

Gambaran Deskriptif Efek Terapi Kombinasi Dua Obat Antihipertensi Pada Pasien Hemodialisis di Yogyakarta

Descriptive Overview Effect of Treatment Combination Two Antihypertensive Drugs on Hemodialysis Patients in Yogyakarta

Meta Kartika Untari¹, Agung Endro Nugroho², Freddie Irijanto³

¹Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi

²Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

³Instalasi Hemodialisis RS Akademik UGM

ABSTRAK

Hipertensi adalah penyakit pembuluh perifer yang dialami oleh pasien penyakit ginjal kronik sebagai konsekuensi kerusakan secara progresif pada fungsi ginjal. Target kontrol tekanan darah predialisis adalah <140/90 mmHg. Target tersebut sulit dicapai sehingga diperlukan kombinasi terapi antihipertensi. Pemberian kombinasi dua antihipertensi bertujuan untuk mengetahui efek terapi berupa penurunan tekanan darah dua obat antihipertensi pada pasien hemodialisis.

Metode yang digunakan adalah kohort retrospektif dan termasuk observasional analitik secara berpasangan. Kriteria inklusinya berupa pasien dewasa berusia ≥ 18 tahun, didiagnosa penyakit ginjal kronik yang menjalani hemodialisis, dan tekanan darah prehemodialisis $\geq 140/90$ mmHg. Pengambilan data dilakukan di Instalasi Hemodialisis di RS Akademik UGM, RSUD Sleman, dan RSAU dr. S. Hardjolukito Yogyakarta selama bulan April-Juni 2014 dengan melihat profil tekanan darah pada rekam medik.

Hasil observasi yaitu subyek sebanyak 24 pasien hemodialisis, pria sebanyak 14 pasien (58,3%), berusia rata-rata 46,12 tahun, usia termuda adalah 23 tahun dan tertua 61 tahun, menjalani hemodialisis 2 kali/minggu (91,7%), memiliki beberapa komorbid, dengan komorbid terbanyak adalah diabetes melitus (25%). Pasien yang mengalami penurunan tekanan darah sesudah diberi kombinasi 2 antihipertensi sebanyak 8 pasien (33,33%). Hasil pengujian statistik terhadap tekanan darah sistolik menunjukkan signifikansi 0,168 ($> 0,05$) dan tekanan darah diastolik 0,773 ($> 0,05$). Tidak terdapat pasien yang dapat mencapai target tekanan darah <140/90 mmHg. Penambahan kombinasi antihipertensi akan memberikan penurunan tekanan darah yang lebih baik.

Kata Kunci: Penyakit ginjal kronik, hemodialisis, tekanan darah, antihipertensi, tekanan darah sistolik

ABSTRACT

Hypertension is a peripheral vascular disease experienced by patients with chronic kidney disease as a consequence of progressive damage to the kidney function. Target predialysis blood pressure control is <140/90 mmHg. The target is difficult to achieve so that the necessary combination antihypertensive therapy. Giving a combination of two antihypertensive therapy aims to determine the effect of a decrease in blood pressure two antihypertensive drugs in patients on hemodialysis.

The method was performed using a retrospective cohort and included observational analytic in pairs. The inclusion criteria in the form of adult patients aged ≥ 18 years, was diagnosed with chronic kidney disease undergoing hemodialysis, and blood pressure prehemodialysis $\geq 140 / 90$ mmHg. Data were collected in Hemodialysis Installation UGM Academic Hospital, Hospital Sleman, and RSAU dr. S. Hardjolukito Yogyakarta during the months of April to June 2014 with a view blood pressure profile in the medical record.

The results of observation of the subjects were 24 patients on hemodialysis, the man many as 14 patients (58.3%), mean age was 46.12 years old, the youngest is 23 years old and the oldest 61 years, undergoing hemodialysis 2 times / week (91.7%), have several comorbidities, with comorbid most are diabetes mellitus (25%). Patients who experience a decrease in blood pressure after a given combination of two antihypertensive much as 8 patients (33.33%). Statistical tests for systolic blood pressure showed significance 0.168 (> 0.05) and diastolic blood pressure of 0.773 (> 0.05). There are patients who can not achieve the target blood pressure of <140/90 mmHg. The addition of antihypertensive combination will provide a decrease in blood pressure better.

Keywords: chronic kidney disease, hemodialysis, blood pressure, hypertension, systolic blood pressure

PENDAHULUAN

Penyakit ginjal kronik merupakan proses patofisiologi dengan etiologi beragam yang

mengakibatkan penurunan fungsi ginjal secara progresif dan umumnya berakhir dengan gagal ginjal (Suwitra, 2006). Pasien dewasa sebanyak

26 juta orang mengalami penyakit ginjal kronik (PGK) di Amerika Serikat dan jutaan pasien memiliki faktor risiko yang lain. Faktor risiko yang paling berpengaruh terhadap penyakit ginjal kronik adalah hipertensi (*National Kidney Foundation*, 2013). Hipertensi merupakan penyebab terjadinya penyakit ginjal dan juga merupakan faktor pemicu. Pasien penyakit ginjal tahap akhir umumnya memiliki komplikasi hipertensi, sekitar 50 - 60% pasien mengalami hipertensi dengan tekanan darah predialisis >150/90 mmHg (Hudson, 2008).

Target kontrol tekanan darah pada pasien penyakit ginjal tahap akhir yang menjalani dialisis yang disarankan oleh NKF-KDOQI *guidelines* (2005) adalah harus mencapai <140/90 mmHg dan untuk postdialisisnya adalah <130/80 mmHg. Caskey *et al.* (2011) menyebutkan pada *Annual Report* yang berjudul profil tekanan darah pasien yang menerima terapi penggantian ginjal di Inggris, Wales dan Irlandia Utara pada tahun 2010 bahwa hanya terdapat 26,7% pasien yang menjalani peritonial dialisis dengan tekanan darah postdialisis <130/80 mmHg dan 27,7% pasien yang menerima transplantasi dengan tekanan darah <130/80 mmHg. Prevalensi hipertensi pada 2535 pasien hemodialisis dari 69 unit dialisis di Amerika Serikat sebanyak 86% dan hanya 30% pasien yang tekanan darahnya terkontrol dengan baik menggunakan obat antihipertensi (Agarwal, 2006). Target kontrol tekanan darah tersebut sulit dicapai sehingga memerlukan tambahan kombinasi terapi antihipertensi untuk membantu mengontrol tekanan darah pasien penyakit ginjal kronik, di samping perubahan gaya hidup dan diet natrium (*National Kidney Foundation*, 2005).

Sebagian besar pasien hipertensi yang menjalani hemodialisis memerlukan kombinasi beberapa obat antihipertensi untuk mengontrol tekanan darah yang adekuat (Hörl dan Hörl, 2004). Salah satu strategi terapi untuk mengatasi hipertensi pada pasien penyakit ginjal kronik yang menjalani hemodialisis dengan cara pemilihan obat-obat antihipertensi yang diberikan secara individual berdasarkan ada atau tidaknya

penyakit penyerta pasien (Hudson, 2008; Prasad *et al.* 2009). Mancina *et al.* (2013) merekomendasikan kombinasi terapi antihipertensi yang diperlukan untuk mencapai target tekanan darah pada pasien hipertensi dengan gangguan ginjal yaitu dengan mengkombinasi obat penghambat sistem renin angiotensin dengan obat antihipertensi lainnya.

Golongan obat antihipertensi yang tersedia dan efektif dalam mengendalikan hipertensi pada pasien hemodialisis antara lain adalah *angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor*, *calcium channel blockers*, *angiotensin receptor blockers* dan *beta blockers*. *Angiotensin converting enzyme inhibitor* atau *angiotensin receptor blockers* merupakan antihipertensi pilihan utama pada penyakit ginjal kronik (Inrig, 2010). *Calcium channel blockers* (CCB) merupakan golongan obat antihipertensi yang paling banyak diresepkan pada pasien hemodialisis (Malliaru, 2007).

METODE PENELITIAN

Bahan

Bahan digunakan adalah rekam medis dan data laboratorium pasien di RS Akademik UGM, RSUD Sleman, dan RSAU dr. S. Hardjolukito, Yogyakarta.

Alat

Lembar pengumpul data yang berisi data karakteristik pasien, data penggunaan obat, dan hasil laboratorium.

Cara Kerja

Pengambilan data dengan menggunakan metode kohort retrospektif dan observasional analitik secara berpasangan. Pengambilan data dilakukan dengan menelusuri data rekam medis dan laboratorium pasien-pasien yang menjalani hemodialisis rutin dan didiagnosa hipertensi dengan tekanan darah prehemodialisis >150/90 mmHg. Kriteria inklusinya adalah berusia ≥ 18 tahun dan mendapatkan obat antihipertensi dengan kombinasi 2 antihipertensi (*ACE inhibitor/ARB* dan CCB). Pengambilan data dilakukan di instalasi hemodialisis di RS Akademik UGM atau RSUD Sleman atau RSAU dr. S. Hardjolukito, Yogyakarta.

Analisis Data

Analisis deskriptif dilakukan untuk mengetahui karakteristik umum pasien hemodialisis. Efektivitas antihipertensi dinilai dengan membandingkan selisih tekanan darah sesudah diberi kombinasi 2 antihipertensi dengan tekanan darah awal sebelum diberi obat dengan cara melakukan analisis statistik menggunakan uji t berpasangan.

Karakteristik Pasien Hemodialisis

Subyek yang diambil sebanyak 24 pasien hemodialisis, pria (58,3%), berusia rata-rata 46,12 tahun, usia termuda adalah 23 tahun dan tertua 61 tahun, menjalani hemodialisis 2 kali/minggu (91,7%), memiliki beberapa komorbid, dengan komorbid terbanyak adalah diabetes melitus (25%). Pasien hemodialisis mempunyai hasil pemeriksaan laboratorium yang meliputi kadar natrium rata-rata 36,08 mmol/L, kadar kalium rata-rata 4,81 mmol/L, kadar klorida rata-rata 104,2 mmol/L, kadar kalsium rata-rata 7,94 mmol/L, kadar fosfat rata-rata 5,67mmol/L, kadar kreatinin rata-rata 9,12 mg/dL, kadar ureum rata-rata 103,32 mg/dL, kadar hemoglobin

rata-rata 9,91 g/dL, kadar gula darah sewaktu rata-rata 115,79 g/dL. Karakteristik umum pasien hemodialisis ini dapat dilihat pada Tabel 1.

Profil Pengobatan Pasien Hemodialisis

Pasien hemodialisis umumnya menerima beberapa obat yaitu antihipertensi, vitamin, asam folat, CaCO_3 , eritropoitin, antidiabetes, antibiotik dan kortikosteroid. Kombinasi antihipertensi yang diresepkan untuk pasien hemodialisis adalah ARB dan CCB dihidropiridin (50%). Pasien hemodialisis yang diresepkan vitamin sebanyak 12 pasien, selain itu semua pasien juga diresepkan asam folat dan CaCO_3 . Terdapat 4 pasien menerima eritropoitin untuk mengobati anemia, Pasien hemodialisis yang memiliki komorbid diabetes melitus sebanyak 3 orang menerima insulin dan 3 orang menerima glimepirid. Pasien hemodialisis dengan komorbid bronkopneumonia sebanyak 1 orang menerima antibiotik ceftriaxone dan ciprofloxacin sedangkan pasien yang memiliki komorbid ISK menerima antibiotik cefixime. Profil lengkap pengobatan pada pasien hemodialisis dirangkum dalam Tabel 2.

Tabel 1. Karakteristik Pasien Penyakit Ginjal Kronik yang Menjalani Hemodialisis

Karakteristik	N (%)	Rerata \pm SD
Jenis kelamin		
- Pria	14 (58,3)	
- Wanita	10 (41,7)	
Kelompok usia		
- 20-40	6 (25)	
- 41-60	17 (70,8)	
- 6	1 (4,2)	
Frekuensi hemodialisis		
- 1 kali/minggu	2 (8,3)	
- 2 kali/minggu	22 (91,7)	
Komorbid		
- Diabetes Melitus tipe 2	6 (25)	
- Penyakit jantung	5 (20,8)	
- Bronkopneumonia	1 (4,2)	
- ISK	1 (4,2)	
Hasil laboratorium		
- Natrium		36,08 \pm 5,05
- Kalium		4,81 \pm 1,06
- Klorida		104,2 \pm 4,94
- Kalsium		7,94 \pm 1,25
- Fosfat		5,67 \pm 1,78
- Kreatinin		9,12 \pm 4,12
- Ureum		103,32 \pm 48,48
- Hemoglobin		9,91 \pm 2,23
- Gula darah sewaktu		115,79 \pm 40,78

Efektivitas Antihipertensi

Efektivitas antihipertensi dilihat dari perubahan tekanan darah pasien terhadap pemberian terapi. Tekanan darah sistolik menjadi target utama yang dipantau daripada tekanan darah diastolik karena adanya faktor pengendalian tekanan darah sistolik lebih sulit dibandingkan dengan pengendalian tekanan darah diastolik.

Pemberian kombinasi antihipertensi pada pasien hemodialisis tidak selalu memperlihatkan respon yang positif. Tekanan darah pada pasien penyakit ginjal kronik sering tidak terkendali secara baik bahkan tidak menurun kearah normotensif seperti yang diharapkan meskipun dengan kombinasi terapi antihipertensi. Subyek pada data ini menunjukkan sebagian besar pasien mengalami peningkatan tekanan darah sistolik sesudah diberi kombinasi 2 antihipertensi yaitu sebanyak 14 pasien (58,33%) dan 2 pasien menunjukkan tidak ada respon penurunan tekanan darah. Pasien yang mengalami penurunan tekanan

darah sesudah diberi kombinasi 2 antihipertensi sebanyak 8 pasien (33,33%).

Hasil pengujian statistik terhadap tekanan darah sistolik menunjukkan signifikansi 0,168 ($> 0,05$) yang artinya tidak menunjukkan penurunan tekanan darah sistolik yang signifikan setelah mendapat kombinasi 2 antihipertensi. Hasil pengujian statistik terhadap tekanan darah diastolik menunjukkan signifikansi 0,773 ($>0,05$) yang artinya tidak menunjukkan penurunan tekanan darah diastolik yang signifikan antara sesudah diberi kombinasi 2 antihipertensi dibandingkan sebelum diberi obat. Hasil analisis parametrik perbandingan tekanan darah sesudah diberi kombinasi 2 antihipertensi dibandingkan sesudah diberi kombinasi 3 antihipertensi dapat dilihat pada Tabel 3.

Penelitian yang dilakukan Cappuccio *et al.* (1993) pada pasien hipertensi esensial menyebutkan adanya efek penurunan tekanan darah yang signifikan pada pemberian kombinasi amlodipin dan lisinopril

Tabel 2. Profil pengobatan yang digunakan pada pasien hipertensi dengan penyakit ginjal kronik yang menjalani hemodialisis rutin di beberapa rumah sakit di Yogyakarta

No	Kelas Terapi	Jumlah Kejadian
1	Antihipertensi	
	-ACEI dan CCB	12
	-ARB dan CCB	12
2	Vitamin	12
3	Asam folat	24
4	CaCO ₃	24
5	Eritropoetin	4
6	Antidiabetes	
	-Insulin	3
	-Sulfonilurea	3
7	Antibiotik	
	-Sefalosporin generasi III	1
	-Fluorokuinolon	1
8	Kortikosteroid	2

Keterangan :

ACEI : Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor, meliputi lisinopril dan kaptopril
 ARB : *Angiotensin Receptor Blocker*, meliputi irbesartan, valsartan dan telmisartan
 CCB : *Calcium Channel Blocker*, meliputi amlodipin

Tabel 3. Hasil analisis parametrik perbandingan tekanan darah sesudah diberi kombinasi 2 antihipertensi

Variabel	n	Rata-rata±SD	p*
TDS sebelum diberi kombinasi 2 antihipertensi	24	162,5±17,258	
TDS sesudah diberi kombinasi 2 antihipertensi	24	167,96±15,996	0,168
TDD sebelum diberi kombinasi 2 antihipertensi	24	94,83±11,526	
TDD sesudah diberi kombinasi 2 antihipertensi	24	94,04±15,049	0,773

* Diuji dengan *Paired samples test* karena data terdistribusi normal.

Keterangan :

TDS : Tekanan Darah Sistolik

TDD : Tekanan Darah Diastolik

dibandingkan penggunaan tunggal amlodipin atau lisinopril saja tetapi penurunan tekanan darah tersebut tidak tergantung pada dasar aktivitas renin, hal tersebut berbeda dengan subyek pasien hipertensi yang menjalani hemodialisis rutin dengan hasil yang didapat menunjukkan penurunan tekanan darah sesudah diberi kombinasi 2 antihipertensi hanya terjadi pada 8 pasien. Volpe dan Tocci (2012) mengatakan kombinasi antihipertensi memiliki efek yang bermanfaat karena menggabungkan obat-obat dari kelas yang berbeda dengan mekanisme aksi yang berbeda. Kombinasi antihipertensi juga dapat saling melengkapi dan memberikan efek sinergis pada tekanan darah sehingga efikasi antihipertensi meningkat, efek samping berkurang dan menurunkan risiko terkena penyakit jantung dan stroke.

Peningkatan tekanan darah sesudah diberi kombinasi ACEI/ARB dan CCB kemungkinan terjadi kegagalan penghambatan angiotensin karena angiotensin merupakan senyawa endogen pemacu vasokonstriktor yang poten. Penyebab kegagalan penurunan tekanan darah dapat disebabkan karena pasien memiliki komorbid penyakit jantung, selain itu kegagalan penurunan tekanan darah tersebut juga dapat terjadi karena sangat sulitnya mengontrol tekanan darah pada pasien hemodialisis yang disebabkan pasien hemodialisis memiliki kondisi tidak stabil secara hemodinamika dan metabolisme yang dapat mempengaruhi kondisi tekanan darah (Neff *et al.* 1971). Perubahan hemodinamika tersebut disebabkan karena adanya peningkatan angiotensin II yang merupakan hasil dari peningkatan aktivitas renin angiotensin aldosteron sehingga juga menyebabkan perubahan pada sirkulasi intrarenal (Kolesnyk *et al.* 2010). Penambahan jenis antihipertensi, penyakit penyerta, dan progres penyakit yang dialami pasien ini perlu dipertimbangkan untuk mencapai respon penurunan tekanan darah yang diharapkan.

KESIMPULAN

Pemberian kombinasi dua antihipertensi pada pasien penyakit ginjal kronik yang menjalani hemodialisis tidak memberikan penurunan tekanan darah prehemodialisis yang signifikan sehingga perlu dipertimbangkan untuk penambahan jenis antihipertensi untuk mencapai target kontrol tekanan darah <140/90 mmHg.

DAFTAR PUSTAKA

- Caskey, F., Webb, L., Pitcher, D., dan Farrington, K., 2011. Chapter 10 *Blood Pressure Profile of Prevalent Patients Receiving Renal Replacement Therapy in England, Wales and Northern Ireland in 2010: National And Centre-Specific Analyses. Nephron Clin Pract*, 120: c211.
- Hörl, M.P. dan Hörl, W.H., 2004. Drug therapy for hypertension in hemodialysis patients. *Seminars in dialysis*, 17: 288–294.
- Hudson, J.Q., 2008. Chronic Kidney Disease: Management of Complications, dalam: DiPiro, J., Talbert, R., Yee, G., Matzke, G., Wells, B., Posey, L.M. (Eds.), *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. McGraw-Hill Medical, hal. 765–791.
- Inrig, J.K., 2010. Antihypertensive Agents in Hemodialysis Patients: A Current Perspective. *Seminars in Dialysis*, 23: 290–297.
- Kolesnyk, I., Struijk, D.G., dan Dekker, F., 2010. 'Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers in Patients with Chronic Kidney Disease'. URL: <http://dare.uva.nl/document/161330>.
- Malliaru, M., 2007. The management of hypertension in hemodialysis and CAPD patients. *Hippokratia*, 11: 171–174.
- Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., Redon, J., Zanchetti, A., Böhm, M., *et al.*, 2013. ESH/ESC Guidelines For The Management of Arterial Hypertension: The Task Force For The Management of Arterial Hypertension of The European Society of Hypertension (ESH) and of The European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 34: 2159–2219.
- National Kidney Foundation, 2005. 'NKF KDOQI Guidelines'. URL: https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_cvd/guide12.htm (diakses tanggal 18/2/2014).
- National Kidney Foundation, 2013. 'The National Kidney Foundation: Kidney Disease' *About Chronic Kidney Disease*. URL: <https://www.kidney.org/kidneydisease/aboutckd.cfm> (diakses tanggal 18/2/2014).
- Neff, M.S., Kim, K.E., Persoff, M., Onesti, G., dan Swartz, C., 1971. Hemodynamics of Uremic Anemia **43**: 876–883.
- Prasad, G.R., Ruzicka, M., Burns, K.D., Tobe, S.W., dan Lebel, M., 2009. Hypertension in dialysis and kidney transplant patients. *The Canadian Journal of Cardiology*, **25**: 309–314.
- Suwitra, K., 2006. Penyakit Ginjal Kronik, dalam: *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI, Jakarta, hal. 581.
- Volpe, M. dan Tocci, G., 2012. Rationale For Triple Fixed-Dose Combination Therapy With An Angiotensin II Receptor Blocker, A Calcium Channel Blocker, and A Thiazide Diuretic. *Vascular Health and Risk Management*, **8**:371–38