertensi Indonesia ayng pada tahun 2007 mengeluarkan Konsensus Pengelolaan Hipertensi³¹.

Kepustakaan

1. Masters AM, Garfield CL, Walters MB: Normal Blood Pressure and Hypertension: New Definitions; Lea & Febriger, Philadelphia 1952.
2. Frohlich ED: Irvine H Page Lecture: The mosaic theory of hypertension; Past, present and future; 12th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, Kyoto, 1988,2 (abstracts).
3. Guyton AC: Renal function curve – a key to understanding the pathogenesis of hypertension. Hypertension; 1987; 10:1-6.
4. Sealey JE, Blumenfeld JD, Bell GM, Pecker MS, Sommers SC, Laragh JH: On the renal basis for essential hypertension: Renal heterogeneity with discordant renin secretion and sodium excretion causing a hypertensive vasoconstriction-volume relationship; J Hypertens 1988 6:763-77.

5. Brenner BM, Garcia DL, Anderson S: Glomeruli and blood pressure: Less of one more the other; *Am J Hypertens* 1988 1:335-47.
6. Barker DJ, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadworth MEJ: Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease; *Brit Med J* 1989 298:564-7.
7. Keller G, Zimmer G, Mall G, Ritz E, Amann K: Nephron number in patients with primary hypertension; *New Eng J Med* 2003 348:101-8
8. Ritz E: Hypertension: The kidney is the culprit even in the absence of kidney disease; *Kidney Int* 2007 71: 371-2.
9. Beevers G, Yip GYH, O'Brien E: Blood Pressure Measurement; in *ABC of Hypertension*, 4th edit, BMJ books, London 2001, 22-48.
10. Pickering TG: Ambulatory Monitoring and Blood Pressure Variability; Science Press. London 1991.4.1-5.12.
11. Casadei R, Parati G, Pomidossi G et al: 24-hour blood pressure monitoring: evaluation of Spacelabs 5300 monitor by comparison with intra arterial blood pressure recording in ambulant subjects; *J Hypertens* 1988, 6:797-803.
12. Edwards RC, Goldberg AD, Bannister R, Raftery EB: The infrasound blood pressure recorder, a clinical evaluation; *Lancet* 1976,2: 398-400.
13. Mc Gregor G: Diagnostic picture tests in Hypertension; Mosby-Wolff, London 1996
14. Hoobler SW: Hypertensive disease. Diagnosis and treatment; Hoeber-Harper Book, N York 1959.
15. Greene JA: Releasing the flood waters: Diuril and and the reshaping of hypertension; *Bull Hist Med* 2005 79: 749.
16. Veterans Administration Cooperative Study Group on antihypertensive Agents; Effect of treatment on morbidity in Hypertension: Results in patients with diastolic blood pressure averaging 115 through 129 mmHg; *J Am Med Assoc* 1967 202:1028-34.
17. Veterans Administration Cooperative Study Group on antihypertensive Agents; Effect of treatment on morbidity in Hypertension: Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mmHg; *J Am Med Assoc* 1970 203:1143-52.
18. Kaplan NM: Primary Hypertension Pathogenesis; in *Clinical Hypertension*, Lippincot Williams &Wilkins, Philadelphia 2002 56-120.
19. The Joint National Committee on detection, evaluation and Treatment of High Blood Pressure: The Fifth Report of the Joint National Committee on detection, evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC-V); *Arch Int Med* 1993, 153:154-83.

20. The Joint National Committee on detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: The Sixth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure; NHI Publ 1997.
21. The Joint National Committee on detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: The Seventh Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure; Hypertension 2003;42:1206-52.
22. Who Technical Report Series 862: Hypertension Control: Report of a WHO Expert Committee; WHO Geneve 1996.
23. Guidelines Subcommittee: World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension; J Hypertens 1999 17:151-83.
24. World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. J Hypertens. 2003; 21:1983- 92.
25. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, Mc Innes GT, Potter HF et al: British Hypertension Society Guidelines: Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004-BHS. J Human Hypertens 2004 18:139-85
26. British Hypertension Society: NICE Clinical Guidelines 18: Hypertension, Management of primary hypertension in adult sin primary care; partial update; Royal college of Physician, 2006.
27. Guidelines Committee: 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension; J Hypertens 2003 21:1011-53.
28. The Task Force for the management of arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology: 2007 Guidelines for the Mangement of Arterial Hypertension; J Hypertens 2007 25: 1105-87
29. Heart Foundation: Hypertension Management Guide for doctors; 2004, Heartside www.heartfoundation.com.au
30. Heart Foundation: Guide to Management of Hypertension 2008; Assessing and managing raised blood pressure in adults; available from www.heartfoundation.org.au
31. Anonymus: Ringkasan Eksekutif Penanggulangan Hipertensi 2007; Perhimpunan Hipertensi Indonesia (Ina SH) Jakarta, 2007.