



Akreditasi PB IDI-2 SKP

Tatalaksana Farmakologi Hipertensi pada Hiperaldosteronisme Primer

I Gede Yasa Asmara

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

ABSTRAK

Hipertensi secara umum menurut etiologinya dibagi menjadi primer dan sekunder. Hiperaldosteronisme primer merupakan salah satu penyebab hipertensi sekunder yang memiliki terapi spesifik dan dapat disembuhkan. Hiperaldosteronisme primer berdampak 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 skrining, tes konfirmasi, dan analisis subtype. Tatalaksana meliputi non-farmakologi, medikamentosa, dan pembedahan. Obat golongan antagonis mineralokortikoid seperti spironolakton dan eplerenon merupakan pilihan utama untuk hiperaldosteronisme primer.

Kata kunci: Hiperaldosteronisme primer, hipertensi, patofisiologi, tatalaksana

ABSTRACT

Based on its etiology, hypertension can be subdivided into primary and secondary. Primary hyperaldosteronism is secondary hypertension with specific treatment and may be curable. 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, a confirmatory test, and subtype evaluation. 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: Hypertension, management, pathophysiology, primary hyperaldosteronism,

PENDAHULUAN

Sekitar 10-25% populasi umum menderita 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: A (*Accuracy, Apnea, Aldosteronism*), B (*Bruits, Bad Kidney*), C (*Catecholamines, Coarctation, Cushing syndrome*), D (*Drugs, Diet*), dan E (*Erythropoetin, Endocrine disorders*).³ Hiperaldosteronisme primer (HP) merupakan salah satu penyebab hipertensi sekunder yang memiliki terapi spesifik dan dapat 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} Insidens 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.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 HP berkaitan dengan berbagai komplikasi kardiovaskuler, ginjal, otak, dan metabolik antara lain hipertensi, hipertrofi ventrikel kiri, infark miokard, fibrilasi atrium, *stroke*, mikroalbuminuria, kista ginjal, sindrom metabolik, gangguan toleransi glukosa, dan diabetes melitus.¹³ Hipertensi pada HP disebabkan 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. 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, hipokalemi, dan alkalosis metabolik.⁷ Hiperaldosteronisme primer dapat disebabkan oleh produksi aldosteron 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 11 β hidroksisteroid dehidrogenase 2, enzim yang memetabolisme glukokortikoid secara selektif menjadi metabolit yang inaktif. Hal ini yang menyebabkan aldosteron mampu mengaktifkan 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 volume ventrikel kiri, penurunan fungsi diastolik, penurunan sensitivitas baroreseptor, dan peningkatan risiko infark miokard pada pasien hipertensi primer.¹² Sekresi hormon aldosteron secara fisiologis mengikuti irama sirkadian, kadar

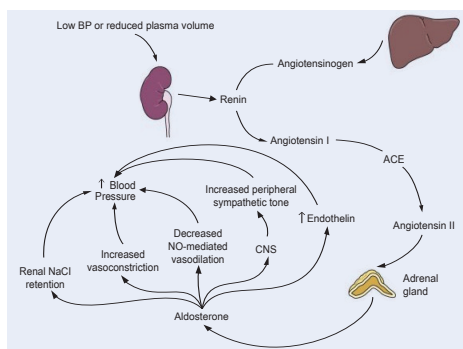
puncak pada pagi hari menjelang siang dapat mencapai 50% lebih tinggi dari kadar serum rata-rata.¹⁴

Terjadinya hipertensi pada HP tidak melalui sistem renin angiotensin aldosteron karena pada kasus adenoma adrenal terdapat hipersekresi aldosteron yang independen terhadap sistem tersebut.¹⁵ Namun, pada sebagian kasus HP yang ko-insidens dengan hipertensi primer bisa terjadi aktivasi sistem renin angiotensin.¹⁶ Produk akhir sistem renin angiotensin adalah angiotensin II yang selanjutnya mengaktifkan korteks adrenal untuk memproduksi aldosteron.^{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 gisil gliserol yang selanjutnya mengaktifkan protein kinase C yang tergantung kalsium. Protein ini kemudian meningkatkan produksi aldosteron. Proses kedua merangsang pelepasan aldosteron lebih lambat dibandingkan dengan proses pertama.¹⁷

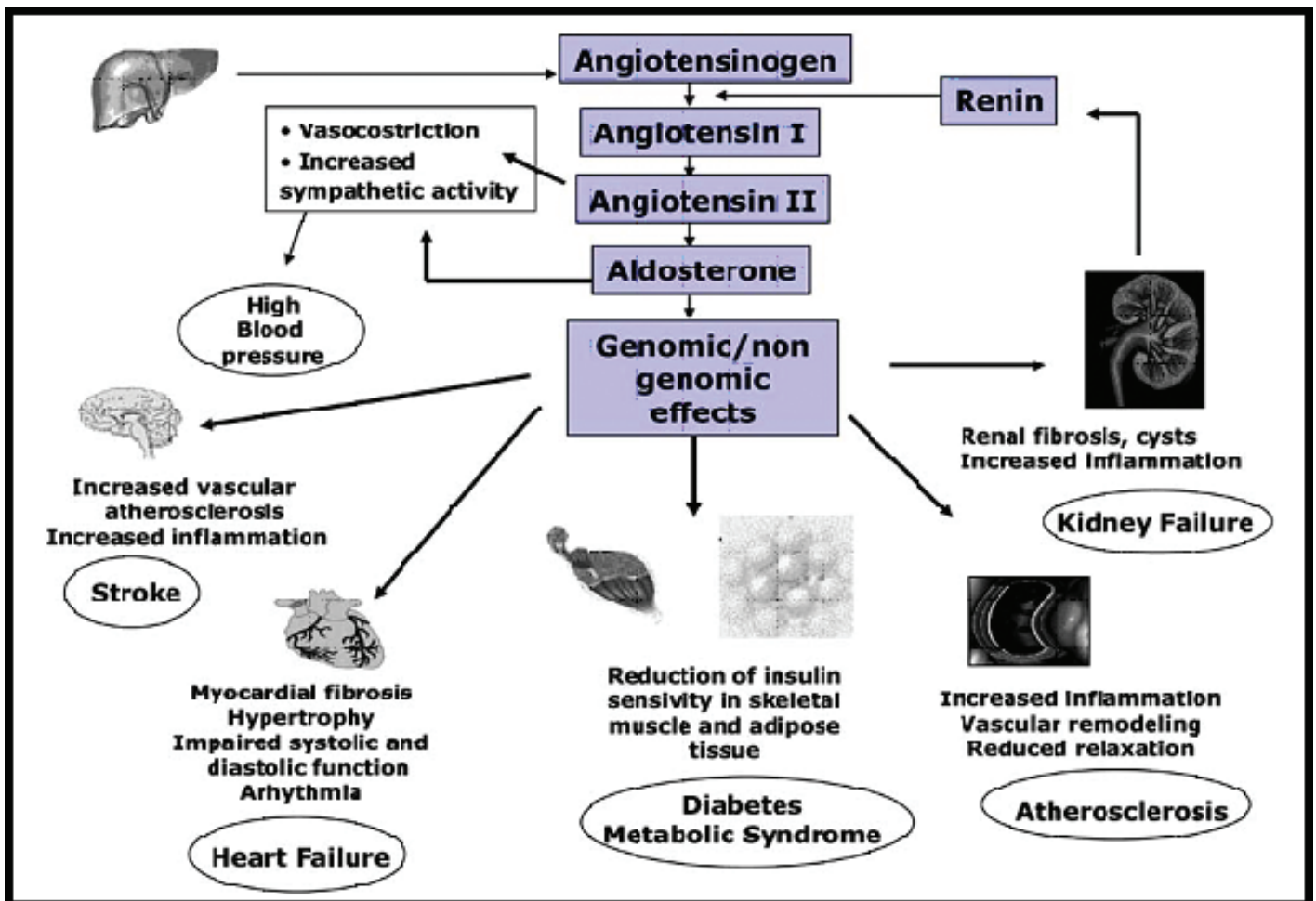
Ada beberapa mekanisme aldosteron menyebabkan hipertensi pada pasien HP (**Gambar 1**). **Pertama**, aldosteron merangsang retensi natrium klorida di ginjal melalui peningkatan ekspresi ko-transporter natrium klorida yang sensitif tiazid di tubulus kontortus distalis, *Epithelial Natrium Channel (EnaC)* 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 dan 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 **Kedua**, aldosteron meningkatkan tekanan darah melalui terjadinya hipokalemi dan gangguan ginjal. Peningkatan reabsorpsi natrium akan meningkatkan sekresi kalium. Selain itu, aldosteron juga meningkatkan ambilan kalium oleh sel melalui stimulasi *NaK-ATPase*, sehingga makin menurunkan kadar kalium ekstraseluler. Kadar kalium rendah merupakan faktor predisposisi hipertensi pada penderita HP.¹⁴ Mekanisme kerusakan ginjal akibat aldosteron belum jelas tetapi dikatakan gangguan fungsional lebih berat 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

Ketiga, aldosteron mampu meningkatkan tonus basal dan reaktivitas pembuluh darah terhadap vasokonstriktor seperti norepinefrin, epinefrin, 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 denucleotide phosphate (NADPH)*.⁹ 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, kardiomyosit, dan adiposit. Studi eksperimental menunjukkan



Gambar 1. Efek aldosteron terhadap tekanan darah¹⁴



Gambar 2. Efek HP pada multiorgan¹³

bahwa aktivitas profibrotik aldosteron muncul jika asupan natrium tinggi.²⁰ Asupan natrium berlebihan ikut berperan dalam patogenesis hipertensi. Suatu studi populasi besar menunjukkan adanya korelasi signifikan antara jumlah asupan natrium dan 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 mengganggu 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}

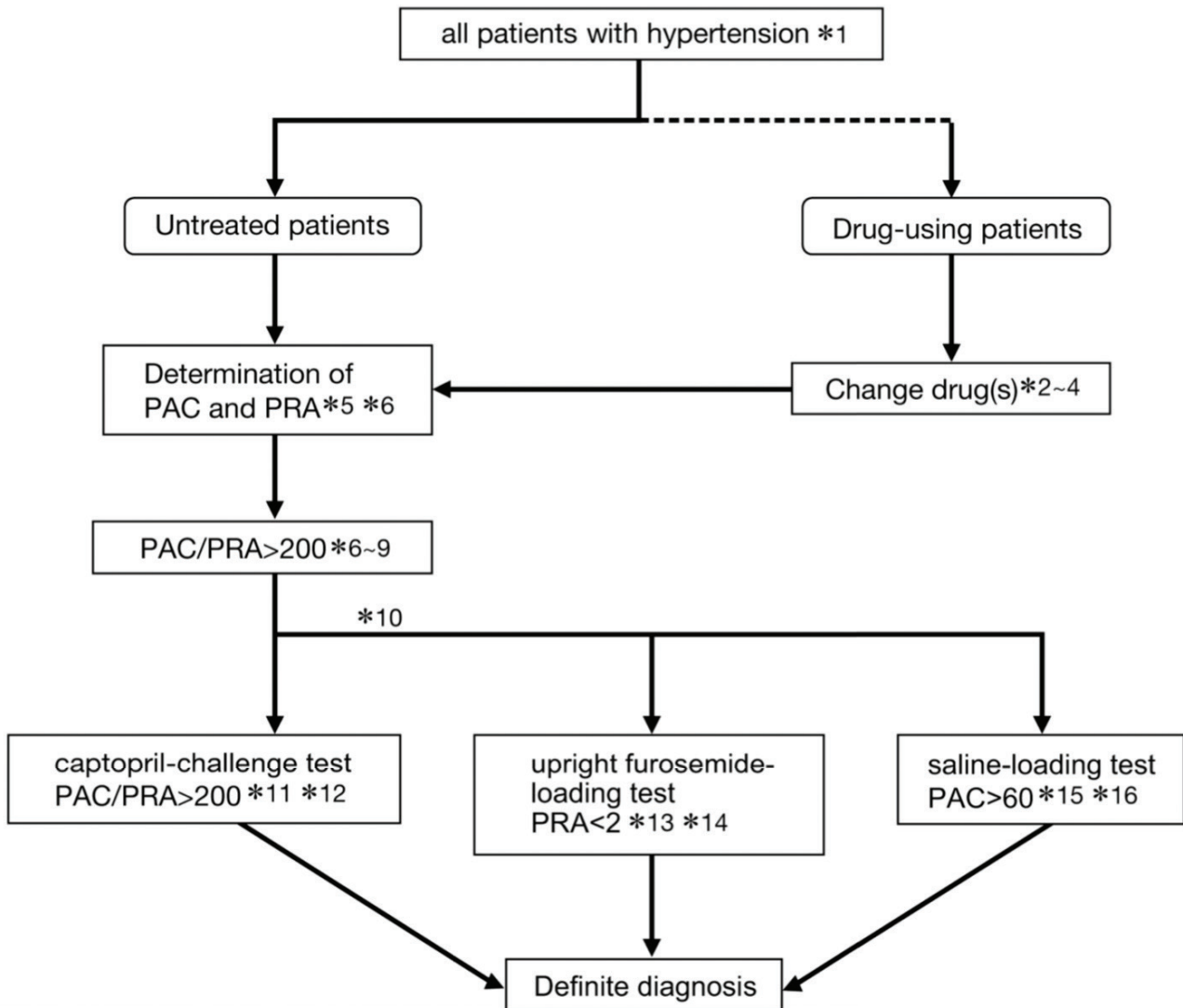
Peran aldosteron pada gangguan glukometabolik juga masih belum jelas; diduga melalui mekanisme penurunan jumlah reseptor insulin dan penurunan afinitasnya terhadap sel lemak, sehingga menyebabkan resistensi insulin.¹⁸ Pelepasan insulin oleh pankreas juga dapat terganggu akibat efek langsung aldosteron 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, polidipsia, poliuria, nokturia, atau kombinasinya. Adanya hipokalemi memiliki sensitivitas, spesifisitas, dan nilai prediktif positif rendah untuk diagnosis HP.⁵ Derajat hipertensi biasanya sedang sampai berat, bahkan hipertensi resisten dengan komplikasi *stroke*, fibrilasi atrium, hipertrofi ventrikel kiri, dan infark miokard.²⁴ Algoritma diagnosis HP dapat dilihat pada gambar 3.²⁵

Beberapa kondisi dapat mengarah ke diagnosis HP, yaitu penderita hipertensi dan hipokalemi, penderita hipertensi resisten, hipertensi berat, penderita hipertensi dengan massa kelenjar adrenal, dan pasien hipertensi usia muda (< 40 tahun) serta riwayat keluarga HP.^{5,7,24} Panduan menyarankan skrining menggunakan pemeriksaan kadar aldosteron plasma (*plasma aldosterone concentration/PAC*) dengan satuan pg/mL dan aktivitas renin plasma (*plasma renin activity/PRA*) dengan satuan ng/mL/jam serta menghitung



Gambar 3. Algoritma diagnosis HP²⁵

Keterangan gambar 3:

- *1. Prosedur penapisan untuk mengeksklusi hipertensi sekunder seperti hipertensi parenkim ginjal, hipertensi renovaskuler, hipertensi endokrin, koarktasio aorta, kompresi pembuluh darah batang otak, sindrom *sleep apnea*, dan *drug-induced hypertension*.
- *2. Obat diganti menjadi no *3 tergantung derajat hipertensinya.
- *3. Obat-obat berikut dapat digunakan untuk terapi: *budralazine*, *alfa-blocker: doxazosine*, dll, antagonis kalsium: manipidin, nifedipin, amlodipin, dll.
- *4. Bila tekanan darah tidak terkontrol dengan obat dari 3 golongan berbeda, penambahan golongan ARBs atau penghambat ACE dapat dipertimbangkan.
- *5. Sampel darah diambil setelah penderita duduk selama 15 menit (posisi tidur 30 menit juga masih direkomendasikan).
- *6. Sampel darah diambil pada pagi hari, sebab kadar PAC menurun pada siang sore hari.
- *7. Positif palsu dapat terjadi pada usia lanjut. Hati-hati dalam interpretasi hasil pada pasien dengan gangguan ginjal, gagal ginjal, atau hemodialisis.
- *8. Interpretasi masih dapat dilakukan pada penderita hipertensi berat yang menggunakan ARBs atau penghambat ACE.
- *9. Bila tidak menggunakan PRA, melainkan *active renin concentration* (ARC: pg/mL), rasio PAC/ARC >40 dikatakan positif.
- *10. Pemeriksaan berikut dilakukan setelah kondisi hipokalemia dikoreksi. Berdasarkan panduan JSH 2009, pembatasan asupan garam harus menjadi perhatian karena dapat menurunkan ARR akibat peningkatan PRA.
- *11. Perhatian khusus terhadap risiko syok akibat captopril pada pasien dengan angioedema atau hipertensi renovaskuler.
- *12. *Captopril-challenge test*.
- *13. Tes ini harus dihindari pada pasien risiko tinggi kejadian serebrovasuler dan aritmia.
- *14. *Upright furosemide-loading test*.
- *15. Tes ini harus dihindari pada pasien dengan penurunan fungsi jantung dan dugaan gagal jantung.
- *16. *Saline-loading test*.



rasio PAC/PRA (ARR).²⁵ Teknik pengukuran PRA menggunakan *radioimmunoassay* (RIA). Setelah kadar angiotensin I diketahui, kadar PRA dihitung menggunakan rumus (kadar Ang-I pada suhu 37°C - kadar Ang-I pada suhu 0°C) dibagi waktu inkubasi dalam jam, dikalikan 1,11.²⁶

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 untuk diagnosis adalah rasio PAC:PRA (*aldosterone renin ratio*/ARR) dengan 93% sensitif.¹⁰ Tes ini dikatakan bermakna bila ARR > 200. Apabila pasien sedang mengonsumsi obat antihipertensi yang mempengaruhi sistem renin angiotensin, maka obat harus diganti terlebih dahulu. Obat antagonis mineralokortikoid harus dihentikan setidaknya 6 minggu dan *beta blocker* harus dihentikan setidaknya 2 minggu sebelum tes dilakukan.²⁴ Perlu diketahui bahwa tes PAC:PRA hanyalah tes skrining, hasil 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**.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 *captopril* sebagai tes konfirmasi dapat meningkatkan kemampuan diskriminasi karena memiliki spesifisitas tinggi dan nilai positif palsu rendah. Tahap diagnosis terakhir adalah penentuan subtipe. Tahap ini penting karena akan menentukan indikasi pembedahan pada manajemen HP. Untuk itu dilakukan 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%.⁴⁵

Tatalaksana Hipertensi pada Hiper-aldosteronisme Primer

Tujuan utama terapi hipertensi pada HP yaitu tidak saja dalam hal penurunan tekanan darah sampai normal atau kembalinya kondisi normokalemia, tetapi juga mencegah kerusakan organ target,¹³ karena reseptor mineralokortikoid terdapat pada multiorgan seperti jantung, otak, pembuluh darah, ginjal, dan kolon.²³

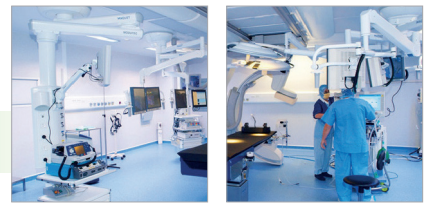
Tatalaksana hipertensi pada HP meliputi non-farmakologi, farmakologi, dan pembedahan. Terapi non-farmakologi meliputi diet rendah garam (<2,4 g natrium per hari), berat badan ideal, stop merokok, dan aktivitas fisik aerobik teratur. Saat ini belum ada studi yang membandingkan efektivitas terapi non-farmakologi pada hipertensi akibat HP.²⁴

Terapi farmakologi harus diindikasikan pada semua pasien baik yang akan menjalani pembedahan ataupun tidak.⁵ Hipertensi pada pasien HP yang diindikasikan dan sudah menjalani pembedahan sering kali menetap setelah operasi diduga karena 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 dengan paparan aldosteron sudah terlalu lama telah menimbulkan kerusakan organ target, sehingga tidak bisa dipulihkan dengan 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, dapat dinaikkan menjadi maksimal 400 mg/hari. Efek samping spironolakton meliputi ginekomastia, disfungsi ereksi, penurunan libido pada laki-laki, dan gangguan menstruasi pada wanita. Ginekomastia dilaporkan pada 6,9% laki-laki yang menggunakan dosis 50 mg spironolakton dan 52% yang menggunakan dosis 150 mg/hr.^{5,7}

Tabel. Tes konfirmasi¹⁴

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, indetermin	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



Eplerenon merupakan hasil penggantian gugus 17α *thoacetyl* dari spironolakton dengan gugus karbometoksil, sehingga obat baru ini memiliki afinitas lebih tinggi terhadap reseptor aldosteron daripada terhadap reseptor steroid.^{13,27} Afinitas eplerenon terhadap reseptor progesteron dan androgen 500 kali lebih rendah dibandingkan 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 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, itraconazol) atau diuretik hemat kalium lain. Efek samping obat ini yaitu pusing, nyeri kepala, lemah, diare, hipertrigliseridemia, dan peningkatan transaminase.²⁴ Pemantauan kadar kalium dan kreatinin wajib dilakukan. 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 mempunyai kontraindikasi atau intoleransi terhadap 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}

Jika tekanan darah belum terkontrol dengan pemberian antagonis reseptor mineralokortikoid dan/ atau amilorid maka obat lini ketiga dapat diberikan, yaitu obat antihipertensi lain: 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. Setelah itu, terdapat studi *Randomized Aldactone Evaluation Study* (RALES)²⁸ untuk spironolakton dan *Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy Survival Study* (EPHESUS)²⁹ untuk eplerenon yang menunjukkan bahwa kedua obat ini tidak hanya dapat menurunkan angka hipertensi, tetapi juga angka kesakitan dan kematian kardiovaskuler. Sejak saat itu diyakini bahwa antagonis reseptor mineralokortikoid juga memiliki efek pada organ lain selain ginjal.^{7,9,27} Spironolakton dapat meningkatkan aktivitas nitrit oksida endotel 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 *intracellular adhesion molecule-1* (ICAM-1). Fibrosis jantung yang diinduksi oleh aldosteron pada diet tinggi garam merupakan proses sekunder akibat respons sitokin pembuluh darah, kerusakan inflamasi, dan perubahan nekrosis. Proses fibrosis ini juga tidak tergantung pada aktivasi reseptor

angiotensin I.^{6,27} Efek antifibrosis spironolakton terbukti dari penelitian pada pasien gagal jantung; 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 antagonis reseptor mineralokortikoid dapat mencegah terjadinya hipertensi yang diinduksi infus aldosteron perifer, tetapi tidak dapat mencegah terjadinya hipertrofi ventrikel kiri dan fibrosis.¹²

Ringkasan

Hiperaldosteronisme primer adalah bentuk hipertensi sekunder yang paling sering ditemukan. Patofisiologi hipertensi pada HP sangat ditentukan oleh peran sentral hormon aldosteron yang memiliki efek pada berbagai organ seperti 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 hipertensi. Anamnesis cermat mengenai faktor risiko, pemeriksaan fisik didasarkan pada patofisiologi, serta pemeriksaan penunjang bertahap dan rasional diharapkan lebih memudahkan klinisi dalam mendiagnosis HP. Antagonis reseptor mineralokortikoid merupakan *drug of choice* hipertensi pada HP. Peningkatan deteksi dini HP akan lebih mengoptimalkan pemberian antihipertensi dan mungkin dapat menurunkan biaya pengobatan sekaligus mengurangi efek samping.

DAFTAR PUSTAKA

1. Stewart PM. Mineralocorticoid hypertension. *Lancet*. 1999;353:1341-7
2. Rahajeng E, Tuminah S. Prevalensi hipertensi dan determinannya di Indonesia. *Maj Kedokt Indon*. 2009;59(12):580-7
3. Onusko E. Diagnosing secondary hypertension. *Am Fam Phys*. 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. *J Hum Hypertens*. 2006;20:482-9.
5. Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, 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):3266-81
6. Takeda Y. Effects of eplerenone, a selective mineralocorticoid receptor antagonist, on clinical and experimental salt-sensitive hypertension. *Hypertens Res*. 2009;32:321-4
7. Mattsson C, Young Jr WF. Primary aldosteronism: Diagnostic and treatment strategies. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006;2:198-208
8. Calhoun DA. Aldosteronism and hypertension. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006; 1:1039-45
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*. 2009;150(11):776-83



10. Foo R, O'Shaughnessy KM, Brown MJ. Hyperaldosteronism: Recent concepts, diagnosis, and management. *Postgrad Med J.* 2001;77:639-44
11. Funder JW. The role of aldosterone and mineralocorticoid receptors in cardiovascular disease. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2007;7(3):151-57
12. Stowasser M. New perspectives on the role of aldosterone excess in cardiovascular disease. *Clin Experiment Pharmacol Physiol.* 2001;28:783-91
13. Giacchetti G, Turchi F, Boscaro M, Ronconi V. Management of primary aldosteronism: Its complications and their outcomes after treatment. *Curr Vasc Pharmacol.* 2009;7:244-9
14. Weiner ID, Wingo CS. Endocrine causes of hypertension-Aldosterone. In: Floege J, Johnson RJ, Feehally J, editors. *Comprehensive clinical nephrology.* 4th Ed. Elsevier Saunders. Missouri; 2010.
15. Kline GA, Prebtani APH, Leung AA, Schiffrin EL. Primary aldosteronism: A common cause of resistant hypertension. *Canad Med Assoc J.* 2017;189:773-8
16. Stowasser M. Update in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol 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. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2016;25(1):16-21
19. Leenen FHH. Actions of circulating angiotensin II and aldosterone in the brain contributing to hypertension. *Am J Hypertens.* 2014;27(8):1024-32
20. Li J, Zhang S, Ren M, Wen Y, Yan L, Cheng H. High-sodium intake aggravates myocardial injuries induced by aldosterone via oxidative stress in Sprague-Dawley rats. *Acta Pharmacol 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. *Ann Global Health.* 2016;82(2):234-42
22. Pimenta E, Calhoun DA. Primary aldosteronism: Diagnosis and treatment. *The J Clin Hypertens.* 2006;8:887-93
23. Young Jr WF. Minireview: Primary aldosteronism - changing concepts in diagnosis and treatment. *Endocrinol.* 2003; 144(6):2208-13
24. Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of syndrome. *Clin Endocrinol.* 2007;66:607-18
25. Nishikawa T, Omura M, Satoh F, Shibata H, Takahashi K, Tamura N, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary aldosteronism – The Japan Endocrine Society 2009 -. *Endocrine J.* 2011;58(9):711-21
26. 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. *Clin Chemist.* 2009;55:867-77
27. Ling LF, Chai P. Eplerenone a review. *Med Progr.* 2007;6:291-6
28. The RALES Investigators. Effectiveness of Spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure (The Randomized Aldactone Evaluation Study [RALES]). *Am J Cardiol.* 1996;78(8):902-7
29. Pitt B, Williams G, Remme W, Martinez F, Lopez-Sendon J, Zannad F, et al. The EPHEsus trial: Eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. *Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study.* *Cardiovasc Drugs Ther.* 2001; 15(1):79-87